



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA FRANCISCA DE MOURA CRISTO

***Displasia Focal Cortical – Avaliação da extensão de remoção
cirúrgica no controlo da epilepsia refratária***

ARTIGO CIENTIFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. RICARDO JORGE NEGRÃO HENRIQUES PEREIRA

PROFESSOR DOUTOR MARCOS DANIEL SILVA BRITO BARBOSA

ABRIL /2022

**DISPLASIA FOCAL CORTICAL – AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DE
REMOÇÃO CIRÚRGICA NO CONTROLO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA**

Sara Francisca de Moura Cristo¹

Marcos Daniel Brito Silva Barbosa^{2,3}

Ricardo Jorge Negrão Henriques Pereira⁴

¹ Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal –
sarafmcristo@gmail.com

² Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴ Unidade de Estereotaxia e Neurocirurgia Funcional, Serviço de Neurocirurgia, Centro
Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Introdução	4
Materiais e Métodos	7
Resultados	9
Discussão	13
Conclusão	21
Referências Bibliográficas	22

Resumo

Introdução: A displasia focal cortical (DFC) é uma causa de epilepsia refratária ao tratamento médico. A cirurgia de ressecção revela-se a melhor opção terapêutica. O nosso objetivo é apresentar o outcome cirúrgico no controlo das crises em relação com a percentagem de volume de lesão ressecado e outros possíveis fatores preditivos. **Métodos:** Analisámos retrospectivamente os dados de 34 crianças e adultos submetidos a cirurgia ressectiva para controlo da epilepsia refratária entre 1999 e 2019 no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Os critérios para inclusão no estudo foram um diagnóstico anátomo-patológico de DFC segundo a classificação da International League Against Epilepsy (ILAE), uma lesão visível na ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) pré-cirúrgica e um seguimento pós-cirúrgico mínimo de 2 anos. **Resultados:** A idade média no momento da cirurgia foi de $24 \pm 11,36$ anos. O tempo de epilepsia refratária médio foi de $13 \pm 9,41$ anos. Verificou-se uma remoção incompleta em 76,5% dos doentes e completa em 23,5%. A classificação neuropatológica distribuiu-se da seguinte forma: 3 doentes IA, 2 IB, 8 IIA, 14 IIB e 7 IIIB. O tempo médio aproximado de seguimento pós-cirúrgico foi de $10 \pm 5,75$ anos. O outcome cirúrgico com base na escala de Engel obteve a seguinte distribuição: 55,9% entre classe I e II; 44,1% entre classe III e IV. **Discussão:** A percentagem de volume de lesão ressecado cirurgicamente apresentou uma relação estatisticamente significativa com o outcome ($p=0,017$). A regressão logística multinomial demonstrou que uma maior percentagem de ressecção se associa a um melhor resultado cirúrgico. 81,8% dos doentes com remoção superior a 90% apresentou classificação de Engel entre I e II. A idade dos doentes no momento da cirurgia, o tempo de epilepsia refratária e o tipo histológico de DFC não apresentaram uma relação estatisticamente significativa com o resultado cirúrgico. **Conclusão:** A cirurgia de ressecção tem uma taxa de sucesso no controlo das crises epiléticas favorável em doentes com epilepsia refratária por DFC. O fator determinante major para um outcome favorável foi uma elevada percentagem de lesão ressecada (superior a 90%) ou uma remoção completa.

Palavras-chave:

EPILEPSIA; DISPLASIA FOCAL CORTICAL; NEUROCIRURGIA; RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CRÂNIO-ENCEFÁLICA

Abstract:

Introduction: Focal cortical dysplasia (FCD) is a cause of epilepsy refractory to medical treatment. Resection surgery is the best therapeutic option. Our aim is to present the surgical outcome in seizure control in relation with the percentage of resected lesion volume and other possible predictive factors. Methods: We retrospectively analysed data from 34 children and adults who underwent resective surgery for refractory epilepsy control between 1999 and 2019 at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. The criteria for inclusion in the study were an anatomopathological diagnosis of FCD according to the International League Against Epilepsy (ILAE) classification, a visible lesion on pre-surgical cranioencephalic magnetic resonance imaging (CE-MRI) and a minimum of 2 years post-surgical follow-up. Results: The mean age at the time of surgery was 24 ± 11.36 years. Mean time of refractory epilepsy was 13 ± 9.41 years. Incomplete resection was seen in 76.5% of patients and complete resection in 23.5%. The neuropathological classification was as follows: 3 patients IA, 2 IB, 8 IIA, 14 IIB and 7 IIIB. Approximate mean time of postoperative follow-up was 10 ± 5.75 years. The surgical outcome based on Engel's scale obtained the following distribution: 55.9% between class I and II; 44.1% between class III and IV. Discussion: The percentage of surgically resected lesion volume showed a statistically significant relationship with outcome ($p=0.017$). Multinomial logistic regression showed that a higher percentage of resection is associated with a better surgical outcome. 81.8% of patients with more than 90% resection had Engel classification between I and II. Patient age at the time of surgery, duration of refractory epilepsy and histological type of FCD did not show a statistically significant relationship with surgical outcome. Conclusion: Resection surgery has a favourable seizure control success rate in patients with refractory epilepsy due to FCD. The major determinant for a favourable outcome was a high percentage of resected lesion (greater than 90%) or complete resection.

Key words:

EPILEPSY; FOCAL CORTICAL DYSPLASIA; NEUROSURGERY; CRANIOENCEPHALIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Introdução

A epilepsia define-se como uma disfunção cerebral caracterizada por uma predisposição mantida para gerar crises epiléticas e pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Uma crise epilética é a ocorrência transitória de sinais/sintomas secundários a uma atividade elétrica neuronal anormal, com sincronização excessiva. O diagnóstico de epilepsia requer pelo menos uma das seguintes condições:

- Pelo menos duas crises, não provocadas ou reflexas, ocorrendo com um intervalo superior a 24h.
- Uma crise não provocada ou reflexa e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises espontâneas (isto é, $\geq 60\%$) nos 10 anos seguintes.
- Diagnóstico de uma síndrome epilética.

O diagnóstico de epilepsia é considerado resolvido quando os pacientes têm uma síndrome epilética relacionada com a idade, tendo ultrapassado a idade em que as crises epiléticas ocorrem habitualmente nessa síndrome; ou em pacientes que permanecem sem crises há pelo menos 10 anos e sem medicação epilética nos últimos 5 anos.¹

A epilepsia refratária ou fármaco-resistente define-se como uma epilepsia em que as crises persistem após abordagem com pelo menos dois esquemas terapêuticos antiepiléticos (AE) tolerados e adequados (em monoterapia ou terapêutica combinada).²

As displasias focais corticais (DFC) são malformações do desenvolvimento cortical cerebral caracterizadas por rutura da normal citoarquitetura do córtex cerebral. Associam-se frequentemente a formas de epilepsia refratárias, uma vez que estes tecidos displásicos contêm redes de neurónios dismórficos, altamente suscetíveis à excitação anormal. Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE) as DFC são classificadas em 3 tipos histopatológicos, cada um destes com vários subtipos (tabela 1).³⁻⁷ A taxa de prevalência das DFC é subestimada, consequência de manifestações clínicas subtis, e da difícil identificação das lesões em exames imagiológicos. O diagnóstico definitivo é obtido exclusivamente através da análise anátomo-patológica das peças ressecadas, por estes motivos há um subdiagnóstico das DFC na população.⁷

Tabela 1. Classificação das DFC segundo a ILAE.³⁻⁵

DFC tipo I (isolada)	IA: arquitetura cortical radial (vertical) anormal, semelhante aos estágios iniciais de desenvolvimento cortical.
	IB: laminação cortical tangencial anormal (horizontal).
	IC: arquitetura cortical radial e tangencial anormal (é uma combinação dos tipos IA e IB).
DFC tipo II (isolada)	IIA: neurónios dismórficos e citomegálicos, sem células-balão.
	IIB: neurónios dismórficos e citomegálicos, com células-balão.
DFC tipo III (associada a outras lesões e/ou alterações patológicas)	IIIA: anormalidades da laminação cortical no lobo temporal associadas a esclerose hipocampal.
	IIIB: anormalidades da laminação cortical adjacente a um tumor glial ou glioneuronal.
	IIIC: anormalidades da laminação cortical adjacente a uma malformação vascular.
	IIID: anormalidades da laminação cortical adjacente a qualquer outra lesão adquirida durante o início da vida (como lesão traumática, lesão isquémica ou encefalite).

Legenda: DFC- displasia focal cortical

A semiologia das convulsões é determinada pela localização anatómica da DFC. Outras manifestações clínicas associadas incluem atrasos no desenvolvimento, problemas comportamentais, distúrbios do espectro do autismo e défices neurológicos focais, estando dependentes não só do local, mas também do tamanho da lesão cortical. As primeiras convulsões aparecem frequentemente em idade precoce, mas podem iniciar em qualquer idade.⁴ Nas epilepsias por DFC refratárias ao tratamento médico, a ressecção cirúrgica das lesões é a principal alternativa de tratamento, possibilitando o controlo das convulsões.⁵⁻⁶ De salientar, que não existem AE específicos para o tratamento médico da epilepsia por DFC até à data.⁶

A Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE) é o exame imagiológico de eleição para detetar e avaliar as malformações corticais displásicas e veio reduzir a necessidade de submeter os doentes a exames invasivos pré-operatórios. Porém, numa quantidade significativa de casos a RM-CE não apresenta alterações, maioritariamente nos pacientes com DFC tipo I e em reduzido número no tipo II. Por esse motivo, uma RM-CE sem alterações,

não descarta a possibilidade de uma DFC, sendo necessário complementar o estudo através de outros exames complementares de diagnóstico.⁴⁻⁶

A análise multidisciplinar (neurocirurgia, neurologia e neurofisiologia) da anatomia tridimensional do doente, conseguida pela sobreposição dos vários exames de avaliação pré-operatória, é fundamental para um planeamento cirúrgico preciso.⁶

Este trabalho tem como objetivo relacionar o grau de remoção de displasia com o resultado cirúrgico na clínica da epilepsia.

Materiais e Métodos

Desenvolvemos um estudo retrospectivo onde foi avaliado o grau de remoção de DFC em doentes com epilepsia refratária submetidos a cirurgia no CHUC entre 1999 e 2019, acompanhados na consulta de epilepsia pós-cirúrgica por um período mínimo de 2 anos e com lesão identificada na RM-CE pré-cirúrgica, correlacionando este com o controlo das crises epiléticas. Para determinação do grau de remoção, foram usadas as RM-CE pré e pós operatórias, com análise volumétrica da lesão inicial e da lesão remanescente. Foram identificados os diferentes subtipos neuropatológicos de DFC nos espécimes analisados, com o intuito de verificar se esse será um fator com impacto no resultado da cirurgia. De forma a responder ao objetivo do estudo foi aplicada a Escala de outcome cirúrgico de Engel, disponível na figura 1, que permite classificar os doentes de acordo com o número de crises pós-cirurgia.⁸ A análise volumétrica da ressecção foi feita com recurso ao programa Brainlab Elements.

Definiram-se as seguintes variáveis para caracterização dos doentes:

- Demográficas: género e idade atual.
- Caracterização da doença: idade ao diagnóstico, idade no momento da cirurgia, tempo de epilepsia refratária e duração das crises em anos, presença de uma síndrome epilética, frequência de crises e utilização de terapêuticas paliativas.
- ECD: exames pré-cirúrgicos, presença de lesão visível na RM pré-cirúrgica, tipo RM realizada, utilização de métodos de estudo invasivos, exames intraoperatórios, exames pós-cirúrgicos, intervalo de tempo entre a cirurgia e a RM pós-cirúrgica e caracterização em ressecção completa ou incompleta com base na RM pós-operatória.
- Cirurgia: procedimento cirúrgico - topectomia, lesionectomia ou lobectomia temporal anterior com amigdaló-hipocampectomia (LTA + AH).
- Avaliação neuropatológica: caracterização do subtipo histopatológico com base na classificação da ILAE.
- Estado atual da doença: presença, tipo e frequência de crises pós-cirurgia (classificado pela escala de Engel).

Os dados clínicos e cirúrgicos foram analisados com recurso a estatística descritiva, comparativa e regressão logística multinomial, utilizando o “SPSS Statistics 27”. Um valor de probabilidade $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi analisada a relação

entre a percentagem de volume ressecado, a idade no momento da cirurgia, o tipo de DFC e o tempo de epilepsia refratária com o outcome obtido na escala de Engel.

Classe I. Livre de crises incapacitantes

- A. Completamente livre desde a cirurgia;
- B. Crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia;
- C. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas livre de crises incapacitantes por > 2 anos;
- D. Crises generalizadas com descontinuidade de AE apenas.

Classe II. Crises incapacitantes raras

- A. Inicialmente livre de crises incapacitantes, mas ainda apresenta raras crises;
- B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia;
- C. Crises incapacitantes ocasionais desde a cirurgia, mas crises raras nos últimos 2 anos.

Classe III. Melhora evidente

- A. Redução evidente das crises;
- B. Intervalos prolongados livres de crises somando mais de 50% do período de seguimento, mas inferior a 2 anos.

Classe IV. Sem melhora evidente

- A. Redução significativa das crises;
- B. Sem alteração evidenciada;
- C. Piora das crises.

Figura 1. Escala de Engel⁸ Legenda: AE- antiepiléticos.

Resultados

A amostra é constituída por 34 doentes, 21 dos quais do sexo feminino (62%), de idade atual média de $35 \pm 13,28$ anos, idade média ao diagnóstico $11 \pm 9,38$ anos ($n=27$) e idade média no momento da cirurgia (ICX) de $24 \pm 11,36$ anos, sendo que 10 doentes foram operados em idade pediátrica e 24 após os 18 anos. Os doentes tiveram em média crises durante $19 \pm 10,72$ anos ($n=24$), tendo 15 doentes crises de frequência diária, 2 semanais e 3 mensais. O tempo de epilepsia refratária (TER) médio foi de $13 \pm 9,41$ anos ($n=30$), sendo que 15 doentes apresentaram um TER inferior a 10 anos e outros 15 TER superior a 10 anos. Associadamente, 4 doentes tinham uma síndrome epilética, em todos eles síndrome de West. Os dados demográficos e de caracterização da doença encontram-se detalhados na tabela 2.

Os ECD realizados nas avaliações pré e pós cirúrgicas, assim como os intraoperatórios encontram-se descritos na tabela 3. Relativamente às localizações da lesão em 16 doentes verificou-se que era temporal e nos restantes 18 extra-temporal.

Quanto aos procedimentos cirúrgicos a maioria dos doentes foi submetido a lesionectomias (24) e uma minoria foi submetida a topectomias (3) e LTA+AH (7).

Foram verificados estados de mal pós-cirúrgicos em 2 doentes, várias crises no pós-operatório em outros 2 doentes (1 deles devido a uma coleção hemática). Foram também observadas perturbações psicóticas, declínio cognitivo, perturbações mnésicas, estados de ansiedade e depressão, afasia e anomia. Foi necessário recurso a tratamento paliativo em 7 doentes: 6 VNS e em 1 dieta cetogénica e DBS.

Verificou-se uma ressecção incompleta em 26 doentes e completa em 8 ($n=34$). Observou-se uma distribuição de percentagem de volume ressecado de inferior a 50% em 6 intervenções, entre 50 e 75% noutras 6, entre 75 e 90% em 11 e superior a 90% em 11.

A classificação neuropatológica distribuiu-se da seguinte forma: 3 doentes IA, 2 IB, 8 IIA, 14 IIB e 7 IIIB. O subtipo IIB foi o mais frequente. A amostra não contém os subtipos IC, IIIA, IIIC e IIID.

O tempo médio aproximado de seguimento pós-cirúrgico foi de $10 \pm 5,75$ anos ($n=33$). O tempo médio aproximado até nova avaliação por RM-CE após a cirurgia foi de $6 \pm 4,15$ meses ($n=27$).

O outcome cirúrgico com base na escala de Engel obteve a seguinte distribuição: 10 doentes foram classificados como IA (completamente livres de crises desde a cirurgia), 6 como IB (apenas crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia), 2 como IC (algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas livre de crises incapacitantes >2 anos), 1 como IIC (crises incapacitantes ocasionais desde a cirurgia, mas raras crises nos últimos 2 anos), 3

como IVA (redução significativa de crises), 8 como IVB (sem alteração evidenciada) e 4 como IVC (agravamento das crises).

Os resultados encontrados relativos ao outcome cirúrgico em função da percentagem de volume ressecado, ressecção completa versus incompleta, idade no momento cirúrgico, tempo de epilepsia refratária, tipo de DFC, localização da lesão e procedimento cirúrgico apresentam-se representados na tabela 4.

A regressão logística multinomial permitiu encontrar um $p < 0,05$ para a variável independente percentagem de volume ressecado ($p = 0,0017$), demonstrando uma correlação estatisticamente significativa com o outcome cirúrgico. Não se obteve uma correlação estatisticamente significativa entre o outcome cirúrgico e as variáveis ICX ($p = 0,728$), tipo de DFC ($p = 0,324$) e TER ($p = 0,698$).

Tabela 2. Dados demográficos e de caracterização da doença

GÉNERO n=34	
Masculino	13 Doentes
Feminino	21 Doentes
IDADE ATUAL n=34	
Média	35 ± 13,28 Anos
IDADE AO DIAGNÓSTICO n=27	
Média	11 ± 9,38 Anos
IDADE NO MOMENTO CIRÚRGICO n=34	
<18 Anos	10 Doentes
>18 Anos	24 Doentes
Média	24 ± 11,36 Anos
TEMPO DE EPILEPSIA REFRATÁRIA n=30	
<10 Anos	15 Doentes
>10 Anos	15 Doentes
Média	13 ± 9,41 Anos
DURAÇÃO DAS CRISES EM ANOS n=24	
Média	19 ± 10,72 Anos

Tabela 3. ECD realizados na avaliação dos doentes

ECD	PRÉ-CIRURGIA n=34	PÓS-CIRURGIA n=34
RM-CE	34	34
1. Das quais 3T	11	Não determinado
Vídeo-EEG/EEG	34	31
SPECT (ictal/interictal)	18	3
FDG-PET	11	0
TC-CE	11	17
Avaliação neuropsicológica	9	7
Exame invasivo	16	Não aplicável
ECD	INTRAOPERATÓRIOS n=34	
EcoG e/ou elétrodos profundos	23	

Legenda: ECD- exames complementares de diagnóstico, EcoG- eletrocorticograma, EEG- eletroencefalograma, FDG-PET- tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose, RM-CE- ressonância magnética crânio-encefálica, SPECT- tomografia computadorizada por emissão de fotão único, TC-CE- tomografia computadorizada crânio-encefálica

Tabela 4. Outcome cirúrgico em função da percentagem de volume ressecado, ressecção completa versus incompleta, idade no momento cirúrgico, tempo de epilepsia refratária, tipo de DFC, localização da lesão e procedimento cirúrgico.

ENGEL	IA	IB	IC	IIC	IVA	IVB	IVC	I/II	III/IV
%VOLUME RESSECADO									
<50% n=6	1	0	0	0	0	4	1	16,7%	83,3%
50-75% n=6	0	1	1	0	2	1	1	33,3%	66,7%
75-90% n=11	4	2	1	0	0	2	2	63,6%	36,4%
>90% n=11	5	3	0	1	1	1	0	81,8%	18,2%
RESSECÇÃO									
Completa n=8	5	2	0	1	0	0	0	100%	0%
Incompleta n=26	5	4	2	0	3	8	4	42,3%	57,7%
ICX									
<18 Anos n=10	1	3	2	0	1	2	1	60%	40%
>18 Anos n=24	9	3	0	1	2	6	3	54,2%	45,8%
TER									
<10 Anos n=15	5	3	1	1	1	3	1	66,7%	33,3%
>10 Anos n=15	3	1	1	0	2	5	3	33,3%	66,7%
TIPO DFC									
IA n=3	1	0	0	0	0	1	1	33,3%	66,7%
IB n=2	1	0	0	0	0	0	1	50%	50%
IIA n=8	1	1	1	0	1	3	1	37,5%	62,5%
IIB n=14	4	4	0	0	2	4	0	57,1%	42,8%
IIIB n=7	3	1	1	1	0	0	1	85,7%	14,3%
LOCALIZAÇÃO LESÃO									
Temporal n=16	6	1	2	1	0	3	3	62,5%	37,5%
Extra-temporal n=18	4	5	0	0	3	5	1	50%	50%
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO									
LTA + AH n=7	3	1	2	1	0	0	0	100%	0%
Lesionectomia n=24	7	5	0	0	3	6	3	50%	50%
Topectomia n=3	0	0	0	0	0	2	1	0%	100%
TOTAL									
Doentes operados n=34	10	6	2	1	3	8	4	55,9%	44,1%

Legenda: DFC- displasia focal cortical, ICX- idade no momento cirúrgico, LTA + AH- lobectomia temporal anterior com amigdaló-hipocampectomia, TER- tempo de epilepsia refratária.

Discussão

As DFC são malformações que surgem durante o desenvolvimento cortical, associadas a uma citoarquitetura anormal do córtex cerebral altamente suscetível à excitação neuronal, estando por esse motivo altamente associadas a epilepsias intratáveis do ponto de vista médico.³⁻⁷ A melhor opção terapêutica para os doentes com epilepsia refratária por DFC é a cirurgia ressectiva.⁵⁻⁶ As intervenções cirúrgicas passam pela remoção do tecido cerebral onde o foco epileptogénico se localiza ou pela ressecção da lesão responsável pelas crises. Poderá também recorrer-se a técnicas funcionais que se baseiam na interrupção das redes epileptogénicas, designadas por cirurgias desconectivas.⁹ Neste estudo focámo-nos apenas em cirurgias ressectivas. Cada intervenção cirúrgica é planeada de acordo com o caso, recorrendo-se ao ajuste das técnicas utilizadas.^{5-6,9-13} As técnicas de ressecção podem ser lesionectomias, lobectomias ou topectomias, dependendo da localização e extensão da lesão identificada.⁹⁻¹³ Sendo o intuito desta intervenção curativo, objetiva-se uma remoção completa das lesões associadas à semiologia clínica. Para atingir esse objetivo, a avaliação pré-cirúrgica tem de reunir as melhores condições possíveis.^{5-6,9-13}

A RM-CE é o exame de neuroimagem que melhor permite visualizar as ténues alterações imagiológicas presentes nos doentes com DFC porém, individualmente, tem uma baixa força diagnóstica. Uma grande percentagem de doentes com diagnóstico histológico de DFC têm uma RM-CE pré-cirúrgica que não evidencia alterações compatíveis com esta patologia, assim como se verifica que quando identificadas na realidade as lesões podem estar numa área superior à realmente observada. De modo a obter um estudo minucioso e complementado, os doentes são submetidos a exames de imagem funcionais nomeadamente tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e exames eletrofisiológicos como o vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG).⁴⁻⁶ Avaliações neuropsicológicas permitem assegurar a função após a cirurgia de ressecção. É ainda importante a realização de uma história clínica detalhada com descrição da semiologia ictal.^{4-6,9,14} A concordância entre localização nos ECD, semiologia e clínica permite uma identificação da lesão mais segura e um possível outcome cirúrgico superior.⁴⁻⁶

É idealmente realizada uma RM-CE de alto campo 3 tesla, em que as alterações visíveis podem incluir variações subtis no tamanho e forma dos girus; espessamento cortical; perda de diferenciação cortico-subcortical; hipersinal do córtex em uma ou todas as sequências e o aumento do sinal da substância branca em T2/recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR); hipointensidade cortical em T1; e hipersinal com extensão da superfície cortical ao ventrículo, denominado “sinal transmântico”.^{4-7,15} Na DFC tipo I é visualizado um suave hipersinal da substância branca em imagens T2/FLAIR e uma perda de diferenciação cortico-

subcortical em T1³⁻⁴. O tipo II associa-se, por seu turno, a um maior espessamento cortical e é no seu subtipo IIB que encontramos, quase exclusivamente, o “sinal transmântico”, girus e sulcos anormais e por vezes, alargamentos do espaço subaracnoideu, que apontam para a lesão displásica. O espessamento cortical e a perda de diferenciação cortico-subcortical são sobretudo características dos tipos de DFC isolada, I e II, raramente encontradas no tipo III.³⁻

5

As DFC expressam hipocaptção focal na FDG-PET e hiperperfusão na SPECT ictal – requerendo que a semiologia clínica seja confirmada por vídeo-EEG.⁴⁻⁶ Nos casos em que os estudos não-invasivos são inconclusivos e existe uma alta suspeita de DFC, podemos recorrer a métodos de estudo invasivos pré-operatórios. O EEG-invasivo (cortical) e o stereo-EEG (subcortical) permitem identificar lesões que não eram antes visíveis e recuperar doentes para cirurgia de intenção curativa.^{5-6,9,14}

No momento cirúrgico são utilizados auxiliares como a neuronavegação e o eletrocorticograma (EcoG) para uma delimitação da zona displásica mais precisa.⁹⁻¹⁴ Os tecidos ressecados são analisados histopatologicamente, permitindo classificar a DFC e saber se as margens cirúrgicas são livres.¹¹ Os exames intraoperatórios e pós-operatórios são essenciais para complementar o estudo pré-operatório e obter uma ressecção o mais completa possível e na ponderação da necessidade de uma segunda abordagem.¹⁰⁻¹³ As complicações frequentemente associadas à cirurgia ressectiva são a fuga de líquido cefalorraquidiano, meningite, hematoma intracraniano e hidrocefalia.¹⁴

Nos casos não elegíveis para tratamento cirúrgico curativo, podemos propor outros tratamentos que se baseiam na neuromodulação ou em cirurgias desconectivas: estimulação cerebral profunda (DBS), sobretudo para focos localizados no lobo temporal; estimulação do nervo vago (VNS); calosotomia, sobretudo nas epilepsias com crises em “drop attack”; e ressecções subpiaais múltiplas.^{6,14,16-18} Além destas opções existem outros tratamentos médicos em investigação: inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos (m-TOR), dieta cetogénica e novos AE não previamente utilizados.^{4,6}

O fluxograma (Figura 2) representa o algoritmo das metodologias diagnósticas e das abordagens terapêuticas em pacientes com DFC utilizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

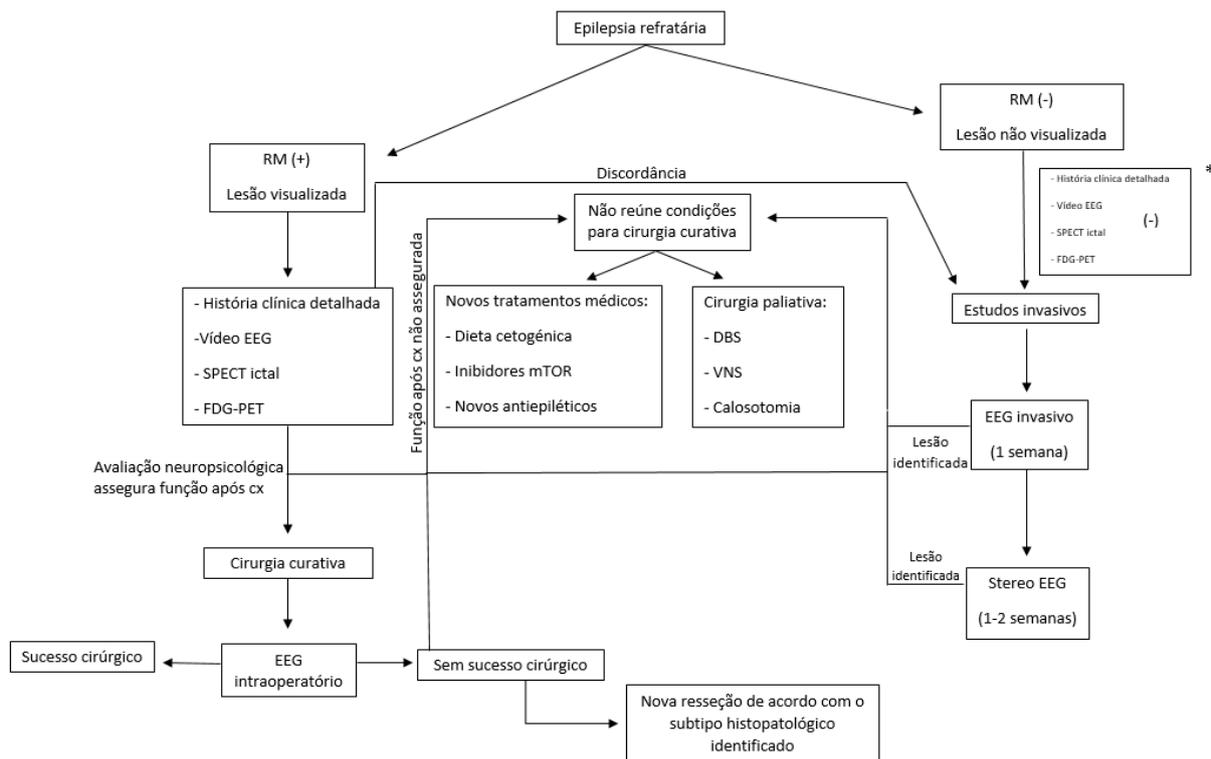


Figura 2. Algoritmo das metodologias diagnósticas e das abordagens terapêuticas em pacientes com DFC utilizado no CHUC. Legenda: cx- cirurgia, DBS- estimulação cerebral profunda, EEG- eletroencefalograma, FDG-PET- tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose, mTOR- alvo da rapamicina nos mamíferos, SPECT- tomografia computadorizada por emissão de fóton único, VNS- estimulação do nervo vago, (-) – negativo. * no caso de uma RM (-) mas uma restante avaliação pré-cirúrgica concordante, o esquema segue pelo caminho à esquerda da RM (+).

O mau prognóstico nas cirurgias das DFC deve-se em grande parte à dificuldade existente na identificação completa da lesão na avaliação pré-cirúrgica. O facto de as convulsões poderem ter origem num ponto tanto central como periférico das DFC, enfatiza a importância de uma ressecção completa. A acessibilidade cirúrgica à zona de lesão é também uma condicionante do resultado obtido. Importa ainda referir que as lesões/focos podem coincidir com áreas funcionais, limitando a remoção e o resultado obtido. Outros fatores que podem influenciar o prognóstico são a idade de diagnóstico, o intervalo de tempo entre este e a cirurgia, a idade no momento da cirurgia, o subtipo histopatológico da DFC e a localização da lesão.^{5-6,10-13} Estudos indicam que mesmo doentes com alterações iniciais da RM-CE que são submetidos a cirurgia para a epilepsia por DFC têm outcomes cirúrgicos piores do que doentes submetidos a cirurgia no contexto de outras epilepsias por lesão focal.^{5,13}

Neste estudo analisámos o outcome cirúrgico de um grupo de doentes submetidos a cirurgia de ressecção por epilepsia refratária com diagnóstico histopatológico de DFC. Este grupo de doentes não foi previamente estudado nesta vertente, no nosso centro. No total de doentes

operados a generalidade apresenta uma melhoria clínica no seguimento pós-operatório (55,9%).

A percentagem de volume de lesão ressecado apresentou uma relação estatisticamente significativa com o outcome na escala de Engel ($p=0,017$). A regressão logística multinomial demonstrou que uma maior percentagem de ressecção se associa a um melhor resultado na escala de Engel, com a classificação da escala agrupada em I-II e III-IV. Verificámos que a uma maior percentagem de volume de lesão ressecado corresponde uma melhor resposta cirúrgica, com uma maioria dos doentes com remoção superior a 90% (81,8%) a apresentar uma classificação de Engel entre I e II (livres ou com raras crises incapacitantes). A tendência do grupo analisado foi de uma subida consecutiva na escala de outcome cirúrgico com o aumento da percentagem de lesão ressecada. Nesta amostra foi considerado uma ressecção completa para percentagens de remoção superior a 90%. Todas as ressecções completas se associaram a um bom outcome. Por outro lado, as ressecções incompletas apresentaram um mau resultado cirúrgico com apenas 42,3% dos doentes a apresentar uma melhoria clínica, estando a maioria classificada como IV na escala de Engel (melhoria não evidente da clínica).

Os valores de outcome negativo (Engel IV) obtidos para ressecções incompletas (57,7%) e para percentagens de volume ressecado inferior a 50% (83,3%) ou entre 50 e 75% (66,7%), levantam a hipótese de não existir uma vantagem em avançar para um tratamento cirúrgico nos casos em que não é possível obter uma remoção superior a 75% da lesão ou até mesmo uma ressecção considerada completa, isto é superior a 90%. Inclusive, 4 doentes submetidos a ressecção incompleta apresentaram um agravamento das crises (classe IVC de Engel), um para um volume inferior a 50%, outro entre 50 e 75% e ainda dois com remoção entre 75-90%. Ainda assim, uma ressecção entre 75 a 90% do volume atingiu uma melhoria para 63,6% da população estudada.

A idade dos doentes no momento da cirurgia, o tempo de epilepsia refratária e o tipo histológico de DFC não apresentaram uma relação estatisticamente significativa com o resultado cirúrgico.

Quanto ao tempo de epilepsia refratária, embora este não se tenha revelado estatisticamente significativo, verificamos na tabela 4 uma clara diferença entre o resultado clínico nos doentes com uma epilepsia refratária ao tratamento médico por inferior ou superior a 10 anos. Um TER inferior a 10 anos alcançou uma classificação de melhor resposta clínica à cirurgia.

O tipo histológico IIIB (DFC associada a tumores gliais ou glioneuronais) foi o que revelou uma maior percentagem de resultado cirúrgico favorável. Os subtipos I nesta amostra apresentaram um baixo outcome cirúrgico e com um resultado ligeiramente superior encontramos os subtipos II.

A localização da lesão, temporal ou extra-temporal, não demonstra alterações relevantes no desfecho obtido. Por sua vez, o tipo de procedimento cirúrgico realizado revela distintos resultados: as topectomias revelaram-se na sua totalidade insuficientes na melhoria das crises, as LTA + AH exprimiram uma melhoria clínica na totalidade dos doentes e as lesionectomias não propenderam para nenhuma das classificações de Engel (50% com melhoria e 50% sem melhoria).

Uma meta-análise, publicada em 2022, demonstrou um outcome favorável nos doentes com diagnóstico de DFC e uma lesão visível na RM-CE em 70% destes, com classe de Engel IA (completamente livre de crises) em 67% da amostra, revelando ainda que esta percentagem será superior em estudos apenas com lesões visíveis na RM-CE do que naqueles em que a lesão não era visível na imagiologia prévia à cirurgia.¹⁹ Uma meta-análise de 2012, revela uma proporção de doentes com diagnóstico de DFC a atingir a classe I de Engel de 55,8 ±16,2%.²⁰ Outros artigos relataram também elevadas taxas de outcome cirúrgico favorável: 66% dos doentes livres de crises e 10,6% com uma redução superior a 90% das crises²¹; 53% classificados na Classe I de Engel²²; 76% livres de crises na última avaliação e 47% desses livres de crises desde a cirurgia¹²; 72% livres de crises¹⁰. Comparativamente com a literatura, a amostra do nosso centro revela um semelhante outcome cirúrgico, estando ainda assim no limite inferior dos valores relatados.

Confirma-se na literatura que a ressecção completa é o fator major preditivo do prognóstico cirúrgico.^{5,11,13,19-23} Um estudo afirma que 60-70% dos doentes com remoção completa ficaram livres de crises, enquanto nos doentes com ressecção incompleta isso apenas se verificou para 14-22%.¹³ Noutro estudo 63% dos doentes que beneficiaram de uma remoção completa ficaram livres de crises e somente 14% dos doentes com ressecção incompleta atingiram este objetivo. Está também relatado que a possibilidade de atingir um controlo das crises é cerca de 6 vezes superior em ressecções completas.²² Um estudo de outcome a longo prazo objetivou que 92% dos doentes com remoção total e 43% dos doentes com ressecção incompleta ficaram livres de crises.¹¹ Estes estudos corroboram o resultado obtido no nosso centro.

Uma meta-análise demonstrou que não existe uma diferença considerável no outcome entre estudos onde a cirurgia foi realizada adultos e crianças, apenas em crianças ou apenas em adultos¹⁹ Outros estudos também não evidenciaram um melhor resultado cirúrgico associado a uma idade de intervenção mais precoce.²⁰⁻²² Por outro lado, um estudo mais antigo revela existir uma relação entre a idade no momento cirúrgico e o outcome.¹⁰

Um artigo afirma que o intervalo de tempo entre o diagnóstico de epilepsia e a referência para tratamento cirúrgico é em média 20 anos e outro refere um intervalo de 15-20 anos entre o

diagnóstico e a cirurgia.^{19,24} A idade ao diagnóstico e a duração da epilepsia não foram identificadas como fatores preditores do outcome cirúrgico por alguns estudos.²¹⁻²² Uma relação positiva entre uma idade de diagnóstico mais tardia e o outcome foi relatada.¹³

Vários artigos descrevem uma relação entre o subtipo histopatológico da DFC e o outcome cirúrgico obtido.^{10,13,20-23} Dois artigos apresentam uma relação entre a gravidade da patologia e o resultado da cirurgia, afirmando que uma maior gravidade está associada a uma melhor outcome, atribuindo a responsabilidade desta relação ao facto de patologia mais severa ser mais facilmente detetada por estar mais confinada a uma área e apresentar maior atividade epileptogénica.^{5,22} Outro estudo refere que o tipo histológico não influenciou o declínio dos resultados cirúrgicos obtidos no controlo das crises ao longo dos anos.¹² Uma meta-análise verificou que estudos relacionados apenas a um tipo histológico de DFC obtiveram uma maior percentagem de melhoria clínica do que os referentes a mais que um, este facto pode portanto condicionar a percentagem de doentes que obtivemos classificados em classe de Engel I/II.¹⁹ Os estudos dividem-se quanto ao subtipo associado ao melhor resultado: na DFC isolada o tipo II apresenta melhor outcome, relatando como causas o facto de uma maior percentagem deste ser detetado nas RM-CE e o facto de normalmente a lesão estar mais circunscrita, enquanto no tipo I as lesões apresentam uma baixa taxa de deteção por RM-CE ou vão além do visualizado imagiologicamente pois são mais difusas²¹⁻²³, na DFC associada a outras lesões (III) quando comparada com a isolada, obtém um melhor outcome.^{13,22} No nosso estudo verificámos melhor outcome para o subtipo IIIB, o único da categoria III representado na nossa amostra.

Um melhor outcome tem vindo a ser descrito associado às DFC com afeção do lobo temporal comparativamente a localizações extra-temporais, o que não verificámos na nossa série.^{13,19-20,23-24} Existem também estudos que não encontram uma relação significativa entre a localização da lesão e o outcome, como no nosso caso.^{10,22} Uma meta-análise coloca a possibilidade de uma numerosa parte das DFC temporais serem abordadas por lobectomia, aumentando a probabilidade de uma ressecção completa comparativamente a uma lesionectomia, dando a ideia de que uma lobectomia está associada a um melhor outcome comparativamente a uma lesionectomia e de que a casuística de um melhor resultado para DFC temporais esteja relacionado com o procedimento cirúrgico utilizado na maioria das abordagens.¹⁹

Um estudo de caso vem realçar a necessidade de relatar estados convulsivos pós-operatórios precoces e entender as suas causas e o seu impacto no outcome cirúrgico a longo prazo. No caso descrito, o doente apresentou estado de mal convulsivo durante aproximadamente 2 semanas após a cirurgia, com necessidade de ser mantido sobre anestesia durante este

período, acabou por ter alta 1 mês após a cirurgia sem défices físicos ou neurológicos e 19 meses após a cirurgia foi classificado como Engel IB. As razões que levaram a este estado de mal epilético permanecem dúbias, mas foi formulada a hipótese de que a remoção do córtex displásico tenha ativado redes epiléticas em áreas que apresentavam predisposição mas se encontravam adormecidas. Outras possíveis causas mais frequentes foram descartadas.²⁵ É de grande interesse realizar estudos destes casos que permitam no futuro fazer o planeamento cirúrgico que tem em consideração estes acontecimentos, nos casos em que apenas a ressecção incompleta é possível. Contudo, a ressecção completa, se possível, é sempre a melhor opção.

A avaliação pré e pós-cirúrgica manifesta-se bastante heterogénea entre os doentes deste estudo, realçando a necessidade que existe de uniformizar a avaliação e seguimento dos doentes no futuro, tanto para um melhor resultado cirúrgico como para uma maior qualidade dos dados clínicos disponíveis para estudo.

A ponderação de terapêutica cirúrgica nos doentes com epilepsia refratária por DFC carece de uma maior reflexão quando a ressecção se revela possivelmente incompleta à priori, seja por interferência com áreas eloquentes, difícil acesso cirúrgico ou porque a avaliação pré-cirúrgica se revela dúbia e/ou insuficiente. Porém, este último ponto é aquele que podemos trabalhar e melhorar. Além do já mencionado, o uso preferencial de RM de alto campo 3T para estes doentes permitirá uma melhor visualização das alterações típicas desta patologia constituídas por pequenos detalhes, dificilmente perceptíveis em RM 1.5T.

Há potencial nas RM-CE 7T, descrito num estudo do ano de 2022. Este englobou doentes com epilepsia focal refratária com e sem lesões suspeitas em RM-CE 3T na avaliação pré-cirúrgica e concluiu que a RM-CE 7T detetou novas lesões em mais de um terço dos doentes que não apresentavam alterações na RM 3T, confirmou e melhorou a caracterização das lesões em um terço dos doentes com lesão suspeita na RM-CE 3T e excluiu uma lesão nos remanescentes dois terços.²⁵ Estas evidências indicam que podemos beneficiar do uso das RM-CE 7T em casos de imagem dúbia ou de imagem negativa para lesão ao invés do uso de exames invasivos. Assim como possibilitar a oferta de uma terapêutica curativa cirúrgica nos casos em que se verifica a lesão ou levar à suspensão da hipótese cirúrgica nos casos em que não se objetiva lesão, evitando a necessidade de submeter os doentes a uma cirurgia com baixa probabilidade de um bom resultado.

Foram encontradas limitações na recolha e interpretação dos dados retrospectivos, por existir uma falta de homogeneidade no seu registo e na obtenção da imagiologia, não tendo sido possível obter dados completos em todas as variáveis nos doentes. Outra limitação deste estudo prende-se com o facto de o nosso outcome cirúrgico ter por base apenas a Escala de

Engel que apenas objetiva a melhoria das crises, não representando outros parâmetros com relevância para esta caracterização. O tamanho da amostra e a sua heterogeneidade, também se apresentaram como uma limitação na análise dos dados.

Conclusão

O nosso estudo demonstra que a cirurgia de ressecção tem uma taxa de sucesso no controlo das crises epiléticas favorável em doentes com epilepsia refratária por DFC. Encontrámos resultados cirúrgicos consideravelmente distintos com base na idade no momento da cirurgia, no tempo de epilepsia refratária, no tipo anátomo-patológico de DFC e no procedimento cirúrgico realizado. O fator determinante major para um outcome favorável foi uma elevada percentagem de lesão ressecada (superior a 90%) ou uma remoção completa.

Referências

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.
3. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):158-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21219302; PMCID: PMC3058866.
4. Crino PB. Focal Cortical Dysplasia. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):201-8. doi: 10.1055/s-0035-1552617. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26060899; PMCID: PMC6413691.
5. Lee SK, Kim DW. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery. *J Epilepsy Res*. 2013 Dec 30;3(2):43-7. doi: 10.14581/jer.13009. PMID: 24649472; PMCID: PMC3952251.
6. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, Krsek P, Kahane P, Tassi L, Melani F, Polster T, Andre VM, Cepeda C, Krueger DA, Cross JH, Spreafico R, Cosottini M, Gotman J, Chassoux F, Ryvlin P, Bartolomei F, Bernasconi A, Stefan H, Miller I, Devaux B, Najm I, Giordano F, Vonck K, Barba C, Blumcke I. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1669-86. doi: 10.1111/epi.13200. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26434565.
7. Teotónio R, Bento C, Sales F. Displasia Focal Cortical, uma causa potencialmente tratável de epilepsia refratária. *Sinapse*. 2012 Nov;39-44.
8. Engel JJ, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1993:609-621

9. Schulze-Bonhage A, Zentner J. The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 2;111(18):313-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0313. PMID: 24861650; PMCID: PMC4038043
10. Kral T, Clusmann H, Blümcke I, Fimmers R, Ostertun B, Kurthen M, Schramm J. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Feb;74(2):183-8. doi: 10.1136/jnnp.74.2.183. PMID: 12531945; PMCID: PMC1738295.
11. Cohen-Gadol AA, Ozduman K, Bronen RA, Kim JH, Spencer DD. Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg.* 2004 Jul;101(1):55-65. doi: 10.3171/jns.2004.101.1.0055. PMID: 15255252.
12. Kral T, von Lehe M, Podlogar M, Clusmann H, Süßmann P, Kurthen M, Becker A, Urbach H, Schramm J. Focal cortical dysplasia: long term seizure outcome after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Aug;78(8):853-6. doi: 10.1136/jnnp.2006.105361. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17287239; PMCID: PMC2117728.
13. Choi SA, Kim KJ. The Surgical and Cognitive Outcomes of Focal Cortical Dysplasia. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019 May;62(3):321-327. doi: 10.3340/jkns.2019.0005. Epub 2019 May 1. PMID: 31085958; PMCID: PMC6514316.
14. Kral T, Clusmann H, Urbach J, Schramm J, Elger CE, Kurthen M, Grunwald T. Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm). *Zentralbl Neurochir.* 2002;63(3):106-10. doi: 10.1055/s-2002-35826. PMID: 12457335.
15. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2018 Aug;31(4):371-378. doi: 10.1097/WCO.0000000000000568. PMID: 29782369
16. Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2018 Feb;59(2):273-290. doi: 10.1111/epi.13964. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29218702.
17. Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, Sokolov A, Jehi L. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):1038-1047. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00300-8. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7. PMID: 34710360.
18. Tripathi M, Maskara P, Rangan VS, Mohindra S, De Salles AAF, Kumar N. Radiosurgical Corpus Callosotomy: A Review of Literature. *World Neurosurg.* 2021 Jan;145:323-333. doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.205. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891831.
19. Willard A, Antonic-Baker A, Chen Z, O'Brien TJ, Kwan P, Perucca P. Seizure Outcome After Surgery for MRI-Diagnosed Focal Cortical Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2022 Jan 18;98(3):e236-e248. doi: 10.1212/WNL.0000000000013066. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34893558.

20. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg.* 2012 May;116(5):1035-41. doi: 10.3171/2012.1.JNS111105. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22324422.
21. Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, Vadapalli R, Sudhakar P, Madigubba S, Panigrahi M. Focal Cortical Dysplasia and Refractory Epilepsy: Role of Multimodality Imaging and Outcome of Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 May;40(5):892-898. doi: 10.3174/ajnr.A6041. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31000525; PMCID: PMC7053892.
22. Choi SA, Kim SY, Kim H, Kim WJ, Kim H, Hwang H, Choi JE, Lim BC, Chae JH, Chong S, Lee JY, Phi JH, Kim SK, Wang KC, Kim KJ. Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2018 Jan;139:54-59. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.11.012. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29197666.
23. Oluigbo CO, Wang J, Whitehead MT, Magge S, Myseros JS, Yaun A, Depositario-Cabacar D, Gaillard WD, Keating R. The influence of lesion volume, perilesion resection volume, and completeness of resection on seizure outcome after resective epilepsy surgery for cortical dysplasia in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Jun;15(6):644-50. doi: 10.3171/2014.10.PEDS14282. Epub 2015 Mar 13. PMID: 26030332.
24. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol.* 2020 Feb;20(1):4-14. doi: 10.1136/practneurol-2019-002192. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420415.
25. Villani F, Pelliccia V, Didato G, Tringali G, Deleo F, Garbelli R, Rossini L, Spreafico R. Early post-operative convulsive status epilepticus in a patient with drug-refractory temporal lobe epilepsy and type I focal cortical dysplasia. *Seizure.* 2014 May;23(5):399-401. doi: 10.1016/j.seizure.2014.01.006. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24508401.
26. Bubrick EJ, Gholipour T, Hibert M, Cosgrove GR, Stufflebeam SM, Young GS. 7T versus 3T MRI in the presurgical evaluation of patients with drug-resistant epilepsy. *J Neuroimaging.* 2022 Mar;32(2):292-299. doi: 10.1111/jon.12958. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34964194.