

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**EPILEPSIA REFRACTÁRIA POR MALFORMAÇÕES DO
DESENVOLVIMENTO CORTICAL**

ESTUDO DESCRITIVO DE 4 CASOS

JOANA SOUSA LEITE

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Sob orientação científica da Professora Dr.^a Luíza Rosado

***“How much brain do I need to
be human?”***

Scott B. Rae

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a orientação, dedicação e apoio incansável da Prof.^a Dr.^a Luiza Rosado e, por isso, é a pessoa que merece desde já o meu muito obrigada.

Cabe-me reconhecer a amabilidade do Prof. Dr. Cruz Maurício, figura ímpar da Radiologia, amigo do ensino e do aluno, que ofereceu um novo olhar, uma nova perspectiva da interpretação de exames de imagem.

Não posso deixar de agradecer ao Dr. Pedro Rosado que disponibilizou os casos clínicos e permitiu a sua consulta e análise.

As fontes bibliográficas foram igualmente imprescindíveis como sustento teórico e representam a prova viva do esforço que garante o avanço da Medicina.

Aos colegas de faculdade, sobretudo àqueles que se tornaram amigos para a vida, obrigada por contarem comigo e por poder contar convosco.

Para toda a família, um obrigada dos grandes pelo aconchego e carinho, pela preocupação e boa disposição sempre presentes.

Sei que as pessoas que tornaram este sonho realidade são o meu Pai e a minha Mãe e é para eles que vai o eterno agradecimento. Se ponho quanto sou no mínimo que faço, em tudo que faça a vocês devo.

Para a Ana as palavras são desnecessárias. Uma expressão, um olhar dizem tudo, sempre o disseram.

Devo agradecer à Cláudia o facto de me mostrar o verdadeiro significado da palavra amizade.

Avô, és aquela força escondida que vem nos momentos mais difíceis, és o sorriso no momento de desânimo. Agora sorrimos os dois por mais uma etapa alcançada!

Finalmente Pedro, sei que os simples gestos é que fazem de nós o que somos. Contigo, o mais pequeno desafio torna-se uma deliciosa conquista.

LISTA DE SIGLAS

CHCB – Centro Hospitalar da Cova da Beira

CMV - Citomegalovírus

CTCG – Convulsões tónico-clónicas generalizadas

DCF – Displasia Cortical Focal

DNET – *Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours*

EEG – Electroencefalograma

FAE – Fármacos anti-epilépticos

HPN – Heterotopia Periventricular Nodular

HSB – Heterotopia Subcortical em Banda

LOE – Lesões Ocupando Espaço

MDC – Malformações do Desenvolvimento Cortical

MSD – Membro superior direito

PMG - Polimicrogiria

ROT – Reflexos osteotendinosos

RMN-CE – Ressonância magnética crânio-encefálica

TC-CE – Tomografia computadorizada crânio-encefálica

RESUMO

A epilepsia representa uma afecção neurológica comum e, em pelo menos um quarto dos casos, o controlo das crises revela-se difícil. As Malformações do Desenvolvimento Cortical são a segunda causa mais frequente de epilepsia refractária e resultam da interrupção do normal desenvolvimento embriológico cortical.

No presente estudo descrevem-se quatro casos clínicos de doentes com crises epilépticas refractárias. Tratou-se de uma criança, uma adolescente e dois adultos nos quais o início da epilepsia ocorreu entre a infância e adolescência, com crises parciais de apresentação. O diagnóstico imagiológico *in vivo* demonstrou a presença de malformações do desenvolvimento cortical, nomeadamente dois casos de displasia cortical focal e dois casos de malformação por anomalia da migração neuronal. O factor determinante para a presunção etiológica foi o recurso à neuroimagem pelo que se recomenda a utilização dos meios de diagnóstico imagiológicos mais avançados para doentes em contexto clínico semelhante.

PALAVRAS-CHAVE: malformações do desenvolvimento cortical, epilepsia refractária, RMN, displasia cortical focal, heterotopia.

ABSTRACT

Epilepsy represents a common neurologic disease, and at least one fourth of the cases have a difficult control. Malformations of Cortical Development are the second cause of refractory epilepsy, arising from the interruption to the normal cortical embryological development.

In the present study, four clinical cases from patients with refractory epilepsy are described, mentioning, one child, one adolescent and two adults, whose epilepsy begun early in infancy or adolescence, with partial seizures at presentation. Image diagnosis *in vivo* showed malformations of cortical development: two cases of focal cortical dysplasia and two malformation cases caused by abnormalities of neuronal migration. The key factor for etiology assumption was the use of neuroimaging, for which we recommend using most advanced imagiologic diagnosing means for patients sharing the same clinical presentation.

KEY WORDS: cortical development malformation, refractory epilepsy, NMRI, focal cortical dysplasia, heterotopia

ÍNDICE

Introdução	1
Material e métodos	4
Apresentação dos casos clínicos.....	5
Malformações do Desenvolvimento Cortical	16
Classificação de Barkovich das Malformações do Desenvolvimento Cortical.....	16
Tipos de Malformações do Desenvolvimento Cortical	17
Displasia Cortical Focal	18
<i>Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours</i>	20
Heterotopia Nodular Periventricular ou subependimal	22
Heterotopia Subcortical em Banda.....	23
Lisencefalia	25

Polimicrogria.....	27
Discussão de casos clínicos	29
Conclusões.....	33
Bibliografia.....	34

INTRODUÇÃO

A Epilepsia afecta 3% a 5% da população em geral¹, representando uma das afecções neurológicas mais comuns. É uma entidade que pode ter consequências importantes a nível psico-social e ocupacional e é também, por diversas vezes fonte de frustração e negação por parte do doente. Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes apresentam um quadro refractário ao tratamento medicamentoso,² implicando uma frequência significativa de crises epiléticas que compromete a qualidade de vida do doente. A restrição do direito de conduzir veículos, as complicações possíveis durante a gravidez para futuras mães com epilepsia, os riscos de acidentes por quedas ou afogamento são apenas alguns dos exemplos mais representativos dos medos e preocupações experienciados por doentes com epilepsia refractária e ainda pelos seus familiares.

De entre as etiologias mais frequentes neste grupo de epilepsias de difícil controlo terapêutico, as Malformações do Desenvolvimento Cortical (MDC) assumem-se como a segunda causa mais frequente, representando cerca de 40% dos casos de epilepsia refractária.³

A expressão “malformações do desenvolvimento cortical” designa um conjunto de anomalias macro e microscópicas do córtex cerebral resultantes da interrupção do normal desenvolvimento embriológico.⁴ Há três estadios distintos que caracterizam o desenvolvimento do córtex humano – *proliferação e diferenciação neuronal*, *migração neuronal* e a *organização cortical*. O momento em que ocorre a interrupção do processo normal de embriogénese pelo factor etiológico, seja genético ou ambiental, irá definir o

tipo de malformação desencadeada e apresentação clínica correspondente, maioritariamente crises epilépticas recorrentes e de difícil controlo.

A severidade e prevalência da epilepsia variam consoante cada uma das MDC^{5,6}. No entanto, todas as MDC partilham o facto de representarem uma preocupação acrescida relativa ao desenvolvimento da criança, já que as crises têm uma incidência particularmente elevada na infância e adolescência⁷⁻⁹. Mesmo sem a ocorrência de deterioração cognitiva óbvia, a recorrência de crises pode comprometer a aquisição e desenvolvimento de competências necessárias ao bom desempenho pessoal e profissional futuros. Por outro lado, a dinâmica familiar alterada pode representar um factor de dependência social e de inadaptação na vida adulta.

O estudo das MDC tem sido alvo de grande interesse por epileptologistas nos últimos anos e o seu diagnóstico *in vivo* foi facilitado pelo desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, em especial pela ressonância magnética.^{10,11} Mais do que expor os casos clínicos diagnosticados, interessa abordá-los à luz dos conhecimentos disponíveis na literatura actual e analisar sobretudo as manifestações clínicas e os achados imagiológicos de cada um, que são hoje as ferramentas essenciais para diagnosticar uma MDC.

Para efeitos académicos, esta dissertação permite alertar para matérias pouco abordadas ao longo do Mestrado Integrado em Medicina, ainda que de importância relevante, dado o interesse crescente no diagnóstico de MDCs em doentes com Epilepsia.

O objectivo principal desta dissertação é descrever e analisar os casos de epilepsia sintomática de difícil controlo, com origem etiológica em MDC, existentes no Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar Cova da Beira. Trata-se de quatro

doentes (uma criança, uma adolescente e dois adultos) com epilepsia iniciada a idades distintas, estudados por EEG e RMN-CE, três dos quais actualmente medicados com FAE e um tratado cirurgicamente com ressecção da lesão epileptogénica.

A descrição e análise de apenas quatro casos clínicos impede tirar possíveis ilações acerca de parâmetros como a incidência, o tipo de crises e o tipo de MDC mais comuns, entre outros. Estes poderiam ser objectivos de um outro tipo de estudo. No entanto, a emergência de quatro casos em apenas 3 anos num hospital distrital justifica a realização de um estudo descritivo de forma a alertar a comunidade médica local para as formas de epilepsia de difícil controlo com esta etiologia.

De forma a contextualizar os casos clínicos, realiza-se igualmente uma revisão breve e sistemática das malformações que de seguida se enumeram, escolhidas por serem as mais frequentemente descritas na literatura: Displasia Cortical Focal, Heterotopia Nodular Periventricular ou Subependimal, Heterotopia Subcortical em banda e Lisencefalia Clássica, Polimicrogiria e DNET (da designação inglesa *Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours*). Os tipos de MDC serão organizados, conforme a Classificação de Barkovich¹²⁻¹⁴, em *anomalias da proliferação e diferenciação de neurónios e da glia, anomalias de migração neuronal e anomalias na organização neuronal*.

MATERIAL E MÉTODOS

No sentido de concretizar os objectivos propostos para este trabalho, procedeu-se inicialmente a uma revisão da literatura, com recurso a livros considerados de referência de Neurologia. Posteriormente realizaram-se pesquisas no motor de busca “Pubmed”, utilizando as expressões “malformations of cortical development”, “disorders of cortical formation” e “epilepsy” com os limites “review, publish in English, Spanish, Portuguese”. Dos resultados obtidos, foram recolhidas informações sobre os artigos que se consideravam mais pertinentes para o trabalho em questão.

Para a exposição dos casos clínicos, foram obtidas informações a partir dos processos clínicos em suporte digital e em papel de todos os doentes das Consultas de Neurologia Infantil e Epilepsia do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospital Cova da Beira (CHCB).

APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO #1

- Identificação

JMF, sexo masculino, 26 anos de idade, seguido na Consulta de Epilepsia do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB.

- Motivo de Consulta

Epilepsia desde a infância, refractária ao tratamento medicamentoso

- História da Doença

Sem antecedentes neonatais de registo (nascido de cesariana sem anóxia aparente), aos 6 meses sofre uma queda, com perda de conhecimento e faz uma convulsão febril parcial complexa que cede com benzodiazepinas e fenobarbital. Realizou punção lombar, que se mostrou normal.

Aos 2 anos, faz novo episódio de crise parcial simples motora caracterizada por clonias do membro superior direito (MSD) e da hemiface, sobretudo região peribucal, tendo posteriormente desenvolvido novas crises do hemicorpo direito. As crises ocorriam várias vezes por semana, eram precedidas por um período pré-crise muito rápido e terminavam com um período pós-ictal caracterizado por imenso cansaço (sic).

Apresentava igualmente cefaleias quase diárias, tremor bilateral dos membros superiores, sintomas de distúrbio da personalidade obsessiva e dificuldades a nível escolar.

- Antecedentes pessoais e familiares

Nos antecedentes familiares destaca-se a história de epilepsia de uma tia avó materna.

- Exames Complementares Relevantes

O electroencefalograma (Março de 1985) demonstrou “uma alteração focal occipito-temporal esquerda com generalização secundária”. A RMN-CE (Agosto 1993) evidenciou “displasia cortical do lobo temporal esquerdo coincidente com o foco paroxístico”.

- Evolução clínica

O controlo das crises foi possível desde o ano de 2000 apenas com a associação de cinco fármacos anti-epilépticos, em elevadas doses. Desde 2004, seguido na Consulta de Epilepsia do Hospital Pero da Covilhã do CHCB, tem sido tentada a redução gradual da medicação, já que exames neuropsicossociais revelaram dificuldades cognitivas ligeiras (sobretudo nas funções mnésicas) e traços de personalidade obsessiva, com tendência à suspeição, resultando numa vida social pobre.

À data da última consulta permanecia sem crises, com cefaleias ocasionais (1-2vezes/mês) e encontra-se medicado com Topiramato 400mg, Lamotrigina 1000mg e Clobazam 20mg diários.

CASO CLÍNICO #2

- Identificação

MBF, sexo feminino, 9 anos de idade, seguida na Consulta de Neurologia Infantil do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB

- Motivo de Consulta

Epilepsia desde os 5 anos, refractária ao tratamento medicamentoso.

- História da Doença

Em Novembro de 2005, com 5anos, a doente fez vários episódios de movimentos clónicos do MSD, sem perda de conhecimento. O primeiro desses episódios ocorreu com contracção tónica, seguida de clonias do MSD, com diminuição da força muscular nesse membro. A doente apresentava cefaleias frontais ocasionais. As crises, de curta duração, foram inicialmente controladas com FAE durante 6 a 8 meses. Após um ano de doença, recomeçaram e tornaram-se diárias, por vezes com necessidade de internamento já que ocorriam com generalização secundária. Segundo o relato dos pais, ocorriam sobretudo ao acordar, adormecer, em momentos de tensão e eram precedidas por um olhar de pânico, agitação e choro.

- Antecedentes pessoais e familiares

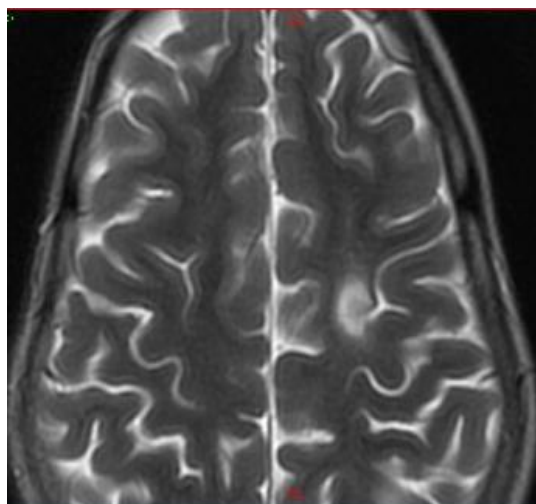
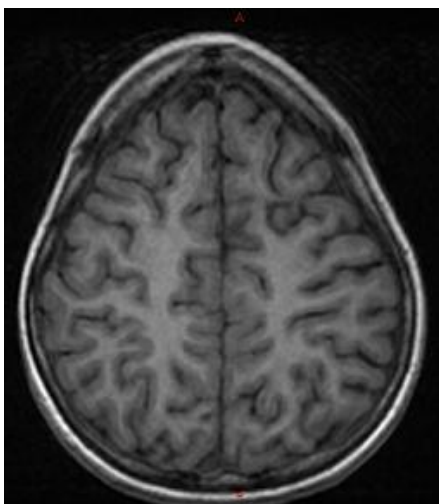
Nascida de parto de termo, eutócico, apresentação cefálica, APGAR 9-10-10, primeiro recém-nascido de parto gemelar, com 2320g (1000g menos que o gémeo),

48cm e PC 32,5cm. Na altura da gravidez, a mãe da doente tinha 37 anos e o pai 39 anos. Nos antecedentes familiares, foi relatada história de epilepsia de um primo em 1º grau, com restantes antecedentes sem relevância clínica.

○ Exames Complementares Relevantes

O electroencefalograma (18/04/2007) com prova de sono revelou actividade paroxística de projecção centro-parietal esquerda somente durante o sono.

A RMN-CE (Junho de 2007) mostrou “hipossinal frontal pré-central esquerdo sugestivo de etiologia anoxico-isquémica (parto gemelar)”. Posteriormente foi realizada nova ressonância (24/04/2008) com gadolínio, espectroscopia e difusão que demonstrou tratar-se de “lesão cortico-subcortical frontal pré-rolândica esquerda de alta convexidade (...) lesão única (...) sugerindo foco de displasia cortical”.



Figuras 1 e 2 – Imagens da RMN pré-cirúrgica.

- Evolução

Na sequência do quadro clínico supracitado, a criança cresceu extremamente dependente do apoio afectivo dos pais, tendo gradualmente desenvolvido uma perturbação da personalidade caracterizada pela ansiedade, fobias, desinteresse escolar e acentuada carência afectiva.

O tratamento farmacológico foi iniciado com Valproato de Sódio 150mg diários, com aumento gradual da dosagem e tentativas de associação com carbamazepina e ou Levetiracetam em diferentes doses, sem sucesso.

Em 2008, foi proposta a ressecção do tecido cerebral epileptogénico pela Neurocirurgia do Hospital Egas Moniz, tendo sido realizada craniotomia parietal esquerda e exérese da lesão epileptogénica. O exame histopatológico realizado à peça cirúrgica revelou tecido displásico.

A criança encontra-se clinicamente bem, sem crises, sempre seguida na Consulta de Neurologia Infantil do Hospital Pero da Covilhã do CHCB. Foi possível a retirada do Levetiracetam e redução da dose do valproato de sódio, com associada melhoria da qualidade de vida da doente, que actualmente mantém apenas 200mg diários de valproato de sódio.

CASO CLÍNICO #3

- Identificação

AGE, sexo feminino, 13 anos, seguida na Consulta de Neurologia Infantil do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB

- Motivo de Consulta

Queixas de cefaleias de apresentação durante o sono nocturno, acompanhadas de tonturas e vômitos.

- História da Doença

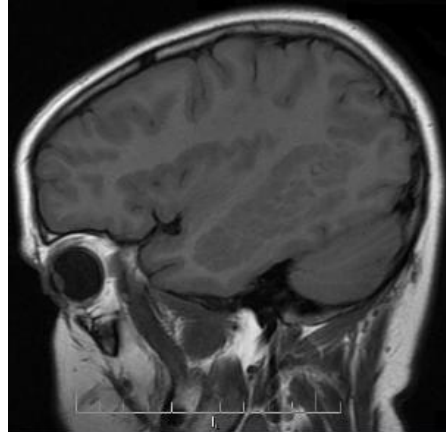
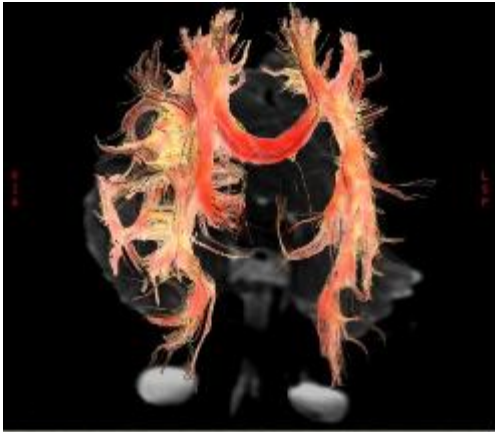
Há cerca de um ano, a doente havia iniciado um quadro caracterizado por cefaleias e tonturas seguidas de vômitos esporádicos, de frequente ocorrência nocturna, sem aparente factor desencadeante. Posteriormente, fez um episódio de automatismos da mão direita, seguido de perda de consciência que se veio a repetir cerca de três vezes por mês. Frequentemente, os automatismos ocorriam com desvio da cabeça para o lado direito ou perda de força no membro inferior ipsilateral e no período pós- crise a doente referia cefaleias, vômitos e insónias.

- Antecedentes pessoais e familiares

Segundo recém-nascido de parto gemelar que decorreu sem intercorrências, tem antecedentes familiares de epilepsia (tia materna).

- Exames Complementares Relevantes

O primeiro EEG realizado mostrou “atividade paroxística temporal direita” e o seguinte “atividade lenta bitemporal”. A RMN-CE revela “uma extensa malformação sugerindo defeito de migração neuronal em área occipito-temporal direita, transmântica”.



Figuras 3 e 4 – Imagens da RMN em DT-MRI Fiber Tractography e T1 FLAIR.

- Evolução clínica

Foi iniciada terapêutica anti-epiléptica com oxycarbamazapina 750mg/dia. Seguida na Consulta de Epilepsia, refere, à data da última consulta, que as crises epiléticas se tornaram esporádicas, permanecendo a queixa relativa às cefaleias.

CASO CLÍNICO #4

- Identificação

SICD, sexo feminino, 25 anos, seguida na Consulta de Epilepsia do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB.

- Motivo de Consulta

Crises Epilépticas desde os 21 anos.

- História da Doença

Saudável até 2006, altura em que, com 21 anos, inicia crises descritas como sensação súbita de falta de ar seguida de parestesias generalizadas, desvio do olhar, zumbidos e dificuldade na fala por “língua enrolada”, assim como movimentos estereotipados do braço direito durante cerca de dois minutos. Mais tarde as crises generalizam-se, com mordedura da língua e perda de conhecimento. A doente refere ter recorrido diversas vezes ao Serviço de Urgência motivada por episódios semelhantes ao descrito, que ocorriam durante o dia e durante o sono. Na sequência de um desses episódios, a doente foi encaminhada para a Psiquiatria, tendo ficado medicada com Sertralina 50mg/manhã e Lexotan 1,5 mg 2 x dia.

Ao longo do tempo, no entanto, as crises persistiam mas, dada a recuperação habitualmente espontânea após as mesmas, a doente não voltou a recorrer a qualquer apoio médico até Maio de 2008. Apenas nessa altura e na sequência de mais um

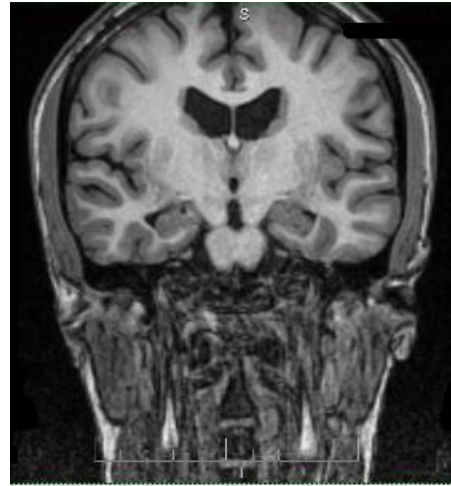
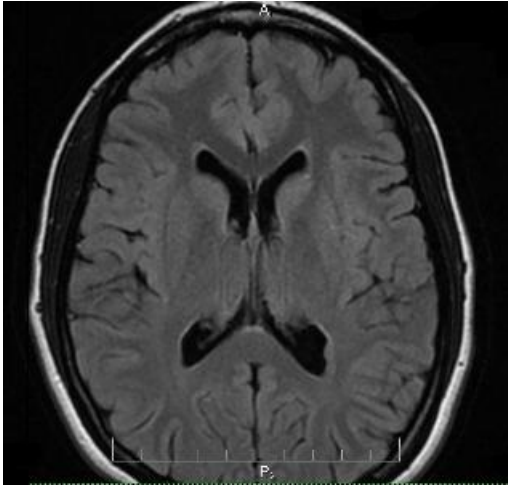
episódio de crise epiléptica, a doente recorre ao Serviço de Urgência. O exame neurológico revelou discreta assimetria de ROT, mais vivos à direita, com presença de reflexos patológicos à direita, sem outras alterações. A doente ficou internada para estudo e seguida posteriormente na Consulta de Epilepsia daquele hospital. Nessa ocasião ficou internada para investigação no Serviço de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB.

- Antecedentes

Sem antecedentes pessoais relevantes, sem intercorrências durante o parto e na infância. Sem história familiar de epilepsia.

- Exames Complementares Relevantes

O EEG com prova de sono (realizado a 23/05/2008) não mostra actividade epileptiforme mas sim presença de actividade lenta rítmica, tanto síncrona como assíncrona, em áreas bitemporais. Realizou igualmente RMN-CE (a 20/05/2008) que mostra “irregularidade das paredes externa e superior dos ventrículos laterais, de ambos os lados, condicionada pela presença de pequenas formações com sinal sobreponível ao da substancia cinzenta, particularmente evidentes ao nível antero-superior direito, médio-superior bilateral, justa-atrial e occipital posterior esquerdo relacionados com focos heterotópicos da substância cinzenta por anomalia da migração neuronal” associada a “atrofia discreta do córtex nomeadamente ao nível fronto-parietal bilateralmente e do cerebelo (vermis e hemisfério)“.



Figuras 5 e 6 – Imagens da RMN que evidenciam as irregularidades nas paredes dos ventrículos laterais.

Evolução Clínica

Tendo sido diagnosticada com Epilepsia Focal Sintomática por distúrbio da migração neuronal, a doente iniciou, em Maio de 2008, tratamento farmacológico com lamotrigina, realizando subida gradual da dosagem até perfazer 100mg 2xdia. Na última consulta realizada em Novembro de 2008, a doente revelou a cessação das crises e expressou a vontade em interromper o tratamento. Entretanto, o seguimento da doente na Consulta de Epilepsia do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB tem sido insuficiente devido às suas faltas sucessivas, desconhecendo-se o seu estado actual de saúde.

MALFORMAÇÕES DO DESENVOLVIMENTO CORTICAL

Malformações do Desenvolvimento Cortical são malformações cerebrais resultantes de anomalias que afectam os processos normais do desenvolvimento cortical e envolvem células que em circunstâncias normais participariam na formação do córtex cerebral.⁴

○ **Desenvolvimento cortical**

O desenvolvimento cortical normal é um processo complexo que se divide em diferentes etapas correspondentes aos processos embriológicos que o definem: proliferação celular nas zonas germinativas, migração neuronal das células para o córtex cerebral em desenvolvimento e organização vertical e horizontal das células no córtex com formação de dendrites e axónios.

○ **Classificação de Barkovich**

Baseada nos estadios acima citados e em critérios radiológicos, genéticos e histopatológicos, a Classificação de Barkovich¹²⁻¹⁴ compreende quatro grupos: I – malformações por anomalias da proliferação ou apoptose neuronal e glial, II – malformações por anomalias na migração neuronal, III – malformações por anomalias

na organização cortical (incluindo migração neuronal tardia), IV – malformações do desenvolvimento cortical não classificadas.

O grupo I inclui as formas de MDC mais graves uma vez que ocorre uma interferência precoce na formação cortical. O grupo II é composto por malformações que apresentam neurónios imaturos agrupados em nódulos, bandas ou grossas camadas de células em situação heterotópica, interferindo difusamente com o padrão das circunvoluções. No grupo III encontram-se as malformações nas quais se acredita que o distúrbio tenha ocorrido após ter sido completa a migração neuronal, pelo menos parcialmente, devendo-se geralmente a lesões por isquémia ou infecção pré-natal¹⁵. O grupo IV inclui as Malformações secundárias a erros de metabolismo e outras, ainda não completamente esclarecidas e classificáveis.

○ **Tipos de Malformação do Desenvolvimento Cortical**

De forma a destacar as principais características que marcam os tipos de MDC mais frequentemente descritos na literatura, apresenta-se, de seguida, uma revisão breve e sistemática que se pretende igualmente clara e rigorosa.

- Displasia Cortical Focal
- DNET da designação inglesa *Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours*
- Heterotopia Periventricular Nodular
- Heterotopia Subcortical em banda
- Lisencefalia Clássica
- Polimicrogiria

DISPLASIA CORTICAL FOCAL

A Displasia Cortical Focal (DCF) é uma causa significativa de Epilepsia medicamente intratável¹⁶. Em 50% dos doentes epiléticos que não respondem ao tratamento com FAE, os achados imagiológicos sugerem DCF¹⁶, diagnóstico igualmente encontrado em 25% daqueles sujeitos a cirurgia de ressecção de lesão epileptogénica¹⁷.

O termo “displasia cortical focal”, usado pela primeira vez por Taylor *et al* em 1971¹⁸, designa alterações histológicas que ocorrem durante o desenvolvimento cortical¹⁹, nomeadamente desorganização da estrutura laminar, existência de neurónios displásicos, células em balão, entre outras¹⁹. Actualmente, há controvérsias em relação ao estadió afectado nesta malformação (proliferação e apoptose, migração ou organização cortical). Novos dados sugerem que o comprometimento possa existir nos três estadios do desenvolvimento cortical, um processo dinâmico onde mais do que um estadió pode co-existir em simultâneo.¹⁶

A Epilepsia é uma das manifestações mais importantes da DCF²⁰⁻²² e as crises podem ser parciais simples, parciais complexas ou secundariamente generalizadas, dependendo da localização da lesão e da idade do paciente⁴.

Tipicamente, o início da epilepsia ocorre durante a infância e adolescência.²³ No entanto, as crises podem surgir a qualquer idade, desde crises *in útero*²⁴ até crises iniciadas na idade adulta²⁵.

Anteriormente, o diagnóstico era feito por análise histopatológica de amostras de tecido cortical, após ressecção em doentes com epilepsia refractária. Actualmente, num contexto clínico apropriado, a RMN-CE permite observar imagens que sugerem o diagnóstico *in vivo* das áreas displásicas, nomeadamente o espessamento cortical local, o apagamento dos limites entre a substância branca e substância cinzenta²⁶ e sinal hiperintenso nas sequências T2 e FLAIR em algumas formas de DCF. As lesões localizam-se mais frequentemente nos lobos frontais e, em seguida, nos lobos temporais e occipitais.²⁷

Nos doentes com DCF, a Epilepsia é frequentemente resistente ao tratamento médico, sendo a ressecção cirúrgica a hipótese mais viável para o controlo das crises. Geralmente a cirurgia de ablação completa da lesão é acompanhada de remissão em 90% dos doentes²⁸, permitindo um tratamento médico pós-cirúrgico menos agressivo (diminuição progressiva da dosagem e número de fármacos até alcançar a monoterapia ou mesmo a interrupção completa dos FAE).

Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours

Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours (DNET) é uma designação inglesa para uma MDC por proliferação e apoptose anormal, segundo a classificação de Barkovich.¹²⁻¹⁴ Estudos que detectaram lesões de displasia cortical e heterotopia nas proximidades das lesões dos tumores neuroepiteliais disembrionoplásticos suportam a teoria de que as lesões surjam durante o desenvolvimento cortical, sendo portanto classificadas como malformações do desenvolvimento cortical.²⁹⁻³⁰

Na verdade, as LOE (Lesões Ocupando espaço) são o segundo maior grupo de lesões encontrado em epiléticos sem controlo médico das crises. As manifestações clínicas desencadeadas por este tipo de malformação passam por epilepsia focal refractária, com início antes dos vinte anos e, geralmente, sem outros sinais neurológicos associados.^{30,31}

Num estudo realizado numa população de 89 doentes com DNET, 75% dos casos apresentavam inicialmente crises parciais, enquanto que apenas 9% dos casos apresentavam outras alterações neurológicas. A epilepsia teve o seu início, em média, por volta dos nove anos (variando entre 1 e 20 anos) e era comprovadamente resistente aos fármacos antiepiléticos, tendo cedido em todos os pacientes após remoção completa da lesão.³⁰

A RMN-CE mostra lesões com diferentes intensidades de sinal, frequentemente com aspecto multicístico, bem delimitadas. Localizam-se predominantemente na região cortical, embora possam envolver a substância branca³⁰. Qualquer lobo pode estar afectado mas parece haver um predomínio no lobo temporal.^{30, 32, 33}

A distinção entre tumores neuroepiteliais e o glioma de baixo grau assume extrema importância nomeadamente na abordagem terapêutica, ainda que muitas vezes, mesmo histologicamente, seja difícil. Para os DNET, o tratamento adjuvante com quimioterapia ou radioterapia é na maior parte das vezes desnecessário já que grande parte dos tumores neuroepiteliais são benignos e a cirurgia é eficaz³¹. De facto, em pacientes com história clínica e achados imagiológicos característicos de DNET, a eficácia da cirurgia atinge valores entre 70-80%, com cessação das crises epiléticas.³⁴

³⁵ Lesões extensas, evidências de disfunção generalizada como o atraso de desenvolvimento precoce são indicadoras de mau prognóstico, devendo optar-se por uma intervenção cirúrgica precoce. A transformação maligna dos DNET é rara^{31,36} e existem apenas alguns casos descritos de hemorragia intralesional.³⁷

HETEROTOPIA

Heterotopia considera-se a existência de um grupo de células neuronais encontrado numa localização inapropriada ou ectópica, o que sugere a falha na migração dos neurónios normalmente destinados ao córtex cerebral. As células neuronais são morfológicamente normais mas não possuem conexões sinápticas funcionais³⁸.

As Heterotopias Periventriculares (subependimais) estão localizadas na proximidade da parede ventricular e são habitualmente bilaterais com predilecção para o hemisfério cerebral direito dada a migração tardia dos neuroblastos desse lado. Podem ser subdivididas em formas focais uni ou bilaterais e formas difusas.³⁹⁻⁴³

As Heterotopias Subcorticais estão localizadas na substância branca na região subcortical ou mais profundamente adjacente ao sistema ventricular. Podem ser subdivididas nas formas nodulares, curvilíneas ou mistas.

HETEROTOPIA PERIVENTRICULAR NODULAR

A Heterotopia Periventricular Nodular (HPN), uma das malformações do desenvolvimento cortical mais comuns, é definida pela presença de massas nodulares adjacentes ou anexadas às paredes dos ventrículos laterais que representam nódulos heterotópicos de substância cinzenta. Estes assumem configurações diversas, podendo ser únicos ou múltiplos, separados ou contíguos, uni ou bilaterais, pequenos ou grandes,

simétricos ou assimétricos.⁴ Habitualmente limitam-se à região periventricular mas podem formar uma massa enorme que deforma, desloca ou invade o ventrículo lateral (Barth, 1987).

A manifestação mais frequente da HPN é a epilepsia, ocorrendo em cerca de 80 a 90% dos doentes.⁴⁴ O início das crises a partir da segunda década de vida, a inteligência normal ou ligeiro atraso psicomotor, a ausência de défices neurológicos e o predomínio no sexo feminino distinguem esta de outras MDC⁴⁴⁻⁴⁷. Ainda assim, o recurso às imagens proporcionadas pela RMN-CE permite observar, nas formas típicas de HPN, massas nodulares periventriculares de intensidade de sinal igual à substância cinzenta.

Estudos funcionais usando tomografia por emissão de positrões (PET) mostram que as alterações na actividade metabólica e perfusão são praticamente idênticas nos nódulos heterotópicos e no córtex normal subjacente.⁴⁸

HETEROTOPIA SUBCORTICAL EM BANDA

A Heterotopia Subcortical em Banda (HSB), também designada de Síndrome de Duplo Córtex, define-se pela presença de uma camada de neurónios heterotópicos localizados abaixo do córtex cerebral, separados deste apenas por uma fina camada de substância branca normal, dando a aparência de um duplo córtex.⁴⁹ A banda heterotópica pode ser contínua ou semi-contínua e a sua espessura é variável de acordo com o momento em que ocorreu o insulto. Se o insulto que desencadeou a malformação interrompeu precocemente o processo migratório neuronal, a banda terá maior espessura já que um maior número de células ficou retido sem conseguir alcançar o córtex.

Esta malformação é prevalente em mulheres, com um padrão de transmissão autossômico dominante ligado ao X. As principais manifestações clínicas de HSB são epilepsia e atraso mental. O nível de cognição pode variar desde a normalidade ao atraso mental severo, tendo uma correlação com os dados imagiológicos, nomeadamente a espessura da banda heterotópica (Palmini *et al*, 1999) e do grau de paquíria e dilatação ventricular associados.⁵⁰ O mesmo sucede com as crises epilépticas, sendo muito variável o tipo e a idade de início.⁴⁹⁻⁵²

As formas parciais da HSB podem ser dificilmente reconhecidas mesmo com a RMN-CE, mas geralmente é este o exame de eleição. Geralmente, as imagens mostram um parênquima cerebral composto por quatro camadas (desde o ventrículo até ao córtex): uma camada de substância branca periventricular normal, seguida de uma camada heterotópica de intensidade de sinal igual à substância cinzenta, seguida de uma camada fina de substância branca subcortical e por fim, na zona mais externa, uma camada de substância cinzenta cortical normal.⁵⁰ O restante córtex pode permanecer normal ou paquírico e geralmente, quanto mais espessa a banda heterotópica, maior a probabilidade de encontrar uma superfície cortical paquírica.⁵⁰

LISENCEFALIA

A Lisencefalia tem na sua gênese a interrupção do segundo estadió do desenvolvimento cortical – a migração neuronal. Esta interrupção desencadeia uma falha no estímulo mecânico para a formação dos giros no córtex cerebral resultando na ausência (agiria) ou diminuição do número dos giros (paquigiria), tornando a superfície cerebral lisa⁵³ com giros aumentados de volume, característica mais marcante da Lisencefalia.

A chamada Lisencefalia Clássica é uma malformação severa relativamente rara, com uma prevalência estimada de 1 em cada 85 470 nascimentos⁵⁴. As manifestações clínicas podem variar consoante a gravidade e topografia da malformação, a associação com outras anomalias cerebrais congénitas e a presença de anomalias congénitas noutros órgãos. Geralmente incluem incapacidade intelectual profunda, hipotonia precoce (que pode persistir ou evoluir para uma associação de hipotonia axial com espasticidade dos membros até quadriparésia espástica) e crises epilépticas^{55,56}. Em mais de 80% das crianças que padecem de Lisencefalia, as crises epilépticas estão presentes na forma de espasmos infantis, com início antes dos 6 meses em 75% dos casos.⁵⁷ A epilepsia refractária pode ser um contributo independente para a incapacidade intelectual e atraso no desenvolvimento.⁴

Nos casos de lisencefalia leve, o número de sulcos e circunvoluções é diminuído mas em geral permite ao doente desempenho cognitivo e motor compatível com a vida independente. Nos casos de lisencefalia grave, com ausência completa de sulcos e

circunvoluções (agiria), o doente praticamente não interage com o ambiente que o rodeia. O comprometimento neurológico é grave, com atraso mental severo, espasticidade ou hipotonia, crises epiléticas multifocais e evolução fatal nos primeiros meses de vida.

As formas moderadas a severas de Lisencefalia podem ser diagnosticadas por TC-CE. No entanto, as formas mais leves e possíveis anomalias congénitas concomitantes podem passar despercebidas. A RMN-CE permite identificar o padrão de circunvoluções (agiria ou paquigiria), o espessamento do córtex e possíveis malformações cerebrais associadas.

POLIMICROGIRIA

Anomalias decorrentes do processo de organização cortical ditam o aparecimento de diferentes tipos de MDC, entre os quais a Polimicrogiria (PMG). A irregularidade da superfície cortical que tipicamente caracteriza a PMG deve-se a um número excessivo de pequenas circunvoluções anormais, separadas por sulcos largos e lisos no córtex cerebral.

Na PMG pode haver uma distribuição focal, regional ou envolvimento de todo o córtex, estando documentados diferentes subsíndromes de polimicrogiria.^{58,59}

A clínica associada à Polimicrogiria depende muito da extensão e localização da lesão, da associação de outras malformações cerebrais. A forma mais leve da malformação com apenas uma pequena região cortical envolvida – Polimicrogiria Focal Unilateral – pode ter manifestações neurológicas mínimas, sem expressão clínica. Na forma mais severa – Polimicrogiria Bilateral Generalizada – ocorre atraso mental severo, paralisia cerebral e epilepsia refractária.

A frequência da epilepsia na PMG varia entre 60 a 85% dos casos^{60, 61} mas o início das crises geralmente não ocorre antes da 2ª década de vida. Os tipos de crises podem variar de ausência atípica (62%), *drop attacks* (73%), tónico-clónicas generalizadas (35%) e parciais (26%).⁶² Cerca de 50% dos doentes apresentam crises intratáveis.⁶²

Factores genéticos ou ambientais poderão estar na génese desta malformação, nomeadamente a infecção (por citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e varicela-zoster) e isquémia intrauterinas.

Geralmente o diagnóstico da PMN é feito por RMN-CE. Ainda que a detecção das pequenas circunvoluções possa ser dificultada pelo facto de se agruparem e fundirem entre si, um espessamento irregular e anormal no córtex cerebral é sugestivo da malformação, assim como um anormal hipsinal em T2 na substância branca subjacente presente em pelo menos ¼ dos casos.⁶³ Por vezes, pode ser mais evidente uma transição irregular entre a substância branca e cinzenta (Raybaud *et al*, 1996). A TC-CE apenas é útil na PMG para procurar evidências de calcificação, quando a PMG resulta de uma infecção congénita por CMV.

DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Os sintomas cardinais que caracterizam as malformações do desenvolvimento cortical incluem as crises epiléticas, geralmente de difícil controlo, e frequentemente atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com eventuais défices neurológicos focais²⁰⁻²². Em três dos quatro casos clínicos, a epilepsia refractária era evidente, tendo sido mesmo o motivo principal de estudo do doente nas consultas de Epilepsia e de Neurologia Infantil. O caso #4 distingue-se dos restantes, já que a doente refere a cessação das crises desde o início da medicação com FAE. No entanto, registe-se a fraca adesão à consulta por parte da paciente, com faltas sucessivas, o que nos pode levar a duvidar do verdadeiro controlo das crises epiléticas. O futuro dirá se este será um caso de Epilepsia por MDC medicamente controlável, contrariamente ao que ocorre na maioria das vezes. De facto, perante um doente epilético com crises medicamente controladas, a necessidade de recorrer às imagens da RMN e o grau de suspeição para procurar uma MDC será menor e talvez seja esta a explicação para a maior associação entre MDC e Epilepsia refractária.

A epilepsia devida a processos de malformação do desenvolvimento cortical pode iniciar-se em qualquer idade, ainda que habitualmente esse início ocorra na infância e adolescência.⁶⁴ Num estudo com 100 doentes epiléticos adultos com MDC, 70% iniciaram as crises antes dos 15 anos (Raymond et al, 1995).⁶⁵ Nos casos descritos no presente trabalho, também a idade de início das crises em três deles coincidiu com os achados de Raymond.

No primeiro dos casos aqui descritos, as crises epilépticas eram do tipo parcial complexo, caracterizadas por clonias do MSD e da hemiface, sobretudo na região peribucal. Nos períodos pós- crise, o doente faz referência a “imenso cansaço” (sic). Esta descrição parece compatível com epilepsia temporal, um dos síndromes epilépticos mais frequentes. De facto, a análise do EEG demonstra “uma alteração focal occipito-temporal esquerda” e as imagens da ressonância magnética confirmam a localização temporal esquerda da displasia cortical. Fica assim patente a relevância dos registos electro-clínicos que são, ao fim e ao cabo, uma orientação imprescindível para o imagiologista e que lhe permitem aumentar o grau de suspeição especialmente no que toca à possível localização da lesão epileptogénica.

A doente do caso #2 apresentava inicialmente crises motoras parciais simples sob a forma de clonias do MSD, diurnas e nocturnas, que eram geralmente de curta duração e cujo período pós crise se caracterizava por pouca ou nenhuma confusão mental. A semiologia predominantemente motora apresentada remete-nos para uma lesão no hemisfério esquerdo em área motora ou próxima dela. Posteriormente, a apresentação clínica tornou-se progressivamente mais intensa, com evolução para crises parciais complexas, diárias, com generalização secundária frequente. Este agravamento do estado da paciente foi a justificação para se recorrer a estudos de RMN-CE mais completos, nomeadamente espectroscopia e difusão que demonstraram lesão sugestiva de foco displásico, em área “frontal pré-rolândica esquerda”.

A interpretação das imagens de RMN-CE e respectivo relatório sugerem a existência de uma lesão cortico-subcortical frontal, rodeada por um sulco espessado (macrogiria?). A lesão tem uma hiperintensidade de sinal em T2 que assume uma forma de cunha, estendendo-se até próximo dos ventrículos laterais. Não há sinais de que a

lesão se comporte como um processo expansivo que invada a parede, já que o sulco adjacente parece ter-se desenvolvido em simultâneo com a mesma.

De facto, de acordo com a literatura actual, a característica mais marcante da DCF é, tal como presente no caso em apreciação, a existência de um espessamento cortical focal com uma junção indistinta entre as substâncias branca e cinzenta. Poderá também estar associado um aumento da intensidade do sinal, em imagens T2, da substância branca adjacente por vezes em forma de cunha, com extensão para o ventrículo, facto igualmente presente e possível de observar nas imagens da RMN. O conjunto do quadro clínico e exames complementares realizados motivou, num contexto clínico próprio, a ressecção da lesão epileptogénica. Desta forma, foi possível confirmar através da análise anatomopatológica da lesão, o diagnóstico de Displasia Cortical Focal.

Em relação à doente do caso #3, as queixas iniciaram-se por vómitos e tonturas durante 1 ano, sem causa aparente. Este tipo de manifestação clínica dificultou o reconhecimento do quadro de epilepsia. No entanto, a revelação de um componente motor (desvio da cabeça para a esquerda) associado ao quadro autonómico orientou o diagnóstico de crises parciais complexas com provável origem em lobo temporal. Com efeito, a RMN-CE realizada mostra “uma extensa malformação sugerindo defeito de migração neuronal em área occipito-temporal direita, transmântica”. Neste caso em particular, ainda que as crises assumissem uma frequência quinzenal, é surpreendente a disparidade entre a clínica – relativamente discreta – e a enorme extensão da malformação detectada pela RMN-CE.

No caso #4, as manifestações que compõem o quadro clínico revestem-se de particular importância para o diagnóstico provável de malformação do desenvolvimento

cortical por anomalia da migração neuronal. De facto, o início das crises a partir da segunda década de vida, neste caso aos 21anos, em doente do sexo feminino, associado a uma inteligência normal ou ligeiro atraso psicomotor, sem défices neurológicos são características que definem a Heterotopia Periventricular Nodular.⁴⁴⁻⁴⁷ Posteriormente, as informações oferecidas pela RMN sobre a existência de “focos heterotópicos da substância cinzenta por anomalia da migração neuronal” vieram confirmar a suspeita levantada por uma clínica tão sugestiva.

CONCLUSÕES

Os casos descritos nesta dissertação são um reflexo da realidade dos doentes com epilepsia de difícil controlo por malformações do desenvolvimento cortical. Os quatro doentes partilham o facto de terem uma anomalia do desenvolvimento cortical como causa de epilepsia, cuja idade de início ocorreu entre a infância e adolescência e cuja apresentação inicial do quadro clínico foram crises parciais.

No decurso da investigação dos casos de epilepsia, a clínica e o EEG constituíram a primeira orientação diagnóstica. Porém, foi a RMN que permitiu a aproximação a um diagnóstico definitivo, ao identificar a MDC causadora da epilepsia de difícil controlo. Os registos de imagem destes casos foram decisivos, apontando para uma mudança do paradigma do diagnóstico histo-patológico pós-ressecção para o diagnóstico imagiológico *in vivo*.

Impõe-se que, em casos comprovados de epilepsia refractária, meios de diagnóstico imagiológico de ponta sejam considerados *à priori*, e não relegados para segundo plano.

A identificação e caracterização da MDC permite ao médico integrar a clínica, orientar a terapêutica farmacológica ou cirúrgica e traçar o prognóstico. A melhor acuidade diagnóstica também contribuirá para a redução do número de casos de Epilepsia Criptogénica.

BIBLIOGRAFIA

1. Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990;323: 1468-1474.
2. Dichter MA, Brodie MJ. *New antiepileptic drugs*. *N Engl J Med* 1996; 334: 1583-1590.
3. Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disorders* 2003;5 (Suppl 2): S 9-26.
4. Leventer RJ, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 47-62
5. Guerrini R, Holthausen H, Parmeggiani L, et al. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd ed). London, John Libbey, 2002; 457-479
6. Adamek D, Korzeniowska A, Morga R, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour (DNT). Is the mechanism of seizures related to glutamate? An immunohistochemical study. *Folia Neuropathol* 2001; 39: 111–117.
7. Kuzniecky RI. MRI in cerebral developmental malformations and epilepsy. *Magn Reson Imag* 1995; 13: 1137-45.
8. Shorvon S. MRIN of cortical dysgenesis. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 10): S13-8.
9. Zupanc ML. Neuroimaging in the evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy. I. Magnetic Resonance Imaging and the substrates of epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 19-26.
10. Pascual-Castroviejo I, Víaño J, Roche C, et al. Valor de la imagen en el diagnóstico de los trastornos de la migración neuronal. *Rev Neurol* 1998;27:246-58.
11. Ruggieri P M, Najm I, Bronen R, et al. Neuroimaging of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62(suppl 3):27-9.

12. Barkovich J, Kuzniecky RI, Dobyns WB, et al. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996;27:59–63.
13. Barkovich J, Kuzniecky RI, Jackson G, et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001;57:2168–78.
14. Barkovich J, Kuzniecky RI, Jackson G, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65:1873–87.
15. Razek, AA, Kandell AY, Elsorogy LG. Disorders of Cortical Formation: MRI imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* Jan 2009;30:4–11
16. Sisodiya, SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* , 2004;3: 29-38.
17. Kuzniecky RI, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681-7.
18. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:369-87.
19. Jay V, Becker LE, Otsubo H, et al. Pathology of temporal lobectomy for refractory seizures in children. Review of 20 cases including some unique malformative lesions. *J Neurosurg* 1993;79:53-61.
20. Wyllie E, Baumgartner C, Prayson R, et al. The clinical spectrum of focal cortical dysplasia and epilepsy. *J Epilepsy*. 1994;7: 303-312
21. Mackay MT, Becker Le, Chuang SH, et al. Malformations of cortical development with balloon cells: clinical and radiologic correlates. *Neurology*. 2003; 60:580-587
22. Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13:95-103
23. Foldavary-Schaefer N, Bautista J, Andermann F, Cascino G, et al. Focal malformations of cortical development. *Neurology* 2004;62(suppl 3):14-9.

24. du Plessis AJ, Kaufmann WE, Kupsky WJ. Intrauterine-onset myoclonic encephalopathy associated with cerebral cortical dysgenesis. *J Child Neurol*.1993;8:164-170.
25. Fauser S, Huppertz H-J, Bast T, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients.*Brain* 2006; 129:1907-1916.
26. Yagishita A, Arai N, Tamagawa K, et al. Hemimegalencephaly: signal changes suggesting abnormal myelination on MRI. *Neuroradiology*.1998;40:734-738.
27. Kuzniecky R, Morawetz R, Faught E, et al. Frontal and central epilepsy: the problem of lesion-focus incongruence. *Surg Neurol* 1996; 46: 579-86.
28. Robain O, Floquet J, Heldt N, Rozemberg F. Hemimegalencephaly: a clinicopathological study of four cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;14:125-35.
29. Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of Neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993;34:609-15.
30. Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in epilepsy surgery. In: Guerrini R, Andermann F, Canapic-chi R eds. Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1996;71-80.
31. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988;23: 545-556.
32. Kimura S, Kobayashi T, Hara M. A case of dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the parietal lobe with characteristic magnetic resonance imaging . *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 168-71.
33. Fujimoto K, Ohnishi H, Tsujimoto M, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the cerebellum and brainstem. *J Neurosurg* 2000; 93: 487-89
34. Raymond AA, Halpin SF, Alsanjari N, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: features in 16 patients. *Brain* 1994; 117:461-75.

35. Ostertun B, Wolf HK, Campos MG et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR and CT evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 419-30.
36. Hammond RR, Duggal N, Woulfe JM, et al. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurosurg*:2000; 92:722-25.
37. Thom M, Gomez-Anson B, Revesz, et al. Spontaneous intralesional haemorrhage in dysembryoplastic neuroepithelial tumours: a series of five cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:97-10.
38. Harding B. Gray matter heterotopia. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, eds. Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. *Philadelphia-NewYork: Lippincott-Raven*1996;81-8.
39. Barkovich J, Raybaud C. Neuroimaging in disorders of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14:231–54,vii
40. Blaser S, Jay V. Disorders of cortical formation: radiologic-pathologic correlation. *Neuroimaging Clin N Am* 1999;9:53–73
41. Barkovich J, Kuzniecky R. Grey matter heterotopia. *Neurology* 2000; 55: 1603-08
42. Barkovich J. Subcortical heterotopia: a distinct clinicoradiologic entity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1315-22
43. Barkovich J. Morphologic characteristics of subcortical heterotopia: MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 290-95
44. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain*. 1995;118(Pt 5):1273-1287.
45. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, et al. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1195-202
46. Battaglia G, Granata T, Farina L, et al. Periventricular nodular heterotopia: epileptogenic findings. *Epilepsia* 1997; 38: 1173-82

47. Li LM, Dubeau F, Andermann F, et al. Periventricular nodular heterotopia and intractable temporal lobe epilepsy: poor outcome after temporal lobe resection. *Ann Neurol* 1997; 41: 662-8.
48. Morioka T, Nishio S, Sasaki M, et al. Functional imaging in periventricular nodular heterotopia with the use of FDG-PET and HMPAO-SPECT. *Neurosurg Rev.* 1999;22:41-44.
49. Palmi A, Andermann F, Aicardi J, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656-1662.
50. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994; 36.
51. Dobyns WB, Andermann E, Andermann F, et al. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology.* 1996; 47: 331-339
52. Barkovich AJ, Jackson DE, Boyer RS. Band heterotopias: a newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology.* 1989;171:455-458.
53. Friede RL. *Developmental neuropathology*, 2nd Ed. New York: Springer-Verlag 1989.
54. De Rijk-van Andel JF, Arts, et al. Epidemiology of lissencephaly type I. *Neuroepidemiology* 1991;10:200-4.
55. Dobyns WB, Elias ER, Newlin AC, et al. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology.* 1992; 42: 1375-1388.
56. Dobyns WB, Curry CJ, Hoyme HE, et al. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991;48:584-594.
57. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.
58. Guerrini R, Dubeau F, Dulac O et al. Bilateral parasagittal parietooccipital polymicrogyria and epilepsy *G Anns Neurol* 1997; 41: 65-73

59. Barkovich AJ, Hevner R, Guerrini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1814-21
60. Kuzniecky RI, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet*. 1993;341:608-612.
61. Gropman AL, Barkovich AJ, Vezina LG, et al. Pediatric congenital bilateral perisylvian syndrome: clinical and MRI features in 12 patients. *Neuropediatrics*. 1997;28:198-203.
62. Kuzniecky RI, Andermann F, Guerrini R, et al. The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurology*. 1994;44:379-385.
63. Blaser S, Jay V. Disorders of cortical formation: radiologic-pathologic correlation. *Neuroimaging Clin N Am* 1999;9:53-73
64. Mateos-Beato, F. Epilepsia y malformaciones del SNC. *Rev Neurol* 1999; 28 (161): 136-140
65. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-60.