



## **Características fenotípicas associadas a padrões individuais de alterações de substâncias cinzenta e branca cerebrais em crianças com epilepsias associadas a displasia cortical focal**

GOUVÊA S.V.<sup>1</sup>; CAMPOS B.M.<sup>2</sup>; CENDES F.<sup>2</sup>; MONTENEGRO M.A.<sup>3</sup>; GUERREIRO M.M.<sup>3</sup>;  
COAN A.C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduação, Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp, Campinas-SP, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Neuroimagem, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas-SP, Brasil

<sup>3</sup> Serviço de Neurologia Infantil, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas-SP, Brasil

**Introdução:** As malformações do desenvolvimento cortical (MDC) são um grupo heterogêneo de anormalidades cerebrais anatômicas focais ou difusas que se desenvolvem por uma perturbação ou como resultado de um defeito genético durante o período de ontogênese cortical. Suas características dependem do período do desenvolvimento em que o insulto ocorre.

Dentre as MDC, a displasia cortical focal (DCF) tem uma elevada importância clínica por ser a causa mais comum de epilepsia focal fármacoresistente (30 – 40%) em crianças. As DCFs representam anormalidades arquiteturais e citoarquiteturais no neocórtex e na substância branca adjacente, além disso, pode ser acompanhada por alterações comportamentais e cognitivas.

As DCFs estão tipicamente associadas a epilepsias focais, nas quais crises epilépticas se originam em áreas localizadas da substância cinzenta (SC). No entanto, sabe-se atualmente que epilepsias focais afetam redes neurais difusas, incluindo SC e substância branca (SB). Essas redes neurais caracterizam-se por um conjunto de áreas corticais e subcorticais nas quais a atividade de uma delas afeta a atividade das demais. Essas redes neurais devem ser as responsáveis pela variabilidade de fenômenos ictais, assim como pelas demais características clínicas e comorbidades de cada paciente.

Apesar de inúmeros trabalhos demonstrarem anormalidades consistentes de concentração e volume de SC e SB em grupos de pacientes adultos com epilepsias, estudos com avaliações individuais são mais restritos. Ainda, a maioria desses estudos

não apresenta detalhes clínicos e evidências pós-operatórias que permitam avaliar a real eficácia clínica do uso dessa técnica. Da mesma forma, a maioria esmagadora desses estudos refere-se apenas a pacientes adultos ou incluem pacientes de todas as idades ignorando as particularidades do cérebro infantil que ainda está passando pelo processo de maturação.

**Objetivos:** O projeto tem como objetivo avaliar os padrões individuais de SC e SB cerebrais em crianças com epilepsias associadas a DCF e a associação destes padrões com o fenótipo clínico.

**Métodos:** Foram selecionados 21 pacientes com idade média de 13 anos, variando de 6 a 19 anos, dos quais 8 são do sexo masculino e 13 do sexo feminino, em seguimento no ambulatório de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas da Unicamp com diagnóstico de epilepsia refratária secundária a DCF.

Nesse estudo retrospectivo, foram revisados os prontuários dos pacientes, dos quais foram colhidos dados sobre a idade de início das crises, semiologia das crises e comorbidades cognitivas e comportamentais, além de padrões de estudo eletroencefalográfico.

As imagens de RM para análise foram adquiridas, previamente ao estudo, em aparelho *Phillips Achieva* de 3 Teslas e, para determinação da variabilidade normal, serão utilizadas imagens de RM de 71 controles pediátricos saudáveis.

As imagens dos pacientes recrutados foram individualmente comparadas com subgrupo de controles pediátricos saudáveis, através do programa SMP12 (Wellcome Dept Cogn. Neurol, London), aplicando-se o protocolo de morfometria baseada em voxels (*voxel-based morphometry* – VBM).

Foram investigados padrões individuais de atrofia ou aumento de SC e SB através da comparação da imagem de RM de cada indivíduo com um subgrupo de controles pareados para a idade (+ ou – dois anos da idade de cada paciente). (Teste-T de duas amostras,  $P < 0,001$ , correção para Family-wise error (FWE), mínimo de 20 voxels agrupados).

O estudo piloto com investigação dos padrões de atrofia de SB e SC foi realizado com parte dos pacientes. Nesta análise, atrofia de SB foi observada em 95% dos pacientes, com 5 padrões distintos: em SB profunda de forma difusa, em cerebelo, em SB justacortical de forma difusa, em corpo caloso e periatrinal. Apenas 33% dos pacientes apresentaram áreas de atrofia localizadas de atrofia da SC, as quais ocorreram em área pré-central, em cerebelo, em região occipital, em região temporal e em núcleos

da base.

Os padrões de alteração de SC e SB foram tabulados e comparados com diferentes características clínicas. Testes paramétricos ou não paramétricos foram utilizados, de acordo com a distribuição dos dados. Teste do chi-quadrado ou teste exato de Fisher foram utilizados para análises de frequência dos diferentes padrões de alterações de SB e SC. Teste-T de Student ou Mann-Whitney foram utilizados para avaliar o número de áreas cerebrais com alterações e diferentes características categóricas. Testes de correlação de Pearson ou Spearman foram utilizados para avaliação da relação do número de áreas cerebrais com alterações e diferentes características numéricas.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 21 pacientes com diagnóstico de epilepsia farmaco-resistente secundária a DCF (13 do sexo feminino, 8 do sexo masculino, idade média de 13 anos, mínima 6 e máxima 18 anos). A idade média do início das crises foi de 5 anos, variando de 4 meses a 11 anos.

A duração das crises, na época da realização dessas imagens de RM, foi em média de 9 anos, variando em 0,75 e 19 anos. A média de fármacos que esses pacientes já usaram ou ainda usam é de 6 drogas anti-epilépticas (DAEs), variando entre pacientes que já usaram ou usam apenas 1 DAE e pacientes que já usaram ou ainda usam 12 DAEs. E a média de DAEs em vigência no tratamento é de 2 DAEs, variando de 0 a 6.

Nove pacientes apresentavam crise tônico-clônico bilateral, 19 apresentavam motoras (sendo 15 com semiologia motora tônica ou clônica e 4 motora com automatismos). Três pacientes apresentavam semiologia de crises generalizadas, com fenótipo de síndrome de Lennox-Gastaut. Cinco pacientes apresentavam aura antes das crises e 6 pacientes apresentavam componentes de pós-ictal.

Colhemos dados também em relação ao padrão eletroencefalográfico de cada paciente no período intercrises (interictal), de forma que 15 pacientes apresentaram eletroencefalograma (EEG) com distúrbio ou atividade epileptiforme e 6 pacientes apresentaram EEG com distúrbio não epileptiforme. Dezoito pacientes possuíam EEG durante o período da crise (ictal), mas somente 9 tiveram alteração no traçado eletroencefalográfico nessa ocasião.

Onze pacientes foram submetidos a cirurgia de epilepsia. Destes, 4 ficaram livres de crise, 4 apresentaram redução significativa das crises, 2 apresentaram redução leve das crises e um não apresentou melhora.

Em relação a comorbidades neuropsiquiátricas, 10 pacientes apresentaram transtorno do humor, sendo que 6 apresentavam transtorno ansioso e 4, transtorno depressivo. Somente 2 pacientes apresentavam Transtorno do Espectro Autista (TEA). Nenhum paciente apresentava autoagressividade e somente 3 apresentavam heterogressividade.

Em relação à análise das imagens de RM, 20 pacientes apresentaram atrofia de SB e 11 apresentaram atrofia de SC. Dos pacientes que apresentaram atrofia em SB, 16 tiveram um padrão difuso de atrofia, e 4 um padrão localizado de atrofia. Sendo que, mais detalhadamente, 16 pacientes apresentavam atrofia justacortical difusa, 4 apresentavam atrofia profunda difusa, 4 apresentavam atrofia justacortical localizada, 2 apresentavam atrofia profunda localizada, 3 apresentavam atrofia em cerebelo e 1 apresentavam atrofia em tronco encefálico. Com relação aos pacientes que apresentaram atrofia em SC, 4 pacientes apresentavam um padrão difuso de atrofia de SC, e 7 apresentavam um padrão localizados das atrofias.

Dois pacientes apresentavam atrofia em hemisfério contralateral à suspeita clínica e eletroencefalográfica da displasia, 1 apresentava atrofia nos hemisférios ipsilateral à suspeita, e 3 apresentavam atrofia nos 2 hemisférios. Seis pacientes apresentavam atrofia na SC do cerebelo.

Não houve diferença quanto a distribuição de gênero, semiologia das crises, frequência de crises e comorbidades neuropsiquiátricas em relação ao padrão de atrofia de SB ou SC. Pacientes com crises de início antes dos 3 anos de idade apresentaram maior frequência de atrofia de SB localizada na zona epileptogênica (Teste Exato de Fisher,  $p=0,040$ );). Pacientes com atrofia de SB cerebelar apresentaram idade significativamente maior (Teste-T de Student,  $p=0,001$ , média de idade de pacientes com ou sem atrofia de SB cerebelar, 17 e 13 anos, respectivamente).

Pacientes com atrofia de SC cerebelar apresentaram maior duração da epilepsia (Teste- T de Student,  $p=0,023$ , média da duração da epilepsia de pacientes com ou sem atrofia de SC cerebelar, 12 e 6 anos, respectivamente). Não houve diferença de médias de idade atual, idade de início das crises ou duração da epilepsia em relação aos demais padrões de atrofia de SB ou SC.

**Discussão:** Neste estudo, observamos que crianças com epilepsias farmacoresistentes associadas a DCF apresentam atrofia de SB e SC cerebral, as quais apresentam padrões individuais distintos. Pacientes com crises de início precoce, antes dos 3 anos de idade, apresentam mais frequentemente atrofia de SB localizada na zona

epileptogênica. A duração da epilepsia e a idade mais avançada estão associadas a atrofia de SC e SB cerebelar.

Pacientes com epilepsias, sobretudo adultos, apresentam atrofia de SB e SC cerebral sutil difusa. Pouco se conhece até o momento sobre os padrões de dano cerebral nas epilepsias da infância. Estudos até momento avaliaram padrões de atrofia em estudos de grupos de pacientes e poucos avaliaram as alterações individuais, como no presente estudo. A avaliação dos padrões individuais de alteração de SC e SB podem trazer informações quanto às causas e consequências desse dano. Crianças com epilepsias farmacoresistentes associadas a DCF apresentam comumente comorbidades neuropsiquiátricas, incluindo déficit intelectual, transtornos do neurodesenvolvimento e transtornos do humor. Não está claro até o momento se um possível dano cerebral difuso possa estar associado às comorbidades de crianças com epilepsias.

Em nosso estudo, observamos que pacientes com epilepsia de início precoce (antes dos 3 anos de idade) apresentaram mais frequentemente atrofia de SB na zona epileptogênica. Uma hipótese para esse achado é que crises epiléticas poderiam estar associadas ao dano cerebral em um cérebro em desenvolvimento. Ainda, a idade mais avançada e maior duração da epilepsia associaram-se a maior frequência de dano de SB e SC cerebelar. Essa associação poderia ser explicada pelo maior tempo de exposição a fármacos antiepiléticos, os quais estão reconhecidamente associados a atrofia cerebelar em alguns pacientes.

Por fim, não observamos diferenças quanto ao padrão de dano de SB e SC em relação a outros parâmetros clínicos, como frequência de crises, resultados anatomopatológicos ou controle de crises no pós-operatório. Neste momento, não podemos concluir que estas associações não existam, uma vez que o número de indivíduos do presente estudo é limitado. Nosso estudo trata-se de uma amostra de conveniência, com a inclusão de todos os pacientes do serviço que preencheram os critérios de inclusão. A fim de buscar responder as perguntas que ainda ficaram em aberto, são necessários estudos multicêntricos com maior número de pacientes.

**Conclusão:** Crianças com epilepsias farmacoresistentes associadas a DCF apresentam distintos padrões de dano de SC e SB cerebral. Menor idade de início das crises está associada a atrofia de SB na zona epileptogênica. Maior duração da epilepsia está associada a dano cerebelar.