

CAMILA FERNANDA LOPES

ESQUIZENCEFALIAS:
Características Clínicas e de Neuroimagem

CAMPINAS

2005

CAMILA FERNANDA LOPES

ESQUIZENCEFALIAS:
Características Clínicas e de Neuroimagem

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para Obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Concentração em Neurologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Cendes

CO- ORIENTADORA: Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

L881e Lopes, Camila Fernanda
 Esquizecefalias: característica clínicas e de neuroimagem. /
 Camila Fernanda Lopes. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

 Orientadores: Fernando Cendes, Marilisa Mantovani Guerreiro
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Epilepsia. 2. Córtex cerebral - patologia. 3. Cérebro -
 anormalidades. I. Cendes, Fernando. II. Guerreiro, Marilisa
 Mantovani. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas. IV. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DE MESTRADO

Prof. Dr. Fernando Cendes

Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto

Profa. Dra. Vanda Maria Gimenez Gonçalves

Data da defesa: 17/08/2005.

DEDICATÓRIA

"Há homens que lutam um dia e são bons.

Há homens que lutam um ano e são melhores.

Há homens que lutam muitos anos e são muito bons.

Mas há aqueles que lutam toda a vida.

Esses são os imprescindíveis".

(Brecht)

***Para Dra Ana Maria S. G. Piovesana,
minha orientadora, professora, amiga e
exemplo do que é ser imprescindível.***

AGRADECIMENTOS

"O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis". (Fernando Pessoa)

Muito obrigada às incomparáveis pessoas que tornaram a realização desse projeto possível e agradável:

Dr. Fernando Cendes, Dra. Marilisa Guerreiro, Dra. Ana Maria Piovesana (in memoriam), pelas orientações, correções, seriedade e respeito com que conduziram mais um trabalho.

Docentes do departamento de Neurologia, sobretudo Dra Vanda, Dra Valeriana e Dra. Maria Augusta, pelo apoio e sugestões sempre valiosas.

Aos funcionários do Departamento de Neurologia, principalmente Cecília, pela dedicação.

Meus colegas de ambulatório, pela contribuição na seleção dos pacientes da tese. Aos pacientes e seus pais, por aceitarem a participação no estudo.

Meus colegas de residência, que se tornaram grandes amigos (Ana Teresa, Priscila, Bernardo, Márcia, Maria Isabel, Renata, Luís Eduardo, Glauco, Leonardo) e minha amiga Renata Pisoni, pelo companheirismo e toda a torcida.

Alexandre, pela gentileza e paciência com que me "salvou" várias vezes do meu computador.

Minha família, pelo apoio e compreensão incondicionais, em todas as horas.

Finalmente agradeço à Deus, por sempre ter colocado tudo no seu devido lugar.

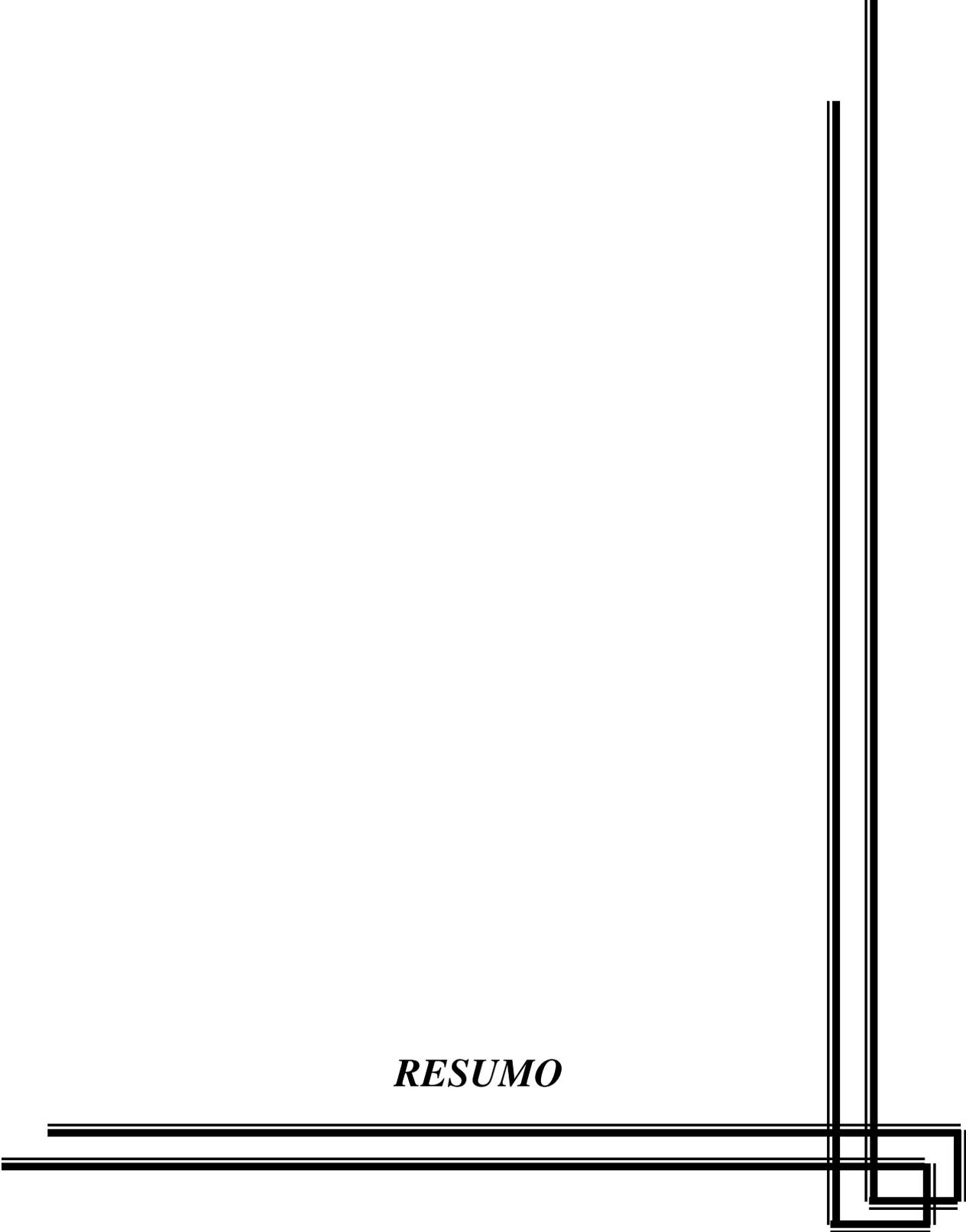
| | <i>Pág.</i> |
|--|-------------|
| RESUMO | <i>ix</i> |
| ABSTRACT | <i>xii</i> |
| 1- INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.A- Considerações Gerais | 16 |
| 1.B- Classificação das Malformações do Desenvolvimento Cortical | 21 |
| 1.C- Esquizencefalias | 25 |
| 2- OBJETIVOS | 30 |
| 3- MÉTODOS | 32 |
| 4- RESULTADOS | 36 |
| 5- DISCUSSÃO | 44 |
| 6- CONCLUSÕES | 51 |
| 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 53 |
| 8- ANEXOS | 59 |
| Anexo 1 | 60 |
| Anexo 2 | 72 |
| Anexo 3 | 79 |
| Anexo 4 | 83 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------|--|
| CMV | Citomegalovírus |
| DNET | Tumor neuroepitelial disembrionário |
| EEG | Eletroencefalograma |
| FRG | Fibras radiais gliais |
| GABA | Ácido gama amino butírico |
| MDC | Malformações do desenvolvimento cortical |
| RM | Ressonância Magnética |
| TC | Tomografia de crânio |

| | <i>Pág.</i> |
|--|-------------|
| Tabela 1 Dados demográficos de 50 pacientes com esquizencefalias unilaterais e bilaterais..... | 37 |
| Tabela 2 Características de Epilepsia em 50 pacientes com esquizencefalias unilaterais e bilaterais..... | 38 |
| Tabela 3 Comparação de características clínicas de acordo com o tipo de fenda (lábios abertos X lábios fechados)..... | 39 |
| Tabela 4 Comparação de características clínicas de acordo com o tipo de fenda (lábios abertos X lábios fechados) e lateralidade (unilateral X bilateral)..... | 40 |
| Tabela 5 Relação entre os tipos de fendas (abertas X fechadas) e seu tamanho... | 41 |
| Tabela 6 Apresentação de outras lesões associadas às esquizencefalias unilateral e bilateral em 35 pacientes com RM de crânio..... | 42 |

RESUMO



As esquizencefalias constituem malformações cerebrais congênitas caracterizadas por fendas no manto cerebral, as quais se estendem da superfície pial aos ventrículos laterais, delimitadas por substância cinzenta. Podem ocorrer uni ou bilateralmente e as paredes da fenda podem ser separadas (lábios abertos) ou unidas (lábios fechados). As características clínicas da esquizencefalia são extremamente variáveis e compreendem distúrbios motores, cognitivos e síndromes epiléticas.

Os objetivos são avaliar as principais características clínicas (alterações neuropsicomotoras, síndromes epiléticas) e de neuroimagem (características das fendas e alterações estruturais do encéfalo associadas) de pacientes com esquizencefalia, bem como analisar a presença de fatores de risco e correlacionar os achados.

Foram avaliados os pacientes com diagnóstico de esquizencefalia, com base em achados de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio). Todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame clínico-neurológico. Investigamos: idade e sexo, presença de fatores de risco, de deficiências motoras e neurossensoriais, microcefalia, grau de alfabetização em pacientes de idade escolar, presença e características de epilepsia (tipos de crises epiléticas, estado de mal epilético, crises em salvas, uso de monoterapia ou politerapia, controle de crises), características do EEG, características próprias da fenda (tipo, tamanho e localização), presença de outras alterações estruturais do encéfalo.

Em relação aos parâmetros clínicos e de EEG, comparamos esquizencefalias unilaterais com bilaterais e posteriormente as fendas abertas com as fechadas.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de qui-quadrado e de Fisher, com nível de significância de 0,05.

Foram avaliados 50 pacientes, 26 com esquizencefalia unilateral (*grupo unilateral= GI*) e 24 com esquizencefalia bilateral (*grupo bilateral=GII*).

A idade variou entre 1 e 37 anos (média= 10,8). Os grupos são similares em idade e sexo. Todos os pacientes apresentaram déficits motores (hemiparesia ou tetraparesia), com predomínio de tetraparesia em GII (92% *versus* 27% de GI). Microcefalia e deficiências neurossensoriais também foram mais observados em GII, nos respectivos valores:

46% e 63%, enquanto para GI as proporções foram de 12% e 31%. Evidenciamos menor índice de alfabetização nos pacientes do GII (13%, versus 46% do GI). Encontramos diferença estatística significativa entre os grupos quanto às alterações neuropsicomotoras.

Epilepsia estava presente em 14 (54%) pacientes do GI e em 15 (63%) do GII; crises parciais estavam presentes em 43% (6) do GI e 33% (3) do GII; crises generalizadas foram encontradas em 1 paciente de cada grupo, representando 7% do GII; crises parciais e generalizadas ocorreram em 7 (50%) pacientes do GI e em 9 (60%) pacientes do GII; antecedente de estado de mal em 2 (14%) do GI e 4 (27%) do GII; crises agrupadas ocorreram em 6 (43%) do GI e em 7 (47%) do GII. Oito (57%) pacientes do GI e 7 (47%) do GII estavam em uso de monoterapia e 8 (57%) do GI e 9 (60%) do GII apresentaram controle de crises. A proporção de EEG anormal (69% do GI e 71% do GII). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros estudados.

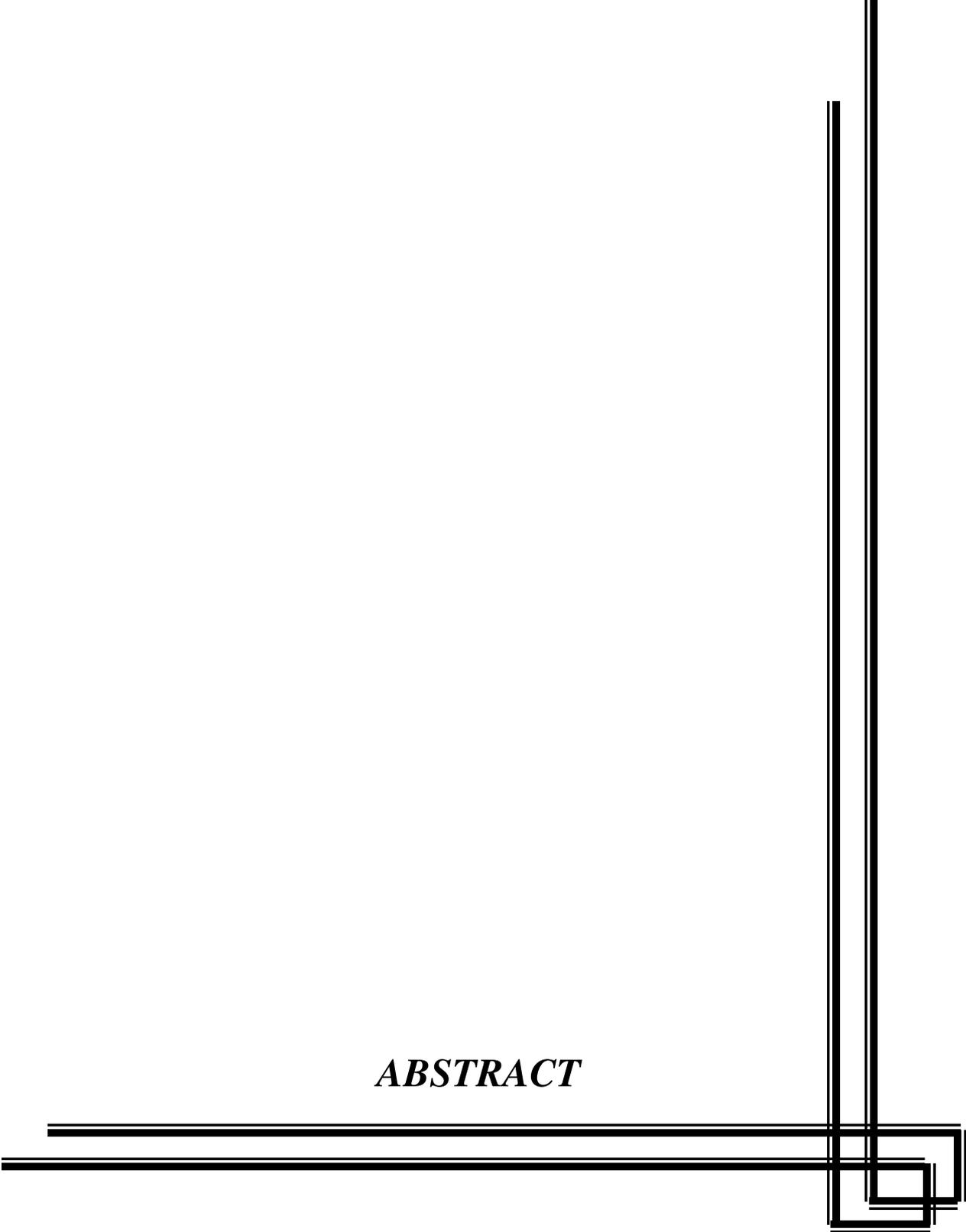
Ao compararmos fendas abertas e fechadas, encontramos: 54% de epilepsia nas fechadas e 67% nas abertas; controle de crises em 23% das fechadas e 38% das abertas; tetraparesia em 23% das fechadas e 63% das abertas; deficiências neurossensoriais em 38% das fechadas e 50% das abertas. Houve correlação entre fendas abertas e tetraparesia.

Fatores de risco foram referidos por 56% do total de pacientes, e 18% não tinham informações sobre antecedentes gestacionais. Observamos 60% de fendas abertas e 65% de tamanho pequeno. A localização preferencial das fendas foi lobos frontais e suas transições. A imensa maioria dos pacientes (94%) tem outras alterações nos exames de neuroimagem, sendo polimicrogiria a mais freqüente.

Concluimos que o comportamento da epilepsia foi semelhante nos pacientes com fendas unilaterais e bilaterais, abertas e fechadas, mas as alterações de ordem neuropsicomotora foram mais importantes em pacientes com esquizencefalia bilateral e fendas abertas. Ou seja, a extensão do comprometimento cortical não teve correlação com prognóstico para as manifestações epiléticas, mas a teve para déficits motores, cognitivos e neurossensoriais.

As características morfológicas das esquizencefalias foram amplamente variadas e comumente associadas a outras anormalidades. O conjunto de tais alterações pode influenciar na determinação da gravidade da epilepsia dos pacientes com esquizencefalia, porém são necessários mais estudos para definir essa questão.

ABSTRACT



Schizencephaly is a congenital cerebral malformations characterised by clefts in the cerebral mantle, extending from the pial surface to the lateral ventricles, outlined by gray matter. They can occur uni- or bilaterally, and the cleft walls can be separated (open lips) or fused (closed lips). Schizencephaly presents extremely variable clinical characteristics, including cognitive and motor disorders and epileptic syndromes.

The objective is evaluate the main clinical characteristics (neuropsychomotor alterations and epileptic syndromes) and neural imaging characteristics (cleft characteristics and associated encephalic structural alterations) of patients presenting with schizencephaly, as well as analyze the presence of risk factors and correlate the study findings.

Patients diagnosed as schizencephalic were evaluated, based on neuro-imaging findings (computed tomography or magnetic resonance imaging). All patients were subjected to anamnesis and a clinical-neurological examination. We evaluated: age and gender, presence of risk factors, presence of motor and neurosensorial disabilities, presence of microcephaly, literacy level in school-aged patients, presence and characteristics of epilepsy (epileptic seizure types, status epilepticus, cluster seizures, mono- or polytherapy use, seizure control), EEG characteristics, cleft characteristics (type, size and location), presence of other encephalic structural alterations.

Regarding clinical and EEG parameters, we compared uni- and bilateral schizencephaly and, later, open and closed clefts. Statistical analysis was made using the chi-square test and Fisher test with a 0.05 significance level.

Fifty patients were evaluated—26 with unilateral schizencephaly (*unilateral group = GI*) and 24 with bilateral schizencephaly (*bilateral group = GII*).

Age ranged from 1 to 37 (average = 10,8). Both groups are similar in terms of sex and gender. All patients have motor deficits (hemiparesis or tetraparesis), with a prevalence of tetraparesis in GII (92% versus 27% in GI). Microcephaly, neurosensorial disabilities and a lower literacy level were also more prevalent in GII, with the respective values: 46%, 63%, 13%, while the proportions for GI were 12%, 31% and 46%. We found a statistically significant difference between the groups in terms of neuropsychomotor alterations.

Epilepsy was present in 14 (54%) GI patients and in 15 (63%) GII patients; partial seizures were present in 43% (6) GI patients and 33% (3) GII patients; generalized seizures were found in 1 patient from each group, representing 7% of GII; partial and generalized seizures were present in 7 (50%) GI patients and 9 (60%) GII patients; status epilepticus history in 2 (14%) GI patients and 4 (27%) GII patients; cluster seizures occurred in 6 (43%) GI and 7 (47%) GII patients. Eight (57%) GI patients and 7 (47%) GII patients were on monotherapy and 8 (57%) GI and 9 (60%) GII patients had their seizures controlled. Ratio of abnormal EEG (69% of GI and 71% of GII). There was no statistically significant difference among the parameters researched.

When comparing open and closed clefts, we found: 54% of epilepsy in closed clefts and 67% in open clefts; seizure control in 23% of closed clefts and 38% of open clefts; tetraparesis in 23% of closed clefts and 63% of open clefts; neurosensorial disabilities in 38% of closed clefts and 50% of open clefts. There was a correlation between open clefts and tetraparesis.

Risk factors were referred by 56% of the patients, and 18% had no information concerning their gestational history.

We observed 60% of open clefts and 65% of small-sized ones. The preferred location of clefts was the frontal lobes and their transitions. The vast majority of the patients (94%) have other alterations in neuro-imaging examination, the most prevalent of which being polymicrogyria.

We conclude that epilepsy behaviour was similar in patients with uni- and bilateral clefts, closed and open, but the neuropsychomotor alterations were more significant in patients with bilateral schizencephaly and open clefts, i.e., the extension of cortical impairment did not correlate to the prognosis for epileptic episodes, but correlated to motor, cognitive and neurosensorial deficits.

The schizencephalies' morphologic characteristics varied widely and were commonly associated to other abnormalities. Such set of alterations can influence the epilepsy severity determination in patients with schizencephaly; however, more studies are necessary to determine this issue.

1- INTRODUÇÃO

1.A- Considerações gerais

As malformações do desenvolvimento cortical cerebral (MDC) representam importante causa de encefalopatia, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e de síndromes epiléticas (Guerrini e Carrozzo, 2001). Estas malformações têm recebido maior atenção após o advento de exames de neuroimagem, principalmente ressonância magnética (RM).

O desenvolvimento cortical compreende três etapas que acontecem consecutiva e simultaneamente: proliferação e diferenciação neuronal e glial, migração e organização das camadas neuronais.

Proliferação e diferenciação neuronal e glial

O processo de proliferação celular inicia-se entre a 4^a e 6^a semanas de vida embrionária e persiste na fase migratória, sendo o maior pico entre 2 e 4 meses. Os mecanismos reguladores da proliferação neuronal são complexos e pobremente entendidos. Estudos sugerem que o contato célula-célula é extremamente importante nesta fase, assim como glicoproteínas, glutamato e receptores ácido gama aminobutírico (GABA). Os receptores GABA estão presentes nas células precursoras embrionárias corticais na zona ventricular, portanto o GABA e estas células mediadas pela despolarização do glutamato podem regular a neurogênese (Rakic 1988, Rakic 1990, Rakic 1995).

Existem 2 etapas principais neste evento. A primeira, da 4^o a 16^o semanas, corresponde a proliferação de elementos gliais e neuroblastos na matriz germinativa periventricular e a 2^a etapa, a partir do 5^o mês até 1 ano de idade ou mais, é associada primariamente com a multiplicação glial na camada ventricular, e na camada subventricular ocorre a proliferação neuronal, originando neurônios menores (tardios) (Dobbing e Sands 1973). Cavines e cols (2000) definem a 1^a fase do ciclo celular como molecular e portanto crítico “ponto de controle” para os eventos proliferativos.

A maioria dos neurônios e um grande número de células gliais são gerados na zona terminal, denominada matriz germinativa, que se localiza na superfície ventricular (Kuzniecky e Barkovich 1996). Nos hemisférios, a divisão das células neuroepiteliais

(neuroblastos) na zona ventricular e sua migração para formar o manto cortical são os dois principais eventos. A diferenciação celular também ocorre neste período e as célulasependimárias, da glia, e os neurônios passam a adquirir atributos morfológicos separados (Larroche e Ravazi 1984).

Migração Neuronal

Entre a 5^a e a 6^a semanas de gestação, os hemisférios cerebrais consistem de duas lâminas ou camadas justapostas: uma interna, subependimária, densamente celularizada e outra externa, acelular. A camada germinativa periventricular constitui a lâmina interna e consiste de células primordiais que irão gerar os neuroblastos e as células gliais. Na medida em que os neuroblastos são gerados e iniciam sua movimentação centrífuga entre a 6^a e a 8^a semanas de vida embrionária, a segunda lâmina ou lâmina cortical passa a ser progressivamente preenchida. No final do processo, a imagem será inversa: a lâmina externa estará densamente celularizada e a interna estará praticamente acelular (Brodtkorb et al 1992). A fase de maior migração é entre a 6^a – 8^a semana até a 16^a mas acreditam alguns autores que este processo continue até a 25^a semana ou mais (Kuzniecky 1996). Denomina-se migração neuronal o processo que permite e regula essa intensa movimentação celular no período embrionário (Palmini 1996). Distúrbios ou parada dessa migração poderiam causar condições patológicas em diferentes níveis no córtex (Brodtkorb et al 1992).

A migração celular é um processo complexo e segue padrões relativamente definidos de segregação têmporo-espacial. As células primordiais da camada germinativa apresentam movimento vertical restrito aos limites da própria camada. A célula se afasta da superfície ventricular sintetiza seu DNA, e então retorna a superfície ventricular, onde se processa sua divisão mitótica. Estas mitoses são ditas assimétricas, pois uma das células geradas persiste com propriedades da célula primordial e repetirá o ciclo de DNA inúmeras vezes, enquanto a outra assume características de neuroblasto e inicia sua migração para a periferia da zona periventricular. Esta migração intercinética é repetida em cada momento da replicação do DNA quando ocorre a mitose na zona ventricular.

A migração ocorre de maneira diferente, em algumas regiões do cérebro anterior, onde uma zona subventricular de proliferação celular pode ser identificada, na qual estas células se dividem sem o movimento para a superfície ventricular. Em macacos, a zona ventricular dá origem aos neurônios de aparecimento mais precoce e a subventricular aos mais tardios e a glia (Rakic 1985, 1988, 1995).

A migração dos neuroblastos da região periventricular até o córtex cerebral acontece de modo ordenado e relativamente definidos quanto ao aspecto têmporo-espacial. Os neuroblastos migram aderidos aos processos gliais que se estendem desde a matriz germinativa até os limites mais externos do córtex cerebral (região subpial). Esses processos gliais são conhecidos como fibras gliais radiais (FGR), cuja função é nutrir e fornecer um substrato anatômico (guia) para a migração dos precursores neuronais (Rakic 1988), além de contribuir na organização da laminação vertical do neocórtex em desenvolvimento (Barkovich 2002).

Os neuroblastos caminham pelas FGR em toda a sua extensão. Essa forte afinidade entre o neuroblasto em processo de migração e a FGR é mantida por várias moléculas ou ligantes moleculares específicos – neurorregulinas, glicoproteínas (astrotactin - responsável pela interação neuronal-gliial), que controlam tanto o movimento neuroblástico quanto a adesão do neuroblasto à fibra, permitindo uma jornada migratória segura. Acredita-se que o mecanismo de migração dependa de múltiplos fatores ao longo dessas fibras radiais gliais. Outras moléculas na membrana dos neuroblastos e na matriz extracelular atraem ou repelem o movimento celular e a direção dos prolongamentos neuronais (Kuzniecky 1996). Provavelmente, esse mecanismo está sob comando genético. Interferências com a afinidade neuroblasto-FGR ou com a movimentação neuroblástica ao longo das FGR podem acarretar desordens migracionais como heterotopias nodulares periventriculares e heterotopias subcorticais. Após o término da fase migratória, as fibras gliais radiais envolvem e seu núcleo assume características astrocíticas, permanecendo na zona intermediária (substância branca subcortical).

Duas variedades básicas da migração celular têm sido delineadas: radial e tangencial. A migração radial das células cerebrais de sua origem ventricular ou subventricular para o córtex é o mecanismo primário da formação cortical e de estruturas

nucleares profundas. Portanto a maioria das fibras migram radialmente para o córtex, mas cerca de 13 a 15% migram transversalmente (O'Rourke et al 1992). Os neurônios que migram de forma tangencial parecem ser GABAérgicos, enquanto que os glutamaérgicos migram radialmente (Barkovich 2002). No cerebelo a migração radial gera as células de Purkinge ou camada granular interna, os núcleos denteados e outros núcleos superiores. A migração celular tangencial vai formar a camada granular externa do cerebelo. Tangencial mais propriamente que migração radial é o movimento celular paralelo a superfície pial, que ocorre ao nível das zonas ventriculares e subventriculares na formação do córtex cerebral (Austin e Cepko 1990, Walsh e Cepko 1992, Walsh 2000).

Organização Cortical

As primeiras células a chegar ao córtex têm funções transitórias e desaparecem no final da gestação ou nos primeiros meses de vida pós-natal. Estas células são fundamentais na organização do córtex em formação, e por assim dizer “recepionam” todos os outros neuroblastos.

O primeiro tipo celular a migrar são as células de Cajal-Retzius, que vão se localizar na porção mais externa (subpial) da lâmina cortical. Em seguida migra um conjunto de neurônios que vai se localizar subjacente a lâmina cortical e formará o limite interno do córtex. Assim os neuroblastos que formarão o córtex definitivo vão se distribuir entre os limites internos e externos deste “molde” cortical (Austin e Cepko 1990, Rakic 1990). Os neuroblastos que chegam ao córtex após as células transitórias serão os responsáveis pela formação das seis camadas definitivas do neocórtex dos mamíferos. A correlação entre o tempo de germinação da célula (ciclo celular) e sua migração sugere que o tempo desse ciclo é o fator determinante da sua posição e função definitiva no córtex. Embora estudos experimentais tenham sugerido que a interferência de fatores ambientais possam alterar a posição final dos neurônios no córtex, parece que o ciclo celular é o fator determinante (Rakic 1990).

O posicionamento dos neuroblastos no córtex em formação dá-se das camadas mais profundas para as mais superficiais. Assim, as primeiras células a migrar ocupam camadas progressivamente mais profundas, na medida em que ondas migratórias

subsequentes as ultrapassam e os neuroblastos recém chegados posicionam-se superficialmente (padrão “*inside – out*”) (Austin e Cepko 1990).

Não são ainda conhecidos todos os mecanismos moleculares que desencadeiam a perda da afinidade entre neuroblasto e FGR no final da jornada migratória. O desligamento entre neuroblasto e FRG parece ser determinado pela secreção de uma proteína produzida pelas células de Cajal-Retzius, a reelina (Ogawa 1996). Essa perda de afinidade é fundamental para que o neuroblasto assuma uma posição definitiva no córtex. Interferências com estes aspectos terminais do processo migratório podem levar a discretas alterações no posicionamento neural intracortical (Palmini 2000). Uma série de observações e algumas hipóteses sugerem que tais alterações discretas na arquitetura cortical (microdisgenesias) podem constituir o substrato patológico de algumas formas de epilepsia "criptogênica" e de distúrbios mais ou menos sutis do funcionamento cortical (Galaburda 1979).

O que define a posição final do neuroblasto? Rakik (1988) postulou a hipótese da unidade radial para explicar a especificação microarquitetônica das diversas regiões corticais, na qual, os neuroblastos gerados em uma determinada região da matriz germinativa migrariam em direção ao córtex em formação, através de um contigente fixo de fibras gliais: as fibras espacialmente localizadas entre essa região específica e o córtex em formação. Assim o destino final de um neuroblasto já estaria determinado dependendo de sua origem na matriz germinativa, isto quer dizer que todos os neuroblastos gerados em determinada região obrigatoriamente migrariam pelas mesmas FGR e no final estariam localizados em uma mesma região cortical.

Estudos mais recentes têm divergido da hipótese de Rakik (1988) demonstrando que ocorre também a migração não radial, ou seja, os neuroblastos podem mudar de FGR e ao terminar a migração estão em regiões corticais distantes daquelas relacionadas com sua origem germinativa (Walsh 2000). Esta hipótese vem de encontro a uma corrente científica no qual o destino morfofuncional de um neuroblasto não está determinado no seu momento de origem, mas a partir dos seus contactos sinápticos formados com as células adjacentes e com aferências tálamocorticais específicas (Singer et al 1994).

Após a migração neuronal ter se completado, as fibras radiais transformam-se em astrócitos e permanecem na chamada zona intermediária – grande contingente de células situadas em diversos níveis entre os ventrículos e o córtex – que consiste na substância branca cortical do cérebro adulto (Kuzniecky e Barkovich 1996).

Os processos de diferenciação e migração do córtex cerebral ocorreriam em estágios diferentes, mas estreitamente relacionados (Rakic 1990), e segundo Palmieri (1996), esses processos coexistiriam no tempo, apesar da proliferação se iniciar uma a duas semanas antes da migração e se encerrar algum tempo antes (entre a 16^a e a 20^a semana de gestação). Há evidências de que no cérebro humano a migração de neuroblastos para o córtex se estenderia até a 20^a – 24^a semana de gestação, embora para alguns esse processo possa persistir até os primeiros meses de vida pós-natal (Rakic 1988).

Para Larroche e Razavi (1984) este período é caracterizado pelo crescente volume de neurônios com o desenvolvimento de fibras aferentes e a proliferação de células gliais, ocorrendo na segunda metade da vida fetal. Segundo esses mesmos autores, esses eventos levariam a um espetacular aumento da superfície cortical com um mínimo volume intracraniano, sendo que a formação dos sulcos e das circunvoluções providenciariam a solução para esse problema geométrico. Dois terços da superfície cortical são contidos nos sulcos, pelo fenômeno de dobradura, que implicaria numa harmonia entre a taxa de células da superfície e das camadas mais profundas do córtex.

Uma intensa proliferação de capilares seria um fator adicional no aumento do volume do manto cortical. Finalmente, a mielinização, que se iniciaria gradualmente na medula e no tronco, alcançaria a porção basal do cérebro no fim da vida fetal. Os fatores ambientais e os processos patológicos, sejam infecções ou alterações hipóxico-isquêmicas, ocorrendo nesse período, seriam os que mais provavelmente produziriam lesões clásticas. Após o nascimento, a proliferação glial e a mielinogênese seriam os eventos mais proeminentes.

1.B- Classificação das Malformações do Desenvolvimento Cortical

Recentemente, Barkovich et al (2001) propuseram nova classificação para as malformações do desenvolvimento cortical, composta por quatro grupos descritos a seguir e esquematizados abaixo.

- 1- **Grupo 1:** *Malformações por proliferação e/ou apoptose anormais.* O mecanismo pelo qual essas MDC ocorrem é complexo e pobremente compreendido. Durante a neurogênese, um grupo de células primordiais se expande através de divisões celulares onde também as células filhas entram no ciclo como progenitoras. Eventualmente, sob influência de sinais ainda não conhecidos, ocorre erro neste ciclo, resultando em aumento ou diminuição da proliferação celular. Este grupo compreende tanto as microcefalias verdadeiras, quanto as megalencefalias associadas ou não a polimicrogiria e hidrocefalia.

- 2- **Grupo 2:** *Malformações por migração anormal.* Ocorre devido a mutações genéticas que determinam função e organização microtubulares fundamentais para guiar a migração neuronal da camada germinativa até o córtex, sendo que a topografia da MDC depende do gene afetado. Este grupo é dividido em três categorias que são as lissencefalias e espectro lissencefalia/heterotopia subcortical em banda, complexos *cobblestone* e outras heterotopias.

- 3- **Grupo 3:** *Malformações por fase final de migração neuronal e organização cortical anormais.* Neste grupo estão incluídos polimicrogiria, esquizecefalia e complexo esquizecefalia/polimicrogiria. Estas MDC são decorrentes de agressões no final do período de migração neuronal e fase precoce da organização cortical, secundários a múltiplos fatores ambientais, inclusive infecções congênicas por citomegalovírus. Também é importante salientar a associação de esquizecefalia/polimicrogiria a síndromes com anormalidades congênicas múltiplas e retardo mental.

- 4- **Grupo 4:** *Malformações do desenvolvimento cortical não classificadas anteriormente.*

**ESQUEMA DE CLASSIFICAÇÃO DAS MALFORMAÇÕES DO
DESENVOLVIMENTO CORTICAL (Barkovich et al 2001).**

Grupo 1: Malformações por proliferação e/ou apoptose anormais.

A- Proliferação diminuída/ Apoptose aumentada: microcefalias

- 1- microcefalia com córtex normal
- 2- microlissencefalia
- 3- microcefalia com displasia cortical/ polimicrogiria

B- Proliferação aumentada/ Apoptose diminuída (com tipos celulares normais):
megalencefalias

C- Proliferação anormal (com tipos celulares anormais)

- 1- não neoplásica
 - a- hamartomas corticais/ esclerose tuberosa
 - b- displasia cortical com células em balão
 - c- hemimegalencefalia
- 2- neoplásica
 - a- DNET
 - b- ganglioglioma
 - c- gangliocitoma

Grupo 2: Malformações por migração anormal

A- Lissencefalia/ heterotopia subcortical em banda

B- Cobblestone complex

1- síndromes com distrofia muscular congênita

2- síndromes sem envolvimento muscular

C- Heterotopia

1- periventricular

2- subcortical

3- glioneural marginal

Grupo 3: Malformações por fase final de migração neuronal e/ou organização cortical anormais.

A- Polimicrogiria e esquizecefalia

1- síndromes com polimicrogiria bilateral

2- esquizecefalia

3- polimicrogiria com outras malformações ou anormalidades cerebrais

4- polimicrogiria e/ou esquizecefalia associadas a síndromes de anomalias congênitas múltiplas/retardo mental

B-Displasia cortical sem células em balão

C-Microdisgenesias

Grupo 4: Malformações do desenvolvimento cortical não classificadas anteriormente.

A- Malformações secundárias a erros inatos do metabolismo

- 1- desordens mitocondriais e do ciclo do piruvato
- 2- desordens peroxissomais

B- Outras malformações não classificadas.

1.C- Esquizencefalias

As esquizencefalias constituem malformações cerebrais congênitas caracterizadas por fendas no manto cerebral, as quais se estendem da superfície pial aos ventrículos laterais, delineadas por substância cinzenta (Granata et al 1997). Esta entidade foi descrita inicialmente no final do século 19, mas o termo foi introduzido em 1946 por Yakovlev e Waldsworth para designar uma lesão malformativa do SNC (Yakovlev e Waldsworth 1946).

Podem ocorrer uni ou bilateralmente, em qualquer região dos hemisférios, embora a localização mais habitual seja a área perisylviana. As esquizencefalias bilaterais costumam ter localização simétrica, mas não necessariamente o mesmo tamanho. Quando as paredes da fenda se encontram separadas denomina-se esquizencefalia de lábios abertos, e quando unidas, esquizencefalia de lábios fechados (Guerrini e Carrozzo 2001). Nas fendas fechadas, as suas paredes obliteram o espaço liquórico dentro da fenda; quando as bordas da fenda se encontram separadas, esse espaço é ocupado por líquido (Yakovlev e Waldsworth 1946; Barkovich e Kjos 1992) (Figura 1).

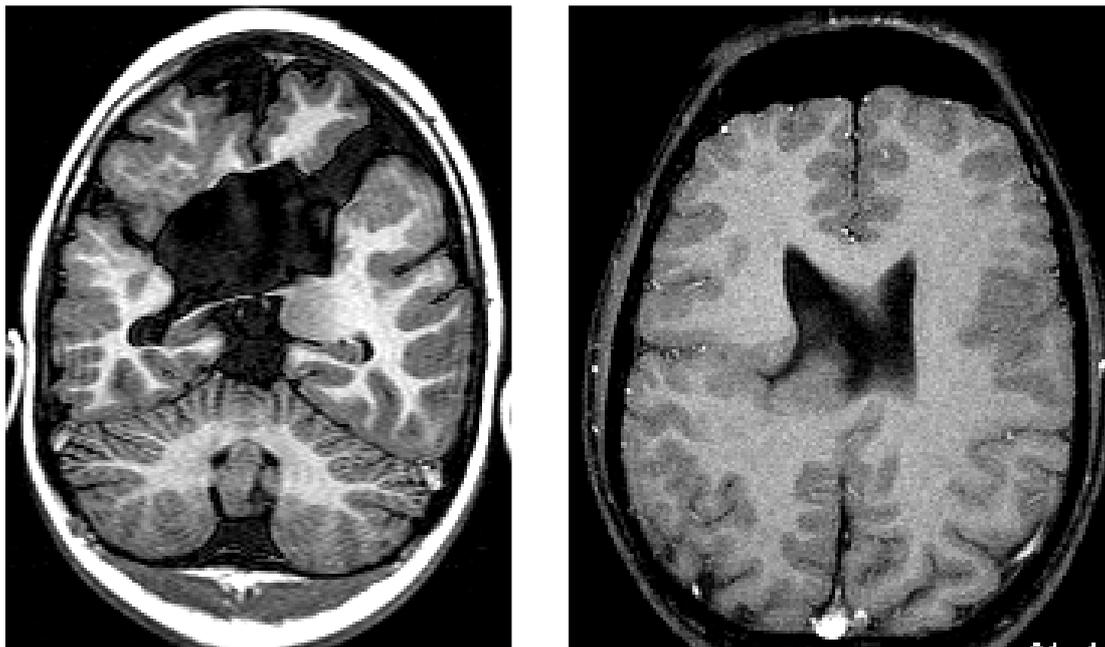


Figura 1- Imagem coronal de RM T1 Inversion recovery mostrando esquizencefalia bilateral assimétrica de lábios abertos (à esquerda) e imagem axial de RM T1 gradiente echo mostrando esquizencefalia unilateral de lábios fechados no hemisfério direito (à direita).

As características clínicas da esquizencefalia são extremamente variáveis e fortemente relacionadas à gravidade e dimensão da fenda. As fendas pequenas, fechadas e unilaterais podem ser achados de exame de neuroimagem de pacientes normais (Guerrini e Carozzo 2001). Pacientes com esquizencefalia unilateral manifestam hemiparesia e retardo mental leve, enquanto as crianças com esquizencefalia bilateral apresentam microcefalia, tetraparesia e deficiência mental mais importantes (Kuzniecky 1996, Dennis et al 2000). O déficit motor costuma ser detectado ainda no primeiro ano de vida em mais da metade dos casos. Em geral as fendas abertas resultam em déficits mais graves (Dennis et al 2000).

É estimado que até 81% dos pacientes desenvolva epilepsia, tanto para esquizencefalias uni ou bilaterais; porém o início de crises epiléticas antes dos 3 anos de idade e a presença de crises refratárias são mais frequentes nas malformações bilaterais (Guerrini e Carozzo 2001). As crises epiléticas podem ser o primeiro achado de anormalidade (Dennis et al 2000).

Os achados de eletroencefalograma (EEG) não são patognomônicos na esquizencefalia. Lentificação difusa ou hemisférica associada à atividade epileptiforme temporal é um dos padrões descritos, bem como hipsarritmia e padrão de Lennox -Gastaut em número menor de pacientes. (Campos et al 1994). Outros autores descrevem atividade epileptiforme correlacionada com as margens da fenda e também descargas generalizadas (Packard et al 1997).

Estudos preliminares de Yakovlev e Wadsworth (1946) sugeriam que a esquizencefalia ocorresse por ausência regional de proliferação de neurônios e glia; no entanto, as fendas são freqüentemente recobertas de córtex polimicrogírico e fendas unilaterais se acompanham de polimicrogiria contralateral, o que indica desordem da organização cortical (Guerrini e Carozzo 2001). Em sua mais recente classificação, Barkovich agrupa polimicrogiria e esquizencefalia como MDC decorrentes de erros na fase final da migração neuronal e organização cortical (Barkovich et al 2001). Agressões isquêmicas instaladas até a 25^o semana gestacional onde houve necrose focal com destruição das fibras radiais gliais podem determinar tais malformações (Guerrini e Carozzo 2001) (Figura 2). Tanto polimicrogiria quanto esquizencefalia foram descritas em associação com infecções congênicas por citomegalovírus (Barkovich et al 2001).

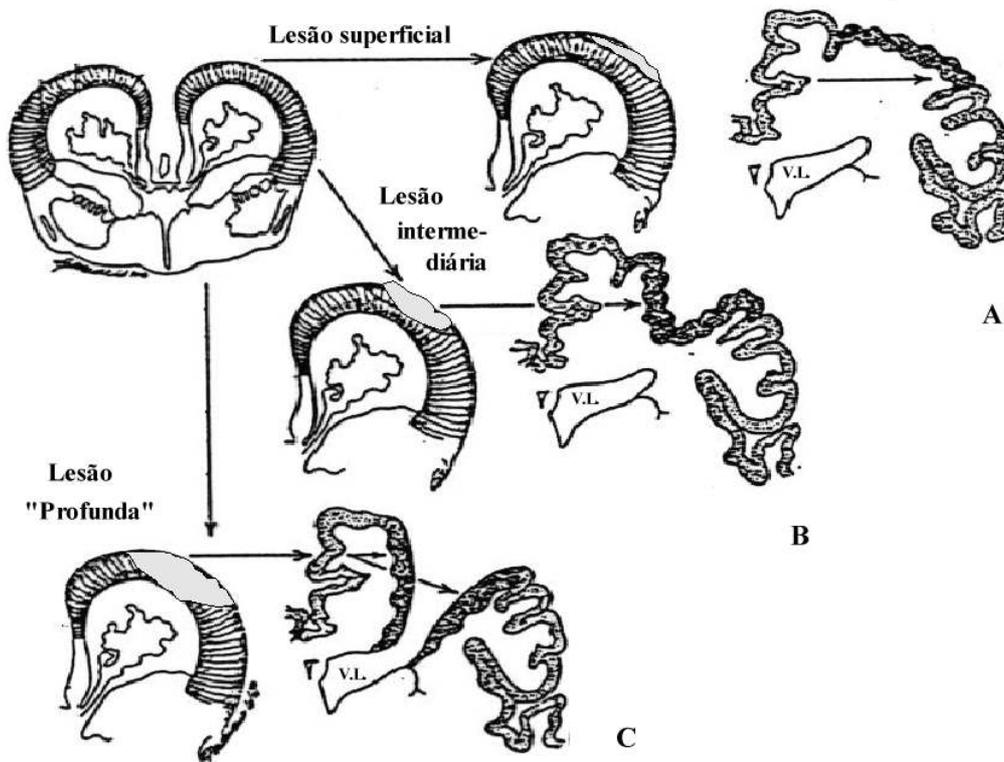


Figura 2- Esquema proposto por Barkovich e Kjos para ilustrar a relação entre tipo de lesão e polimicrogiria ou esquizencefalia. Na presença de lesões que levam a dano cortical superficial (A) há desorganização e leve aparência de espessamento do córtex. As lesões intermediárias (B) determinam, além disso, algum grau de invaginação do córtex para o interior do parênquima. Por fim, lesões mais profundas (C) levam a comunicação do córtex com o ventrículo lateral, formando esquizencefalia verdadeira. (Modificado de Barkovich e Kjos, 1992).

Casos familiares também foram relatados, mas de ocorrência rara (Guerrini 2005) e alguns estudos buscaram correlação com a mutação no gene homeobox EMX2 (Guerrini e Carozzo, 2001). O gene EMX2 é um fator de transcrição e foi mapeado, no genoma humano, no cromossomo 10q26.1 (Guerrini e Carozzo, 2001). A hipótese genética, não excluiu os demais mecanismos patogênicos para esta MDC, a análise genética

de séries de pacientes com esquizencefalia demonstrou que somente alguns casos isolados apresentam mutações do EMX2. Pesquisas mais recentes demonstraram a presença das referidas mutações também em indivíduos saudáveis (Torres 2004). Desta maneira, nem todas as esquizencefalias podem ser associadas à perda de função do EMX2; as lesões encefaloclásticas adquiridas desempenham papel mais objetivo e evidente na origem das fendas (Granata et al 1997).

Outros autores sustentam que as formas genéticas das esquizencefalias são heterogêneas e as verdadeiras decorrências das mutações do gene EMX2 ainda necessitam confirmação (Guerrini 2005, Tietjen et al 2005).

Existe grande variabilidade morfológica na apresentação das esquizencefalias, tanto em tipos de fendas como em tamanho e localização das mesmas. Fendas abertas e fechadas são encontradas em frequências similares (Hayashi et al 2002), porém as esquizencefalias bilaterais parecem ser menos frequentes que as unilaterais (Kuzniecky 1994, Packard et al 1997). Packard descreveu uma série com 47 pacientes, com predomínio de fendas restritas a um único lobo cerebral, sendo os lobos frontal e parietal os mais acometidos (Packard et al 1997, Denis et al 2000, Barkovich 2002). A observação de lesões concomitantes com esquizencefalia é importante tanto pela sua contribuição na desestrutura da anatomia normal do encéfalo quanto pela frequência dessas associações. Na literatura, as esquizencefalias aparecem isoladas de outras alterações em menos de 10% dos pacientes (Kuzniecky 1994, Packard et al 1997, Denis et al 2000, Hayashi et al 2002). As lesões associadas incluem, por exemplo: ausência de septo pelúcido, disgenesias de corpo caloso, malformações de fossa posterior, calcificações, polimicrogiria, heterotopia, displasia cortical focal (Kuzniecky 1994, Packard et al 1997, Hayashi et al 2002, Denis et al 2000, Barkovich 2002). O achado de malformações de áreas não corticais torna imperativa a pesquisa de MDC (Leventer et al 1999).

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivos gerais

Analisar as principais características clínicas e de neuroimagem em pacientes com diagnóstico de esquizencefalia acompanhados nos ambulatórios de Neurologia Clínica e Infantil do HC/Unicamp.

2.2- Objetivos específicos

Analisar em pacientes com esquizencefalia:

- 1- Espectro clínico das alterações neuropsicomotoras;
- 2- Espectro clínico das síndromes epiléticas;
- 3- Presença de fatores de risco gestacionais/ambientais;
- 4- Características morfológicas da lesão através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio;
- 5- Características do eletroencefalograma;
- 6- Correlação entre as principais características clínicas, morfológicas e etiológicas da lesão.

3- MÉTODOS

Realizamos estudo de coorte histórico de 50 pacientes com diagnóstico de esquizencefalia em acompanhamento nos ambulatórios de Neurologia Clínica e Infantil do HC Unicamp.

Inserimos no estudo os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, ou seja, todos os pacientes com diagnóstico de esquizencefalia, cujos pais ou responsáveis ou o próprio paciente (se adulto) após receberem informações e esclarecimentos a respeito dos propósitos, forma de condução e eventuais riscos do estudo, deram o seu consentimento livre, individual, por escrito para participar do estudo (ver anexos). O projeto passou por avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e recebeu aprovação conforme registro em protocolo de número 008-2003.

Excluimos do trabalho pacientes que não apresentam diagnóstico de esquizencefalia. O diagnóstico foi baseado nos achados de neuroimagem (ressonância magnética –RM, ou tomografia computadorizada de crânio- TC).

As informações foram obtidas durante as visitas de rotina com os pacientes ou seus responsáveis legais e também por análise de prontuários médicos.

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico e neurológico e entrevistados seguindo protocolo específico para o estudo.

Avaliamos:

- Idade e sexo;
- Presença de fatores de risco. Neste item incluímos as intercorrências ocorridas até a 25^o. semana de gestação, como ameaças de abortamento (espontâneas ou provocadas), patologia materna (doença hipertensiva específica da gestação, infecções, desnutrição, contato com doenças exantemáticas), idade materna avançada (mais de 35 anos), assistência pré natal ausente ou insuficiente (com menos de 4 consultas);
- Presença de deficiências motoras (hemiparesia/ tetraparesia);
- Presença de deficiências neurossensoriais (visão subnormal);

- Presença de microcefalia (perímetro cefálico inferior a medida de dois desvios padrão da curva própria para idade: de 0 a 1 ano, Diament 1967; de 1 a 2 anos e 8 a 10 anos, Marcondes et al 1971; de 3 a 7 anos, Diament e Rodrigues 1976; acima de 12 anos, Nelhays 1968). Microcefalia foi considerada grave quando o perímetro cefálico mediu dois centímetros ou mais abaixo dos dois desvios padrão da curva apropriada.
- Grau de alfabetização (entre os pacientes em idade escolar);
- Presença e características de epilepsia (tipos e frequência de crises e síndromes epiléticas, frequência de estado de mal epilético e de crises agrupadas, uso de monoterapia ou politerapia, frequência de controle de crises);
- Características do eletroencefalograma;
- Características próprias da fenda, tais como se aberta ou fechada, uni ou bilateral, tamanho e localização no hemisfério;
- Ocorrência de outras alterações estruturais além das fendas, como a presença e extensão de diferentes tipos malformações corticais e alterações de fossa posterior, hipocampus, corpo caloso e septo pelúcido, para os pacientes com RM de crânio;
- Ocorrência de outros tipos lesões, como gliose e calcificações.

Em relação à epilepsia, a classificação de crises e síndromes epiléticas foi baseada nos critérios da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE 1981 e 1989, Engel J Jr 2001). Estado de mal epilético foi definido como crises com duração igual ou superior a 30 minutos ou crises recorrentes sem retomada de consciência durante o mesmo intervalo de tempo. Agrupamento de crises foi considerado como recorrência de duas ou mais crises no período de 24 horas. Uso de única droga antiepilética (DAE) foi definido como monoterapia, e de duas ou mais DAE, politerapia. Foram consideradas controladas as crises em remissão há pelo menos um ano.

Eletoencefalograma foi realizado em aparelho de 16 canais, sistema 10-20, caracterizado em:

- EEG normal;
- EEG com atividade epileptiforme - presença de ondas agudas, espículas, poliespículas, complexos onda aguda - onda lenta e espícula -onda lenta em qualquer trecho do traçado;
- EEG com atividade não epileptiforme - presença de ondas lentas intermitentes, alentecimento do ritmo de base e/ou do ritmo dominante posterior e assimetrias inter hemisféricas, em qualquer trecho do traçado.

As fendas foram consideradas abertas quando suas bordas encontram-se separadas e fechadas com as bordas justapostas em seu maior trajeto. O tamanho da fenda foi classificado em pequeno, se a mesma ocupa um único lobo cerebral e grande se ocupa mais de um lobo. A localização das fendas também foi baseada na anatomia dos lobos cerebrais (frontal, temporal, parietal, occipital e suas transições). Extensão de malformações corticais associadas, principalmente polimicrogiria, foi dada como localizada quando restrita ao lobo da fenda ou extensa quando acomete um segmento hemisférico maior. Foram consideradas anormalidades das demais estruturas encefálicas: atrofias, agenesias, afilamento de corpo caloso e alterações de sinal, eixo ou formato (para os hipocampos).

Os dados coletados foram inseridos no programa excel para análise estatística. Nas correlações foram utilizados testes de qui quadrado e de Fisher, com nível de significância de $p < 0,05$.

4- RESULTADOS

Foram avaliados 54 pacientes, sendo 39 com RM e 15 com TC. Foram excluídos 4 pacientes com RM, por apresentarem diagnósticos finais de: porencefalia, seqüela de lesão isquêmica bilateral, polimicrogiria, fenda não delineada por córtex (ver anexos). Dessa forma, 50 pacientes participaram do estudo (35 com RM e 15 com TC).

Vinte e seis pacientes (52%) apresentaram esquizecefalias unilaterais (grupo unilateral = GI) e 24 pacientes, fendas bilaterais (grupo bilateral = GII). A idade variou de 1 a 37 anos (média =10,8).

A tabela 1 mostra os dados demográficos dos pacientes e a frequência de anormalidades neurológicas. Ambos os grupos são similares em idade e sexo, com discreta prevalência no sexo masculino. Contudo, tetraparesia, microcefalia, deficiências neurossensoriais e número de indivíduos não alfabetizados foram registrados em maior proporção no GII.

Tabela 1- Dados demográficos de 50 pacientes com esquizecefalias unilaterais e bilaterais.

| Dados | Unilateral (n = 26) | Bilateral (n = 24) | P |
|---------------------------------------|--|--|------------------|
| Idade (anos) | 1 a 35 (média = 11,2; mediana=8; moda=8) | 2 a 37 (média = 10,5; mediana=9; moda=7) | |
| Sexo | F = 11 (42%) M = 15 (58%) | F = 9 (37,5%) M = 15 (62,5%) | |
| Hemiparesia | 19 (73%) | 2 (8%) | <0,001 |
| Tetraparesia | 7 (27%) | 22 (92%) | <0,001 |
| Microcefalia total | 3 (12%) | 14 (58%) | <0,001 |
| grave | zero | 3 | 0.1 |
| leve | 3 | 11 | 0.01 |
| Deficiências neurossensoriais | 8 (31%) | 15 (63%) | 0.046 |
| Alfabetização (idade acima de 7 anos) | 12 (46%) | 3 (13%) | 0.014 |

A tabela 2 apresenta as principais características de epilepsia e eletroencefalograma nos grupos. Não evidenciamos diferenças significativas quanto à presença de epilepsia, tipos de crises e síndromes epiléticas, ocorrência de estado de mal epilético e crises agrupadas, uso de monoterapia, controle de crises e anormalidades do EEG. A idade de início de epilepsia também é similar nos dois grupos, apenas discretamente maior em GI. As variáveis expostas na tabela 2 também têm freqüências similares entre GI e GII.

Tabela 2- Características de epilepsia em 50 pacientes com esquizencefalias unilaterais e bilaterais.

| Dados | Unilateral (n=26) | Bilateral (n=24) | P |
|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------|
| Epilepsia | 14 (54%) | 15 (63%) | 0.7 |
| Idade de início de epilepsia (anos) | 1 a 25 (média=6,7 e mediana=4) | 1 a 20 (média= 5,2 e mediana=3) | |
| Tipos de crises | | | |
| Parciais | 6 (43%) | 5 (33%) | 0.47 |
| Generalizadas | 1 (7%) | 1 (7%) | 1 |
| Parciais e Generalizadas | 7 (50%) | 9 (60%) | 0.62 |
| Síndromes epiléticas | | | |
| Lennox-Gastaut | 2 (14%) | 4 (27%) | 0.4 |
| Epilepsia parcial sintomática | 12 (86%) | 11 (73%) | 1 |
| Estado de mal epilético | 2 (14%) | 4 (27%) | 0.4 |
| Crises agrupadas | 6 (43%) | 7 (47%) | 0.87 |
| Monoterapia | 8 (57%) | 7 (47%) | 1 |
| Controle de crises | 8 (57%) | 9 (60%) | 0.67 |
| EEG anormal | | | |
| epileptiforme | 8 | 9 | 0.67 |
| Não epileptiforme | 10 | 8 | 0.93 |

A tabela 3 mostra os resultados de acordo com o tipo de esquizencefalia (lábios abertos X fechados). Não há diferença quanto à epilepsia e seu controle e deficiências neurossensoriais. Porém, tetraparesia foi observada com maior frequência entre os pacientes com fendas abertas.

Tabela 3- Comparação de características clínicas de acordo com o tipo de fenda (lábios abertos X fechados)

| Características clínicas | Lábios fechados (n = 13) | Lábios abertos (n = 24) | P |
|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Epilepsia | 7 | 16 | 0.67 |
| Controle de crises | 3 | 9 | 0.48 |
| Tetraparesia | 3 | 15 | 0.038 |
| Deficiências neurossensoriais | 5 | 12 | 0.9 |

Obs: Foram excluídos 13 pacientes por apresentarem simultaneamente fendas abertas e fechadas

Na tabela 4 encontramos os resultados da comparação entre os tipos de fendas unilaterais (abertas X fechadas) versus bilaterais (abertas X fechadas). A frequência de epilepsia e o controle de crises são semelhantes entre os vários tipos de fendas, até mesmo quando são comparadas fendas unilaterais fechadas com bilaterais abertas. Há diferença quanto ao parâmetro tetraparesia e deficiências neurossensoriais, mais observadas nos pacientes com fendas abertas bilaterais. Além disso, pacientes com esquizencefalia unilateral de lábios abertos também apresentam tetraparesia mais frequentemente do que aqueles com esquizencefalia unilateral de lábios fechados.

Tabela 4- Comparação de características clínicas de acordo com o tipo de fenda (lábios abertos X fechados) e lateralidade (unilateral X bilateral).

| Características clínicas | Unilateral de lábios fechados (n=11) | Unilateral de lábios abertos (n=15) | Bilateral de lábios fechados (n=2) | Bilateral de lábios abertos (n=9) | P |
|---------------------------------|---|--|---|--|------------------|
| Epilepsia | 7 | 8 | 1 | 7 | 0.67 |
| Controle de crises | 5 | 6 | 1 | 4 | 0.99 |
| Tetraparesia | 1 | 6 | 2 | 9 | <0.001 |
| Deficiências neurossensoriais | 3 | 3 | 2 | 7 | 0.009 |

Obs: Foram excluídos 13 pacientes por apresentarem simultaneamente fendas abertas e fechadas

Treze pacientes (7 de GI e 6 de GII) não relataram fatores de risco durante a gestação. Não dispusemos de informações precisas de nove pacientes (4 de GI e 5 de GII), pois os mesmos tinham histórico de adoção. Os 28 pacientes restantes representam 56% do total, todos referiram um ou mais fatores de risco. Os mais relatados foram ameaças de abortamento (GI=4/GII=3) e assistência pré-natal insuficiente/ ausente (GI=5 /GII=4). Infecções foram referidas em 4 anamneses (GI=3/GII=1), respectivamente: pielonefrite, broncopneumonia associada à otite média aguda e infecção dentária, tuberculose e rubéola. Outros achados foram doença hipertensiva específica da gestação (GI=1/GII=2), idade materna avançada (GI=2/GII=1) e contato com rubéola (GII=2). Os fatores de risco distribuíram-se sem diferença significativa entre os grupos unilateral e bilateral. Duas irmãs com esquizencefalia participaram do estudo, cuja descrição encontra-se nos anexos.

Os 50 pacientes apresentam 77 fendas, sendo que 2 pacientes têm mais de uma fenda no mesmo hemisfério. Conforme ilustrado na tabela 5, 60% (46/77) das fendas são abertas e 65%(50/77) de tamanho pequeno, assim, apenas 35%(27/77) das fendas são abertas e grandes.

Tabela 5- Relação entre os tipos de fendas (abertas X fechadas) e seu tamanho.

| Tamanho | Fendas abertas | Fendas fechadas | Total |
|---------|----------------|-----------------|-------|
| Pequeno | 19 | 31 | 50 |
| Grande | 27 | Zero | 27 |
| Total | 46 | 31 | 77 |

A localização preferencial das fendas foi o lobo frontal e suas transições (fronto-temporal, fronto-parietal e fronto-têmporo-parietal), com as proporções determinadas na figura 3.

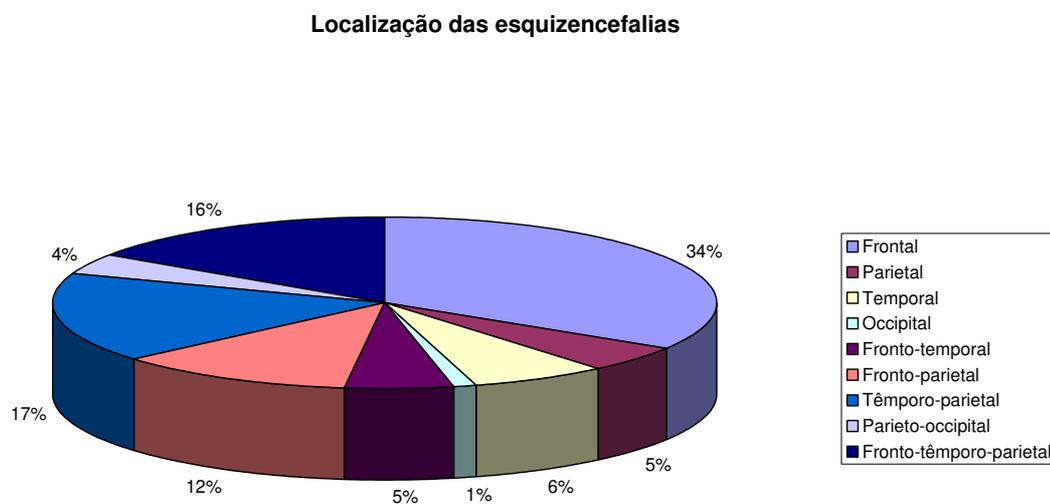


Figura 3- Distribuição da localização das fendas nos lobos cerebrais e suas transições.

Estudamos com detalhes as 35 RM para determinar concomitância de esquizencefalia e outras lesões, os achados estão na tabela 6. Encontramos polimicrogiria em todos os pacientes avaliados. A associação com os demais tipos de MDC foi menos frequente, ocorrendo em 23% (8/35) das análises, onde identificamos heterotopias periventriculares, displasia transmantle e malformação de giros e sulcos. Septo pelúcido preservado foi visto em apenas 26%(9/35) dos exames, proporção similar foi encontrada em relação ao corpo caloso, com 26% (9/35) de normalidade. As alterações dos hipocampos, da mesma forma, foram observadas na maioria dos pacientes (54% = 19/35). As estruturas da fossa posterior foram as menos acometidas, não apresentaram comprometimento em 77% (27/35) dos pacientes. As alterações descritas englobam GI e GII.

Tabela 6- Apresentação das alterações associadas às esquizencefalias unilateral e bilateral em RM de crânio de 35 pacientes.

| ASSOCIAÇÕES | UNILATERAL (n=17) | BILATERAL (n=18) |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|
| Septo pelúcido presente | 5 (29%) | 4 (22%) |
| ausente | 12 (71%) | 14 (78%) |
| Corpo caloso normal | 6 (35%) | 3 (17%) |
| afilado | 11 (65%) | 9 (50%) |
| ausente | Zero | 6 (33%) |
| Fossa posterior normal | 13 (76%) | 14 (78%) |
| Atrofia de tronco encefálico | Zero | 1 (6%) |
| Atrofia de vérmis cerebelar | 1 (6%) | 2 (11%) |
| Atrofia de cerebelo | Zero | 1 (6%) |
| Aumento de cisterna magna | 3 (18%) | Zero |
| Hipocampos normais | 7 (41%) | 9 (50%) |
| hipotróficos | 7 (41%) | 7 (39%) |
| Alteração de forma, eixo ou sinal | 3 (18%) | 2 (11%) |
| Polimicrogiria localizada | 12 (71%) | 3 (17%) |
| extensa | 5 (29%) | 15 (83%) |
| Displasia transmantle | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Heterotopias periventriculares | 2 (12%) | Zero |
| Malformação de giros e sulcos | 1 (6%) | 3 (17%) |

Proporcionalmente, em GI há mais pacientes com polimicrogiria localizada, enquanto que as fendas bilaterais se acompanham de polimicrogiria extensa em sua maioria. Nenhum paciente com fenda unilateral apresentou associação com agenesia de corpo caloso. As anormalidades de fossa posterior, septo pelúcido e hipocampos foram equivalentes em ambos os grupos.

Encontramos um paciente com fenda unilateral fechada que apresentava gliose nas bordas da esquizecefalia. Cistos de aracnóide e porencefálico foram observados em dois pacientes com fendas bilaterais. Calcificações periventriculares estavam presentes em três pacientes com TC.

Apenas dois pacientes, ambos com esquizecefalia fechada unilateral, apresentaram como associação única a polimicrogiria localizada, os demais parâmetros foram normais. Esse número corresponde a 6% das RM avaliadas, assim, 94% dos pacientes têm outras alterações estruturais do encéfalo acompanhando as fendas, além de polimicrogiria.

5- DISCUSSÃO

As esquizencefalias podem ocorrer frente a agentes tóxicos, infecciosos, metabólicos ou eventos vasculares instalados por volta da 25^a. semana de gestação (Packard et al 1997). O período de instalação do agente agressor está fortemente relacionado com a gênese de diversas lesões.

Porencefalias caracterizam-se pela formação de cavidades junto aos ventrículos laterais, as quais comunicam o sistema ventricular com o espaço subaracnóideo (Barros et al 1996). As porencefalias podem ser diagnóstico diferencial de esquizencefalias devido as suas semelhanças morfológicas, sobretudo quando analisadas sem o cuidado necessário (Denis et al 2000). De fato, as porencefalias também resultam dos mesmos eventos pré-natais os quais provocam isquemia e necrose teciduais, com posterior reabsorção do tecido cerebral liquefeito e formação de cavidades no parênquima. Contudo, as porencefalias acontecem por agressões após o término das fases de migração neuronal e/ou organização cortical. Esses eventos pós migracionais podem resultar em fendas delineadas por substância branca (Hayashi et al 2002, Barkovich 2002, Volpe 1995).

Por outro lado, a intensidade da injúria, e não somente o período de sua instalação, também pode ser determinante no tipo de malformação. Os mecanismos etiológicos envolvidos com esquizencefalia são similares aos da polimicrogiria; possivelmente a extensão do dano cortical seja o fator mais incisivo na determinação do que resultaria em fenda ou em polimicrogiria. Agressões que lesam porções superficiais das fibras radiais gliais produziriam polimicrogiria, ao passo que destruição de maior espessura ou maior profundidade formariam esquizencefalia (Caraballo et al 2004, Kuzniecky 1994). A associação dessas duas entidades é bastante comum, reforçando a hipótese de origem concomitante (Caraballo et al 2004).

Hidranencefalias são afecções graves nas quais os hemisférios cerebrais e muitas vezes os núcleos da base são destruídos na vida intra-uterina e reabsorvidos (Barros et al 1996). Esquizencefalias bilaterais abertas e extensas também podem ser confundidas com hidranencefalias (Packard 1997), por isso é importante a identificação de córtex residual nas bordas das lesões (Figura 4). Por angiografia, a presença de rica vascularização no córtex remanescente de pacientes com extensa perda de tecido cerebral é outro sinal indicativo de esquizencefalia no lugar de hidranencefalia (Raybaud 1983).

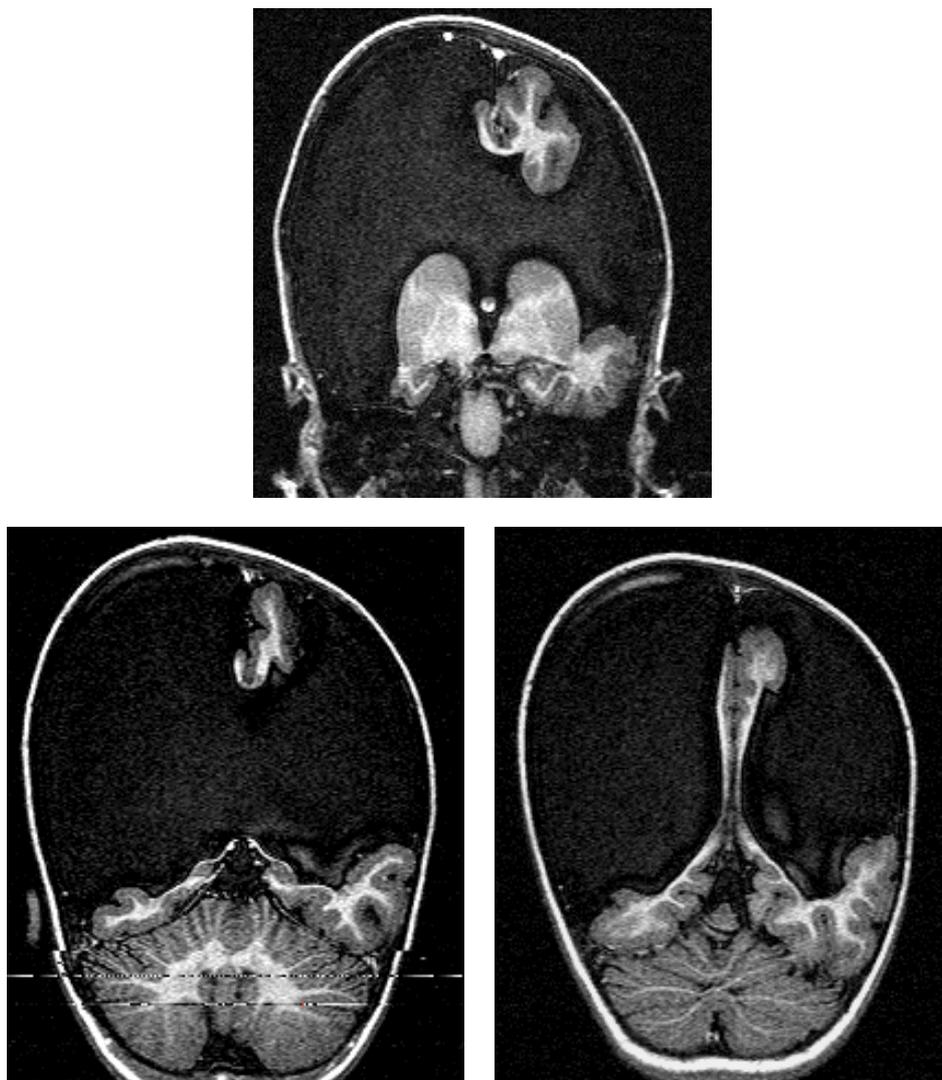


Figura 4- Imagem coronal de RM em T1 mostrando esquizencefalia bilateral de lábios abertos. Note a preservação de córtex nas bordas das fendas.

Evidenciamos fatores de risco durante a gestação na maioria dos pacientes da nossa série, sem diferenças entre os grupos. Não foi possível identificar quais intercorrências estariam correlacionadas com a determinação de fendas uni ou bilaterais. A assistência pré-natal insuficiente e ameaças de abortamento (sobretudo as provocadas) foram os achados mais referidos e ao mesmo tempo, teoricamente, os que têm maior

possibilidade de planejamento e prevenção. Em estudo que foi realizado em outro Hospital Universitário brasileiro, Amaral listou ausência de acompanhamento pré-natal em 4 de seus 11 pacientes com esquizencefalia (Amaral et al 2001). Houve menor registro da presença de fatores de risco entre os pacientes acompanhados por Denis (Denis et al 2000).

As deficiências motoras estiveram presentes em todos os pacientes analisados de nossa série. Contudo, uma minoria de pacientes pode apresentar exame neurológico sem déficits motores (Caraballo et al 2004, Denis et al 2000, Packard et al 1997, Amaral et al 2001). As deficiências motoras costumam ser bem evidentes quando relacionadas às fendas de localização em lobos frontais. Barkovich observou comprometimento motor em 84% dos casos em que os lobos frontais estavam envolvidos e em apenas 29% quando a localização das fendas pertencia aos demais lobos (Barkovich e Kjos 1992). Os pacientes com fendas bilaterais apresentaram maior grau de comprometimento motor, resultando inclusive em dependência nas atividades de vida diária. Ainda neste grupo observamos maior número de indivíduos em idade escolar que não adquiriram alfabetização, fato que pode ser relacionado com maior déficit cognitivo. Os pacientes do grupo bilateral também possuem maior índice de microcefalia e deficiências neurossensoriais. Houve correlação entre tetraparesia e esquizencefalias de lábios abertos, quando comparadas às de lábios fechados. Portanto, a extensão do comprometimento cortical se reflete na gravidade dos déficits motores e cognitivos desses pacientes, conforme outros autores haviam relatado (Guerrini e Carozzo 2001, Granata et al 1997, Denis et al 2000, Kuznieck 1994, Kuznieck 1996, Packard et al 1997, Amaral et al 2001, Kuznieck e Barkovich 2001, Hayashi et al 2002).

As malformações do desenvolvimento cortical são o tipo mais comum de lesão epileptogênica em epilepsias extra temporais (Jansky et al 2003). Identificamos epilepsia nos dois grupos sem diferença estatística significativa. Estima-se que até 81% dos pacientes com esquizencefalia desenvolva epilepsia (Guerrini e Carozzo 2001), mas encontramos uma proporção menor de epiléticos em nossa série.

O início das crises epiléticas aconteceu preferencialmente no período pré-escolar. Nos pacientes cujo desenvolvimento neuropsicomotor não mostra sinais alarmantes de comprometimento, as crises epiléticas podem ser a primeira manifestação

de anormalidade (Denis et al 2000). A média de idade de início da epilepsia foi menor em pacientes com fendas bilaterais, o que concorda da mesma maneira com as descrições da literatura (Guerrini e Carrozzo 2001, Denis et al 2000, Packard et al 1997, Amaral et al 2001, Hayashi et al 2002).

Não encontramos diferença entre pacientes com fendas unilaterais e bilaterais em relação aos tipos de crises e síndromes epiléticas. Do mesmo modo, os demais parâmetros correspondentes à gravidade do quadro epilético tais como: frequência de estado de mal epilético, de crises agrupadas, uso de politerapia e controle de crises também foram semelhantes nos grupos. As características do EEG foram comuns para fendas uni e bilaterais. Assim, as formas epiléticas das esquizecefalias unilaterais e bilaterais foram equivalentes e a extensão do comprometimento cortical pelas fendas não foi proporcional à gravidade da epilepsia. Packard e Amaral fizeram a mesma observação em suas respectivas séries, mas Denis apontou maior gravidade de epilepsia no seu grupo bilateral, embora destaque que a diferença não tem sido sustentada pelos demais autores (Packard et al 1997, Amaral et al 2001, Denis 2000).

Ao comparar os diferentes tipos de MDC, observa-se que o potencial epileptogênico da lesão parece ter mais correlação com o tipo de tecido do que com o seu tamanho; em geral, displasias corticais focais causam epilepsias refratárias mais habitualmente que polimicrogirias ou esquizecefalias (Montenegro et al 2002).

Dentro do mesmo espectro, esquizecefalias unilaterais fechadas representam um extremo, enquanto que fendas bilaterais abertas ocupam o outro, evoluindo num crescente de gravidade de manifestações de falência motora e cognitiva. Contudo, as manifestações epiléticas não acompanham essa mesma ordem linear, em parte devido ao menor potencial epileptogênico das esquizecefalias, mas talvez também pela influência da combinação com outras lesões.

As esquizecefalias acompanharam-se de alterações estruturais diversas do encéfalo na absoluta maioria dos casos, achados compartilhados pelos demais autores (Guerrini e Carrozzo 2001, Denis et al 2000, Packard et al 1997, Amaral et al 2001, Hayashi et al 2002, Barkovich 2002).

Embora a porção de córtex que envolve as fendas possa ser normal, é mais habitual encontrá-la com polimicrogiria (Kuzniecky 1994). A associação com polimicrogiria que se estende além das bordas das fendas também é comum. Alguns pacientes com esquizencefalia sem polimicrogiria nas bordas da fenda têm polimicrogiria no hemisfério contralateral (Kuzniecky 1994). Encontramos polimicrogiria em todos os pacientes do estudo, sendo que nas fendas bilaterais houve maior correlação com polimicrogírias extensas. Heterotopias estiveram presentes em menor proporção. A associação entre esquizencefalia e heterotopias ocorre porque a substância cinzenta que reveste a fenda pode alcançar a região ventricular sob a forma de heterotopia subependimária (Barkovich 2002). Portanto, em nosso estudo, as MDC mais observadas com esquizencefalias foram polimicrogiria e heterotopia subependimária, de acordo com a observação de outros autores (Hayashi et al 2002, Denis et al 2001).

Corpo caloso e septo pelúcido são estruturas de linha média cujo desenvolvimento se completa até por volta da 20^a. semana de gestação, sendo assim, suas alterações estruturais podem evoluir paralelamente aos distúrbios migracionais e de organização cortical, inclusive decorrentes do mesmo agente agressor (Packard 1997, Barkovich 2002). As anomalias de corpo caloso compreenderam desde afilamentos restritos à região de contato com a fenda até agenesia completa. Comprometimento do septo pelúcido também foi registrado em graus variados. No presente estudo, os achados de anormalidades das estruturas supracitadas foram registrados na maioria dos pacientes, tanto uni como bilaterais. Nenhum paciente com fenda unilateral apresentou agenesia de corpo caloso. Na literatura as descrições são coincidentes (Packard 1997, Barkovich 2002, Hayashi et al 2002, Denis et al 2000).

Anormalidades dos componentes da fossa posterior apresentam menor associação com as esquizencefalias (Packard 1997, Hayashi et al 2002, Denis et al 2000). Cistos de aracnóide foram observados, porém, não na maioria dos nossos pacientes, diferente da descrição de outra série (Denis 2000). Acredita-se que a agressão determinante das esquizencefalias possa provocar algum grau de tração das leptomeninges, o que resultaria na gênese de cistos aracnoideos adjacentes à fenda (Denis 2000).

As alterações dos hipocampos foram vistas em cerca de metade dos pacientes, tanto uni quanto bilaterais. Em seu estudo, Hayashi encontrou um número menor de pacientes com anomalias hipocampais (Hayashi et al 2002).

Em virtude da ligação etiológica entre esquizencefalias e CMV, a pesquisa de calcificações cerebrais torna-se pertinente. As mesmas foram encontradas em poucos pacientes do estudo e não dispusemos de confirmação sorológica. Calcificações também foram descritas pelos demais autores (Denis 2000, Amaral 2001).

6- CONCLUSÕES

A análise dos resultados descritos permite as seguintes conclusões:

- O espectro clínico das alterações neuropsicomotoras é amplo. As esquizecefalias podem se apresentar como déficits motores que compreendem desde hemiparesias leves até tetraparesias com prejuízo para independência em atividades de vida diária; tais déficits são encontrados em praticamente todos os indivíduos acometidos. Alterações cognitivas não são regra e também variam em gravidade;
- Não há forma epilética característica em pacientes com esquizecefalia. As variações são observadas tanto em relação aos tipos de crises e síndromes epiléticas quanto aos parâmetros de gravidade de epilepsia. Da mesma forma, não há padrão típico de EEG;
- Há correlação entre gravidade das alterações neuropsicomotoras e tamanho das fendas, são mais graves as deficiências em pacientes com esquizecefalias abertas e bilaterais;
- Não há correlação entre gravidade de epilepsia e tamanho ou lateralidade das fendas, ou seja, a extensão do comprometimento cortical não é fator preditivo de prognóstico para as manifestações epiléticas;
- São identificáveis fatores de risco gestacionais por amamnese, mas não há correlação entre um fator específico com determinado tipo de esquizecefalia;
- As características morfológicas das esquizecefalias também possuem ampla variabilidade e raramente encontram-se desacompanhadas de outras alterações estruturais do encéfalo. Embora com grande variação, há predomínio de fendas pequenas localizadas nas regiões anteriores dos hemisférios cerebrais, associadas mais comumente a anormalidades de septo pelúcido, corpo caloso e polimicrogiria;
- O conjunto de alterações das demais estruturas encefálicas, bem como a presença de outras malformações corticais podem ser elementos chave na determinação da gravidade das epilepsias, porém são necessários mais estudos para definir essa questão.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaral JGP, Yanaga RH, Geissler HJ, Neto AC, Bruck I, Antoniuk SA. Esquizencefalia: relato de onze casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(2-A):244-249.

Austin C & Cepko C. Celular migration patterns in the mouse cerebral cortex. *Development* 1990; 110: 713-732.

Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *Am J Neuroradiol* 1992;13(1):85-94.

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001;57:2168-2178.

Barkovich AJ. Malformações congênitas do encéfalo e crânio. In: Barkovich AJ (3ed) *Neurorradiologia Pediátrica*. Guanabara Koogan, 2002:232-354.

Brodtkorb E, Nielsen G, Smevik O, Rink PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta Neurol* 1992; 86: 24-32

Campos P et al. Eletroencefalography in congenital malformations of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(4):512-22.

Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Unilateral closed-lip schizencephaly and epilepsy: a comparison with cases of unilateral polymicrogyria. *Brain & Development* 2004;26(3):151-1

Caviness VS, Takahashi T, Nowakowski RS. Neocortical malformations consequence of nonadaptive regulation of neurogenetic sequence. *MRDD Res Rev* 2000; 6: 22-23

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposed for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

Denis D, Chateil JF, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, Flurin V, Pedespan JM. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain & Development* 2000;22:475-483.

Dobbing J & Sands J. Quantitative growth and development of human brain. Arch Dis Child 1973; 48:757-767.

Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001;42(6):796-803.

Galaburda AM, Kemper TL. Cytoarchitectonic Galaburda AM, Kemper TL. abnormalities in developmental dyslexia. Ann Neurol 1979; 6: 94-100.

Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R, D'Incerti L, Boncinelli E, Battaglia G. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. Neurology 1997;48:1403-1406.

Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. Am J Med Genet 2001; 106:160-173.

Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. Seizure 2001;10:532-547.

Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Epilepsia 2005; 46 SUPPL1:32-7.

Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ. Morphological features and associated anomalies of schizencephaly in the clinical population: detailed analysis of MR images. Neuroradiology 2002; 44: 418-427.

Jansky J, Ebner A, Kruse B, Mertens M, Jokeit H, Seitz RJ, Witte OW, Tuxhorn I, Woermann FG. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. Ann Neurol 2003;53:759-767.

Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. Brain & Development 2001; 23:2-11.

Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Pathogenesis and pathology of focal malformations of cortical development and epilepsy. J Clin Neurophysiol 1996 nov;13(6):468-80.

- Kuzniecky RI. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 1:S 10-21.
- Larroche JC & Razavi FE. Central nervous system malformations. In: Adamns J, Corsellis J, Duchen L, eds. *Greenfield's neuropathology*, 4th ed. New York: Wiley, 1984; p:784-807.
- Leventer RJ et al. Clinical and imaging features of cortical malformation in childhood. *Neurology* 1999;53:715-22.
- Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002;59:1147-1153.
- Ogawa M, Miyata T, Nakajima K et al. The reeler gene associated antigen on Cajal-Retzius neuron is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron* 1996;14:899-912.
- O'Rourke N, Dailey M, Smith S, McConnell S. Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. *Science* 1992, 258: 299-302.
- Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997;48:1427-1434.
- Palmini A. Desordens do desenvolvimento cortical. In: Guerreiro et al. *Epilepsia* 2000. Lemos Editorial, São Paulo, 265-282.
- Palmini ALF. Displasias corticais associadas à epilepsia: Delineamento de uma nova síndrome, revisão de conceitos localizacionais e proposta de uma nova classificação. Campinas, SP, 1996. (Tese de Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP).
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.

Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends Neurosci* 1995; 18: 383-388.

Rakic P. Limits of neurogenesis in primates. *Science* 1985; 227: 1054-1056.

Rakic P. Principles of neural cell migration. *Experientia* 1990; 46: 882-889.

Rakic P. Specification of cerebral areas. *Science* 1988; 241: 170-76.

Singer HS, Chiu AY, Meir FK, Morell P, Nelson PG, Tennekoon G. Advances in understanding the development of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 153-159.

Tietjen I, Erdogan F, Currier S, Apse K, Chang BS, Hill RS, Lee CK, Walsh CA. EMX2-independent familial schizencephaly: clinical and genetic analysis. *Am J Med Genet* 2005 May 10 (abstract).

Torres FR. Estudo de mutações em genes responsáveis por diferentes formas de distúrbios do desenvolvimento cortical. Campinas, SP, 2003. (Tese de Mestrado pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP)

Walsh C, Cepko C. Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the central cortex. *Science* 1992; 255: 434-440.

Walsh CA. Genetics of neuronal migration in the cerebral cortex. *MRDD Res Ver* 2000; 6: 34-40.

Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle. I. Clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946;5:116-130.

Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle. II. Clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946;5:169-206.

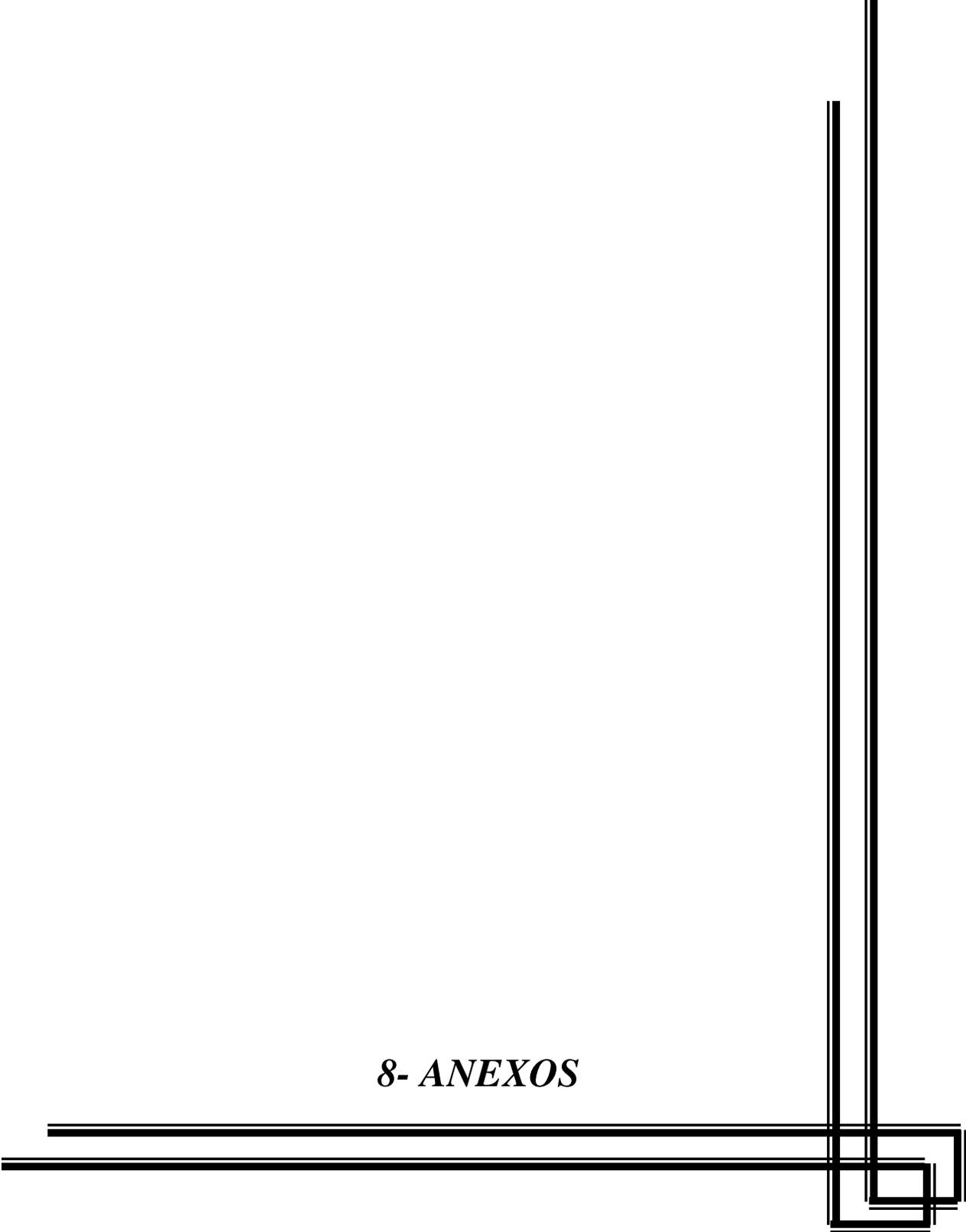
Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination. In: Volpe JJ (3rd ed). *Neurology of the Newborn*. W. B. Saunders Company, 1995: 43-92.

Raybaud C. Destructive lesions of the brain. *Neuroradiology* 1983;25:265-291.

Barros NG, Castro CC, Magalhães ACM, Abraão N. O exame por imagem do sistema nervoso da criança. In: Diament A, Cypel S (3^a. ed). *Neurologia Infantil*. Atheneu, 1996: 133-189.

Kuznieck RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of cerebral. *Epilepsia*,35 (Suppl. 6): S44- S56, 1994.

8- ANEXOS



**EPILEPTIC FEATURES OF PATIENTS WITH UNILATERAL
AND BILATERAL SCHIZENCEPHALY**

Camila F. Lopes, Fernando Cendes, Ana Maria S. G. Piovesana†, Fábio Torres*,
Ischia Lopes-Cendes*, Maria Augusta Montenegro, Marilisa M. Guerreiro

Departments of Neurology and *Medical Genetics - State University of Campinas
(Unicamp) - Campinas - SP - Brazil

† *in memoriam*

Key-words: Epilepsy, schizencephaly, malformations of cortical development, cortical organization.

Running title: Epileptic features in schizencephaly

Correspondence:

Dr. Marilisa M. Guerreiro

Dept. Neurology – FCM-Unicamp. PO Box 6111

CEP:13083-970 Campinas, SP,Brazil

Phone: (55 19) 3788-7372

Fax: (55 19) 3788-7483

E-mail: mmg@fcm.unicamp.br

Rationale: The extent of cortical maldevelopment may correlate with the severity of clinical manifestation such as cognitive delay or motor dysfunction. The objective of this study was to investigate clinical features of epilepsy in patients with unilateral and bilateral schizencephaly.

Methods: We studied 44 consecutive patients with schizencephaly diagnosed by MRI. The epileptic features were analyzed in detail: frequency of epilepsy, median age at onset of epilepsy, semiology of seizures, characteristic features of EEG abnormalities, epileptic syndromes, AED treatment. We also verified the presence of neurosensorial and motor disabilities. Data were analyzed according to the presence of unilateral or bilateral clefts and to the presence of open-lip *versus* closed-lip schizencephaly. We used chi-square test and Fisher's exact test for statistical analysis.

Results: 24 patients had unilateral cleft (GI) and 20 had bilateral clefts (GII). Age ranged from 1 to 37 years (mean = 10.6). Epilepsy was present in 15 (63%) patients of GI and in 11 (55%) of GII; history of status epilepticus occurred in 13% of GI and in 27% of GII; history of clusters of seizures occurred in 40% of GI and in 45% of GII. Eight (53%) patients of GI and 6 (54%) of GII were in monotherapy. Ten (67%) patients of GI and 7 (64%) of GII had seizures controlled with AED. Frequency of EEG abnormalities were similar between groups (75% and 85%). Statistical analysis showed no difference between the two groups in the variables mentioned above. However, motor disability was significantly more frequent and more severe in GII. Regarding the type of schizencephaly (open-lip x closed-lip), there was no difference in the frequency of patients with epilepsy, and severe motor deficit was more frequently found in bilateral and open-lip schizencephaly.

Conclusions: The extent of the cortical maldevelopment in patients with schizencephaly does not correlate with the severity of the clinical and EEG features of epilepsy, unlike the cognitive and motor manifestations. In addition, the type of schizencephaly (open-lip *versus* closed-lip) does not correlate with the presence of epilepsy or seizure control, unlike motor deficit.

Malformations of cortical development (MCD) represent an important cause of encephalopathy, neuropsychomotor development delay and epileptic syndromes^{1,2}. These are the most common epileptogenic lesions in extratemporal epilepsy³.

Schizencephaly is a congenital cerebral malformation characterized by cerebral mantle clefts extending from the pial surface to the lateral ventricles, delineated by gray matter⁴. This condition was initially described in the late 19th century, but the term was coined in 1946 by Yakovlev and Wadsworth to designate a CNS malformation lesion^{5,6}. In their latest classification, Barkovich and colleagues⁷ place polymicrogyria and schizencephalies as MCD caused by disorder of cortical organization and late neuronal migration.

Schizencephaly can occur unilaterally or bilaterally, in any hemispheric region, although the most common location is the perisylvian area. Bilateral schizencephalies usually are symmetrical in location, but they do not necessarily have the same size. When the cleft walls are separated, it is called open-lip schizencephaly; when the lips are fused, it is called closed-lip schizencephaly^{1,2}.

Clinical characteristics of schizencephaly vary broadly and include multiple levels of cognitive and motor impairment and epilepsy. It is estimated that 81% of patients develop epilepsy, both for unilateral and bilateral schizencephalies; however, the onset of epileptic seizures before age three seems to be more frequent in bilateral malformations^{1,2}. Epileptic seizures can be the first clinical manifestation, but it is still not clear if the extent of malformation correlates with the severity of the epileptic condition⁸, while motor and cognitive delays do correlate with the extent of cortical damage^{1,2,4,8-13}. We undertook this study in order to clarify this issue.

The objective of this study was to investigate clinical features of epilepsy in patients with unilateral *versus* bilateral clefts and open-lip *versus* closed-lip schizencephaly.

Methods

This study was conducted at the epilepsy outpatient clinic of the State University of Campinas (Unicamp). It is a historic cohort study. We selected 44 patients with schizencephaly, 24 with unilateral cleft and 20 with bilateral clefts. The diagnosis was established by computed tomography imaging (CT scan) or magnetic resonance imaging (MRI) findings. We obtained all information through review of medical records of the patients and direct interview with patients and guardians. All patients were examined by at least one of us.

We evaluated the frequency of epilepsy, mean age at onset of epilepsy, semiology (type of seizures), status epilepticus, clusters of seizures, treatment with one or more antiepileptic drug (AED), seizure control, and characteristic features of EEG abnormalities.

Seizure and syndrome classifications followed the International League Against Epilepsy proposals¹⁴⁻¹⁶. *Status epilepticus* was defined as recurrent seizures without recovering consciousness or seizures that lasted > 30 minutes. Clusters were defined as two or more seizures over a period of 24 hours. The treatment with just one AED was defined as monotherapy and the use of two or more AED was defined as polytherapy. Being seizure-free for at least one year was considered seizure control. EEG was classified as normal and abnormal. Abnormalities, when present, could be epileptiform discharges and nonspecific abnormalities, such as slow waves.

Microcephaly was classified as severe when head size was two centimeters or more below the inferior limit for the age, and mild when the size was less than two centimeters. Literacy was applied when the patient had normal schooling and acquired appropriate reading and writing. Neurosensorial disabilities meant poor visual or hearing ability.

The type of schizencephaly (unilateral or bilateral open-lip *versus* closed-lip) was analyzed according to the frequency of epilepsy, seizure control, type of motor deficit (tetraparesis *versus* hemiparesis) and presence of neurosensorial disability.

We used the chi-square test and Fisher's exact test for statistical analysis.

Results

Forty-four patients were assessed—24 with unilateral schizencephaly (*unilateral group = GI*) and 20 with bilateral schizencephaly (*bilateral group = GII*) (Figures 1 and 2). Age ranged from 1 to 37 years (average = 10.6 years).

Table 1 shows the patients' demographic data and frequency of abnormalities in neurological examination. Both groups were very similar in age and gender. Age of epilepsy onset was also comparable in the two groups. Nevertheless, hemiparesis, tetraparesis, severe microcephaly, neurosensorial disabilities and illiteracy were significantly more frequent in GII.

Table 2 presents the relative frequencies of epilepsy features and EEG abnormalities. We found no statistical difference between the two groups regarding the presence of epilepsy, type of seizures, epileptic syndrome, occurrence of *status epilepticus*, presence of clusters of seizures, use of monotherapy, seizure control, and abnormalities on EEG. All variables presented in table 2 had similar frequencies between GI and GII.

Table 3 shows the results regarding the type of schizencephaly (open-lip x closed-lip). There was no difference in the frequency of patients with epilepsy or patients with neurosensorial disabilities. Nevertheless, seizure control was better in open-lip group and tetraparesis occurred more frequently in the open-lip group as well.

Table 4 shows the results regarding the different types of unilateral (open-lip *versus* closed-lip) and bilateral (open-lip *versus* closed-lip) schizencephalies. There was no difference in the frequency of patients with epilepsy or seizure control. We also could not establish any difference between the frequency of epilepsy or seizure control in patients with unilateral closed-lip schizencephaly *versus* those with bilateral open-lip schizencephaly. Both groups with open-lip or closed-lip schizencephaly presented neurosensorial deficit, and we could not establish any difference between the frequency of neurosensorial deficit in patients with unilateral closed-lip schizencephaly *versus* those with bilateral open-lip schizencephaly. However, tetraparesis was more frequent in patients with bilateral open-lip schizencephaly than in those with unilateral closed-lip schizencephaly. In addition, patients with unilateral open-lip schizencephaly had more frequently tetraparesis than those with unilateral closed-lip schizencephaly.

Discussion

We found neither difference in gender nor in age at epilepsy onset between both schizencephaly forms in keeping with other studies^{8,10}.

Motor deficits were found in all patients involved in this study. Those with bilateral clefts showed higher motor impairment levels, influencing daily living activities. In this group we observed a lower number of school-aged patients who achieved literacy, thus reflecting an increased cognitive impairment, and a higher incidence of microcephaly and neurosensorial disabilities. We also found a correlation with open-lip and closed-lip schizencephaly as tetraparesis was more frequent in patients with open-lip schizencephaly. Our findings are in agreement with previous reports^{1,2,4,8-13} that showed a relationship between the extent of cortical involvement and the severity of cognitive and motor deficit.

Malformations of cortical development (MDC) stand for the most common type of epileptogenic lesion in extratemporal epilepsy³. With the improvement of neuroimaging techniques, MDC has been identified in several patients with epilepsy previously categorized as cryptogenic³.

Epilepsy occurred in both groups, with no statistical difference. Usually, the onset of epileptic seizures occurs in the preschool period. The average age for the epilepsy onset was lower for the patients with bilateral schizencephaly, as reported by other authors as well^{1,2,8,10}.

There was no difference between unilateral and bilateral groups in type of seizures and epileptic syndrome, frequency of *status epilepticus*, seizure clusters, use of mono- or polytherapy, seizure control, and EEG abnormalities. In other words, the epileptic condition was comparable in both groups. Actually, there was an unexpected finding concerning seizure control when we compared open-lip and closed-lip schizencephaly (table 3): our data showed that seizure control was better in open-lip group. This information reinforces the idea that open-lip schizencephaly does not imply a worse epilepsy outcome when compared with closed-lip schizencephaly.

Considering the epileptogenic potential of the lesions and comparing the different MDC types reported in a previous study¹⁷, it seems that the most important factor for epilepsy severity is not the extent of cortical involvement, but the tissue type, since focal cortical dysplasia often associates with difficult to control epilepsy, and malformations of cortical organization (polymicrogyria and schizencephaly) are less frequently associated with epilepsy and, when present, epileptic seizures are easily controlled¹⁷.

There seems to be a spectrum of clinical severity regarding the type of schizencephaly: patients with bilateral open-lip schizencephaly develop severe encephalopathy and motor deficits and those with unilateral closed-lip schizencephaly are in the opposite extreme within the same spectrum and present milder clinical characteristics with better developmental outcome^{10,18,19}. It is still not clear if there is a spectrum of severity regarding epilepsy features. We found no meaning difference in frequency of epilepsy and seizure control in open-lip *versus* closed-lip schizencephaly. However, we did find a correlation between open-lip and closed-lip type and severity of motor deficit, which is in keeping with other studies^{10,18,19}.

We conclude that, unlike the cognitive and motor manifestations, epilepsy severity does not correlate with the extent of the cortex involvement in schizencephaly.

References

1. Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure* 2001;10:532-547.
2. Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106:160-173.
3. Jansky J, Ebner A, Kruse B, Mertens M, Jokeit H, Seitz RJ, Witte OW, Tuxhorn I, Woermann FG. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. *Ann Neurol* 2003;53:759-767.
4. Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R, D'Incerti L, Boncinelli E, Battaglia G. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology* 1997;48:1403-1406.
5. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle. I. Clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946;5:116-130.
6. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle. II. Clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946;5:169-206.
7. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001;57:2168-2178.
8. Denis D, Chateil JF, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, Flurin V, Pedespan JM. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain & Development* 2000;22:475-483.
9. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl. 6): S44-S56.

10. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997;48:1427-1434.
11. Amaral JGP, Yanaga RH, Geissler HJ, Neto AC, Bruck I, Antoniuk SA. Esquizencefalia: relato de onze casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(2-A):244-249.
12. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain & Development* 2001; 23:2-11.
13. Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ. Morphological features and associated anomalies of schizencephaly in the clinical population: detailed analysis of MR images. *Neuroradiology* 2002; 44: 418-427.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposed for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
15. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
16. Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
17. Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002;59:1147-1153.
18. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *Am J Neuroradiol* 1992;13(1):85-94.
19. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Unilateral closed-lip schizencephaly and epilepsy: a comparison with cases of unilateral polymicrogyria. *Brain Dev* 2004;26(3):151-157.

Table 1- Demographic data from 44 patients with unilateral and bilateral schizencephaly.

| Data | Unilateral (n=24) | Bilateral (n=20) | P |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Age (years) | 1 to 35 (average 10.8) | 2 to 37 (average 10.4) | |
| Gender | M = 12 (50%) | M = 12 (60%) | |
| | F = 12 (50%) | F = 8(40%) | |
| Age of epilepsy onset (years) | 1 to 25 (average 6.4/median 4) | 1 to 20 (average 5.4/median 2) | |
| Hemiparesis | 17 (71%) | 1 (5%) | <0.001 |
| Tetraparesis | 7 (29%) | 19 (95%) | <0.001 |
| Microcephaly | Total-3 (12.5%) | 11 (55%) | |
| Severe | 0 | 3 | <0.001 |
| Mild | 3 | 8 | 0.080 |
| Neurosensorial disabilities | 8 (33%) | 14 (70%) | 0.015 |
| Literacy (aged over 7 years) | 12 (75%) | 4 (31%) | 0.03 |

Table 2- Epilepsy features in 44 patients with unilateral and bilateral schizencephaly.

| Data | Unilateral (n=24) | Bilateral (n=20) | P |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|
| Epilepsy | 15 (63%) | 11 (55%) | 0.614 |
| Type of seizures | | | |
| Partial | 7 (46%) | 3 (27%) | 0.315 |
| Generalized | 1 (6%) | 1 (9%) | 0.818 |
| Partial and generalized | 7 (46%) | 7 (63%) | 0.319 |
| Epileptic syndrome | | | |
| LGS | 2 (13%) | 3 (27%) | 0.372 |
| SP | 13 (87%) | 8 (73%) | 0.372 |
| Status epilepticus | 2 (13%) | 3 (27%) | 0.372 |
| Clusters | 6 (40%) | 5 (45%) | 0.780 |
| Monotherapy | 8 (53%) | 6 (54%) | 0.951 |
| Seizure control | 10 (67%) | 7 (64%) | 0.872 |
| Abnormal EEG | 18 (75%) | 17 (85%) | 0.599 |
| EA | 8 | 9 | 0.615 |
| NEA | 10 | 8 | 0.615 |

LGS= Lennox-Gastaut syndrome; SP= symptomatic partial epilepsy; EA= with epileptiform abnormalities; NEA= non-epileptiform abnormalities only.

Table 3- Analysis according to the type of schizencephaly

(open-lip versus closed-lip)

| Features | Closed-lip (n = 13) | Open-lip (n = 24) | P |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------|
| Epilepsy | 5 | 17 | 0.0829 |
| Seizure control | 2 | 13 | 0.035 |
| Tetraparesis | 4 | 16 | 0.047 |
| Neurosensorial disability | 6 | 9 | 0.73 |

Obs: Seven patients were excluded because they had variable bilateral clefts.

Table 4- Analysis according to the type of unilateral or bilateral schizencephaly

(open-lip *versus* closed-lip)

| Features | Unilateral closed-lip (n = 10) | Unilateral open-lip (n = 14) | Bilateral closed-lip (n = 3) | Bilateral open-lip (n = 10) | p |
|------------------------------|---|---|---|--|----------|
| Epilepsy | 5 | 10 | 0 | 7 | 0.09 |
| Seizure control | 2 | 8 | 0 | 5 | 0.274 |
| Tetraparesis | 1 | 6 | 3 | 10 | <0.001 |
| Neurosensorial disability | 5 | 3 | 1 | 6 | 0.730 |

Obs: Seven patients were excluded because they had variable bilateral clefts.

RELATOS DE CASOS CLÍNICOS

CASO 1- Fendas no parênquima cerebral: um diagnóstico diferencial.

Identificação: JRS, 9 anos, feminino, branca, estudante, natural e procedente de Campinas.

Paciente é primeira filha de casal jovem e não consangüíneo. A mãe realizou pré-natal a partir do 5^o. mês de gestação, sem relato de intercorrências gestacionais. O nascimento ocorreu a termo com parto cesárea por indicação materna (provável distócia de dilatação), sem intercorrências. Recém nascido foi considerado de termo, adequado para a idade gestacional, recebeu APGAR 8/9, nega intercorrências no período neonatal.

A paciente evoluiu com atraso na aquisição dos marcos motores, mas desenvolvimentos cognitivo e de linguagem adequados para a idade. Atualmente é independente para atividades de vida diária, freqüenta escola regular com bom rendimento escolar.

Ao exame neurológico, apresenta hemiparesia esquerda incompleta, desproporcionada de predomínio braquial, sem outras anormalidades. Não tem antecedente de crises epiléticas.

Foi submetida a exame de ressonância magnética com os seguintes achados: em hemisfério cerebral direito, fenda parietal, aberta e pequena que se alonga desde o espaço subpial até os limites do ventrículo lateral direito, não delineada por córtex, com gliose em suas margens e sustância branca adjacente. O epêndima do ventrículo lateral direito é preservado na região de contato com a fenda. Observa-se corpo caloso preservado em toda extensão, exceto por afilamento restrito à região de contato com a fenda. Não encontramos anormalidades no hemisfério contralateral. Da mesma forma, as estruturas da fossa posterior, hipocampos e septo pelúcido não apresentam alterações. Há ausência de polimicrogiria e de outros tipos de malformações do desenvolvimento cortical (figuras 1,2,3,4 e 5).

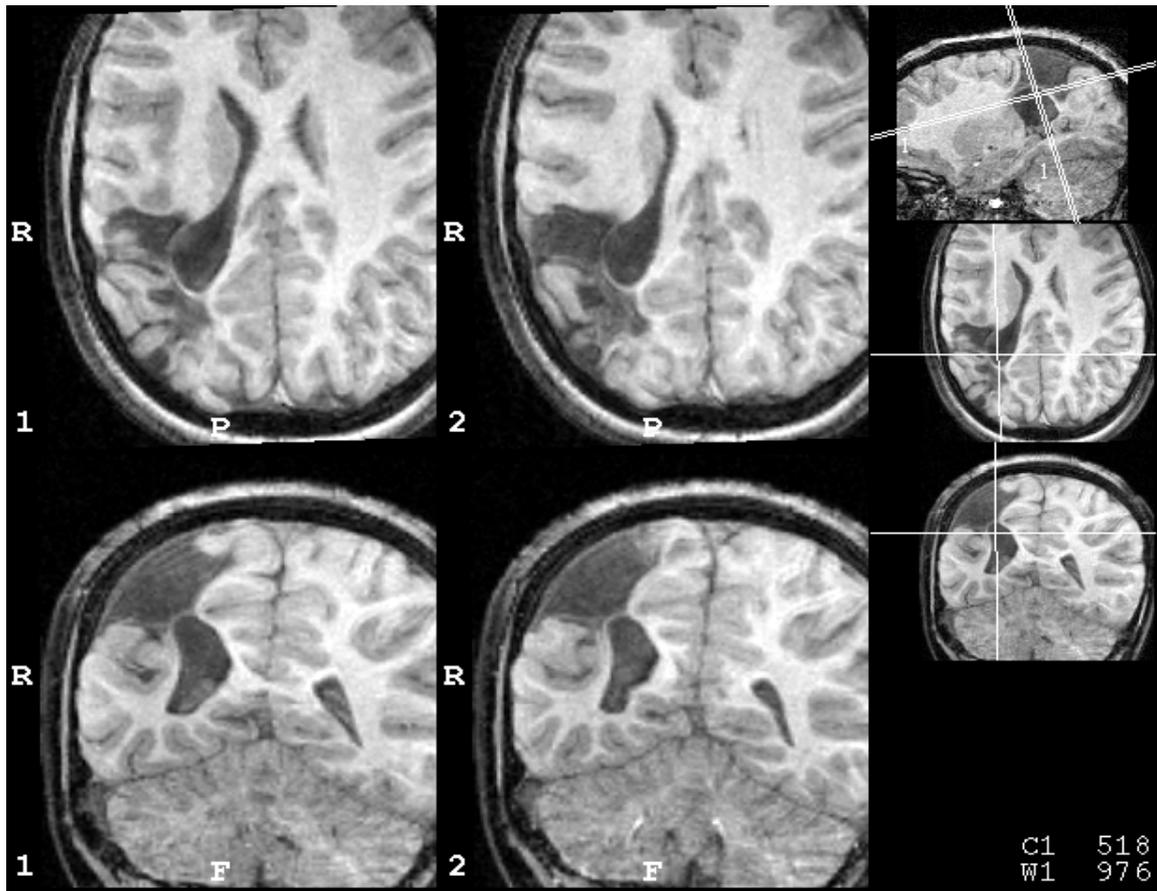


Figura 1

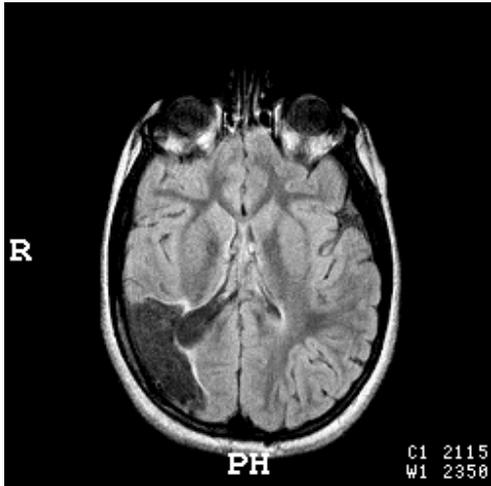


Figura 2



Figura 3

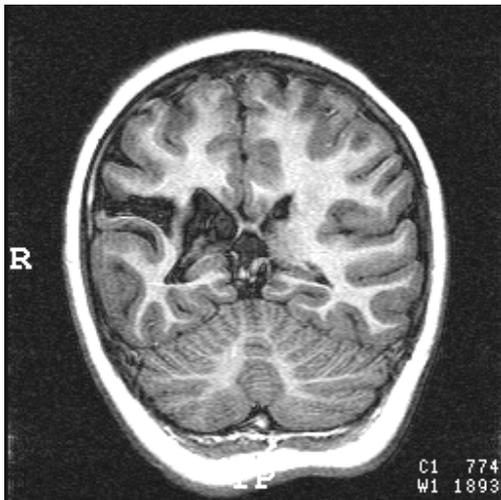


Figura 4

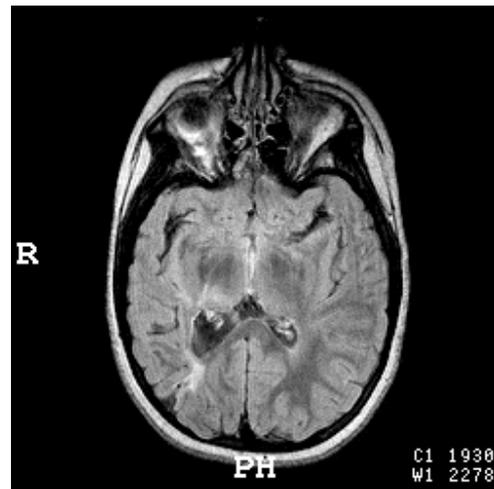


Figura 5

Concluimos que a paciente apresenta fenda sem características de esquizencefalia, trata-se de uma porencefalia. Porencefalias caracterizam-se pela formação de cavidades junto aos ventrículos laterais, as quais comunicam o sistema ventricular com o espaço subaracnóideo. As porencefalias podem ser diagnóstico diferencial de esquizencefalias devido as suas semelhanças morfológicas, sobretudo quando analisadas sem o cuidado necessário.

CASO 2- Esquizencefalia Familiar: relato de duas irmãs.

Identificação: CFS, 35 anos, feminino, branca, comerciante, natural e procedente de Campinas.

A paciente é filha de casal não consangüíneo, não apresenta antecedente de intercorrências nos períodos gestacional, de parto e neonatal. Refere desenvolvimento neuropsicomotor adequado. É independente nas atividades de vida diária.

Iniciou com crises epiléticas aos 25 anos e apresenta dois tipos de crises: parciais simples autonômicas (epigastralgia, palidez e palpitações) e crises parciais complexas com rebaixamento do nível de consciência e abalos clônicos em hemisfério direito, ambas com duração inferior a cinco minutos. No período pós ictal refere cefaléia. Não tem antecedente de crises agrupadas e estado de mal epilético. Fez uso de fenitoína (até 300mg/dia) e atualmente está em uso de carbamazepina (600mg/dia), mas mantém uma frequência de até quatro crises ao mês.

Ao exame neurológico há hemiparesia direita, incompleta, desproporcionada de predomínio braquial e distonia de mão direita, além de estrabismo divergente à direita.

A ressonância magnética mostra em hemisfério cerebral esquerdo, esquizencefalia de lábios fechados na região frontal com extensa faixa de substância cinzenta que vai do ventrículo lateral esquerdo ao córtex superficial. O córtex adjacente à fenda é malformado com simplificação do padrão de giros e sulcos e áreas de hipotrofia, formando cavidade de líquido adjacente à superfície. O hipocampo esquerdo é atrófico e arredondado à análise visual e não mostra alteração de sinal. O hemisfério cerebral direito não tem fendas, mas o córtex frontal tem simplificação do padrão de giros. O septo pelúcido está ausente, corpo caloso é afilado e fossa posterior preservada (figura 6).

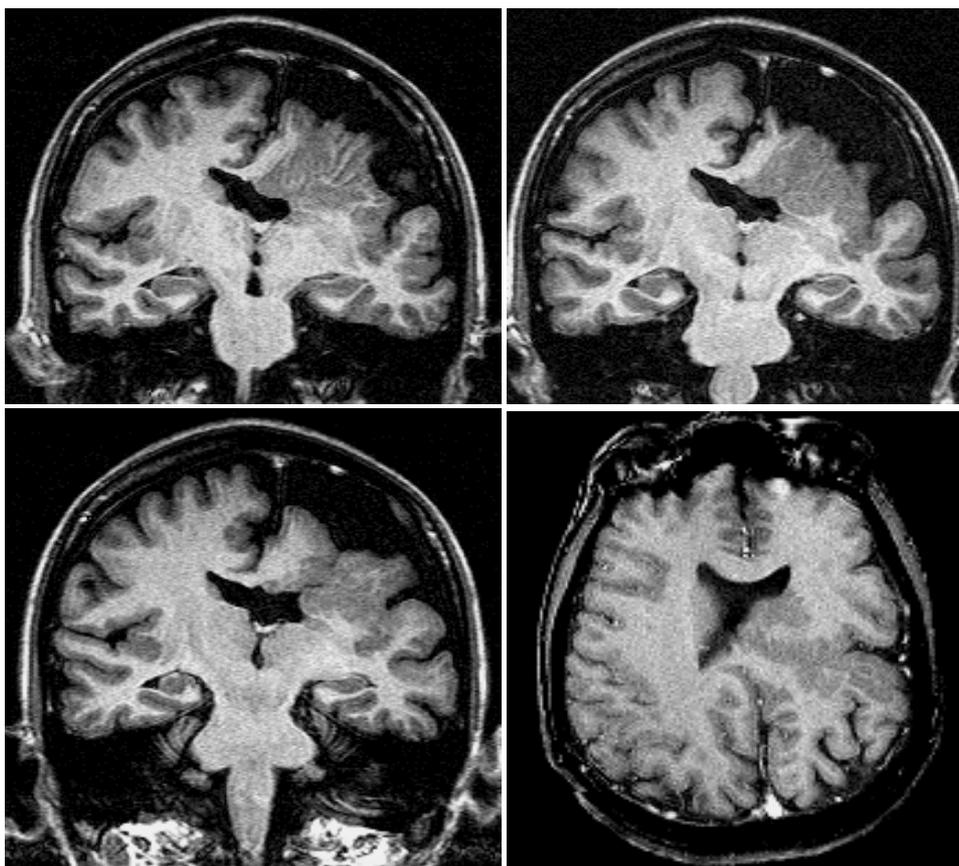


Figura 6

Identificação: CSS, 37 anos, feminino, branca, comerciante, natural e procedente de Campinas.

Paciente é filha de casal não consanguíneo, mãe com antecedente de sangramentos vaginais até o 6o. mês de gestação. O parto foi domiciliar, sem intercorrências. Nega intercorrências no período neonatal. Apresentou atraso para aquisições motoras, mas com independência para atividades de vida diária.

A paciente teve início de manifestações epiléticas aos 20 anos. São crises parciais complexas, que por vezes evoluem com generalização secundária. Em geral, as crises duram menos que cinco minutos e há sonolência pós ictal. A frequência de crises é

de 3 a 4 por semana. Tem crises agrupadas e antecedente de estado de mal epiléptico em duas ocasiões. Fez uso de fenobarbital (100mg/dia) e fenitoína (300mg/dia); atualmente em terapia com carbamazepina (900mg/dia).

O exame neurológico evidencia hemiparesia esquerda, incompleta e desproporcionada, de predomínio crural. Sem outras anormalidades ao exame.

A ressonância magnética mostra esquizecefalia com 4 fendas, sendo duas em cada hemisfério. O hemisfério cerebral direito apresenta uma fenda de lábios abertos, pequena em região têmporo parietal e uma fenda fechada na região dorso lateral do lobo frontal, com extensa faixa de substância cinzenta desde o ventrículo lateral até o córtex, com características de displasia transmante. No hemisfério cerebral esquerdo encontramos duas fendas fechadas, sendo a primeira em região frontal superior e a segunda , têmporo parietal inferior. As duas fendas têm grande quantidade de substância cinzenta espessa, também com características de displasia transmante. O córtex adjacente às quatro fendas é malformado, com simplificação do padrão de sulcos e giros e polimicrogiria extensa. Os hipocampos não apresentam alteração clara à análise visual. O corpo caloso é afilado, septo pelúcido está ausente e a fossa posterior não mostra anormalidades. As imagens estão ilustradas na figura 7.

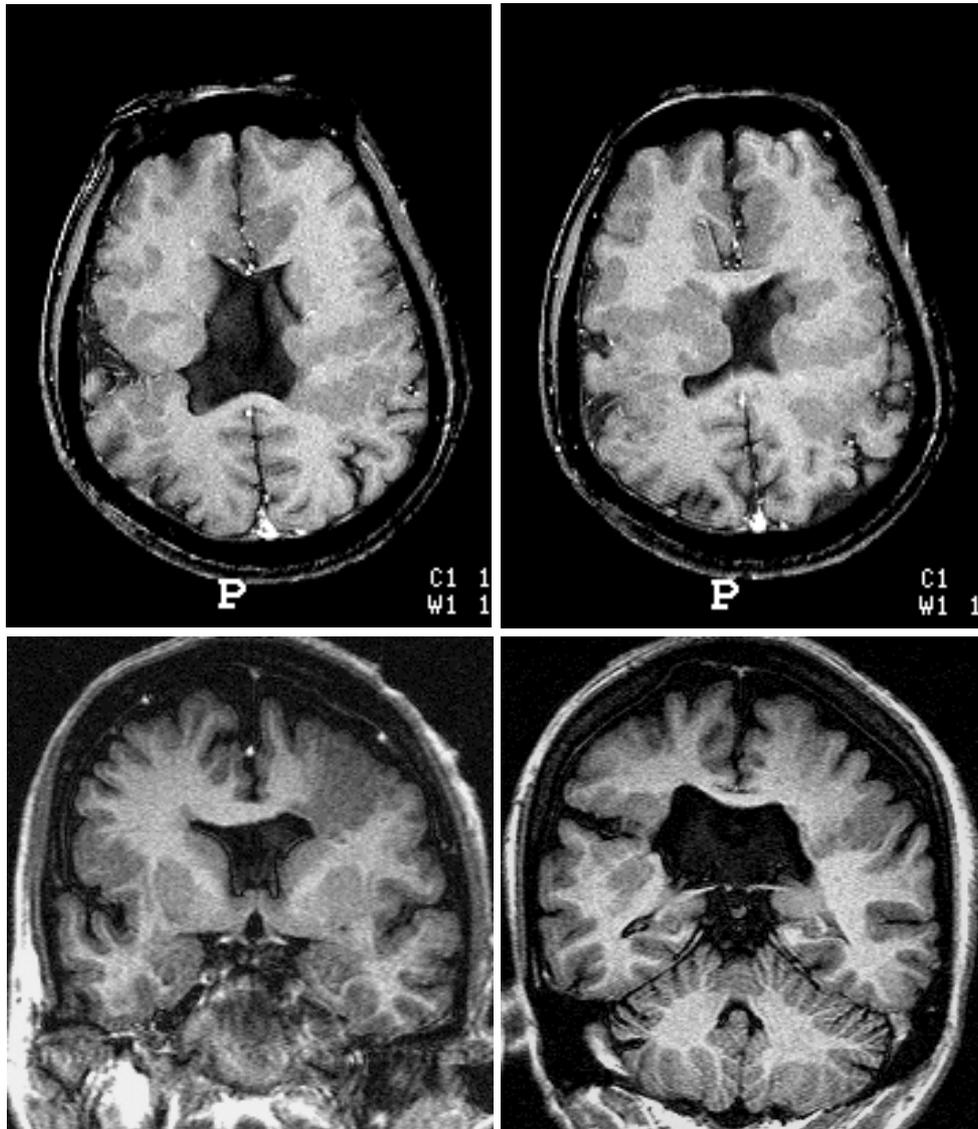


Figura 7

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Esquizencefalia: aspectos clínicos, funcionais, morfológicos e etiológicos

Pesquisadora: Camila Fernanda Lopes

Orientadores: Prof. Dr. Fernando Cendes

Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Nome : _____

Data de nascimento: _____

Prontuário: _____

Nome do responsável: _____

Idade _____ RG: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Grau de parentesco: _____

A disciplina de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas da Unicamp está realizando uma pesquisa que visa avaliar o desenvolvimento neurológico do seu filho(a).

Permitindo a participação do seu filho(a) nesse estudo, os pesquisadores farão perguntas a respeito do desenvolvimento neurológico e antecedentes da gestação e do nascimento da criança. Ele(a) será submetido a avaliação neurológica e exames de Ressonância Magnética de crânio e eletroencefalograma.

Os riscos associados aos exames de eletroencefalograma, Ressonância Magnética são mínimos. Porém, para realiza-los é necessário que a criança fique quieta por algum tempo, e para isso, às vezes recorreremos à sedação(remédio para dormir) durante o procedimento. Não será necessária hospitalização.

A vantagem direta que seu filho(a) poderá ter é o esclarecimento das alterações do SNC e as orientações a partir do diagnóstico preciso.

Os resultados encontrados serão comunicados aos senhores, também para retribuir, em parte, sua colaboração.

Toda informação obtida decorrente dessa pesquisa fará parte do prontuário do seu filho(a) e será submetida aos regulamentos do HC/Unicamp referentes ao sigilo da informação. Nenhum nome será utilizado se os resultados ou informações coletados forem utilizados para fins de publicação científica.

Estou de acordo com que meu filho participe da pesquisa.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Informações adicionais relativas ao estudo poderão ser requisitadas a qualquer momento. A pesquisadora Dra Camila F. Lopes, tel (11) 9968-2730 estará disponível para responder suas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, entrar em contato com a secretaria da comissão de ética da FCM-Unicamp pelo tel (19) 3788-8936.

Eu, _____,
confirmando que a profa. Dra Marilisa Mantovani Guerreiro ou a Dra. Camila F. Lopes explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais meu filho (a) será submetido, os riscos e possíveis vantagens dessa pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Assinatura do responsável

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu, expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens ligados ao estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao responsável.

Dra. Camila F. Lopes
Neurologista Infantil - CRM 94662

data

Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro
Neurologista Infantil - CRM 40662

data

Prof. Dr. Fernando Cendes
Neurologista - CRM 54896

data

Protocolo esquizencefalia x epilepsia

Nome:

HC:

Idade da 1^a. Crise:

História familiar para epilepsia: N() S() grau de parentesco:

Apresentação clínica

Tipo:

Frequência: 1 crise/mês() 4 crises/mês() > 4 crises/mês()

Duração das crises: < 5 min() 5-10 min() 10-15 min() >15 min()

No. de crises após DAE: zero() 1-10() 10-50() >50()

EME: N() S() quantas vezes?

Cluster (duas ou mais crises em <24h): N() S()

Pós ictal:

Tratamento

No. DAE utilizadas:

Máximas doses:

Houve associação de DAE? N() S()

Tempo para controle:

Houve recorrência de crises após retirada de DAE? N() S()

EEG

Normal()

Atividade não epileptiforme() local:

Atividade epileptiforme() local: