

Síndrome do Duplo-Córtex: Aspectos de Neuroimagem e Relato de Caso

Amorim ED¹, Krammer BR¹, Mota SM¹, Brito ITS¹, Torres CM¹, Martin K¹, Duarte JA³, Bianchin MM^{1 2}.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, B.R.A.I.N. (Basic Research and Advanced Investigations in Neurology), Porto Alegre RS, Brasil.

2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil, Divisão de Neurologia.

3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil, Divisão de Radiologia.

Resumo

A síndrome do córtex duplo (DCS) ou a heterotopia da banda subcortical é uma malformação cortical congênita rara. Ela afeta principalmente o sexo feminino, mais frequentemente por mutações causadas no gene da *duplacortina*, transmitidas num padrão de herança ligado ao X. Durante o desenvolvimento embrionário, há a migração aberrante de neurônios, resultando em uma camada extra de neurônios sob a matéria cinzenta normal do córtex cerebral. O resultado neurológico correlaciona-se com a espessura da banda heterotópica, variando de retardo mental grave e epilepsia refratária a inteligência normal com epilepsia ou não. O caso é de uma jovem com DCS com epilepsia refratária, deterioração do EEG, crises epiléticas subclínicas e nenhum declínio cognitivo, contrariando os padrões usuais de apresentação da doença e desafiando o conceito de que a atividade epilética e as anormalidades epileptiformes do EEG contribuem para graves distúrbios cognitivos e comportamentais.

Palavras-chave: duplo córtex; epilepsia refratária; cognição normal; neuroimagem.

Introdução

A síndrome do córtex duplo (DCS) ou a heterotopia da banda subcortical é uma desordem migratória neuroblástica, descrita pela primeira vez por Jakob em 1936. A organização do manto cortical em camadas e colunas ocorre entre a 8ª e a 24ª semana gestacional. Durante esse tempo, os neuroblastos migram da matriz germinal peri-ventricular para formar o córtex de seis camadas. A DCS ocorre quando há o desarranjo da migração neuronal, que leva a uma camada extra de neurônios

sob a matéria cinzenta normal, dando a aparência de um córtex duplo [1]. A banda de matéria cinzenta heterotópica não possui organização e laminação cortical e não se assemelha a um córtex cerebral normal, por isso o termo heterotopia da banda subcortical é preferível. Os indivíduos com essa síndrome geralmente não apresentam características dismórficas ou outras anomalias congênitas. A maioria dos casos é esporádica, mas existe uma síndrome de DCS com herança ligada ao X. O gene da *duplacortina* (DCX) é o principal causador de heterotopia da banda subcortical ligada ao cromossomo X, afetando indivíduos do sexo feminino, principalmente os portadores de heterozigose no gene DCX, com casos muito raros no sexo masculino [5]. Mutações heterozigóticas no gene DCX em homens resultam em lissencefalia, gerando um profundo comprometimento cognitivo e linguístico, epilepsia de difícil controle e tempo de vida reduzido [5]. As principais manifestações clínicas da DCS são epilepsia e retardo mental [2]. A epilepsia é insolúvel em cerca de 65% de todos os pacientes com DCS [3]. Metade dos pacientes epiléticos têm epilepsia focal e a outra metade é portador de epilepsia sintomática generalizada, muitas vezes com síndrome de Lennox-Gastaut. O córtex da banda é variável em espessura e extensão e isso se relaciona com a extensão do atraso mental e com o início precoce das convulsões [4].

De acordo com a classificação por ressonância magnética de encéfalo, a heterotopia da banda subcortical difusa com predominância anterior é mais frequente no sexo feminino, já a predominância posterior aparece mais em pacientes masculinos. A distribuição difusa de bandas heterotópica geralmente ocorre em mulheres com atraso mental leve ou moderado. A ocorrência de convulsões epiléticas, geralmente refratárias ao tratamento com antiepiléticos, durante a infância ou fase adulta pode contribuir para o atraso cognitivo e psicomotor [6,7].

Relato de Caso

Apresentamos uma mulher de 33 anos, que foi diagnosticada pela primeira vez com convulsões aos 9 anos. Ela nasceu a termo após uma gravidez normal, para pais não consanguíneos. Teve seu desenvolvimento normal e terminou o ensino médio como uma aluna média. Não havia história familiar de doenças genéticas e o exame neurológico era normal.

A epilepsia começou aos nove anos e as crises típicas consistiam em olhar fixo e consciência prejudicada. Ela foi tratada com carbamazepina, mas as crises permaneceram refratárias. Alguns anos depois, o fenobarbital foi adicionado à carbamazepina, com controle parcial das crises. Aos 14

anos, ela iniciou com episódios de ataques de queda. Mais tarde, aos 28 anos, as crises pioraram e foi iniciado valproato, com melhora importante dos sintomas. A combinação de valproato (1500 mg/dia), carbamazepina (600 mg/dia) e fenobarbital (100 mg/dia) levou a alguma melhora, embora persistissem as crises. Aos 33 anos, foi internada em nossa Unidade de Monitoramento de Epilepsia devido à epilepsia refratária e a uma imagem de ressonância magnética 1,5 T que revelou uma heterotopia de banda subcortical extensa (duplo córtex).

Apesar da atividade do EEG anormal, abundância de ondas agudas e complexos de ondas generalizadas, nossa paciente tinha função cognitiva bastante normal e o teste neuropsicológico revelou inteligência média. Para investigar as anormalidades da substância branca, ela realizou uma tractografia, revelando a rarefação das fibras de U e desorganização estrutural de camadas de matéria branca, diferentes do aspecto regular. A paciente foi dispensada com levetiracetam e valproato, uma vez que a cirurgia de epilepsia não é eficaz nesses casos.

Figura 1: Eletroencefalograma da paciente.

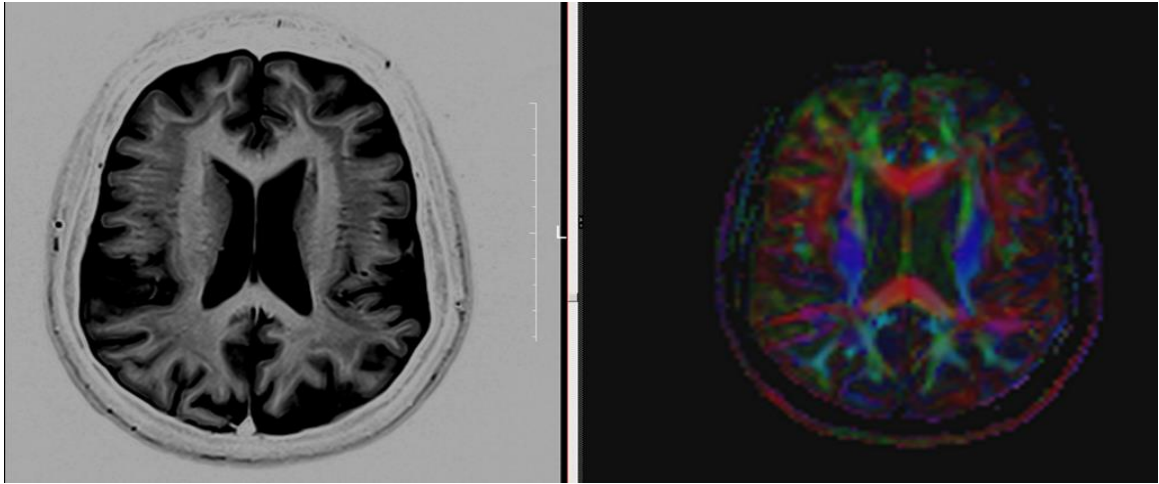


Figura 2: Ressonância magnética mostrando duplo córtex e tractografia da paciente.

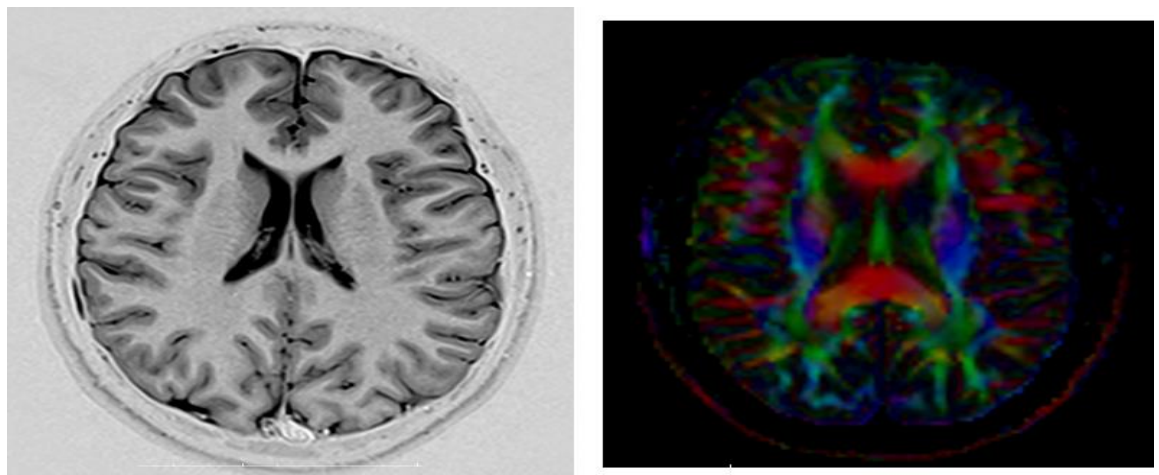


Figura 3: Ressonância magnética e tractografia nas mesmas sequências de um paciente normal.

Discussão

A paciente de 33 anos de idade apresenta características clínicas e eletroencefalográficas de convulsões atônicas generalizadas com uma propagação peculiar no lobo temporal esquerdo. Ainda que pacientes com heteropia da banda subcortical possam apresentar um amplo espectro clínico, variando de assintomática para retardo mental severo e epilepsia intratável, a ocorrência de ataques generalizados é mais frequentemente associada com deficiência mental [8]. Curiosamente, nossa paciente tem desenvolvimento motor e mental normal, apesar das crises refratárias generalizadas.

A descrição dos padrões ictais do EEG na DCS é escassa, uma vez que esses pacientes não são bons para tratamento cirúrgico. Grant e Rho descreveram os padrões de EEG interictal e ictal em dois pacientes com DCS, ambos com epilepsia generalizada sintomática. As características do EEG da nossa paciente assemelha-se com a descrição de Grant: onda de pico lenta interictal e uma descarga

ictal de ondas generalizadas clinicamente associado com uma breve queda de cabeça [8]. O paciente descrito por Grant evoluiu para uma convulsão tônica, com atividade rápida paroxística generalizada, enquanto a paciente do nosso caso apresentava uma queda na cabeça seguida de comprometimento da consciência. Observações anteriores indicam que EEG interictal e ictal correlacionam-se com a síndrome epiléptica subjacente, principalmente de Lennox-Gastaut, em indivíduos com EEG basal deteriorado e crises atônicas generalizadas [9-13].

A natureza da associação entre a camada extra de neurônios ectópicos e a ocorrência de convulsões não é clara. As estruturas corticais e subcorticais têm sido pensadas como possíveis fontes de crises convulsivas. Estudos demonstraram descargas epileptiformes espontâneas originadas tanto na banda heterotópica, quanto no manto cortical exterior, com posterior propagação para a banda ectópica, o que dificulta o entendimento da gênese dessas crises epiléticas [14-16].

O caso relatado é interessante para os achados de eletroencefalograma e de imagem, pois ilustra uma via de propagação possivelmente decorrente do circuito neuronal ectópico com propagação rápida ao lobo temporal normal, talvez prevenindo uma convulsão tônica generalizada que possa ser ainda mais prejudicial ao estado cognitivo. Embora a DCS seja normal, a nossa paciente parece ter um espectro intermediário, apresentando todas as características de uma epilepsia generalizada sintomática com convulsões atônicas, com a exceção de um QI normal.

Referências

1. Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Melanson D, et al. Neuronal migration disorders: a contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 1991;18(4 Suppl):580-7.
2. Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Epilepsia. 2005;46 Suppl 1:32-7.
3. Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. American journal of medical genetics. 2001;106(2):160-73.
4. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, Kalifa G, N'Guyen T, Parmeggiani A, et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. Annals of neurology. 1994;36(4):609-17.

5. des Portes V FF, Pinard JM, Desguerre I, Moutard ML, Snoeck I, Meiners LC, Capron F, Cusmai R, Ricci S, Motte J, Echenne B, Ponsot G, Dulac O, Chelly J, Beldjord C. doublecortin is the major gene causing X-linked subcortical laminar heterotopia (SCLH). *Hum Mol Genet.* 1998;Jul(7)(7):1063-70.
6. Hehr U, Uyanik G, Aigner L, Couillard-Despres S, Winkler J. DCX-Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
7. Gungor S, Yalnizoglu D, Turanli G, Saatci I, Erdogan-Bakar E, Topcu M. Malformations of cortical development and epilepsy: evaluation of 101 cases (part II). *The Turkish journal of pediatrics.* 2007;49(2):131-40.
8. Nalbantoglu M, Erturk-Cetin O, Gozubatik-Celik G, Demirbilek V. The diagnosis of band heterotopia. *Pediatric neurology.* 2014;51(1):178-80.
9. Grant AC, Rho JM. Ictal EEG patterns in band heterotopia. *Epilepsia.* 2002;43(4):403-7.
10. Landy HJ, Curless RG, Ramsay RE, Slater J, Ajmone-Marsan C, Quencer RM. Corpus callosotomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia.* 1993;34(1):79-83.
11. Ricci S, Cusmai R, Fariello G, Fusco L, Vigeveno F. Double cortex. A neuronal migration anomaly as a possible cause of Lennox-Gastaut syndrome. *Archives of neurology.* 1992;49(1):61-4.
12. Parmeggiani A, Santucci M, Ambrosetto P, Amadi A, Baioni E, Rossi PG. Interictal EEG findings in two cases with 'double cortex' syndrome. *Brain & development.* 1994;16(4):320-4.
13. Palmini A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology.* 1991;41(10):1656-62.
14. Morrell F, Whisler, W.W., Hoepfner, T.J. et al. Electrophysiology of heterotopic gray matter in the double cortex' syndrome. *Epilepsia.* 1992;33((Suppl.3).
15. Chen ZF, Schottler F, Bertram E, Gall CM, Anzivino MJ, Lee KS. Distribution and initiation of seizure activity in a rat brain with subcortical band heterotopia. *Epilepsia.* 2000;41(5):493-501.
16. Iannetti P, Nicita F, Spalice A, Parisi P, Papetti L, Verrotti A. Fiber tractography assessment in double cortex syndrome. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2011;27(8):1197-202.