

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

MARILIA ROSA ABTIBOL BERNARDINO

**Epilepsia como manifestação de tumor cerebral na infância e adolescência:
características e desfechos clínicos**

Ribeirão Preto - SP

2015

MARILIA ROSA ABTIBOL BERNARDINO

**Epilepsia como manifestação de tumor cerebral na infância e adolescência:
características e desfechos clínicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação, Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Neurologia.

Área de Concentração: Neurologia do Desenvolvimento e Neurofisiologia Clínica

Subárea: Neurologia Infantil

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carolina Araújo Rodrigues Funayama

Ribeirão Preto - SP

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Bernardino, Marília Rosa Abtibol

Epilepsia como manifestação de tumor cerebral na infância e adolescência: características e desfechos clínicos. Ribeirão Preto, 2015.

46 f.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade de São Paulo, 2015.

Área de concentração: Neurologia do Desenvolvimento

Subárea: Neurologia Infantil

Orientadora: Funayama, Carolina Araújo Rodrigues

1. Tumores cerebrais. 2. Epilepsia. 3. Criança e Adolescente. 4. Neurocirurgia. 5. Seguimento

Nome: BERNARDINO, Marília Rosa Abtibol

Título: Epilepsia como manifestação de tumor cerebral na infância e adolescência: características e desfechos clínicos.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto/USP para obtenção do título
de Mestre em Neurologia.

Área de concentração: Neurologia do Desenvolvimento

Subárea: Neurologia Infantil

Orientadora: FUNAYAMA, Carolina Araújo Rodrigues

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Hélio Bernardino que, ao transcender o significado da palavra presença, me proporcionou todo apoio, incentivo e força para superar desafios e fronteiras.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, o criador, fonte de toda vida e ciência;

Ao meu marido Hélio pelo companheirismo, apoio e amor;

Aos meus pais, Sildomar e Maria José, pelo zelo empregado em minha educação;

À minha orientadora Dra. Carolina Funayama, por me recepcionar no fascinante mundo da Neurologia Infantil, com toda a sua generosidade em compartilhar conhecimentos e experiência;

À Dra. Ana Paula Hamad, pelo incentivo a progredir e por suas lições que vão além do universo científico;

À equipe do CIREP, pelo apoio na execução do projeto;

Aos meus colegas de residência e ao corpo clínico da Neurologia Infantil, pela jornada compartilhando alegrias, tristezas, anseios e crescimento;

Às residentes Huria Monturil (Patologia) e Nathália Calixto (Neurorradiologia) pela colaboração com o trabalho;

Aos funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento;

Aos amigos que Ribeirão Preto me presenteou, que me deram apoio para superar a situação de estar longe da família, sendo flores no meu caminho de resiliência.

“O sucesso, como a felicidade, não pode ser perseguido; deve acontecer, e só tem lugar como efeito colateral de uma dedicação pessoal a uma causa maior que a pessoa, ou como subproduto da rendição pessoal a outro ser.”

Viktor Emil Frankl

RESUMO

BERNARDINO, M. R. A. **Epilepsia como manifestação de tumor cerebral na infância e adolescência: características e desfechos clínicos.** 2015. 46 f. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

A epilepsia associada a tumor cerebral é uma condição debilitante, causadora de importante prejuízo sobre a qualidade de vida dos que sofrem desta condição. Relacionada à grande refratariedade ao tratamento medicamentoso, tanto a epilepsia quanto o uso de drogas antiepilépticas (DAEs) predis põem à deterioração das funções cognitivas. Em casos raros, a epilepsia secundária a tumor cerebral pode ser devastadora, aumentando os riscos de morte súbita. Buscando auxiliar a tomada de decisões e enfatizando os benefícios de uma discussão ampla entre equipes de oncologia, neurologia infantil, epilepsia e neurocirurgia, este trabalho objetiva descrever as características clínicas gerais, eletroencefalográficas, histopatológicas dos pacientes, verificar o impacto do tratamento cirúrgico sobre a epilepsia quanto ao desfecho clínico relacionado ao controle das crises, comparar os resultados da avaliação cognitiva nos períodos pré e pós-operatórios e descrever a ocorrência de complicações cirúrgicas intra-operatórias, pós-operatórias e óbitos. Trata-se de estudo observacional transversal retrospectivo, por revisão de prontuários de pacientes com idade inferior a 19 anos quando submetidos à cirurgia para tratamento de epilepsia refratária secundária a tumores cerebrais entre 1996 e 2013, pela equipe do Centro de Cirurgia de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Para análise dos desfechos quanto à incidência de crises, utilizou-se a classificação de Engel, adaptada para uso após o primeiro ano da cirurgia. Procedeu-se à análise descritiva dos dados. Foram incluídas 27 crianças, com média de 6,0 anos (3 meses a 15,8 anos) no início dos sintomas. O intervalo entre o início das crises epilépticas e o diagnóstico do tumor foi de 3,6 anos (um mês a 14,5 anos). A média da quantidade de drogas antiepilépticas (DAEs) utilizadas antes da cirurgia foi 3,6. A média da idade no diagnóstico do tumor cerebral foi 9,7 anos (10 meses a 16,8 anos). A localização do tumor foi lobo temporal em 59,2%, sendo ganglioglioma e DNET os mais frequentes, em igual proporção, 33,3%. Envolvimento de área eloquente ocorreu em 18,5%. A vídeo-monitorização eletrográfica evidenciou descargas focais na área tumoral em 85,2%. O intervalo entre o diagnóstico tumoral e a realização da cirurgia foi de 1,5 anos (dias a 7 anos). A média de idade dos pacientes no momento da cirurgia foi 11,3 anos (3 a 17, 4 anos). A ressecção tumoral foi completa em 88,8% dos pacientes. Complicação pós-cirúrgica, osteomielite, ocorreu em 1 (3,7%). Um paciente (3,7%) com oligodendroglioma anaplásico foi a óbito após 2 anos da cirurgia. Os desfechos clínicos relacionados ao controle de crises dos pacientes submetidos à cirurgia foram satisfatórios, com Engel I correspondendo a 92,6% no primeiro ano pós-operatório. Apenas 14,8% apresentaram Engel III – IV durante todo o período de seguimento. A média do tempo para retirada das DAEs após a cirurgia foi de 3,2 anos (1,7 a 7 anos). Alterações neurológicas após a cirurgia ocorreram em 18,5%, sendo os déficits neurológicos focais transitórios. Evoluíram com melhora do perfil intelectual 31,3%,

inalterado 50% e piora 18,7%. A cirurgia para tratamento da epilepsia secundária a tumor cerebral evidenciou-se uma modalidade terapêutica potencialmente curativa e segura, portanto, o diagnóstico tumoral não pode ser postergado.

Palavras-chave: 1. Tumores cerebrais. 2. Epilepsia. 3. Criança e Adolescente 4. Neurocirurgia
5. Seguimento

ABSTRACT

BERNARDINO, M. R. A. **Epilepsy as a sign of brain tumor in the childhood and adolescence: features and outcome.** 2015. 46 f. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

Tumor-associated epilepsy is a debilitating condition causing injury to the quality of life of those who suffer from a brain tumor. It has been shown to have a greater refractivity to antiepileptic drug therapy. Both epilepsy and the use of antiepileptic drugs have a predisposition to the deterioration of cognitive functions. In rare cases tumor-associated epilepsy can be devastating, increasing the risk of sudden death. Seeking help with decision-making and emphasizing the benefits of a broad discussion among oncology teams, child neurology, epilepsy and neurosurgery, this paper describes the general, clinical, electroencephalographic, and histopathological patient characteristics, verifies the impact of surgical treatment of epilepsy as the clinical outcome related to the control of seizures, compares the result of cognitive assessment in the pre to the postoperative and describes the occurrence of intraoperative surgical complications and postoperative deaths. It is a retrospective cross-sectional observational study, by review of medical records of patients under the age of 19 who underwent surgery to treat tumor-associated epilepsy between 1996 and 2013, by the Epilepsy Surgery Center of the Hospital of School of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo University. For analysis of outcomes in the incidence of crises, the Engel classification was used and adapted for use after the first year of surgery. It was used with the descriptive analysis of the data. Twenty seven children were included, with a mean of 6.0 years (3 months to 15.8 years) at the beginning of symptoms. The interval between the onset of seizures and the diagnosis of the tumor was 3.6 years (1 month to 14.5 years). The average number of antiepileptic drugs (AEDs) used before surgery was 3.6. The average age at diagnosis of brain tumor was 9.7 years (10 months to 16.8 years). The tumor site was the temporal lobe in 59.2% of patients and ganglioglioma and DNET were the most common, in equal proportion, 33.3%. Eloquent area of involvement occurred in 18.5%. The electrographic video monitoring showed focal discharges at the tumor site in 85.2% of patients. The interval between tumor diagnosis and the surgery was 1.5 years (days to 7 years). The average patient age at surgery was 11.3 years (3-17, 4 years). Tumor resection was complete in 88.8% of patients. Post-surgical complication, osteomyelitis, occurred in 1 (3.7%) of patients. Only one patient (3,7%) had anaplastic oligodendroglioma and dead two years after surgery. Clinical outcomes related to the control of seizures in patients undergoing surgery were satisfactory, with Engel I corresponding to 92,6% in the first year of follow up. Only 14.8% had Engel III - IV during the follow-up period. The average time for withdrawal of AEDs after surgery was 3.2 years (1.7 to 7 years). Neurological changes after surgery occurred in 18.5%, and were transient focal neurological deficits. The improvement of the intellectual profile occurred in 31.3%, unchanged in 50% and 18.7% worsened. Surgery to treat tumor-associated epilepsy showed up a potentially curative and safe therapeutic modality, therefore, tumor diagnosis cannot be postponed.

Keywords: 1. Brain Tumors. 2. Epilepsy. 3. Child and teenager. 4. Neurosurgery 5. Outcome

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos 27 pacientes.....	24
Tabela 2 – Características das crises epiléticas e tratamento medicamentoso.....	25
Tabela 3 – Características tumorais.....	26
Tabela 4 – Características eletroencefalográficas.....	29
Tabela 5 – Descrição de cada paciente quanto ao tipo tumoral, localização, presença de displasia cortical associada à lesão, envolvimento de área eloquente na neuroimagem, ocorrência de monitorização invasiva, tipo de cirurgia realizada, ressecção tumoral, sequelas e desfecho clínico segundo Engel.....	31
Tabela 6 – Desfecho das crises (classificação de Engel) nos 1º, 5º e 10º anos pós-operatório e tipo tumoral.....	33
Tabela 7 - Desfecho das crises (classificação de Engel) nos 1º, 5º e 10º ano pós-operatório e frequência de crises pré-operatória.....	34
Tabela 8 – Características dos pacientes submetidos à avaliação cognitiva.....	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Distribuição dos tipos tumorais diagnosticados.....	27
Figuras 1A e 1B – Imagens em Ressonância Magnética de lesão expansiva em região parietal esquerda, em criança de 9 anos, do sexo feminino. Exame histopatológico confirmou diagnóstico de Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico (DNET). Figura 1 A – Plano axial, em T2. Figura 1 B – Plano axial, T2, após remoção cirúrgica da lesão.....	27
Figura 2 – DNET: Neoplasia glioneuronal com formação de áreas microcísticas preenchidas por matriz basofílica. (HE, 200x).....	28
Figuras 3A e 3B – Imagens em Ressonância Magnética de processo expansivo heterogêneo em amígdala direita, em adolescente de 13 anos, do sexo masculino. Exame histopatológico confirmou diagnóstico de Ganglioglioma. Figura 3A – Plano coronal, Flair. Figura 3B – Imagem após a remoção cirúrgica da lesão. Plano axial, T2.....	28
Figura 4 – Ganglioglioma: Neoplasia com dupla população celular: fenótipo ganglionar e glial; presença de focos de calcificação distrófica. (HE,400x).....	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS.....	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4. SUJEITOS E MÉTODOS.....	20
4.1 PARTICIPANTES.....	20
4.2 TIPO DE ESTUDO E INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS	20
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
4.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	22
5. RESULTADOS.....	23
5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	23
5.2 CARACTERÍSTICAS ICTAIS E TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	24
5.3 DIAGNÓSTICO TUMORAL E CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	25
5.4 CARACTERÍSTICAS ELETROENCEFALOGRÁFICAS.....	29
5.5 TOPOGRAFIA DA LESÃO E ASPECTOS CIRÚRGICOS.....	30
5.6 SEGUIMENTO CLÍNICO PÓS-OPERATÓRIO E EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA.....	33
5.7 EVOLUÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO.....	34
6. DISCUSSÃO.....	36
7. CONCLUSÕES.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

Epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética (FISHER et al., 2005, 2014). Assim, nas crianças, os objetivos do tratamento são o controle das crises epiléticas, a interrupção do curso catastrófico de algumas epilepsias, a retomada ou manutenção do desenvolvimento, a melhora cognitiva e do comportamento, com possibilidades de desempenho escolar (CROSS, 2002; DODRILL et al., 1980; DUCHOWNY et al., 1998; DUNKLEY et al., 2011).

Em países desenvolvidos, a incidência geral de epilepsia na infância, do nascimento aos 16 anos é de aproximadamente 40 casos em 100.000 crianças por ano. A incidência no primeiro ano de vida é de aproximadamente 120 em 100.000. Entre um e 10 anos de idade, a incidência atinge um platô de 40-50 casos em 100.000 crianças e declina ainda mais na adolescência, 20 em 100.000. Nos países menos desenvolvidos, há evidência de maior incidência de epilepsia na infância, possivelmente relacionada à incidência mais alta de trauma e infecções no Sistema Nervoso Central (SNC) (CAMFIELD et al., 1996).

Dentre os pacientes pediátricos, 20 a 30% apresentam epilepsia refratária ao tratamento clínico, que pode ser definida como o controle inadequado das crises após uso regular de duas DAEs apropriadas e toleradas, seja em monoterapia ou em combinação (KWAN et al, 2010). A refratariedade gera prejuízo na qualidade de vida dos pacientes, aumentando os riscos relacionados a acidentes, lesões físicas, transtornos psiquiátricos, declínio cognitivo progressivo, estigma e exclusão social (DEVINSKY, 1999). Quando comparados à população em geral, a taxa de mortalidade eleva-se neste grupo de pacientes, em parte por morte súbita e inexplicada (TOMPSON et al., 2005).

A ILAE (*International League Against Epilepsy*) categoriza a resposta clínica após o uso das drogas antiepiléticas (DAEs), em dois níveis, Nível 1 – pacientes livres de crises, Nível 2 – não livre de crises e Indeterminado – quando as informações não são suficientes para determinar a categoria. Para esta classificação, considera-se o uso da droga antiepilética como “apropriado”, quando a DAE utilizada tem eficácia demonstrada para a síndrome epilética do paciente e “adequado” quando em dose suficiente e por tempo suficiente. No

nível 2, a epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos é definida como a falha de dois fármacos antiepilépticos escolhidos apropriadamente e tolerados, usados em monoterapia ou em combinação, em deixar o paciente persistentemente livre de crises (KWAN et al., 2010). Esta definição é importante por permitir identificar os pacientes refratários ao tratamento clínico e direcioná-los para outras modalidades de tratamento como o cirúrgico (BASHEER et al., 2007).

A epilepsia pode ser classificada segundo a sua etiologia, como sendo de causa genética, estrutural/metabólica ou desconhecida, segundo a proposta revisada pela ILAE, (BERG et al., 2010). No grupo das de causa genética, um defeito genético conhecido ou presumível resulta em crises epiléticas, podendo haver modificações da expressão da doença por fatores ambientais. Pacientes com lesões estruturais adquiridas (após trauma, infecções, acidente vascular cerebral e outros) ou com lesões estruturais geneticamente determinadas (esclerose tuberosa, malformações do desenvolvimento cortical, tumores cerebrais, etc.) estão inseridos no grupo de causa estrutural/metabólica. Aqueles em que não se é possível reconhecer uma causa, classifica-se como de causa desconhecida.

Dentre as de causa estrutural, a epilepsia associada a tumor cerebral, objeto de estudo deste trabalho, é uma condição debilitante causadora de importante prejuízo sobre a qualidade de vida dos que sofrem desta condição, além de gerar grande aflição à família (TAPHOORN; SIZOO; BOTTOMLEY, 2010). Ela tem sido relacionada à grande refratariedade ao tratamento medicamentoso, podendo até persistir naqueles submetidos à cirurgia para tratamento do tumor cerebral (ARONICA et al., 2001). Tanto a epilepsia quanto o uso de drogas antiepilépticas (DAEs) predispõem à deterioração das funções cognitivas. Em casos raros, a epilepsia secundária a tumor cerebral pode ser devastadora, aumentando os riscos de morte súbita (BUTTNER et al., 1999).

Os tumores primários do sistema nervoso central (SNC) são a segunda causa mais comum de câncer na infância, sendo ultrapassados apenas pelas leucemias (JEMAL et al., 2008; CBTRUS, 2008). No geral, gliomas de diferentes subtipos, incluindo astrocitomas pilocíticos e outros astrocitomas de subtipo não especificado, são os mais comuns, representando aproximadamente 50% dos tumores em crianças entre 0 e 14 anos de idade. Tumores embrionários, incluindo meduloblastomas, compreendem 15 a 20% dos tumores em crianças de 0 a 14 anos e aproximadamente 5% naqueles entre 15 e 19 anos (JEMAL et al., 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece um sistema de classificação baseado na escala de malignidade que pretende prever o comportamento biológico de uma neoplasia, influenciando a escolha de terapias, particularmente determinando o uso de protocolos de radioterapia e quimioterapia (LOUIS et al., 2007). Estabelece quatro níveis, conforme segue. Grau I: tumores com baixo potencial proliferativo e possibilidade de cura após ressecção cirúrgica. Grau II: lesões também com baixo potencial proliferativo, porém de natureza mais infiltrativa, capaz de progredir para graus maiores e com possibilidade de recorrência após a ressecção. Grau III: reservado a tumores com evidencia histológica de malignidade, incluindo atipias nucleares e maior atividade mitótica, com menor possibilidade de cura apenas com cirurgia, necessitando de terapia adjuvante com radio ou quimioterapia. Grau IV: os de citologia de maior malignidade e mitoticamente mais ativos, tipicamente associado a uma progressão rápida da doença, com desfecho fatal (LOUIS et al., 2007).

Crises epiléticas podem ser a manifestação inicial de tumores cerebrais (HAMASAKI; YAMADA; KURATSU, 2013). A probabilidade de tumores do SNC gerarem crises depende do tipo tumoral, graduação e localização, se intracerebral ou, no caso das lesões extra-axiais, sua localização dentro do crânio (BREEMEN; WILMS; VECHT, 2007). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na epileptogênese relacionada a esta etiologia ainda são pouco compreendidos, limitando a eficácia dos resultados obtidos no tratamento. Estes mecanismos possivelmente são multifatoriais, relacionados a alterações metabólicas e do pH, nos níveis de neurotransmissores e seus receptores, e na ruptura de redes neuronais nos tecidos peritumorais (COWIE; CUNNINGHAM, 2014). Um recente estudo sugere que a secreção de glutamato por gliomas pode induzir crises (BUCKINGHAM et al., 2011). Por outro lado, sabe-se também que eles podem estar associados a outros distúrbios do desenvolvimento cortical, potencializando a epileptogenicidade. As displasias corticais podem estar relacionadas aos DNET e gangliogliomas (BARKOVICH et al., 2012).

A displasia cortical focal (DCF) é uma importante causa de epilepsia focal refratária ao tratamento medicamentoso na infância. É o terceiro diagnóstico histológico mais comum em crianças que se submetem à neurocirurgia, precedido por esclerose hipocampal e epilepsia associada a tumor cerebral, correspondendo 15 a 20 % das crianças submetidas ao tratamento cirúrgico para epilepsia refratária (KRESK et al., 2008; HILDEBRANDT et al., 2005). A possibilidade de associação entre tumor cerebral e a ocorrência de displasia cortical na área perilesional está bem estabelecida.

A ILAE propõe um sistema de classificação em três níveis para a DCF. O Tipo I refere-se a lesões isoladas, que apresentam deslaminação do neocórtex radial (Ia), tangencial (Ib) ou ambas (Ic). O Tipo II, caracteriza-se pela presença de deslaminação do neocórtex associada a neurônios dismórficos (IIa) e células balonadas (IIb). No tipo III, estão as lesões que ocorrem em combinação com esclerose hipocampal (IIIa), tumores cerebrais (IIIb), malformações vasculares (IIIc) e lesões epileptogênicas adquiridas, como injúrias traumáticas, isquêmicas ou encefalite (IIId). Portanto, é importante afastar a possibilidade de infiltração tumoral em áreas do córtex com essa normalidade antes de estabelecer o diagnóstico de DCF. Não pode ser ignorada, a possibilidade de desenvolvimento de áreas de displasia adquiridas secundariamente a uma lesão principal. A atividade epileptiforme pode surgir dessas áreas de comprometimento da arquitetura cortical perilesional (BLÜMCKE et al., 2011). Desta forma, a identificação correta das lesões associadas e o tratamento cirúrgico objetivando não apenas o tratamento tumoral, mas também o da epilepsia e lesões associadas possibilita melhores resultados em relação ao controle das crises.

Merece destaque o aumento da identificação em crianças de casos de tumores de crescimento lento, particularmente da linhagem neuronal e mista neuronal-gliã, como ganglioglioma desmoplásico infantil e tumor disembrionoplásico neuroepitelial (DNET), que são causa de epilepsia de longa evolução e difícil controle (ESPINDOLA, 2002). Estes tumores caracterizam-se pelo seu caráter benigno, crescimento lento, escassez de manifestações clínicas, pela distribuição hemisférica e por aspectos de neuroimagem característicos.

Em se tratando de tumores de baixo grau, por vezes em regiões cerebrais funcionalmente viáveis, a intervenção cirúrgica para tratamento do tumor muitas vezes é proscrita ou postergada pelos especialistas em oncologia. O atendimento por equipes de neurologia infantil e de epileptologia fundamenta-se na refratariedade da epilepsia e no seu impacto sobre a criança em desenvolvimento, motivando a avaliação pré-operatória para tratamento da epilepsia.

Vários estudos tem destacado a cirurgia para tratamento da epilepsia refratária relacionada ao tumor cerebral como um procedimento seguro e com resultados favoráveis em relação ao controle de crises na infância. Um estudo avaliou 24 crianças com lesões associadas à epilepsia refratária, sendo que as mais comuns foram gangliogliomas (50%) e DNET (29,1%). A média do tempo de seguimento clínico foi de 4,4 anos. Os desfechos foram

favoráveis em relação ao controle de crises, com 79% classificados como Engel I, 17% como Engel 2 e 4% como Engel III. Não houve déficits neurológicos permanentes ou morte. Foram levantados como fatores prognósticos positivos a ressecção completa da lesão, lesões de localização no lobo temporal e tipo histopatológico glioneural. (ALEXIOU et al., 2009). Outro, com 57 crianças, também estabeleceu bons resultados pós-operatórios avaliados dois anos após a cirurgia, com 77,6% pacientes com Engel I, 4,1% com Engel II, 6,1% com Engel III e 12,2 % com Engel IV. Evidenciou como fatores relacionados a melhores respostas relacionadas ao controle de crises a baixa frequência de crises no pré-operatório, a resposta pré-operatória às DAEs e a localização hemisférica do tumor cerebral (FATTAL-VALEVSKI et al., 2012). Estudo que analisou crianças menores de três anos, com tumor cerebral supratentorial hemisférico associado à epilepsia refratária, teve como etiologia mais frequente tumores de alto grau (55%), sendo possível a ressecção total em 70% dos pacientes. Classificados como Engel I, 55% dos pacientes, Engel II 25%, Engel III 15% e Engel IV 5%, após o segundo ano de seguimento clínico. Metade dos pacientes conseguiu a retirada total das DAEs. Foram citados como fatores que afetaram negativamente o desfecho em relação ao controle de crises a ocorrência de tumores de alto grau e a persistência de déficits neurológicos no pós-operatório (GAGGERO et al, 2009).

O fato de séries cirúrgicas pediátricas evidenciarem resultados satisfatórios para o controle de crises, fundamenta a recomendação de se encaminhar toda criança com crises epiléticas refratárias, para centros especializados em cirurgia de epilepsia infantil (CROSS, 2002). Nesses centros, crianças e adolescentes devem ser submetidas à avaliação pré-cirúrgica para definir a área cerebral responsável pelas crises epiléticas, considerando as funções motoras, de memória ou linguagem (CROSS, 2002). A avaliação deve ser feita por neurologista pediátrico que avalia a semiologia da crise epilética, em busca de área sintomatogênica (ROSENOW; LÜDERS, 2001). A monitorização por vídeo-EEG visa à documentação da atividade irritativa, da semiologia clínica e a localização do início da crise, bem como a sua concordância ou não com a área lesional evidenciada pelos métodos de imagem estruturais ou funcionais (CROSS, 2002; CROSS et al., 2006). Testes neuropsicológicos, em crianças mais velhas e colaborativas, auxiliam para avaliação de funções corticais superiores. O teste de Wada (amital sódico) igualmente pode ter valor contributivo para definir a lateralização das funções memória e linguagem (CROSS, 2002; OBEID et al., 2009a). Esses dados em conjunto podem possibilitar uma decisão cirúrgica com objetivo de tratamento do tumor e da epilepsia em conjunto.

Nos casos em que não há uma clara associação entre a lesão neoplásica sugerida pelo exame de imagem e a investigação por vídeo-EEG, bem como em situações de sobreposição de área lesional e área cortical eloquente, a monitorização invasiva, através de eletrodos subdurais ou profundos, permite maior precisão na localização de área possivelmente responsável pelo início da crise (CROSS, 2002; CROSS et al., 2006; OBEID et al., 2009a). Para o tratamento cirúrgico das epilepsias cuja etiologia é neoplasia, o procedimento cirúrgico curativo é o preconizado, podendo-se optar por lesionectomias ampliadas, lobectomias, multilobectomias, quadrantectomias ou eventualmente hemisferectomias. (OBEID et al., 2009b).

2. JUSTIFICATIVA

A epilepsia é uma condição frequente na faixa pediátrica. Exerce grande impacto na infância, podendo causar significativo prejuízo sobre o cérebro, com repercussões no desenvolvimento, no cognitivo, na aprendizagem, no comportamento e na qualidade de vida da criança. Por outro lado, a plasticidade cerebral é potencializada nessa fase. Esforços empregados a fim de otimizar o controle clínico, associados a uma investigação extensa, principalmente daqueles casos de refratariedade do tratamento medicamentoso, devem ser implementados.

Os tumores estão entre condições associadas à epilepsia refratária, com resultados cirúrgicos satisfatórios quanto ao controle de crises segundo séries de centros de epilepsia (ALEXIOU et al., 2009; FATTAL-VALEVSKI et al., 2012; GAGGERO et al., 2009; CROSS, 2002). Nesse contexto, conhecer o perfil e as características do paciente com epilepsia secundária a essa etiologia, relacionar os tipos de tumor mais frequentes neste grupo, analisar a duração do período entre a manifestação inicial, o diagnóstico e o tratamento do tumor e verificar os resultados clínicos quanto ao controle de crises obtidos com o tratamento cirúrgico, são aspectos que podem auxiliar na tomada de decisões, enfatizando os benefícios de uma discussão ampla entre equipes de oncologia, neurologia infantil, epilepsia e neurocirurgia.

O presente estudo tem como tema abordar a experiência clínica e cirúrgica no manejo das epilepsias de difícil controle na infância secundárias à etiologia neoplásica, em um centro terciário, descrevendo as características clínicas dos pacientes, pré-operatórias da epilepsia e os desfechos do tratamento cirúrgico.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL:

Descrever o perfil geral e os desfechos clínicos de crianças e adolescentes submetidos ao tratamento cirúrgico para epilepsia secundária a etiologia neoplásica e refratária ao tratamento medicamentoso, buscando auxiliar a tomada de decisões, enfatizando os benefícios de uma discussão ampla entre equipes de oncologia, neurologia infantil, epilepsia e neurocirurgia.

3.2 ESPECÍFICOS:

- Descrever as características clínicas gerais, eletroencefalográficas, histopatológicas dos pacientes em estudo.
- Verificar o impacto do tratamento cirúrgico sobre a epilepsia, observando o desfecho clínico relacionado ao controle das crises.
- Comparar os resultados da avaliação cognitiva nos períodos pré e pós-operatórios.
- Descrever a ocorrência de complicações cirúrgicas intra-operatórias, pós-operatórias e óbitos.

4. SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 PARTICIPANTES:

Para serem incluídos neste estudo os pacientes preencheram os seguintes critérios:

1. Idade inferior a 19 anos no momento da cirurgia.
2. Possuir diagnóstico histopatológico confirmando a etiologia neoplásica como causa da epilepsia.
3. Apresentar epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.
4. Ter sido submetido à avaliação pré-operatória e operado pela equipe do Centro de Cirurgia de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (CIREP - HCFMRP-USP), entre os anos de 1996 e 2013.
5. Ter período mínimo de seguimento clínico de um ano após a intervenção cirúrgica.
6. Possuir prontuário médico que contivesse os dados pessoais, de histórias clínica e cirúrgica registrados de forma clara e completa.

4.2 TIPO DE ESTUDO E INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS:

Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo. Foram analisados prontuários de crianças atendidas no ambulatório de Epilepsia de Difícil controle na Infância (ADCI) e submetidos à investigação para cirurgia de epilepsia no CIREP, cujos laudos de neuroimagem sugeriram quadro tumoral, confirmados através de exame histopatológico.

A opção pela cirurgia como tratamento da epilepsia e a escolha do procedimento cirúrgico foram decididas através de análise de dados clínicos e de exames (vídeo-EEG, exames de neuroimagem estrutural e funcional) realizados durante reunião realizada no serviço, com a participação de equipe multidisciplinar composta por neurorradiologista, neurocirurgião, neurofisiologistas clínicos, neuropsicólogos e assistentes sociais. Familiares, responsáveis legais e pacientes foram informados quanto aos riscos e benefícios da cirurgia.

Os pacientes foram operados pela mesma equipe composta por neurocirurgiões habilitados para o tratamento cirúrgico de tumor e de epilepsia. Quando indicada, foi realizada eletrocorticografia intraoperatória ou investigação pré-operatória invasiva.

O tecido ressecado foi enviado ao serviço de anatomia patológica dessa instituição. Para classificação tumoral, utilizou-se o sistema de classificação histológica baseado na escala de malignidade da Organização Mundial de Saúde (OMS) que pretende prever o comportamento biológico de uma neoplasia.

Para categorizar a resposta clínica pré-operatória ao uso das drogas antiepilépticas (DAEs), foram utilizados os níveis definidos pela ILAE (International League Against Epilepsy), Nível 1 – pacientes livres de crises, Nível 2 – não livre de crises e Indeterminado – quando as informações não são suficientes para determinar a categoria. (KWAN et al., 2010).

Para análise dos desfechos quanto à incidência de crises, foi usada a classificação de Engel (ENGEL et al., 1993; WIESER et al., 2010), adaptada para uso após o primeiro ano da cirurgia. Esta contempla quatro classes, sendo a classe I: livre de crises incapacitantes, classe II: crises incapacitantes raras, III: melhora evidente, porém com crises e IV sem melhora evidente. Foram definidos os anos primeiro, quinto e décimo pós-operatórios como marcos para análise dessa série, com a finalidade de traçar o desfecho clínico para controle de crises a partir da cirurgia em curto e longo prazos.

A avaliação neuropsicológica é parte do protocolo de atendimento no CIREP-HCFMRP-USP, aplicada nos pacientes em consultas pré e pós-operatórias de 6 meses e 2 anos após a cirurgia. Quando possível, é aplicada a bateria dos testes Wechsler nas diferentes versões atualizadas e adaptadas para as diferentes faixas etárias, com resultados sob a forma de QI (quociente de inteligência), além de testes mais específicos para a memória, atenção e funções executivas, organização visuo-espacial e linguagem. Em crianças com idades mais baixas e naquelas com maior comprometimento cognitivo é aplicado o questionário Vineland, dirigido aos pais e/ou aos cuidadores. Para o presente trabalho foram utilizados apenas os dados de avaliação cognitiva.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

É apresentada a análise descritiva dos dados, utilizando-se o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) para Windows.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)/Plataforma Brasil, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 37388114.6.0000.5440, obtendo aprovação. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) recebeu dispensa. Os pesquisadores comprometeram-se a cumprir os preceitos expressos na Resolução 466/12 do Código de Ética Médica.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

No período de 1996 a 2013, 46 crianças e adolescentes com crises epiléticas e neoplasias do SNC foram submetidas à avaliação pré-cirúrgica para tratamento de epilepsia. Foram indicadas e efetivadas cirurgias para todos os pacientes. Destes, 19 não preenchiam os critérios de inclusão para esse estudo, por não ter idade inferior a 19 anos no momento da cirurgia (2 pacientes), não ter diagnóstico histopatológico confirmando lesão neoplásica (8 pacientes), tempo de seguimento clínico pós-operatório inferior a um ano (2 pacientes), ter epilepsia não refratária ao tratamento medicamentoso (4 pacientes) e dados no prontuário médico incompletos (3 pacientes). Assim, 27 pacientes foram incluídos no estudo. A média da idade no início dos sintomas foi de 6,0 anos, variando de 3 meses a 15,8 anos. Na Tabela 1, estão contidos dados referentes às características gerais dos pacientes no primeiro atendimento ambulatorial.

Tabela 1 – Características gerais dos 27 pacientes

Características gerais	N	%
Sexo		
Masculino	16	59,2
Feminino	11	40,8
Manifestação inicial do tumor cerebral:		
Crises epiléticas	26	96,2
Outros (náuseas e vômitos)	1	3,8
Comorbidades:		
Migrânea	3	11,1
Transtornos psiquiátricos (síndrome do pânico e ansiedade de separação com sintomas somáticos)	1	3,7
Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade	1	3,7
Obesidade secundária a erro alimentar	1	3,7
História pregressa		
Intercorrência perinatal (anóxia neonatal)	2	7,4
Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	1	3,7
História familiar positiva para epilepsia	12	44,4
História familiar positiva para neoplasias	1	3,7
Exame Físico:		
Normal	24	88,8
Alterado	3	11,1
Retardo mental	1	3,7
Disfasia	1	3,7
Alterações de memória recente e tardia	1	3,7

5.2 CARACTERÍSTICAS ICTAIS E TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

As características das crises epiléticas e do tratamento medicamentoso, previamente à cirurgia, constam na Tabela 2.

Tabela 2 – Características das crises epiléticas e tratamento medicamentoso

Características das crises	N	%
Frequência de crises		
Diária	13	48,1
Semanal	11	40,7
Mensal	3	11,1
Tipo de crise		
Crise parcial complexa	27	100
Crise parcial complexa com generalização secundária	9	33,3
Crise parcial simples	2	7,4
Crise tônico-clônico generalizada	2	7,4
Estado de mal epilético	4	14,8
Tratamento no momento da cirurgia		
Monoterapia	5	18,5
Politerapia	22	81,5

A média do intervalo entre o início das crises epiléticas e o diagnóstico do tumor foi de 3,6 anos, variando de 1 mês a 14,5 anos.

A média da quantidade total de drogas antiepiléticas (DAEs) usadas no período que precedeu a cirurgia foi 3,6, sendo que no momento da cirurgia, era de 2,1 drogas.

5.3 DIAGNÓSTICO TUMORAL E CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

A idade média de diagnóstico do tumor cerebral foi de 9,7 anos, variando de 10 meses a 16,8 anos. As características relacionadas à localização, tipo histológico, graduação segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), envolvimento de área eloquente e presença de lesões associadas encontram-se na tabela 3. O Gráfico 1 ilustra a distribuição da frequência dos tipos histológicos.

Tabela 3 – Características tumorais

Característica Tumorais			N	%
Localização				
Supratentorial	Direita	Esquerda	26	96,3
Temporal	7	9	16	59,3
Parietal	2	5	7	25,9
Frontal	2	0	2	7,4
Ínsula	1	0	1	3,7
Infratentorial (IV ventrículo)			1	3,7
Tipo Histológico [Gradação OMS]				
Ganglioglioma [I]			9	33,3
Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico (DNET) [I]			9	33,3
Oligodendroglioma de baixo grau [II]			3	11,2
Oligodendroglioma anaplásico [III]			1	3,7
Astrocitoma pilocítico [I]			1	3,7
Astrocitoma fibrilar [II]			1	3,7
Xantoastrocitoma pleomórfico [II]			1	3,7
Ependimoma tancítico [II]			1	3,7
Glioma Angiocêntrico [I]			1	3,7
Gradação OMS				
Baixo grau [I] e [II]			26	96,3
Alto grau [III]			1	3,7
Envolvimento de área eloquente				
Sim			5	18,5
Não			22	81,5
Displasia Cortical associada				
Sim			7	26
Não			20	74
Outras lesões associadas				
Sim			6	22,3
Astroglíose reacional			2	7,5
Hipocampo com perda neuronal			1	3,7
Angiomatose			1	3,7
Gliose hipocampal			1	3,7
Gliose e reação gigantocelular tipo corpo estranho (cirurgia prévia)			1	3,7
Não			21	77,7

OMS - Organização Mundial da Saúde

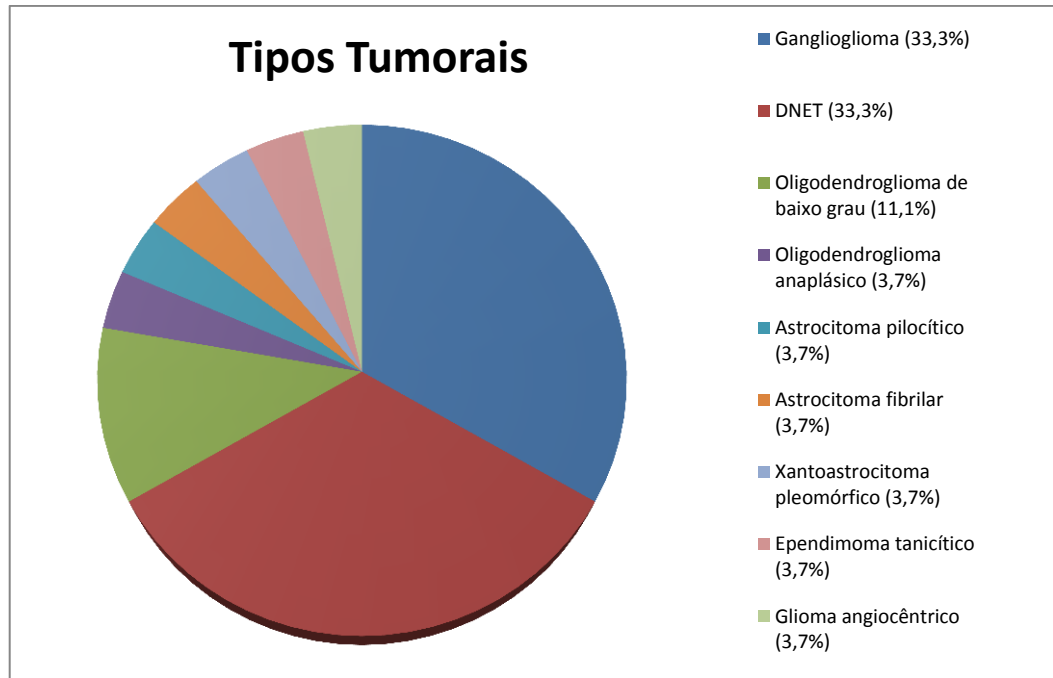
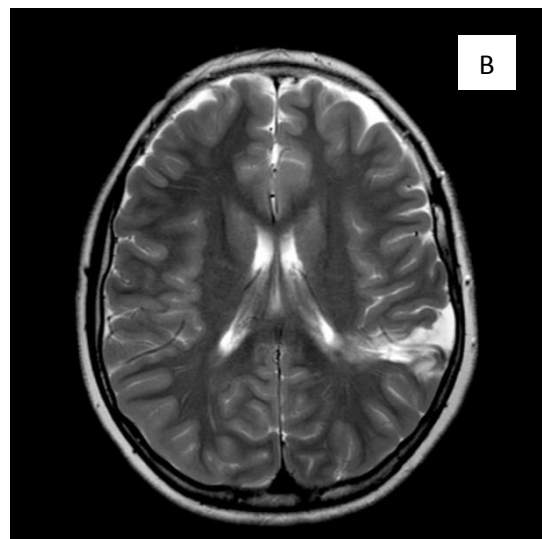


Gráfico 1 – Distribuição dos tipos tumorais diagnosticados



Figuras 1A e 1B – Imagens em Ressonância Magnética de lesão expansiva em região parietal esquerda, em criança de 9 anos, do sexo feminino. Exame histopatológico confirmou diagnóstico de Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico (DNET). Figura 1 A – Plano axial, em T2. Figura 1 B – Plano axial, T2, após remoção cirúrgica da lesão

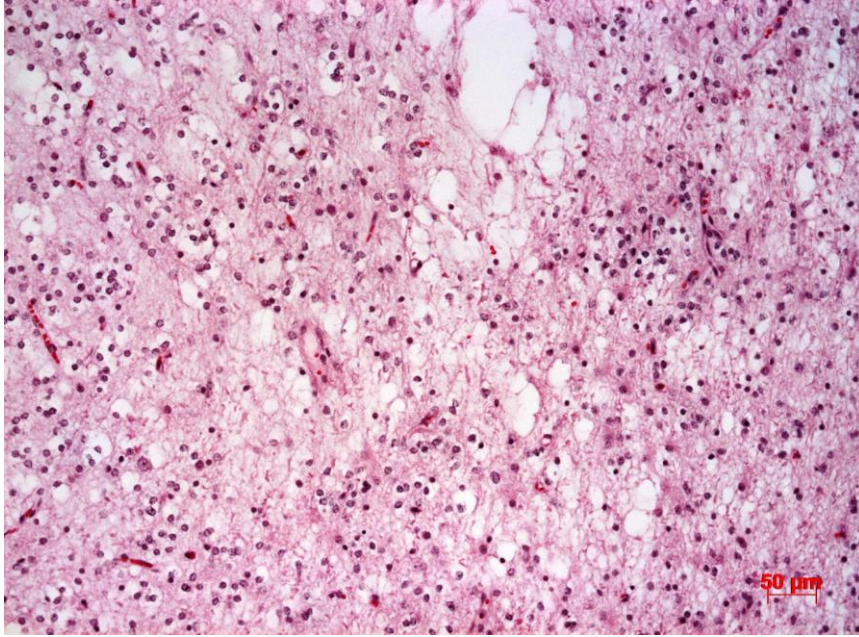
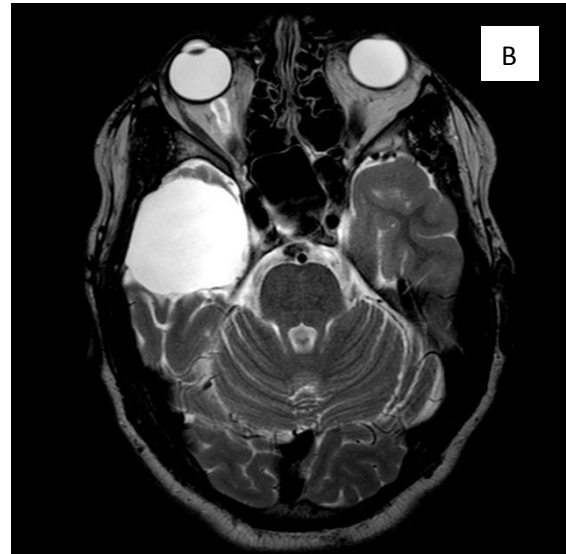
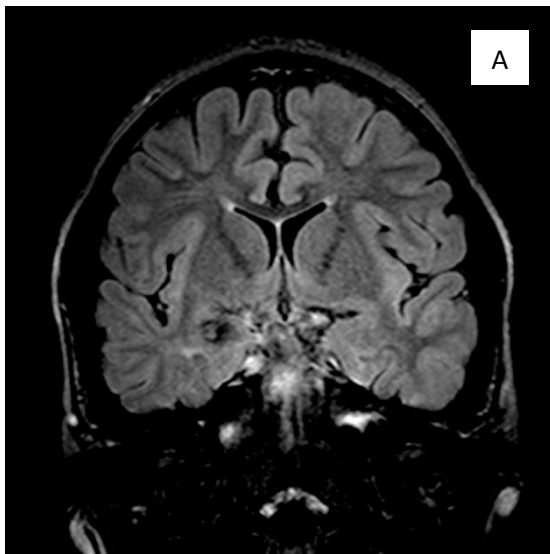


Figura 2 – DNET: Neoplasia glioneuronal com formação de áreas microcísticas preenchidas por matriz basofílica. (HE, 200x)



Figuras 3A e 3B – Imagens em Ressonância Magnética de processo expansivo heterogêneo em amígdala direita, em adolescente de 13 anos, do sexo masculino. Exame histopatológico confirmou diagnóstico de Ganglioglioma. Figura 3A – Plano coronal, Flair. Figura 3B – Imagem após a remoção cirúrgica da lesão. Plano axial, T2

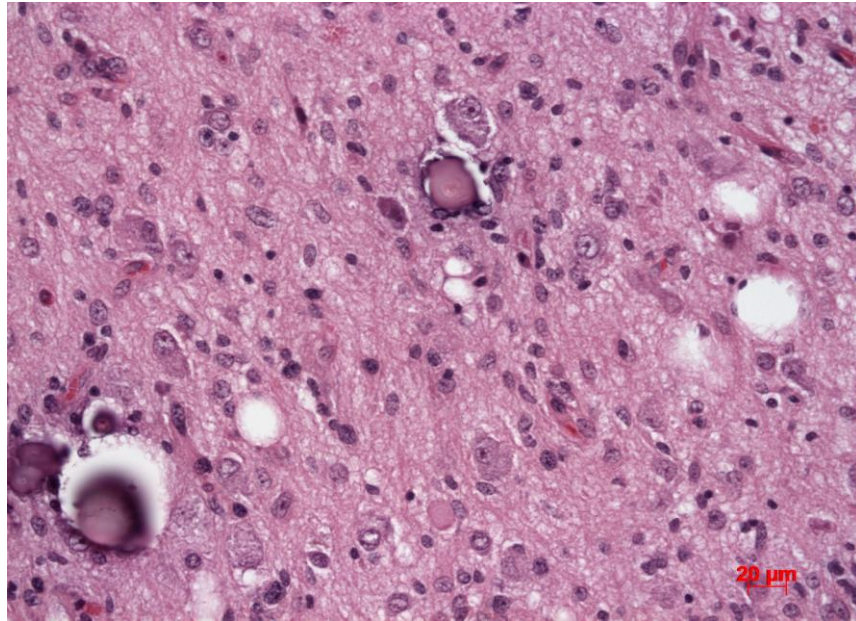


Figura 4 – Ganglioglioma: Neoplasia com dupla população celular: fenótipo ganglionar e glial; presença de focos de calcificação distrófica. (HE,400x)

5.4 CARACTERÍSTICAS ELETROENCEFALOGRÁFICAS

Na tabela 4, constam os dados relacionados às alterações no vídeo-EEG.

Tabela 4 – Características eletroencefalográficas

Características eletroencefalográficas	N	%
Vídeo-EEG		
Alterado	26	96,3
Normal	1	3,7
Atividade de base		
Alterada	9	33,3
Normal	18	66,7
Padrão de alentecimento focal		
Presente	17	63
Ausente	10	37
Localização da atividade epileptiforme em relação à localização tumoral		
Focal correspondente à área tumoral	23	85,2
Multifocal	1	3,7
Generalizada	1	3,7
Atividade epileptiforme ausente	2	7,4

5.5 TOPOGRAFIA DA LESÃO E ASPECTOS CIRÚRGICOS

O intervalo de tempo entre o diagnóstico tumoral e a realização da cirurgia teve uma média de 1,5 anos, variando de dias a 7 anos. A média de idade dos pacientes no momento da cirurgia foi de 11,3 anos, tendo o mais novo 3 anos e o mais velho 17,4 anos. A indicação cirúrgica foi lesionectomia em 18 (66,7%) e lobectomia em 9 pacientes (33,3%). A ressecção foi completa em 24 pacientes (88,8%). Dois pacientes tiveram ressecção parcial, para preservar área motora, um da fala e o outro da mão. No terceiro paciente não foi possível a realização da ressecção completa por motivo do comportamento agressivo do tumor, oligodendroglioma anaplásico, que já havia infiltrado extensa área cerebral, com acometimento do corpo caloso, tendo sido programado radioterapia e quimioterapia neoadjuvante. Foram submetidos à eletrocorticografia 10 crianças (37%), à monitorização invasiva 2 (7,4%) e à monitorização de área motora também 2 crianças (7,4%). Alterações neurológicas após a cirurgia estiveram presentes em 5 pacientes (18,5%), sendo estas: cefaleia e hemiparesia com dificuldade para deambular em criança com tumor de alto grau, hemiparesia transitória em 2, paresia dos nervos cranianos VI e VII transitórias em 1 e cefaleia neurálgica pós-operatória no sítio cirúrgico também em 1 paciente. Apenas 3 pacientes (11,1%) apresentaram recidiva tumoral e necessidade de novas cirurgias.

Complicação cirúrgica ocorreu em 1 criança (3,7%): osteomielite. Não ocorreram óbitos intraoperatórios. Óbito ocorreu em 1 criança (3,7%), decorrente do tumor de alto grau (oligodendroglioma anaplásico), 2 anos após a cirurgia.

Tabela 5 – Descrição de cada paciente quanto ao tipo tumoral, localização, presença de displasia cortical associada à lesão, envolvimento de área eloquente na neuroimagem, ocorrência de monitorização invasiva, tipo de cirurgia realizada, ressecção tumoral, sequelas e desfecho clínico segundo Engel

Tipo tumoral	Localização	Displasia cortical focal	Envolvimento de área eloquente	Neuroimagem funcional	Monitorização invasiva	Tipo de cirurgia	Ressecção tumoral	Sequela	Engel 1°/5°/10 anos
Glioma angiocêntrico	Parietal esquerda	Não	Área motora de face	RM funcional SPECT	Eletrocorticografia Monitorização de área motora	Lesionectomia	Total	Não	I/I
DNET	Parietal esquerda	Não	Próximo à área de Wernicke	RM funcional SPECT	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I/III
DNET	Frontal esquerda	Não	Próximo à área motora	Não	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I/I
Ganglioglioma	Parietal direita	Não	Próximo à área sensitiva (giro pós-central)	SPECT	Não	Lesionectomia	Total	Paresia em dimídio esquerdo transitória	I
DNET	Parietal direita	Não	Próximo à área motora da mão	Não	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Parcial	Paresia no dorso da mão esquerda temporária	I/I
Oligodendroglioma	Ínsula direita	Não	Não	SPECT: envolvimento da região opercular	Eletrocorticografia Monitorização da área motora	Lesionectomia	Parcial	Não	I/I
Oligodendroglioma anaplásico	Temporal direita	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Parcial	Cefaleia, déficit de força em MMSS e MMII, Óbito.	IV
DNET	Parietal esquerda	Sim	Não	SPECT	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I/I
Oligodendroglioma	Temporal esquerda	Não	Não	SPECT	Não	Lobectomia	Total	Paresia NC VI e VII transitórias	I/I
Ganglioglioma	Temporal direito	Não	Não	SPECT	Não	Lobectomia	Total	Não	I/I/I
DNET	Temporal esquerdo	Sim	Não	SPECT	Não	Lesionectomia	Total	Não	I/I
Ganglioglioma	Temporal direita	Sim	Não	SPECT	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I
DNET	Parietal esquerda	Não	Não	Não	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I
Ganglioglioma	Temporal direita	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Total	Não	I/I
DNET	Temporal direita	Sim	Não	Não	Monitorização invasiva	Lesionectomia	Total	Não	I/I/I
DNET	Parietal esquerda	Sim	Não	Não	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I/I

Tabela 5 (cont). Descrição de cada paciente quanto ao tipo tumoral, localização, presença de displasia cortical associada à lesão, envolvimento de área eloquente na neuroimagem, ocorrência de monitorização invasiva, tipo de cirurgia realizada, ressecção tumoral, sequelas e desfecho, segundo Engel

Tipo tumoral	Localização	Displasia cortical focal	Envolvimento de área eloquente	Neuroimagem funcional	Monitorização invasiva	Tipo de cirurgia	Ressecção tumoral	Sequela	Engel 1°/5°/10 anos
Ganglioglioma	Temporal esquerdo	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Total	Não	I/I
Astrocitoma pilocítico DNET	Frontal direito	Não	Não	Não	Não	Lesionectomia	Total	Não	I/I/I
	Temporal esquerdo	Sim	Não	Não	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Parcial	Não	I/I/IV
Ganglioglioma	Temporal esquerdo	Sim	Não	Não	Eletrocorticografia	Lesionectomia	Total	Não	I
Ependimoma tanicítico	Temporal esquerdo	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Total	Não	I/I/I
Ganglioglioma	IV ventrículo	Não	Não	Não	Não	Lesionectomia	Total	Hemiparesia esquerda transitória	I/I
Ganglioglioma	Temporal direito	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Parcial	Não	I
Ganglioglioma	Temporal esquerdo	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Total	Não	I/I
Astrocitoma fibrilar	Temporal esquerdo	Não	Não	Não	Não	Lobectomia	Total	Cefaleia neurálgica no sítio cirúrgico	IV/IV
Oligodendroglioma	Temporal direito	Não	Não	Não	Não	Lesionectomia	Total	Não	I/I
Xantastrocitoma pleomórfico	Temporal esquerdo	Não	Não	Não	Não	Lesionectomia	Total	Não	I/I/I

5.6 SEGUIMENTO CLÍNICO PÓS-OPERATÓRIO E EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA

O tempo de seguimento pós-operatório teve média de 6,8 anos, sendo o tempo mínimo de 1,6 e o máximo de 14,1 anos. Na tabela 6 estão relacionados os desfechos clínicos para o controle de crises epilépticas e os tipos tumorais, enquanto na tabela 7, esses desfechos clínicos são descritos quanto à frequência de crises pré-operatória.

Tabela 6 – Desfecho das crises (classificação de Engel) nos 1º, 5º e 10º anos pós-operatório e tipo tumoral

Ano de seguimento		1º ano				5º ano				10º ano			
Clínico:		N=27				N=21				N=7			
Classificação de Engel	Grau OMS	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Tipo Tumoral (N)													
Ganglioglioma (9)	I	9	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0
DNET (9)	I	9	0	0	0	7	0	1 ^ε	0	1	0	0	1 [¥]
Oligodendroglioma de baixo grau (3)	II	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Oligodendroma anaplásico (1)	III	0	0	0	1*	0	0	0	0	0	0	0	0
Astrocitoma pilocítico (1)	I	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Astrocitoma fibrilar (1)	II	0	0	0	1 [£]	0	0	0	1 [£]	0	0	0	1 [£]
Xantoastrocitoma pleomórfico (1)	II	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Ependimoma tancítico (1)	II	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Glioma angiocêntrico (1)	I	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Total de pacientes		25	0	0	2	19	0	1	1	5	0	0	2

* Caso 1 £Caso 2 εCaso 3 ¥Caso 4

Tabela 7 - Desfecho das crises (classificação de Engel) nos 1º, 5º e 10º ano pós-operatório e frequência de crises pré-operatória.

Ano de seguimento clínico	1º ano				5º ano				10º ano			
	N=27				N=21				N=7			
Número de pacientes												
Classificação de Engel	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Freq. de crises (N)												
Diárias (13)	12	0	0	1	9	0	0	0	2	0	0	1
Semanais (11)	10	0	0	1	8	0	1	1	1	0	0	1
Mensais (3)	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
Total de pacientes	25	0	0	2	19	0	1	1	5	0	0	2

Na amostra, 16 pacientes (59,2%) iniciaram processo de retirada de DAEs. Destes, 12 (44,4%) obtiveram sucesso ficando livres de drogas, 2 (7,4%) ainda encontravam-se em processo de retirada, seguindo em monoterapia e outros 2 (7,4%) tiveram tentativa frustrada, com retorno das crises. A média do tempo para retirada das DAEs nestes pacientes foi de 3,2 anos após a cirurgia, com o tempo mínimo de 1,7 e máximo de 7 anos, com moda de 2 anos.

5.7 EVOLUÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO

No grupo estudado, 21 pacientes foram submetidos à avaliação cognitiva no pré-operatório, 15 no sexto mês pós-operatório e 7 no segundo ano pós-operatório. Para comparação dos resultados, foram considerados os que tinham o exame pré-operatório e pelo menos um dos exames realizados no período pós-operatório, total de 16 pacientes. No período pré-operatório detectou-se coeficiente de inteligência (QI) geral entre 90-109 (faixa média). Evoluíram com melhora do perfil intelectual 5 pacientes (31,3%), inalterado 8 (50%) e piora 3 pacientes (18,7%). A descrição da evolução do perfil cognitivo, tipo tumoral, localização e controle de crises, consta na tabela 8.

Tabela 8 – Características dos pacientes submetidos à avaliação cognitiva

Evolução do desempenho cognitivo	Tipo de tumor	Localização	Engel 1°/5°/10°
Melhora	DNET	Parietal esquerdo	I/I
Melhora	DNET	Parietal esquerdo	I/III
Melhora	DNET	Frontal direito	I/I
Melhora	Ganglioglioma	Temporal esquerdo	I/I
Melhora	Ganglioglioma	Temporal esquerdo	I/I
Inalterado	DNET	Temporal esquerdo	I/I/IV
Inalterado	DNET	Parietal esquerdo	I/I
Inalterado	DNET	Temporal esquerdo	I/I
Inalterado	Ganglioglioma	Temporal direito	I/I/I
Inalterado	Ganglioglioma	Temporal direito	I
Inalterado	Oligodendroglioma	Temporal direito	I/I
Inalterado	Xantastrocitoma pleomórfico	Temporal esquerdo	I/I/I
Inalterado	Ependimoma tanácítico	Temporal esquerdo	I/I/I
Piora	Ganglioglioma	Temporal esquerdo	I
Piora	Ganglioglioma	IV ventrículo	I/I
Piora	DNET	Parietal esquerdo	I

6. DISCUSSÃO

Os pacientes deste estudo eram crianças em tratamento para epilepsia secundária à etiologia tumoral, procedentes do Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle da Infância, não refletindo os de rotina encontrados em clínica oncológica. A epilepsia foi manifestação inicial do tumor cerebral na maioria (96,2%), apenas um paciente apresentou náuseas e vômitos como quadro inicial. O exame físico foi normal em 88,8% dos pacientes.

A história familiar era positiva para epilepsia em 44,4%, tendo sido considerado aqui qualquer parentesco. Nas epilepsias focais, segundo Gitai e colaboradores (2008), a alteração genética contribui para o estabelecimento do limiar de susceptibilidade, porém os genes de susceptibilidade, isoladamente, não são determinantes para a ocorrência de epilepsia, dependem de uma ação aditiva ou epistática de outros genes e/ou fatores ambientais, enquadrando-se em um modelo poligênico multifatorial (Gitai et al., 2008).

A história era positiva para tumor cerebral em 3,7%, porém nenhuma criança tinha condição genética associada, como neurofibromatose, esclerose tuberosa e outras.

Todos os pacientes apresentavam crises parciais complexas, sendo que 33,3% tinha generalização secundária. Também foram citadas ocorrência de crises parciais simples (7,4%) e crises tônico-clônicos generalizadas (7,4%). A literatura refere a grande possibilidade de existência de tumores cerebrais num cenário de crises parciais complexas de difícil controle, associado a exame neurológico normal e inteligência preservada (BLUME; GIRVIN; KAUFMANN, 1982).

A epilepsia associada a tumor tem grande potencial de refratariedade ao tratamento clínico com drogas antiepilépticas (ARONICA et al., 2001). No presente estudo, os pacientes selecionados eram portadores de epilepsia resistente ao tratamento medicamentoso. Porém, não se deve excluir a possibilidade de etiologia tumoral nos casos de boa resposta ao tratamento medicamentoso.

A média do intervalo de tempo entre o início das crises epilépticas e o diagnóstico tumoral foi de 3,6 anos, variando de um mês a 14,5 anos. Este intervalo está acima da média de atraso no diagnóstico em relação aos demais tumores cerebrais (REULECKE et al., 2008).

Isso pode ser justificado pelo fato de que a grande maioria dos tumores no estudo (96,3%) seja de baixo grau (graus I e II segundo OMS). Devido ao padrão de crescimento lento destes tumores, as crises podem ocorrer mesmo antes que o tumor seja detectado por neuroimagem. Os tumores de alto grau, por apresentar sintomatologia mais rica e velocidade de crescimento maior, são associados a um diagnóstico tumoral em menor tempo.

A localização supratentorial é a mais relacionada à ocorrência de crises epiléticas. Estudos divergem quanto à definição de qual lobo esteja mais propenso à epileptogênese, mas a maioria concorda que lesões occipitais são as menos associadas a crises epiléticas (HAMASAKI; YAMADA; KURATSU, 2013; BERNTSSON et al., 2009). Os achados no trabalho estão compatíveis com a literatura, pois a localização supratentorial foi a mais frequente (96,3%). Quanto ao lobo cerebral, a ocorrência de lesões associadas a crises foi maior no temporal (59,2%), seguida do parietal (25,9%), frontal (7,4%) e ínsula (3,7%), não ocorrendo no lobo occipital.

Havia envolvimento de área eloquente em 18,5% das crianças. Em se tratando de tumores de baixo grau, por vezes em regiões cerebrais funcionalmente viáveis, a intervenção cirúrgica para tratamento do tumor muitas vezes é proscrita ou postergada pelos especialistas em oncologia. Por outro lado, o atendimento por equipes de neurologia infantil e de epileptologia fundamenta-se na refratariedade da epilepsia e no seu impacto sobre a criança em desenvolvimento, motivando a avaliação pré-operatória para tratamento da epilepsia a fim de que a zona epileptogênica seja bem delimitada e removida.

As técnicas de monitorização eletroencefalográficas são de grande importância na investigação complementar dos pacientes com tumor cerebral na infância, levando-se em consideração não só a área tumoral como causadora de epilepsia, mas também objetivando localizar regiões peritumorais alteradas que também estejam propiciando a geração de crises. Possibilita ainda uma melhor delimitação da área a ser removida, contribuindo para desfechos mais favoráveis após tratamento cirúrgico. Todos os pacientes do estudo foram submetidos à vídeo-monitorização eletroencefalográfica (vídeo-EEG) prolongada, por fazer parte do protocolo de avaliação pré-operatória, sendo que 3,7% apresentou exame sem alterações. Os achados típicos de atividade epilética focal correspondendo à área de localização tumoral (85,2%) e de alentecimento focal (63%) foram os mais prevalentes. Porém, apresentações de atividade epilética multifocal (3,7%) e generalizada (3,7%) também foram detectadas, além de que em 7,4% a atividade epilética foi ausente. Nestes casos com alterações não localizatórias ou naqueles com atividade epilética ausente, o tratamento cirúrgico foi

indicado considerando a natureza neoplásica da lesão. Reforça-se com isso, que anormalidades de base multifocal ou generalizadas, bem como exames eletroencefalográficos sem anormalidades não excluem a possibilidade de ocorrência tumoral (WILLIAMS; ABBOTT; MANSON, 1992; FATTAL-VALEVSKI et al., 2012).

Os tumores de origem glioneural, gangliogliomas (33,3%) e DNET (33,3%), foram os mais frequentes nesta casuística. Estes, de grande ocorrência em crianças e adultos jovens, apresentam a maior taxa de associação com a epilepsia, com 85% a 92% em DNETs e 63% a 91% em gangliogliomas (HAMASAKI; YAMADA; KURATSU, 2013; ARONICA et al., 2001). Como o próprio nome sugere, os tumores glioneurais consistem em neurônios displásicos e células gliais neoplásicas. Dentro destes tumores, desenvolvem-se regiões hiperexcitáveis de neurônios displásicos, o que se acredita favorecer seu potencial epileptogênico (FERRIER et al., 2006).

Dentre os tumores gliais de baixo grau, o oligodendroglioma de baixo grau (11,2%) foi outro com significativa ocorrência no estudo. No grupo dos gliomas estes de baixo grau, são os com maior probabilidade em gerar crises. Estudos recentes demonstraram taxa de associação com crises de 50-81% nos astrocitomas e de 46-78% nos oligodendrogliomas (HAMASAKI; YAMADA; KURATSU, 2013; KAHLENBERG et al., 2012). Estes tumores crescem lentamente, invadem o tecido circunjacente causando gliose e inflamação crônica, provocando alterações nas regiões peritumorais. Evidências dessas alterações inflamatórias são detectáveis utilizando técnicas de imuno-histoquímica, onde se observou um significativo aumento de astrócitos reativos nos tecidos corticais peritumorais de pacientes com epilepsia crônica, quando comparados com tecidos peritumorais de pacientes sem crises (BERNTSSON et al., 2009).

O único tumor de alto grau detectado foi o oligodendroglioma anaplásico (grau III OMS). Os gliomas de alto grau (graus III e IV da OMS) estão associados a uma menor taxa de crises. Isso pode ser justificado mais pelo curto tempo de sobrevida dos pacientes devido à sua natureza agressiva, do que propriamente pelo seu potencial epileptogênico (HAMASAKI; YAMADA; KURATSU, 2013). Apesar das crises serem menos frequentes, são as mais difíceis de tratar, demonstrando uma maior refratariedade ao tratamento clínico e com maiores chances de persistir após a cirurgia. Sugere-se que isso se deva ao mecanismo de geração de crises destes tumores, através de destruição tecidual local, isquemia e necrose. Por motivo de sua velocidade de crescimento, podem também causar alterações nas regiões peritumorais através de seu efeito de massa ou por ruptura de redes neuronais (BERNTSSON et al., 2009).

A correlação entre o controle pré-operatório das crises e desfechos favoráveis após a cirurgia tem sido bem estabelecida pela literatura (ENGLLOT et al., 2011). A frequência de crises pré-operatórias refletiu-se sobre o desfecho favorável no período pós-cirúrgico nos pacientes em estudo. As crianças que não apresentaram melhora tinham frequência de crises mais elevada na avaliação pré-operatória.

Os desfechos clínicos relacionados ao controle de crises dos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento da epilepsia secundária a tumor cerebral foram bastante satisfatórios, ficando a grande maioria livre de crises incapacitantes, com Engel I correspondendo a 92,6% e Engel IV 7,4% após o primeiro ano de pós-operatório. Estes dados são concordantes com a literatura, com séries demonstrando 79% classificados como Engel I, 17% como Engel 2 e 4% como Engel III (ALEXIOU et al., 2009), outra com 77,6% dos pacientes com Engel I, 4,1% com Engel II, 6,1% com Engel III e 12,2 % com Engel IV (FATTAL-VALEVSKI et al., 2012) e Engel 1, 55% dos pacientes, Engel II 25%, Engel III 15% e Engel IV 5% (GAGGERO et al, 2009). A ressecção completa do tumor foi possível em 88,8% dos pacientes. Os déficits neurológicos focais surgidos após a cirurgia foram de caráter transitório e não ocorreram óbitos intra-operatórios. A ocorrência de complicação cirúrgica foi muito baixa (osteomielite), em apenas um caso.

Desfecho negativo em relação ao controle de crises e óbito foi observado em criança com oligodendroglioma anaplásico, devido à natureza agressiva do tumor (grau III). O paciente (caso 1) apresentava uma frequência alta de crises no período pré-operatório, refratárias ao tratamento clínico, com um intervalo breve entre o início de crises e diagnóstico tumoral, sendo submetido à cirurgia no mesmo mês do diagnóstico do tumor. Não apresentou melhora no controle de crises após tratamento cirúrgico e radioterapia, com Engel IV no 1º ano pós-operatório, evoluindo para óbito no 2º ano. Outro tipo tumoral que demonstrou desfecho desfavorável quanto ao controle de crises foi o astrocitoma fibrilar (Caso 2). Trata-se de um tipo de astrocitoma difuso que, apesar de bem diferenciado (grau II), é de mais difícil delimitação pela tendência a ser mais infiltrativo, com Engel IV nos 1º, 5º e 10º anos pós-operatórios.

Contrariando o fato de ser um tumor de baixo grau (grau I), com bom prognóstico após o tratamento cirúrgico, dois casos de DNET não tiveram evolução favorável no desfecho de longo prazo quanto ao controle de crises. O primeiro caso (caso 3) apresentou boa resposta inicialmente, ficando livre de crises nos dois anos após a cirurgia (Engel I no 1º ano pós-operatório), porém desestabilizou-se clinicamente após tentativa de retirada das DAEs neste

período, mantendo melhora em relação à situação pré-operatória, porém com retorno de crises incapacitantes (Engel III no 5º ano pós-operatório). O segundo caso (caso 4) manteve-se livre de crises nos seis anos que se seguiram à cirurgia (Engel I nos 1º e 5º anos pós-operatórios). Conseguiu retirar duas DAEs após o segundo ano, mantendo-se em monoterapia até o sexto ano pós-operatório. Nesta época, houve descompensação clínica devido ao crescimento tumoral em área residual e displasia cortical associada, sendo necessário submeter-se a eletrocorticografia e à nova cirurgia. No entanto, manteve o controle ruim, com Engel IV no 10º ano. Esses dois casos ilustram a tendência geral na cirurgia de epilepsia, quando os resultados de curto prazo tendem ser superiores àqueles de longo prazo. Particularmente em se tratando de crianças, cujas crises são muito frequentes e podem impactar no desenvolvimento, incorrendo em encefalopatias, esse controle de crises temporário pode ser considerado prognóstico positivo.

Na amostra em estudo, 59,2% dos pacientes efetuaram tentativa de retirada de DAEs. Obtiveram sucesso 44,4% do total de pacientes, sem recorrência de crises, tendo ocorrido tal processo numa média de 3,2 anos após a cirurgia. Em 7,4%, a tentativa de retirada resultou em retorno de crises. Existe a necessidade de que estudos controlados sejam desenvolvidos com o objetivo de examinar qual o melhor momento para retirada das DAEs e quais fatores implicam no sucesso das tentativas.

O perfil cognitivo que predominou no período pré-operatório foi o situado na faixa média (QI geral 90-109). A maioria dos pacientes submetidos a avaliações neuropsicológicas, em que foi possível comparação entre os períodos pré e pós-operatórios, apresentou manutenção do perfil cognitivo (50%). Deve-se levar em consideração que, tanto a epilepsia prolongada quanto o uso de DAEs contribuem para o prejuízo cognitivo dos pequenos pacientes (KLEIN et al., 2003). No grupo que apresentou melhora do perfil cognitivo, o tumor mais frequente foi o DNET (60%), a localização tumoral mais frequente foram parietal e temporal esquerdas (40% cada), todos com Engel 1 no momento da avaliação. Nos que mantiveram o perfil cognitivo, os DNETs também prevaleceram (37,5%), a localização mais frequente foi temporal direita e esquerda (37,5% cada), todos também com Engel 1. Nos que tiveram piora, os gangliogliomas foram os mais frequentes (66,6%), sem predileção por local e Engel 1 também todos os do grupo.

O presente trabalho constitui a segunda revisão de casos tratados no CIREP. A primeira incluiu pacientes atendidos até 2010, com todos os tipos tumorais, incluindo os não neoplásicos, além dos casos não refratários ao tratamento medicamentoso e com período de

seguimento clínico pós-operatório mais curto de 6 meses (PINTO, 2011). Neste trabalho, os tumores de localização no lobo temporal também foram os mais frequentes (46,8%), seguidos de localização frontal (17,7%) e parietal (11,3%), que no atual trabalho teve a ordem invertida, também não ocorrendo no occipital de forma isolada. Os tumores mais frequentes encontrados nesta revisão também foram gangliogliomas e DNETs, compreendendo juntos, 45% do total diagnosticado. Apresentaram desfecho significativamente positivo, correspondendo esses dois tipos, a Engel I em 89,3%. Isto sugere que o desfecho favorável pós-cirúrgico em relação ao controle de crises têm se mantido.

O tratamento cirúrgico para epilepsia refratária ao uso de medicamentos antiepilépticos e secundária à etiologia tumoral teve desfecho favorável tanto relacionado ao controle de crises, quanto por melhorar a resposta ao tratamento medicamentoso naqueles que ainda persistiram com epilepsia após a cirurgia. Evidenciou-se como modalidade terapêutica potencialmente curativa, com alterações neurológicas pós-cirúrgicas de caráter transitório, sem registro de óbitos intra-operatórios.

O diagnóstico tumoral não pode ser postergado, considerando esta possibilidade curativa da epilepsia, ou, nos casos não curáveis, por favorecer uma melhor resposta às DAEs, promovendo impacto positivo sobre a qualidade de vida das crianças que sofrem desta condição debilitante. Portanto, os pediatras que compõe a linha de frente na atenção à saúde da criança, devem identificar o mais precocemente possível os sinais de alerta, encaminhando para realização de neuroimagem e referenciando para centros especializados. É de grande importância promover amplo diálogo entre as equipes de neuropediatras, epileptólogos, oncologistas e neurocirurgiões para determinar a intervenção mais adequada para o pequeno paciente, favorecendo melhores desfechos clínicos pós-operatórios.

7. CONCLUSÕES

A média da idade no início dos sintomas foi de 6,0 anos, variando de 3 meses a 15,8 anos. Prevaleceu o sexo masculino, com 59,2%. Crises epiléticas foram manifestação inicial do tumor cerebral em 96,2%. As comorbidades presentes foram migrânea em 11,1%, transtornos psiquiátricos (síndrome do pânico e ansiedade de separação) em 3,7%, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em 3,7% e obesidade secundária a erro alimentar em 3,7%. Apresentavam história de anóxia neonatal 7,4 %, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor 3,7%, história familiar positiva para epilepsia 44,4% e para neoplasias 3,7%. O exame físico foi alterado em 11,1%, com retardo mental em 3,7%, disfasia em 3,7% alterações de memória recente e tardia em 3,7%.

A média do intervalo de tempo entre o início das crises epiléticas e o diagnóstico tumoral foi de 3,6 anos, variando de um mês a 14,5 anos. As crises ocorriam em frequência diária em 48,1%, semanal em 40,7% e mensal 11,1%. Todas as crianças apresentavam crises parciais complexas, destas, 33,3% evoluíam para generalização secundária. Apenas 7,4% tinham crises parciais simples e também 7,4% tinham crises tônico-clônico generalizadas. Tinham história de estado de mal epilético 14,8% dos pacientes. A média da quantidade total de drogas antiepiléticas (DAEs) usadas no período que precedeu a cirurgia foi 3,6. No momento da cirurgia, 18,5% faziam tratamento em monoterapia e 81,5% em politerapia, sendo a média do número de DAEs igual a 2,1 drogas.

Nas características eletroencefalográficas, a atividade epilética focal correspondendo à área de localização tumoral esteve presente em 85,2%. O alentecimento focal ocorreu em 63%. Houve registro de atividade epilética multifocal em 3,7%, atividade generalizada em 3,7%, e, em 7,4%, a atividade epilética foi ausente.

Os tumores mais frequentes foram os de origem glioneural, ganglioglimas (33,3%) e DNET (33,3%). O oligodendroglioma (11,2%), dentre os tumores gliais de baixo grau, foi outro com significativa ocorrência no estudo. O único tumor de alto grau detectado foi o oligodendroglioma anaplásico (3,7%) – paciente evoluiu com óbito 2 anos após a cirurgia.

Os desfechos clínicos relacionados ao controle de crises dos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento da epilepsia secundária a tumor cerebral foram bastante satisfatórios, ficando a grande maioria livre de crises incapacitantes, com Engel I correspondendo a 92,6% no primeiro ano de pós-operatório. Apenas 14,8% apresentaram Engel III – IV durante o período de seguimento.

A avaliação do perfil cognitivo evidenciou melhora em 31,3%, manutenção em 50% e piora em 18,7% dos casos.

A frequência de complicações cirúrgicas foi de 3,7%. Não ocorreram óbitos intra-operatórios. Alterações neurológicas após a cirurgia estiveram presentes em 18,5%, sendo estas de caráter transitório. Óbito ocorreu em 3,7%, dois anos após o tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXIOU, G. A. et al. Benign lesions accompanied by intractable epilepsy in children. **Journal of Child Neurology**, Thousand Oaks, vol. 24, n. 6, p. 697 – 700, 2009.
- ARONICA, E. et al. Glioneural tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow up of seizures outcome after surgery. **Epilepsy Res**, Amsterdam, v. 43, n. 3, p. 179 – 91, 2001.
- BARKOVICH, A. J. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. **Brain**, Oxford, v. 135, n. 1, p.1348-69, 2012.
- BASHEER S. N. et al. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. **Epilepsia**, Malden, v. 48, n.1, p. 133 – 40, 2007.
- BERG A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005 – 2009. **Epilepsia**, Malden, v. 51, n. 4, p. 66 – 85, 2010.
- BERNTSSON, S. et al. Tumor-associated epilepsy and glioma: are there common genetic pathways? **Acta Oncol**, Stockholm, v. 48, n. 7, p. 955 – 63, 2009.
- BLÜMCKE I. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. **Epilepsia**, Malden, v. 52, n. 1, p. 158 – 74, 2011.
- BLUME, W. T.; GIRVIN, J. P.; KAUFMANN, J. C. Childhood brain tumors presenting as chronic uncontrolled focal seizure disorders. **Ann Neurol**, New York, v. 12, n. 6, p. 538 – 41, 1982.
- BREEMEN M. S. M. V., WILMS E. B., VECHT C. J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. **Lancet Neurol**, London, v. 6, n. 5, p. 421 – 30, 2007.
- BUCKINGHAM, S. C. et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. **Nat Med**, New York; v. 17, n. 10, p.1269 – 74, 2011.
- BUTTNER, A. et al. Unexpected death in persons with symptomatic epilepsy due to glial brain tumors: a report of two cases and review of the literature. **Forensic Sci Int**, Limerick, v. 100, n. 1-2, p. 127 – 36, 1999.
- CAMFIELD C. S. et al. Incidence of epilepsy in childhood and adolescents: a population based study in Nova Scotia from 1977–1985. **Epilepsia**, Malden, v. 37, n. 1, p. 19 – 23, 1996.
- CENTRAL BRAIN TUMOR REGISTRY OF THE UNITED STATES (CBTRUS). **Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000 – 2004**. Hinsdale, 2008.
- COWIE J. A. C., CUNNINGHAM M. O. Peritumoral epilepsy: Relating form and function for surgical success. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 38, p. 53 – 61, 2014.
- CROSS J. H. Epilepsy surgery in childhood. **Epilepsia**, Malden, v. 43, n. 3, p. 65 – 70, 2002.

- CROSS J. H. et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, Malden, v. 47, p. 952 – 9, 2006.
- DEVINSKY O. Patients with refractory seizures. **N Engl J Med.**, Massachusetts, v. 340, n. 20, p. 1565 – 70, 1999.
- DODRILL C. B. et al. An objective method for the assessment of psychological and social problems among epileptics. **Epilepsia**, Malden, v. 21, p 123 – 35 , 1980.
- DUCHOWNY M. et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. **Epilepsia**, Malden, v. 39, p. 737 – 43, 1998.
- DUNKLEY C. et al. Epilepsy surgery in children under 3 years. **Epilepsy Res.**, Amsterdam, v. 93, p. 96 – 106, 2011.
- ENGEL J. JR. et al. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. **Raven Press**, 2 ed., New York, p. 609-21, 1993.
- ENGLLOT, D. J. et al. Predictors of seizures freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. **J Neurosurg**, Charlottesville, v. 115, n. 2, p. 240 – 244, 2011.
- ESPINDOLA A. A. Estudo prospectivo dos tumores do sistema nervoso central na infância. 2002. Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- FATTAL-VALEVSKI, A. et al. Seizures as the clinical presenting symptom in children with brain tumors. **J child neurol**, Thousand Oaks, v. 28, n. 3, p.292-6, 2012.
- FERRIER, C. H. et al. Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. **Epilepsia**, Malden, v. 47, n. 9, p. 1477 – 86, 2006.
- FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, Malden, v. 46, n. 4, p. 470 – 2 , 2005.
- FISHER, R. S. et al. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 55, n. 4, p. 475 – 82, 2014.
- GAGGERO, R. et al. Epilepsy associated with supratentorial brain tumors under 3 years of life. **Epilepsy Res**, Amsterdam, v. 87, n. 1, p. 184 – 189, 2009.
- GITAI, D. L. G. et al. Genes e epilepsia I: epilepsia e alterações genéticas. **Rev assoc med bras**, São Paulo, v. 54, n. 3, p. 272 – 8, 2008.
- HAMASAKI, T., YAMADA, K., KURATSU, J. I. Seizures as a presenting symptom in neurosurgical patients: a retrospective single-institution analysis. **Clin Neurol Neurosurg**, Amsterdam, v. 115, n. 11, p. 2336 – 40, 2013.
- HIDELBRANDT, M. et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 110, n. 1, p.1-11, 2005.

- JEMAL A., et al. Cancer statistics, 2008. **CA Cancer J Clin**, Indianapolis, v. 58, n. 2, p. 71-96, 2008.
- KAHLENBERG, C. A. et al. Seizure prognosis of patients with low-grade tumors. **Seizure Eur J Epilepsy**, London, v. 21, n. 7, p. 540 – 5, 2012.
- KLEIN, M. et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. **Ann Neurol**, New York, v. 54, n. 4 p. 514 – 20, 2003.
- KRESK P. et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. **Ann Neurol**, v. 63, n. 1, p. 758 – 69, 2008.
- 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**, Malden, v. 51, p. 1069-1077, 2010.
- LOUIS D. N. et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. **Acta Neuropathol**, Berlim, v. 114, n. 2, p. 97-109, 2007.
- OBEID M. et al. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. **Eur J Paediatr Neurol**, London, v. 13, p. 102 – 14, 2009a.
- OBEID M. et al. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part II: Approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. **Eur J Paediatr Neurol**, London, v. 13, p. 115 – 27, 2009b.
- PINTO, K. G. F. D. **Epilepsia na criança com tumor cerebral: Perfil clínico e evolução dos pacientes tratados cirurgicamente**. 2011. Dissertação (Mestrado em Neurologia). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.
- REULECKE, B. C. et al. Brain tumors in children: Initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. **J. Child Neurol**. Thousand Oaks, v. 23, n. 2, p. 178-83, 2008.
- ROSENOW F., LUDERS H. Presurgical evaluation of epilepsy. **Brain**, Oxford, v. 124, p. 1683 – 1700, 2001.
- TAPHOORN M. J. B., SIZOO E. M., BOTTOMLEY A. Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. **Oncologist**, Durham, v. 15, n. 6, p. 618-626, 2010.
- TOMSON T. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. **Epilepsia**, Malden, v. 46, n. 11, p. 54-61, 2005.
- WIESER, H. G., et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. **Epilepsia**, Malden, v. 42, n. 2, p. 282 – 286, 2001.
- WILLIAMS, B. A.; ABBOTT, K. J.; MANSON, J. I. Cerebral tumors in children presenting with epilepsy. **J. Child Neurol**, Thousand Oaks, v. 7, n. 3, p. 291 – 94 , 1992.