



CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE. EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente

Tumores Gliais Epileptogénicos

Gustavo Neves Pereira

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa - FMUL

Hospital de Santa Maria, Serviço de Neurologia

Ano letivo 2014/2015

Orientador: Professor Doutor José Pimentel

Co-orientador: Dr. Alexandre Campos

Resumo

Os tumores gliais epileptogénicos são neoplasias intrínsecas do parênquima cerebral que causam epilepsia. A maior parte são gliomas de baixo grau, sendo os gangliogliomas e os tumores neuroepiteliais disembríoplasticos (DNT) os que mais frequentemente cursam com epilepsia.

A importância deste tema prende-se com o facto de que tanto a epilepsia, pelas crises epiléticas, como os fármacos antiepiléticos pelos efeitos acessórios que podem provocar, serem causas importantes de co-morbilidades e de uma pior qualidade de vida. No caso dos tumores gliais epileptogénicos, a epilepsia é muitas vezes refratária, por isso a solução para o seu tratamento pode passar pela excisão cirúrgica, a qual, frequentemente, é curativa.

Neste trabalho, é feita uma revisão sobre os diversos aspetos clínicos, neuropatológicos, e etiopatogénicos dos tumores gliais epileptogénicos, e são apresentados dois casos ilustrativos desta patologia, o primeiro respeitante a um doente com um glioma angiocêntrico, o segundo correspondente a um outro com um DNT, ambos tratados no âmbito do programa do Grupo da Cirurgia de Epilepsia do Hospital de Santa Maria (CHLN).

Palavras-chave: tumores gliais epileptogénicos; epileptogénese; glioma angiocêntrico; tumor neuroepitelial disembríoplastico.

Abstract

Epilepsy associated tumours are cerebral tumours that cause seizures. The majority are low-grade gliomas, such as gangliogliomas and dysembrioplastic neuroepithelial tumours, which are the most epileptogenic.

The importance of this issue lies in the fact that both epilepsy and antiepileptic drugs are major causes of co-morbidities and a worse quality of life. In this type of tumours, epilepsy is often refractory to medical treatment, so surgery is usually done, with excellent seizure-free outcomes.

This paper reviews epileptogenic clinical, neuropathological and etiopathogenic aspects of glial epileptogenic tumours, and there are two patients studied with epileptogenic glial tumours, one with angiocentric glioma and another with DNT, both followed-up at Hospital de Santa Maria.

Key-words: long-term epilepsy associated tumours (LEATs); epileptogenesis; angiocentric glioma, dysembrioplastic neuroepithelial tumour.

Índice

Resumo	i
Abstract.....	ii
Introdução	1
1. Generalidades	1
2. Gliomas epiletogénicos.....	2
I. Gangliogliomas	2
II. Tumores neuroepiteliais disembrionários.....	3
III. Astrocitomas pilocíticos.....	4
IV. Astrocitomas difusos	5
V. Oligodendrogliomas difusos	6
VI. Xantastrocitomas pleomórficos.....	7
VII. Gliomas angiocêntricos	7
3. Epileptogénese.....	9
a. Fatores relacionados com o próprio tumor.....	9
b. Alterações peritumorais	12
c. Rede neuronal do cérebro.....	14
Objetivos	16
Material e métodos	17
Casos Clínicos	18
___ Caso clínico 1	18
___ Caso clínico 2	30
Comentários	41
Agradecimentos	43
Referências	44

Introdução

1. Generalidades

A epilepsia enquadra-se frequentemente na clínica dos doentes com gliomas, sendo a manifestação inaugural em até 88% dos de baixo grau (*low grade glioma - LGG*) e em cerca de 50% dos gliomas em geral¹. De todos os doentes com tumores cerebrais, cerca de 30% apresentam epilepsia associada. Em 10 a 30% destes, a epilepsia surge no curso da doença e não como manifestação inicial².

A epilepsia associada a tumor (*tumour associated epilepsy - TAE*) pode ser definida como aquela que é diretamente atribuída à presença de uma neoplasia. Outro conceito a ter em conta é o de “tumores associados a epilepsia de longa duração/crónica” (*long-term epilepsy-associated tumours – LEATs*), que são tumores cerebrais associados a uma epilepsia que dura há dois ou mais anos e é refratária à terapêutica médica³.

Os TAEs são um tema muito investigado porque tanto a epilepsia, pelas crises epiléticas (CEs), como os fármacos antiepiléticos (*anti-epileptic drugs - AED*), pelos frequentes efeitos acessórios, são causas importantes de co-morbilidades e de redução da qualidade de vida. Por isso, o controlo da epilepsia é de extrema importância, particularmente nos doentes com LGG, que tipicamente são jovens, e em que aquela é a única e exclusiva manifestação clínica. No entanto, mesmo nos gliomas de alto grau (*high grade gliomas – HGGs*), o controlo da epilepsia deve ser tida como uma medida paliativa fundamental⁴.

A prevalência da epilepsia, a nível mundial, é de 5 a 10 por 1000 pessoas⁴, e destes, cerca de 4% têm um tumor cerebral². A epilepsia é claramente mais frequente nos doentes com gliomas, a qual, como referido anteriormente, os afeta em até 50%. Muitos deles apresentam epilepsia refratária à terapêutica, definida pela Liga Internacional contra a Epilepsia como a falência em manter o doente livre de CEs com

recurso a dois regimes de AED (em monoterapia ou em combinação), que tenham sido tolerados e escolhidos de forma adequada⁵.

Os LGGs estão associados a um maior risco de epilepsia que os HGGs. Daqueles, os gangliogliomas (GGs) e os tumores neuroepiteliais disembrionários (DNTs) são os que mais frequentemente se acompanham de epilepsia, correspondendo a 65% numa série de 1551 tumores recolhidos pelo *European Epilepsy Brain Bank*⁶. As razões para os LGGs estarem mais vezes associados à epilepsia são várias, desde as diferenças dos perfis moleculares, até à cronicidade da lesão e maior tempo de sobrevida dos doentes, o que adiciona tempo para as alterações epileptogénicas surgirem no “ambiente” tecidual tumoral⁴.

2. Gliomas epiletogénicos

I. Gangliogliomas

Os GGs são dos tumores mais frequentes das séries cirúrgicas de LEAT⁶, caracteristicamente benignos e de crescimento lento. Ocorrem maioritariamente em crianças e adultos jovens, sendo que a idade média de intervenção cirúrgica é aos 20 anos. A maioria também surge nos hemisférios cerebrais e têm uma forte predileção para o lobo temporal. No entanto, podem ser encontrados noutros locais do sistema nervoso central (SNC), como no cerebelo, medula espinhal, nervo óptico, gânglios da base, tálamo, hipotálamo e ventrículos cerebrais.

A manifestação clínica inicial mais frequente é a epilepsia, principalmente sob a forma de crises parciais complexas e de evolução crónica⁷.

A maioria dos GGs pertence ao grau I da classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), têm um prognóstico pós-cirúrgico muito favorável e mais de 90% dos doentes ficam livres de doença por longos intervalos de tempo³. Um estudo realizado em 88 doentes com diagnóstico de GG grau I e II da OMS, com um período de seguimento médio de 12 anos, concluiu que a extensão da resseção está fortemente associada a maior sobrevida livre de progressão, e que existe um maior risco de recorrência se ela não for macroscopicamente total⁸.

Os GGs são dos tumores mais frequentes nas séries de neurocirúrgicas dos TAEs, podendo ir até cerca da metade dos casos³.

Histologicamente são definidos por conterem agregados nodulares ou compactos de células ganglionares displásicas, frequentemente sob a forma de um corpo celular aumentado, distorcido e multipolar, um núcleo vesicular com um nucléolo proeminente, substância de Nissl demonstrável e, por vezes, bi ou multinucleação. O estudo imunohistoquímico revela tipicamente reatividade para sinaptofisina (SYN), antígeno neuronal nuclear (NeuN), neurofilamento (NF) e proteína associada aos microtúbulos 2 (MAP2). O componente astrocitário, frequentemente de células de morfologia pilocítica e fibrilhar, mostra imunorreatividade para a proteína glial fibrilhar ácida (GFAP). Células multipolares CD-34 (proteína marcador oncofetal) imunorreativas agregam e rodeiam tipicamente os neurónios anormais em até 80% dos casos. Alterações degenerativas, como calcificações, são frequentemente observadas, bem como infiltrados linfocitários perivasculares³.

Os GGs apresentam, carateristicamente, mutações no gene *BRAF* V600E. Esta mutação pode ocorrer em até 50% dos casos³, atingindo apenas 18% dos GGs de grau I^o. Outras mutações nestes tumores são raras, como no gene da desidrogenase de isocitrato dependente de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) (*IDH1*), encontradas em apenas 8% dos casos, os quais, frequentemente, são de idades avançadas, com anaplasia histológica e associados a um pior prognóstico³.

Os GGs associados a epilepsia são frequentemente refratários à terapêutica médica antiepilética, enquanto que mais de 90% dos doentes sujeitos à cirurgia ficam livres de doença^{3,7}. O momento mais apropriado para intervir nestes doentes mantém-se controverso. Embora se adote ainda uma atitude conservativa, protelando ao máximo a cirurgia, existe ampla evidência atual de que uma intervenção cirúrgica precoce permite um controlo mais favorável da epilepsia⁷.

II. Tumores neuroepiteliais disembrionoplásticos

O DNT atinge maioritariamente doentes jovens, tem carateristicamente um comportamento benigno, progressão lenta, e é de grau I, de acordo com a classificação da OMS. Virtualmente encontram-se sempre associados a epilepsia, manifestando-se por crises parciais complexas mais frequentemente refratárias à terapêutica³. Os DNTs, em conjunto com os GGs, são os LEATs mais frequentes⁶.

Os DNTs são constituídos por uma combinação de vários tipos de células neuroepiteliais, incluindo astrócitos e oligodendrócitos-*like* (OLCs). Têm um padrão de crescimento intracortical e nodular, e uma predileção pelo lobo temporal, afetando-o em 67,7% dos casos. É considerado como morfologia patognomónica um elemento glioneuronal, que apresenta um padrão de crescimento cortical específico de microcolunas de OLCs, frequentemente alinhadas ao longo dos vasos. Também são encontrados fenómenos degenerativos, como as calcificações

A mutação mais frequentemente encontrada é a co-deleção 1p/19q, atingindo até 13% destes tumores. Os restantes marcadores moleculares dos gliomas são raros, ou mesmo não descritos, como é o caso das mutações no *IDH1*, no *BRAF V600E*, a amplificação do *EGFR* e a hipermetilação do *MGMT*³.

A reduzida frequência das mutações no *IDH1* observadas nos DNTs, sugere que haja uma clara distinção entre estes e os astrocitomas, oligoastrocitomas e oligodendrogliomas¹⁰.

A remoção cirúrgica é eficaz, ficando sem epilepsia 62 a 100% dos doentes. No entanto, há casos de recorrência tardia da epilepsia, mesmo na ausência de recidiva tumoral. As ressecções parciais estão associadas mais frequentemente à permanência da epilepsia, sendo muitas vezes necessária uma nova cirurgia. Por outro lado, a recorrência dos DNTs tem sido descrita mais frequentemente em tumores extratemporais. Um seguimento a longo prazo no pós-operatório é justificado, portanto, particularmente nos casos de remoção parcial do tumor, da localização extratemporal e nos com um índice proliferativo elevado (Ki67)³.

III. Astrocitomas pilocíticos

Os astrocitomas pilocíticos (PAs) são tumores circunscritos, de crescimento lento, que correspondem ao grau I da classificação da OMS, ocorrendo ao longo do neuroeixo. Embora os sintomas mais comuns estejam associados ao aumento da pressão intracraniana, os PAs supratentoriais encontram-se frequentemente associados a epilepsia crónica, representando cerca de 5% dos LEAT⁶. São também o glioma de baixo grau pediátrico mais frequente¹⁰. Carateristicamente, constituem-se por elementos com um padrão bifásico, alongado e dispostos em feixes (“pilóides”).

As alterações genéticas no *BRAF* são características dos PAs, encontrando-se em 60 a 80% dos casos. Por isso, o marcador molecular mais utilizado no diagnóstico destes tumores é dirigido a alterações neste gene. Estas correspondem a uma ativação aberrante do proto-oncogene *BRAF*, e devem-se à duplicação do mesmo ou, menos frequentemente, a uma mutação pontual¹⁰.

Apesar dos PAs apresentarem um componente astrocítico, molecularmente são distintos dos astrocitomas difusos, sugerindo que haja uma origem celular diferente. Nos astrocitomas difusos, o *BRAF* encontra-se intacto, apresentando, frequentemente, mutações no *IDH1*, as quais não se encontram descritas nos PAs³. No entanto, as mutações no *IDH1* e no *IDH2* também são raras nos astrocitomas difusos pediátricos, o que diminui a importância da análise destes genes no diagnóstico diferencial com os PAs¹⁰.

Os PAs clássicos têm geralmente um prognóstico favorável em termos de sobrevida e controlo da epilepsia, após uma remoção total. A progressão histológica para anaplasia é relativamente rara³.

IV. *Astrocitomas difusos*

Os astrocitomas difusos (ADs) são tumores de crescimento lento, infiltrativos, que correspondem histologicamente ao grau II da classificação da OMS. Ocorrem em todo o neuroeixo, mais frequentemente nos hemisférios cerebrais de adultos jovens, nos lobos frontais e temporais. Constituem cerca de 10 a 15% de todos os astrocitomas e a epilepsia representa uma manifestação inicial comum³.

Histopatologicamente, são tumores astrocitários bem diferenciados, geralmente de tipo fibrilar. A celularidade está moderadamente aumentada, os núcleos são moderadamente pleomórficos e hiper cromáticos, mas não há necrose, proliferação microvascular nem atividade mitótica, todos critérios de anaplasia³.

Tal como os oligodendrogliomas, os ADs apresentam uma elevada frequência de mutações no *IDH1*, entre 60 a 90%³, mas apenas 0.9% no *IDH2*¹¹. A mutação no *IDH1* mais frequente nos gliomas difusos é do tipo R132H, presente em 92.4% destes tumores¹². Recentemente, a deteção imunohistoquímica da mutação *IDH1* R132H tornou-se possível, sendo particularmente importante quando os métodos tradicionais são insuficientes para chegar ao diagnóstico definitivo, tal como pode suceder no

diagnóstico diferencial entre gliomas de grau II e astrogliose reativa¹⁰. A mutação no *IDH*, frequentemente concomitante com a hipermetilação do *MGMT*, está associada a uma maior sobrevida nos doentes com gliomas de baixo grau devido a uma melhor resposta à quimioterapia, independentemente do fenótipo histológico. Por outro lado, a ausência de mutação no *IDH* é fator de pior prognóstico, uma vez que está associada a uma progressão para a malignização mais rápida e a uma sobrevida menor¹².

Nos ADs, para além das mutações no *IDH1*, também estão descritas no *TP53*, em cerca de 50% dos casos, e a hipermetilação do *MGMT* em 11% a 45% dos casos³.

V. Oligodendrogliomas difusos

Os oligodendrogliomas são tumores igualmente infiltrativos, correspondem aos graus II e III da classificação da OMS, e aparecem mais frequentemente nos hemisférios cerebrais de adultos, nomeadamente nos lobos frontais. Contribuem para cerca de 5% de todos os gliomas, e para 6.3% dos LEATs⁶.

Histopatologicamente, apresentam uma celularidade moderada, compostos por células gliais com núcleos pequenos, redondos, com citoplasma claro. É característico o achado de aglomerados celulares em “favo-de-mel”³.

A alteração citogenética típica dos oligodendrogliomas é a perda dos braços 1p e 19q, descrita em 50 a 90% dos casos¹³. Esta alteração pode estar associada a uma sobrevida mais longa, pela maior sensibilidade destes tumores à radio e quimioterapia. No entanto, diferentes tipos de perdas do 1p têm prognósticos diferentes, como é o caso das parciais, terminais ou intersticiais, do 1p, que estão associadas a menor sobrevida, quando comparadas às perdas totais da co-deleção do 1p/19q¹⁰.

A hipermetilação do *MGMT* é muito frequente nestes tumores, até 90% dos casos, estando associada a uma melhor sobrevida³. As mutações no *IDH1* são também muito comuns, descritas em até 100% dos casos³, e estão associadas a um melhor prognóstico, tal como referido para os astrocitomas.

Através do estudo das mutações do *IDH1*, do *TP53* e da co-deleção do 1p/19q em 88 gliomas de baixo grau¹⁴, foi possível estabelecer uma sequência de prognósticos, do melhor para o pior:

- duplo positivo, com a presença de mutações no *IDH* e da co-deleção do 1p/19q;
- positivo único, ou com o *IDH* mutado, ou com a co-deleção do 1p/19q;

- duplo negativo, com a ausência de mutações no *IDH* e da co-deleção do 1p/19q;
- triplos negativos, com a ausência de mutações no *IDH*, *TP53* e da co-deleção do 1p/19q.

Os oligodendrogliomas são tumores de agressividade moderada e longas sobrevidas. Em doentes tratados com cirurgia e radioterapia, ela pode chegar a uma mediana global de, aproximadamente, 15 anos¹⁵.

VI. *Xantoastrocitomas pleomórficos*

O xantoastrocitoma pleomórfico (PXA) é um tumor astrocitário, de grau II da classificação da OMS, que ocorre maioritariamente em crianças e adultos jovens, frequentemente com um comportamento benigno. Constituem apenas 1% de todos os tumores astrocitários e representam cerca de 2.5% dos LEATs⁶. Têm uma localização típica, superficialmente no córtex e com envolvimento das leptomeninges, e afetam mais frequentemente o lobo temporal.

Histopatologicamente, os PXAs são caracterizados por marcado pleomorfismo celular e pela presença de células xantomatosas. As células tumorais típicas têm grandes dimensões, com citoplasma muito eosinofílico e núcleos grandes e bizarros, por vezes multilobulados. As alterações xantomatosas correspondem à presença de células gigantes com inclusões lipídicas e positividade para a GFAP.

Os PXAs, tal como os GGs e os PAs, apresentam um padrão semelhante de alterações citogenéticas, ou seja, ausência de mutações no *IDH1* e no *EGFR*, e mutações frequentes no *BRAF V600E* (66% dos PXAs). Além disso, também a hipermetilação da *MGMT* faz parte das alterações citogenéticas dos PXAs, presente em 18% dos casos³.

A cirurgia é o tratamento de eleição, apresentando bom prognóstico e taxas de sobrevida de 81% aos 5 e de 70% aos 10 anos. O controlo favorável da epilepsia é também frequente. No entanto, a recorrência e a transformação anaplástica pode ocorrer, sendo recomendado um acompanhamento pós-cirúrgico regular³.

VII. *Gliomas angiocêntricos*

O glioma angiocêntrico (AG) é um tumor cerebral raro, identificado pela primeira vez em 2005. Em 2007, foi classificado pela OMS em grau I. Ocorre mais

frequentemente em jovens, sendo a epilepsia uma manifestação inicial frequente, que tende para a cronicidade³.

Histopatologicamente, os AGs são constituídos por células astrocíticas bipolares fusiformes, monomórficas, com núcleo alongado, infiltração difusa e um arranjo angiocêntrico. Mitoses, necrose e proliferação microvascular não são usualmente observadas³. Os estudos de imunohistoquímica revelam, tipicamente, imunomarcagem para a GFAP e para o antigénio de membrana epitelial¹⁶.

Nestes tumores foram observadas duas alterações genéticas, no 6q24-q25 e no 11p11.2³.

Os dados clínicos deste tumor raro são escassos pelo número diminuto de casos descritos. Uma revisão da literatura realizada em 2013 dá conta de apenas 27 casos reportados, nos quais a cirurgia foi realizada entre os 2 e os 14 anos de idade. Noventa por cento apresentavam epilepsia refratária e apenas 3 doentes tinham outros sintomas neurológicos. Na maior parte dos casos eram supratentoriais, 10 no lobo frontal, 8 no temporal, 7 no parietal e um no occipital. A exceção foi um de localização tronco-encefálica. A remoção total é, em regra, curativa, e os doentes ficam, frequentemente, sem epilepsia¹⁶.

3. Epileptogénese

A associação entre epilepsia e tumores cerebrais foi constatada há mais de um século. Em 1882, o neurologista Huggings Jackson observou que a epilepsia era, frequentemente, a manifestação clínica inicial e única dos tumores cerebrais. Foi o primeiro a descrever a relação positiva entre o tumor ser epileptogénico e atingir a substância cinzenta. As suas ideias, acerca da epileptogenicidade e do envolvimento da substância cinzenta cortical, serviram de base para estudos clínicos subsequentes sobre a epilepsia não tratável farmacologicamente. Desde cedo se percebeu que esta muito afetava a qualidade de vida dos doentes com tumores cerebrais, mesmo sem uma progressão dos mesmos¹⁷.

A fisiopatologia das CEs, em geral, é pouco conhecida. Não se sabe como e quando a transição do estado interictal para o ictal acontece. No entanto, é amplamente aceite que faz parte do processo de desencadeamento de uma CE a anormal sincronização elétrica dos neurónios. Vários estudos indicam que aquela transição pode não ocorrer sempre de forma abrupta, mas haver um estado de predisposição, chamado pré-ictal, que pode ser caracterizado, quer por dessincronização, quer por hipersincronização. Além dos níveis de sincronização interictal-ictal, a referida transição também se pode caracterizar por modificações na organização espacial das redes neuronais envolvidas¹⁸.

Em teoria, qualquer tumor cerebral (extra-axial, intra-axial, benigno ou maligno) pode causar CEs, no entanto, são os gliais de baixo grau e os glioneuronais que mais se associam ao aparecimento da epilepsia².

a. Fatores relacionados com o próprio tumor

Para os tumores glioneuronais, muitos estudos sugerem a existência de uma epileptogenicidade intrínseca, apontando para a presença de um componente neuronal hiperexcitável. Avaliações eletrocorticográficas mostraram que a atividade epileptiforme se encontra associada a uma alta densidade neuronal no interior da lesão¹⁹.

Além disso, um estudo morfométrico utilizando ressonância magnética nuclear (RMN) indicou que a influência do tamanho do tumor em relação à propensão para causar CEs é dependente do grau de anaplasia do mesmo²⁰.

- **Grau de anaplasia**

- a. Os tumores de alto grau que cursam com CEs são normalmente mais pequenos em tamanho que os que cursam sem elas¹⁹. Pensa-se que estes possam induzir epilepsia devido às alterações operadas no tecido cerebral envolvente, seja por necrose ou por hemorragia².
- b. Os tumores de baixo grau que cursam com epilepsia são frequentemente mais volumosos que os que não cursam com ela. Além disso, a propensão para desenvolver CEs é maior nos doentes que apresentam tumores de baixo grau no lobo temporal, frontal ou insular²⁰ e menor nos tumores mais profundos¹⁹, uma vez que aqueles afetam mais frequentemente o tecido neuronal cortical.

As diferenças nos mecanismos da epileptogénese podem explicar a discrepância da frequência das CEs entre os tumores de baixo e os de alto grau. Ademais, as lesões associadas ao crescimento lento dos tumores de baixo grau podem ser necessárias para o desenvolvimento de alterações, focais ou distantes, relacionadas com a epileptogénese.

- **“Gap junctions”**

A comunicação entre as células tumorais pode estar perturbada, contribuindo, deste modo, para a epileptogénese. A comunicação entre as células gliais é feita através dos canais das *gap junctions*, as conexinas. Os gliomas de baixo grau apresentam uma sobre-expressão da conexina 43, tanto no tumor como no córtex peritumoral. Os oligodendrogliomas e os tumores glioneuronais demonstram uma sobre-expressão da conexina 32²¹.

- **Transportadores e canais iónicos dependentes de voltagem**

Resultados experimentais, *in vitro* e *in vivo*, mostram uma alta densidade de canais de sódio dependentes de voltagem nas células tumorais, sugerindo que as mesmas podem gerar potenciais de ação. O aumento da expressão do co-transportador de sódio-potássio e cloro (NKCC1) e a redução da expressão do co-transportador de

potássio-cloro (KCC2) também foi observado nos tumores glioneuronais. Num estudo com GGs, observou-se que a desregulação destes transportadores pode contribuir para a epileptogénese, pela modulação dos recetores GABA¹⁹.

• Genética e vias moleculares

Uma baixa expressão dos genes dos canais de potássio foi observada nos GGs, indicando uma homeostase anormal, suscetível de poder desencadear CEs. O *glioma inactivated gene 1 (LGI1)* é, possivelmente, um gene supressor dos gliomas, dado que a epilepsia autossómica dominante do lobo temporal está associada a mutações no mesmo. Foi também detetada baixa expressão do *LGI1* no tecido tumoral, sugerindo que este gene tem um papel na epileptogénese²². Nos GGs, muitos componentes da cinase fosfatidilinositol-3, alvos das vias de sinalização da rapamicina (Pi3K-mTOR), estão ativados. A ativação desta via pode contribuir para a epileptogénese, e é um alvo potencial para os inibidores mTOR, como a rapamicina¹⁹. Além disso, a via pi3K-mTOR tem um papel na progressão dos glioblastomas multiformes e gliomas de baixo grau²³.

• Alterações dos recetores

As células tumorais têm uma expressão aumentada de recetores e neuropéptidos, alterando o equilíbrio entre a excitação e a inibição. Em amostras de tumores cerebrais de doentes com epilepsia foi encontrada uma concentração aumentada de glutamato, o neurotransmissor excitatório cerebral por excelência²⁴.

Na invasão tumoral pelos tecidos sãos, as células do glioma podem reagir à relativa falta de espaço através da excreção de glutamato em altas quantidades para o espaço extracelular²⁵. Este induz CEs e, mais tarde, morte neuronal por excitotoxicidade, facilitando assim a invasão e a migração tumoral²⁵⁻²⁷.

Foi provado que os recetores ionotrópicos e metabotrópicos do glutamato se encontram sobre-expressos nas células do glioma e nos astrócitos peri-tumorais²⁸. Num estudo histopatológico utilizando glioblastomas multiformes humanos, comprovou-se que a subunidade B do recetor alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propionato (AMPA) do glutamato se encontrava anormalmente não editada (não sofreu modificações pós-transcrição pela enzima ADAR2)²⁹. Este facto, em experiências

utilizando ratinhos, leva a um fenótipo epilético e a uma mortalidade prematura, em consequência do aumento da permeabilidade ao Ca^{2+} pelos recetores AMPA^{30,31}. Além disso, os gliomas utilizam o sistema cistina glutamato x_c^- , que transporta cistina para dentro da célula sendo, em troca, libertado glutamato. Esta sua grande libertação e o seu baixo *uptake*, indica uma sobre-ativação dos seus recetores neuronais. As excessivas quantidades de glutamato também conduzem à excitotoxicidade e ao edema celular, provocando, conseqüentemente, CEs.

A ativação dos recetores AMPA pode levar ao *downregulation* do ácido gama-aminobutírico (GABA). As alterações nas concentrações de GABA, o principal neurotransmissor inibitório, podem também contribuir para a epilepsia causada pelos tumores³².

b. Alterações peritumorais

A epileptogenicidade da área peritumoral é fundamentada por estudos funcionais e imunocitoquímicos. Estes mostram alterações da rede neuronal, e revelam modificações citoarquiteturais e neuronais no córtex perilesional excisado de doentes com epilepsia associada a diferentes tipos de lesões cerebrais focais, incluindo tumores gliais. As modificações citoarquiteturais podem-se traduzir em displasia focal cortical (*focal cortical dysplasia* – FCD). Esta parece, mais provavelmente, desenvolver-se síncrona ou secundariamente aos tumores cerebrais. A FCD está associada à epileptogénese, e, portanto, é pertinente tê-la presente em cada caso clínico, para um adequado planeamento da área cerebral a excisar^{3,6}.

É provável que as células peritumorais, neuronais e gliais, tenham a sua função alterada. Os tumores rapidamente progressivos infiltram os tecidos vizinhos, resultando num aumento anormal da excitabilidade. Os neurónios peritumorais evidenciam uma *downregulation* das sinapses inibitórias e uma *upregulation* das sinapses excitatórias, e demonstram propriedades eletrofisiológicas anormais. A isquémia peritumoral, principalmente induzida pelos HGGs, pode ser epileptogénica, mas não explica a razão pela qual LGGs se apresentam mais frequentemente com epilepsia. Por sua vez, os LGGs provocam mais vezes alterações funcionais crónicas no córtex peritumoral que os HGGs³.

- “Gap junctions”

Têm sido observadas alterações nas *gap junctions* do tecido peritumoral, como o aumento da expressão da conexina 43 nos astrócitos, tanto nos tumores gliais como nos glioneuronais¹⁹.

- Transportadores e canais iónicos dependentes de voltagem

Tal como no tecido tumoral, o tecido peritumoral dos doentes mostra que há uma expressão aumentada de NKCC1 e apenas modesta expressão de KCC2 (transportadores de Cl⁻), quando comparado com o tecido não-epileptogénico de controlo. Foi demonstrado que a expressão neuronal alterada de NKCC1 e KCC2 no tecido peritumoral dos tumores gliais causa o decréscimo da inibição GABAérgica¹⁹.

- Alterações dos recetores

Os astrócitos peritumorais expressam uma quantidade aumentada de recetores de kainato. Estes recetores levam a uma *downregulation* da inibição GABAérgica, predispondo para epilepsia. Além disso, múltiplos recetores metabotrópicos de glutamato estão sobre-expressos no córtex peritumoral²⁸.

Além das células dos gliomas, como já foi referido, também os neurónios peritumorais apresentam o sistema cistina glutamato x_c^- . Este, que liberta glutamato, conduz a uma hiperexcitabilidade e atividade epilética. Além disso, foi observado que a sulfassalazina, fármaco que bloqueia o sistema referido, é um redutor da atividade epilética em ratinhos com gliomas²⁵.

- Alterações das concentrações iónicas

As macro ou microhemorragias podem levar a lesão da membrana celular dos neurónios, resultando no aumento dos níveis extracelulares de ferro (Fe³⁺), que pode modificar o potencial de membrana dos neurónios³². Os níveis extracelulares de magnésio (Mg²⁺) estão diminuídos, provavelmente pelo edema e hemorragia, e podem produzir descargas epileptiformes espontâneas³³.

- Alterações das concentrações de aminoácidos

Também têm sido descritas concentrações alteradas de aminoácidos no tecido peri-tumoral. Foram encontrados níveis extracelulares elevados de glutamato no tecido peritumoral de doentes com TAEs quando comparados com os de doentes sem tumor, mas com epilepsia. Vários estudos mostram alterações nos níveis de GABA. Concentrações alteradas de outros aminoácidos também foram descritas, mas o seu significado patológico permanece não esclarecido¹⁹.

Com os avanços recentes na espectroscopia por RMN, foram demonstrados níveis diminuídos de N-acetilaspártato no tecido cerebral epileptogénico³⁴. Este é considerado um marcador da viabilidade e função neuronal, por fornecer acetato para a síntese lipídica e de mielina pelos oligodendrócitos, sendo a segunda molécula com mais concentração no tecido cerebral³⁵.

- Alterações enzimáticas

Existem alterações enzimáticas que podem afetar negativamente a síntese dos neurotransmissores e a sua acumulação, podendo levar a alterações na sinalização, processamento e excitação neuronal¹⁹.

- Inflamação

É frequente que os tumores cerebrais provoquem uma resposta imune intensa. Pensa-se que a *upregulation* das interleucinas inflamatórias nos GGs seja epileptogénica. A inflamação ativa a cascata de citocinas pró-inflamatórias e induz alterações na barreira hemato-encefálica, que possivelmente provocam CEs¹⁹.

c. Rede neuronal do cérebro

A rede neuronal do cérebro não é mais do que o conjunto de ligações funcionais, que permitem a partilha contínua de informação entre as inúmeras áreas cerebrais.

Em estudos recentes³⁶, utilizando encefalografia magnética, observou-se que a conectividade funcional entre áreas do cérebro e a arquitetura da rede neuronal estão alteradas nos doentes com tumores cerebrais. Além disso, apresentam mais conexões

em falta, quando comparadas com as existentes na rede neuronal cerebral normal, principalmente quando o tumor se localiza no hemisfério esquerdo. Essas conexões em falta afetam não só o hemisfério onde se localiza o tumor, mas também o contralateral³⁶. Estas alterações neurofisiológicas sugerem que, para além da infiltração do córtex, há também infiltração da substância branca³⁷, podendo contribuir para as alterações cognitivas nos doentes com tumores cerebrais³⁸. Estudos que utilizaram representações gráficas da rede neuronal (representações abstratas baseadas, por exemplo, em eletroencefalogramas [EEGs]) indicam que a “*small-world*” (representação com muitas conexões locais e poucas de longa distância aleatórias) e a estrutura aleatória (com poucas conexões locais e de longa distância aleatórias) se encontram associadas a um aumento da sincronização e, provavelmente, a CEs³⁹. Essas alterações podem incluir a desaferentação parcial de regiões corticais, causando a hipersensibilidade por deservação³⁷.

Admite-se que no cérebro com um tumor a rede neuronal possa estar afetada devido a alterações funcionais e estruturais inerentes. A nível funcional, sabe-se que a permeabilidade das membranas plasmáticas aos iões está comprometida, de que é exemplo o bloqueio dos recetores GABA, que alteram a atividade da onda teta no EEG¹⁹. A nível estrutural, tanto os neurónios como os astrócitos peri-tumorais são submetidos a uma reorganização, havendo um aumento do acoplamento entre astrócitos no tecido peri-tumoral nos doentes com LEATs. Isto é comprovado pela sobre-expressão da conexina 43²¹, que se pensa poder contribuir para a hipersincronização dos “disparos” neuronais no foco epilético.

Além das alterações estruturais e dos défices celulares, haverá, certamente, outros fatores, por agora desconhecidos, que podem contribuir para a epileptogénese¹⁹.

Objetivos

Este trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina, realizado nos moldes de artigo com discussão de casos clínicos, foi levado a cabo no âmbito da área das Neurociências. Teve como objetivos:

1. Rever os tumores gliais que se apresentam com epilepsia do ponto e vista clínico, cirúrgico, neuropatológico e do controlo pós-cirúrgico das CEs;
2. Rever os mecanismos de epileptogénese tumoral;
3. Descrever os casos clínicos de dois doentes com LEATs, operados no âmbito da Cirurgia de Epilepsia do Hospital de Santa Maria (CHLN).

Material e métodos

A pesquisa bibliográfica foi baseada no motor de busca PubMed e no portal B-on, tendo sido consultados artigos de revisão e artigos originais, em língua inglesa, publicados em revistas indexadas na MedLine desde 1991 até à atualidade. Os conteúdos pesquisados foram: “long-term epilepsy associated tumours”, “epilepsy”, “epidemiology”, “drug resistant epilepsy”, “ganglioglioma”, “angiocentric glioma”, “small-world networks”, “glutamate”, “ion channels” “glutamate receptor”, “AMPA receptor”, “*LGII*”, “N-acetyl-aspartate”, “functional connectivity”, “molecular diagnostics”, “genetics”, “cytogenetics”, “*IDH* mutation”, “*BRAF* mutation”. Foram incluídos 40 artigos neste trabalho.

Foi realizada colheita de história clínica a dois doentes com LEATs, um com um AG e outro com um DNT, ambos estudados no âmbito do programa do Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Santa Maria (CHLN), operados no Serviço de Neurocirurgia e diagnosticados no Laboratório de Neuropatologia do mesmo hospital.

Casos Clínicos

Caso clínico 1

História colhida com a presença da mãe que a forneceu.

B. G. P., com 13 anos, do género masculino que em Setembro de 2011, uma semana após atropelamento (cuja avaliação médica realizada no Serviço de Urgências [SU] não revelou quaisquer alterações neurológicas), iniciou, sem aparentes fatores desencadeantes, crises parciais complexas. Estas eram caracterizadas por interrupção de contato, olhar fixo e automatismos manuais bilaterais, na altura com duração de segundos e recuperação rápida, por vezes, com sonolência pós-crítica, cerca de 5 minutos de duração, e amnésia para o acontecimento. Negava outra sintomatologia neurológica. As crises repetiam-se de 3 em 3 dias. Realizou EEG e RMN-CE, ambos sem alterações, e iniciou terapêutica anti-epilética (carbamazepina).

Mesmo com a introdução da terapêutica e o ajuste da mesma (adição de levetiracetam), não foi possível o controlo eficaz das CEs, antes agravaram-se em frequência 4 a 5 vezes por dia.

Em Janeiro de 2012, um novo EEG apresentou atividade paroxística temporal direita, e uma nova RMN-CE revelou uma lesão infiltrativa de baixo grau, temporal interna, provavelmente displásica/hamartomatosa.

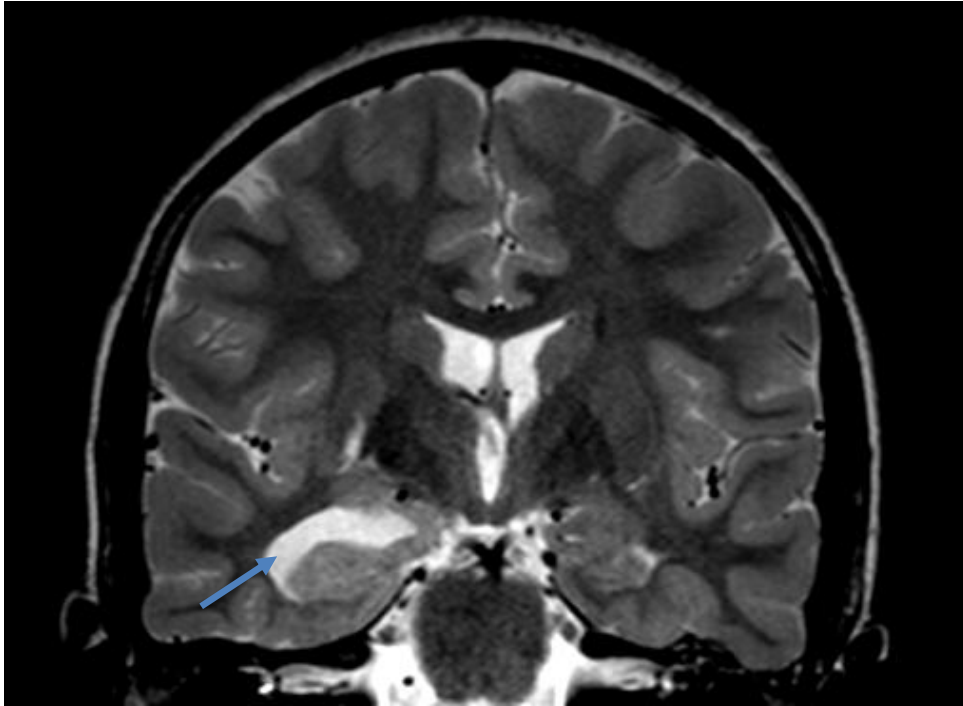


Figura 1 - Imagem T2 pré-operatória, em corte coronal. Evidencia lesão temporal interna direita com hipersinal, que corresponde ao tumor.

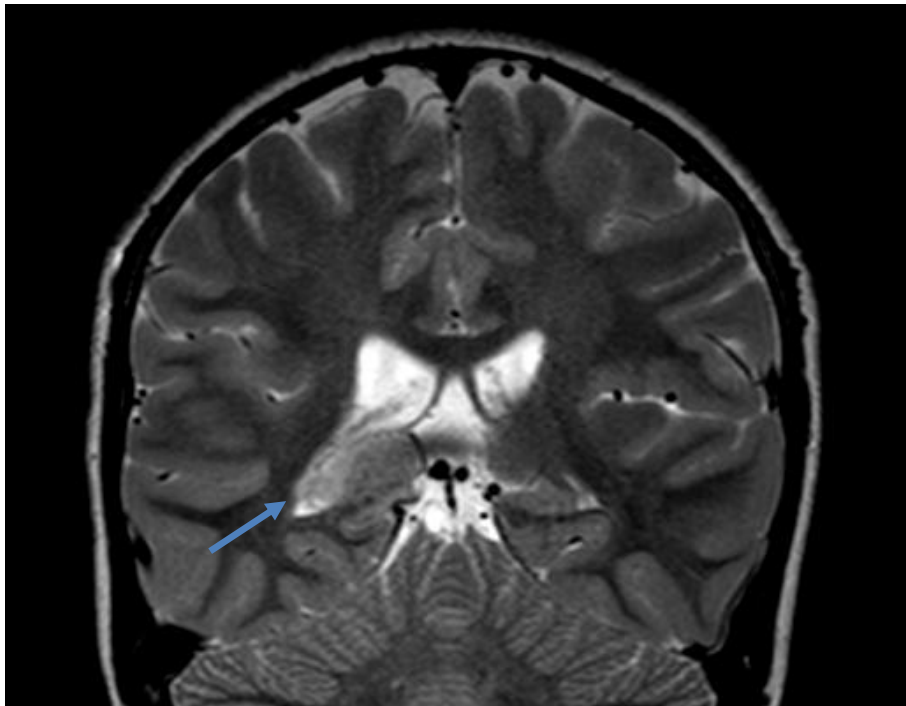


Figura 2 - Imagem T2 pré-operatória, em corte coronal. Evidencia lesão temporal interna direita com hipersinal, que corresponde ao tumor.

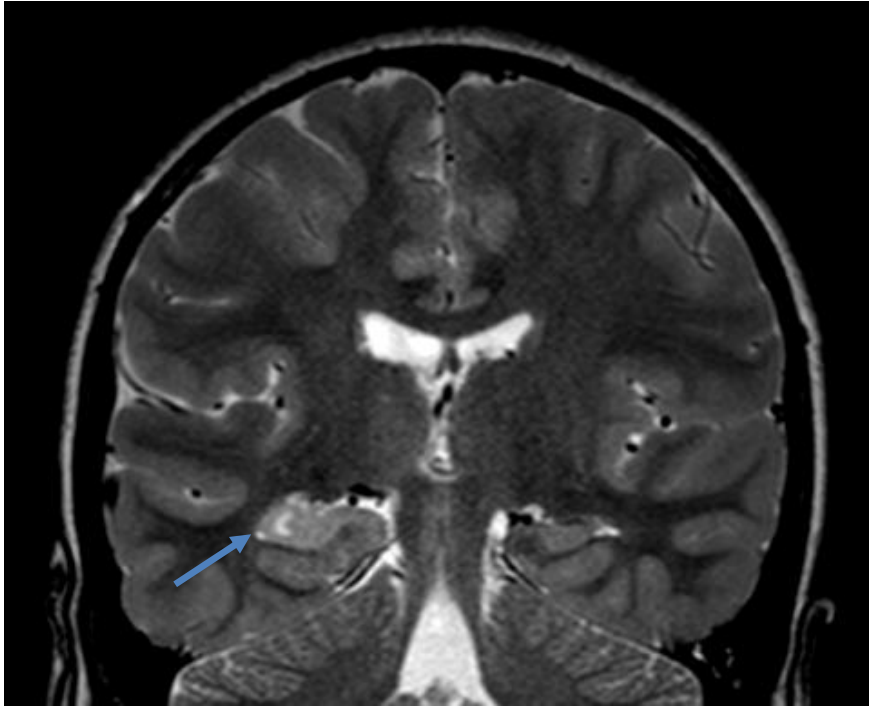


Figura 3 - Imagem T2, pré-operatória, em corte coronal. Evidencia lesão cortical temporal basal direita com hipersinal, que corresponde ao tumor.

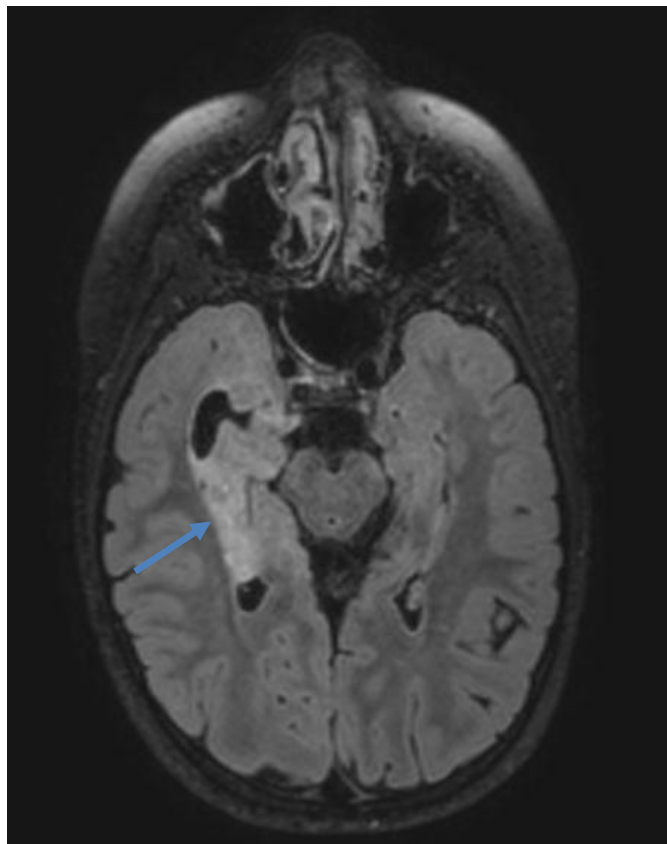


Figura 4 - Imagem FLAIR pré-operatório, em corte axial. Evidencia lesão cortical temporal basal direita, com hipersinal, que corresponde ao tumor.

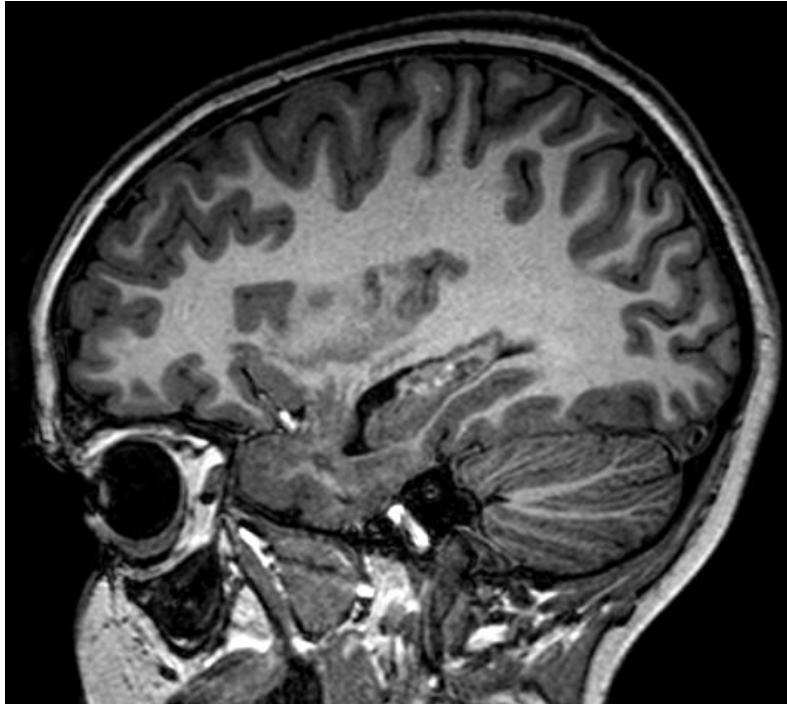


Figura 5 - Imagem T1 pós-gadolinio, pré-operatório, em corte sagital. Não se observam realces anómalos de sinal.

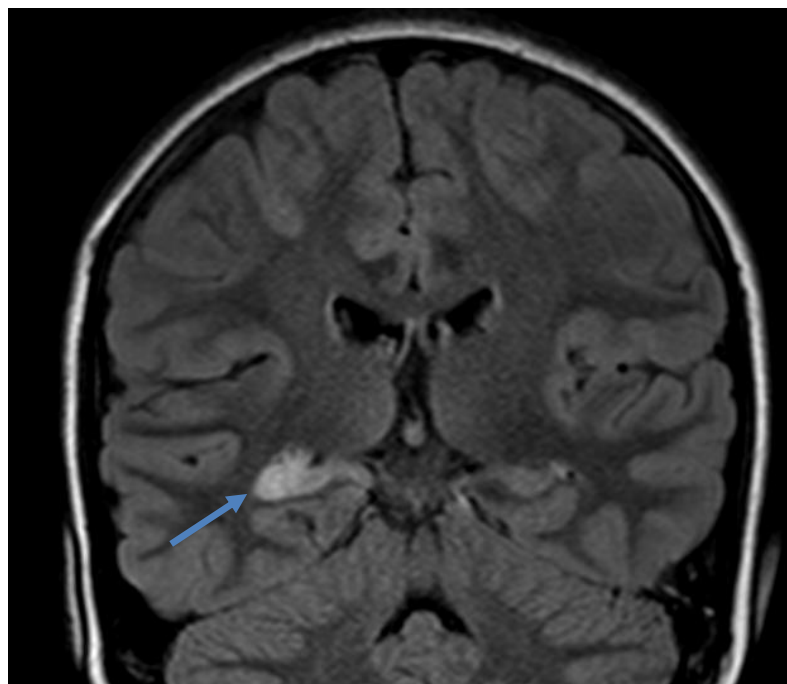


Figura 6 - Imagem FLAIR, pré-operatório, em corte coronal. Evidencia lesão cortical temporal basal direita com hipersinal, que corresponde ao tumor.

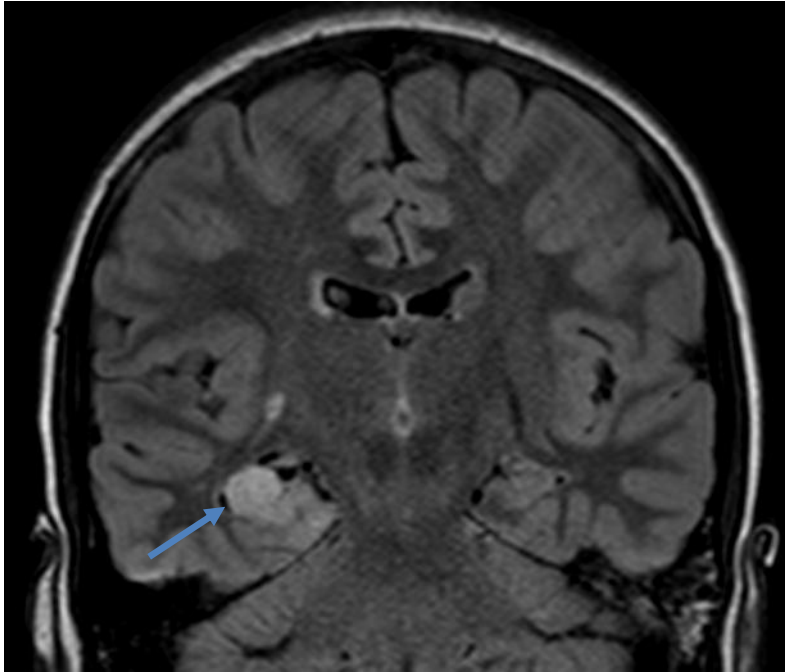


Figura 7 - Imagem FLAIR, pré-operatório, em corte coronal. Evidencia lesão cortical temporal basal direita com hipersinal, que corresponde ao tumor.

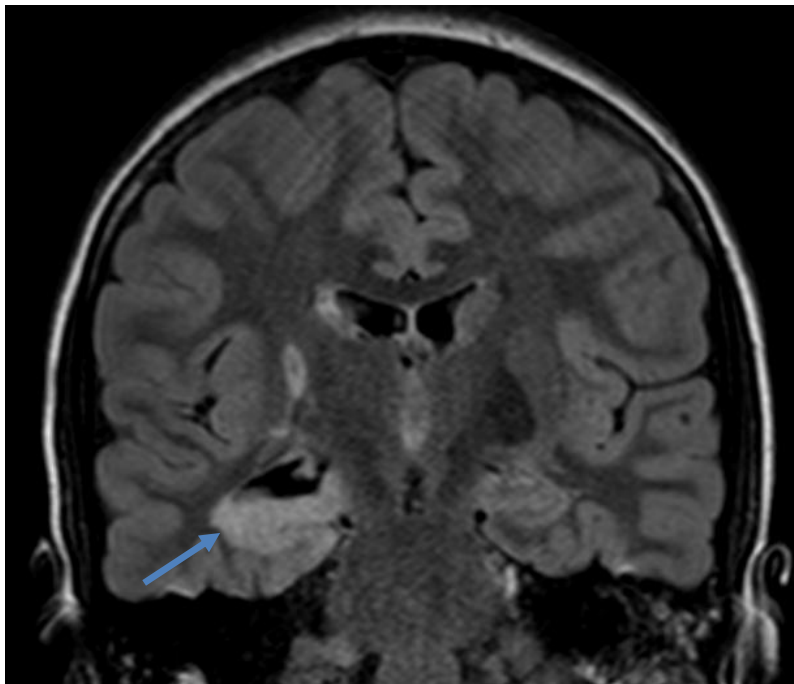


Figura 8 - Imagem FLAIR, pré-operatório, em corte coronal. Evidencia lesão cortical temporal basal direita com hipersinal, que corresponde ao tumor.

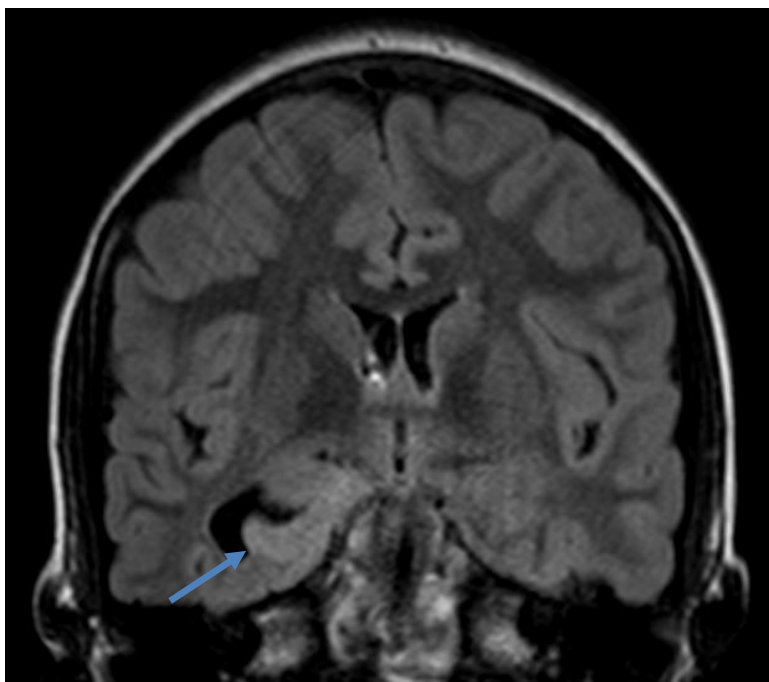


Figura 9 - Imagem FLAIR, pré-operatório, em corte coronal. Evidencia lesão cortical temporal basal direita com hipersinal, que corresponde ao tumor. Observa-se dilatação do corno temporal do ventrículo lateral direito, atribuível a encarceramento.

A partir de 2013 registou-se um aumento da duração dos episódios paroxísticos e do período pós-ictal. Durante os mesmos, apresentava discurso não estereotipado e deambulação, com tosse pós-ictal. É referida ansiedade como fator desencadeante. Em Março de 2014 repetiu RMN-CE com achados sobreponíveis aos do exame anterior.

Foi proposta cirurgia da epilepsia, que a família aceitou. Nesse sentido, fez avaliação pré-cirúrgica no âmbito do programa do Grupo de Cirurgia de Epilepsia do Hospital de Santa Maria (CHLN), que compreendeu:

- 1) Monitorização vídeo-EEG, realizada em Maio de 2014, que revelou uma atividade lenta focal e epileptiforme de predomínio fronto-temporal à direita, mas também temporal posterior e centro-parietal do mesmo lado. Foram registadas 3 crises, caracterizadas por interrupção da atividade e automatismos. Existem alguns sinais lateralizados ao hemisfério direito (discurso ictal, tosse e coçar o nariz). Do ponto de vista neurofisiológico, estas crises iniciam-se com uma atividade delta com projeção máxima na localização temporal direita e depois com propagação a todo o hemisfério direito.

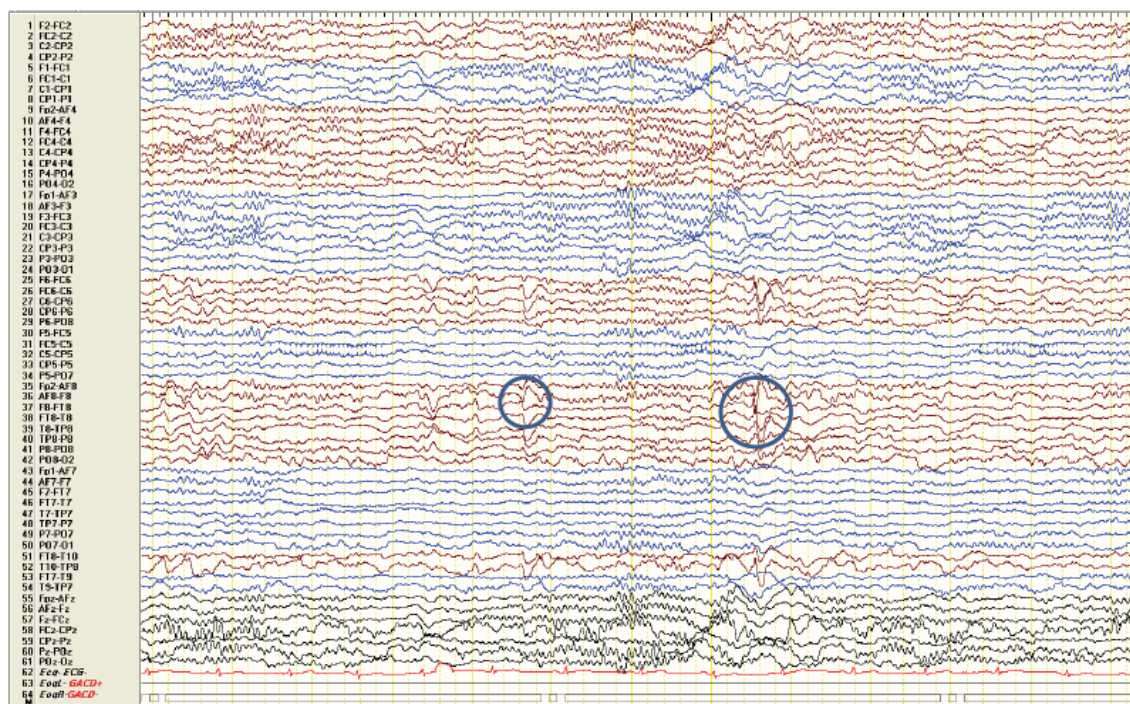


Figura 10 - Atividade epilética intercrítica fronto-temporal direita em fase N2 do sono não-REM.

2) Avaliação neuropsicológica, que verificou um rendimento intelectual inferior ao esperado para o seu grupo de referência, dificuldades instrumentais no plano da atenção visual externa, memória verbal imediata e com interferência, da organização e estruturação visuo-percetiva, da capacidade de abstração, função executiva, discalculia no plano escrito e disgrafia.

Não foi realizada avaliação psiquiátrica.

Em Setembro de 2014 foi submetido a polectomia com amígdalo-hipocampectomia direita completa (excisão do polo temporal para se aceder ao hipocampo e amígdala para tumorectomia), que decorreu sem intercorrências. No pós-operatório fez-se RMN-CE, obtendo-se as seguintes imagens:

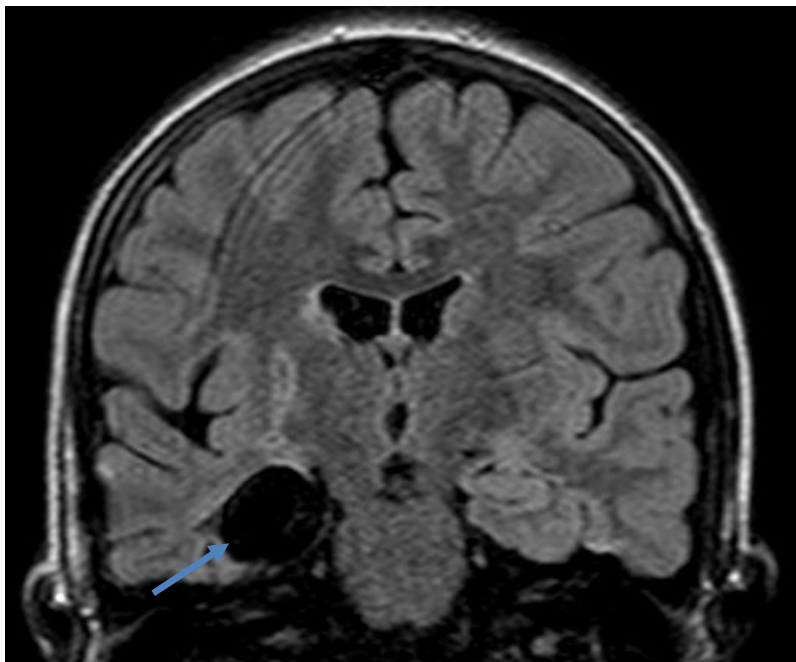


Figura 11 - Imagem FLAIR, pós-operatório, em corte coronal. Evidencia área de remoção cirúrgica da lesão pós-cirúrgica temporal interna e temporo-basal à direita, quística (com evolução de sinal, igual à do LCR, em todas as ponderações e sem restrições à difusão) correspondendo à remoção cirúrgica da massa tumoral, com evidência de amígdalo-hipocampectomia total.

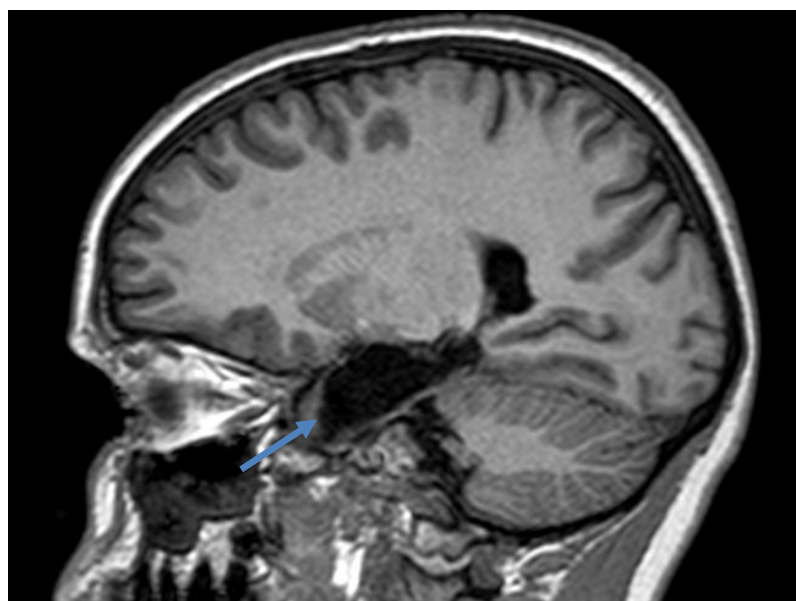


Figura 12 - Imagem T1, pós-operatório, em corte sagital. Evidencia área de remoção cirúrgica da lesão pós-cirúrgica temporal interna e temporo-basal à direita, correspondendo à remoção cirúrgica da massa tumoral.

O exame neuropatológico revelou tratar-se de um AG.

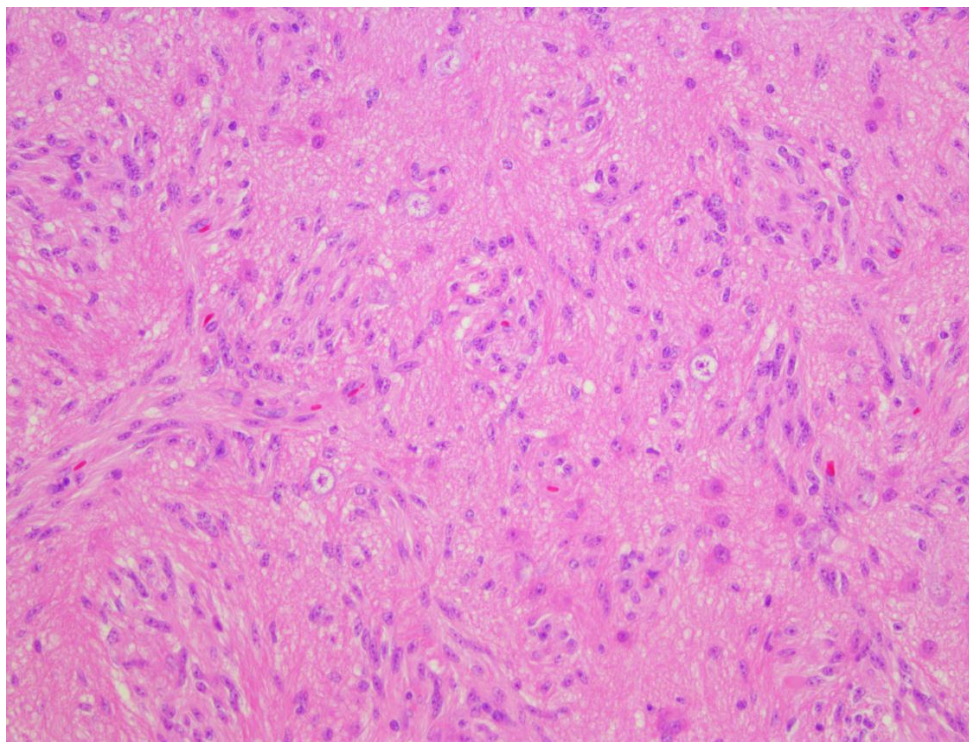


Figura 13 - Células neoplásicas alongadas dispostas à volta de vasos (Hematoxilina-Eosina [HE] 20x).

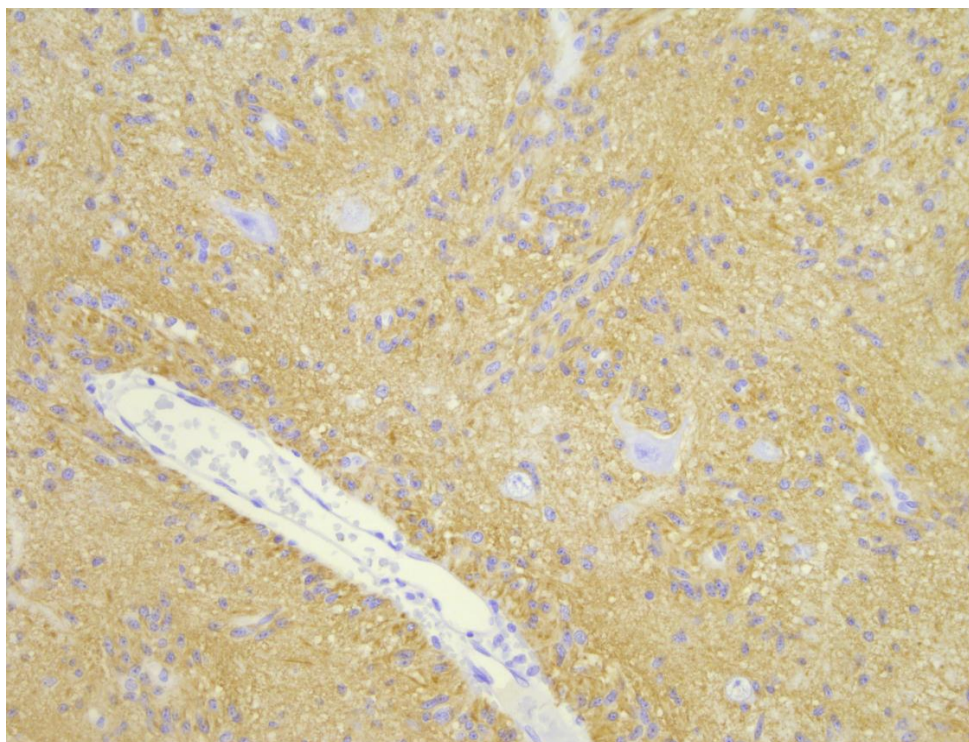


Figura 14 - Estas células são astrócitos, expressando imunorreatividade para GFAP (GFAP 20x).

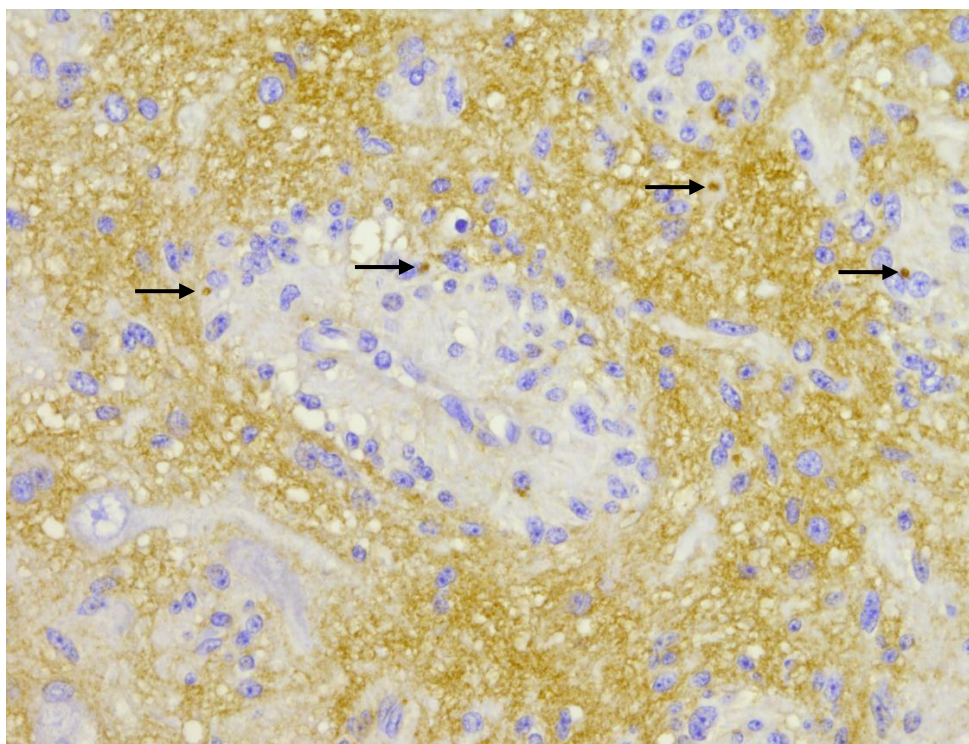


Figura 15 - Estruturas microtubulares, "dot-like", imunorreativas para o antígeno microtubular epitelial (EMA) (EMA 40x).

Desde então não voltaram a registar-se quaisquer CEs.

Antecedentes

- Pessoais:

Gestação sem intercorrências, nomeadamente, contacto ou história de doenças febris ou exantemáticas, perdas hemáticas, traumatismos ou exposição a radiações.

O parto foi distócico, por cesariana, devido a apresentação pélvica e com 39 semanas de gestação. Índice de Apgar 9/10, sem necessidade de manobras de reanimação.

O desenvolvimento psicomotor foi adequado, tendo começado a andar e a falar ao primeiro ano de idade.

Teve um AVC isquémico temporo-insular aos 2 anos, por estenose do segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) direita. Foi excluída doença de Moya-Moya.

Negou outros eventos passados, nomeadamente meningites ou encefalites.

Negou episódios de convulsões febris.

Referência a rinite, e asma episódica. Alergia aos ácaros e pelo de gato.

- Familiares: irrelevantes, exceto avó materna que faleceu AVC aos 54 anos, e prima materna com epilepsia.
- História Social: a frequentar o 6º ano de escolaridade em ensino especial, apresentando dificuldades de aprendizagem.

Exame objetivo

- **Geral**

Não foi realizado por o doente estar muito pouco colaborante e não ser fundamental para o caso.

- **Neurológico**

Doente lúcido, vígil, pouco colaborante (sendo necessário, por vezes, insistir repetidamente para que responda às questões), orientado no espaço, no tempo, halo e autopsiquicamente.

- Funções mentais superiores

Sem afasia, alexia, apraxia, agnosia; mini-mental state – 24, MoCA – 13.

- Nervos cranianos

Olfativo: não avaliado.

Óptico: acuidade visual mantida à prova da contagem de dedos. Campos visuais normais à prova da confrontação. Reflexo da acomodação direto e consensual mantidos. Fundoscopia não realizada.

Motor ocular comum, Patético e Motor ocular externo: sem ptose palpebral diplopia ou estrabismo. Pupilas isocóricas e isorreativas. Reflexo fotomotor direto e consensual normal. Movimentos oculares normais e simétricos. Sem nistagmo.

Trigémio: sensibilidade da face ao tacto e estímulo algico mantida e não alterada nos três andares. Reflexo córneo presente. Tonicidade dos masséteres e massas temporais normais. Movimentos mandibulares normais.

Facial: mímica facial mantida, quer em movimentos voluntários como expressões emocionais. Paladar não avaliado.

Vestíbulo-coclear: audição normal à voz falada e ciciada. Sinal de Romberg ausente. Prova “dos braços estendidos” normal.

Glossofaríngeo/Vago: deglutição e reflexo do vômito normais. Paladar no 1/3 posterior da língua não avaliado. Sem disartria, disфонia ou outras alterações da fonação. Úvula centrada e com movimentos simétricos do palato mole.

Espinal: tonicidade e força normal dos músculos esterno-cleido-mastóideus e trapézio.

Hipoglosso: protusão e força da língua mantidos, sem desvios, atrofia ou fasciculações.

- Cerebelo

Movimentos alternados rápidos mantidos. Prova dedo-nariz e dedo-dedo normal. Prova calcanhar-joelho normal. Marcha sem alterações.

- Motor

Massas musculares sem atrofia nem assimetrias. Força muscular de grau 5 em todos os segmentos dos quatro membros, Sem movimentos involuntários. Tônus muscular normal.

- Sensibilidade

Sensibilidade tátil, dolorosa, postural, estereognosia, discriminativa sem alterações. Sensibilidade térmica e vibratória não avaliadas por ausência do material necessário.

- Sinais meníngeos: ausentes.

- Reflexos

Osteo-tendinosos: presentes, simétricos mantidos e de intensidade 2.

Plantares em flexão.

Cutâneos normais.

Patológicos ausentes.

- Marcha: sem alterações.

Caso clínico 2

História colhida com a presença da mãe que a forneceu.

R. M. C., com 8 anos, do género feminino, aparentemente saudável até meados de Abril de 2013, quando tem a primeira CE. Encontrava-se numa aula de ballet e iniciou hemiclônias faciais esquerdas, com dor intensa na mesma localização, associadas a “dificuldade em articular as palavras”, com uma duração aproximada de 5 minutos. No período pós-ictal ficou confusa cerca de 30 minutos. A doente refere sinais premonitórios, mas não os consegue especificar. Não foi reconhecido qualquer fator desencadeante e negava outra sintomatologia neurológica.

Apresentou nova crise semelhante à primeira duas semanas depois. É observada em consulta de neuropediatria e realiza RMN-CE que revelou uma lesão expansiva córtico-subcortical, fronto-opercular direita, e outra no segmento póstero-externo do tálamo direito, sendo a natureza provável um DNT. Na sequência, iniciou carbamazepina.

No final de Junho, referiu crises semelhantes às anteriores, 9 a 10 por dia, acompanhadas por parestesias na mão esquerda. Dado este agravamento, foi associado o levetiracetam.

É planeada intervenção cirúrgica, tendo sido adquiridas por RMN-CE as seguintes imagens:

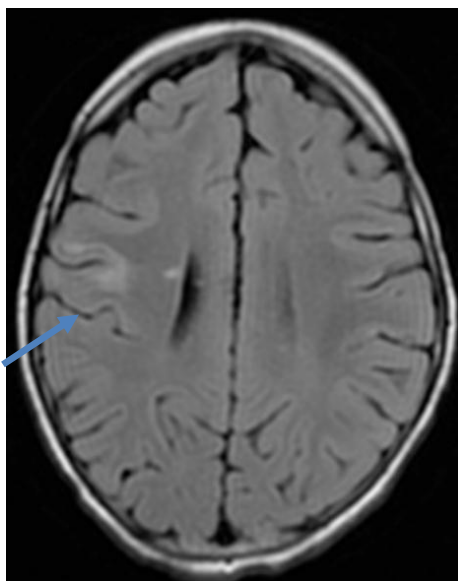


Figura 16 - Imagem FLAIR, do primeiro pré-operatório, em corte transversal (ao nível da zona superior do corpo dos ventrículos laterais), evidenciando lesão córtico-subcortical com hipersinal, localizada no hemisfério direito, nos bordos da circunvolução frontal ascendente. Lesão punctiforme com hipersinal, em relação com a parede externa do ventrículo lateral direito.

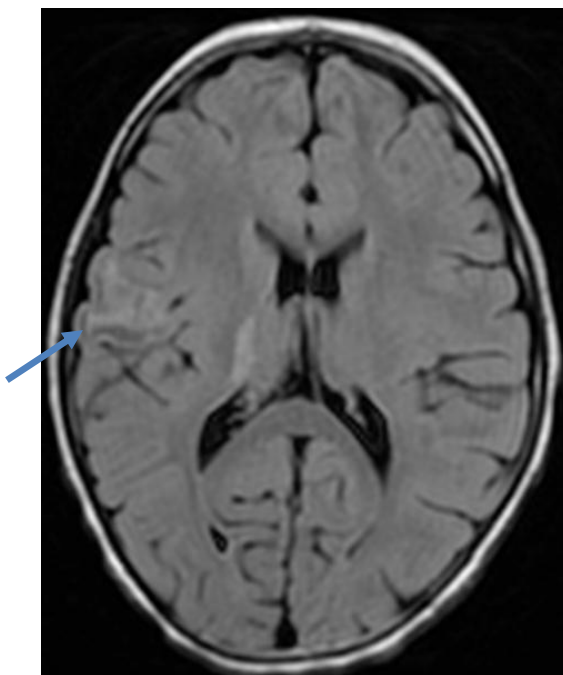


Figura 17 - Imagem FLAIR, do primeiro pré-operatório, em corte transversal (ao nível da região superior do tálamo), evidenciando lesão córtico-subcortical, com hipersinal, localizada no hemisfério direito, nos bordos da circunvolução frontal ascendente. Lateralmente ao tálamo direito encontra-se lesão com hipersinal.

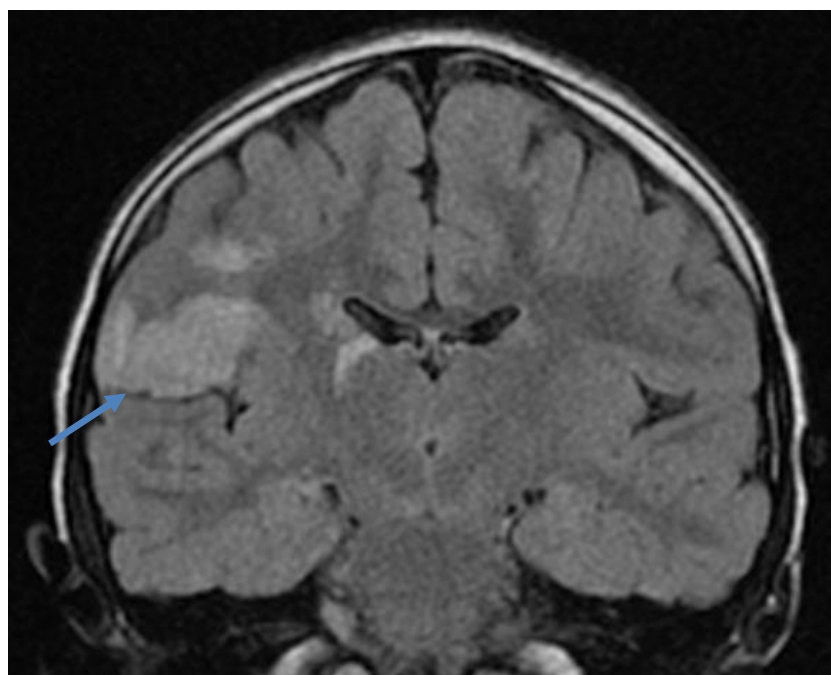


Figura 18 - Imagem FLAIR, do primeiro pré-operatório, em corte coronal (ao nível da zona média do tálamo), evidenciando lesão córtico-subcortical hiperintensa supra-sílvica, desde a face externa do hemisfério direito até ao nível da máxima profundidade do rego de Silvius no opérculo fronto-parietal, com contornos bem definidos. Hipersinal no segmento externo do tálamo direito.

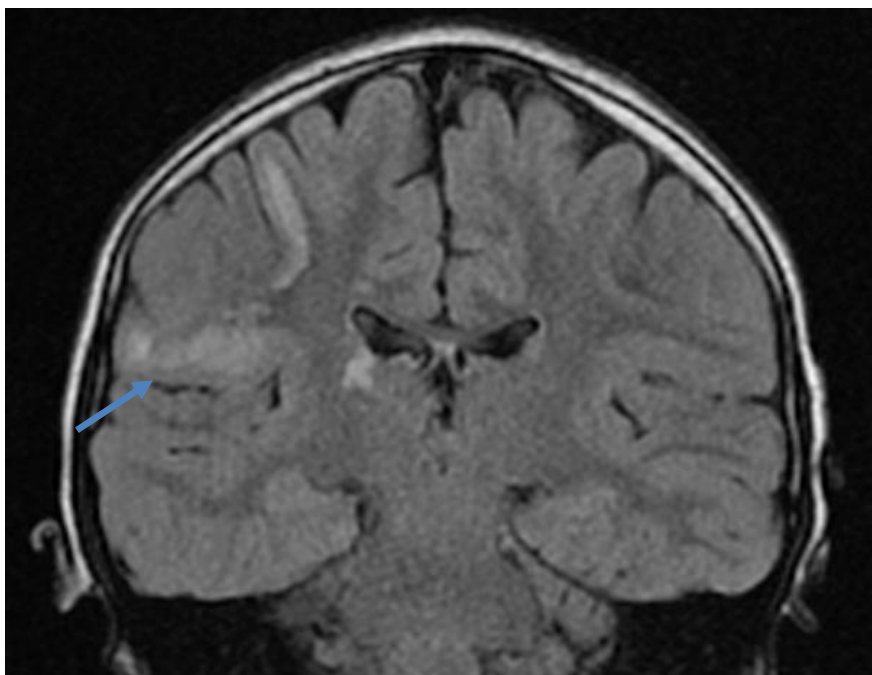


Figura 19 - Imagem FLAIR, do primeiro pré-operatório, em corte coronal (ao nível da região posterior do tálamo), evidenciando lesão córtico-subcortical supra-silvica, que se estende desde a face externa do hemisfério direito até ao nível da máxima profundidade do rego de Silvius, com um ligeiro hipersinal, contornos bem definidos, embora irregulares e com continuação para cima, ao longo das margens do sulco central. Hipersinal no segmento póstero-externo do tálamo direito.

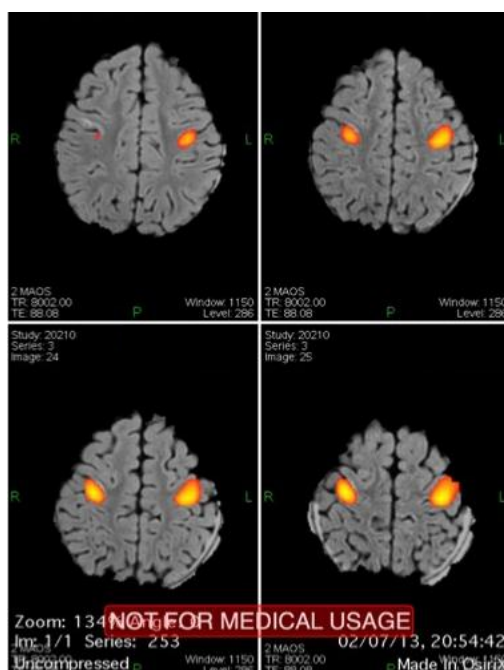


Figura 20 - Imagens de RMN funcional, do primeiro pré-operatório, em cortes transversais, para estudo sensitivo-motor de ambas as mãos. Em evidência estão representadas as áreas funcionais de ambas as mãos, sendo que no hemisfério direito está localizada a menos de 10 mm da extensão superior da lesão hiperintensa.

Em Agosto, foi submetida a craniotomia fronto-parietal direita, com excisão subtotal da lesão frontal direita, não havendo intercorrências. O estudo neuropatológico confirmou o diagnóstico de DNT.

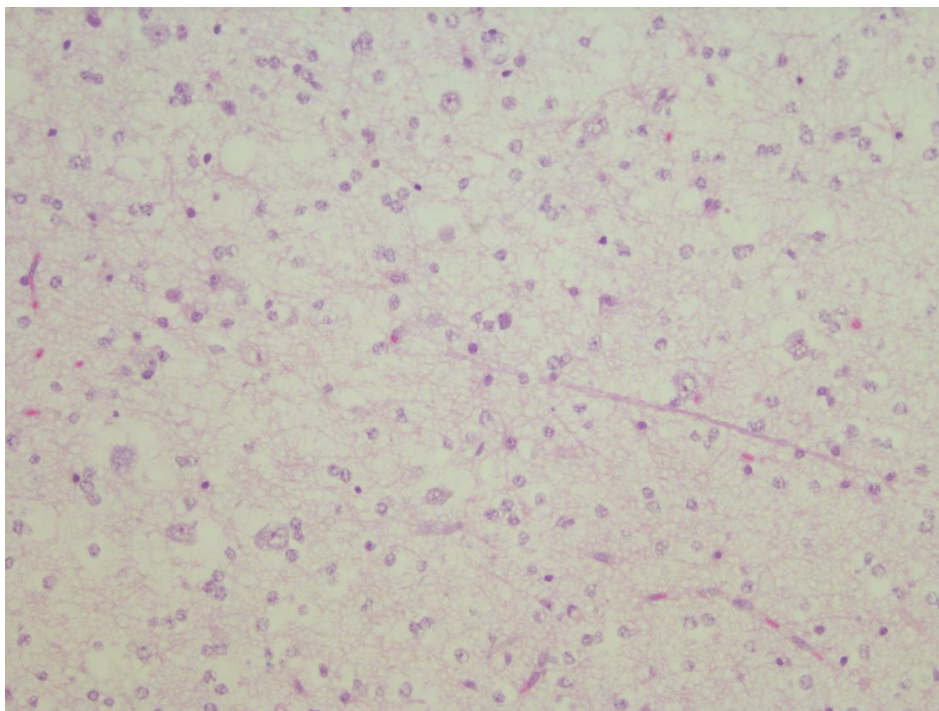


Figura 21 - Elementos glioneuronais específicos, constituídos por feixes de axónios delimitados por elementos "oligodendroglimas-like" (HE 20x).

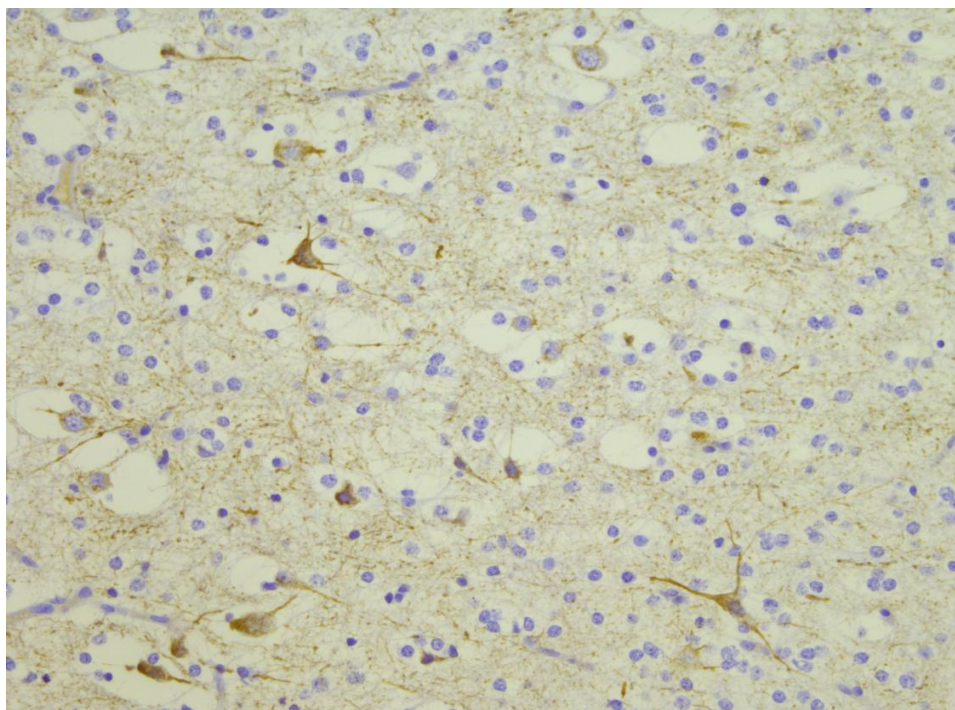


Figura 22 - Elementos glioneuronais maduros imunorreativos para neurofilamentos (NF) no seio da neoplasia (NF 20x).

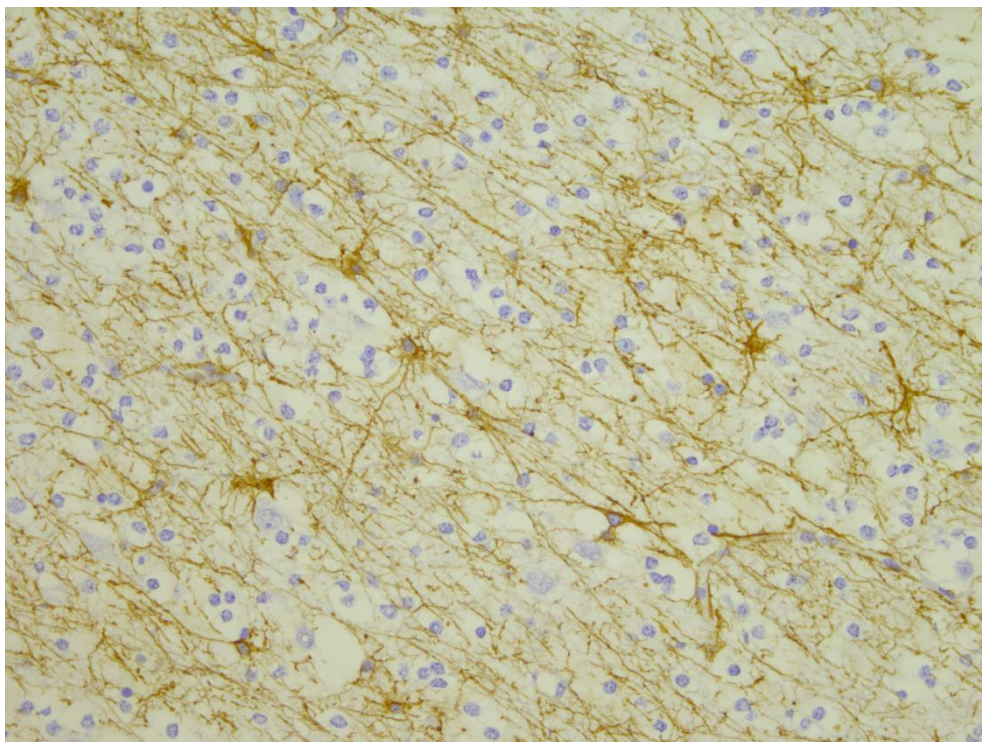


Figura 23 - Elementos astrocitários GFAP imunorreativos, igualmente no seio da neoplasia (GFAP 20x).

No pós-operatório, imediato apresentou novamente crises parciais simples na hemiface esquerda. Realizou RMN-CE, tendo sido adquiridas as seguintes imagens:

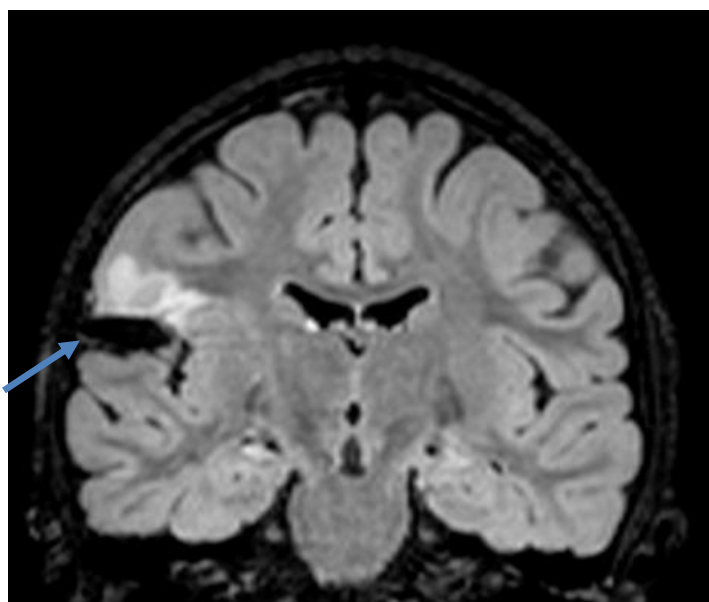


Figura 24 - Imagem FLAIR, do primeiro pós-operatório. Em corte coronal (ao nível da zona média do tálamo), evidenciando área hipointensa correspondente à ressecção tumoral parcial. Superiormente, encontra-se lesão hiperintensa córtico-subcortical que corresponde à parte do tumor que não foi ressecada.

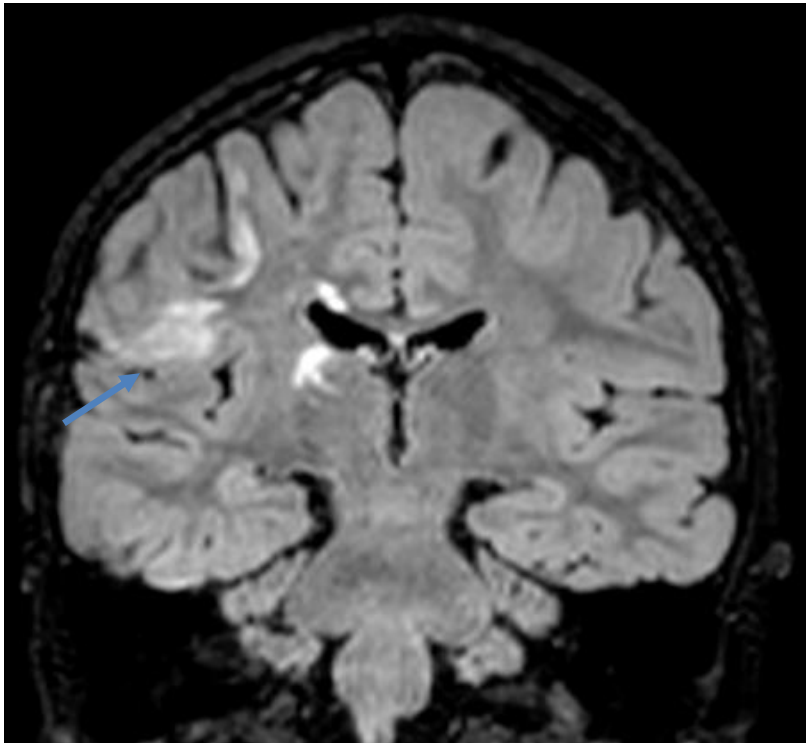


Figura 25 - Imagem FLAIR, do primeiro pós-operatório. Corte coronal (ao nível da zona posterior do tálamo) que mostra lesão posterior e superior não ressecada.

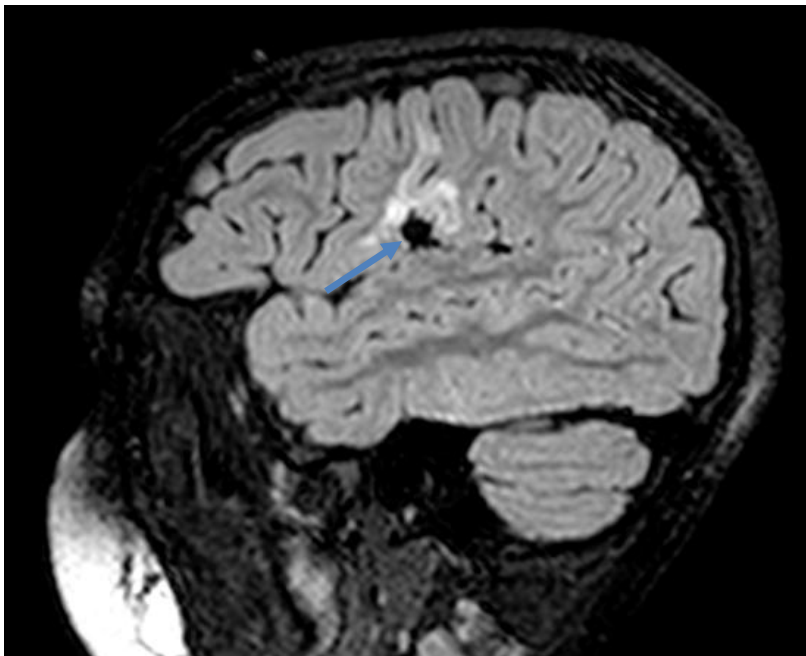


Figura 26 - Imagem FLAIR, do primeiro pós-operatório. Corte sagital, evidenciando área circular hipointensa, supra-silvica, que corresponde à ressecção tumoral, circundada superiormente por lesão hiperintensa não ressecada.

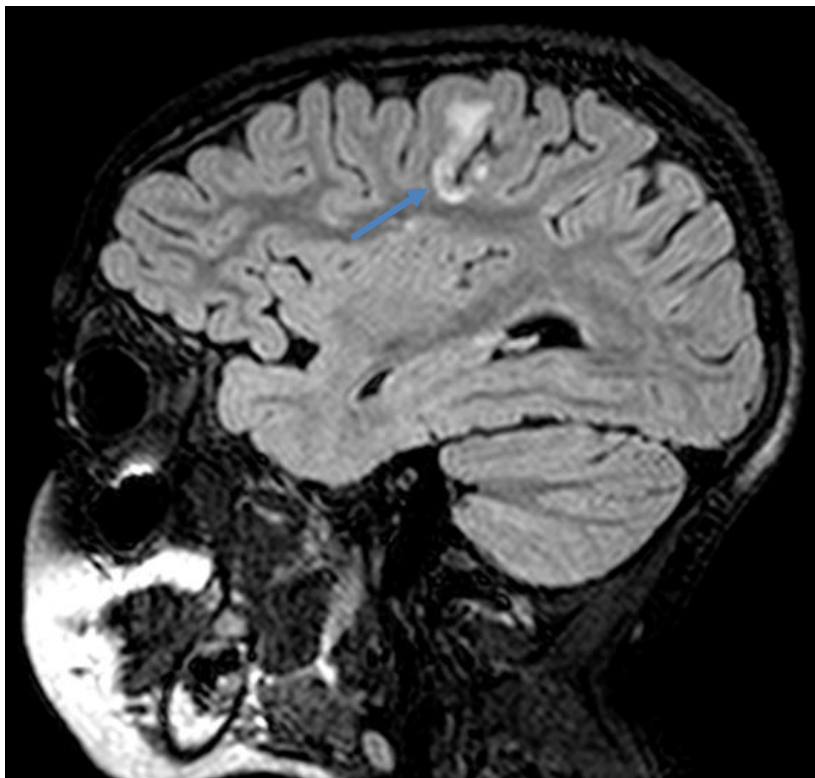


Figura 27 - Imagem FLAIR, do primeiro pós-operatório. Corte sagital do hemisfério direito (ao nível da cápsula externa) evidenciando lesão não ressecada ao longo do sulco central próxima de região motora e sensitiva da mão.

Teve alta com indicação para a manutenção da terapêutica anti-convulsivante com carbamazepina (150 mg, 12/12 horas) e levetiracetam (250 mg, 12/12 horas).

Pouco tempo depois recomeçaram as CEs, com uma duração variável, desde segundos até cerca de 2 minutos, apresentando uma semiologia variável, que incluía: sensação de dor na orofaringe, na hemiface esquerda, 4º e 5º dedos da mão esquerda, e, por vezes, no pé esquerdo; clonias da hemiface e membro superior esquerdo, e, raramente, do pé esquerdo. Foram reconhecidos, pela mãe, como fatores predisponentes para as crises, o *stress* e a privação de sono, que ocorriam durante o período escolar. Iniciou clobazam em adição (10 mg 12/12 horas), após tentativa falhada de administração de gabapentina.

Durante as férias escolares, ou seja, Julho e Agosto de 2014, esteve sem qualquer e CE, porque, como refere a mãe, a doente “dorme bem e não está cansada”. Em Setembro, a doente recomeça as aulas e volta a ter CEs.

É decidido então, com o consentimento da mãe, avaliação no âmbito do programa do Grupo da Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Santa Maria (CHLN). Nesse sentido, fez uma monitorização vídeo-EEG, que revelou atividade lenta focal frontal e fronto-central

bilateral e na linha média. Apresentou rara atividade epilética frontal e fronto-central na linha média, com lateralização à direita. Registaram-se 11 crises sensitivas e raramente sensitivo-motoras do hemisfério esquerdo. Numa delas existia um padrão ictal no EEG, com origem fronto-central à direita, com origem sugestiva na parte posterior do rego de Rolando. Registaram-se vários episódios de marcação de eventos, geralmente por clonias da hemiface bilateral, sem alterações eletroencefalográficas. A análise de *jerk locked back averaging* de vários episódios de clonias peribucais direitas confirmam origem cortical, com transitório fronto-central à direita.

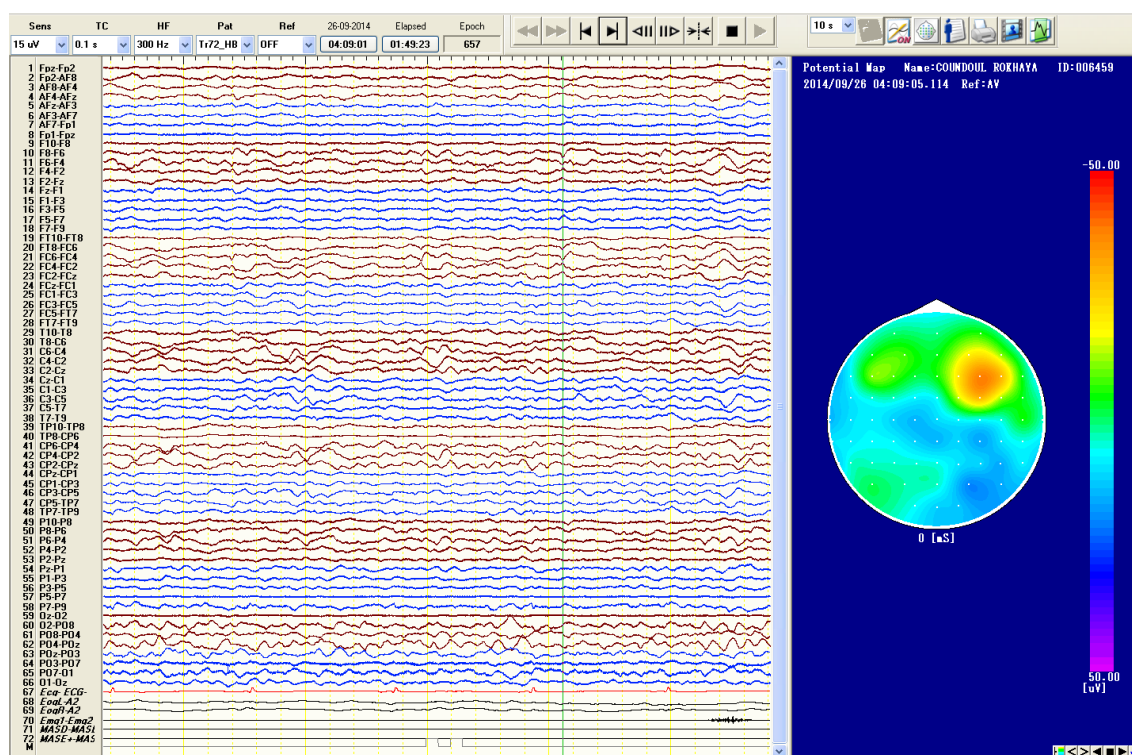


Figura 28 - Atividade intercrítica na região frontal pré-central direita.

Não foi realizada avaliação neuropsicológica nem psiquiátrica.

No final de outubro, foi internada para colocação de eléctodos profundos intracranianos e cirurgia em dois tempos. No primeiro tempo, através de registo invasivo de EEG, foi localizada a origem das crises e as áreas funcionalmente importantes. No segundo tempo, removeu-se a lesão e o córtex envolvente possível de ressecar sem causar défices.

No pós-operatório, constatou-se parésia facial central esquerda e hemiparésia esquerda, mais acentuada distalmente. A RMN-CE realizada demonstrou uma lesão

isquémica aguda, envolvendo a coroa radiada direita. Iniciou, neste contexto, reabilitação física, tendo recuperado completamente do défice motor.

Numa outra RMN-CE que realizou, adquiriram-se as seguintes imagens:

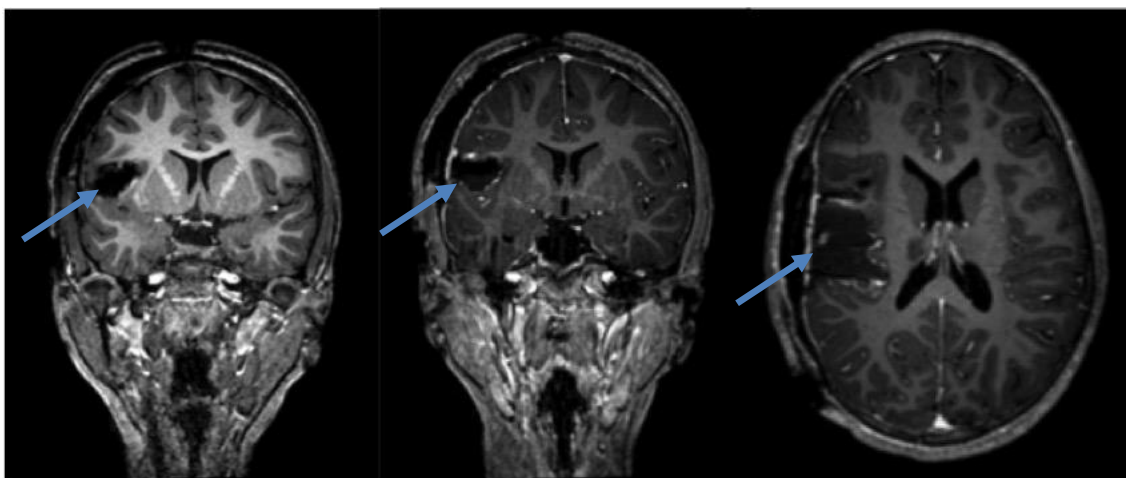


Figura 29 - Imagens T1 com contraste do segundo pós-operatório (após ressecção no âmbito da cirurgia da epilepsia). Da esquerda para a direita: corte coronal (ao nível da região mais anterior do putamen); corte coronal (posteriormente ao corte da imagem anterior, ao nível do hipotálamo); corte transversal (ao nível da região superior do tálamo); que revelam loca de ressecção cirúrgica tumoral na região opercular fronto-parietal direita.

Até à data da colheita da HC (12/02/15), cerca de 3 meses depois da cirurgia, mantém-se sem crises.

Antecedentes

- Pessoais:

Gestação com vigilância. Sem intercorrências, nomeadamente, contacto ou história de doenças febris ou exantemáticas, perdas hemáticas, traumatismos ou exposição a radiações.

O parto foi eutócico, sem necessidade de manobras de reanimação, com peso de 2800g.

O período neonatal decorreu sem intercorrências.

O aleitamento materno foi exclusivo até aos 4 meses, quando iniciou a diversificação alimentar, que aparentemente não revelou intolerâncias.

Tem as vacinas atualizadas segundo o Programa Nacional de Vacinação.

O desenvolvimento psicomotor foi adequado.

Apresenta dois internamentos por gastroenterite aguda por rotavírus aos 1 e 2 anos. Sem cirurgias anteriores.

Nega alergias.

Nega eventos passados que possam ter provocado dano cerebral: lesão perinatal, meningite, encefalite, traumatismo craniano.

Nega episódios anteriores de convulsões febris.

- Familiares: irrelevantes.
- História social: a frequentar o 2º ano de escolaridade.

Exame objetivo

• **Geral**

Não efetuado porque foi realizado em ambiente não hospitalar, tendo sido mais dirigido ao exame neurológico.

• **Neurológico**

Doente lúcido, vígil, colaborante, orientado no espaço, no tempo, halo e auto-psiquicamente.

○ Nervos cranianos

Olfativo: não avaliado.

Óptico: acuidade visual mantida à prova da contagem de dedos. Campos visuais normais à prova da confrontação. Reflexo da acomodação direto e consensual mantidos. Fundoscopia não realizada.

Motor ocular comum, Patético e Motor ocular externo: sem ptose palpebral. Sem diplopia nem estrabismo. Pupilas isocóricas e isorreativas. Reflexo fotomotor direto e consensual normal. Movimentos oculares normais e simétricos. Sem nistagmo.

Trigémio: sensibilidade da face ao tacto e estímulo álgico mantida e não alterada nos três andares. Reflexo córneo presente. Tonicidade dos masséteres e massas temporais normais. Movimentos mandibulares normais.

Facial: mímica facial mantida, quer em movimentos voluntários como expressões emocionais. Paladar não avaliado.

Vestíbulo-coclear: audição normal à voz falada e ciciada. Sinal de Romberg ausente. Prova “dos braços estendidos” normal.

Glossofaríngeo/Vago: deglutição e reflexo do vômito normais. Paladar no 1/3 posterior da língua não avaliado. Sem disartria, disфонia ou outras alterações da fonação. Úvula centrada e com movimentos simétricos do palato mole.

Espinal: tonicidade e força normal dos músculos esterno-cleido-mastóideus e trapézio.

Hipoglosso: protusão e força da língua mantidos, sem desvios, atrofas ou fasciculações da língua.

- Cerebelo

Movimentos alternados rápidos mantidos. Prova dedo-nariz e dedo-dedo normal. Prova calcanhar-joelho normal. Marcha sem alterações.

- Motor

Massas musculares sem atrofas nem assimetrias. Força muscular de grau 5, sem hemiparesias ou plegias. Sem movimentos involuntários. Tônus muscular normal.

- Sensibilidade

Sensibilidade tátil, dolorosa, postural, estereognosia, discriminativa sem alterações. Sensibilidade térmica e vibratória não avaliadas por ausência do material necessário.

- Sinais meníngeos: ausentes.

- Reflexos

Osteo-tendinosos: presentes, simétricos mantidos e de intensidade 2.

Plantar: em flexão.

Cutâneos: normais.

Patológicos: ausentes.

- Marcha: sem alterações.

Comentários

Foram apresentados dois casos clínicos de doentes com TAEs.

O primeiro com um AG, que se começou a manifestar por CEs aos 9 anos de idade. A sua história pessoal não está em branco uma vez que aos 2 anos sofreu um AVC isquémico temporo-insular, por estenose do segmento M1 da ACM, o qual, aparentemente, não deixou sequelas. Este evento, no entanto, não teve qualquer relação com o posterior aparecimento da epilepsia, uma vez que não só o estudo neurofisiológico realizado não apontava para essa localização, como também, após a resseção cirúrgica do AG, o doente permanece sem CEs.

O AG é um tumor epileptogénico, raro, que afeta os jovens, sendo a epilepsia uma manifestação inicial frequente, que evolui para a cronicidade³. Este caso é paradigmático, visto que o doente iniciou CEs aos 9 anos de idade, de tipo parciais complexas, refratárias à terapêutica com AEs. Este quadro clínico é o mais típico nos doentes com AG, estando descrito em 90% dos casos¹⁶. A avaliação inicial com EEG e RMN-CE foi negativa, admitindo-se que estes exames não tenham sido feitos nas melhores condições técnicas, embora não saibamos a história natural destas neoplasias. A avaliação posterior revelou uma lesão compatível com tumor na região temporal interna, no lobo de localização preferencial dos AGs¹⁶.

A remoção cirúrgica total destes tumores tem uma elevada taxa de sucesso para a remissão da epilepsia¹⁶. Por isso, neste caso, pela ausência de proximidade com áreas eloquentes, a zona epileptogénica terá sido removida na totalidade. Sabe-se que o tecido cerebral que é ressecado na cirurgia de remoção tumoral é crucial para obter bons resultados pós-operatórios⁴⁰. No caso de um tumor temporo-mesial, a não resseção do polo temporal pode ser uma importante causa da manutenção da epilepsia após excisão do tumor⁴⁰. Na realidade, o polo temporal pode apresentar lesões displásicas corticais, mais frequentemente de tipo I, frequentemente associada aos LEATs, e, deste modo, comportar-se como um foco epileptogénico difícil de detetar em RMN, como acontece para este tipo de displasias, e ao contrário das de tipo II⁴⁰. Neste doente, a lesão era temporo-mesial pelo que também foi realizada a polectomia temporal.

A segunda doente apresentava um DNT com a primeira manifestação por CEs aos 7 anos de idade, a faixa etária onde se encontra o pico de maior incidência deste tipo de tumor³. Apesar de estar descrita a existência de casos com história familiar de

DNT⁴⁰, neste doente não o há, tanto quanto podemos ser assertivos, em qualquer grau de parentesco.

O DNT é, por excelência, um tumor epileptogénico, estando descrito em algumas séries de doentes uma associação a epilepsia em 100% dos casos³. Este não foi exceção. O doente apresentava crises parciais simples, refratárias à terapêutica com AEs, o quadro clínico mais típico associados aos DNTs, em particular, e TAEs em geral. A avaliação inicial com RMN-CE revelou uma lesão córtico-subcortical fronto-opercular direita e outra no segmento pósterio-externo do tálamo direito. Um ano depois do início das CEs foi feita excisão, apenas subtotal, da zona epileptogénica, dado a lesão estar próxima do córtex motor primário. Este facto teve como consequência natural a manutenção das CEs, obrigando a nova cirurgia³. Na realidade, apenas uma remoção total da zona epileptogénica assegura uma taxa de remissão da epilepsia de perto dos, ou até, 100%³.

Desta vez, foi realizado registo invasivo de EEG com elétrodos intracranianos profundos, de forma a definir a remoção da zona epileptogénica e ressecção sem afetar o córtex eloquente adjacente. Após esta nova cirurgia o doente mantém-se livre de crises.

Ambos os doentes tiveram dificuldades em termos académicos, as quais, no segundo, ainda se mantêm. Ele apresenta um rendimento intelectual inferior ao esperado para o seu grupo de referência, muito provavelmente relacionado com défice cognitivo induzido pelas CEs frequentes e pelos efeitos deletérios da medicação anti-epilética. No segundo doente, o *stress* e a privação do sono associado à frequência das aulas aumentavam o número de CEs, daí a necessidade de restringir a aprendizagem.

Descrevemos dois casos paradigmáticos de doentes com LEATs, nos quais os jovens são o grupo etário mais frequentemente afetado que, apesar de serem, na generalidade, pouco agressivos histologicamente, afetam claramente a qualidade de vida destas pessoas.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Pimentel, por me ter orientado na tese, escolhido os doentes, revisto e corrigido o trabalho, pela disponibilidade e tempo despendido, pelo forte e constante incentivo ao trabalho, pela autonomia que me concedeu e pelo apoio fornecido sempre que necessário.

Ao meu co-orientador, Dr. Alexandre Campos, por me ter cedido os dois doentes incluídos neste trabalho, revisto e corrigido o trabalho.

À Dra. Carla Bentes pela disponibilização dos EEGs dos doentes.

À Dra. Sofia Quintas por me ter ajudado com os EEGs.

Aos meus pais por serem os melhores do mundo, por me apoiarem sempre e porque também foi graças a eles que estou na reta final do curso.

À Helena, futura investigadora de sucesso, por toda a ajuda e conselhos que me ofereceu, e por estar sempre ao meu lado.

Às futuras doutoras Mafalda e Rita, por me avisarem de que tudo tem limites, pelo menos na teoria.

Referências

- 1 Pace, A. *et al.* Epilepsy and gliomas: incidence and treatment in 119 patients. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* **17**, 479-482 (1998).
- 2 van Breemen, M. S., Wilms, E. B. & Vecht, C. J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet. Neurology* **6**, 421-430, doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5 (2007).
- 3 Thom, M., Blumcke, I. & Aronica, E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain pathology* **22**, 350-379, doi:10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x (2012).
- 4 Liubinas, S. V. *et al.* Tumour associated epilepsy and glutamate excitotoxicity in patients with gliomas. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* **21**, 899-908, doi:10.1016/j.jocn.2014.02.012 (2014).
- 5 Kwan, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **51**, 1069-1077, doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x (2010).
- 6 Blumcke, I., Aronica, E., Urbach, H., Alexopoulos, A. & Gonzalez-Martinez, J. A. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta neuropathologica* **128**, 39-54, doi:10.1007/s00401-014-1288-9 (2014).
- 7 Yang, I. *et al.* Early surgical intervention in adult patients with ganglioglioma is associated with improved clinical seizure outcomes. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* **18**, 29-33, doi:10.1016/j.jocn.2010.05.002 (2011).
- 8 Compton, J. J. *et al.* Long-term outcomes for low-grade intracranial ganglioglioma: 30-year experience from the Mayo Clinic. *Journal of neurosurgery* **117**, 825-830, doi:10.3171/2012.7.JNS111260 (2012).
- 9 Schindler, G. *et al.* Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta neuropathologica* **121**, 397-405, doi:10.1007/s00401-011-0802-6 (2011).
- 10 Riemenschneider, M. J., Jeuken, J. W., Wesseling, P. & Reifenberger, G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta neuropathologica* **120**, 567-584, doi:10.1007/s00401-010-0736-4 (2010).
- 11 Hartmann, C. *et al.* Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta neuropathologica* **118**, 469-474, doi:10.1007/s00401-009-0561-9 (2009).
- 12 Turkalp, Z., Karamchandani, J. & Das, S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA neurology* **71**, 1319-1325, doi:10.1001/jamaneurol.2014.1205 (2014).
- 13 Komori, T. Pathology and genetics of diffuse gliomas in adults. *Neurologia medico-chirurgica* **55**, 28-37, doi:10.2176/nmc.ra.2014-0229 (2015).
- 14 Figarella-Branger, D. *et al.* Molecular genetics of adult grade II gliomas: towards a comprehensive tumor classification system. *Journal of neuro-oncology* **110**, 205-213, doi:10.1007/s11060-012-0953-x (2012).
- 15 Jaekle, K. A. Oligodendroglial tumors. *Seminars in oncology* **41**, 468-477, doi:10.1053/j.seminoncol.2014.06.009 (2014).

- 16 Alexandru, D., Haghghi, B. & Muhonen, M. G. The treatment of angiocentric glioma: case report and literature review. *The Permanente journal* **17**, e100-102, doi:10.7812/TPP/12-060 (2013).
- 17 York, G. K., 3rd & Steinberg, D. A. Hughlings Jackson's neurological ideas. *Brain : a journal of neurology* **134**, 3106-3113, doi:10.1093/brain/awr219 (2011).
- 18 Ponten, S. C., Bartolomei, F. & Stam, C. J. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **118**, 918-927, doi:10.1016/j.clinph.2006.12.002 (2007).
- 19 de Groot, M., Reijneveld, J. C., Aronica, E. & Heimans, J. J. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain : a journal of neurology* **135**, 1002-1016, doi:10.1093/brain/awr310 (2012).
- 20 Lee, J. W. *et al.* Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Archives of neurology* **67**, 336-342, doi:10.1001/archneurol.2010.2 (2010).
- 21 Aronica, E. *et al.* Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta neuropathologica* **101**, 449-459 (2001).
- 22 Gu, W., Brodtkorb, E., Piepoli, T., Finocchiaro, G. & Steinlein, O. K. LGI1: a gene involved in epileptogenesis and glioma progression? *Neurogenetics* **6**, 59-66, doi:10.1007/s10048-005-0216-5 (2005).
- 23 Berntsson, S. G., Malmer, B., Bondy, M. L., Qu, M. & Smits, A. Tumor-associated epilepsy and glioma: are there common genetic pathways? *Acta oncologica* **48**, 955-963, doi:10.1080/02841860903104145 (2009).
- 24 Ricci, R. *et al.* Metabolic findings on 3T 1H-MR spectroscopy in peritumoral brain edema. *AJNR. American journal of neuroradiology* **28**, 1287-1291, doi:10.3174/ajnr.A0564 (2007).
- 25 Buckingham, S. C. *et al.* Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nature medicine* **17**, 1269-1274, doi:10.1038/nm.2453 (2011).
- 26 Sontheimer, H. A role for glutamate in growth and invasion of primary brain tumors. *Journal of neurochemistry* **105**, 287-295, doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05301.x (2008).
- 27 Sontheimer, H. An unexpected role for ion channels in brain tumor metastasis. *Experimental biology and medicine* **233**, 779-791, doi:10.3181/0711-MR-308 (2008).
- 28 Aronica, E. *et al.* Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathology and applied neurobiology* **27**, 223-237 (2001).
- 29 Maas, S., Patt, S., Schrey, M. & Rich, A. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, 14687-14692, doi:10.1073/pnas.251531398 (2001).
- 30 Brusa, R. *et al.* Early-onset epilepsy and postnatal lethality associated with an editing-deficient GluR-B allele in mice. *Science* **270**, 1677-1680 (1995).
- 31 Higuchi, M. *et al.* Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2. *Nature* **406**, 78-81, doi:10.1038/35017558 (2000).
- 32 Shamji, M. F., Fric-Shamji, E. C. & Benoit, B. G. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurgical review* **32**, 275-284; discussion 284-276, doi:10.1007/s10143-009-0191-7 (2009).
- 33 Schaller, B. & Ruegg, S. J. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* **44**, 1223-1232 (2003).
- 34 Chernov, M. F. *et al.* Proton MRS of the peritumoral brain. *Journal of the neurological sciences* **228**, 137-142, doi:10.1016/j.jns.2004.11.039 (2005).

- 35 Simmons, M. L., Frondoza, C. G. & Coyle, J. T. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* **45**, 37-45 (1991).
- 36 Bartolomei, F. *et al.* How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Annals of neurology* **59**, 128-138, doi:10.1002/ana.20710 (2006).
- 37 Ruda, R., Trevisan, E. & Soffietti, R. Epilepsy and brain tumors. *Current opinion in oncology* **22**, 611-620, doi:10.1097/CCO.0b013e32833de99d (2010).
- 38 Bartolomei, F. *et al.* Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **117**, 2039-2049, doi:10.1016/j.clinph.2006.05.018 (2006).
- 39 Percha, B., Dzakpasu, R., Zochowski, M. & Parent, J. Transition from local to global phase synchrony in small world neural network and its possible implications for epilepsy. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics* **72**, 031909 (2005).
- 40 Giulioni, M. *et al.* Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases* **2**, 623-641, doi:10.12998/wjcc.v2.i11.623 (2014).