



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Imagiologia

Displasias corticais focais: revisão a propósito de uma série de casos investigados no âmbito do grupo de cirurgia de epilepsia do CHULN

Ana Raquel Tavares Frade

Orientado por:

Prof^ª Doutora Sofia Reimão

Coorientado por:

Dr. Carlos Morgado

JUNHO'2023

RESUMO

Introdução: Aproximadamente um terço de todas as epilepsias são refratárias ao tratamento médico. As displasias corticais focais (DCF) são a principal causa de epilepsia focal refratária em crianças e a terceira mais frequente em adultos. A cirurgia da epilepsia pode ser uma opção eficaz em alguns destes casos. A ressonância magnética (RM) cerebral é o método chave para o diagnóstico pré-operatório destas lesões, mas é muitas vezes desafiante, já que as anomalias características das DCF são frequentemente subtis e variáveis. Porém, a sua deteção é crucial, já que mesmo pequenas lesões podem causar epilepsias altamente incapacitantes e porque apresentam frequentemente resultados pós-cirúrgicos favoráveis.

Objetivos: Rever noções da histopatologia e fisiopatologia, bem como as manifestações clínicas, os métodos de diagnóstico e as diferentes terapêuticas da DCF, mantendo um enfoque particular na discussão do protocolo de estudo e dos seus aspetos imagiológicos em RM.

Métodos: Análise retrospectiva dos casos de doentes com diagnóstico histológico de DCF e operados pelo grupo de cirurgia da epilepsia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Os dados utilizados foram obtidos através de consulta de bases de dados e processos clínicos.

Resultados: Entre 1998 e 2021, 49 doentes submetidos a cirurgia por epilepsia refratária apresentaram o diagnóstico histológico de DCF. O subtipo de DCF mais prevalente foi o IIIa (33%). Os achados mais frequentemente identificados em RM foram a hiperintensidade da substância branca subcortical em T2/FLAIR e hipointensidade em T1 (22%) e o apagamento da interface cortico-subcortical (22%). A localização no lobo temporal foi a mais comum, de acordo com o subtipo mais prevalente (IIIa). Foram descritos com maior detalhe seis doentes: dois com DCF IIIa, dada a sua elevada prevalência; um recém-nascido, por apresentar características imagiológicas distintas; dois com DCFII e achados evidentes em RM e um doente com DCFI e alterações imagiológicas subtis.

Conclusão: A DCF é uma causa relevante de epilepsia focal refratária, cujo diagnóstico é essencialmente imagiológico, sendo os seus resultados pós-cirúrgicos positivamente influenciados pela deteção da lesão em RM- pelo que é essencial reconhecer os seus sinais clássicos e atentar para o potencial futuro de novas ferramentas de diagnóstico.

Palavras-chave: displasia cortical focal, epilepsia refratária, malformações do desenvolvimento cortical, ressonância magnética, cirurgia da epilepsia

ABSTRACT

Background: Approximately one third of all epilepsies are refractory to medical treatment. Focal cortical dysplasias (FCD) are the main cause of refractory focal epilepsy in children and the third most frequent in adults. Epilepsy surgery can be an effective option in some of these cases. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain is key to the preoperative diagnosis of lesions, but it is often challenging, as the anomalies of FCD are often subtle and variable. However, its detection is crucial, since even small lesions can cause highly disabling epilepsies and because they often have a favorable post-surgical outcome.

Aim: To review notions of the histopathology and pathophysiology, as well as the clinical manifestations, diagnostic methods and different therapies for FCD, maintaining a particular focus on the study protocol and the characterization of its imaging aspects on MRI.

Methods: Retrospective analysis of cases of patients with histological diagnosis of FCD and managed by the epilepsy surgery group at Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. The data used were obtained by consulting data bases and clinical files.

Results: Between 1998 and 2021, 49 patients who underwent surgery for refractory epilepsy had a histological diagnosis of FCD. The most prevalent FCD subtype was IIIa (33%). The most frequently identified MRI findings were subcortical white matter hyperintensity on T2/FLAIR and hypointensity on T1 (22%) and blurring of the corticosubcortical interface (22%). Location in the temporal lobe was the most common, according to the most prevalent subtype (IIIa). Six patients were described in greater detail: two with FCD IIIa, given its high prevalence; a newborn, due to its distinct imagiological characteristics; two with FCD II and obvious MRI findings and one patient with FCD I and subtle imaging findings.

Conclusion: FCD is a relevant cause of refractory focal epilepsy, diagnosed essentially by imaging, and its post-surgical results are positively influenced by the detection of the lesion on MRI - so it is essential to recognize its classic signs and pay attention to the future potential of new diagnostic tools.

Keywords: focal cortical dysplasia, refractory epilepsy, malformations of cortical development, magnetic resonance imaging, epilepsy surgery

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
REVISÃO TEÓRICA.....	6
Epidemiologia.....	6
Definição	7
Histopatologia e sistemas de classificação	8
Fisiopatologia	9
Apresentação clínica	11
Diagnóstico.....	12
Tratamento.....	18
MÉTODOS.....	22
RESULTADOS E CASOS SELECIONADOS	23
➔ Caso I	26
➔ Caso II	28
➔ Caso III	29
➔ Caso IV	30
➔ Caso V	31
➔ Caso VI	32
DISCUSSÃO	34
CONCLUSÃO	41
LIMITAÇÕES.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
AGRADECIMENTOS.....	52
ANEXOS	53
Anexo I	53
Anexo II	54
Anexo III	55
Anexo IV	56

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac-pc- comissura anterior–comissura posterior

AE- (fármacos) antiepilépticos

DCF- displasia cortical focal

DNET- tumor neuroepitelial disembrionoplástico

EDGE- *Edge-Enhancing Gradient Echo*

EEG- eletroencefalografia

EM- esclerose mesial

FLAIR- *fluid attenuation inversion recovery*

FLAWS- *fluid and white-matter suppression*

Hc- hipocampo

ILAE- *international league against epilepsy*

MDC- malformação do desenvolvimento cortical

MEG- magnetoencefalografia

MPRAGE- *Magnetization-prepared rapid gradient-echo*

MP2RAGE- *Magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient-echo*

PET- tomografia por emissão de positrões

RM- ressonância magnética

SB- substância branca

SC- substância cinzenta

SPECT- tomografia computadorizada por emissão de fóton único

SPGR- *Spoiled gradient-echo*

TFE- *Turbo field echo*

REVISÃO TEÓRICA

Epidemiologia

A epilepsia é uma doença caracterizada predominantemente por interrupções do normal funcionamento cerebral, recorrentes e imprevisíveis- as crises epiléticas (ocorrência transitória de sinais/sintomas, que se devem a atividade neuronal excessiva), que acarreta consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. (Fisher et al., 2005) Segundo a mais recente definição, define-se pela presença de pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ou reflexas, ocorrendo com mais de 24 horas de intervalo; uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises espontâneas, no decurso dos 10 anos seguintes; ou diagnóstico de uma síndrome epilética. (Fisher et al., 2014) De acordo com a Organização Mundial de Saúde, afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo e é uma das principais doenças neurológicas a nível mundial.

Cerca de 22,5 a 30% dos doentes com epilepsia têm epilepsia refratária ao tratamento médico. (Picot et al., 2008)(Kalilani et al., 2018) A epilepsia refratária define-se como a falência de tentativas adequadas de utilização de dois esquemas de fármacos tolerados, apropriadamente escolhidos e utilizados (em monoterapia ou em combinação), para obter remissão sustentada de crises epiléticas (Kwan et al., 2010). Como consequência da persistência das crises epiléticas, estes doentes apresentam risco aumentado de morte precoce, trauma e alterações psicossociais que condicionam diminuição da qualidade de vida. (López González et al., 2015)

A displasia cortical focal (DCF) é a causa mais comum de epilepsia refratária em idade pediátrica (podendo ser a etiologia da epilepsia refratária em cerca de 19% dos doentes nesta faixa etária (Liu et al., 2023)) e a terceira mais comum no adulto (a seguir à esclerose mesial (EM) e aos tumores associados a epilepsia). (Blumcke et al., 2017). Do grupo das epilepsias focais, estima-se que 5-25% correspondam a DCF (Bast et al., 2006).

Definição

A DCF pertence ao grupo das malformações do desenvolvimento cortical (MDC), um grupo extenso e heterogéneo de entidades em que a formação do córtex cerebral está comprometida, com etiologias variadas (causas genéticas ou ambientais como infeções, isquemia ou alterações metabólicas). (Severino et al., 2020)(Juric-Sekhar & Hevner, 2019)

A fase do desenvolvimento cortical em que a disrupção ocorre condiciona o tipo de MDC. Assim, as DCF estão incluídas no grupo das malformações secundárias a anomalias do desenvolvimento pós-migracional (DCF I e III) e secundárias a proliferação/apoptose neuronal e glial anormal (DCF II). (*Vide Anexo I- Esquema simplificado de classificação das MDC*) (Barkovich et al., 2012)

Devido à variabilidade do acesso a métodos de diagnóstico e da população selecionada em diferentes estudos, a prevalência relativa de cada MDC é inconsistente na literatura. No entanto, num estudo que englobou 9523 peças cirúrgicas ressecadas de doentes submetidos a cirurgia da epilepsia por epilepsia refratária, as MDC foram a terceira etiologia mais comum (detetadas em cerca de 20% dos doentes) e dentro destas, a DCF foi a mais prevalente, correspondendo a cerca de 71% de todas as MDC identificadas. (Blümcke et al., 2017)

A DCF foi descrita pela primeira vez em 1971, por Taylor et. al, que detetou uma anomalia microscópica em peças de lobectomia de doentes com epilepsia focal. Tratava-se de uma displasia cortical localizada, caracterizada pela presença de populações anómalas de neurónios e, por vezes, células da glia, que estariam na base das manifestações clínicas e eletroencefalográficas. (Taylor et al., 1971)

Atualmente, o mesmo termo engloba um espetro de malformações cerebrais focais caracterizado por graus variáveis de desorganização da laminação cortical, associada ou não à presença de células com alterações morfológicas e/ou disposição anormal das mesmas ao longo do córtex cerebral (Marin-Valencia et al., 2014), (Severino et al., 2020)

Histopatologia e sistemas de classificação

Ao longo dos anos, têm surgido sistemas de classificação das DCF que consideram aspetos da biologia do desenvolvimento, histopatológicos, imagiológicos, genéticos e fisiopatológicos. (Blümcke et al., 2011)(Bast et al., 2006)

A classificação de Palmini et al., 2004 foi a mais utilizada inicialmente e distinguia as DCF em dois tipos, de acordo com achados histopatológicos (tipo I, caracterizado pela presença de alterações da arquitetura da laminação cortical e tipo II, caracterizado pela presença de neurónios dismórficos).

Atualmente, a classificação da ILAE (2011) é a mais utilizada e divide as DCF em três grupos, com base em achados estruturais associados à estratificação do córtex e anomalias celulares (nomeadamente neurónios dismórficos, com forma, tamanho e orientação anormais e células em balão, anormalmente grandes, com citoplasma eosinofílico abundante e um ou mais núcleos excêntricos). (Severino et al., 2020) (Blümcke et al., 2011)

- Tipo I: tipo isolado com laminação cortical radial anormal (Ia), laminação cortical tangencial anormal (Ib) ou laminação cortical radial e tangencial anormais (Ic).
- Tipo II (ou tipo Taylor): tipo isolado com neurónios dimórficos (IIa) ou neurónios dimórficos e células em balão (IIb).
- Tipo III: anomalias da laminação cortical (tipo I) associadas a uma lesão principal: esclerose mesial (EM) (IIIa), adjacente a um tumor glial ou neuroglial (IIIb), adjacente a malformação vascular (IIIc) e adjacente a qualquer outra lesão adquirida em idades precoces como as decorrentes de trauma, AVC isquémico ou encefalite. (IIId).

Pelo contrário, se for identificada DCF II associada a outra lesão, como EM ou outra lesão estrutural, não se classifica no grupo III. Pensa-se que as duas patologias refletem processos patológicos distintos e por isso designa-se ao conjunto, patologia dual ou patologia dupla, respetivamente.

Em 2022, foi publicada uma atualização da classificação da ILAE, que acrescentou três grupos aos previamente descritos (Najm et al., 2022):

- mMCDs: MDC ligeiras, em que a arquitetura cortical está intacta, mas há um número excessivo de neurónios na camada molecular (tipo I) ou na substância branca (SB) (tipo II) (Palmini et al., 2004)
- MOGHE: MDC ligeiras com hiperplasia oligodendroglial, caracterizadas por neurónios heterotópicos na SB e aumento do número de células oligodendrogliais na SB e córtex profundo. (Schurr et al., 2017)
- “sem DCF definitiva na histopatologia”

Para além disso, esta atualização pôs em causa a existência do grupo III, sugerindo a necessidade de estudos futuros para compreensão da verdadeira natureza displásica dos seus vários subtipos.

Em termos de prevalência de cada tipo, de acordo com Blumcke et al., 2017, a DCFII é o tipo de MDC mais comum (tipo III não foi considerado neste estudo), correspondendo a cerca de 45% das MDC identificadas no estudo supracitado. No mesmo sentido, num estudo com 211 doentes com DCF, que já teve em conta a existência da DCF tipo III, o tipo II foi também o mais comum (em 40% dos doentes), seguido do tipo I e, por fim, do subtipo IIIa. (Fauser et al., 2015)

Fisiopatologia

Enquanto MDC, a DCF resulta de uma disrupção do desenvolvimento do córtex cerebral, um processo complexo composto por várias fases (proliferação celular, diferenciação, migração, sinaptogénese e reorganização). (Marin-Valencia et al., 2014) Na base desta disrupção parecem estar fatores genéticos, lesões peri/pós-natais ou infeções. (Barkovich et al., 2012)

A patogénese da DCF tipo II tem sido a mais descrita, dada a sua relação com a ativação da via mTOR, que tem um papel essencial na regulação do crescimento, proliferação e metabolismo celular. Dadas as semelhanças histopatológicas entre os

tubers da esclerose tuberosa (resultante de mutações nos genes reguladores da via do *mTOR*, o *TSC1* e *TSC2*) e a DCF IIb, estas mutações foram também equacionadas como causa das DCF. (Marin-Valencia et al., 2014) (Crino, 2020)

Recentemente, têm sido identificadas outras mutações em vários genes (*MTOR*, *PIK3CA*, *AKT3*, *TSC1*, *TSC2*, *RHEB*, *DEPDC5*, *NPRL2* e *NPRL3*) que codificam reguladores da via do mTORC1, resultando num aumento da sua sinalização, como causa da DCF II (podendo explicar 60% destas). Tanto um mosaïcismo somático (single-hit) como mutações germinativas associadas a somáticas (two-hit) podem estar envolvidas nas DCF. (Lee et al., 2022) (Marsan & Baulac, 2018) Assim, a DCF II é considerada uma *mTORopatia*, tal como hemimegalencefalia e a esclerose tuberosa. (Crino, 2020)

Relativamente à etiologia da DCF I, esta permanece relativamente desconhecida. (Nguyen et al., 2022) Porém, recentemente, tem sido descrita a relação da DCF I, das mMCD e das MOGHE com mutações do gene *SLC35A2*, um gene envolvido na N-glicosilação. (Bonduelle et al., 2021) (Lee et al., 2022)

Um estudo que realizou sequenciação genética em amostras de doentes diagnosticados com mMCD, DCF I, DCF II e hemimegalencefalia, demonstrou a presença de mutações do gene *SLC35A2* em casos de mMCD e DCF tipo I. Na DCF tipo II e na hemimegalencefalia, confirmou a presença de mutações somáticas com ganho de função no MTOR e seus ativadores e mutações com perda de função nos seus inibidores. (Baldassari et al., 2019)

No que concerne à DCF III, a lesão principal que a caracteriza parece ser resultado de um insulto adquirido imposto no cérebro em desenvolvimento, durante a fase pré ou perinatal. (Blümcke et al., 2011)

Relativamente à epileptogénese, esta também ainda não está completamente compreendida e é ainda tema de debate se a fonte desta é a própria lesão da DCF ou o córtex perilesional. (Nguyen et al., 2022) Pensa-se, no entanto, que os neurónios dismórficos (que apresentam hiperexcitabilidade) e as células em balão são as principais células portadoras das mutações identificadas nas DCF tipo II. (Baldassari et al., 2019)

Apresentação clínica

A epilepsia, frequentemente refratária, é a manifestação clínica mais comum de todos os tipos de DCF. (Tassi et al., 2002) No entanto, ao contrário do que se pensava, parece que a presença de DCF não determina forçosamente o desenvolvimento de epilepsia (num estudo com 97 crianças com DCF identificada em ressonância magnética (RM), cerca de um terço não apresentava epilepsia- “DCF assintomática/pré-sintomática”).(Maynard et al., 2017)

Em muitos casos de DCF, a epilepsia surge precocemente e pode ocorrer pouco tempo após o nascimento. (Bast et al., 2006) Num estudo com 580 doentes com diagnóstico de DCF, a maioria apresentava epilepsia nos primeiros 10 anos de vida (Wagstyl et al., 2022). Porém, esta pode surgir mais tardiamente, com Fauser et al., 2006 a descrever casos com início entre os 20 e os 60 anos. A evidência sugere que doentes com DCF tipo II tendem a ter epilepsia mais precocemente que doentes com DCF tipo I e III. (Xu et al., 2021) (Isler et al., 2017).

Parece existir uma relação entre os tipos de DCF e a sua localização, sendo a DCF tipo I mais frequentemente detetada em casos de epilepsia lobo temporal. (Tassi et al., 2002). O tipo II é detetado mais frequentemente no lobo frontal e está associado a síndromes epiléticos mais graves e com crises mais frequentes em comparação com o tipo I. (Widdess-Walsh et al., 2005)

Um estudo recente sugere que o início mais precoce se associa com lesões nas áreas sensitivas primárias e o início mais tardio com lesões nos córtices de associação, sendo as lesões temporais e occipitais tendencialmente maiores que as frontais. (Wagstyl et al., 2022)

Geralmente, existe concordância entre a localização do início da crise epilética definida por EEG e a localização anatómica da DCF definida por RM. Adicionalmente, a semiologia da epilepsia é determinada pela localização anatómica da DCF e pela idade de início da epilepsia. (Fauser et al., 2006) (Crino, 2015). Assim, de forma simplificada, lesões posteriores associam-se a alterações visuais, lesões centrais causam atividade focal clónica e lesões frontais levam a crises tónicas. (Lortie et al., 2002)

A maioria das crianças com DCF apresenta epilepsia focal. Porém, as lesões localizadas podem resultar em alterações eletroencefalográficas generalizadas, crises epiléticas generalizadas ou encefalopatia epilética. (Wong-Kisiel et al., 2018)

Para além da epilepsia, doentes com DCF apresentam frequentemente défices neurocognitivos. Num estudo com 22 doentes com DCF submetidos a cirurgia de ressecção, metade tinha atraso do desenvolvimento antes da cirurgia. (H. H. Chen et al., 2014). Outro estudo, com 29 doentes com DCF e início das crises epiléticas no primeiro ano de vida detetou que cerca de metade dos doentes apresentava atraso do desenvolvimento mesmo antes do início das crises epiléticas e todos, exceto um, apresentaram deterioração psicomotora progressiva. (Lortie et al., 2002)

Diagnóstico

O diagnóstico da DCF deve integrar os achados mais relevantes obtidos através da análise histopatológica e genética do tecido ressecado, bem como os achados imagiológicos pré cirúrgicos- abordagem proposta esquematizada no Anexo II. (Najm et al., 2022)

Os achados neuropatológicos previamente referidos são essenciais para o diagnóstico definitivo da DCF. Porém, o tecido cerebral só está disponível em doentes submetidos a cirurgia ou em peças de autópsia, pelo que o diagnóstico desta patologia começa essencialmente com os achados imagiológicos. A RM é o método de imagem mais importante na avaliação das MDC, devido à ótima delimitação de estruturas da SB e SC e ausência de radiação ionizante. (Severino et al., 2020)

O estudo imagiológico deve ser guiado pela semiologia das crises e pela evidência da eletroencefalografia (EEG)/magnetoencefalografia (MEG) e, se disponível, por dados de tomografia por emissão de positrões (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). (Raybaud & Widjaja, 2011)

O EEG tem um papel fulcral no diagnóstico da epilepsia e na caracterização das crises epiléticas. Descargas epileptiformes interictais correspondem a uma atividade eletrofisiológica típica nas epilepsias e a sua ocorrência de forma repetida, rítmica ou

contínua foi classicamente reportada em doentes com DCF (Gambardella et al., 1996). Em doentes com DCF II localizada superficialmente foram observadas descargas epileptiformes localizadas proeminentes; por outro lado, a DCF I não parece exibir alterações características no EEG. (Guerrini et al., 2015) Em doentes com lesões mais pequenas e mais profundas estes padrões eletroencefalográficos podem não ser identificados por EEG de superfície. Nestes casos, o EEG intracraniano pode ser realizado para determinar o foco epileptógeno – neste, são colocados elétrodos intracranianos para registo da atividade ictal ou interictal, sendo principalmente utilizado no período intraoperatório, permitindo a delimitação da extensão lesional. (Kabat & Król, 2012) Um estudo recente sugere que o padrão de EEG intracraniano interictal pode contribuir para a distinção entre o tipo I e II. (Janca et al., 2023)

→ Protocolos de RM na epilepsia

Como os achados da DCF na RM são frequentemente subtis, estes podem ser negligenciados. (Urbach et al., 2022) Deste modo, existem protocolos de RM específicos para epilepsia, que visam aumentar a sensibilidade para a deteção de pequenas lesões epileptógenas.

O protocolo proposto por Wellmer et al., 2013 inclui quatro tipos de sequências (FLAIR, T1, T2 e SWI). Destas, a sequência FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*) é a que apresenta maior capacidade de detetar lesões subtis. Uma vez que lesões potencialmente tratáveis, como a DCF tipo IIB, podem ter pequenas dimensões (≤ 5 mm de diâmetro), a espessura dos cortes deve ser a mínima aceitável tendo em conta o rácio sinal/ruído (1-3mm, em aparelhos de 1,5 tesla, inferior em aparelhos de 3 tesla). A orientação e angulação do corte são também definidas neste protocolo (independentemente da suspeita clínica do foco), como apresentado na tabela 1.

Tabela 1- Resumo do Protocolo *Essential six* (Wellmer et al., 2013)

Sequência	Espessura	Orientação	Angulação
3D-T1	1 mm	3D	ac-pc
T2/STIR	≤ 3mm	Axial	hc
T2/STIR	≤ 3mm	Coronal	hc
FLAIR	≤ 3mm	Axial	hc
FLAIR	≤ 3mm	Coronal	hc
Hemo/Calc	≤ 3mm	Axial	hc

Os aparelhos de RM de 3 tesla são superiores aos de 1,5 tesla na detecção destas lesões (campos inferiores a 1,5 tesla não são recomendados). (Wellmer et al., 2013)

Os aparelhos de 7 tesla não foram ainda implementados na prática clínica, mas estudos sugerem que melhoram a detecção e caracterização de lesões em doentes com epilepsia focal refratária (podem detetar lesões em até um terço das RM de 3 tesla negativas). (Bubrick et al., 2022)

Recentemente, surgiu o protocolo HARNESS-MRI (esquematizado na tabela 2) que recomenda a aquisição de três sequências, diferindo do anterior: T1-3D (imagens podem ser reformatadas nos vários planos; permite uma visualização detalhada da anatomia e morfologia cerebral), FLAIR-3D (imagens podem ser reformatadas nos vários planos; ao anular o sinal do LCR, aumenta a visibilidade de lesões como a DCF), e T2-2D de alta resolução (permite melhor visualização da estrutura interna do hipocampo). São recomendadas as sequências T2* ou SWI (para visualização de sangue venoso, hemorragia, depósitos de ferro e calcificações). As sequências T1 com gadolínio apenas são realizadas se houver suspeita de tumor, malformação vascular ou processo infeccioso) (Bernasconi et al., 2019)

Tabela 2- Resumo do Protocolo HARNESS-MRI (Bernasconi et al., 2019)

Tipo de sequência			Notas
Gradiente de eco	T1	3D	MPRAGE, SPGR, TFE são as sequências de gradiente de eco ponderadas em T1- 3D mais populares
<i>Turbo spin echo</i>	FLAIR	3D	FLAIR não é sensível se idade <24 meses (mielinização incompleta)
<i>Turbo spin echo</i>	T2	2D	Coronal, perpendicular ao longo eixo do hipocampo

→ Achados imagiológicos da DCF

Relativamente aos achados mais frequentes de cada tipo de DCF (*Vide Anexo III*):

a) A DCF II caracteriza-se pela presença de vários sinais radiológicos, sendo o tipo IIb o mais facilmente identificado imagiologicamente (Colombo et al., 2012)(Krsek et al., 2008):

- Hiperintensidade da SB subcortical em T2 (considerado o parâmetro mais sensível, por Colombo et. al, embora não ajude na distinção entre DCF II ou não-II) e hipointensidade em T1.
- Apagamento da interface substância branca/substância cinzenta (SB/SC) (o parâmetro mais sensível na deteção de DCF, que é proporcional à gravidade das alterações histopatológicas, de acordo com Krsek et. al, 2008).

Num estudo, o apagamento da interface SB/SC estava presente em 94%, bem como a alteração de sinal da SB em T2, sendo a alteração de sinal da SB em FLAIR a terceira alteração mais frequente, presente em 87.5% dos doentes. (Krsek et al., 2009)

- Aumento focal da espessura cortical.
- Hiperintensidade da SC em T2 (particularmente em FLAIR). (Raybaud & Widjaja, 2011)
- Anomalias do padrão sulcogiral (devem ser pesquisadas assimetrias no padrão sulcogiral, já que pequenas lesões, centradas no fundo dos sulcos são as mais frequentemente negligenciadas e podem ser notadas apenas como um sulco mais profundo em comparação com o contralateral). (Besson et al., 2008)
- O sinal transmântico, o achado mais particular desta entidade, é um sinal com forma de funil que se estende desde a parede ventricular até ao neocórtex onde se localiza a lesão e pode chamar à atenção para uma pequena lesão de DCF (reforça a importância da avaliação sistemática da SB). Este sinal é *quase* patognomónico da DCF II, sendo altamente específico do subtipo IIb (embora possa não estar presente). (Colombo et al., 2012)(Widdess-Walsh et al., 2005)
- O *black line sign* foi recentemente descrito e pode vir a servir como marcador não invasivo de DCFIIb. Trata-se de uma banda intracortical hipointensa (*black*

line) em T2*, detetado em RM 7 tesla. (Bartolini et al., 2019) Num estudo com 14 doentes com DCFIIB, 86% apresentavam este sinal, ao contrário dos 6 doentes com DCFIIA (0%). (Tang et al., 2022)

b) No que concerne à DCF I, o diagnóstico imagiológico é mais desafiante e os achados mais frequentes são (Krsek et al., 2008) (Krsek et al., 2009) (Raybaud & Widjaja, 2011):

- Hipoplasia e atrofia lobar/redução regional do volume da SB (pode estar presente em até 75% dos doentes- o achado mais frequente).
- Apagamento da interface SB/SC (embora menos evidente que na DCF II).
- Alterações de sinal predominantemente na SB, com hiperintensidade em T2/FLAIR.
- Hiperintensidade cortical em T2/FLAIR, embora esta seja menos comum do que na DCF II.
- Não estão descritos achados imagiológicos que permitam distinguir os subtipos de DCF I.

c) Nas mMCD, os achados imagiológicos, tal como os histopatológicos, estão confinados à SB e consistem nos achados da DCF I, mas são ainda mais discretos e menos frequentes (RM normal em 50% dos casos), podendo existir hiperintensidade da SB, apagamento cortico-subcortical e hipoplasia lobar. (Krsek et al., 2008)

d) As MOGHE, parecem apresentar padrões de RM dependentes da idade, distinguindo-se 2 subtipos (Hartlieb et al., 2019):

- Subtipo I: predominante em crianças com menos de três anos, caracteriza-se por hiperintensidades justacorticais laminares em T2 e FLAIR.
- Subtipo II: surge mais tardiamente, apresenta diminuição da diferenciação corticomedular.

e) Os achados imagiológicos das DCF III são principalmente determinados pela lesão principal, em detrimento da displasia propriamente dita. (Gaillard F et al., 2010)

É relevante ter em conta a idade do doente ao avaliar as imagens, já que o processo de mielinização e maturação cerebral modifica a aparência da SB e SC e pode interferir com a deteção das MDC (precocemente no período neonatal, o contraste entre SB e

SC é máximo; com a progressão da mielinização, o contraste diminui, ocorrendo entre os 8 e os 12 meses um período “T2isoíntenso”, com apagamento da interface cortico-subcortical). Uma RM negativa nesta fase deve motivar repetição, uma vez finalizada a mielinização. (Severino et al., 2020)

Apesar das evoluções técnicas e da otimização dos protocolos, a RM pode ser negativa em cerca de 34% de todos os doentes com FCD confirmada após a cirurgia, sendo isto mais frequente na mMDC e na DCF I (a DCF IIb é o subtipo mais frequentemente localizado de forma precisa por RM dado que se acompanha de hiperintensidade em FLAIR) (Krsek et al., 2008). Num estudo com 95 doentes sujeitos a cirurgia de epilepsia, com RM negativa (epilepsia “não lesional”), a DCF foi o substrato patológico mais comum (e dentro desta o tipo I foi o mais frequente). (Z. I. Wang et al., 2013)

Se uma lesão for identificável na RM e esta apresentar uma boa concordância com a semiologia das crises epiléticas e com as descargas ictais no EEG, provavelmente não serão necessários exames adicionais na investigação pré-operatória. Porém, na ausência desta concordância, estudos de imagem e de EEG (incluindo recorrendo a eléctrodos intracranianos) mais sofisticados serão necessários. (West et al., 2019)

Em casos de RM negativa, a resseção é muitas vezes guiada pela atividade eléctrica anormal detetada por eléctrodos subdurais ou parenquimatosos implantados. Para além disso, exames de imagem funcionais, como a PET e a SPECT e a MEG podem fornecer informação adicional e ganham ainda mais valor na localização da DCF, quando a RM é negativa.

A PET é um exame de medicina nuclear que permite avaliar o metabolismo celular, através da medição da captação de F-18 fluorodesoxiglucose (FDG). Na DCF, o PET-FDG pode revelar hipometabolismo focal. Num grupo de doentes com DCFII, a PET-FDG teve um valor localizador em 84% dos doentes com RM negativas. (Chassoux et al., 2012)

A SPECT, também um exame de medicina nuclear, consiste num estudo de perfusão, para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral. Requer realização durante a crise (período ictal) sendo por isso de mais difícil implementação. Na DCF, revela hiperperfusão

cortical localizada (presente em 72% dos doentes com DCF) e a resseção completa da região de hiperperfusão ictal é preditora de resultado cirúrgico favorável. (Krsek et al., 2013)

A MEG é um método não invasivo de mapeamento da atividade cerebral que deteta o campo magnético produzido por correntes elétricas. A MEG parece ser particularmente útil na identificação de pequenas DCF, não visíveis na RM e a remoção completa da área identificada associa-se também a melhor *outcome* clínico. (Wilenius et al., 2013)

Para além dos exames anteriores, a identificação de alterações genéticas, previamente descritas, poderá contribuir para aprimorar o diagnóstico. Com esse objetivo, evidência recente abriu a possibilidade futura de realização de teste genético pré cirúrgico (não dependente de tecido cerebral), através da deteção de mutações no DNA livre no líquido cefalorraquidiano. (Kim et al., 2021)

Tratamento

A vasta maioria dos doentes com DCF é farmacorresistente desde o início da doença, ainda que alguns possam apresentar uma resposta transitória aos fármacos antiepilépticos (AE) (17% em séries cirúrgicas). Assim, apenas uma minoria dos doentes consegue alcançar adequado controlo farmacológico da doença. (Fauser et al., 2006) Um estudo numa população pediátrica revelou que apenas 26% dos doentes incluídos, com epilepsia por DCF, apresentava resposta a AE. (Cohen et al., 2022)

Tendo isto em conta, a cirurgia da epilepsia é a opção terapêutica mais promissora para estes doentes. A cirurgia tem como objetivo eliminar/mitigar a atividade epilética, preservando a função neurológica, reduzir (ou mesmo eliminar) a necessidade de farmacoterapia e melhorar da qualidade de vida dos doentes. Trata-se de uma cirurgia de resseção que pode consistir numa lobectomia, multilobectomia ou lesionectomia/topectomia (dirigida a lesão estrutural visível e/ou detetada em EEG invasivo). A escolha do tipo de cirurgia é individualizada e deve ter em conta a extensão da DCF e o resultado pós-cirúrgico expectável. (Fauser et al., 2015).

Aquando do planeamento de uma resseção cerebral, é necessário ter em conta que a lesão epileptogénea pode estar localizada numa (ou próxima de uma) área eloquente (região cerebral na qual uma lesão pode resultar em défices neurológicos incapacitantes ou perda de função cerebral, incluindo o córtex visual, motor, somatossensitivo e da linguagem). Nestes doentes, o desafio é ainda maior, já que é necessário equilibrar os riscos de uma resseção completa, com possíveis défices neurológicos ou de uma resseção incompleta com recorrência de crises epiléticas. Neste sentido, podem ser ponderadas técnicas de craniotomia acordada de forma a ressecar completamente a lesão, preservando a função neurológica. (Korkar et al., 2021) (Rahman et al., 2023)

Um estudo efetuado com 211 doentes com DCF, demonstrou que um ano após a cirurgia 65% dos doentes se encontrava livre de crises -Engel I- (*vide Escala de Engel no Anexo IV*) e este resultado manteve-se estável em 80% dos doentes (pelo menos por 12 anos), sendo que apenas 12% apresentou recorrência após o primeiro ano. (Fauser et al., 2015) Dados semelhantes foram reportados por Choi et. al, num grupo pediátrico com DCF, 62% alcançou Engel I nos primeiros dois anos após a cirurgia e 58% aos cinco anos de pós-operatório. Do grupo com recorrência das crises, a maioria ocorreu nos primeiros dois anos. Revelou também que a DCF IIb se associa a melhor *outcome* cirúrgico. (88% dos doentes DCF IIb sem crises epiléticas aos cinco anos vs. 21% na DCF I e 57% na DCF IIa). (Choi et al., 2018)

Alguns dos fatores que influenciam negativamente o resultado pós-cirúrgico incluem: resseção incompleta da lesão (principal fator prognóstico), presença de DCF multilobar, idade à data da cirurgia superior a 18 anos, maior tempo de evolução da doença e a idade precoce de início da clínica (Fauser et al., 2015) (Srour et al., 2023). Para além destes, consideram-se como fatores preditivos de sucesso cirúrgico a resseção temporal, a presença de lesão visível em RM e a histopatologia de DCF tipo II. A localização da DCF também parece ter impacto, com as DCF nas áreas visual, motora ou pré-motora a apresentarem as mais baixas taxas de remissão de crises epiléticas (provavelmente por maior precaução neurocirúrgica na resseção de lesões adjacentes a córtex eloquente) (Wagstyl et al., 2022). Não parece haver diferença significativa entre os resultados pós-cirúrgicos da DCF I e III. (J. Chen et al., 2019)

De acordo com Chen et al., 2014, a intervenção cirúrgica precoce, para além da resseção completa da lesão, contribui para um melhor controlo da epilepsia, desenvolvimento da função cognitiva e qualidade de vida. Doentes com incapacidade funcional severa causada pelo início precoce da epilepsia (antes dos seis anos) e pela longa duração dos sintomas (superior a dois anos), têm baixa probabilidade de recuperação em termos de desenvolvimento neurológico, apesar da cirurgia (tanto as crises epiléticas persistentes como o uso de AE durante longos períodos influenciam negativamente o crescimento, desenvolvimento e funções cognitivas nestas crianças). (Srouf et al., 2023)

Em doentes não candidatos a cirurgia de resseção podem ser utilizadas técnicas de neuroestimulação. Estas incluem a estimulação do nervo vago (VNE; dispositivo gerador de pulsos colocado na parede torácica que envia pulsos elétricos para o nervo vago), a estimulação cerebral profunda (DBS; dispositivo gerador de pulsos colocado na parede torácica que envia pulsos elétricos para o tálamo) e a neuroestimulação responsiva (RNS; que emite pulsos elétricos, quando é detetada uma crise epilética; apenas disponível nos Estados Unidos da América). Uma meta-análise recente que comparou estas três modalidades em doentes com epilepsia focal refratária, sugeriu que a DBS e a RNS apresentam eficácia semelhante e superior à da VNE na redução das crises epiléticas um ano após a implantação (com as diferenças a esbaterem-se durante o seguimento). (Skrehot et al., 2023) Existem ainda técnicas não invasivas (ao contrário das anteriores), como a estimulação externa do trigémio, a estimulação magnética transcraniana repetitiva e a estimulação transcraniana direta por corrente, que ainda não possuem evidência forte acerca da sua eficácia. (Lin & Wang, 2017)

Por fim, para doentes com epilepsia refratária, que não sejam candidatos a cirurgia, a dieta cetogénica (dieta rica em lípidos e pobre em hidratos de carbono) pode ser uma opção válida, visto que parece contribuir para a redução/cessação de crises epiléticas em crianças com epilepsia refratária, embora a sua eficácia na população adulta seja ainda incerta. (Martin-McGill et al., 2020)

Para além disso, com o aumento do conhecimento sobre a genética da DCF, emergiu a esperança dos tratamentos de precisão, essencialmente dirigidos à via mTOR. Porém,

estes fármacos apenas poderão atuar na epileptogénese, já que só intervenções destrutivas removem os neurónios dismórficos geradores da epilepsia. Foram efetuados ensaios clínicos com Everolimus em doentes com DCF, mas falta ainda investigação acerca do seu potencial terapêutico. (Baldassari et al., 2019) (Leitner et al., 2022)

MÉTODOS

Neste trabalho é descrita uma série de casos de doentes submetidos a cirurgia da epilepsia cujo diagnóstico histológico da peça cirúrgica incluiu DCF. Estes doentes foram intervencionados no centro de referência de cirurgia da epilepsia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), pelo GCE-HSM (grupo de cirurgia da epilepsia do Hospital Santa Maria).

É feita uma análise retrospectiva dos dados correspondentes ao período entre 1998 e 2021. Neste período, um total de 49 doentes foram submetidos a cirurgia por epilepsia refratária, tendo sido identificada, por histologia, a presença de DCF na peça cirúrgica.

As variáveis analisadas incluem género, idade de início da clínica, idade à data da cirurgia, duração da epilepsia até à intervenção cirúrgica, tipo de intervenção, tipo de DCF de acordo com a histopatologia e achados imagiológicos detetados em RM.

De entre a totalidade dos casos analisados, é feita uma seleção dos que apresentam características imagiológicas mais paradigmáticas desta entidade clínica, sendo estes descritos com maior detalhe (no que concerne à clínica, imagiologia, cirurgia e histologia) e ilustrados com imagens de RM.

Os dados utilizados foram colhidos das bases de dados do GCE-HSM e dos registos médicos eletrónicos dos doentes (SECTRA, EPR).

RESULTADOS E CASOS SELECIONADOS

Entre 1998 e 2021, 49 doentes foram submetidos a cirurgia por epilepsia refratária, nos quais foi identificada a presença de DCF na peça cirúrgica. Em termos demográficos, 26 doentes eram do sexo masculino (53%) e 23 do sexo feminino (47%), sendo a idade média de início da clínica de 8 anos (com o doente mais jovem a apresentar epilepsia desde o primeiro dia de vida e o mais tardio, com início da clínica aos 26 anos) e a idade média à data da cirurgia de 27 anos (idade mínima de dois meses e idade máxima de 62 anos), o que representa um intervalo médio de cerca de 19 anos entre o início da clínica e a cirurgia.

Para além destes, dois doentes cujo relatório de neuropatologia evidenciava a presença de DCF foram excluídos, já que os achados displásicos se enquadravam noutras entidades nosológicas, nomeadamente hemimegalencefalia (definida pela presença de alterações malformativas e displásicas e aumento dimensional da totalidade ou de parte de um dos hemisférios cerebrais) e esclerose tuberosa (os tubers da esclerose tuberosa são considerados um subtipo de DCF IIb, devido às semelhanças histológicas, imagiológicas e etiológicas, mas o seu diagnóstico definitivo requer o cumprimento de outros critérios (Severino et al., 2020)).

Tabelas 3, 4 e 5- dados demográficos da população.

Sexo	Número
Masculino	26
Feminino	23
Total	49

Idades à data da cirurgia (anos)	
Média	26,92
Máxima	62
Mínima	0,17

Idade de início da clínica (anos)	
Média	8,01
Máxima	26
Mínima	0 (crises epiléticas às 24 horas de vida)

Relativamente aos subtipos histológicos de DCF identificados, para seis doentes não foi possível identificar o tipo e subtipo histológico pela pesquisa nas bases de dados e registos médicos eletrónicos. Nos restantes casos, as características histopatológicas foram classificadas de acordo com a classificação da ILAE (2011).

O subtipo Ia foi identificado em 4 doentes, o subtipo Ib foi identificado em 4 doentes, o subtipo Ic foi identificado em 7 doentes (totalizando 28% de doentes com DCF tipo I- alterações da laminação cortical). O subtipo IIa foi identificado em 8 doentes e o IIb em 4 doentes (totalizando 22% dos doentes com alterações citológicas). No que concerne à DCF tipo III, o subtipo mais prevalente foi o IIIa, presente em 18 doentes, seguido do subtipo IIIb, identificado em 2 doentes e do subtipo IIIc, presente num doente, não tendo sido identificado nesta amostra nenhum doente com DCF IIIc (totalizando 39% de doentes com DCFIII). Na população estudada, 6 doentes apresentaram achados compatíveis com mais do que um subtipo histológico e 4 dos doentes com DCF II apresentavam patologia dual (EM associada a DCF tipo II).

Tabela 6- subtipos histológicos de DCF

Subtipo histológico de DCF	Número/ (%)
Sem dados disponíveis	6 (11%)
Ia	4 (7%)
Ib	4 (7%)
Ic	7 (13%)
IIa	8 (15%)
IIb	4 (7%)
IIIa	18 (33%)
IIIb	2 (4%)
IIIc	0 (0%)
IIId	1 (2%)
TOTAL	54 (100%)

Relativamente aos achados imagiológicos, 13 doentes não apresentavam imagens de RM no sistema informático, pelo que não foram consideradas na seguinte avaliação. Um doente, por ter apenas um mês de vida à data da RM pré-operatória, foi analisado separadamente, já que devido ao processo de mielinização em curso, as características de sinal do cérebro nesta idade são distintas, não se enquadrando nos achados de imagiológicos descritos (*Vide Caso clínico III*).

Com base na pesquisa bibliográfica, foi analisada a presença dos sete achados imagiológicos mais frequentemente descritos na RM de doentes com DCF: hiperintensidade da SB subcortical em T2/FLAIR e hipointensidade em T1, apagamento da interface entre a SB e SC, aumento focal da espessura cortical, hiperintensidade da

SC em T2/FLAIR, anomalias do padrão sulcogiral, sinal transmântico e hipoplasia ou atrofia lobar/redução regional do volume da SB.

A hiperintensidade em T2 e hipointensidade em T1 da SB subcortical e o apagamento da interface entre a SB e SC foram identificados em 17 doentes. Relativamente a outras alterações de sinal, em 2 doentes foi identificada hiperintensidade da SC em T2/FLAIR e em 3 doentes, o sinal transmântico. Em 10 doentes foi identificada a presença de hipoplasia ou atrofia lobar/redução regional do volume da SB (7 dos quais com EM associada), em 5 doentes foi detetado aumento focal da espessura cortical e, em 3 doentes, anomalias do padrão sulco giral. Em 9 doentes desta população, as imagens de RM não apresentavam nenhum dos sete achados característicos de DCF selecionados, pelo que a RM foi considerada negativa para DCF (5 destes tinham achados imagiológicos de EM concomitante; 1 apresentava lesão compatível com sequela vascular; 3 não tinham nenhuma lesão identificável). Numa minoria dos doentes (5), apenas foi identificada uma das sete alterações.

Relativamente à localização das displasias, 29 doentes tinham alterações do lobo temporal (76% destes tinham displasia do lobo temporal associada a EM e apenas uma minoria DCF temporal isolada), 9 doentes do lobo frontal, 1 doente do lobo occipital, 1 doente da ínsula e 3 doentes apresentavam envolvimento multilobar. Em seis doentes, por não ter sido possível aceder a imagens de RM, relatório das mesmas ou registos clínicos, não foi determinada a localização da lesão.

Tabelas 7, 8 e 9- principais achados imagiológicos (RM) de DCF detetados na população, localização da DCF e caracterização das DCF do lobo temporal, respetivamente.

Achado imagiológico	Número/ (%)
Hiperintensidade da SB subcortical em T2/FLAIR e hipointensidade em T1	17 (22%)
Apagamento da interface SB/SC	17 (22%)
Aumento focal da espessura cortical	5 (6%)
Hiperintensidade da SC em T2 /FLAIR	2 (3%)
Anomalias do padrão sulcogiral	3 (4%)
Sinal transmântico	3 (4%)
Hipoplasia ou atrofia lobar/redução regional do volume da SB	10 (13%)
RM negativa (incluindo displasia do polo temporal associada a EM não valorizada em RM)	9 (11%)
Sem imagens no sistema	13 (16%)
TOTAL	79 (100%)

Localização	Temporal	Frontal	Occipital	Multi-lobar	Insular	Sem dados	TOTAL
Número/ (%)	29 (59%)	9 (18%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	6 (12%)	49 (100%)

DCF temporal	Número/ (%)
Associada a EM (IIIA/dual)	22 (76%)
EM incerta (de acordo com histologia)	3 (10%)
Sem EM associada	2 (7%)
Associada a DNET (IIIB)	2 (7%)
TOTAL	29 (100%)

Relativamente ao tipo de cirurgia, 29 doentes foram submetidos a amigdalohipocampectomia e polectomia temporal, 11 doentes foram submetidos a topectomia, uma doente foi submetida a ressecção de tumor neuroepitelial disembrionário (DNET) e polectomia (DCF tipo IIIb), 6 doentes necessitaram de colocação invasiva de eléctrodos para determinação precisa do foco epilético (4 destes sem imagens de RM no sistema informático, 1 com RM sem lesão epileptogénea identificada e 1 com alterações displásicas multilobares), tendo sido posteriormente removida a lesão detetada. Em 2 doentes não foi possível encontrar registo do tipo de cirurgia.

Casos clínicos seleccionados

→ Caso I

Doente do sexo masculino, diagnosticado com epilepsia aos três anos de idade na sequência de crises epiléticas focais com generalização secundária. Apesar da terapêutica médica, manteve crises focais com alteração da consciência caracterizadas por aura epigástrica com náusea, seguida de interrupção do contacto com mutismo e por vezes discurso incoerente.

A RM realizada (figura 1) revelou moderada perda de volume e hipersinal em T2/FLAIR do hipocampo esquerdo, mais evidente na cabeça do hipocampo, compatível com EM. Destacou ainda a coexistência de indefinição da interface cortico-subcortical no polo

temporal esquerdo, por aparente aumento do sinal T2 e FLAIR da SB subcortical com hipossinal em T1. É visível também aumento do sinal T2 e FLAIR da amígdala homolateral. Estes aspetos são suspeitos de displasia cortical do polo temporal e da amígdala associada a EM esquerda, homolateral.

Aos dez anos de idade, o doente foi submetido a amigdalohipocampectomia e polectomia temporal esquerdas. A avaliação neuropatológica revelou no fragmento do hipocampo perda de neurónios, gliose astrocitária do sector CA4 e dispersão dos grãos do *gyrus dentatus* (EM); no fragmento da amígdala detetaram-se numerosos neurónios isquémicos sem aparente perda neuronal, e gliose astrocitária maciça (gliose amigdalina); e no fragmento do lobo temporal, perda focal da citoarquitettura habitual (tangencial e radial) do córtex cerebral (DCF Ic), numerosos “neurónios isquémicos” e gliose maciça desta estrutura.

De acordo com as mais recentes recomendações, conclui-se pelo diagnóstico compatível com DCF tipo IIIa, pela associação de EM com DCF Ic.

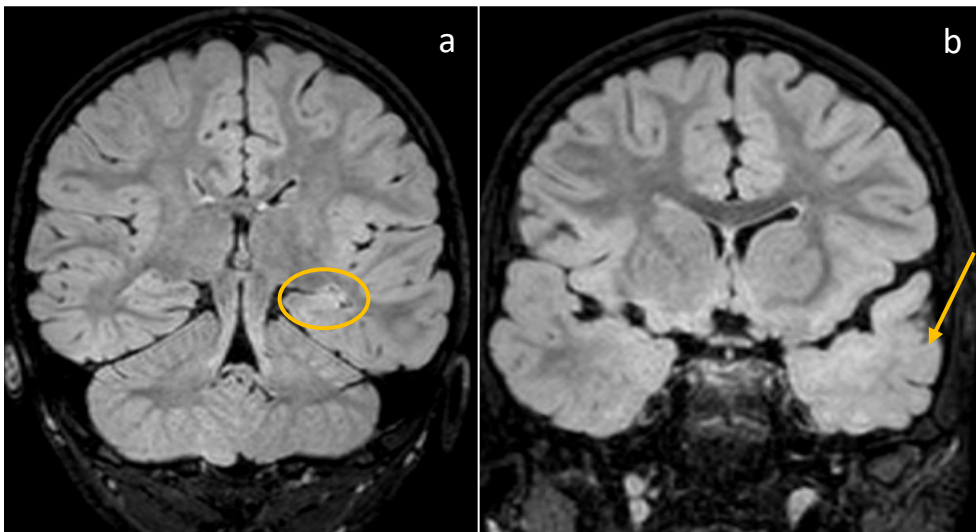


Figura 1- (a) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte coronal. Círculo amarelo- hiperintensidade do hipocampo esquerdo. (b) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte coronal. Seta amarela- polo temporal esquerdo, com indefinição da interface cortico-subcortical e aumento do sinal da SB subcortical.

→ Caso II

Doente do sexo masculino com epilepsia desde os 18 meses, que apresentou inicialmente crises com febre, prolongadas, hemiclónicas. Posteriormente, passou a ter crises de semiologia variável, por vezes diárias, com interrupção de contacto e depois postura tónica/distónica de um ou ambos os membros superiores; noutras, hipotonia, cianose peri-labial, automatismos mastigatórios e clonias da mão esquerda.

Aos cinco anos, na RM (figura 2) evidenciavam-se sinais de EM à direita traduzindo-se por acentuada atrofia de todos os segmentos do hipocampo, que mostravam hiperintensidade em T2 e indefinição da estrutura interna, com perda das digitações intraventriculares da cabeça do hipocampo. Coexistia hiperintensidade subcortical em T2/FLAIR e hipointensidade em T1 no polo temporal direito, podendo corresponder a gliose e eventuais alterações displásicas associadas à EM. Estas alterações do lobo temporal estendiam-se posteriormente, estando em continuidade com alterações de sinal idênticas na convexidade ao nível da SB medular do giro temporal superior, na confluência com a região lateral do giro de Heschl. Sem outras alterações de relevo.

O procedimento cirúrgico adotado foi a amigdalohipocampectomia e lobectomia temporal. A análise neuropatológica revelou, no fragmento de hipocampo, perda neuronal do *gyrus dentatus* e do sector CA4. Na amígdala, detetaram-se numerosos neurónios isquémicos e proliferação astrocitária reactiva exuberante. No fragmento de lobo temporal detetou-se, focalmente, perda da laminação tangencial e radial (aparecimento de microcolunas) associada a numerosas heterotopias da SB. Ou seja, DCF IIIa (esclerose mesial associada a DCF Ic) e gliose amigdalina.

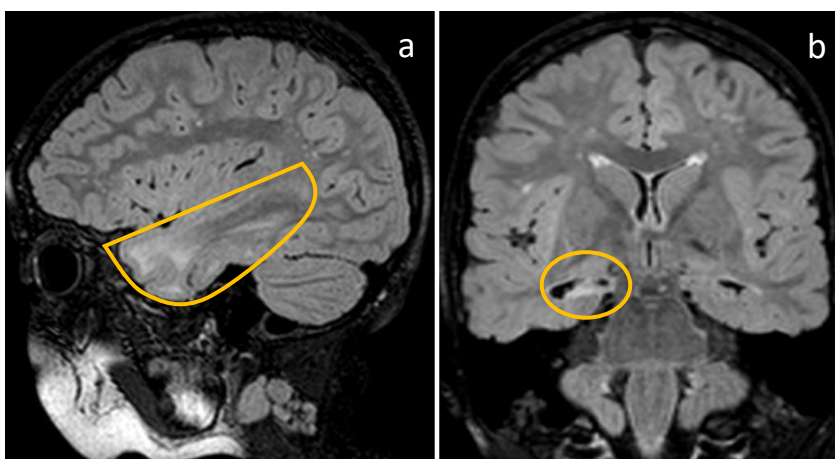


Figura 2- (a) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte sagital, delimitação amarela- polo temporal direito, hipersinal da SB subcortical (b) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte coronal. Círculo amarelo- atrofia e hiperintensidade do hipocampo direito.

→ Caso III

Doente do sexo masculino, com primeira crise epilética às 24 horas de vida, caracterizada por movimentos clônicos dos membros superiores, movimentos de mastigação, e dessaturação à qual se seguiram múltiplas outras crises refratárias à terapêutica médica, durante o período neonatal.

Aos três dias de vida e ao mês de vida, realizou RM que demonstrou alteração de sinal cortical e subcortical na região sílvica esquerda (figura 3), compatível com anomalia do desenvolvimento cortical.

Aos dois meses de vida foi submetido a cirurgia com eletrocorticografia intraoperatória e remoção da zona de malformação cortical. À análise neuropatológica foram observadas áreas de alteração da citoarquitetura cortical, tanto tangencial como radial, numerosos neurónios dismórficos e gliose astrocitária exuberante, sendo esta observação compatível com o diagnóstico de displasia cortical focal tipo Ic e IIa.

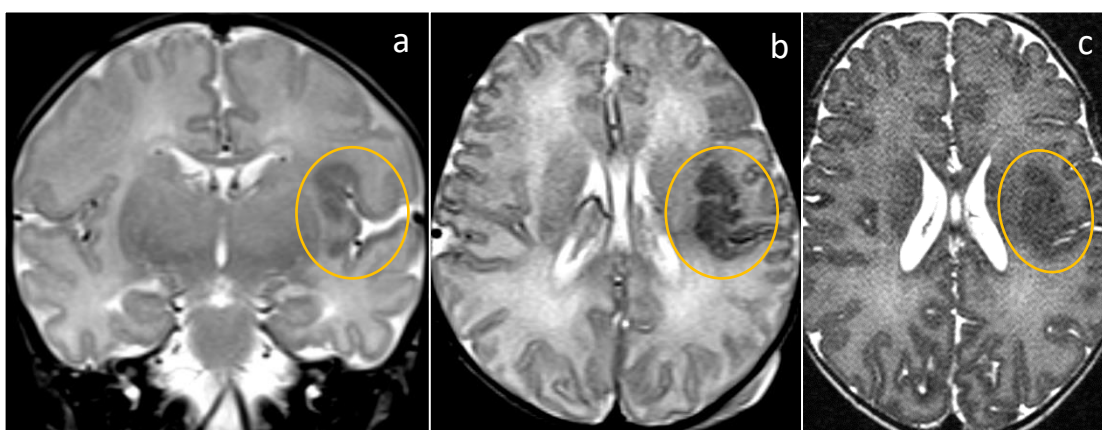


Figura 3- (a) RM aos 3 dias de vida, T2, corte coronal (b) RM aos 3 dias de vida, T2, corte axial (c) RM ao mês de vida, T2, corte axial. Círculos amarelos- hipointensidade cortical e subcortical marcada na região da fissura de Sylvius, à esquerda.

→ Caso IV

Doente do sexo feminino, que iniciou quadro de crises epiléticas tónico-clónicas generalizadas aos 12 anos de idade. Manteve-se sem crises durante cerca de 8 anos, medicada com antiepilético em monoterapia. Aos 34 anos, as crises recorreram, sob a forma de crises tónicas com extensão do membro superior direito (sugestiva de envolvimento da área suplementar motora), associada a auras sensitivas do membro inferior e hemiface direitos e zumbidos no ouvido direito (sugestivos de envolvimento parietal e do giro de Heschl), tendo-se tornado refratárias à terapêutica médica.

Em termos imagiológicos, a RM desta doente (figura 4) revelava a presença de uma lesão corticosubcortical no giro supramarginal esquerdo caracterizada por aparente aumento da espessura cortical, indefinição da interface corticosubcortical com hipersinal em T2/FLAIR e hipossinal em T1 da SB subcortical com extensão até junto ao contorno do átrio ventricular, esboçando sinal transmântico, sem efeito de massa, sem realce pós-contraste e sem sinais de EM associada. Estes aspetos foram considerados compatíveis com DCF IIb.

A doente foi submetida à colocação de elétrodos de stereo-EEG, para monitorização invasiva e estimulação e dias depois foi novamente operada para remoção de elétrodos e da lesão sob monitorização de linguagem com a doente acordada.

A análise histológica da peça operatória obtida revelou a existência de alterações displásicas focais múltiplas, nomeadamente de tipo Ia (radial) e Ib (tangencial), tipo IIa (neurónios displásicos) e, eventualmente, tipo IIb— concluindo-se, assim, o diagnóstico de DCF tipo Ic, IIa ou IIb.

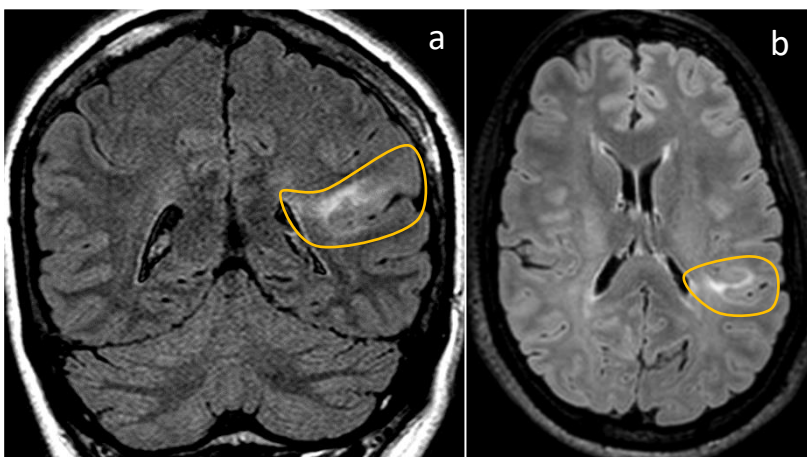


Figura 4- (a) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte coronal (b) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte axial. Delineação amarela- hiperintensidade da SB subcortical que se estende desde o córtex cerebral até ao ventrículo lateral, à esquerda, esboçando o sinal transmântico, mais evidente em (a).

→ Caso V

Doente do sexo masculino, com diagnóstico de epilepsia desde os 20 anos, altura em que iniciou crises focais motoras do hemisfério esquerdo com generalização secundária.

Em termos imagiológicos, a RM (figura 5) permitiu identificar na região temporoparietal à direita, uma área de alteração de sinal da SB subcortical, manifestando-se por hiperintensidade em T2 e hipossinal em T1, que se estende desde o córtex da convexidade temporal e giro de Heschl até à parede do ventrículo lateral, esboçando sinal transmântico. Coexiste nesta localização apagamento da interface entre a SB e a SC, hiperintensidade da SC em T2 /FLAIR e anomalia do padrão sulcogiral.

Aos 27 anos, foi submetido a topectomia, tendo a análise neuropatológica das peças operatórias demonstrado uma alteração da citoarquitadura cortical, com perda da laminação tangencial e radial habitual, numerosos neurónios dismórficos, heterotopias neuronais da SB e gliose astrocitária maciça. Esta observação foi considerada compatível com o diagnóstico de displasia cortical focal tipo Ic e IIa.

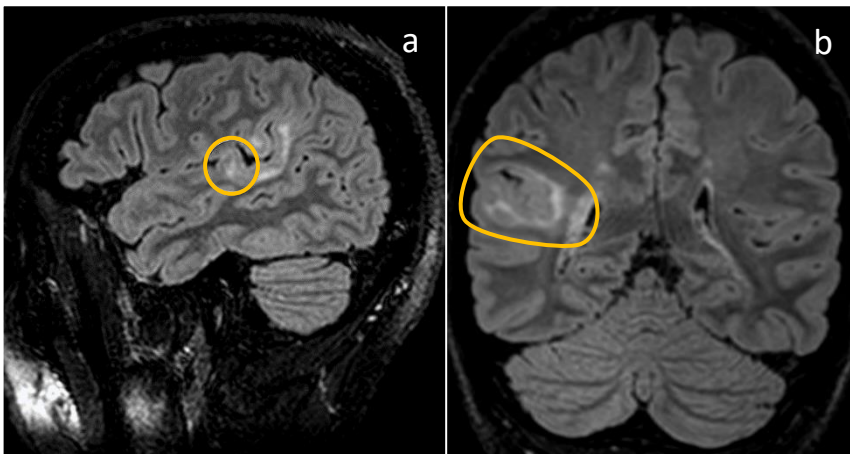


Figura 5- (a) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte sagital (b) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte coronal. Delineação amarela- hiperintensidade da SB subcortical que se estende desde o córtex da convexidade temporal e giro de Heschl (círculo amarelo) até ao ventrículo lateral, à direita, esboçando o sinal transmântico.

→ Caso VI

Doente do sexo feminino com crises epiléticas caracterizadas por sintomatologia visual, automatismos mastigatórios e manuais bilaterais, por vezes com generalização secundária, com início aos oito anos de idade, refratária à terapêutica médica.

No estudo da epilepsia foi realizada RM, na qual se evidenciou um pequeno foco de atrofia e irregularidade do córtex, de aspeto espiculado, no segmento posterior da fissura calcarina à esquerda, com muito discreto hipersinal em T2/FLAIR, colocando-se o diagnóstico diferencial entre displasia cortical e foco de encefalomalácia de pequenas dimensões (figura 6).

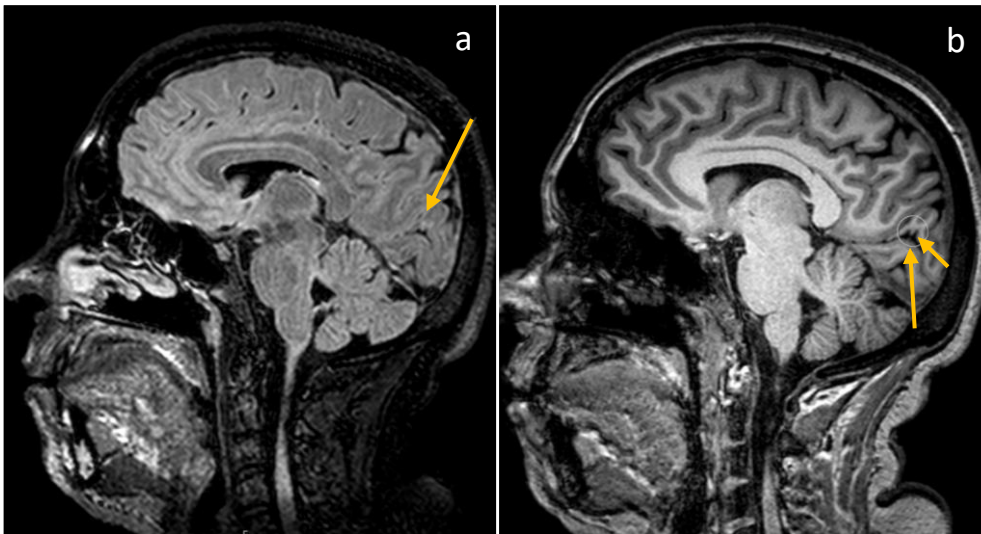


Figura 6- (a) Imagem de RM, T2/FLAIR, corte sagital (b) Imagem de RM, T1, corte sagital. Setas amarelas- foco de atrofia e irregularidade cortical, com discreto hiperintensidade em FLAIR, no segmento posterior da fissura calcarina esquerda.

Aos 38 anos, foi submetida a eletrocorticografia que confirmou atividade intercrítica abundante nesta localização e submetida a resseção do lábio superior da fissura calcarina esquerda.

A avaliação neuropatológica da peça operatória revelou a presença de córtex constituído predominantemente por neurónios granulosos com gliose astrocitária maciça da camada molecular, citoarquitetura relativamente bem mantida na segunda camada e perda da mesma nas camadas 3, 4, 5 e 6 com alterações tangenciais e radiais, sendo esta observação compatível com o diagnóstico de DCF tipo Ic.

DISCUSSÃO

Neste trabalho, foi analisada uma casuística dos doentes operados pelo GCE-CHULN, tendo sido avaliada uma população sem prevalência relevante de sexo, com início médio da clínica na infância, tal como em estudos semelhantes sobre esta patologia e com idade média à data da cirurgia de cerca de 27 anos.

Relativamente ao tipo histológico, verificou-se uma elevada prevalência de doentes com DCF IIIa- 33% dos doentes (e quatro doentes que, não se enquadrando na definição de DCF IIIa, apresentavam DCF II e EM- patologia dual). Este achado não é concordante com alguma da literatura, que indica o tipo II como o mais comum, embora nem sempre a DCF III seja considerada como uma entidade separada, devido à sua introdução mais recente e questões sobre a sua fisiopatologia (Fauser et al., 2015) (Blumcke et al., 2017). Por outro lado, outros estudos também verificaram uma elevada prevalência de DCF III (J. Chen et al., 2019), com Jayalakshmi et al, 2022 a reportar uma prevalência de 32.6% de DCF IIIa, 28.4% de tipo II e 27.3% de tipo I.

Para interpretar estes dados, importa referir que a epilepsia do lobo temporal causada por EM é a principal causa de epilepsia refratária a ser abordada cirurgicamente (Nowak & Bala, 2021)(e também uma das causas de epilepsia estrutural com melhores resultados pós-cirúrgicos (Lamberink et al., 2020)) - isto pode explicar que na população estudada (que incluiu apenas doentes operados) se tenham detetado numerosos casos de EM- que seria a lesão principal a motivar intervenção cirúrgica- tendo sido concomitantemente detetados achados histopatológicos e/ou imagiológicos de DCF no lobo temporal.

Tal como a evidência sugere, a associação entre EM e displasia cortical do lobo temporal é bastante frequente e tem sido alvo de interesse, porém, não é evidente o papel das áreas de displasia na epileptogénese.

Os dois primeiros casos clínicos descritos são ilustrativos desta população particular. Perante estes casos, é pertinente questionar tal como Najm et al., 2022, na última atualização das *Guidelines* da ILAE, a relevância clínica da existência da DCF III. A

patogénese da DCF III é ainda relativamente incerta, já que é difícil definir se as alterações da laminação são primárias ou secundárias à lesão principal. Crises epiléticas recorrentes e persistentes com origem no hipocampo, no caso da DCF IIIa, podem interferir com o desenvolvimento do neocórtex do lobo temporal, culminando no desenvolvimento de DCF. (X. Wang et al., 2021). Por outro lado, é ainda discutível se a DCF IIIa é uma patologia adquirida resultante de uma lesão inicial que também cause a EM ou se, pelo contrário, a EM é uma consequência da epileptogenicidade crónica do lobo temporal devido à displasia. Blümcke et al. considera que vários aspetos apontam para a hipótese da etiologia comum- idade de início semelhante, história de convulsões febris como lesão inicial e semelhante resultado pós-cirúrgico entre EM e EM associada a DCF IIIa. (Blümcke et al., 2013)

Para a prática clínica (colocando de lado as definições), importa perceber se há impacto prognóstico associado à remoção da lesão principal e do tecido displásico ou se este depende sobretudo da ressecção da lesão principal. Esta distinção poderá suscitar, no futuro, uma revisão e alteração do sistema de classificação histológica e de nomenclatura da DCF.

Um estudo com 220 doentes concluiu que a associação da EM a FCD (FCD IIIa) não confere um perfil anatomo-eleto-clínico distinto comparativamente a doentes com epilepsia por EM isolada. O resultado pós-cirúrgico, em termos de crises epiléticas, foi, como previamente referido, semelhante entre doentes com FCD IIIa e EM isolada, o que aponta para a relevância clínica limitada da DCF IIIa. (Cossu et al., 2021)

Outro estudo avaliou a presença de alterações da SB/SC do polo temporal (hiperintensidade da SB e perda da demarcação entre SB/SC em T2/FLAIR) – um dos achados mais sensíveis para DCF – em doentes com EM, verificando a sua presença em cerca de metade destes. Não foram detetadas diferenças significativas no resultado pós-cirúrgico entre os doentes com e sem estas alterações, tendo-se proposto que as mesmas são causadas por dano induzido por crises epiléticas nos primeiros anos de vida. (Naves et al., 2015) Para além disso, alguns autores sugerem que estas alterações podem refletir a perda de mielina na SB subcortical e não algum tipo de displasia. (Garbelli et al., 2012)

Relativamente à patologia dual, também detetada nesta série, num estudo com 82 doentes com epilepsia do lobo temporal por EM, sem alterações sugestivas de MDC na RM, a DCF II (patologia dual) foi identificada em 40% da população (valor que excede consideravelmente dados prévios) e este estudo sugere que a resseção incompleta de uma DCF oculta no lobo temporal pode ser o fator prognóstico negativo mais importante em doentes com epilepsia do lobo temporal por EM- insinuando assim a relevância clínica da DCF na patologia dual. (Nowak & Bala, 2021)

Passando a discutir os achados imagiológicos mais frequentes, estes foram, tal como na literatura apresentada, as alterações de sinal da SB subcortical e o apagamento da interface cortico-subcortical (ambos presentes em 22% dos doentes), que surgiram maioritariamente acompanhados, uma vez que as alterações de sinal da DCF aproximam o sinal da SB do da SC, tornando mais difícil a delimitação desta interface. Este achado vai de encontro ao descrito na bibliografia sobre o tema, que considera estes dois parâmetros os mais sensíveis para o diagnóstico imagiológico de DCF.

O terceiro achado mais frequente foi a atrofia/hipoplasia lobar, tendo esta sido encontrada sobretudo na RM de doentes com displasia do polo temporal associada a EM. É um achado tipicamente descrito na DCF I. Adicionalmente, 11% dos doentes apresentavam diagnóstico histológico de DCF, no entanto, o relatório de RM e análise detalhada das imagens não permitiu detetar qualquer achado sugestivo de DCF (correspondendo estes maioritariamente a doentes com EM concomitante). Neste contexto importa lembrar que a DCF é a etiologia mais comum de epilepsia refratária com RM negativa e algumas séries detetaram cerca de um terço dos doentes com RM negativas para DCF, com histologia a comprovar a sua presença (Krsek et al., 2008). Num estudo mais recente com 80 doentes, a taxa de RM negativas manteve-se nos 30% (taxa de lesão visível em RM por ordem crescente: FCD Ia (40%), Ib (55%), IIa (62.5%) e IIb (90%)) (Isler et al., 2017).

O sinal transmântico foi detetado em apenas 3 doentes, dois deles com DCF IIb, outro com IIa. Uma vez que a série contemplou apenas 4 doentes com DCF IIb (um deles sem imagens disponíveis no sistema), o sinal transmântico foi identificado em metade destes. Tendo em conta a amostra insuficiente, são de realçar estudos com mais

doentes, como o de Colombo et al., com 83 doentes com DCF II, que demonstrou que o sinal transmântico é significativamente mais frequente em doentes com DCF IIb do que IIa (94% vs. 75%- na maioria dos doentes com subtipo IIa com este sinal, ele apresentou características muito mais subtis e difusas que no subtipo IIb). Neste estudo, os 7 doentes com diagnóstico imagiológico de DCF não tipo II não tinha sinal transmântico na RM.

Achados menos frequentes descritos na literatura foram também os menos detetados nesta série- o hipersinal da SC em T2, as alterações do padrão sulcogiral (as alterações menos detetadas no estudo de Colombo et. al, com 90 doentes com DCF II) e o espessamento cortical focal. (Krsek et al., 2008) (Colombo et al., 2012)

Numa minoria dos doentes (5), apenas foi identificada uma das sete alterações imagiológicas, o que leva a crer que a sua apresentação é mais frequente em combinação.

O caso clínico III é digno de destaque, uma vez que permite ilustrar os achados característicos da DCF no período neonatal e as características da RM nesta fase, distintas das previamente descritas.

A mielinização é um processo dinâmico, que decorre de forma previsível e no qual diferentes estruturas estão simultaneamente em diferentes estadios- apresentando por este motivo diferentes características imagiológicas. Em T1, a SB mielinizada é hiperintensa comparativamente à SC, o que reflete o elevado teor lipídico da mielina; por sua vez, é hipointensa em T2 o que se deve à natureza hidrofóbica da mielina, resultando em menor teor de água comparativamente à SC. (Prabhu et al., 2016) Em recém-nascidos e crianças até aos 6 meses, o córtex é hipointenso em T2 e hiperintenso em T1 em comparação com a SB não mielinizada (“padrão infantil”). (Severino et al., 2020)

Por este motivo, em cérebros ainda não mielinizados, a DCF pode apresentar características de sinal opostas às da idade adulta. No período neonatal, a DCF apresenta-se tipicamente como uma lesão hipointensa em T2 e hiperintensa em T1, tal como ilustrado no caso clínico. Algumas hipóteses sugerem que este fenómeno

ocorrerá devido a uma aceleração focal do processo de mielinização como tentativa de compensar o dano tecidual induzido pelas crises epiléticas. (Severino et al., 2020)

Uma vez que o doente em causa apresentou clínica nas primeiras horas de vida, foi possível fazer um diagnóstico imagiológico precoce de uma MDC, permitindo também uma intervenção precoce- sendo este um dos fatores preditivos de sucesso cirúrgico, como previamente abordado.

Importa ressaltar que, no que concerne à DCF, quanto mais precoce no período neonatal for realizada a RM, mais fácil será a identificação de MDC. A partir dos 2-3 meses essa identificação torna-se progressivamente mais difícil, já que a displasia pode ser quase indistinguível do parênquima cerebral normal, motivando repetição do exame de imagem mais tarde. Aos 2 anos, está praticamente terminada a mielinização e a identificação das displasias obedece aos mesmos parâmetros que no adulto. A destacar ainda que, diferindo do adulto, em recém-nascidos, as sequências ponderadas em T2 assumem um papel de especial relevância (em oposição ao FLAIR que é dispensável, já que a mielinização incompleta gera um contraste SB/SC subótimo) e as sequências de alta resolução T1 3D podem apresentar maior dificuldade técnica. (Severino et al., 2020)

Finda a mielinização, a interpretação da RM de uma DCF pode ser mais ou menos desafiante, dependendo, em parte, do tipo histológico de DCF- a DCF II, devido à presença de neurónios anormais e proliferação glial pode apresentar alterações mais pronunciadas na RM. Por outro lado, as anomalias da laminação cortical e presença de neurónios ectópicos das DCF I e III, traduzem-se em achados mais discretos, uma vez que a densidade celular não se encontra alterada. (Urbach et al., 2022) (Abula et al., 2022) Os três casos seguintes ilustram esta diferença.

Os casos IV e V ilustram um sinal bastante característico da DCF tipo II, o sinal transmântico. Em ambos os casos, apresenta-se como uma alteração de sinal extensa (hiperintensa em T2/FLAIR e hipointensa em T1) e facilmente detetável pela inspeção visual. No entanto, o sinal transmântico pode ser mais discreto e apresentar-se como uma alteração de sinal linear entre o córtex e o ventrículo, sendo que, nestes casos, a

RM de alta resolução com cortes finos em diferentes orientações pode ajudar a sua delimitar a extensão. (D. D. Wang et al., 2013)

A presença deste sinal pode ter implicações significativas na abordagem e prognóstico - dada a natureza altamente localizada da lesão, estes doentes tem maior probabilidade de serem submetidos a uma resseção total da DCF (vs. resseção subtotal), o que se associa a melhores resultados pós-cirúrgicos. (D. D. Wang et al., 2013)

De destacar ainda que, ao contrário dos casos descritos, em algumas DCF, o sinal transmântico pode ser hiperintenso em T2 e T1 (ao invés de hipointenso em T1) podendo este achado correlacionar-se com a presença de maior densidade de células em balão e ser útil na distinção entre os subtipos de DCF II. (Kimura et al., 2019)

Ao contrário dos anteriores, o caso VI ilustra a dificuldade no diagnóstico imagiológico da DCF, nomeadamente do tipo I. As alterações detetadas são muito subtis, e a sua deteção requer uma avaliação meticulosa da superfície cortical e do padrão sulcogiral, sob pena de deixar por diagnosticar imagiologicamente muitas DCF.

Importa destacar ainda que a DCF não é a causa de epilepsia refratária com melhores resultados pós-cirúrgicos - e neste grupo a DCF I e as mMDC apresentam os piores resultados. Um estudo com 9147 doentes submetidos a cirurgia da epilepsia demonstrou que os doentes com DCF tipo I e mMCD foram os que apresentaram mais recorrência de crises epiléticas aos dois anos pós-cirurgia (apenas dos 50% ficaram livres de crises) vs. DCF II (68% dos doentes livres de crises). Por outro lado, 74-78% dos doentes com patologias como a EM ou os *long-term epilepsy associated tumours* (LEAT) encontravam-se sem crises epiléticas aos dois anos. (Lamberink et al., 2020)

Por este motivo, têm sido feitos esforços para melhorar a deteção da DCF através da RM. A utilização de novas sequências específicas (como a MP2RAGE, FLAWS, EDGE) e de ferramentas pós-processamento (como a morfometria *voxel-based*, a mais usada, ou *surface-based*, que fazem uma comparação com uma base de dados de controlos saudáveis) tem melhorado a taxa de deteção de DCF- pelo que o seu uso é recomendado em todos os doentes com epilepsia focal refratária. (Urbach et al., 2022)

Recentemente, surgiu um algoritmo de *machine learning* para aplicação clínica generalizada (*MELD FCD classifier*), com o objetivo de detetar de forma automatizada as DCF. Este pode ser aplicado a todos os doentes com suspeita de DCF que tenham mais do que três anos de idade e imagens de RM T1 (1,5 ou 3 tesla). Esta ferramenta propõe contribuir para a deteção de lesões subtis na RM, com sensibilidade de 59% e especificidade de 54% no coorte de teste (260 de doentes com DCF e 193 controlos). Em doentes com DCF confirmada por histologia, mas com uma RM reportada como negativa a sensibilidade deste algoritmo foi 69%. (Spitzer et al., 2022). Escasseiam, por enquanto, outros estudos que testem e demonstrem a aplicabilidade deste algoritmo, pelo que este poderá ser um campo de investigação futura.

CONCLUSÃO

A DCF é uma causa relevante de epilepsia focal refratária, principalmente em idade pediátrica. O subtipo IIIa parece ser uma entidade frequente, porém, a sua relevância clínica é atualmente alvo de discussão pela comunidade científica- que aponta sobretudo para a existência de semelhanças nos resultados pós-cirúrgicos de doentes com DCF IIIa (DCFI e EM) e EM isolada.

O diagnóstico de DCF baseia-se sobretudo em achados de RM, sendo os mais sensíveis a hiperintensidade da SB subcortical em T2 e FLAIR e hipointensidade em T1, bem com o apagamento da interface cortico-subcortical. Outros sinais imagiológicos como o sinal transmântico, o espessamento ou atrofia cortical, alterações de sinal da substância cinzenta e as alterações do padrão sulcogiral, embora menos frequentes, também podem auxiliar a localizar uma DCF. Estas características imagiológicas são distintas nos primeiros meses de vida.

Embora a DCF não seja a causa estrutural de epilepsia focal com melhores resultados pós-cirúrgicos, a cirurgia da epilepsia é a melhor opção terapêutica para muitos destes doentes- sendo os seus resultados positivamente influenciados pela deteção da lesão em RM. Esta deteção é muitas vezes desafiante, mesmo analisando os seus sinais imagiológicos clássicos, pelo que se reservam esperanças no potencial futuro da utilização de ferramentas de pós-processamento, sequências específicas e algoritmos de deteção automatizados.

LIMITAÇÕES

Este trabalho tem algumas limitações a destacar. Relativamente à revisão narrativa da literatura, destaca-se como limitação principal a subjetividade na seleção dos estudos e a interpretação das informações recolhidas, inerentes a esta metodologia.

No que concerne à série de casos e casos selecionados, houve limitações associadas ao processo de colheita de dados. O acesso limitado a dados (imagens e relatórios de RM indisponíveis no sistema informático, registos clínicos informáticos ausentes/incompletos, principalmente relativos aos doentes operados nos anos iniciais do intervalo selecionado) foi uma das principais limitações, uma vez que mesmo num estudo descritivo um número maior de dados teria permitido conhecer e representar melhor a população analisada. A pesquisa com base em registos médicos (reportados por diferentes profissionais, de forma heterogénea) pode ter condicionado algum viés de seleção dos dados e potenciado o erro humano na colheita dos mesmos.

Por ser um estudo de um único centro (CHULN) e por ter apenas incluído os doentes operados, a dimensão da população foi reduzida e pouco representativa, pelo que estudos futuros poderão apostar em investigar populações mais amplas.

Poderiam ter sido incluídas e analisadas outras variáveis de modo a descrever de forma mais detalhada a população. Dados relativos ao seguimento dos doentes (nomeadamente outros métodos complementares de diagnóstico realizados para além da RM, dados relativos aos resultados pós-cirúrgicos, como remissão ou recorrência de crises epiléticas, necessidade de terapêutica médica) teriam adicionado valor à caracterização da série, embora o acesso a estes estivesse limitado pela variabilidade da forma como estes dados foram reportados.

Dada a tipologia selecionada, este trabalho permitiu rever a informação já conhecida sobre a patologia e ilustrá-la, com base na descrição de uma série com número reduzido de doentes, não fornecendo novas perspetivas acerca da doença, o que também representa uma limitação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abula, Y., Abulimiti, A., Liu, Z., Yimiti, Y., Abula, Y., Jiang, L., Wang, Y., & Kasimu, M. (2022). The Role of the Three-Dimensional Edge-Enhancing Gradient Echo Sequence at 3T MRI in the Detection of Focal Cortical Dysplasia: A Technical Case Report and Literature Review. In *Neuropediatrics* (Vol. 53, Issue 6, pp. 436–439). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/a-1889-8639>
- Baldassari, S., Ribierre, T., Marsan, E., Adle-Biassette, H., Ferrand-Sorbets, S., Bulteau, C., Dorison, N., Fohlen, M., Polivka, M., Weckhuysen, S., Dorfmueller, G., Chipaux, M., & Baulac, S. (2019). Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathologica*, *138*(6), 885–900. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02061-5>
- Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. In *Brain* (Vol. 135, Issue 5, pp. 1348–1369). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/aws019>
- Bartolini, E., Cosottini, M., Costagli, M., Barba, C., Tassi, L., Spreafico, R., Garbelli, R., Biagi, L., Buccoliero, A., Giordano, F., & Guerrini, R. (2019). Ultra-high-field targeted imaging of focal cortical dysplasia: The intracortical black line sign in type IIB. *American Journal of Neuroradiology*, *40*(12), 2137–2142. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6298>
- Bast, T., Ramantani, G., Seitz, A., & Rating, D. (2006). Focal cortical dysplasia: Prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurologica Scandinavica*, *113*(2), 72–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00555.x>
- Bernasconi, A., Cendes, F., Theodore, W. H., Gill, R. S., Koepp, M. J., Hogan, R. E., Jackson, G. D., Federico, P., Labate, A., Vaudano, A. E., Blümcke, I., Ryvlin, P., & Bernasconi, N. (2019). Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, *60*(6), 1054–1068. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>
- Besson, P., Andermann, F., Dubeau, F., & Bernasconi, A. (2008). Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain*, *131*(12), 3246–3255. <https://doi.org/10.1093/brain/awn224>
- Blumcke, I., Spreafico, R., Haaker, G., Coras, R., Kobow, K., Bien, C. G., Pfäfflin, M., Elger, C., Widman, G., Schramm, J., Becker, A., Braun, K. P., Leijten, F., Baayen, J. C., Aronica, E., Chassoux, F., Hamer, H., Stefan, H., Rössler, K., ... Avanzini, G. (2017). Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*, *377*(17), 1648–1656. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703784>
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bien, C. G., Cendes, F., Coras, R., Cross, J. H., Jacques, T. S., Kahane, P., Mathern, G. W., Miyata, H., Moshé, S. L., Oz, B., Özkara, Ç., Perucca, E., ... Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy:

- A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 54(7), 1315–1329. <https://doi.org/10.1111/epi.12220>
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. v., Palmini, A., Jacques, T. S., Avanzini, G., Barkovich, A. J., Battaglia, G., Becker, A., Cepeda, C., Cendes, F., Colombo, N., Crino, P., Cross, J. H., Delalande, O., Dubeau, F., Duncan, J., ... Spreafico, R. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 52(1), 158–174. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>
- Bonduelle, T., Hartlieb, T., Baldassari, S., Sim, N. S., Kim, S. H., Kang, H. C., Kobow, K., Coras, R., Chipaux, M., Dorfmueller, G., Adle-Biassette, H., Aronica, E., Lee, J. H., Blumcke, I., & Baulac, S. (2021). Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE). *Acta Neuropathologica Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01085-3>
- Bubrick, E. J., Gholipour, T., Hibert, M., Cosgrove, G. R., Stufflebeam, S. M., & Young, G. S. (2022). 7T versus 3T MRI in the presurgical evaluation of patients with drug-resistant epilepsy. *Journal of Neuroimaging*, 32(2), 292–299. <https://doi.org/10.1111/jon.12958>
- Chassoux, F., Landré, E., Mellerio, C., Turak, B., Mann, M. W., Dumas-Duport, C., Chiron, C., & Devaux, B. (2012). Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*, 53(2), 349–358. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03363.x>
- Chen, H. H., Chen, C., Hung, S. C., Liang, S. Y., Lin, S. C., Hsu, T. R., Yeh, T. C., Yu, H. Y., Lin, C. F., Hsu, S. P. C., Liang, M. L., Yang, T. F., Chu, L. S., Lin, Y. Y., Chang, K. P., Kwan, S. Y., Ho, D. M., Wong, T. T., & Shih, Y. H. (2014). Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better. *Child's Nervous System*, 30(11), 1885–1895. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2463-y>
- Chen, J., Huang, Z., Li, L., Ren, L., & Wang, Y. (2019). Histological type of focal cortical dysplasia is associated with the risk of postsurgical seizure in children and adolescents. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 877–884. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S203039>
- Choi, S. A., Kim, S. Y., Kim, H., Kim, W. J., Kim, H., Hwang, H., Choi, J. E., Lim, B. C., Chae, J. H., Chong, S., Lee, J. Y., Phi, J. H., Kim, S. K., Wang, K. C., & Kim, K. J. (2018). Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 139, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.11.012>
- Cohen, N. T., Chang, P., You, X., Zhang, A., Havens, K. A., Oluigbo, C. O., Whitehead, M. T., Gholipour, T., & Gaillard, W. D. (2022). Prevalence and Risk Factors for Pharmacoresistance in Children With Focal Cortical Dysplasia–Related Epilepsy. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000201033. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201033>

- Colombo, N., Tassi, L., Deleo, F., Citterio, A., Bramerio, M., Mai, R., Sartori, I., Cardinale, F., Lo Russo, G., & Spreafico, R. (2012). Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*, *54*(10), 1065–1077. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1049-1>
- Cossu, M., d’Orio, P., Barba, C., Asioli, S., Cardinale, F., Casciato, S., Caulo, M., Colicchio, G., Consales, A., D’Aniello, A., De Benedictis, A., De Palma, L., Didato, G., Di Gennaro, G., Di Giacomo, R., Esposito, V., Guerrini, R., Nichelatti, M., Revay, M., ... Marras, C. E. (2021). Focal Cortical Dysplasia IIIa in Hippocampal Sclerosis-Associated Epilepsy: Anatomico-Electro-Clinical Profile and Surgical Results from a Multicentric Retrospective Study. *Neurosurgery*, *88*(2), 384–393. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa369>
- Crino, P. B. (2015). Focal cortical dysplasia. *Seminars in Neurology*, *35*(3), 201–208. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552617>
- Crino, P. B. (2020). mTORopathies: a road well travelled. *Epilepsy Currents*, *20*(6_suppl), 64S–66S. <https://doi.org/10.1046/j.1535-7597.2003.03411.x>
- Engel, J., & Rasmussen, T. B. (1993). Outcome with respect to seizures. *Engel, J. (Ed.), Surgical Treatment of Epilepsies*, 609–621.
- Fauser, S., Essang, C., Altenmüller, D. M., Staack, A. M., Steinhoff, B. J., Strobl, K., Bast, T., Schubert-Bast, S., Stephani, U., Wiegand, G., Prinz, M., Brandt, A., Zentner, J., & Schulze-Bonhage, A. (2015). Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, *56*(1), 66–76. <https://doi.org/10.1111/epi.12876>
- Fauser, S., Huppertz, H. J., Bast, T., Strobl, K., Pantazis, G., Altenmueller, D. M., Feil, B., Rona, S., Kurth, C., Rating, D., Korinthenberg, R., Steinhoff, B. J., Volk, B., & Schulze-Bonhage, A. (2006). Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: A retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*, *129*(7), 1907–1916. <https://doi.org/10.1093/brain/awl133>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In *Epilepsia* (Vol. 46, Issue 4, pp. 470–472). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Gaillard F, Baba Y, & Knipe H, et al. (2010). *Focal cortical dysplasia. Reference article, radiopaedia.org (accessed on 13 Feb 2023), last revised 2023.* <https://doi.org/https://doi.org/10.53347/rID-10164>
- Gambardella, A., Palmi, A., Andermann, F., Dubeau, F., Da Costa, J. C., Felipe Quesney, L., Andermann, E., & Olivier, A. (1996). Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG

of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. In *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (Vol. 98).

- Garbelli, R., Milesi, G., Medici, V., Villani, F., Didato, G., Deleo, F., D'Incerti, L., Morbin, M., Mazzoleni, G., Giovagnoli, A. R., Parente, A., Zucca, I., Mastropietro, A., & Spreafico, R. (2012). Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: Clinical, high-field imaging and ultrastructural study. *Brain*, *135*(8), 2337–2349. <https://doi.org/10.1093/brain/aws149>
- Guerrini, R., Duchowny, M., Jayakar, P., Krsek, P., Kahane, P., Tassi, L., Melani, F., Polster, T., Andre, V. M., Cepeda, C., Krueger, D. A., Cross, J. H., Spreafico, R., Cosottini, M., Gotman, J., Chassoux, F., Ryvlin, P., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... Blumcke, I. (2015). Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, *56*(11), 1669–1686. <https://doi.org/10.1111/epi.13200>
- Hartlieb, T., Winkler, P., Coras, R., Pieper, T., Holthausen, H., Blümcke, I., Staudt, M., & Kudernatsch, M. (2019). Age-related MR characteristics in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE). *Epilepsy and Behavior*, *91*, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.009>
- Isler, C., Kucukyuruk, B., Ozkara, C., Gunduz, A., Is, M., Tanriverdi, T., Comunoglu, N., Oz, B., & Uzan, M. (2017). Comparison of clinical features and surgical outcome in focal cortical dysplasia type 1 and type 2. *Epilepsy Research*, *136*, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.08.008>
- Janca, R., Jezdik, P., Ebel, M., Kalina, A., Kudr, M., Jahodova, A., Krysl, D., Mackova, K., Straka, B., Marusic, P., & Krsek, P. (2023). Distinct patterns of interictal intracranial EEG in focal cortical dysplasia type I and II. *Clinical Neurophysiology*, *151*, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.03.360>
- Jayalakshmi, S., Vooturi, S., Vadapalli, R., Madigubba, S., & Panigrahi, M. (2022). Predictors of surgical outcome in focal cortical dysplasia and its subtypes. *Journal of Neurosurgery*, *136*(2), 512–522. <https://doi.org/10.3171/2020.12.JNS203385>
- Juric-Sekhar, G., & Hevner, R. F. (2019). *Malformations of Cerebral Cortex Development: Molecules and Mechanisms*. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis>
- Kabat, J., & Król, P. (2012). Focal cortical dysplasia-review. In *© Pol J Radiol* (Vol. 77, Issue 2). <http://www.polradiol.com/fulltxt.php?ICID=882968>
- Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., & Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *59*(12), 2179–2193. <https://doi.org/10.1111/epi.14596>
- Kim, S., Baldassari, S., Sim, N. S., Chipaux, M., Dorfmueller, G., Kim, D. S., Chang, W. S., Taly, V., Lee, J. H., & Baulac, S. (2021). Detection of Brain Somatic Mutations in Cerebrospinal Fluid from Refractory Epilepsy Patients. *Annals of Neurology*, *89*(6), 1248–1252. <https://doi.org/10.1002/ana.26080>

- Kimura, Y., Shioya, A., Saito, Y., Oitani, Y., Shigemoto, Y., Morimoto, E., Suzuki, F., Ikegaya, N., Kimura, Y., Iijima, K., Takayama, Y., Iwasaki, M., Sasaki, M., & Sato, N. (2019). Radiologic and pathologic features of the transmantle sign in focal cortical dysplasia: The T1 signal is useful for differentiating subtypes. *American Journal of Neuroradiology*, *40*(6), 1060–1066. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6067>
- Korkar, G. H., Isnard, J., Montavont, A., Catenoix, H., Rheims, S., & Guénot, M. (2021). Awake craniotomy for epilepsy surgery on eloquent speech areas: a single-centre experience. *Epileptic Disorders*, *23*(2), 347–356. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1275>
- Krsek, P., Kudr, M., Jahodova, A., Komarek, V., Maton, B., Malone, S., Miller, I., Jayakar, P., Resnick, T., & Duchowny, M. (2013). Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, *54*(2), 351–358. <https://doi.org/10.1111/epi.12059>
- Krsek, P., Maton, B., Korman, B., Pacheco-Jacome, E., Jayakar, P., Dunoyer, C., Rey, G., Morrison, G., Ragheb, J., Vinters, H. V., Resnick, T., & Duchowny, M. (2008). *Different Features of Histopathological Subtypes of Pediatric Focal Cortical Dysplasia*.
- Krsek, P., Pieper, T., Karlmeier, A., Hildebrandt, M., Kolodziejczyk, D., Winkler, P., Pauli, E., Blümcke, I., & Holthausen, H. (2009). Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia*, *50*(1), 125–137. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01682.x>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. In *Epilepsia* (Vol. 51, Issue 6, pp. 1069–1077). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Lamberink, H. J., Otte, W. M., Blümcke, I., Braun, K. P. J., Aichholzer, M., Amorim, I., Aparicio, J., Aronica, E., Arzimanoglou, A., Barba, C., Beck, J., Becker, A., Beckervordersandforth, J. C., Bien, C. G., Bodi, I., Braun, K. P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., ... Anciones, C. (2020). Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*, *19*(9), 748–757. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30220-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30220-9)
- Lee, W. S., Baldassari, S., Stephenson, S. E. M., Lockhart, P. J., Baulac, S., & Leventer, R. J. (2022). Cortical Dysplasia and the mTOR Pathway: How the Study of Human Brain Tissue Has Led to Insights into Epileptogenesis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23031344>
- Leitner, D. F., Kanshin, E., Askenazi, M., Siu, Y., Friedman, D., Devore, S., Jones, D., Ueberheide, B., Wisniewski, T., & Devinsky, O. (2022). Pilot study evaluating everolimus molecular mechanisms in tuberous sclerosis complex and focal cortical dysplasia. *PLoS ONE*, *17*(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268597>

- Lin, Y., & Wang, Y. (2017). Neurostimulation as a promising epilepsy therapy. In *Epilepsia Open* (Vol. 2, Issue 4, pp. 371–387). Wiley-Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/epi4.12070>
- Liu, C., Hu, Y., Zhou, J., Guan, Y., Wang, M., Qi, X., Wang, X., Zhang, H., Adilijiang, A., Li, T., & Luan, G. (2023). Retrospective Clinical Analysis of Epilepsy Treatment for Children with Drug-Resistant Epilepsy (A Single-Center Experience). *Brain Sciences*, *13*(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci13010014>
- López González, F. J., Rodríguez Osorio, X., Gil-Nagel Rein, A., Carreño Martínez, M., Serratos Fernández, J., Villanueva Haba, V., Donaire Pedraza, A. J., & Mercadé Cerdá, J. M. (2015). Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurología (English Edition)*, *30*(7), 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.04.002>
- Lortie, A., Plouin, P., Chiron, C., Delalande, O., & Dulac, O. (2002). *Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy*. www.elsevier.com/locate/epilepsyres
- Marin-Valencia, I., Guerrini, R., & Gleeson, J. G. (2014). Pathogenetic mechanisms of focal cortical dysplasia. In *Epilepsia* (Vol. 55, Issue 7, pp. 970–978). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/epi.12650>
- Marsan, E., & Baulac, S. (2018). Review: Mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. In *Neuropathology and Applied Neurobiology* (Vol. 44, Issue 1, pp. 6–17). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/nan.12463>
- Martin-McGill, K. J., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2020). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>
- Maynard, L. M., Leach, J. L., Horn, P. S., Spaeth, C. G., Mangano, F. T., Holland, K. D., Miles, L., Faist, R., & Greiner, H. M. (2017). Epilepsy prevalence and severity predictors in MRI-identified focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, *132*, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.03.001>
- Najm, I., Lal, D., Alonso Vanegas, M., Cendes, F., Lopes-Cendes, I., Palmieri, A., Paglioli, E., Sarnat, H. B., Walsh, C. A., Wiebe, S., Aronica, E., Baulac, S., Coras, R., Kobow, K., Cross, J. H., Garbelli, R., Holthausen, H., Rössler, K., Thom, M., ... Blümcke, I. (2022). The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*, *63*(8), 1899–1919. <https://doi.org/10.1111/epi.17301>
- Naves, P. V. F., Caboclo, L. O. S. F., Carrete, H., Kelmann, B. V., Gaça, L. B., Sandim, G. B., Centeno, R. S., & Yacubian, E. M. T. (2015). Temporopolar blurring in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and long-term prognosis after epilepsy surgery. *Epilepsy Research*, *112*, 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.02.013>

- Nguyen, L. H., Ang´, A., & Bordey, A. (2022). *Current Review in Basic Science Current Review in Basic Science: Animal Models of Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy*.
<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
- Nowak, A., & Bala, A. (2021). Occult focal cortical dysplasia may predict poor outcome of surgery for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE*, 16(9 Septembe).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257678>
- Palmini, A., Najm, I., Avanzini, G., Babb, T., Guerrini, R., Foldvary-Schaefer, N., Jackson, G., Lüders, H. O., Prayson, R., Spreafico, R., & Vinters, H. V. (2004). Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 62(6 Suppl 3), S2–S8.
- Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Daurès, J. P., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 49(7), 1230–1238. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
- Prabhu, S. M., Yadav, V., Prakash, D., Sudhakar, S., & Mani, S. (2016). Myelination clock: A simplified step-by-step approach to normal myelination. In *Hong Kong Journal of Radiology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 208–216). Hong Kong Academy of Medicine Press.
<https://doi.org/10.12809/hkjr1614286>
- Rahman, R. K., Majmundar, N., San, A., Sanmuganathan, P., Berke, C., Lang, S.-S., Meybodi, A. T., Gajjar, A. A., & Liu, J. K. (2023). Surgical Outcomes of Awake Craniotomy for Treatment of Arteriovenous Malformations in Eloquent Cortex: A Systematic Review. *World Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.03.109>
- Raybaud, C., & Widjaja, E. (2011). Development and Dysgenesis of the Cerebral Cortex: Malformations of Cortical Development. In *Neuroimaging Clinics of North America* (Vol. 21, Issue 3, pp. 483–543). <https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.05.014>
- Schurr, J., Coras, R., Rössler, K., Pieper, T., Kudernatsch, M., Holthausen, H., Winkler, P., Woermann, F., Bien, C. G., Polster, T., Schulz, R., Kalbhenn, T., Urbach, H., Becker, A., Grunwald, T., Huppertz, H. J., Gil-Nagel, A., Toledano, R., Feucht, M., ... Blümcke, I. (2017). Mild Malformation of Cortical Development with Oligodendroglial Hyperplasia in Frontal Lobe Epilepsy: A New Clinico-Pathological Entity. *Brain Pathology*, 27(1), 26–35.
<https://doi.org/10.1111/bpa.12347>
- Severino, M., Geraldo, A. F., Utz, N., Tortora, D., Pogledic, I., Klonowski, W., Triulzi, F., Arrigoni, F., Mankad, K., Leventer, R. J., Mancini, G. M. S., Barkovich, J. A., Lequin, M. H., & Rossi, A. (2020). Definitions and classification of malformations of cortical development: Practical guidelines. In *Brain* (Vol. 143, Issue 10, pp. 2874–2894). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa174>
- Skrehot, H. C., Englot, D. J., & Haneef, Z. (2023). Neuro-stimulation in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 142, 109182.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109182>

- Spitzer, H., Ripart, M., Whitaker, K., D'Arco, F., Mankad, K., Chen, A. A., Napolitano, A., De Palma, L., De Benedictis, A., Foldes, S., Humphreys, Z., Zhang, K., Hu, W., Mo, J., Likeman, M., Davies, S., Güttler, C., Lenge, M., Cohen, N. T., ... Wagstyl, K. (2022). Interpretable surface-based detection of focal cortical dysplasias: a Multi-centre Epilepsy Lesion Detection study. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awac224>
- Srouf, M., Shao, X., Tiantan Hospital, B., Wehner, T., Ikegaya, N., Zeng, H., Copyright, fneur, Zhang, S., Luo, Y., Zhao, Y., Zhu, F., Jiang, X., Wang, X., & Mo, T. (2023). *Prognostic analysis in children with focal cortical dysplasia II undergoing epilepsy surgery: Clinical and radiological factors*.
- Tang, Y., Blümcke, I., Su, T. Y., Choi, J. Y., Krishnan, B., Murakami, H., Alexopoulos, A. V., Najm, I. M., Jones, S. E., & Wang, Z. I. (2022). Black Line Sign in Focal Cortical Dysplasia IIB: A 7T MRI and Electroclinicopathologic Study. *Neurology*, *99*(6), e6166–e6626.
- Tassi, L., Colombo, N., Garbelli, R., Francione, S., Russo, G. Io, Mai, R., Cardinale, F., Cossu, M., Ferrario, A., Galli, C., Bramerio, M., Citterio, A., Sprea[®]co, R., & Sprea[®]co, R. (2002). *Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome*.
- Taylor' And, D. C., Falconer, M. A., Bruton, C. J., & Corsellis, J. A. N. (1971). Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. In *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* (Vol. 34).
- Urbach, H., Kellner, E., Kremers, N., Blümcke, I., & Demerath, T. (2022). MRI of focal cortical dysplasia. In *Neuroradiology* (Vol. 64, Issue 3, pp. 443–452). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02865-x>
- Wagstyl, K., Whitaker, K., Raznahan, A., Seidlitz, J., Vértes, P. E., Foldes, S., Humphreys, Z., Hu, W., Mo, J., Likeman, M., Davies, S., Lenge, M., Cohen, N. T., Tang, Y., Wang, S., Ripart, M., Chari, A., Tisdall, M., Bargallo, N., ... Adler, S. (2022). Atlas of lesion locations and postsurgical seizure freedom in focal cortical dysplasia: A MELD study. *Epilepsia*, *63*(1), 61–74. <https://doi.org/10.1111/epi.17130>
- Wang, D. D., Deans, A. E., James Barkovich, A., Tihan, T., Barbaro, N. M., Garcia, P. A., & Chang, E. F. (2013). Transmantle sign in focal cortical dysplasia: A unique radiological entity with excellent prognosis for seizure control ; Clinical article. In *Journal of Neurosurgery* (Vol. 118, Issue 2, pp. 337–344). <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS12119>
- Wang, X., Deng, D., Zhou, C., Li, H., Guan, X., Fang, L., Cai, Q., Wang, W., & Zhou, Q. (2021). *diagnostics Focal Cortical Dysplasia Type III Related Medically Refractory Epilepsy: MRI Findings and Potential Predictors of Surgery Outcome*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics>
- Wang, Z. I., Alexopoulos, A. V., Jones, S. E., Jaisani, Z., Najm, I. M., & Prayson, R. A. (2013). The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Modern Pathology*, *26*(8), 1051–1058. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.52>

- Wellmer, J., Quesada, C. M., Rothe, L., Elger, C. E., Bien, C. G., & Urbach, H. (2013). Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*, *54*(11), 1977–1987. <https://doi.org/10.1111/epi.12375>
- West, S., Nevitt, S. J., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., Ramirez, R., & Newton, R. (2019). Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub3>
- Widdess-Walsh, P., Kellinghaus, C., Jeha, L., Kotagal, P., Prayson, R., Bingaman, W., & Najm, I. M. (2005). Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: Correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Research*, *67*(1–2), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.013>
- Wilenius, J., Medvedovsky, M., Gaily, E., Metsähonkala, L., Mäkelä, J. P., Paetau, A., Valanne, L., & Paetau, R. (2013). Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: Special focus on patients with no visible MRI lesions. *Epilepsy Research*, *105*(3), 337–348. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.023>
- Wong-Kisiel, L. C., Blauwblomme, T., Ho, M. L., Boddaert, N., Parisi, J., Wirrell, E., & Nabbout, R. (2018). Challenges in managing epilepsy associated with focal cortical dysplasia in children. In *Epilepsy Research* (Vol. 145, pp. 1–17). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.05.006>
- Xu, C., Zhang, X., Zhang, G., Yan, X., Ma, K., Qiao, L., Wang, X., Zhang, X., Yu, T., Wang, Y., & Li, Y. (2021). Altered ripple density inside seizure onset zone in patients with focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *Brain and Behavior*, *11*(6). <https://doi.org/10.1002/brb3.2169>

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha gratidão a todos aqueles que me ajudaram ao longo deste percurso.

Um agradecimento especial à Prof.^a Sofia Reimão e ao Dr. Carlos Morgado pela orientação ao longo do projeto, demonstrando sempre disponibilidade para a discussão do trabalho, empenho e entusiasmo na partilha de conhecimento. A sua contribuição foi essencial para execução deste trabalho e foi para mim um privilégio poder trabalhar sob a sua supervisão e aprender com a sua vasta experiência.

Agradeço também aos meus pais e avós e à minha restante família, que me apoiam em todos os meus desafios, e me encorajaram ao longo deste trabalho. Sem eles não teria sido possível chegar até aqui. Agradeço ainda ao João por toda a paciência e por ter ouvido todas as minhas dúvidas, mesmo quando ambos sabíamos que não as saberia esclarecer. Não poderia deixar de agradecer aos meus amigos, com os quais partilhei muitas das inquietações da tese e de todo o curso, por serem os melhores companheiros de trabalho e por, nos intervalos, terem trazido leveza e alegria a esta viagem.

ANEXOS

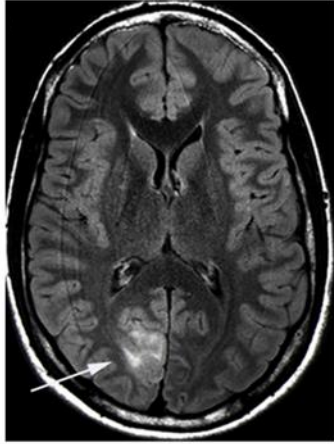
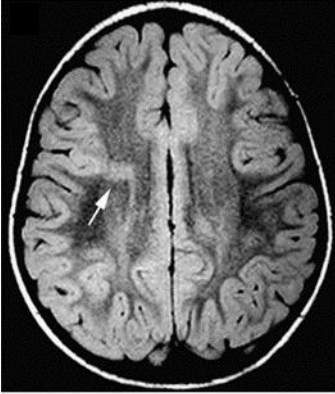

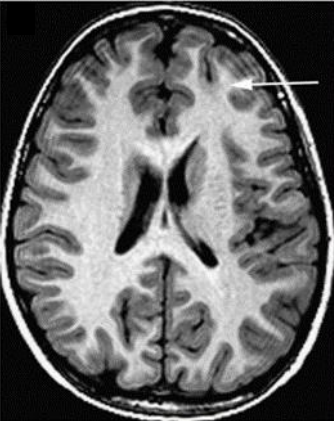
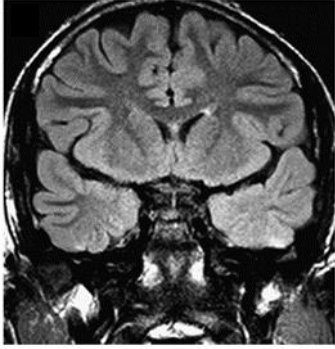
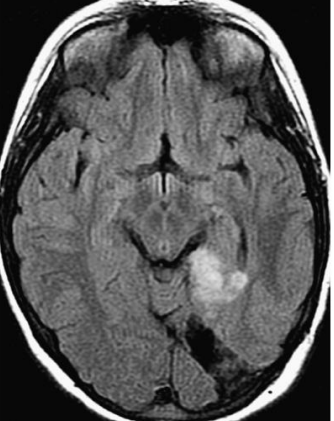
Anexo I- Esquema simplificado de classificação das MDC (traduzido e adaptado de Barkovich et al., 2012)

I: Malformações secundárias a proliferação ou apoptose neuronal e glial anormais	
	IA: Microcefalia
	IB: Megalencefalia
	IC: Disgenesia cortical com proliferação celular anormal (incluindo a DCF II)
II: Malformações por migração neuronal anormal	
	IIA: Heterotopia periventricular
	IIB: Lisencefalia e heterotopia subcortical em banda
	IIC: Heterotopia subcortical e displasia sublobar
	IID: Malformações em pedra de calçada (<i>cobblestone</i>)
III: Malformações secundárias a desenvolvimento pós-migracional anormal	
	IIIA: Polimicrogiria e esquizecefalia
	IIIB: Disgenesia cortical secundária a erros congénitos do metabolismo
	IIIC: Displasia cortical focal sem neurónios dismórficos (DCF I e III)
	IIID: Microcefalia pós-migracional

Anexo II- esquema integrado e estratificado de classificação da DCF (traduzido e adaptado de Najm et al., 2022)

Nível 1A: diagnóstico histopatológico	Descrição breve dos achados histopatológicos (a nível de arquitetura ou citoarquitetura) usando hematoxilina/eosina e imunocolorações adequadas
Nível 1B: subtipo histopatológico (ILAE)	Enquadrar os achados histopatológicos na classificação ILAE (em Histopatologia e sistemas de classificação)
Nível 2: Genética	Descrever achados genéticos, metodologia e tecido utilizados
Nível 3: Neuroimagem	Indicar se RM normal ou anormal. Se for identificada uma alteração focal, especificar como foi detetada (por análise visual, pós-processamento, etc.). descrever a localização anatómica (lobo, giro, fundo de sulco), as suas características (alterações na morfologia de giros e sulcos, hiperintensidade cortical/subcortical em T2/FLAIR, sinal transmântico, apagamento da interface cortico-subcortical, espessamento cortical, etc.) e o protocolo e aparelho utilizados.
<i>DIAGNÓSTICO INTEGRADO</i>	Lesão com RM positiva/negativa, localização, subtipo histológico e alterações genéticas detetadas.

Anexo III- imagens dos principais achados de RM da DCF. Imagens retiradas de Raybaud & Widjaja, 2011- Development and Dysgenesis of the Cerebral Cortex: Malformations of Cortical Development

		
<p>FLAIR- Hiperintensidade na SB e córtex no cúneos direito (DCF II occipital direita)</p>	<p>FLAIR- apagamento cortico-subcortical no córtex pré-central direito que se estende do sulco até à parede ventricular. (Sinal transmântico em DCF IIb).</p>	<p>T1- Espessamento cortical com apagamento cortico-subcortical (DCF II frontal esquerda)</p>
		
<p>T1- Sulco frontal superior esquerdo parece mais profundo que o contralateral. (Displasia do fundo do sulco FDC II)</p>	<p>FLAIR- comparando com o lado direito, no polo temporal à esquerda as digitações dos giros estão "apagadas". (DCF I esquerda)</p>	<p>FLAIR- DNET posterior esquerdo. A remoção do córtex adjacente revelou DCF. (DCF IIIb)</p>

Anexo IV- Escala de Outcome pós-cirúrgico de Engel (Engel & Rasmussen, 1993)

- **Classe I: livre de crises epiléticas incapacitantes**
 - IA: completamente livre de crises desde a cirurgia
 - IB: crises focais simples não incapacitantes desde a cirurgia
 - IC: algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas livre de crises incapacitantes por pelo menos dois anos
 - ID: crises generalizadas apenas aquando da descontinuação de fármacos antiepiléticos
- **Classe II: crises epiléticas raras (“quase livre de crises”)**
 - IIA: inicialmente livre de crises incapacitantes, mas com crises raras atualmente
 - IIB: raras crises incapacitantes desde a cirurgia
 - IIC: crises incapacitantes mais do que raras após a cirurgia, mas raras nos últimos dois anos
 - IID: apenas crises noturnas
- **Classe III: Melhoria relevante**
 - IIIA: redução relevante de crises
 - IIIB: intervalos prolongados livres de crises, durante mais do que metade do período de seguimento, mas não inferior a dois anos
- **Classe IV: Sem melhoria relevante**
 - IVA: redução significativa de crises
 - IVB: sem diferenças apreciáveis
 - IVC: agravamento das crises