



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde**

LUCAS CROCIATI MEGUINS

**EPILEPSIA REFRATÁRIA DO LOBO
TEMPORAL EM ASSOCIAÇÃO COM LESÕES
ESTRUTURAIS**

**São José do Rio Preto
2017**

LUCAS CROCIATI MEGUINS

**EPILEPSIA REFRACTÁRIA DO LOBO
TEMPORAL EM ASSOCIAÇÃO COM LESÕES
ESTRUTURAIS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio
Preto (FAMERP) para obtenção
do título de Doutor no Curso de
Pós-Graduação em Ciências da
Saúde.

Eixo Temático: Medicina
Interna.

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

São José do Rio Preto / São Paulo

2017

Meguins, Lucas Crociati

Epilepsia refratária do lobo temporal em associação com lesões estruturais

São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. 2017

146 pp.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

1. Epilepsia do lobo temporal; 2. Lesões estruturais; 3. Epilepsia refratária

LUCAS CROCIATI MEGUINS

**EPILEPSIA REFRACTÁRIA DO LOBO
TEMPORAL EM ASSOCIAÇÃO COM LESÕES
ESTRUTURAIS**

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: _____

1º Examinador: _____

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

1º Suplente: _____

2º Suplente: _____

São José do Rio Preto, ____ / ____ / _____.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTO	iv
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	36
3. REVISÃO DA LITERATURA	39
4. ARTIGOS CIENTÍFICOS	67
A. A ressecção total de gliomas temporais de baixo grau é um importante fator no controle das crises	71
B. Longa duração de epilepsia e envolvimento de múltiplos lobos são fatores preditivos de pior controle das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à neurocisticercose	77
C. Tratamento microcirúrgico de pacientes com epilepsia refratária associada à malformação cavernosa temporal medial: experiência clínica de um centro terciário	83
5. CONCLUSÃO	89

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
7. ANEXOS.....	143
A. Ficha de Avaliação Neurofisiológica.....	144

DEDICATÓRIA

*A Deus, fonte de energia.
À minha família que tanto me incentiva.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho, pela confiança e infinito apoio, sem o qual certamente esta caminhada haveria de ser mais árdua.

À Prof. Dra. Lúcia Helena Neves Marques e ao Prof. Dr. Dionei Freitas de Moraes pelas sugestões, críticas e elogios sempre direcionados ao sucesso desta obra e, principalmente, ao meu aprendizado pessoal.

A todos os professores e demais funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) pela dedicação e atenção dispensadas ao longo das atividades educativas.

A todos os professores, assistentes e preceptores do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Base, que para mim são grandes mentores e pessoas pelas quais nutro profunda admiração e estima.

A todos os Residentes de Neurocirurgia do Hospital de Base e Hospital Austa, que sempre foram fonte de incentivo aos meus projetos e com os quais divido emérito minhas conquistas.

Aos meus pais, Maria e Francisco, pelo alento, amor e confiança dispensados diariamente em suas orações.

Às minhas irmãs, Maíra e Sara, fontes de eterno carinho, companheirismo e de palavras que acalentam qualquer tristeza ou dificuldade.

À minha esposa, Nadine Siqueira Meguins, por renovar minha alegria e força diariamente.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 / Artigo 1	75 / 927
Figura 1 / Artigo 3	85 / 2

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 / Artigo 1.....	74 / 926
Tabela 2 / Artigo 1.....	74 / 926
Tabela 3 / Artigo 1.....	74 / 926
Tabela 4 / Artigo 1.....	75 / 927
Tabela 5 / Artigo 1.....	75 / 927
Tabela 1 / Artigo 2.....	80 / 1016
Tabela 2 / Artigo 2.....	80 / 1016
Tabela 3 / Artigo 2.....	81 / 1017
Tabela 1 / Artigo 3.....	86 / 3

LISTA DE ABREVIATURAS

TLE	Epilepsia do lobo temporal
HS	Esclerose hipocampal
NCC	Neurocisticercose
MTC	Cavernoma medial temporal
LGG	Glioma de baixo grau
ILAE	International League against Epilepsy
IBE	International Bureau for Epilepsy
EEG	Eletroencefalograma
SNC	Sistema nervoso central
DAE	Droga antiepiléptica
OMS	Organização Mundial da Saúde
LEAT	Long term epilepsy associated tumors
GNT	Tumor glioneural
FCD	Displasia cortical focal
MAV	Malformação arteriovenosa
ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
LGI1	Inatividade do gene 1 em gliomas
mTOR	Alvo mamário da rapamicina
IDH	Isocitrato desidrogenase
NMDA	N-metil-D-aspartato
DNET	Tumor neuroepitelial disembríoblastico

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma série cirúrgica de pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal em associação com gliomas temporais de baixo grau, neurocisticercose (NCC) e malformações cavernosas temporais. **Casuística:** Estudo retrospectivo realizado no Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo. **Resultados:** Quanto aos pacientes com gliomas temporais de baixo grau e epilepsia refratária, sessenta e cinco pacientes foram operados em nossa instituição. A média de idade de início das crises foi de $25,7 \pm 9,2$ (11-66 anos). Após um ano de acompanhamento, quarenta e dois pacientes (64,6%) permaneciam Engel I; dezessete (26,2%) Engel II; quatro (6,2%) Engel III e dois (3,1%) Engel IV. Houve diferença estatisticamente significativa no resultado do controle das crises quando se compara a extensão da ressecção. Engel I foi observada em 39 pacientes (69,6%) com a ressecção total e em apenas 3 (33,3%) pacientes com ressecção parcial. Quanto aos pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal e neurocisticercose, encontramos cinquenta e dois pacientes (71,2%) com 10 anos ou menos de epilepsia antes da cirurgia que se tornaram livres de crises após um ano da operação, enquanto que 27 (50,0%) com mais de dez anos tornaram-se livres de crises após a cirurgia ($p = 0,0121$). Quarenta e três pacientes (72,9%), com três ou

menos lobos afetados pela NCC tornaram-se livres de crises após um ano de operação, enquanto que 36 pacientes (52,9%) com mais de três lobos envolvidos estavam livres de crises após a cirurgia ($p = 0,0163$). Por último, quanto aos pacientes portadores de malformações cavernosas do lobo temporal e epilepsia refratária, notamos que dos 21 pacientes incluídos no estudo, treze pacientes (62%) evoluíram para Engel I; cinco (24%) de Engel II, dois (10%) de Engel III; e uma (5%) para Engel IV. Observou-se ainda que 10 (48%) pacientes com 12 anos ou menos de duração epilepsia evoluíram para Engel I e 1 (5%) para Engel II. Considerando que, de um total de dez pacientes com duração de epilepsia mais de 12 anos, três (30%) evoluíram para Engel I e sete (70%) para Engel II, III ou IV (valor- $p < 0,001$ [bilateral]; $p_1 \neq p_2$). **Conclusão:** A presente investigação nos permite afirmar que (1) a ressecção total de glioma temporal de baixo grau é um fator extremamente importante no controle das crises, (2) a duração mais longa da epilepsia e o envolvimento de múltiplos lobos são fatores prognósticos de pior resultado após a cirurgia para epilepsia refratária do lobo temporal associado à NCC e (3) o controle pós-cirúrgico das crises epilépticas em pacientes com epilepsia do lobo temporal associada a malformações cavernosas mediais temporais é satisfatório e depende do tempo de doença pré-operatório.

Palavras-chave: Glioma Temporal De Baixo Grau, Neurocisticercose, Malformações Cavernosas, Epilepsia Do Lobo Temporal.

ABSTRACT

Abstract 1

Objective: To present a surgical series of patients with intractable epilepsy associated with low grade temporal gliomas, neurocysticercosis and cavernous malformation. **Method:** A retrospective study was conducted in the Hospital de Base, from São José do Rio Preto, São Paulo. **Results:** Regarding patients with low grade temporal gliomas, sixty five patients were operated in our institution. Males were more affected than females and the mean age at surgery was 32.3 ± 8.4 (9-68 years). The mean age at seizure onset was 25.7 ± 9.2 (11-66 years). Seizure outcome was classified according with Engel classification. After one year of follow up, forty two patients (64.6%) were Engel I; seventeen (26.2%) Engel II; four (6.2%) Engel III and two (3.1%) Engel IV. Statistically significant difference in seizure outcome was obtained when comparing the extension of resection. Engel I was observed in 39 patients (69.6%) with total resection and in only 3 (33.3%) patients with partial resection. Regarding patients with temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis and neurocysticercosis, 79 (62.2%), 37 (29.1%), 6 (4.7%), and 5 (3.9%) patients were Engel class I, II, III, and IV, respectively. Fifty-two (71.2%) patients with epilepsy durations ≤ 10 years prior to surgery

were seizure-free one year after the operation compared to 27 (50.0%) patients with epilepsy durations > 10 years ($p = 0.0121$). Forty-three (72.9%) patients with three or fewer lobes affected by NCC were seizure-free one year after the operation, and 36 (52.9%) patients with more than three involved lobes were seizure-free after surgery ($p = 0.0163$). Regarding patients with temporal lobe epilepsy associated with mesiotemporal cavernous malformation, a total of 21 patients were included in the study. Thirteen patients (62%) evolved to Engel I; 5 (24%) to Engel II, 2 (10%) to Engel III, and 1 (5%) to Engel IV. We observed that 10 (48%) patients with 12 years or less of epilepsy duration evolved to Engel I and 1 (5%) to Engel II; whereas from a total of 10 patients with epilepsy duration of more than 12 years, 3 (30%) evolved to Engel I and 7 (70%) to Engel II, III, or IV ($P < 0.001$ [bilateral]; $P_1 \neq P_2$). **Conclusion:** In the present study, we observed that (1) gross-total resection of temporal low grade gliomas is a critically important factor in achieving seizure-freedom, (2) longer epilepsy durations and multiple lobe involvement predicted worse seizure outcomes in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis and neurocysticercosis patients and (3) postsurgical seizure outcome for temporal lobe epilepsy associated with mesiotemporal cavernomas is satisfactory and with better results when performed early on the disease course.

Keywords: Temporal Low-Grade Gliomas, Neurocysticercosis, Cavernous Malformation, Intractable Epilepsy.

1. INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Definição

Epilepsia é o nome dado a um transtorno cerebral caracterizado predominantemente pela recorrência e interrupção inesperada das funções cerebrais normais, as chamadas crises epiléticas. ⁽¹⁾ A epilepsia não é uma entidade nosológica única, mas sim um estado neurológico que representa uma variedade de transtornos associados a uma disfunção cerebral subjacente e que pode estar relacionada a diferentes causas. ⁽²⁾

Uma crise epilética pode ser definida como a ocorrência de sinais e/ou sintomas transitórios, resultantes da atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona do cérebro. ⁽¹⁾ A International League Against Epilepsy (ILAE) e a International Bureau for Epilepsy (IBE), em 2005, propuseram duas definições para epilepsia: uma conceitual e outra operacional, com fins para estudos epidemiológicos investigativos. ⁽¹⁾

De acordo com a definição conceitual, epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. ⁽¹⁾ Segundo esta definição, a ocorrência de uma única

crise convulsiva é suficiente para o diagnóstico de epilepsia desde que seja demonstrada predisposição a sua recorrência, como alterações epileptiformes no eletroencefalograma (EEG) ou lesão estrutural em exame de imagem do sistema nervoso central (SNC).⁽¹⁾

Por outro lado, de acordo com a definição operacional proposta em 2005, epilepsia é uma condição caracterizada por crises epiléticas recorrentes (duas ou mais), não provocadas por qualquer causa imediata.⁽¹⁾ Crises múltiplas que ocorrem em um único período de 24 horas e um episódio de estado de mal epilético são considerados um evento único.⁽³⁾

Em 2014, a ILAE aceitou as recomendações de uma força tarefa alterando a definição operacional para resolver circunstâncias especiais onde os pacientes não completavam os critérios de um mínimo de duas crises epiléticas recorrentes não provocadas.⁽⁴⁾ Segundo a nova classificação, epilepsia é uma doença cerebral definida por uma das seguintes condições: (1) pelo menos duas crises epiléticas ocorrendo em um período mínimo de intervalo superior a 24 horas; (2) uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises convulsivas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; (3) diagnóstico de uma síndrome epilética.⁽⁴⁾ Embora, segundo seus idealizadores, a presente revisão da definição incluía casos anteriormente não contemplados e

esteja em maior concordância com o uso diário, o tema ainda encontra-se em discussão na literatura internacional e novas investigações científicas devem mostrar seu real benefício no cotidiano do médico neurologista. ⁽⁵⁻⁸⁾

Histórico da Epilepsia

As crises epiléticas representam uma expressão de todos os sistemas nervosos organizados, até mesmo aqueles mais primitivos. ⁽⁹⁾ Portanto, é possível imaginar que a epilepsia esteve presente durante a filogênese, incluindo os estágios iniciais da humanidade. ⁽⁹⁾ Uma das primeiras descrições de crises epiléticas pode ser encontrada nas antigas escrituras acadianas, aproximadamente 2.000 anos A.C., em uma linguagem antigamente difundida na região da Mesopotâmia. O autor descreveu um paciente com sintomas semelhantes à epilepsia: “... seu pescoço torcia para a esquerda, suas mãos e pés estavam rígidos e seus olhos bem abertos, e através de sua boca fluía um líquido espumoso sem sinal algum de consciência...”. ⁽¹⁰⁾

Relatos posteriores de pacientes com sintomas semelhantes à epilepsia também podem ser encontrados em escrituras médicas do Egito Antigo. ⁽¹¹⁾ Os papiros cirúrgicos de Edwin Smith (1700 A.C.) relatam crises epiléticas em pelo menos cinco pacientes (casos 4, 7, 29, 40 e 42). ⁽¹¹⁾ Descrições de epilepsia

também foram identificadas em escrituras dos antigos babilônicos, onde os pacientes acometidos normalmente eram vistos como possuídos por espíritos do mal. ⁽¹²⁾ O *Sakikku*, um dos textos médicos dos antigos babilônicos (1067-1046 A. C.), refere-se à epilepsia com os termos '*antasubba*' e '*miqtu*'. ⁽¹²⁾ O texto babilônico traduzido descreve crises epiléticas unilaterais e bilaterais, o grito epilético, a incontinência fecal, a descrição das crises simples e complexas, a aura epilética e a narcolepsia. ⁽¹³⁾ O código Hamurabbi (1790 A.C.) também se refere a epilepsia. O código estabelecia que um escravo podia ser devolvido e o dinheiro reembolsado, se *bennu*, outra palavra para epilepsia, aparecesse dentro do mês após a compra. ⁽¹⁴⁾

No entanto, a primeira descrição formal da epilepsia como doença deve ser atribuída ao pai da medicina, Hipócrates de Cós, em seu clássico tratado *Sobre a Doença Sagrada* (15). Neste livro, Hipócrates contesta a origem divina da epilepsia, dizendo: “Esta doença não é, na minha opinião, mais divina do que outras doenças. Ela tem a mesma natureza de outras doenças e uma causa que dá origem a moléstias individuais. Ela também é curável tanto quanto outras doenças, a menos que por longo lapso de tempo seja tão arraigada e mais poderosa do que os remédios que são aplicadas”. ⁽¹⁵⁾ Hipócrates também foi o primeiro que tentou uma abordagem científica para o estudo da epilepsia, sugerindo possível etiologia e terapia para a doença. Ele foi o primeiro a atribuir

a disfunção cerebral como etiologia da epilepsia, destacando o papel da hereditariedade na doença. ⁽¹⁶⁾

A Era Medieval é caracterizada por uma dominação de misticismo e dogmatismo em todos os campos da ciência, incluindo a Medicina. ⁽¹¹⁾ Os médicos tendiam a acreditar que doenças como epilepsia, histeria e psicoses eram o resultado de possessão demoníaca e, por essa razão, epiléticos foram tratados como bruxas e feiticeiros. Muitos mosaicos, afrescos, miniaturas e pinturas medievais retrataram o exorcismo de uma determinada doença / diabo por um determinado santo, que hoje lembra os quadros de crises epiléticas. ⁽¹¹⁾ Beyerstein sugere que o comportamento curioso das pessoas possuídas descritas no clássico *Malleus Maleficarum* (século 15 D.C.), na verdade, corresponde a sintomas prováveis de epilepsia ou síndrome de Tourette. ⁽¹⁷⁾

O fim do tempo medieval e início do Renascimento europeu (século 14-17) são marcados com uma produção excepcional de literatura a respeito da epilepsia. Ciência, emancipada dos constrangimentos da Igreja Católica na Era Medieval, sem dúvida, fizeram progressos importantes. ⁽¹¹⁾ No campo da epilepsia, quase todos os médicos famosos e prestigiados da época investigavam a doença. ⁽¹¹⁾ Várias teorias foram propostas a respeito dos mecanismos que desencadeiam os ataques epiléticos, bem como novas classificações da doença foram propostas. ⁽¹¹⁾ Por exemplo, Petrus Forestus (1522-1597 D.C.), um médico

holandês, observava que a parte do corpo que a epilepsia se originava, leva a diferentes manifestações clínicas. ⁽¹¹⁾ Nesta época, muitos estudiosos também destinaram esforços para desvincular a imagem da epilepsia das possessões demoníacas. Andreas Caesalpinus (1519-1603 D.C.), um filósofo italiano, em sua produção *Daemonum investigatio peripatetica* tenta diferenciar as possessões demoníacas das crises epilépticas através de observações clínicas. ⁽¹⁸⁾

No século 20, foram conquistados enormes avanços na compreensão e tratamento da epilepsia. Em virtude de sua dedicação e contribuição para tais avanços, John Hughlings Jackson (1835-1911) é hoje considerado o pai da epileptologia moderna. ⁽¹⁹⁾ Após os trabalhos de Jackson, diversos grupos holandeses, alemães, franceses e ingleses desenvolveram significativas contribuições científicas que hoje regem as bases do conhecimento para o diagnóstico e tratamento da epilepsia. ⁽¹¹⁾

No advento do século 21, novos entendimentos dos mecanismos da doença, tornaram possível o desenvolvimento de novas drogas antiepilépticas e novos métodos diagnósticos de imagem ⁽¹¹⁾. Por fim, porém não menos importante, convém lembrar que nos últimos anos, com o avanço dos estudos em biologia molecular e do genoma humano, os cientistas puderam lançar um novo olhar sobre esta doença milenar, abrindo novos horizontes para o

desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam minimizar o sofrimento dos pacientes atingidos.

Epidemiologia Internacional da Epilepsia

A incidência, prevalência e mortalidade da epilepsia variaram entre os países com economias diferentes. As diversidades podem ser explicadas por problemas metodológicos, mortalidade prematura, remissão de crises, fatores socioeconômicos e estigmas. ^(20, 21) Em países desenvolvidos, a incidência corrigida pela idade, varia de 20 a 70/100.000 pessoas/ano. ⁽²²⁾ Nos países industrializados estima-se que a prevalência de epilepsia seja em torno de 0,5% a 1%, e que 5% a 7% da população apresente pelo menos uma crise epiléptica ao longo da vida. ⁽²²⁾ A prevalência deste distúrbio é maior em países em desenvolvimento, onde estão concentrados aproximadamente 80% dos epiléticos do mundo. ⁽²³⁾

A prevalência média de epilepsia ativa é de 4,9 / 1.000 (2,3-10,3) para os países desenvolvidos e, respectivamente, de 12,7 / 1.000 (3,5-45,5) e 5,9 / 1.000 (3,4-10,2) em estudos rurais e urbanos dos países em desenvolvimento. ⁽²⁴⁾ Nas regiões tropicais também existem grandes diferenças. Ao contrário da Ásia que apresenta prevalência média de epilepsia de 6,0/1.000, a América Latina e a

África Subsaariana mostram índices de prevalência ainda elevados de 15,0 e 17,8 / 1.000, respectivamente. ^(23, 25-28) As informações sobre a mortalidade da epilepsia na América Latina são muito escassas e comparações não podem ser feitas entre os estudos, devido a diferenças metodológicas significativas. ⁽²⁹⁾

Por outro lado, nos países desenvolvidos, onde as estatísticas médicas de rotina estão disponíveis e de fácil acesso, os investigadores usam bases de dados de pesquisa e hospitais ao invés de estudos de base populacional para estimar a prevalência de epilepsia. ⁽²⁴⁾ Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que 2,2 milhões de pessoas tenham epilepsia. ⁽³⁰⁾ Neste país, a incidência ajustada à idade varia de 16 a 52 casos/100.000 habitantes por ano. ⁽³¹⁻³³⁾ Na zona rural do território americano, foram identificados índices de prevalência semelhantes à zona urbana, variando de 7 a 10 casos/1.000 habitantes. ⁽³³⁻³⁶⁾

Na Europa, encontram-se poucas diferenças epidemiológicas entre os diversos países. Na Itália, em um estudo com coleta de dados através de um banco nacional, identificou-se prevalência de 7,9 casos/1.000 habitantes, sendo 8,1 entre homens e 7,7 entre mulheres. ⁽³⁷⁾ Em uma investigação realizada na zona rural da Turquia, pesquisadores identificaram prevalência de 7,0 casos/1.000 habitantes. ⁽³⁸⁾ No Reino Unido, dados de vigilância nacional identificaram prevalência de 8,6 casos/1.000 habitantes. ⁽³⁹⁾ Na Espanha, através

da análise de dados hospitalares, pesquisadores notaram prevalência aproximada de 4,79 casos/1.000 habitantes. ⁽⁴⁰⁾

No entanto, apesar da baixa prevalência de casos na Europa como um todo, diferenças socioeconômicas dentro de países desenvolvidos deste continente têm o mesmo impacto observado em países da América Latina e África, ou seja, um aumento significativo do número de casos, como observado em estudo na Inglaterra, onde áreas com maior privação socioeconômica apresentavam maior número de pacientes com epilepsia. ⁽⁴¹⁾ Assim, através da análise da distribuição mundial dos casos de epilepsia, podemos entender que os fatores sociais, econômicos, políticos e demográficos não estão presentes e atuantes apenas em países pobres e em desenvolvimento. Países com boa estrutura econômica e social podem também estar segregando seus pacientes com epilepsia e dificultando seu acesso a boas condições de vida e cuidados à saúde.

Epidemiologia Brasileira da Epilepsia

Há poucas investigações epidemiológicas avaliando a prevalência e incidência da epilepsia no Brasil. Ainda existe outra dificuldade referente às dimensões geográficas do Brasil que delimitam regiões e povoados com

características próprias de vida e trabalho, determinando grandes diferenças epidemiológicas. Almeida Filho estudou habitantes do bairro de Amaralina de Salvador/BA, que na época contava com 27 mil habitantes, e encontrou prevalência de epilepsia ativa de 0,1%, surpreendentemente baixa para os padrões latino-americanos.⁽⁴²⁾ Em outro estudo populacional em Porto Alegre/RS, Da Costa et al. estimaram que 0,2 a 2% dos habitantes da região devem apresentar uma ou mais crises durante a vida.⁽⁴³⁾ Marino Jr. et al. encontraram uma prevalência de epilepsia de 1,19% na cidade de São Paulo/SP.⁽⁴⁴⁾ Fernandes et al. encontraram uma taxa de prevalência de 1,65% de epilepsia ativa e 2,03% de epilepsia inativa em Porto Alegre/RS.⁽⁴⁵⁾ Borges et al. avaliaram a comunidade dos índios Bakairi residentes às margens do rio Paranatinga, afluente do rio Xingu.⁽⁴⁶⁾ A prevalência foi de 1,2% para epilepsia ativa e de 0,6% para inativa.⁽⁴⁶⁾

Em São José do Rio Preto, cidade do interior do estado de São Paulo, pesquisadores estudaram a prevalência da epilepsia e encontraram 18,6 casos/1.000 habitantes, sendo 8,2 para epilepsia ativa, considerando-se, pelo menos, uma crise no período dos últimos dois anos.⁽⁴⁷⁾ A prevalência na faixa etária de 0 a 4 anos foi de 4,9; de 5 a 14 anos, 11,7; de 15 a 64 anos, 20,3; e acima dos 65 anos, 32,8.⁽⁴⁷⁾ Portanto, segundo este estudo, há no Brasil uma taxa de prevalência mais de três vezes superior à de países desenvolvidos, o que

permite a estimativa de um número próximo a três milhões de pessoas com epilepsia no Brasil. ⁽⁴⁷⁾

Impacto Econômico da Epilepsia

O impacto social e econômico da epilepsia no Brasil também merece destaque, uma vez que um estudo nacional identificou que pacientes epiléticos tendem a estar envolvidos com atividades laborativas com pouca qualificação ou com maior fluxo para aposentadoria por invalidez precoce. ⁽⁴⁸⁾ Segundo Borges e colaboradores, este quadro poderia ser minimizado com programas de qualificação e reabilitação ao trabalho desta parcela da população com epilepsia, a exemplo do que já vem sendo feito, há mais de duas décadas, nos países desenvolvidos. ⁽⁴⁸⁾

O impacto econômico da epilepsia se tornou um assunto importante em anos recentes. Várias das novas drogas antiepiléticas (DAE) têm um custo mais de 100 vezes superior ao do fenobarbital e 10 a 20 vezes superior ao da fenitoína e carbamazepina. ⁽⁴⁹⁾ O custo do tratamento com DAE é, entretanto, apenas uma pequena parte do valor global. Custos indiretos (custos de morbidade, benefícios, mortalidade excessiva, pensões, desemprego, dias de trabalho perdidos e outros custos sociais), assim como custos relacionados ao tratamento, particularmente

hospitalização, são muito mais significativos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) calculou o impacto global das doenças: epilepsia foi estimada como responsável por 1% dos dias perdidos com doenças em todo o mundo. ⁽⁵⁰⁾

Etiologia e Fatores de Risco

Epilepsia não é uma doença específica ou uma síndrome única, mas, sim, o sintoma de um grupo de condições neurológicas diversas que têm como característica comum a presença de crises epiléticas recorrentes, na ausência de fatores desencadeantes como condições tóxicas, metabólicas ou febre. ⁽⁵¹⁾ Entre as doenças do sistema nervoso central, quase todas as que atingem a substância cinzenta ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ e alguns processos da substância branca ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾, assim como várias doenças sistêmicas ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾, podem causar crises epiléticas.

Na gênese das crises epiléticas, três fatores podem estar envolvidos: predisposição individual, presença de lesão estrutural ou expansiva e alterações bioquímicas ou elétricas cerebrais. ⁽²²⁾

A etiologia da epilepsia era anteriormente considerada como desconhecida em cerca de três quartos dos pacientes. ⁽⁶²⁾ No entanto, estudos paralelos de sequenciamento de genes realizados em um quadro de colaboração internacional, renderam uma recompensa de descobertas que destacam a importância das

mutações de genes na etiologia da epilepsia. ⁽⁶³⁻⁷⁰⁾ Estes dados, juntamente com estudos genéticos e clínicos, sugerem um novo paradigma para a prática clínica: muitas formas de epilepsia são susceptíveis de ter uma base genética. ⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾ As tecnologias de sequenciamento aumentaram tremendamente a velocidade da descoberta de genes nas epilepsias monogênicas, o que nos permite identificar uma causa genética em uma proporção crescente de pacientes e melhor compreender a fisiopatologia subjacente da doença. ^(62, 76) A rápida velocidade com que novos genes estão sendo descritos, confronta os clínicos com a difícil tarefa de manter-se atualizado com o fornecimento contínuo de novas publicações.

Um dos maiores projetos de investigação genética da epilepsia é o Epi4K Consortium and Epilepsy Phenome/Genome Project que fez um sequenciamento gênico completo em 264 pacientes com encefalopatia epiléptica, sendo 149 com espasmos infantis e 115 com a síndrome de Lennox-Gastaut. ⁽⁷⁷⁾ A investigação detectou 329 mutações *de novo*, entre os quais 72% eram “missense” e 7,5% eram supostas perda de função. As mutações *de novo* em GABRB3 ocorreram em quatro pacientes e aqueles em ALG13 em dois pacientes. As mutações mostraram claramente uma associação com a encefalopatia epiléptica. Outros genes com mutações *de novo* nesta coorte incluíram CACNA1A, CHD2, FNLA, GABRA1, GRIN1, GRIN2B, HNRNPU, IQSEC2, MTOR, e NEDD4L. ⁽⁷⁷⁾ O

mapa da interconectividade proteica mostrou que mutações *novo de* foram enriquecidas em conjuntos de genes específicos, incluindo genes regulados pela proteína do X frágil, como havia sido relatado anteriormente para transtornos do espectro do autista. ^(68, 77) O estudo identificou novos genes e confirmou significativa heterogeneidade genética subjacente aos dois, espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut. ⁽⁷⁷⁾ É importante ressaltar que o estudo teve como objetivo fornecer informações sobre a gama de fenótipos associados a mutações em genes específicos relacionados com a encefalopatia epiléptica, o que é crucial para a identificação de anormalidades genéticas relevantes encontradas em pacientes com o transtorno.

Por meio de uma colaboração entre dois consórcios (EuroEPINOMICS e Epi4K / EPGP), foram analisados dados de sequenciamento genético de 356 pacientes com as encefalopatias "clássicas" epiléticas, espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut, incluindo 264 previamente analisadas pelo consórcio Epi4K / EPGP. ^(77, 78) Nesta coorte expandida, foram encontradas 429 mutações *de novo*, incluindo mutações em DNMT1 em cinco indivíduos e mutações em GABBR2, FASN e RYR3 em dois indivíduos cada. ⁽⁷⁸⁾ Ao contrário de estudos anteriores, esta coorte é suficientemente grande para mostrar um excesso significativo de mutações *de novo* em "probands" de encefalopatia epiléptica em comparação com a população em geral por meio da análise de

verossimilhança ($p = 8,2 \times 10^{(-4)}$), apoiando um papel de destaque para as mutações em encefalopatias epiléticas. ⁽⁷⁸⁾ Estes resultados enfatizam um papel importante para a desregulação sináptica em encefalopatias epiléticas, além da causada pela disfunção do canal iônico. ⁽⁷⁸⁾

A presença de lesões expansivas, por outro lado, particularmente tumores cerebrais de origem glial, podem determinar o surgimento de crises epiléticas em mais da metade dos casos ⁽⁷⁹⁾ e, aproximadamente 30% das epilepsias relacionadas a tumores tornam-se resistentes à maioria dos medicamentos farmacológicos. ⁽⁷⁹⁾ Recentes avanços em neuroimagem e neurofisiologia permitiram o reconhecimento de lesões estruturais focais associadas à epilepsia súbita, e têm melhorado nossa compreensão do complexo funcional destas lesões para a geração de crises epiléticas. ⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾

Neste contexto de lesões, o conceito de tumores associados à epilepsia de longa duração (Long-term epilepsy associated tumors – LEAT) descreve o vasto grupo de tumores de baixo grau associados à epilepsia focal crônica. ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ Na verdade, lesões do desenvolvimento cerebral, em particular tumores glioneuronais (GNT), muitas vezes associada com malformações do desenvolvimento cortical, especialmente a displasia cortical focal (FCD), estão entre as causas mais comuns de epilepsia farmacologicamente intratável. ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾ No âmbito da cirurgia para epilepsia, os tumores no cérebro são a segunda causa

mais comum de epilepsia focal ⁽⁹²⁾ e podem ser encontrados em cerca de 30% de doentes operados por epilepsia focal refratário. ^(90, 93, 94)

A epilepsia associada a tumores é uma condição debilitante, causando sofrimento e prejuízo à qualidade de vida dos pacientes. ⁽⁹⁵⁻¹⁰¹⁾ Normalmente, a incidência das crises epiléticas varia de acordo com a localização e o tipo histológico do tumor. ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾ Além disso, neoplasias gliais de baixo grau tendem a ser mais epileptogênicas em comparação às lesões de alto grau. ⁽¹⁰⁶⁻¹¹¹⁾ Os pacientes com epilepsia associada a tumores cerebrais podem ser divididos em dois grupos: aqueles com tumores sem outros sintomas (geralmente tumores de baixo grau que afetam as crianças ou pacientes jovens) ou aqueles com tumores associados a déficits neurológicos (mais frequentemente tumores de alto grau em pacientes de meia-idade e mais velhos). ⁽¹¹²⁾

Dentre as lesões vasculares, os aneurismas figuram como uma importante causa de crises epiléticas. ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾ A principal manifestação dos aneurismas cerebrais é a hemorragia subaracnóide, ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾ no entanto, no caso de aneurismas cerebrais não rotos, a apresentação clínica pode variar desde pacientes assintomáticos aqueles com cefaléia, ⁽¹²⁰⁻¹²²⁾ síndrome de compressão de nervos cranianos, ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾ efeito de massa ⁽¹²⁶⁻¹²⁹⁾ e crises epiléticas. ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾

As malformações arteriovenosas (MAV) também representam um grupo de lesões vasculares com alto índice epileptogênico. ⁽¹³⁰⁻¹³⁷⁾ Em São José do Rio Preto, no estado de São Paulo, pesquisadores identificaram ocorrência de crises epiléticas em aproximadamente 30% dos pacientes com MAVs. ⁽¹³⁸⁾ A ocorrência de crises epiléticas estava positivamente relacionada a MAVs grandes ou médias (>6cm e 3-6cm, respectivamente) e negativamente relacionada a MAVs pequenas (<3cm). ⁽¹³⁸⁾ Da mesma forma, localização frontal e parietal, bem como, presença de artérias nutridoras originárias da artéria cerebral média foram fatores de risco relacionados positivamente a ocorrência de crises convulsivas, enquanto que localização occipital e cerebelar, assim como, MAVs profundas estavam relacionadas negativamente a ocorrência de crises convulsivas. ⁽¹³⁸⁾

Malformações cavernosas ou cavernomas representam um terceiro grupo de lesões estruturais de origem vascular reconhecidamente epileptogênicas. ⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ Eles têm uma prevalência estimada de 0,1% a 4% da população ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾ e são responsáveis por 10% a 25% de todas as malformações vasculares cerebrais. ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾ Dependendo do seu tamanho e localização (tronco cerebral, supratentorial ou infratentorial), os cavernomas podem apresentar hemorragias focais com ou sem déficits/sintomas neurológicos, ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾ como crises epiléticas, ⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ ou são diagnosticados incidentalmente por ressonância magnética realizada por

sintomas inespecíficos, por exemplo, dor de cabeça e vertigem, especialmente em pacientes mais jovens, com a maioria na segunda ou terceira décadas de vida.

^(152, 153) Em Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais, pesquisadores notaram que a manifestação clínica mais comum de pacientes portadores de malformações cavernosas foi crises epiléticas (57,5%), seguida pelo déficit motor focal (27,7%) e pela cefaleia (18,1%). ⁽¹⁵⁴⁾

As alterações bioquímicas e elétricas cerebrais também têm sido relacionadas como possíveis fatores etiológicos responsáveis pela gênese de crises convulsivas. ⁽¹⁵⁵⁾ Os distúrbios eletrolíticos, o desequilíbrio ácido-básico e as alterações endocrinológicas são frequentemente observados em pacientes com crises convulsivas, principalmente nos departamentos de urgência e emergência de hospitais especializados. ^(155, 156) No desequilíbrio ácido-básico induzido por alterações respiratórias, as manifestações neurológicas podem surgir tanto em estados de alcalose quanto acidose respiratória. ⁽¹⁵⁶⁾ A alcalose respiratória associada à hiperventilação pode diminuir o limiar convulsivo em pacientes susceptíveis, como os pacientes portadores de crises de ausência. ⁽¹⁵⁷⁾ Por outro lado, na acidose respiratória, as alterações neurológicas são mais facilmente identificadas devido à rápida difusão do dióxido de carbono através dos tecidos e células nervosas. ⁽¹⁵⁶⁾ Sonolência, tremor e disfunção cerebral são exemplos de sintomas comumente observados em estados de acidose respiratória. ⁽¹⁵⁶⁾

Dentre os distúrbios hidroeletrólíticos, a hiponatremia representa a principal alteração iônica identificada em pacientes com doenças neurológicas agudas, tais como hemorragia subaracnóide aneurismática ⁽¹⁵⁸⁻¹⁶²⁾, neoplasias malignas do sistema nervoso central ⁽¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾, processos infecciosos e/ou inflamatórios ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾ e traumatismo cranioencefálico grave. ⁽¹⁷⁰⁻¹⁷⁴⁾ Os níveis extremamente baixos de sódio sérico (<115mmol/L) representam sério risco de morte devido à elevada incidência de crises convulsivas focais e indução de estado de mal epiléptico associado ao coma irreversível. ^(156, 157) Por outro lado, a hipernatremia raramente está associada a episódios de crises convulsivas, exceto quando as crises são induzidas pelo elevado nível sérico e intracelular de ácido láctico resultante de episódios convulsivos repetitivos, ou seja, nestes casos, a hipernatremia representa uma consequência e não a causa das crises convulsivas. ⁽¹⁵⁶⁾

As alterações endocrinológicas também podem ser causas frequentes de crises convulsivas no setor de emergência. ⁽¹⁵⁶⁾ Tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia resultam de distúrbios hormonais comumente observados em pacientes diabéticos e que induzem a ocorrência de crises convulsivas. ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾ Outras alterações endocrinológicas também descritas em associação à gênese de crises convulsivas incluem o hipoparatiroidismo ⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾, insuficiência adrenal aguda ^(181, 182) e hipertiroidismo. ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾

Classificação das Crises Epilépticas

As classificações das crises epilépticas e epilepsias foram documentadas pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (International League Against Epilepsy, ILAE) a partir da década de 1960, ^(186, 187) culminando com as classificações mais utilizadas até a presente data, a Classificação de 1981 e a Classificação de 1989, respectivamente. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾

Segundo estes documentos iniciais aperfeiçoados na década de 1980, as descargas neuronais excessivas e síncronas que caracterizam o fenômeno epiléptico podem se originar em apenas uma parte do hemisfério cerebral, sendo, por esse motivo, designadas como crises focais ou parciais ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾; ou podem se originar de uma área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais, dando início às crises generalizadas. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾

As crises parciais ou focais são aquelas cujas manifestações clínicas indicam o envolvimento inicial de apenas uma parte específica encefálica em um único hemisfério cerebral. ⁽¹⁹¹⁾ Este grupo pode ser subdividido em crises parciais simples ou complexas quando, respectivamente, há preservação da consciência, de tal forma que o paciente é capaz de descrevê-la, ou quando a mesma encontra-se comprometida. ⁽¹⁸⁸⁾ As crises focais constituem o tipo mais

comum de crises epiléticas, representando aproximadamente 70% de todas as crises em adultos, sendo a crise do lobo temporal a mais frequente. ⁽¹⁸⁸⁾

Por outro lado, crises generalizadas são aquelas cuja semiologia inicial indica o envolvimento de áreas amplas de ambos os hemisférios cerebrais, com descargas eletroencefalográficas bilaterais. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾ Estima-se que as epilepsias generalizadas idiopáticas correspondam a cerca de 15% a 20% de todas as epilepsias. ⁽¹⁹²⁾ Como, nas crises generalizadas, áreas amplas de ambos os hemisférios cerebrais são precocemente acometidas pelas descargas, a consciência é sempre comprometida, exceto nas crises mioclônicas (eventos epiléticos generalizados muito breves, com duração de 1 segundo), nas quais a consciência é preservada. ^(191, 193) Entre as crises generalizadas, destacam-se as crises tônico-clônicas generalizadas (crises de “grande mal”), ⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾ as ausências (crises de “pequeno mal”), ⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾ as mioclonias ⁽²⁰⁰⁻²⁰²⁾ e os espasmos infantis. ⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾

No entanto, a partir de avanços tecnológicos ao longo dos anos, como a monitorização vídeo-eletroencefalográfica, que promoveu melhor conhecimento das manifestações clínicas ictais, ^(206, 207) outras propostas de classificação foram divulgadas pela ILAE, ⁽²⁰⁸⁻²¹⁰⁾ e recentemente a proposta de revisão de terminologia de Berg e colaboradores ⁽²¹¹⁾ em nome da Comissão da ILAE de Terminologia e Classificação refletiu as mudanças do conhecimento nas áreas de

imagem e genética molecular no início do século 21. A partir deste documento, vários aspectos nosológicos foram discutidos pela comunidade científica na área da epilepsia. ⁽²⁰¹²⁻²⁰¹⁴⁾

De acordo com o documento publicado em Março de 2010, ⁽²¹¹⁾ a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE redefiniu os termos “generalizado” e “focal”. Segundo a nova proposta, as crises que ocorrem em redes neurais bilateralmente distribuídas que rapidamente as engajam são generalizadas, enquanto que, aquelas que ocorrem dentro de redes delimitadas a um hemisfério, discretamente localizadas ou mais amplamente distribuídas são focais. ⁽²¹¹⁾ Os conceitos generalizado e focal não se aplicam a síndromes eletroclínicas. As expressões “genético”, “metabólico-estrutural” e “desconhecido” representam conceitos modificados para substituir os antigos termos “idiopático”, “sintomático” e “criptogênico”, respectivamente. Nem todas as epilepsias são reconhecidas como síndromes clínicas. A organização de formas de epilepsia é inicialmente feita pela especificidade: síndromes eletroclínicas, epilepsias não sindrômicas com causas estruturais ou metabólicas, e epilepsias de causa desconhecida. Uma maior organização com estas divisões pode ser feita de uma maneira flexível dependendo do motivo. As classes naturais (por ex. causa específica subjacente, idade de início, tipos associados de crises) ou agrupamentos pragmáticos (por ex. encefalopatia epiléptica, síndromes

autolimitadas eletroclínicas) podem servir como base para organizar o conhecimento sobre formas reconhecidas de epilepsia e facilitar a identificação de novas formas.⁽²¹¹⁾

Tratamento Anticonvulsivante

Embora no passado a epilepsia tenha sido considerada um problema crônico e duradouro,⁽²¹⁵⁻²¹⁹⁾ sabe-se atualmente que, na maioria dos casos, as crises são tratáveis e, com diagnóstico precoce e instituição do tratamento apropriado, cerca de 70% a 80% das pessoas com epilepsia terão as suas crises controladas,⁽²²⁰⁻²²²⁾ das quais 50% a 70% poderão interromper o tratamento medicamentoso sem recidiva das crises.⁽²²³⁻²²⁵⁾ A presença de um período relativamente longo sem recorrência de crises epiléticas ou a remissão precoce das crises convulsivas com boa resposta ao tratamento inicial predizem redução substancial do risco de novos episódios.⁽²²⁶⁻²²⁹⁾ No entanto, a minoria dos pacientes, aproximadamente 20% a 30%, desenvolverá epilepsia crônica,⁽²³⁰⁻²³²⁾ particularmente, aqueles com epilepsia sintomática,^(233, 234) mais de um tipo de crise convulsiva^(235, 236) e associação com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos.^(233, 235, 237-239)

A ação dos fármacos antiepilépticos é sintomática, impedindo a recorrência de crises.⁽²⁴⁰⁻²⁴²⁾ Dessa forma, é preciso tratar todo indivíduo que tenha risco de apresentar outra crise sem tratamento.⁽²⁴³⁻²⁴⁵⁾ No entanto, embora cerca de 50% a 80% das pessoas com uma primeira crise tônico-clônica generalizada espontânea nunca apresentem outra crise,⁽²⁴⁶⁻²⁴⁹⁾ após dois episódios de crises epiléticas, o risco de recorrência salta para 60% a 80%.^(249, 250) Assim, recomenda-se que o tratamento com drogas antiepiléticas se inicie em todos os pacientes que apresentam dois ou mais episódios de crises epiléticas, pois o risco supera 50% dos casos.⁽²⁵¹⁻²⁵⁴⁾ A recorrência de crises é mais provável na presença de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos.^(233, 235, 237-239) lesão cerebral estrutural,⁽²⁵⁵⁻²⁵⁷⁾ retardo mental⁽²⁵⁸⁻²⁶¹⁾ e descargas epileptiformes interictais no EEG.⁽²⁶²⁻²⁶⁵⁾

De acordo com um consenso de especialistas brasileiros, a escolha do fármaco antiepilético deve ser feita de acordo com o tipo de crise, eficácia e efeitos adversos, e o fármaco deve, sempre que possível ser utilizado em monoterapia.⁽²⁶⁶⁾ A razão dessa conduta é que não se demonstra superioridade da adição da segunda droga quando a primeira não proporciona controle das crises.⁽²⁶⁷⁻²⁷⁰⁾ Com a monoterapia seria evitada a interação medicamentosa, haveria maior possibilidade de adesão ao tratamento, menor custo, maior controle clínico e tolerabilidade.⁽²⁷¹⁾ Tanto na epilepsia generalizada idiopática

quanto na epilepsia focal sintomática, o tratamento deve se iniciar com monoterapia e, em caso de insucesso no controle das crises, realizar troca do fármaco por outro de efeito semelhante mantendo a monoterapia com a segunda droga.⁽²⁶⁶⁾ Em caso de nova falha com a segunda droga, diversas estratégias podem ser seguidas, como combinação de fármacos, associação de monoterapia a medidas comportamentais preventivas e iniciar avaliação para cirurgia.⁽²⁶⁶⁾ Para o tratamento das crises parciais, recomenda-se monoterapia inicial com carbamazepina ou a fenitoína, enquanto que para crises generalizadas primárias o valproato é considerado a droga de primeira escolha.⁽²⁶⁶⁾

No entanto, nos últimos anos, foram introduzidos no Brasil seis novos fármacos antiepiléticos: vigabatrina, lamotrigina, topiramato, gabapentina, pregabalina e oxcarbazepina, um derivado da carbamazepina que apresenta perfil farmacocinético mais favorável do que o da droga original.⁽²²⁾ A lamotrigina e o topiramato são considerados drogas de amplo espectro,⁽²⁷²⁻²⁷⁵⁾ representando alternativas adequadas para o tratamento de pacientes com crises focais e generalizadas que apresentam efeitos adversos intoleráveis com as drogas tradicionais. Várias das novas drogas antiepiléticas têm encontrado indicação em pacientes com comorbidades, como alterações hepáticas e renais,⁽²⁷⁶⁻²⁷⁹⁾ cefaléia⁽²⁸⁰⁻²⁸⁴⁾ e transtornos do humor.⁽²⁸⁵⁻²⁸⁷⁾ Nesses casos, sua indicação

deveria ser considerada em monoterapia e, muitas vezes, como primeira opção terapêutica.

Outras medidas importantes no tratamento das epilepsias incluem a regularização dos hábitos de sono ⁽²⁸⁸⁾ e evitar os estímulos desencadeantes nas epilepsias reflexas, como as epilepsias fotossensíveis. ^(289, 290) Piridoxina (vitamina B6) ⁽²⁹¹⁻²⁹³⁾ e corticosteroides, como o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), ⁽²⁹⁴⁻²⁹⁶⁾ são utilizados no tratamento da dependência de piridoxina e da síndrome de West. A dieta cetogênica, ⁽²⁹⁷⁻²⁹⁹⁾ rica em gorduras e pobre em carboidratos e proteínas (na proporção de 4:1), ou a dieta Atkins modificada ^(297, 300-302) representam alternativas terapêuticas para o tratamento de epilepsias graves refratárias às drogas antiepilépticas.

No caso de refratariedade ao tratamento medicamentoso, alguns passos devem ser adotados. Em primeiro, a revisão do diagnóstico de epilepsia e, em seguida, verificar se o paciente realmente apresenta crises parciais. A aderência ao tratamento deve ser exaustivamente pesquisada. Na presença de focalidades e congruência entre a semiologia, exame neurológico, EEG e neuroimagem o encaminhamento para o tratamento cirúrgico deve sempre ser considerado. ^(303, 304) Um atraso no tratamento cirúrgico em pacientes com indicação clara pode ser prejudicial. ⁽³⁰⁵⁾ Os resultados cirúrgicos são bons em pacientes com focalidades

congruentes.⁽³⁰⁵⁾ Um exemplo é a epilepsia de lobo temporal que apresenta uma porcentagem de 60-70% dos adultos livres de crises.⁽³⁰⁶⁾

No caso de pacientes que não querem ou não apresentem a possibilidade de tratamento cirúrgico e com epilepsia crônica refrataria, é preciso atentar para o tratamento de comorbidades psiquiátricas especialmente déficit de atenção, ansiedade e depressão.⁽³⁰⁷⁾ A falha na identificação e tratamento destas comorbidades apresenta grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia.⁽³⁰⁷⁾ Diversos estudos mostram que a depressão constitui o principal preditor de uma qualidade de vida ruim em pacientes portadores de epilepsia.
(308-310)

Tratamento Cirúrgico

Em pacientes que não respondem ao medicamento antiepiléptico inicial, a probabilidade de resposta diminui proporcionalmente com o número de outras drogas antiepilépticas introduzidas sem sucesso.⁽³¹¹⁻³¹⁴⁾ Com base nesta observação, em 2010, a ILAE definiu como epilepsia fármaco-resistente todo paciente com controle inadequado das crises em uso de, no mínimo, duas drogas antiepilépticas apropriadamente indicadas para o tipo de epilepsia e em dosagens otimizadas.⁽³¹⁵⁾ Nestes casos, há consenso de que o tratamento cirúrgico seja a

melhor opção terapêutica para a redução da frequência das crises, melhora na qualidade de vida e prevenção de transtornos psiquiátricos. ⁽³¹⁶⁻³¹⁸⁾

O tratamento cirúrgico da epilepsia inclui ressecção ou a desconexão de tecido cerebral que está produzindo as crises epiléticas, e a neuroestimulação, a qual pode ser aplicada a várias estruturas cerebrais ou a nervos cranianos para modular redes cerebrais que geram convulsões ou prevenir ataques uma vez detectados. ^(316, 319-325)

A ressecção cirúrgica é indicada para candidatos com epilepsia focal resistente a medicamentos, pois nota-se que aproximadamente metade dos pacientes torna-se livre das crises convulsivas por longo período após o procedimento cirúrgico. ⁽³²⁶⁻³²⁸⁾ Um estudo randomizado bem controlado comparando a lobectomia temporal anterior ao melhor tratamento clínico em pacientes com epilepsia do lobo temporal mostrou que 23 (58%) dos 40 pacientes tratados cirurgicamente estavam livres de crises incapacitantes em um ano de seguimento, contra três (8%) dos 40 pacientes tratados clinicamente. ⁽³²⁹⁾

Com base nesses achados, a Academia Americana de Neurologia recomendou que pacientes com crises parciais complexas focais temporais incapacitantes, com ou sem generalização secundária, que falharam no controle das crises em tratamentos adequados de primeira linha de drogas antiepilépticas devem ser considerados para encaminhamento a um centro de cirurgia de epilepsia. ⁽³³⁰⁾

No entanto, o número de pacientes operados anualmente nos Estados Unidos (EUA) não aumentou ao longo do tempo. ⁽³³¹⁾ Da mesma forma, a duração média de epilepsia antes da cirurgia permanece aproximadamente 17 anos, ⁽³³²⁾ apesar de dados científicos mostrarem que a cirurgia de epilepsia é eficaz quando feita dentro de dois anos de testes adequados de duas drogas antiepilépticas, ^(333, 334) e que uma maior duração da epilepsia está associada com um risco aumentado de falha no controle das crises. ⁽³³⁵⁾ Um fator determinante no encaminhamento tardio pode ser a diferença de atitude entre os especialistas de cirurgia de epilepsia e neurologistas gerais, muitos dos quais reconhecem ambivalência em relação tratamento cirúrgico. ⁽³³⁶⁾

A melhora no controle clínico das crises convulsivas deve-se, substancialmente, à evolução nas técnicas de definição e delineamento da zona epileptogênica, principalmente devido aos avanços nos métodos não invasivos de neuroimagem e avaliação neurofisiológica. Os focos epileptogênicos resultantes de displasias corticais anteriormente não diagnosticados por métodos de imagem são agora facilmente detectados usando aparelhos de ressonância magnética (RM) 3 Tesla, ^(337, 338) sequências específicas de RM, ⁽³³⁹⁾ análises sofisticadas de pós-processamento do córtex cerebral ⁽³⁴⁰⁾ e o registro associado de PET (tomografia por emissão de pósitrons) e RM. ⁽³⁴¹⁾ Avanços também nos métodos de registro e identificação das descargas epileptogênicas interictais também

permitiram mais sensibilidade no diagnóstico das crises convulsivas.⁽³⁴²⁻³⁴⁴⁾ No entanto, diversos centros de cirurgia de epilepsia não dispõem de todo este aparato tecnológico e muitos desses novos métodos ainda aguardam aceitação e comprovação pela comunidade científica de seus reais benefícios para estabelecer o prognóstico cirúrgico dos pacientes.

Os métodos de neuroimagem também permitiram o desenvolvimento de técnicas operatórias que reduziram a morbidade do procedimento cirúrgico. A RM funcional com avaliação da reserva de memória dos pacientes tornou possível prever e minimizar os danos pós-operatórios na linguagem e memória verbal dos pacientes,⁽³⁴⁵⁻³⁴⁸⁾ enquanto que a tractografia das radiações ópticas possibilitou a redução da frequência de déficits no campo visual de pacientes submetidos à lobectomia temporal anterior.⁽³⁴⁹⁻³⁵¹⁾

A efetividade das investigações com EEG intracraniano, que ainda são necessários em um subgrupo de pacientes para orientar de forma mais precisa a ressecção cirúrgica, também melhorou na última década. Graças ao progresso na implantação guiada por mecanismos robóticos estereotáxicos, o estereo-EEG com eletrodos de profundidade intracerebrais é cada vez mais utilizado para definição da zona epileptogênica em casos complexos⁽³⁵²⁻³⁵⁴⁾ com uma menor taxa de complicações do que as grades/telas subdurais.⁽³⁵⁵⁾ O estereo-EEG também permite a realização de lesões térmicas terapêuticas no tecido

epileptogênico, ⁽³⁵⁶⁻³⁵⁹⁾ uma estratégia que pode erradicar heterotopias nodulares periventriculares. ⁽³⁶⁰⁾ O uso de estimulação repetitiva de pulso único e gravação de respostas anormais no EEG em locais profundos e distantes pode ajudar a melhorar a definição da zona epileptogênica e avaliar áreas eloquentes. ⁽³⁶¹⁻³⁶³⁾ As oscilações de alta frequência (≥ 80 Hz) gravadas com eletrodos intracranianos no EEG pode igualmente contribuir para identificar a zona epileptogênica. ⁽³⁶⁴⁾ No entanto, mais estudos ainda são necessários para avaliar se todos esses testes podem aumentar a probabilidade dos pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia tornarem-se livres de crises.

Outros avanços incluem uma melhor compreensão da organização das redes neuronais responsáveis pelas crises epiléticas, incluindo zonas epileptogênicas multilobares e lesões epileptogênicas multifocais, que não eram previamente reconhecidas e estavam associadas a falhas no controle da frequência das crises. ^(365, 366) A identificação das referidas redes e remoção de todo o tecido epileptogênico em uma ou várias etapas cirúrgicas podem levar a maior taxa de pacientes livre de crises. ⁽³⁶⁷⁾ Exemplos incluem epilepsias temporais “plus”, que envolvem tanto as regiões do lobo temporal e áreas vizinhas, ⁽³⁶⁸⁾ displasias corticais multifocais ⁽³⁶⁹⁾ e vários tubérculos em pacientes com esclerose tuberosa. ⁽³⁷⁰⁾ A radiocirurgia por Gama-knife

demonstrou ser uma alternativa segura e eficaz para a cirurgia em pacientes com epilepsia mesial do lobo temporal. ^(371, 372)

Os pacientes que realizaram cirurgia de epilepsia e encontram-se livres de crises convulsivas podem realizar a retirada gradual dos medicamentos antiepilépticos, porém com um risco de recorrência de crises após a interrupção de aproximadamente 20%, conforme resultado de grandes séries em pacientes adultos e pediátricos. ^(373, 374) Embora a retirada precoce dos medicamentos em pacientes sem recorrência das crises aumente o risco de novos eventos, o prognóstico clínico em longo prazo não foi afetado. ^(373, 374) No entanto, devido nenhum estudo ter incluído um grupo controle randomizado para permanecer em tratamento com medicamentos antiepilépticos, o risco comparativo da retirada e continuidade do tratamento medicamentoso não pôde ser estabelecido.

Em um novo enfoque terapêutico, a neuroestimulação foi desenvolvida principalmente como um tratamento paliativo para pacientes com epilepsia fármaco-resistente que não são candidatos à cirurgia de ressecção. ⁽³⁷⁵⁻³⁷⁷⁾ A estimulação do nervo vago (vagal nerve stimulation – VNS) é o método mais usado, com mais de 70.000 pacientes tratados em todo o mundo durante os últimos 15 anos, e com dados de resultados consistentes em centros especializados que mostram uma redução de frequência das crises de aproximadamente 50% ou mais em mais da metade dos pacientes tratados. ⁽³⁷⁸⁾

No entanto, menos de 5% dos pacientes conseguem tornar-se totalmente livre das crises convulsivas com este método de tratamento. ⁽³⁷⁸⁾ Novas técnicas incluem a estimulação transcutânea do nervo vago ⁽³⁷⁹⁻³⁸¹⁾ e nervo trigêmeo ⁽³⁸²⁻³⁸⁴⁾ com resultados encorajadores que, no entanto, necessitam de maior número de estudos científicos comprovando a sua real efetividade como forma terapêutica.

A utilização de estimulação cerebral profunda é restrita a pacientes com epilepsias graves. Dois estudos randomizados avaliaram os efeitos da estimulação crônica do núcleo anterior do tálamo, ⁽³⁸⁵⁾ e da estimulação cortical responsiva em que um dispositivo de circuito fechado implantado na zona epileptogênica proporciona uma estimulação elétrica quando da detecção de atividade eletrocorticográfica anormal. ⁽³⁸⁶⁾ Ambos os tratamentos mostraram-se eficazes, porém com controle discreto das crises e baixas taxas de pacientes livres de doenças. ^(385, 386) Especificamente, para a estimulação cortical responsiva (o único estudo que aponta um intervalo de confiança de 95%), a alteração média da frequência de crises em todo o período de avaliação foi uma redução de 37,9% (IC 95% -46,7% a -27,7%) no grupo de estimulação ativa em comparação com redução de 17,3% (IC 95% -29,9% a -2,3%) no grupo de estimulação placebo ($p = 0,012$). ⁽³⁸⁶⁾ Durante um longo período de seguimento dos pacientes com estimulação do núcleo talâmico anterior, quatro pacientes

(4%) conseguiram tornar-se livre das crises por pelo menos dois anos e um por mais de quatro anos. ⁽³⁸⁵⁾ Dois anos após a implantação, seis pacientes (8%) permaneceram sem recorrência das crises durante os últimos três meses. ⁽³⁸⁵⁾ Da mesma forma, durante seguimento dos pacientes submetidos à estimulação cortical responsiva notou-se que 13 (7%) estavam livres de crises nos três últimos meses. ⁽³⁸⁶⁾ Apesar dos resultados animadores, outros estudos são necessários para estabelecer a relação risco-benefício da neuroestimulação invasiva.

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar os resultados clínicos e cirúrgicos dos pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal em associação com lesões estruturais.

Objetivos Específicos

Avaliar os resultados clínicos e cirúrgicos dos pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à presença de tumores temporais de baixo-grau.

Avaliar os resultados clínicos e cirúrgicos dos pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à esclerose hipocampal e neurocisticercose.

Avaliar os resultados clínicos e cirúrgicos dos pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à presença de malformações cavernosas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

Epilepsia e Gliomas de Baixo Grau

Os gliomas de baixo grau (LGGs) em adultos são tumores cerebrais que afetam pessoas saudáveis com idade média de cerca de 40 anos no momento do diagnóstico e representam cerca de 10% a 20% de todos os tumores cerebrais primários com sobrevida mediana de 4,7 a 9,8 anos.⁽³⁸⁷⁾ A incidência anual da doença é estimada como sendo 1,5 a 1,8 por 100.000 habitantes.^(388, 389) Há um ligeiro predomínio do sexo masculino, que compõem cerca de 60% de todos os pacientes.^(388, 389) De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de tumores cerebrais, LGGs adultos são de malignidade grau II e consistem principalmente de astrocitomas, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas.⁽³⁹⁰⁾ A etiologia dos gliomas é basicamente desconhecida, com alta dose de exposição de radiação ionizante como um dos poucos fatores de risco aceito.⁽³⁹¹⁾ A evidência do papel de outros fatores de risco como a exposição ocupacional, o uso de telefones celulares, a exposição ao tabaco, dieta e trauma ainda é insuficiente.⁽³⁹¹⁻³⁹³⁾

As crises epilépticas são os sintomas mais comuns em pacientes com LGGs e a epilepsia pode ser o único sintoma durante meses ou anos na fase

inicial da doença.⁽³⁹¹⁾ O controle inadequado das crises epiléticas tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes com LGGs e comprometimento na realização das atividades diárias.⁽³⁹¹⁾ Além disso, os ataques podem ocorrer durante e depois do tratamento da doença e ser desencadeados pela cirurgia e tratamentos pós-operatórios.⁽³⁹⁴⁻³⁹⁶⁾ O desenvolvimento recente nas técnicas de imagem mostrou que LGGs em adultos crescem lentamente, mas de forma contínua, com uma taxa de progressão que é principalmente dependente das propriedades intrínsecas do tumor.⁽³⁹⁷⁾ Além disso, há evidências de que o perfil molecular de subtipos de tumor com histopatologia semelhante pode variar entre os diferentes locais do cérebro, indicando uma correlação entre o comportamento do tumor e locais específicos no parênquima cerebral.⁽³⁹⁷⁾

No entanto, apesar das crises epiléticas representarem a manifestação inicial da presença de lesão expansiva intracerebral e configurarem o principal sintoma ao longo do desenvolvimento tumoral,⁽³⁹⁸⁾ o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e genéticos da epileptogênese nos tumores ainda permanece incompleto. Acredita-se que as crises tenham início eletrográfico no córtex peritumoral na maioria dos pacientes ou, como ocorre em neoplasias de origem glioneural onde elementos neuronais se encontram no interior do tumor, a cadeia epileptogênica pode ter início dentro dos limites da lesão expansiva.⁽³⁹⁸⁾

Os múltiplos mecanismos de epileptogênese dos tumores cerebrais descritos podem ser didaticamente divididos em dois grandes grupos: 1) quando causados por efeito compressivo direto do tumor sobre o parênquima e córtex cerebral (hipótese *tumorocentric*) ou 2) quando relacionados a mudanças no microambiente extracelular desencadeando hiperexcitabilidade cortical (hipótese *epileptocentric*).^(399, 400) A infiltração do córtex peritumoral, no entanto, parece ser o ponto chave para o desenvolvimento de atividade epiléptica em pacientes com tumores de natureza glial, a qual depende essencialmente da interação entre a neoplasia e o parênquima cerebral adjacente.^(399, 400)

Na hipótese *tumorocentric*, o processo epileptogênico desenvolve-se em decorrência de o glioma ser uma lesão expansiva intracerebral que também infiltra o parênquima adjacente com células neoplásicas.^(399, 400) Este processo contribui para o surgimento de atividades epilépticas, não apenas, através de um efeito mecânico do tumor (efeito de massa e edema local), resultando em aumento da pressão intracraniana e hipoperfusão local, mas também, através de um processo de deafferentação causado pelo bloqueio compressivo das vias axonais e dendríticas, os quais são fenômenos comuns a diversas lesões neoplásicas.^(399, 400) Além disso, os gliomas podem induzir modificações vasculares e neoangiogênese, fenômenos inflamatórios regionais e estimular a migração de células não-neoplásicas, como a microglia e outras células auto-

imunes. ^(399, 400) Todos estes são eventos que produzem alteração no funcionamento neuronal e aumento do risco de crises epiléticas.

Por outro lado, a hipótese *epileptocentric* é baseada essencialmente na evidência de alterações no microambiente local e peritumoral com aumento da concentração dos neurotransmissores excitatórios. ^(399, 400) Acredita-se que a atividade epilética seja desencadeada a partir de um desequilíbrio entre os estímulos excitatórios mediados pelo glutamato (estímulos glutamatérgicos) e inibitórios mediados pelo ácido γ -aminobutírico (estímulos gabaérgicos). ^(399, 400) Aumento na atividade e liberação do glutamato tem sido mostrado em gliomas, bem como modificações nas vias de sinalização gabaérgicas, com evidências de alterações na homeostase do cloreto. ⁽³⁹⁹⁾ A mudança patológica da homeostase faz com que o efeito da hiperpolarização inibitória resultante da entrada de cloreto na célula seja substituída pelo efeito de despolarização excitatória resultante da maior concentração deste íon no ambiente extracelular. ^(399, 400) Além disso, outros fatores também parecem contribuir para o desequilíbrio excitatório, como alterações no pH celular e perineuronal, quebra da barreira hemato-encefálica e modificações metabólicas locais. ^(399, 400)

Outros estudos indicam um papel importante dos astrócitos no desenvolvimento de atividade epileptogênica em pacientes com gliomas. Os astrócitos estão envolvidos na homeostase do potássio por tamponamento

extracelular através dos canais Kir4.1.⁽⁴⁰¹⁾ O tamponamento do potássio é prejudicado em gliomas pela perda da expressão de canais de Kir4.1 na membrana plasmática de células tumorais, o que é necessário para a proliferação.⁽⁴⁰¹⁾ A alta concentração extracelular de potássio em conjunto com outras perturbações locais, como a alcalinização do neocórtex peritumoral⁽⁴⁰²⁾ e demais alterações metabólicas,^(402, 403) podem aumentar a excitabilidade das células piramidais. Outras vias, tais como a via rica em leucina, a inatividade do gene 1 em gliomas (LGI1) e o alvo mamário da rapamicina (mTOR) podem também estar envolvidos.^(399, 400)

Inúmero factores biológicos e moleculares também têm sido reconhecidos na epileptogênese de tumores cerebrais. A presença da mutação de códons 132 e 172 da isocitrato desidrogenase-1 (IDH1) e 2 (IDH2) está associada com convulsões em LGGs.⁽⁴⁰⁴⁾ A mutação mais prevalente IDH1 está presente em 70% a 88% de LGGs e está localizado dentro do citoplasma, enquanto que a mutação IDH2 está localizada no interior da mitocôndria.^(405, 406) A IDH1 catalisa a isocitrato α -cetoglutarato como parte do ciclo do ácido cítrico. Se mutado, o 2-hidroxiglutarato será formado e acumula-se no espaço intracelular. Este último produto mostra semelhança estrutural com glutamato e pode ativar o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), com o conseqüente início da atividade epileptogênica. Em LGGs, a presença de mutações IDH1 mostra uma

forte associação com convulsões como o sintoma clínico inicial, localização no lobo frontal do tumor, melhor resposta ao tratamento adjuvante e maior sobrevida.^(407, 408)

A história natural da epilepsia associada a tumores cerebrais difere daquela encontrada em decorrência de outros fatores etiológicos, ou seja, a ressecção cirúrgica representa uma possibilidade terapêutica curativa para a doença. Existem diversos fatores prognósticos identificados que aumentam as chances dos pacientes tornarem-se livres das crises epiléticas após procedimentos operatórios. Inicialmente, o próprio tipo histológico tumoral permite inferir o prognóstico clínico das crises convulsivas, com excelentes taxas de controle nos pacientes portadores de gliomas grau I pela classificação da OMS.⁽³⁹⁹⁾ A cirurgia para o tratamento de tumores neuroepiteliais disemбриoblásticos (DNETs) permite um controle das crises epiléticas em torno de 88% e a cirurgia para ressecção de gangliogliomas permite controle total das crises em 79% dos pacientes em seguimento de cinco anos.⁽⁴⁰⁹⁾

Adicionalmente, revisões em séries cirúrgicas têm mostrado que o fator preditivo mais importante para o controle das crises epiléticas em pacientes portadores de tumores glioneurais é o grau de ressecção da lesão expansiva.⁽⁴¹⁰⁾ outros fatores prognósticos menos importantes incluem controle clínico pré-operatório das crises e curta duração dos sintomas antes do procedimento

cirúrgicos (<1 ano).⁽⁴¹⁰⁾ Por outro lado, a idade do paciente no momento da cirurgia e a localização tumoral não parecem influenciar tão significativamente o prognóstico clínico da evolução das crises epiléticas quanto os fatores previamente citados.⁽⁴¹¹⁾ Além disso, não há evidência científica suficiente que aponte a eletrocorticografia intra-operatória como uma ferramenta indispensável para o controle clínico.⁽⁴¹¹⁾

Similarmente, revisões em séries cirúrgicas também têm mostrado que o fator preditivo mais importante para o controle das crises epiléticas em pacientes portadores de LGGs é o grau de ressecção da lesão expansiva.⁽⁴¹¹⁾ Neste contexto, a ressecção total do tumor refere-se não apenas à lesão com efeito de massa sobre o parênquima cerebral, mas também à remoção completa de toda a região radiologicamente identificada como patológica, pois os LGGs são enfermidades infiltrativas e difusas.⁽⁴¹¹⁾ Além disso, tal como em outros tumores de baixo grau com potencial epileptogênico, os LGGs apresentam como fatores de bom prognóstico quanto à evolução das crises o adequado controle sintomático pré-operatório, ausência de generalização e curta duração da epilepsia.⁽³⁹⁹⁾

Nos Estados Unidos e na Europa, a maioria dos tumores cerebrais que estão relacionados ao surgimento de crises convulsivas refratárias são o ganglioglioma, os astrocitomas fibrilares de baixo grau e os oligodendrogliomas.

⁽⁴¹²⁻⁴¹⁴⁾ O comportamento biológico destes tumores é extremamente indolente, produzindo sintomas epilépticos que normalmente tem história de evolução entre 5 a 10 anos. ⁽⁴¹²⁻⁴¹⁴⁾ A ressecção de toda a lesão tumoral bem como a remoção da zona epileptogênica identificada através de exames intraoperatórios atingiu excelente controle das crises em mais de 70% dos pacientes. ⁽⁴¹³⁾ A localização mais frequente dos gliomas de baixo grau com atividade epiléptica identificada nas séries cirúrgicas foi o lobo temporal. ^(412, 413) No entanto, neoplasias epileptogênicas extratemporais apresentaram o mesmo perfil histológico das lesões temporais e controle das crises após tratamento cirurgico semelhante. ⁽⁴¹⁴⁾

No Brasil, de Assis *et al.* mostrou que os tumores cerebrais são a segunda causa mais frequentes de epilepsia e crises epilépticas em pacientes admitidos em atendimento de urgência e emergência de hospital terciário. ⁽⁴¹⁵⁾ Nestes pacientes, as metastases cerebrais foram os tumores malignos mais prevalentes e, nos demais casos, identificou-se como causa das atividades epilépticas o linfoma primário do SNC, meningioma, ependimoma anaplásico e astrocitoma anaplásico. ⁽⁴¹⁵⁾ No entanto, em análise realizada por Brainer-Limas *et al.* a associação de epilepsia refratária com crises parciais complexas em pacientes jovens, quando causadas por neoplasias, estavam associadas em mais de 45% dos casos a gangliogliomas, seguida por astrocitomas, oligodendrogliomas,

xantastrocitomas e DNETS.⁽⁴¹⁶⁾ Outras revisões de séries cirúrgicas nacionais apresentaram resultados clínicos semelhantes.⁽⁴¹⁷⁻⁴¹⁹⁾

Apesar do avançado conhecimento científico atual a respeito dos mecanismos genéticos e moleculares que permitem o crescimento e desenvolvimento dos tumores cerebrais, bem como todo o arsenal de técnicas diagnósticas que possibilitam a correta identificação e localização pré-operatória dos tumores, o reconhecimento de zonas epileptogênicas e a adequada caracterização histopatológica, ainda existem diversos questionamentos sobre a evolução e comportamento dos tumores que induzem fenômenos epiléticos. Sabe-se que a extensão da ressecção cirúrgica é o principal fator prognóstico na sobrevida dos pacientes e controle sintomático das crises epiléticas,⁽⁴¹⁰⁾ no entanto, devido à heterogeneidade de muitas lesões e à co-existência de múltiplos processos patológicos, muitos pacientes ainda permanecem com recorrência das crises e comprometimento na qualidade de vida.

Epilepsia e Neurocisticercose

As infecções do SNC, independente se agudas ou crônicas, são a causa mais importante de crises epiléticas em países em desenvolvimento onde a ocorrência de moléstias infecciosas é alta.⁽⁴²⁰⁾ Estima-se que existam

aproximadamente 50 milhões de indivíduos portadores de epilepsia no mundo, sendo que 40 milhões vivem em países em desenvolvimento de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽⁴²¹⁾ As principais doenças infecciosas responsáveis pelo surgimento de fenômenos epiléticos agudos são as meningites bacterianas, as encefalites virais, a malária e a neurocisticercose e, na maioria dos casos, estão associadas a aumento da morbi-mortalidade, com o desenvolvimento da epilepsia.⁽⁴²⁰⁾ A neurocisticercose é o fator de risco prevenível mais comum para epilepsia adquirida na idade adulta no mundo e corresponde a, aproximadamente, 29% de todos os casos de epilepsia em áreas endêmicas, como a América Latina.^(422, 423)

A infecção humana pelo estágio larval da *Taenia solium* corresponde a um importante problema de saúde pública em muitos países com poucos recursos econômicos.⁽⁴²⁴⁻⁴²⁶⁾ Elevados níveis de transmissão da *T. solium* têm sido descritos na América Latina,^(422, 423) sudeste asiático^(427, 428) e parte da África.^(429, 430) O parasita também é um causa notória de morbidade em muitos países desenvolvidos devido aos processos de emigração de áreas endêmicas intensificados nas últimas décadas.⁽⁴³¹⁾ Os seres humanos normalmente são infectados pelos ovos da *T. solium* pela via fecal-oral.⁽⁴³²⁾ Os ovos eclodem na luz do tubo digestivo liberando larvas que atravessam a parede intestinal e atingem a corrente sanguínea.⁽⁴³²⁾ A partir do sistema circulatório, as larvas são

transportadas principalmente para o cérebro, músculo e tecido subcutâneo. ⁽⁴³²⁾

As manifestações clínicas surgem predominantemente devido ao envolvimento do SNC e, desta forma, a doença recebe o nome de neurocisticercose (NCC). ⁽⁴³²⁾

Os sintomas podem ser causados pela ação de um único cisto (granuloma cisticercoso solitário) ou por múltiplos cistos. ⁽⁴³²⁾

No Brasil, a NCC é endêmica particularmente na região sudeste, sul e centro-oeste. ⁽⁴³³⁻⁴³⁵⁾ No entanto, o impacto sobre a saúde pública em todo o território nacional ainda é desconhecido, pois não existe obrigatoriedade sobre a notificação compulsória nem vigilância ativa da doença em todos os estados da União. ^(434, 436, 437)

Em uma extensa revisão de literatura com dados epidemiológicos disponíveis no Brasil durante o período de 1915 a 2002, a frequência de NCC variou de 0,12% a 9% em autópsia e de 0,03% a 13,4% em estudos clínicos. ⁽⁴³⁴⁾ A taxa de mortalidade apresentou variação de 4,8% a 25,9% e a forma assintomática foi verificada entre 48% a 55% dos casos com diagnóstico confirmado através de autópsia. ⁽⁴³⁴⁾ Porém, apesar da relevância epidemiológica, sócio-econômica e clínica da NCC, a taxa de casos fatais relacionados a esta doença ainda permanece amplamente desconhecida no país. Existem dados populacionais limitados e poucos estudos de grande escala avaliando o real índice de mortalidade. ⁽⁴³⁸⁻⁴⁴¹⁾ A publicação mais recente avaliando a ocorrência

de morte relacionada à NCC no Brasil é de Martins-Melo *et al.*, em 2016, onde afirmam que a taxa de mortalidade é de 0,97 casos / 100.000 habitantes, sendo maior entre homens, idosos, da cor branca e residentes em regiões/estados endêmicos para a afecção. ⁽⁴⁴²⁾

As crises epiléticas ocorrem em aproximadamente 80% dos pacientes com NCC. ⁽⁴⁴³⁾ Inicialmente, as crises são provocadas pelo processo inflamatório no parênquima cerebral do hospedeiro em resposta a degeneração do cisticerco no tecido cerebral. ⁽⁴⁴⁴⁾ Um estudo prospectivo de pacientes com NCC acompanhados a partir da primeira crise mostrou que a recorrência pode acontecer em cerca de metade dos pacientes nos primeiros anos. ⁽⁴⁴⁵⁾ A persistência de anormalidade nos exames de imagem, tais como granulomas inflamatórios, calcificações residuais e gliose perilesional, parece ser um importante determinante na recorrência ou controle das crises. ⁽⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷⁾ Adicionalmente, danos secundários, como o desenvolvimento de esclerose hipocampal, também podem ocorrer e aumentam o risco de crises epiléticas tardias refratárias. ⁽⁴⁴⁸⁾ No entanto, os mecanismos fisiopatológicos que explicam o surgimento das crises não são completamente esclarecidos e existem poucos estudos com seguimento adequado para compreensão da evolução dos sintomas.

Estudos anátomo-patológicos demonstraram que após a implantação da larva do cisticerco no cérebro do hospedeiro, o parasita passa por uma série de

estágios evolucionários (vesicular, coloidal, granular-nodular e fibrocalcificado).⁽⁴⁴⁹⁾ Nesta cascata evolucionária, o cisticerco parece passar de um estágio “vivo” ou “ativo”, que corresponde à fase vesicular, ou seja, sem quebra da barreira hemato-encefálica e com pouco processo inflamatório no parênquima cerebral do hospedeiro, até um estágio “morto” ou “inativo” correspondendo à fase de fibrocalcificação.⁽⁴⁴⁹⁾ Os estágios intermediários, também conhecidos como “transicionais”, correspondem às fases coloidal e granulonodular e são caracterizadas por quebra da barreira hemato-encefálica e ocorrência de significativo edema cerebral.⁽⁴⁴⁹⁾ A resposta inflamatória e os eventos celulares e moleculares implicados no processo patogênico são provavelmente responsáveis pelo surgimento das crises epiléticas durante o processo de degeneração da NCC.

Além disso, no desenvolvimento tardio de crises convulsivas, as calcificações são descritas como os principais focos epileptogênicos na NCC.⁽⁴⁵⁰⁾ Elas são lesões persistentes e cumulativas e, desta forma, são o achado radiológico mais frequente em pacientes com essa doença infecciosa.⁽⁴⁵¹⁾ Cerca de 10% a 20% da população em geral apresenta lesões calcificadas em exames de tomografia computadorizada do crânio, porém apenas uma minoria tem epilepsia.⁽⁴⁵²⁾ Neste contexto, no entanto, as lesões calcificadas são focos de ativação do processo epileptogênico em cerca de 50% dos casos.⁽⁴⁵³⁻⁴⁵⁵⁾ O edema

perilesional vasogênico localizado ao redor das calcificações e que coincide com o foco das crises frequentemente se desenvolve em uma proporção surpreendente de pacientes com crises recorrentes.⁽⁴⁵⁶⁾ Em uma coorte de pacientes apenas com lesões calcificadas, 36% eram portadores de epilepsia e cerca de 50% apresentavam edema perilesional com captação de contraste em uma ou mais lesões calcificadas.⁽⁴⁵⁷⁾ É provável que o edema seja resultante de quebra da barreira hemato-encefálica e início de um processo inflamatório.⁽⁴⁵⁰⁾

No entanto, as crises com início em focos de calcificação também ocorrem sem a presença de edema perilesional, provavelmente, resultante de processos fisiopatológicos diferentes daqueles observados quando a cadeia inflamatória está presente.⁽⁴⁵⁰⁾ Uma das principais questões investigadas pela comunidade científica internacional que avalia o papel da NCC na epilepsia é qual a função das calcificações no desenvolvimento e manutenção das crises epiléticas recorrentes. Embora a maioria das evidências mostre que o edema perilesional seja uma resposta inflamatória transitória à liberação periódica de antígenos pelos cistos calcificados, acredita-se também que o próprio cisto exerça efeito epileptogênico sobre os neurônios adjacentes, fato ainda aguardando comprovação.⁽⁴⁵⁰⁾

Não existem evidências se o número de lesões calcificadas ou o grau de comprometimento do parênquima cerebral resultante do processo inflamatório

são fatores prognósticos no desenvolvimento, manutenção ou controle das crises epiléticas de pacientes portadores de NCC, no entanto, a hipótese de que esses fatores interfiram na evolução clínica dos pacientes é plausível e aceita por alguns autores. ⁽⁴⁵⁰⁾ Em algumas circunstâncias observadas na prática clínica diária, verifica-se que pacientes com processos inflamatórios intensos envolvendo lesões cerebrais específicas desenvolvem gliose e epilepsia relacionadas a estas lesões. A presença de gliose relaciona-se com o surgimento de epilepsia refratária. ⁽⁴⁵⁸⁾ Assim, a comprovação de que o processo inflamatório induz dano cerebral e conseqüentemente crises convulsivas e epilepsia é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para prevenir e limitar as crises e a atividade epileptogênica. ⁽⁴⁵⁰⁾

Alguns grupos demonstraram ainda que a esclerose temporal ocorre mais frequentemente em pacientes portadores de NCC. ^(448, 459) Acredita-se que esta evidência esteja relacionada à maior ocorrência de crises epiléticas neste grupo, principalmente, devido à degeneração de cistos localizados no interior do parênquima cerebral do lobo temporal, maior predisposição genética para o seu surgimento ou outras variáveis ainda não consideradas. ^(460, 461) Três estudos caso-controle avaliaram a prevalência de NCC em pacientes com epilepsia refratária. ⁽⁴⁶²⁻⁴⁶⁴⁾ O primeiro avaliando 512 pacientes com epilepsia refratária a medicamentos encontrou maior prevalência de NCC em pacientes com esclerose

medial temporal do que em pacientes com epilepsia resultante de outros processos etiológicos. ⁽⁴⁶²⁾ O segundo estudo não encontrou diferenças na frequência de atrofia hipocampal em 89 pacientes com ou sem NCC. ⁽⁴⁶³⁾ O terceiro mostrou uma associação independente da presença de lesões calcificadas de NCC e esclerose medial temporal após controlar para fatores confusionais. ⁽⁴⁶⁴⁾

A associação entre NCC e esclerose hipocampal foi inicialmente descrita baseada em uma série de poucos casos. ⁽⁴⁶⁵⁾ As calcificações da NCC são normalmente observadas em estudos de imagem de indivíduos sintomáticos e assintomáticos em áreas endêmicas para a *T. solium*. ⁽⁴⁶⁶⁾ Elas são descritas em aproximadamente 18% dos pacientes com epilepsia focal de origem no lobo temporal submetidos a avaliações pré-operatórias em regiões endêmicas. ⁽⁴⁶⁷⁾ Os estudos iniciais comparativos confrontando o perfil clínico e os resultados pós-operatórios de pacientes portados de esclerose hipocampal associada ou não à NCC não mostraram diferenças entre os dois grupos, sugerindo que as duas condições tratam-se de coincidência, ou seja, ocorrência ocasional de duas doenças comuns em um mesmo indivíduo. ⁽⁴⁴⁹⁾ Posteriormente, outras investigações observaram que as calcificações da NCC eram significativamente mais comuns em indivíduos com esclerose hipocampal (ou epilepsia medial temporal) do que em outras síndromes epilépticas refratárias (tumores cerebrais

ou malformações do desenvolvimento cortical) ou não refratárias (epilepsia generalizada idiopática).^(462, 464) No entanto, estes estudos apresentaram diversas limitações metodológicas, tais como desenho retrospectivo e transversal, número limitado de participantes e viés estatístico, e por estes motivos, devem ser interpretados com cautela. Outros estudos, porém, não confirmaram esta mesma associação.⁽⁴⁶³⁾

Por outro lado, Bianchin *et al.* e Rathore *et al.* demonstraram haver diferenças no perfil clínico de pacientes portadores de epilepsia refratária do lobo temporal associada à esclerose hipocampal com ou sem calcificações de NCC.^(460, 468) Em comparação aos pacientes com esclerose hipocampal isolada, os pacientes com a associação de enfermidades tinham menor probabilidade de apresentar antecedentes de crises convulsivas febris ou algum fator precipitante presente antes dos cinco anos de idade, tinham uma idade mais avançada quando do início das crises parciais complexas e tinham maior probabilidade de apresentar distúrbios epileptiformes bitemporais na avaliação eletroencefalográfica pré-operatória.^(460, 468) Em virtude destas análises e baseados em observações clínicas, um grupo de especialistas acredita que a chance dos pacientes portadores de epilepsia refratária com esclerose hipocampal associada a calcificações de NCC de tornarem-se livre das crises convulsivas após o tratamento cirúrgico padrão (lobectomia temporal anterior com amigdalotomia)

hipocampectomia ou amígdala-hipocampectomia seletiva) é inferior à chance dos pacientes com esclerose hipocampal isolada. ⁽⁴⁴⁹⁾

Muitas hipóteses têm sido descritas em relação à associação entre esclerose hipocampal e NCC. Acredita-se que a atividade epiléptica induzida pela degeneração do cisto de NCC leve ao desenvolvimento de atividade elétrica no hipocampo ^(465, 469) e a persistência prolongada crises induzidas pela NCC pode contribuir para o gatilho inicial do processo de esclerose no lobo temporal. ^(465, 469) Além disso, alguns estudos também sugerem que o hipocampo seja diretamente afetado pela resposta inflamatória induzida pelo granuloma cisticerco localizado na proximidade desta estrutura. ⁽⁴⁶⁹⁾ A ocorrência simultânea de NCC e esclerose hipocampal também podem estar relacionadas à predisposição genética intrínseca do indivíduo ou a fatores sócio-econômicos, uma vez que, ambas as situações apresentam grande prevalência em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. No entanto, a maioria dos autores acredita que não existe uma única hipótese que explique a associação das duas doenças. ⁽⁴⁴⁹⁾ Investigações futuras avaliando o perfil genético dos portadores de esclerose hipocampal, bem como, o estudo imuno-histoquímico e micromolecular dos efeitos da presença do cisticerco no parênquima cerebral poderão trazer respostas mais concretas às dúvidas enfrentadas atualmente.

Epilepsia e Malformações Cavernosas

As malformações cavernosas do SNC correspondem a anormalidades vasculares focais que afetam os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição do cérebro. ⁽⁴⁷⁰⁾ Embora as malformações cavernosas representem apenas 5% a 10% de todas as malformações vasculares encefálicas, sua associação com crises epiléticas e déficits neurológicos tem sido verificada com frequência crescente nos últimos anos. ⁽⁴⁷¹⁻⁴⁷⁴⁾ A introdução da RM na prática clínica neurológica tem permitido um maior reconhecimento das malformações cavernosas sem a necessidade de confirmação anátomo-patológica, o que, por sua vez, possibilitou o estudo da história natural dessas lesões vasculares. A crescente disponibilidade dos exames aumentou o interesse científico sobre essas lesões e o reconhecimento de que um grande número de casos apresenta componente familiar estimulou as pesquisas científicas sobre as bases genéticas desta doença.

Antes da introdução das modernas técnicas de imagem, as malformações cavernosas eram consideradas lesões extremamente raras. Em 1976, Voigt e Yasargil descreveram a sua experiência clínica e realizaram uma extensa revisão da literatura identificando apenas 126 relatos de casos semelhantes. ⁽⁴⁷⁵⁾ Pouco tempo depois da publicação deste artigo, a tomografia computadorizada (TC) tornou-se amplamente disponível. No entanto, embora a TC tenha representado

um enorme avanço nas técnicas de neuroimagem da época, este exame ainda apresentava baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das malformações cavernosas. A introdução da RM em meados da década de 1980 revolucionou a compreensão médica sobre esta doença vascular. Os aspectos de imagem são suficientemente característicos das malformações cavernosas para permitir que a maioria das lesões seja identificada nos exames nesta modalidade.

(476-780)

A epidemiologia das malformações cavernosas apresenta variações conforme o tipo de estudo e a região analisada. As investigações pós-mortem realizadas na década de 1980 demonstrava que as malformações cavernosas estavam presentes em 0,37% a 0,5% da população geral. ⁽⁴⁸¹⁾ Resultados similares foram verificados por outros dois grupos de estudo revisando mais de 22.000 exames de RM, com taxa de incidência de 0,4% a 0,5%. ^(482, 483) Baseado nestes estudos, acredita-se que aproximadamente 18 a 22 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras de malformações cavernosas. No Brasil, não existem dados epidemiológicos abrangendo todo o território nacional, apenas relatos de séries em regiões ou centros isolados. ^(154, 484-486)

As malformações cavernosas ocorrem em duas formas principais: espontânea ou familiar. ⁽⁴⁸⁷⁾ A forma espontânea acontece como um caso isolado e mais comumente com a presença de lesões únicas, enquanto a forma familiar é

caracterizada por múltiplas lesões e um padrão de herança autossômica dominante. ⁽⁴⁸⁸⁻⁴⁹¹⁾ A presença de três ou mais lesões e uma história familiar de crises epiléticas são sinais patognomônicos da forma familiar da doença. ⁽⁴⁸⁷⁾

Os sintomas das malformações cavernosas normalmente surgem entre a segunda e quinta décadas de vida, embora existam muitas descrições de início dos sintomas na faixa etária infantil. ^(482, 483, 490) No entanto, nem todos os pacientes com malformações cavernosas são sintomáticos. Aproximadamente 15% a 20% dos pacientes tem o diagnóstico de suas lesões como achado incidentais de exames realizados em rotina médica ou em investigações de cefaléia inespecífica. ^(482, 483) Na forma familiar, cerca de 40% dos pacientes permanecem assintomáticos durante o seguimento clínico, apesar da presença de múltiplas lesões. ⁽⁴⁹⁰⁾

As crises epiléticas são a principal manifestação clínica das malformações cavernosas supratentóricas, representando aproximadamente 40% a 80% dos sintomas. ^(139-141, 482, 483, 489, 491) Alguns estudos, avaliando o risco de crises epiléticas futuras em pacientes portadores de malformações cavernosas assintomáticas, encontraram uma taxa de 1,5% a 2,4% novas crises/paciente/ano. ^(483,492-494) No entanto, o exato mecanismo responsável pelo desencadeamento de crises nesses pacientes ainda permanece desconhecido. Acredita-se que a deposição de ferro em hemossiderina, com os repetidos focos de micro-

hemorragia no interior da lesão, embora silenciosos do ponto de vista clínico, produzam efeito epileptogênico sobre os neurônios adjacentes. ^(495, 496) O ferro é reconhecidamente um material capaz de produzir crises epiléticas e tem sido utilizado como um modelo para a indução de epilepsia em laboratório. ^(495, 496) Déficits neurológicos focais estão raramente associados à presença de malformações cavernosas supratentoriais. ⁽⁴⁸⁷⁾

Por outro lado, a presença de déficits neurológicos de implantação súbita está mais frequentemente associada à ocorrência de malformações cavernosas no tronco encefálico e, comumente, a hemorragia aguda com efeito de massa sobre as vias neuronais é o fator responsável pelo surgimento dos sintomas. ⁽⁴⁹⁷⁻⁵⁰⁰⁾ Porter *et al.* descreveram uma série cirúrgica de 100 malformações cavernosas do tronco encefálico e observaram que 97% dos pacientes apresentaram déficits neurológicos em decorrência do sangramento das lesões. ⁽⁵⁰¹⁾ No tronco encefálico, onde as lesões estão próximas de tratos e núcleos eloquentes, mesmo pequenos focos de sangramento são pouco tolerados. ⁽⁴⁸⁷⁾ Os sintomas decorrentes de sangramentos têm apresentação máxima e mais acentuada logo após o evento hemorrágico. Após a fase aguda, os sintomas iniciais tendem a regredir conforme a absorção do coágulo evolui e a redução progressiva do efeito de massa acontece. Porém, episódios recorrentes de hemorragia estão associados a déficits graves e maior risco de comprometimento neurológico

permanente.⁽⁴⁸⁷⁾ A taxa de ressangramento descrita na literatura varia de 4,5% a 22,9%.⁽⁴⁹⁸⁾

Em pacientes com malformações cavernosas, a exata localização dos focos epilptogênicos permanece uma tarefa ainda desafiadora.⁽⁵⁰²⁾ Nos pacientes com história prolongada de epilepsia, focos neuronais secundários com atividade epiléptica podem permanecer ativos após a ressecção da lesão vascular, tornando a lesionectomia um procedimento, muitas vezes, menos efetivo no controle das crises.⁽⁵⁰³⁾ No entanto, de acordo com Kivelev *et al.*, 70% dos pacientes com múltiplas malformações cavernosas que realizaram lesionectomia tornaram-se livre das crises epilépticas e tiveram a dose do medicamento anticonvulsivante reduzida.⁽⁵⁰⁴⁾ Alonso-Vanegas *et al.* afirmam que a realização de eletrocorticografia transoperatória e a ressecção meticulosa de todo o componente de hemosiderina, além dos limites de uma lesionectomia isolada, reduzem o risco de recorrência sintomática das crises epilépticas.⁽⁵⁰⁵⁾

As crises epilépticas relacionadas às malformações cavernosas são normalmente resistentes ao tratamento medicamentoso.^(506, 507) O envolvimento cortical é o principal fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia, no entanto, lesões de grande diâmetro, presença de edema perilesional e localização no hemisfério cerebral esquerdo também representam fatores de risco para o surgimento de atividade epileptogênica.⁽⁵⁰⁵⁾ Lesões temporais mediais

arquicorticais apresentam um risco significativamente maior de desenvolvimento de epilepsia em comparação às malformações de localização neocortical. ^(508, 509)

Os pacientes com lesão peri-insular ou temporal anterior podem apresentar sinais de “dual pathology” quando associados a esclerose hipocampal ou apenas anormalidades funcionais no interior do lobo temporal no segmento medial. ^(510, 511)

As características clínicas das malformações cavernosas encontram-se bem estabelecidas e descritas, ^(139-141, 482, 483, 489, 491) no entanto, o tratamento ideal ainda permanece controverso. Uma publicação recente da Surgical Task Force da Comissão de Estratégias Terapêuticas da ILAE sugeriu algumas formas de tratamento empírico das malformações cavernosas relacionadas à epilepsia, pois até o momento, não existem indicações terapêuticas baseada em fortes evidências científicas. ⁽⁵¹²⁾ Contudo, mesmo neste consenso com inúmeros especialistas mundiais, a grande variabilidade de abordagens clínicas e cirúrgicas, bem como, a significativa limitação dos dados expostos, não nos permitiu identificar a melhor modalidade terapêutica da enfermidade. As áreas particularmente desafiadoras e com respostas ainda incompletas incluem o momento ideal e a extensão cirúrgica da ressecção, assim como a abordagem das malformações cavernosas no lobo temporal quando o hipocampo parece estruturalmente normal nos exames de RM. ^(483, 489, 491, 512)

De acordo com Vale *et al.*, os pacientes com malformações cavernosas devem receber tratamento cirúrgico que permita durabilidade no controle das crises, prevenção do surgimento de focos epileptogênicos secundários e eliminação do risco de hemorragias. ⁽⁵¹³⁾ A avaliação pré-operatória deve envolver um abordagem multidisciplinar com suporte ao paciente durante todas as fases do tratamento. A intervenção cirúrgica deve incluir a lesionectomia completa em todos os casos e a monitorização com eletrocorticografia intra- ou extra-operatória pode ser benéfica para a evolução do paciente. ⁽⁵¹³⁾ Segundo os autores, o manejo cirúrgico das malformações cavernosas temporais mediais deve envolver todas as zonas epileptogênicas, incluindo as estruturas mediais do lobo temporal, devido à elevada probabilidade de ocorrência de esclerose patologicamente comprovada. ⁽⁵¹³⁾

Conforme descrito por Jehi *et al.*, os vários mecanismos de atividade epiléptica das malformações cavernosas contribuem de forma diferente em lesões localizadas no lobo temporal ou extratemporais, com o fenômeno de epileptogênese secundária ou remota sendo menos importante para as lesões extratemporais. ⁽⁵¹⁴⁾ Desta forma, este grupo recomenda que as lesões extratemporais sejam abordadas apenas com lesionectomia e ressecção ampla do complexo de hemossiderina depositado no local da lesão, sem a necessidade de lobectomia do segmento cerebral afetado. Por outro lado, lesões localizadas no

lobo temporal parecem ter pior prognóstico no controle das crises quando submetidas apenas a lesionectomia com significativa taxa de recorrência das crises. Assim, o grupo sugere que lesões temporais, com mais de um ano de evolução das crises epiléticas, sejam tratadas com ressecção ampla da lesão associada à lobectomia e remoção das estruturas medias temporais ipsilaterais caso haja evidências de comprometimento, como a esclerose hipocampal. ⁽⁵¹⁴⁾

O maior desafio terapêutico, no entanto, reside nos casos em que a malformação cavernosa temporal é responsável pelo quadro de epilepsia refratária de longa data não associada, porém, a alterações estruturais nos componentes mediais do lobo temporal, como hipocampo e amígdala. A decisão sobre a extensão da ressecção nestes casos é mais complexa e, muitas vezes, exige a realização de investigação adicional. ⁽⁵¹⁴⁾ Neste cenário, ainda não existem evidências suficientes para afirmar se a ressecção mais extensa (lobectomia temporal anterior) é necessária para aumentar as chances de controle das crises.

Particularmente nas malformações cavernosas do lobo temporal, esses achados são de relevância prática significativa, pois (1) as lesões estão normalmente localizadas no neocórtex lateral e, por vezes, consideravelmente, posterior com riscos para a região da linguagem no momento da cirurgia e (2) o hipocampo ipsilateral tem aparência radiológica normal e apresenta função

preservada. ⁽⁵¹⁴⁾ Desta forma, a lobectomia temporal pode remover uma grande quantidade de parênquima cerebral normal e sadio que poderia ser preservado.

(514)

O tratamento precoce e a completa ressecção de qualquer patologia epileptogênica associada às malformações cavernosas temporais, particularmente o anel de hemossiderina que normalmente acompanham estas lesões, é o tratamento ideal para os pacientes com epilepsia refratária. ⁽⁵⁰³⁻⁵⁰⁵⁾ No entanto, novas pesquisas são necessárias para a definição da melhor estratégia cirúrgica para pacientes com malformações cavernosas temporais e preservação anatômica das estruturas mediais do lobo temporal, como o hipocampo e a amígdala.

4.ARTIGOS CIENTÍFICOS

ARTIGOS CIENTÍFICOS

Os resultados referentes aos objetivos desta tese estão apresentados na forma de artigos científicos conforme a descrição abaixo:

Artigo Científico 1

Título:

A ressecção total de gliomas temporais de baixo grau é um importante fator no controle das crises epiléticas

Gross-total resection of temporal low grade gliomas is a critically important factor in achieving seizure-freedom

Periódico:

Arquivos de Neuropsiquiatria (ISSN versão online: 1678-4227)

Status:

Artigo publicado (Arq Neuropsiquiatr 2015;73(11):924-928)

Artigo Científico 2

Título:

Longa duração de epilepsia e envolvimento de múltiplos lobos são fatores preditivos de pior controle das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à neurocisticercose

Longer epilepsy duration and multiple lobe involvement predict worse seizure outcomes for patients with refractory temporal lobe epilepsy associated with neurocysticercosis

Periódico:

Arquivos de Neuropsiquiatria (ISSN versão online: 1678-4227)

Status:

Artigo publicado (Arq Neuropsiquiatr 2015;73(12):1014-1018)

Artigo Científico 3

Título:

Tratamento microcirúrgico de pacientes com epilepsia refratária associada à malformação cavernosa temporal medial: experiência clínica de um centro terciário

Microsurgical treatment of patients with refractory epilepsy and mesial temporal cavernous malformations: clinical experience of a tertiary epilepsy center

Periódico:

Surgical Neurology International (ISSN: 2152-7806)

Status:

Artigo publicado (Surg Neurol Int. 2015 Nov 16;6:169)

A. ARTIGO CIENTÍFICO 1

Gross-total resection of temporal low grade gliomas is a critically important factor in achieving seizure-freedom

A ressecção total de gliomas temporais de baixo grau é um importante fator no controle das crises convulsivas

Lucas Crociati Meguins¹, Rodrigo Antônio Rocha da Cruz Adry¹, Sebastião Carlos da Silva Júnior¹, Carlos Umberto Pereira², Jean Gonçalves de Oliveira^{3,4}, Dionei Freitas de Moraes¹, Gerardo Maria de Araújo Filho⁵, Lúcia Helena Neves Marques⁶

ABSTRACT

Objective: To present a surgical series of patients with low grade temporal gliomas causing intractable epilepsy, focusing on long-term seizure outcome. **Method:** A retrospective study was conducted with patients with temporal low-grade gliomas (LGG). **Results:** Sixty five patients with were operated in our institution. Males were more affected than females and the mean age at surgery was 32.3 ± 8.4 (9-68 years). The mean age at seizure onset was 25.7 ± 9.2 (11-66 years). Seizure outcome was classified according with Engel classification. After one year of follow up, forty two patients (64.6%) were Engel I; seventeen (26.2%) Engel II; four (6.2%) Engel III and two (3.1%) Engel IV. Statistically significant difference in seizure outcome was obtained when comparing the extension of resection. Engel I was observed in 39 patients (69.6%) with total resection and in only 3 (33.3%) patients with partial resection. **Conclusion:** Gross-total resection of temporal LGGs is a critically important factor in achieving seizure-freedom.

Keywords: temporal low-grade gliomas, intractable epilepsy, long-term seizure outcome.

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma série cirúrgica de pacientes com gliomas temporais de baixo grau, causando epilepsia de difícil controle. **Método:** Estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de glioma temporal de baixo grau temporais. **Resultados:** 65 pacientes com foram operados em nossa instituição. A média de idade de início das crises foi de $25,7 \pm 9,2$ (11-66 anos). Após um ano de acompanhamento, quarenta e dois pacientes (64,6%) estavam Engel I; dezessete (26,2%) Engel II; quatro (6,2%) Engel III e dois (3,1%) Engel IV. Houve diferença estatisticamente significativa no resultado do controle das crises quando se compara a extensão da ressecção. Engel I foi observada em 39 pacientes (69,6%) com a ressecção total e em apenas 3 (33,3%) pacientes com ressecção parcial. **Conclusão:** A ressecção total de glioma temporal de baixo grau temporais é um fator extremamente importante no controle das crises.

Palavras-chave: glioma temporal de baixo grau, epilepsia de difícil controle, controle das crises.

Epileptic seizures are a common manifestation of brain tumors, frequently the presenting symptom and the main factor influencing quality of life^{1,2,3}. The incidence of tumors in patients with chronic epilepsy has been reported to range from 10% to 50%^{4,5}. Among these, low-grade gliomas (LGG) are the most common, with a variety of other histological

entities reported⁶. Almost two-thirds of patients with supratentorial gliomas had seizures⁷. Although the precise nature of epileptogenesis is still unclear, glutamate release by glioma cells has recently been shown as a possible cause of seizures⁸ and slowly progressive tumors near the cortex are described to be associated with a high incidence of seizures⁹.

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital de Base, Departamento de Ciências Neurológica, Divisão de Neurocirurgia, São José do Rio Preto SP, Brazil;

²Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina, Aracaju SE, Brazil;

³Universidade Nove de Julho, Faculdade de Medicina, Departamento de Ciências Médicas, Divisão de Neurocirurgia, São Paulo SP, Brazil;

⁴Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Centro de Neurologia e Neurocirurgia Associadas, Departamento de Cerebrovascular e Cirurgia da Base do Crânio, São Paulo SP, Brazil;

⁵Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Psiquiatria e Medicina Psicológica, São Paulo SP, Brazil;

⁶Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital de Base, Departamento de Ciências Neurológica, Divisão de Neurologia, São José do Rio Preto SP, Brazil.

Correspondence: Lucas Crociati Meguins; Rua Pedro Palotta, 101/31B; 15092-205 São José do Rio Preto SP, Brasil; E-mail: lucascrociati@hotmail.com

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Received 12 April 2015; Received in final form 03 July 2015; Accepted 23 July 2015.

Resection is often recommended to patients with epileptic seizures harboring a brain tumor. Clinical studies from several epilepsy centers specifically report favorable seizure outcome in patients who had surgery on temporal LGG^{10,11,12,13}. However, unfortunately there is still no standard surgical approach, with some authors advocating lesionectomy alone and others arguing for more extensive resection^{10,11,12,13,14}. The aim of the current investigation is to present a surgical series of patients with temporal LGG causing intractable epilepsy, focusing on long-term seizure outcome.

METHOD

Study delineation

A retrospective observational investigation was conducted with data collection from all patients treated in the epilepsy clinic of a Brazilian tertiary referral center. Patients selected were diagnosed with temporal LGG from January 1995 to March 2013. Clinical data were obtained retrospectively. For all patients with the diagnosis of temporal LGG on magnetic resonance images (MRI), the following data were collected: gender, age at surgery, handedness, type and number of antiepileptic drugs (AEDs) used and results of formal neuropsychological evaluations. The present study was approved by the Ethical Committee of our institution.

Patients with temporal LGG were included in the present investigation when fulfilling all the following criteria: (1) temporal lobe involvement only; (2) presence of preoperative MRI, neurophysiologic investigation with video-electroencephalogram (EEG) and neuropsychological assessment; (3) at least 1 year of clinical and radiological follow-up and (4) patients operated by an epilepsy surgeon with the same surgical strategy.

Pre-surgical evaluation

Patients were submitted to video-EEG monitoring using the Neuro Workbench software and a Nihon Kohden hardware. Every patient was analyzed by an experienced epileptologist as an integral part of inpatient assessment.

All patients were submitted to a neuropsychological assessment pre- and post-surgically (at 12 months). Verbal memory was assessed by a list of learning design, and figural memory by a design learning test using independent items. Memory deficits were defined as performance one standard deviation below of the normal performance of age-matched controls.

Brain MRI was obtained accordingly with a specific epilepsy protocol using a 1.5 Tesla Scanner. All MRIs were analyzed by an experienced neuroradiologist that confirmed the radiological diagnosis of temporal lobe LGG. Location of the tumor was divided into (1) *mesial* – mesial to the collateral sulcus (mainly the parahippocampal gyrus, hippocampus, amigdalum and uncus); (2) *lateral* – all structures lateral

to the collateral sulcus and (3) whole temporal lobe – if both mesial and lateral parts were involved. All patients had MRI within 72 hours of surgery and in every year of follow-up. MRI was also obtained in order to see any recurrence.

The surgical extension of resection on temporal lobe LGG mainly depended on two factors: (1) proximity or involvement of mesial structures and (2) hemispheric dominance. The standard surgical approach on non-dominant hemispheres was anterior temporal resection with amygdalohippocampectomy whether the mesial structures were involved or not. However, on the dominant hemisphere the surgical approach mainly depended on neuropsychological testing: extended lesionectomy was performed if mesial structures were not involved and only partial resection when mesial structures were involved due to the high risk of severe memory problems.

Biopsy specimens were collected from all patients with chronic drug-resistant and radiological evidence of temporal LGG, who underwent surgical treatment. Standardized neuropathological analysis was performed in all patients under study. Surgical specimens submitted for neuropathological evaluation were microscopically analyzed by using hematoxylin-eosin staining. The pathologist reported their findings without clinical or imaging data.

Outcome assessments and follow-up

Follow-up investigations were carried out in operated patients. At the 12 months follow-up, all patients received a neurological examination including observation of behavior disorders, exploration of seizure outcome and a cerebral 1.5 Tesla MRI. Seizure outcome was classified according with Engel classification¹⁵.

Statistical analysis

Averages are expressed as the mean \pm standard deviation (SD) for parametric data and as median values for nonparametric data. Statistical analysis was performed utilizing the Fisher's exact test. Long-term seizure outcome and surgical survival rate was assessed using Kaplan-Meier curves. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 69 patients with medically intractable epilepsy and pathologically confirmed tumors were identified and operated. Four patients were excluded from this sample because they did not reach a minimum one year of follow up.

Table 1 shows the clinical findings of 65 patients operated with temporal LGG.

Table 2 shows the summary of surgical findings of 65 patients operated with temporal LGG. We preferably performed total resection in order to have favorable seizure outcome and to decrease the chance of recurrence and tumor

upgrade. On the right side, anterior temporal lobe resection with amygdalohippocampectomy was generally preferred. On the left hemisphere (generally dominant), we commonly respected the mesial structures due to the risk of severe memory. We had 9 patients (13.8%) in whom partial resection was performed due to the dominance of memory, although tumor involvement was documented. They are still under follow-up without any clinical or radiological deterioration. Two cases (3.1%) needed reoperation because of tumor recurrence, one patient with diffuse astrocytoma and one patient with oligodendroglioma.

Table 3 shows the summary of seizure outcome of 65 patients operated with temporal LGG. The seizure-free survival rate of our series over time was illustrated through a Kaplan-Meier curve observed in Figure.

Table 4 summarizes the complications related to surgery of 65 patients with temporal LGG. However, it is important to note that as not all patients performed ophthalmological examination after surgery, it is difficult to provide exact rate of visual field defects. There was no surgical mortality in this study.

Histopathological diagnosis is described in Table 5.

Memory deficits were observed in 8 (88.9%) of 9 patients (13.8%) in whom subtotal resection of mesial structures was performed due to the dominance of memory, although tumor involvement was documented. Partial recovery of memory was noted in seven patients during follow up, however not reaching the normal limits for age. Of those patients with tumor on the non-dominant side, memory was shown to be preserved during follow up and all returned to work and normal daily life.

Table 1. Clinical findings of 65 patients operated with temporal LGG.

	Number of cases/%
Gender	
Female	28/43.1
Male	37/56.9
Mean age at surgery (years)	32.3 ± 8.4 (9-68 years)
Mean age at seizure onset (years)	25.7 ± 9.2 (11-66 years)
Seizure frequency/months	18.2 ± 38.7 (1-120)
Time from seizure onset to surgery (years)	9.4 ± 6.9 (1-27 years)
Seizure type	
Partial complex	46/70.8
Tonic-clonic generalized	17/26.2
Multiple	2/3.0
EEG Findings	
Lateralized	51/78.5
Concordant ^a	51/100
Bilateral	8/12.3
Normal	6/9.2
Hemispheric dominance	
Right	4/6.2
Left	61/93.8
Mean follow-up (years)	6.9 ± 4.3 (1-12 years)

^a Concordance according to lesion side; LGG: low-grade glioma.

Table 2. Surgical findings of 65 patients operated with temporal LGG.

	Number of cases/%
Side of surgery	
Right	39/60.0
Left	26/40.0
Total resection	56/86.2
Partial resection	9/13.8
Location	
Right side	
Mesial removed	35/89.7
Mesial Spared	4/10.3
Left side	
Mesial removed	16/61.5
Mesial Spared	10/38.5
Sub-location	
Mesial only	28/43.1
Mesial removed	26/92.9
Mesial Spared	2/7.1
Lateral only	13/20
Mesial removed	2/15.4
Mesial Spared	11/84.6
Whole temporal	24/36.9
Mesial removed	17/70.8
Mesial Spared	7/29.2
Recurrence or residue	11/16.9
Reoperation	2/3.1

LGG: low-grade glioma.

Table 3. Seizure outcome of 65 patients operated with temporal LGG.

	Engel Classification (n/%)			
	I	II	III	IV
Side of surgery				
Right (39/60.0)	26/66.7	10/25.6	2/5.1	1/2.6
Left (26/40.0)	16/61.5	7/26.9	2/7.7	1/3.8
Extension of resection*				
Total (56/86.2)	39/69.6	14/25.0	2/3.6	1/1.8
Partial (9/13.8)	3/33.3	3/33.3	2/22.2	1/11.1
Age group				
> 40 years (24/36.9)	15/62.5	7/29.2	1/4.2	1/4.2
< 40 years (41/63.1)	27/65.9	10/24.4	3/7.3	1/2.4
Mesial structures				
Removed (51/78.5)	33/64.7	14/27.4	4/7.8	0/00.0
Spared (14/21.5)	9/64.3	3/21.4	0/00.0	2/14.3
Total (n = 65)	42/64.6	17/26.2	4/6.2	2/3.1

LGG: low-grade glioma; *: Fisher exact test, p < 0.05 (Engle I).

DISCUSSION

Most patients with LGG experience epileptic seizures as a presenting symptom^{16,17,18}. Clinically, tumor-related seizures manifest as simple or complex partial seizures with or without secondary generalization¹⁹ and, in more than 50% of cases, are pharmaco-resistant²⁰. When uncontrolled, tumor-related epilepsy affects patients' quality of life, causes

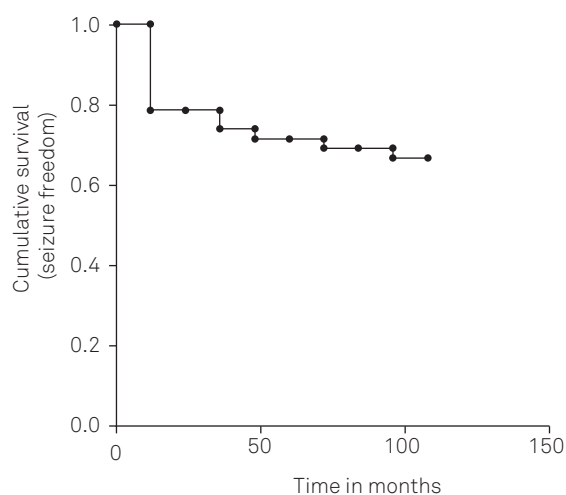


Figure. Kaplan-Meier curve showing the seizure-free survival rate over time of 65 patients with temporal LGG submitted to surgical treatment.

Table 4. Complications related to surgery of 65 patients with temporal LGG.

	Number of cases/%
Infection	8/57.1
Contralateral hemiparesis	2/14.3
Visual field deficits	4/28.6
Total	14/21.5

LGG: low-grade glioma.

Table 5. Histopathological diagnosis of 65 patients operated with temporal LGG.

Tumor (WHO grade)	Number of cases/%
Ganglioglioma (I)	24/36.9
DNET ^a (I)	14/21.5
Diffuse astrocytoma (II)	11/16.9
Oligodendroglioma (II)	9/13.8
Pleomorphic xanthoastrocytoma (II)	4/6.2
Others ^b	3/4.6

^a Dysembroplastic neuroepithelial tumor; ^b: mixed oligodendroglioma/astrocytoma and astroblastoma; LGG: low-grade glioma.

cognitive deterioration, and may result in significant morbidity^{21,22}. In the present study, we have shown that males were more affected than females without a clear explanation and clinical symptoms usually appear in young age. Partial complex seizures were the most common type in our study and in similar investigations in other epilepsy centers^{10,11,12,13,19}.

There are still several controversies regarding surgical treatment of patients with temporal LGG and no standard guide exists showing the best surgical approach to this patients. There have been mainly four types of surgery including standard anterior temporal resection only, standard anterior temporal with amygdalohippocampectomy, extended lesionectomy with amygdalo-hippocampectomy and extended

lesionectomy^{19,23,24,25,26}. We generally performed the following protocol: in non-dominant temporal lobe, tumor removal was done by standard anterior temporal with amygdalohippocampectomy; but in case of dominant side, we respected the mesial structures and performed extended lesionectomy. When the mesial structures were involved by the tumor in the dominant side, we generally performed only partial resection (1-2cm) of the mesial components and followed the patient radiologically. This protocol is in agreement with groups that believe that tumors should be removed totally when feasible without adding any neurological deficits¹⁹. In the present study, fifty six patients (86.2%) had total resection and 9 patients (13.8%) partial resection, one in the right lobe and eight in the left. Memory deficits were observed in eight (88.9%) out of 9 patients. As long as the decision of whether or not partially remove the mesial structures on the dominant side affected by tumor is an extremely controversial theme on the international literature, we based our decision four main topics: (1) according to the patient's wishes, (2) amount of involvement of the mesial structures, (3) clinical conditions of the patient and (4) the functional reserve of memory established by pre-operative neuropsychological evaluation. Although a systematic scheme was proposed, still more than 85% of patients evolved memory deficits. We believe a great amount of investigational studies addressing this issue are necessary to improve tumor control and quality of life of patients involvement of mesial structures on the dominant side.

Regardless of the type of resection, most investigations have proved surgery as an effective mean to control seizure in patients with temporal LGG (10-14, 19, 20). Early operative intervention¹², gross-total resection¹⁴, shorter history of seizure^{27,28} and preoperative seizure frequency²⁸ are other factors associated with seizure freedom in the surgical resection of temporal LGG. We had satisfactory rate of favorable seizure outcome, reaching 69.6% of seizure freedom (Engel I) and 88.8% of good clinical control (Engel I and II), which was in agreement with other clinical studies^{10,11,12,13,14,19,20}. The extension of resection proved to be a statistically significant factor associated directly with better seizure outcome. In the present study, postoperative Engel I was observed in 39 patients (69.6%) with total resection and in only 3 (33.3%) patients with partial resection (Fisher exact test, p-value = 0.0435). The authors believe that removing as much tumor as possible, the surgeon will not only eliminate the epileptogenic action of tumor compression over the parenchyma, but also reduce the effect of epileptogenic substances released by glioma cells, such as glutamate, that have been proved as a possible cause of seizures⁸.

Few discrepancies exist in the histopathological diagnosis of temporal LGG and most studies agree that gangliogliomas are the most common tumor type followed by DNET, astrocytomas and oligodendrogliomas^{4,19,28,29}. Our results reinforce that gangliogliomas are the leading neoplastic cause of refractory epilepsy of the temporal lobe. Gangliogliomas comprised 36.9%, followed by DNET with 21.5%, diffuse

astrocytoma with 16.9%, oligodendroglioma with 13.8% and pleomorphic xanthoastrocytoma with 6.2%.

There are several methodological aspects in the present findings, which should be interpreted in the context of a number of limitations. Firstly, this study is a non-randomized retrospective investigation performed in a highly selected population of a tertiary epilepsy center. Secondly, these findings cannot be generalized for all types of tumors since only patients with LGG

where included on the present investigation. On the other hand, the present study described the surgical outcomes of a relatively large number of patients that underwent surgery due to this pathology for a relatively extended follow-up duration.

In conclusion, the present study highlights that temporal LGGs are a significant etiology of intractable epilepsy and gross-total resection of the lesion is a critically important factor in achieving seizure-freedom.

References

1. Bauer R, Ortler M, Seiz-Rosenhagen M, Maier R, Anton JV, Unterberger I. Treatment of epileptic seizures in brain tumors: a critical review. *Neurosurg Rev.* 2014;37(3):381-8. doi:10.1007/s10143-014-0538-6
2. Shields LB, Choucair AK. Management of low-grade gliomas: a review of patient-perceived quality of life and neurocognitive outcome. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e299-309. doi:10.1016/j.wneu.2014.02.033
3. Maurice C, Mason WP. Seizure management in patients with gliomas. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(4):367-77. doi:10.1586/14737175.2014.890890
4. Ruban D, Byrne RW, Kanner A, Smith M, Cochran EJ, Roh D et al. Chronic epilepsy associated with temporal tumors: long-term surgical outcome. *Neurosurg Focus.* 2009;27(2):E6. doi:10.3171/2009.5.FOCUS0998
5. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Bartiromo F et al. Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. *Panminerva Med.* 2013;55(2):225-38.
6. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Toni F, Bartiromo F et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases.* 2014;2(11):623-41. doi:10.12998/wjcc.v2.i11.623
7. Iuchi T, Hasegawa Y, Kawasaki K, Sakaida T. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci.* 2015;22(1):87-91. doi:10.1016/j.jocn.2014.05.036
8. Buckingham SC, Campbell SL, Haas BR, Montana V, Robel S, Ogunrinu T et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med.* 2011;17(10):1269-74. doi:10.1038/nm.2453
9. Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):421-30. doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5
10. Babini M, Giulioni M, Galassi E, Marucci G, Martinoni M, Rubboli G et al. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(2):214-23. doi:10.3171/2012.11.PEDS12137
11. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery.* 2012;70(4):921-8. doi:10.1227/NEU.0b013e31823c3a30
12. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia.* 2012;53(1):51-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x
13. Phi JH, Kim SK, Cho BK, Lee SY, Park SY, Park SJ et al. Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors. *Cancer.* 2009;115(24):5771-9. doi:10.1002/cncr.24666
14. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas: a review. *J Neurosurg.* 2011;115(2):240-4. doi:10.3171/2011.3.JNS1153
15. Iachinski RE, Meneses MS, Simão CA, Rocha SF, Braga FO, Kowacs PA. Patient satisfaction with temporal lobectomy/selective amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy and its relationship with Engel classification and the side of lobectomy. *Epilepsy Behav.* 2014;31:377-80. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.022
16. Liigant A, Haldre S, Oun A, Linnamägi U, Saar A, Asser T et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol.* 2001;45(1):46-51. doi:10.1159/000052089
17. Lynam LM, Lyons MK, Draskowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(7):634-8. doi:10.1016/j.clineuro.2007.05.017
18. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Ambrosi C, Schwarz A, Padovani A et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol.* 2009;93(3):395-400. doi:10.1007/s11060-009-9796-5
19. Kemerdere R, Yuksel O, Kacira T, Yeni N, Ozkara C, Tanriverdi T et al. Low-grade temporal gliomas: surgical strategy and long-term seizure outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;126:196-200. doi:10.1016/j.clineuro.2014.09.007
20. Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro-oncol.* 2012;14 Suppl 4:iv55-64. doi:10.1093/neuonc/nos199
21. Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN et al. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4430-5. doi:10.1200/JCO.2011.35.5750
22. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol.* 2004;3(3):159-68. doi:10.1016/S1474-4422(04)00680-5
23. Hu WH, Ge M, Zhang K, Meng FG, Zhang JG. Seizure outcome with surgical management of epileptogenic ganglioglioma: a study of 55 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(5):855-61. doi:10.1007/s00701-011-1259-z
24. Southwell DG, Garcia PA, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas. *Neurosurgery.* 2012;70(6):1406-13. doi:10.1227/NEU.0b013e3182500a4c
25. Wallace D, Ruban D, Kanner A, Smith M, Pitelka L, Stein J et al. Temporal lobe gangliogliomas associated with chronic epilepsy: long-term surgical outcomes. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(4):472-6. doi:10.1016/j.clineuro.2012.05.034
26. Wallace DJ, Byrne RW, Ruban D, Cochran EJ, Roh D, Whisler WW. Temporal lobe pleomorphic xanthoastrocytoma and chronic epilepsy: long-term surgical outcomes. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(10):918-22. doi:10.1016/j.clineuro.2011.06.001
27. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2008;108(2):227-35. doi:10.3171/JNS/2008/108/2/0227
28. Khajavi K, Comair YG, Wyllie E, Palmer J, Morris HH, Hahn JF. Surgical management of pediatric tumor-associated epilepsy. *J Child Neurol.* 1999;14(1):15-25. doi:10.1177/088307389901400102
29. Vannemreddy PS, Kanner AM, Smith MC, Rossi M, Wallace D, Vannemreddy SN et al. Chronic epilepsy due to low grade temporal lobe tumors and due to hippocampal sclerosis: do they differ in post-surgical outcome? *J Neurooncol.* 2013;115(2):225-31. doi:10.1007/s11060-013-1217-0

B. ARTIGO CIENTÍFICO 2

Longer epilepsy duration and multiple lobe involvement predict worse seizure outcomes for patients with refractory temporal lobe epilepsy associated with neurocysticercosis

Longa duração de epilepsia e envolvimento de múltiplos lobos são fatores preditivos de pior controle das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada a neurocisticercose

Lucas Crociati Meguins¹, Rodrigo Antônio Rocha da Cruz Adry¹, Sebastião Carlos da Silva Júnior¹, Carlos Umberto Pereira², Jean Gonçalves de Oliveira^{3,4}, Dionei Freitas de Moraes¹, Gerardo Maria de Araújo Filho⁵, Lúcia Helena Neves Marques⁶

ABSTRACT

Objective: To investigate the surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (TLE-HS) and neurocysticercosis (NCC). **Methods:** A retrospective investigation of patients with TLE-HS was conducted in a tertiary center. **Results:** Seventy-nine (62.2%), 37 (29.1%), 6 (4.7%), and 5 (3.9%) patients were Engel class I, II, III, and IV, respectively. Fifty-two (71.2%) patients with epilepsy durations \leq 10 years prior to surgery were seizure-free 1 year after the operation compared to 27 (50.0%) patients with epilepsy durations $>$ 10 years ($p = 0.0121$). Forty-three (72.9%) patients with three or fewer lobes affected by NCC were seizure-free one year after the operation, and 36 (52.9%) patients with more than three involved lobes were seizure-free after surgery ($p = 0.0163$). **Conclusions:** Longer epilepsy durations and multiple lobe involvement predicted worse seizure outcomes in TLE-HS plus NCC patients.

Keywords: temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, neurocysticercosis.

RESUMO

Objetivo: Investigar o resultado cirúrgico da epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (TLE-HS) e neurocisticercose (NCC). **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado em um centro de epilepsia. **Resultados:** Cinquenta e dois pacientes (71,2%) com 10 anos ou menos de epilepsia antes da cirurgia tornaram-se livres de crises após um ano da operação, enquanto que 27 (50,0%) com mais de dez anos tornaram-se livres de crises após a cirurgia ($p = 0,0121$). Quarenta e três pacientes (72,9%), com três ou menos lobos afetados pela NCC tornaram-se livres de crises após um ano de operação, enquanto que 36 pacientes (52,9%) com mais de três lobos envolvidos estavam livres de crises após a cirurgia ($p = 0,0163$). **Conclusão:** A duração mais longa da epilepsia e o envolvimento de múltiplos lobos prevê pior resultado após a cirurgia para TLE-HS mais NCC.

Palavras-chave: epilepsia do lobo temporal, esclerose hipocampal, neurocisticercose.

Neurocysticercosis (NCC) is an infection of the central nervous system in which the meninges are infected with the larval stage of the pork tapeworm *Taenia solium*^{1,2,3}. This tapeworm is endemic in the majority of low-income

countries in which pigs are raised and continues to be one of the most important causes of seizures in the world^{4,5,6}. The World Health Organization (WHO) lists NCC as a neglected tropical disease and estimates that approximately 50 million

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital Base, Departamento de Ciências Neurológicas, Divisão de Neurocirurgia, São José do Rio Preto SP, Brazil;

²Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina, Aracaju SE, Brazil;

³University Nove de Julho, Faculdade de Medicina, Departamento de Ciências Médicas, Divisão de Neurocirurgia, São Paulo SP, Brazil;

⁴Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Centro de Neurologia e Neurocirurgia Associados, Departamento de Cirurgia Cerebrovascular e Base do Crânio, São Paulo SP, Brazil;

⁵Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica, São Paulo SP, Brazil;

⁶Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital Base, Departamento de Ciências Neurológicas, Divisão de Neurologia, São José do Rio Preto SP, Brazil.

Correspondence: Lucas Crociati Meguins; Rua Pedro Palotta, 101/31B; 15092-205 São José do Rio Preto SP, Brasil; E-mail: lucascrociati@hotmail.com

Conflict of interest: There are no conflicts of interest to declare.

Received 12 April 2015; Received in final form 01 August 2015; Accepted 21 August 2015.

people worldwide have NCC and that it causes approximately 50,000 deaths each year⁷. Recent Brazilian investigations have reported that NCC seems to contribute or even cause refractory epileptic seizures associated with hippocampal sclerosis^{8,9}. According to these investigations, inflammatory and/or electrogenic mechanisms promoted by NCC may induce epileptogenic discharges⁹.

In the present study, we investigated the surgical outcomes of patients with temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis and NCC.

METHODS

Study delineation

A retrospective observational investigation was conducted with data collected from all patients treated in the epilepsy clinic of the Faculdade de Medicina de Sao Jose do Rio Preto (FAMERP, a Brazilian tertiary referral epilepsy center) with diagnoses of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (TLE-HS) from January 2000 to March 2013. The clinical data were retrospectively obtained from the patient records and files. For all patients with a diagnosis of TLE-HS based on magnetic resonance imaging (MRI), the following data were collected: sex, age at surgery, handedness, type and number of antiepileptic drugs (AEDs) used, and formal neuropsychological evaluation results. NCC was evaluated with brain computed tomography (CT). The present study was approved by the ethical committee of our institution.

Pre-surgical evaluation

The patients were submitted to video-electroencephalography (EEG) monitoring using Neuro Workbench software and Nihon Kohden hardware to record all epileptic events for later evaluation. Patient data were analyzed by an experienced epileptologist as an integral part of the inpatient assessment.

All patients submitted to pre- and post-surgical (at 12 months) neuropsychological assessments. Verbal memory was assessed with a list-learning task, and figural memory was assessed with a learning test involving independent items. Memory deficits were defined by performances that were one standard deviation below the normal performance of age-matched controls.

Brain MRI was performed according to a specific epilepsy protocol using a Philips 1.5-Tesla scanner at the Department of Neuroradiology of our institution. All MRI data were analyzed by an experienced neuroradiologist who confirmed the visual radiological diagnoses of TLE-HS. NCC was evaluated with brain CT, and the number of involved lobes was documented. All patients underwent MRI within 30 days of surgery and at each year of follow-up.

Biopsy specimens were collected from all patients with chronic drug-resistant TLE-HS with radiological evidence

who underwent surgery. Standardized neuropathological analyses were performed for all studied patients. The surgical specimens submitted for neuropathological evaluation were microscopically analyzed using hematoxylin-eosin staining. The pathologists reported their findings blind to the clinical and imaging data.

Surgical technique

The surgical approaches were similar for all patients, and a single neurosurgeon who was experienced with epilepsy surgery (SCS Jr.) performed all of the procedures. The patient positioning included the placement of a shoulder roll to elevate the trunk followed by turning of the head 15-20 degrees from the midline so that the operative side was facing up. The head was slightly extended to bring the sylvian fissure to a plane that was perpendicular to the operating approach. Finally, the vertex was dropped down toward the floor to improve the surgeon's access to the mesial structures and allow for less temporal lobe retraction. A reverse question mark incision was made from immediately above the zygoma and extending back into the temporal region. An anterior temporal craniotomy was performed respecting the anatomical landmarks of the temporal lobe from the root of the zygoma to the anatomic keyhole. The remaining anterior and lateral bone was removed by drilling down to the limits of the medial fossa floor. At the end of the craniotomy, all of the bone edges were waxed as necessary, any exposed air cells were sealed, and take-up sutures were performed prior to opening the dura mater to prevent epidural bleeding. A maximum of 4.0 to 5.0 cm of the anterior lateral temporal lobe was resected. The mesial resection included removal of the amygdala and the anterior 2.0 to 3.0 cm of the hippocampus.

Outcome assessments and follow-up

Follow-up investigations were performed on the operated patients. At the 12-month follow-up, all patients underwent a neurological examination that included observations of behavior disorders, explorations of seizure outcomes and 1.5-Tesla cerebral MRI. Seizure outcomes were classified according to the Engel classification.

Ethical statement

The ethical committee of our institution analyzed the project and approved the investigation. This study complied with the Declaration of Helsinki. Informed consent was acquired from all patients and/or guardians.

Statistical analysis

The data collected from all patients were organized in tables. The data are expressed as the means \pm the SDs for parametric variables and the median values for nonparametric variables. Statistical analyses were performed with Fisher's exact tests. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 136 patients with medically intractable TLE-HS plus NCC were diagnosed and treated at our institution. However, nine patients were excluded from this sample because they did not achieve a minimum of 1 year of follow up.

Table 1 summarizes the clinical findings of 127 patients with TLE-HS plus NCC who underwent operations. There were more males than females, and the mean age at surgery was 34.7 ± 11.9 (21-68 years). The mean age at seizure onset was 14.4 ± 18.6 (8-65 years). The seizure frequency was 12.3 ± 21.2 (1-90) per month. The mean time from seizure onset to surgery was 11.8 ± 22.9 (1-33 years). Complex partial seizures were the most common type and were present in 116 (91.3%)

Table 1. Clinical findings from 127 patients with TLE-HS plus NCC who underwent operations.

	Number of cases/%
Sex	
Female	59/46.5
Male	68/53.5
Mean age at surgery (years)	34.7 ± 11.9 (21-68 years)
Mean age at seizure onset (years)	14.4 ± 18.6 (8-65 years)
Seizure frequency/month	12.3 ± 21.2 (1-90)
Time from seizure onset to surgery (years)	11.8 ± 22.9 (1-33 years)
Seizure type	
Partial complex	116/91.3
Tonic-clonic generalized	9/7.1
Multiple	2/1.6
EEG findings	
Unilateral	97/76.4
Bilateral	30/23.6
Hemispheric dominance	
Right	5/3.9
Left	122/96.1
Mean follow-up (years)	8.2 ± 5.8 (1-13 years)

EEG: electroencephalography; NCC: neurocysticercosis; TLE-HS: temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis

patients, followed by generalized tonic-clonic seizures in 9 (7.1%) patients and multiple seizure types in 2 (1.6%). Interictal EEG findings revealed that 97 (76.4%) patients presented with unilateral epileptic discharges, and 30 (23.6%) exhibited bilateral epileptic discharges. Based on neuropsychological testing, the right hemisphere was the dominant side for memory in 5 (3.9%) patients, and the left hemisphere was dominant in 122 (96.1%). The mean long-term follow-up was 8.2 ± 5.8 (1-13 years).

Table 2 summarizes the surgical outcomes of the 127 patients with TLE-HS plus NCC who underwent surgery. After 1 year of follow up, 79 (62.2%) patients were Engel class I, 37 (29.1%) were Engel class II, 6 (4.7%) were Engel class III, and 5 (3.9%) were Engel class IV. Significant differences in the achievement of seizure freedom (Engel class I) were observed according to the time from first seizure to surgery and the number of lobes affected by NCC. First, we found that 52 (71.2%) patients with epilepsy durations ≤ 10 years prior to surgery were seizure-free (Engel I) 1 year after the operation, whereas 27 patients (50.0%) with epilepsy durations > 10 years were seizure-free (Engel class I) following surgery (Fisher's exact test, $p = 0.0121$). Second, we observed that 43 patients (72.9%) with three or fewer lobes affected by NCC were seizure-free (Engel class I) 1 year after the operation, and 36 patients (52.9%) with more than three involved lobes were seizure-free (Engel class I) (Fisher's exact test, $p = 0.0163$). Neither the age at the time of surgery nor the side of the operation had a significant effect. No relationship between the side of the NCC and the side of the hippocampal sclerosis was observed in the present study.

Table 3 summarizes the complications that occurred in the 127 surgical patients. A total of 18 patients (14.2%) experienced post-operative complications. Infections were observed in 14 (11.0%) patients, and 1 of these required bone removal. Two (1.6%) patients exhibited transitory contralateral hemiparesis, and two (1.6%) had clinical complications

Table 2. Seizure outcomes of 127 patients with TLE-HS plus NCC who underwent operations.

	Engel Classification (n/%)			
	I	II	III	IV
Side of surgery				
Right (79/62.2)	49/62.0	21/26.6	5/6.3	4/5.1
Left (48/37.8)	30/62.5	16/33.3	1/2.1	1/2.1
Time from first seizure*				
≤ 10 years (73/57.5)	52/71.2	18/24.6	2/2.7	1/1.4
> 10 years (54/42.5)	27/50.0	19/35.2	4/7.4	4/7.4
Age at surgery				
≤ 50 years (84/66.1)	53/63.1	25/29.8	4/4.8	3/3.6
> 50 years (43/33.9)	26/60.5	12/27.9	2/4.7	2/4.7
Involved lobes*				
≤ 3 (59/46.5)	43/72.9	15/25.4	1/1.7	0/0.0
> 3 (68/53.5)	36/52.9	22/32.3	5/7.3	5/7.3
Total (n = 127)	79/62.2	37/29.1	6/4.7	5/3.9

NCC: neurocysticercosis TLE-HS: temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *: Fisher's exact test, $p < 0.05$ (Engle I)

Table 3. Complications of 127 patients with TLE-HS plus NCC who underwent operations.

	Number of cases/%
Infection	14/11.0
Contralateral hemiparesis	2/1.6
Clinical complications	2/1.6
Total	18/14.2

NCC: neurocysticercosis; TLE-HS: temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis.

that consisted of mild renal insufficiency in one patient and a pulmonary embolus that was treated with anticoagulation in another. Both of these complications were resolved without further problems. There were no operative deaths.

DISCUSSION

NCC, an infection caused by the encysted larval stage of the tapeworm *T. solium*, constitutes one of the most common parasitic diseases of the nervous system in humans and is a major public health problem for most of the developing world^{10,11}. The clinical manifestations of NCC are variable and strongly depend on the number, type, size, location, and stage of development of the cysticerci, as well as the immune response of the host against the parasite^{12,13,14,15,16}.

Seizures are the most frequent manifestations of NCC (70-90%) followed by headache (38%), focal deficits (16%), and signs of intracranial hypertension (ICH, 12%). Other manifestations occur in fewer than 10% of symptomatic patients¹³. Recent Brazilian investigations have reported that NCC seems to contribute to or even cause refractory epileptic seizures associated with hippocampal sclerosis^{8,9}. According to these investigations, the inflammatory and/or electrogenic effects elicited by NCC may induce epileptogenic discharges⁹. In the present study, we presented our clinical experience with refractory TLE-HS and NCC. Because the majority of our patients did not undergo a radiological investigation of the central nervous system to determine the presence of NCC prior to seizure onset, we cannot infer whether NCC precipitated the hippocampal sclerosis; however, we believe that the presence of secondary epileptogenic zones

induced by NCC may have accelerated degenerative processes already affecting the mesial structures.

Based on the increased prevalence of inactive NCC in patients with mesial temporal sclerosis (MTS) and refractory epilepsy, a potential causal relationship between NCC and MTS has been proposed¹⁷. The authors of this proposal speculated that inflammatory lesions or repetitive seizures might play a role in disease pathogenesis^{17,18}. Additionally, although refractory epilepsy associated with TLE-HS plus NCC was previously believed not to influence surgical outcomes¹⁹, these patients achieved post-operative Engel IA statuses less frequently²⁰. In the present study, we observed that a longer duration of epilepsy and the involvement of multiple lobes predicted worse seizure outcomes in patients with HS plus NCC. Therefore, we propose that patients with HS plus NCC should be treated earlier in the natural course of the disease because once multiple sites of NCC are present and widely spread throughout the central nervous system, the seizure outcomes following surgery are worse. Bianchin et al.⁹ also noted that single NCC lesions are more commonly identified ipsilateral to HS, and this finding is suggestive of an anatomical relationship between TLE-HS and NCC.

There are several methodological aspects relevant to the present findings that should be interpreted in the context of a number of limitations. First, this study was a non-randomized retrospective investigation that was performed in a highly selected population of a tertiary epilepsy center. Secondly, these findings cannot be generalized to all patients with TLE-HS plus NCC because the results represent the surgical experience of a single institution. However, we described the surgical outcomes of a relatively large number of patients who underwent surgery due to this pathology over an extended follow-up duration.

CONCLUSIONS

The present study revealed that TLE-HS plus NCC is highly prevalent in patients with refractory epilepsy and that longer epilepsy duration and the involvement of multiple lobes may predict worst seizure outcomes in this group of patients. Early diagnosis and treatment may improve the prognoses of patients with TLE-HS plus NCC.

References

1. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1445-59. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00097-3
2. Del Brutto OH. Neurocysticercosis: a review. *Scientific World J*. 2012;2012:159821. doi:10.1100/2012/159821
3. Mewara A, Goyal K, Sehgal R. Neurocysticercosis: a disease of neglect. *Trop Parasitol*. 2013;3(2):106-13. doi:10.4103/2229-5070.122111
4. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(10):e2480. doi:10.1371/journal.pntd.0002480
5. Winkler AS. Neurocysticercosis in sub-Saharan Africa: a review of prevalence, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pathog Glob Health*. 2012;106(5):261-74. doi:10.1179/2047773212Y.0000000047
6. Winkler AS, Willingham AL 3rd, Sikasunge CS, Schmutzhard E. Epilepsy and neurocysticercosis in sub-Saharan Africa. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(3):3-12. doi:10.1007/s00508-009-1242-3

7. Bouteille B. [Epidemiology of cysticercosis and neurocysticercosis]. *Med Sante Trop.* 2014;24(4):367-74. French. doi:10.1684/mst.2014.0378
8. Bianchin MM, Velasco TR, Santos AC, Sakamoto AC. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? *Pathog Glob Health.* 2012;106(5):280-5. doi:10.1179/2047773212Y.0000000027
9. Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Alexandre Junior V, Araujo Junior D, Santos AC et al. Characteristics of mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1889-95. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.018
10. Del Brutto OH, Garcia HH. Neurocysticercosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;114:313-25. doi:10.1016/B978-0-444-53490-3.00025-X
11. Newton CR, Preux PM, Singhi P. Parasitic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1139-52. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00034-9
12. Ito A, Takayanagui OM, Sako Y, Sato MO, Odashima NS, Yamasaki H et al. Neurocysticercosis: clinical manifestation, neuroimaging, serology and molecular confirmation of histopathologic specimens. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37 Suppl 3:74-81.
13. Carabin H, Ndimubanzi PC, Budke CM, Nguyen H, Qian Y, Cowan LD et al. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1152. doi:10.1371/journal.pntd.0001152
14. Takayanagui OM, Jardim E. [Clinical aspects of neurocysticercosis: analysis of 500 cases]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1983;41(1):50-63. Portuguese. doi:10.1590/S0004-282X1983000100004
15. Takayanagui OM, Odashima NS. Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitol Int.* 2006;55 Suppl:S111-5. doi:10.1016/j.parint.2005.11.016
16. Pal DK, Carpio A, Sander JW. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(2):137-43. doi:10.1136/jnnp.68.2.137
17. Bianchin MM, Velasco TR, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):20-1. doi:10.1016/S1474-4422(05)70269-6
18. Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Takayanagui OM, Leite JP, Sakamoto AC. How frequent is the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis? *Epilepsia.* 2010;51(11):2359-60. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02735.x
19. Leite JP, Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Santos AC, Chimelli L, Sakamoto AC et al. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2000;55(10):1485-91. doi:10.1212/WNL.55.10.1485
20. Bianchin MM, Velasco TR, Coimbra ER, Gargaro AC, Escorsi-Rosset SR, Wichert-Ana L et al. Cognitive and surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis: a cohort study. *PLoS One.* 2013;8(4):e60949. doi:10.1371/journal.pone.0060949

C. ARTIGO CIENTÍFICO 3

Original Article

Microsurgical treatment of patients with refractory epilepsy and mesial temporal cavernous malformations: Clinical experience of a tertiary epilepsy center

Lucas Crociati Meguins, Rodrigo Antônio Rocha da Cruz Adry, Sebastião Carlos da Silva Júnior, Carlos Umberto Pereira¹, Jean Gonçalves de Oliveira^{2,3}, Dionei Freitas de Moraes, Gerardo Maria de Araújo Filho⁴, Lúcia Helena Neves Marques⁵

Department of Neurologic Sciences, Division of Neurosurgery, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, ²Department of Medical Sciences, Division of Neurosurgery, School of Medicine, University Nove de Julho, ³Department of Cerebrovascular and Skull Base Surgery, Center of Neurology and Neurosurgery Associates, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, ⁴Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, ⁵Department of Neurologic Sciences, Division of Neurology, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, ¹Department of Medicine, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brazil

E-mail: *Lucas Crociati Meguins - lucascrociati@hotmail.com; Rodrigo Antônio Rocha da Cruz Adry - rodrigoadry@hotmail.com; Sebastião Carlos da Silva Júnior - sebastiaosilvajr@hotmail.com; Carlos Umberto Pereira - umberto@infonet.com.br; Jean Gonçalves de Oliveira - jeangol@uol.com.br; Dionei Freitas de Moraes - dionei.fm@terra.com.br; Gerardo Maria de Araújo Filho - gerardofilho@hotmail.com; Lúcia Helena Neves Marques - lucianevesm@hotmail.com

*Corresponding author

Received: 08 April 15 Accepted: 03 September 15 Published: 16 November 15

Abstract

Background: Mesiotemporal cavernous malformation can occur in 10–20% of patients with cerebral cavernomas and are frequently associated with refractory.

Methods: A retrospective investigation was performed in the epilepsy clinic of a Brazilian tertiary referral epilepsy center, from January 2000 to March 2012.

Results: A total of 21 patients were included in the study. Thirteen patients (62%) evolved to Engel I; 5 (24%) to Engel II, 2 (10%) to Engel III, and 1 (5%) to Engel IV. We observed that 10 (48%) patients with 12 years or less of epilepsy duration evolved to Engel I and 1 (5%) to Engel II; whereas from a total of 10 patients with epilepsy duration of more than 12 years, 3 (30%) evolved to Engel I and 7 (70%) to Engel II, III, or IV ($P < 0.001$ [bilateral]; $P_1 \neq P_2$).

Conclusion: Postsurgical seizure outcome for temporal lobe epilepsy associated with mesiotemporal cavernomas is very satisfactory.

Key Words: Cavernous malformations, mesiotemporal cavernous malformation, temporal lobe epilepsy

Access this article online

Website:

www.surgicalneurologyint.com

DOI:

10.4103/2152-7806.169552

Quick Response Code:

INTRODUCTION

Cerebral cavernous malformations are known to be highly epileptogenic lesions, but the underlying epileptogenic mechanisms are not fully understood. Asymptomatic microhemorrhages into the surrounding brain, with subsequent perifocal hemosiderosis and gliosis, are considered the major cause of seizure activity.^[6] Mesiotemporal cavernomas (MTC) can occur in 10–20% of patients with cerebral cavernomas^[15,20] and

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

How to cite this article: Meguins LC, Adry RA, Silva Júnior SC, Pereira CU, de Oliveira JG, de Moraes DF, et al. Microsurgical treatment of patients with refractory epilepsy and mesial temporal cavernous malformations: Clinical experience of a tertiary epilepsy center. *Surg Neurol Int* 2015;6:169.

<http://surgicalneurologyint.com/Microsurgical-treatment-of-patients-with-refractory-epilepsy-and-mesial-temporal-cavernous-malformations-Clinical-experience-of-a-tertiary-epilepsy-center/>

are frequently associated with refractory.^[21,22] Surgical removal of safely achievable symptomatic lesions has been frequently consistent with good long-term seizure outcomes.^[8,9,21,22] The aim of the present study is to analyze retrospective data on consecutive patients with temporal lobe epilepsy associated with MTC (TLE-MTC), surgically treated in a Brazilian tertiary epilepsy referral center, in order to assess the effect of microsurgical resection on seizure activity and general outcome.

METHODS

Study delineation

A retrospective observational investigation was conducted with data collection from all inpatients and outpatients treated in the epilepsy clinic of Faculdade de Medicina de Sao Jose do Rio Preto, a Brazilian tertiary referral epilepsy center, diagnosed with TLE-MTC from January 2000 to March 2012. Clinical data were obtained retrospectively from the patient records and files. For all patients with the diagnosis of MTC on magnetic resonance images (MRIs), the following data were collected: Gender, age at the surgery, handedness, type and number of antiepileptic drugs (AEDs) used, and results of formal neuropsychological evaluations. In addition, noninvasive video-electroencephalography (EEG) data and side of surgery were registered.

Presurgical evaluation

Patients were submitted to video-EEG monitoring using the Neuro Workbench software (Nihon Kohden Corporation) and Nihon Kohden hardware (Nihon Kohden Corporation) to record and later evaluated all the epileptic events. Every patient was analyzed by an experienced epileptologist as an integral part of inpatient assessment.

All patients were submitted to a neuropsychological assessment pre- and post-surgically (at 12 months). Verbal memory was assessed by a list of learning design, and figural memory by a design learning test using independent items. Memory deficits were defined as performance one standard deviation (SD) below of the normal performance of age-matched controls.

Brain MRI was obtained accordingly with specific epilepsy protocol using a 1.5 tesla scanner, Philips, at the Department of Neuroradiology in our institution. All MRIs were analyzed by an experienced neuroradiologist that confirmed the visual radiological diagnosis of mesial temporal lobe (parahippocampal gyrus, hippocampus, amigdalum, and uncus) cavernomas. Displaying the sagittal three-dimensional T1-weighted gradient-echo sequences, the next sequences were an axial and coronal fluid-attenuated inversion recovery fast spin-echo (section thickness, 3 mm), axial and coronal T2-weighted fast

spin-echo (section thickness, 2 mm) and T1-weighted inversion recovery sequences (section thickness, 5 mm) [Figure 1].

Biopsy specimens were obtained from all patients with chronic drug-resistant and radiological evidence of MTC, who underwent surgical treatment. Surgical removal of the hippocampus was clinically indicated in every case, and all the patients were submitted to complete lobectomy. The standardized neuropathological analysis was performed in all the patients under this study. Surgical specimens submitted for neuropathological evaluation were microscopically analyzed by using hematoxylin and eosin staining. The pathologist reported their findings without the clinical or imaging data.

Outcome assessments and follow-up

Follow-up investigations were carried out in operated patients. At the 12 months follow-up, all the patients received a neurological examination including observation of behavior disorders, exploration of seizure outcome, and a cerebral 1.5 tesla MRI. Seizure outcome was classified as completely seizure-free since surgery, that is, Engel I, or not seizure-free (Engel II–IV).

Ethical statement

The Ethical Committee of our institution analyzed the project of the present study and approved the performance of our investigations. The study complies with the Declaration of Helsinki. Informed consent was taken from all patients and/or genitors.

Statistical analysis

Data collected from all the patients were organized in tables. Averages are expressed as the mean \pm SD for parametric data and as median values for nonparametric data. Statistical analysis was performed utilizing the Fisher's exact test. A $P < 0.01$ was considered statistically significant.

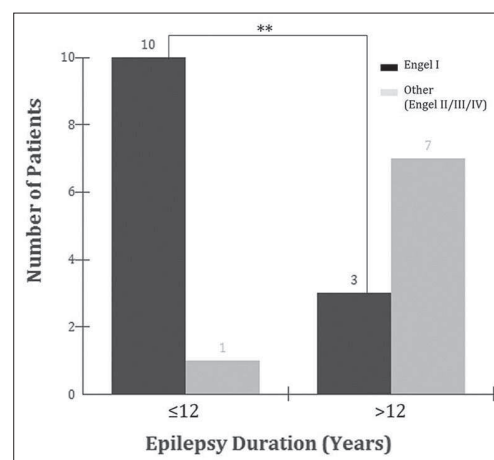


Figure 1: Comparison of surgical outcome between the patients with ≤ 12 years or > 12 years of epilepsy duration ($P < 0.01$, Fisher's exact test)**

RESULTS

Presurgical demographic and clinical characteristics

At the moment of the study, 533 patients underwent multidisciplinary investigation for epilepsy, and 21 (3.9%) patients fulfilled the inclusion criteria of radiological and pathological diagnosis of MTC. Table 1 summarizes the demographic and clinical data of all patients. The presurgical mean age was of 34.38 ± 8.82 years, with 13 male (61.9%) and 8 female (38.1%). The mean epilepsy duration at surgery was of 11.95 ± 4.25 years. Thirteen patients (61.9%) had complex partial seizures (CPSs) and 8 (38.1%) had generalized tonic-clonic seizures. Nineteen (90.5%) patients were right-handed and 2 (9.5%) left-handed. Nine (42.8%) patients presented a previous history of febrile seizure during infancy. Six patients (28.6%) were taking a single AED, and 15 (71.4%) were taking two or more AEDs. Neuropsychological assessment revealed that 5 (23.8%) presented cognitive impairment before surgery. In addition, 19 patients (90.5%) presented unilateral epileptic discharge on ictal EEG and two bilateral (9.5%); 16 subjects (76.2%) had unilateral and 5 (23.8%) had bilateral epileptic discharges on interictal EEG, respectively. Two patients (9.5%) presented with multiple (2 or more) lesions and 19 (90.5%) with only one lesion on the temporal lobe. The location of the lesion was found as follow: 16 (76.2%) on the lateral temporal

neocortex and 5 (23.8%) affecting mesiotemporal structures, that is, two in the head of the hippocampus and three in the parahippocampal gyrus. Radiological investigation also showed some degree of sclerosis of the lateral temporal lobe neocortex and/or the mesial structures in 19 (90.5%).

Seizure control and follow-up

All the patients were followed during a minimum period of 1 year and a maximum of 7 years. The mean follow-up duration was of 3.14 ± 1.68 years. Three patients (14%) were followed during 1 year; 6 (29%) during 2 years; 5 (24%) during 3 years; 2 (10%) during 4 years; 2 (10%) during 5 years; 1 (5%) during 6 years; and 1 (5%) during 7 years. Seven patients (33%) stopped their AED; 6 (29%) reduced, and 8 (38%) maintained the AED use.

Seizure outcome following surgery revealed that 13 patients (62%) became Engel I, 5 (24%) to Engel II, 2 (10%) Engel III, and 1 (5%) Engel IV. We observed that 10 (48%) patients with 12 years or less of epilepsy duration evolved to Engel I and 1 (5%) to Engel II, whereas from a total of 10 patients with epilepsy duration of more than 12 years, 3 (30%) evolved to Engel I and 7 (70%) to Engel II, III, or IV ($P < 0.001$ [bilateral]; $P_1 \neq P_2$) [Figure 1].

Postoperative neuropsychological assessment showed deterioration in 4 patients with the previous cognitive deficits. One patient recovered to its baseline. No

Table 1: Clinical data of patients with mesiotemporal cavernomas

Subject number	Gender	Age	Epilepsy duration	Seizure semiology	AED	Cognitive deficit	Affected hemisphere	Surgical technique	Seizure outcome	Follow-up (years)
1	Male	21	10	CPS	Stopped	No	Right	SAH	Ia	2
2	Female	29	11	GTCS	Stopped	No	Right	ATL	Ia	3
3	Male	33	16	CPS	Maintained	Yes	Left	ATL	Ic	2
4	Female	28	11	CPS	Stopped	No	Right	ATL	Ia	3
5	Male	46	17	CPS	Maintained	Yes	Left	ATL	III	5
6	Male	51	19	GTCS	Maintained	Yes	Left	ATL	IV	7
7	Female	34	14	CPS	Reduced	No	Right	ATL	II	2
8	Male	27	12	CPS	Reduced	No	Left	ATL	Ia	4
9	Female	39	16	GTCS	Maintained	Yes	Left	ATL	II	1
10	Male	37	14	CPS	Reduced	No	Right	SAH	Ia	6
11	Male	42	13	GTCS	Maintained	No	Right	ATL	Ic	5
12	Male	24	7	GTCS	Stopped	No	Left	ATL	Ia	1
13	Female	36	9	CPS	Reduced	No	Right	ATL	Ic	3
14	Female	22	4	CPS	Stopped	No	Left	SAH	Ia	2
15	Male	25	6	GTCS	Stopped	No	Right	ATL	Ia	3
16	Female	37	12	CPS	Reduced	No	Right	ATL	Ib	4
17	Male	41	14	CPS	Maintained	No	Right	ATL	II	2
18	Male	46	18	CPS	Maintained	Yes	Left	ATL	III	5
19	Female	38	13	GTCS	Reduced	No	Right	ATL	II	1
20	Male	23	4	CPS	Stopped	No	Right	ATL	Ia	2
21	Male	43	11	GTCS	Maintained	No	Right	ATL	II	3

CPS: Complex partial seizure, GTCS: Generalized tonic-clonic seizure, AED: Antiepileptic drug, ATL: Anterior temporal lobectomy, SAH: Selective amygdalo-hippocampectomy

patients with normal cognition preoperatively evolved memory deficits. No patients reported visual field defect after the surgery.

Complications

No operative death (30 days after surgery) was recorded. In the present investigation, 2 (9%) of patients evolved with infection of the surgical wound and were treated exclusively with oral antibiotics. No additional clinical complications were noted.

DISCUSSION

Cavernous brain malformations are vascular lesions with an estimated prevalence between 0.4% and 0.9%,^[12] appearing mainly as singular supratentorial lesions^[16] frequently associated with refractory seizures.^[21,22] In addition, 35–80% of all patients with supratentorial cavernomas are affected by 1st time seizures, of which up to 40% are resistant to AED treatment.^[2,10,11,14,17]

In the present study, we presented our surgical series of 21 patients with refractory TLE-MTC. We found an average incidence of 1.61 case/year, affecting mainly men with age ranging from 30 to 40 years old. It was also noted that CPSs was the most common semiological feature, present in 62% of patients. Kivelev *et al.*,^[13] in 2011, and Sommer *et al.*,^[19] in 2013, although showing different results regarding gender prevalence, presented similar results median age. Elsharkawy *et al.*^[10] and Cohen-Gadol *et al.*^[9] showed that other degenerative lesions, such as mesial temporal sclerosis, presented a better surgical and seizure outcome in comparison with tumors and gliosis. Rydenhag *et al.*^[18] reported the surgical treatment of patients with refractory TLE-MTC, with a good seizure control. In the present investigation, 13 patients (62%) evolved to Engel I and 5 (24%) to Engel II, which is consistent with the previous studies.^[3,5,18] We decide to perform anterior temporal lobectomy associated with amigdal-hippocampectomy and not only a tailored resection of the lesion for some reasons:^[1] Some authors report that hemosiderin may also be epileptogenic^[11,12] and, in our cases, sometimes it was difficult to differentiate precisely the tissue and how far should we go to include all the epileptogenic zone;^[2] most patients also had some degree of temporal lobe and mesial structures sclerosis, and^[3] the preoperative electrophysiological features also suggested an epileptogenic zone usually wider the cavernous malformation size.

The present study also observed that patients suffering from epilepsy for a longer period might present a worse seizure outcome. In our analysis, 10 (48%) patients with 12 years or less of epilepsy duration evolved to Engel I and 1 (5%) to Engel II; whereas from the 8 patients with epilepsy duration of more than 12 years, 1 (5%) evolved to Engel I and 7 (33%) to Engel II, III, or IV ($P = 0.0075$

[bilateral]; $P_1 \neq P_2$) [Figure 1]. Our results are in agreement with investigators who reported that seizure outcome can be improved if epilepsy surgery is considered earlier in patients with epileptogenic lesions.^[1,4,7,14,15,18]

There are several methodological aspects in the present findings, which should be interpreted in the context of a number of limitations. First, this study is a nonrandomized, retrospective investigation performed in a highly selected population of a tertiary epilepsy center. Second, these findings cannot be generalized for all types of TLE since the patients with dual pathology, or single disease other than MTC were excluded. On the other hand, the present study described the surgical outcomes of a relatively large number of patients that underwent surgery due to this uncommon pathology for a relatively extended follow-up duration.

CONCLUSION

The present study highlights that seizure outcome after respective epilepsy surgery for epileptogenic lesions, especially MTC, in adults is very satisfactory. However, surgical treatment should be considered early in the course of the disease to improve seizure control and to reduce suffering.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Arita K, Kurisu K, Iida K, Hanaya R, Sugiyama K, Akimitsu T, *et al.* Surgical treatment for intractable epilepsy caused by cavernous angioma in the temporal lobe of the dominant hemisphere – Three case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2000;40:439-45.
2. Aronica E, Leenstra S, van Veelen CW, van Rijen PC, Hulsebos TJ, Tersmette AC, *et al.* Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: A clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy Res* 2001;43:179-91.
3. Attar A, Ugur HC, Savas A, Yüceer N, Egemen N. Surgical treatment of intracranial cavernous angiomas. *J Clin Neurosci* 2001;8:235-9.
4. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 2002;25:1-53.
5. Boesebeck F, Janszky J, Kellinghaus C, May T, Ebner A. Presurgical seizure frequency and tumoral etiology predict the outcome after extratemporal epilepsy surgery. *J Neurol* 2007;254:996-9.
6. Bourgeois M, Di Rocco F, Sainte-Rose C. Lesionectomy in the pediatric age. *Childs Nerv Syst* 2006;22:931-5.
7. Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitiis E. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: Seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:179-83.
8. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Garcia PA, Barbaro NM, Lawton MT. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* 2009;65:31-7.
9. Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, *et al.* Long-term outcome of epilepsy surgery among 399

- patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104:513-24.
10. Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, Oppel F, Schulz R, Hoppe M, et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 2009;110:1135-46.
 11. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 2011;115:1169-74.
 12. Hammen T, Romstöck J, Dörfler A, Kerling F, Buchfelder M, Stefan H. Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: A study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy. *Seizure* 2007;16:248-53.
 13. Kivelev J, Niemelä M, Blomstedt G, Roivainen R, Lehecka M, Hernesniemi J. Microsurgical treatment of temporal lobe cavernomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:261-70.
 14. Kivelev J, Niemelä M, Hernesniemi J. Characteristics of cavernomas of the brain and spine. *J Clin Neurosci* 2012;19:643-8.
 15. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: Long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003;44:822-30.
 16. Menzler K, Thiel P, Hermsen A, Chen X, Benes L, Miller D, et al. The role of underlying structural cause for epilepsy classification: Clinical features and prognosis in mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis versus cavernoma. *Epilepsia* 2011;52:707-11.
 17. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: A review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:561-8.
 18. Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden: Good seizure control but late referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:49-53.
 19. Sommer B, Kasper BS, Coras R, Blümcke I, Hamer HM, Buchfelder M, et al. Surgical management of epilepsy due to cerebral cavernomas using neuronavigation and intraoperative MR imaging. *Neurol Res* 2013;35:1076-83.
 20. Steiger HJ, Markwalder TM, Reulen HJ. Clinicopathological relations of cerebral cavernous angiomas: Observations in eleven cases. *Neurosurgery* 1987;21:879-84.
 21. von der Brölie C, Malter MP, Niehusmann P, Elger CE, von Lehe M, Schramm J. Surgical management and long-term seizure outcome after epilepsy surgery for different types of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *Epilepsia* 2013;54:1699-706.
 22. von der Brölie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: The limited usefulness of current literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:249-59.

5. CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Com a análise dos resultados obtidos na presente pesquisa, podemos concluir que:

A ressecção cirúrgica total dos tumores gliais de baixo grau do lobo temporal é o fator prognóstico mais importante no controle das crises convulsivas refratárias.

A longa duração da epilepsia e o envolvimento de múltiplos lobos são fatores preditivos de pior controle das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à neurocisticercose.

O tratamento precoce de pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal associada à presença de malformações cavernosas é o principal fator prognóstico para o controle das crises epiléticas.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470-2.
2. Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):24-30.
3. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
5. Malkan A, Beran RG. An appraisal of the new operational definition of epilepsy-Then and now. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:217-20.
6. Fisher RS. Commentary: Operational Definition of Epilepsy survey. *Epilepsia*. 2014 Nov;55(11):1688.
7. Little A. Commentary: Operational Definition of Epilepsy survey. *Epilepsia*. 2014 Nov;55(11):1689.
8. Qin B, Wu X, Xu J, Zhou H, Zhao C, Ye X. Discussion on the practical clinical definition of epilepsy in 2014. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Jul 22;94(28):2161-4.
9. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord*. 2014 Sep;16(3):261-9.
10. Labat, R. (1951). *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*, pp. 80-81, 188-199, Académie internationale d'histoire des sciences, Brill, Paris-Leiden.

11. Emmanouil Magiorkinis, Kalliopi Sidiropoulou and Aristidis Diamantis (2011). *Hallmarks in the History of Epilepsy: From Antiquity Till the Twentieth Century, Novel Aspects on Epilepsy*, Prof. Humberto Foyaca-Sibat (Ed.), ISBN: 978-953-307-678-2, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/novel-aspects-on-epilepsy/hallmarks-in-the-history-of-epilepsy-from-antiquity-till-the-twentieth-century>
12. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine--the vital step. *Seizure*. 2000 Jan;9(1):12-21.
13. Eadie, M. J., & Bladin, B. F. (2001). A disease once called sacred. A history of the medical understanding of epilepsy, pp 17-20, John Libbey, ISBN 0-86196-607-4, Eastleigh.
14. Stol, M. (1993). *Epilepsy in babylonia*, Brill Publishers, Amsterdam.
15. Hippocrate. (1849b). De la maladie sacree, livre 6, In: E. Littré (Ed.), *Oeuvres complètes d' Hippocrate*, p. 364, J-B. Baillière, Paris.
16. Hippocrate. (1849a). De la maladie sacree, livre 6, In: E. Littré (Ed.), *Oeuvres complètes d' Hippocrate*, p. 366, J-B. Baillière, Paris.
17. Beyerstein, B. L. (1988). Neuropathology and the legacy of spiritual possession. *Skeptical Inquirer*, Vol. 12.3, pp 248-262.
18. Caesalpinus, A. (1593). *Daemonum investigation peripatetica*, In: *Quaestionum peripateticarum lib. V.. Daemonum investigatio peripatetica, quaestionum medicarum libri ii, de medicament. Facultatibus lib. Ii, c. 1, fol. 145 C.*
19. Gomes MM. História da Epilepsia: Um Ponto de Vista Epistemológico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(3):161-167.
20. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy: an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):963-7.
21. Steer S, Pickrell WO, Kerr MP, Thomas RH. Epilepsy prevalence and socioeconomic deprivation in England. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1634-41.
22. Yacubian EMT. Crises epiléticas e epilepsia. In: Rodrigues MM, Bertolucci PHF. *Neurologia para o clínico-geral*. 1ª Editora Manole Ltda, 2014. p. 319-22.

23. Yemadje LP, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux PM. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1376-81.
24. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):883-90.
25. Almu S, Tadesse Z, Cooper P, Hackett R. The prevalence of epilepsy in the Zay Society, Ethiopia--an area of high prevalence. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):211-3.
26. Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):193-201.
27. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):8-15.
28. Prischich F, De Rinaldis M, Bruno F, Egeo G, Santori C, Zappaterreno A, et al. High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon. *Epilepsy Res*. 2008 Dec;82(2-3):200-10.
29. Escalaya AL, Tellez-Zenteno JF, Steven DA, Burneo JG. Epilepsy and mortality in Latin America. *Seizure*. 2014 Oct 5. pii: S1059-1311(14)00263-5.
30. Institute of Medicine, 2012. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. Report Brief, March.
31. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009 Jul;85(1):31-45.
32. Benn EK, Hauser WA, Shih T, Leary L, Bagiella E, Dayan P, et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1431-9.

33. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia*. 1999 Dec;40(12):1708-14.
34. Ablah E, Hesdorffer DC, Liu Y, Paschal AM, Hawley S, Thurman D, et al. Prevalence of Epilepsy in Rural Kansas Study Group. Prevalence of epilepsy in rural Kansas. *Epilepsy Res*. 2014 May;108(4):792-801.
35. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia*. 1986 Jan-Feb;27(1):66-75.
36. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991 Jul-Aug;32(4):429-45.
37. Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioli S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):228-32.
38. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure*. 2002 Sep;11(6):397-401.
39. Ferro MA. A population-based study of the prevalence and sociodemographic risk factors of self-reported epilepsy among adults in the United Kingdom. *Seizure*. 2011 Dec;20(10):784-8.
40. Garcia-Martin G, Perez-Errazquin F, Chamorro-Muñoz MI, Romero-Acebal M, Martin-Reyes G, Dawid-Milner MS. Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in the South of Spain. *Epilepsy Res*. 2012 Nov;102(1-2):100-8.
41. Steer S, Pickrell WO, Kerr MP, Thomas RH. Epilepsy prevalence and socioeconomic deprivation in England. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1634-41.
42. Almeida Filho N. Epidemiologia social das epilepsias no Brasil. In: Sena, PG, editor. *Novas achegas sobre a epilepsia*. Salvador: UFBA, Centro Editorial e Didático; 1980. p. 57-76.

43. da Costa JC, Oliveira MLK, Panta RMG. Epilepsia na Infância. *Acta Médica ATM*. 1982;142:142-79.
44. Marino Jr. R, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1986;44(3):243-54.
45. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalence of Epilepsy: The Porto Alegre Study. *Epilepsia* 1992;33(3):132.
46. Borges MA, Barros EP, Zanetta DM, Borges AP. Prevalence of epilepsy in Bakairi indians from Mato Grosso State, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Mar;60(1):80-5.
47. Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Jun;62(2A):199-204.
48. Borges MA, Pissolatti AF. Migration in different sorts of work, unemployment and retirement of 81 epileptic patients. 3 years of ambulatory follow-up *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Mar;58(1):107-11.
49. Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia*. 2005 Aug;46(8):1273-9.
50. Junna MR, Buechler R, Cohen-Gadol AA, Mandrekar J, Christianson T, Marsh WR, et al. Prognostic importance of risk factors for temporal lobe epilepsy in patients undergoing surgical treatment. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):332-6.
51. Bolwig TG. Neuroimaging and electroconvulsive therapy: a review. *J ECT*. 2014 Jun;30(2):138-42.
52. Carpio A, Romo ML. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 May;72(5):383-90.

53. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Toni F, Bartiromo F, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases*. 2014 Nov 16;2(11):623-41.
54. Bellosta-Diago E, Camacho-Velásquez JL, Mauri-Llerda JÁ, Pardiñas-Barón B, Suller-Martí A, Santos-Lasaosa S. Intracranial aneurysms and epilepsy. *Rev Neurol*. 2013 May 1;56(9):492-3.
55. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Dec 22.
56. Vattoth S, Manzil FF, Singhal A, Riley KO, Bag AK. State of the art epilepsy imaging: an update. *Clin Nucl Med*. 2014 Jun;39(6):511-23; quiz 524-6.
57. Schusse CM, Peterson AL, Caplan JP. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Psychosomatics*. 2013 May-Jun;54(3):205-11.
58. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010 Feb;28(1):61-73.
59. Minagar A, Fowler M, Harris MK, Jaffe SL. Neurologic presentations of systemic vasculitides. *Neurol Clin*. 2010 Feb;28(1):171-84.
60. Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurol Clin*. 2010 Feb;28(1):107-70.
61. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S28-33.
62. Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol*. 2014 May;10(5):283-92.
63. Namadurai S, Yereddi NR, Cusdin FS, Huang CL, Chirgadze DY, Jackson AP. A new look at sodium channel β subunits. *Open Biol*. 2015 Jan;5(1).

64. Mefford HC. CNVs in Epilepsy. *Curr Genet Med Rep.* 2014 Jun 28;2:162-167.
65. Guerrini R, Noebels J. How can advances in epilepsy genetics lead to better treatments and cures? *Adv Exp Med Biol.* 2014;813:309-17.
66. Guerrini R, Marini C, Mantegazza M. Genetic epilepsy syndromes without structural brain abnormalities: clinical features and experimental models. *Neurotherapeutics.* 2014 Apr;11(2):269-85.
67. Scheffer IE. Epilepsy genetics revolutionizes clinical practice. *Neuropediatrics.* 2014 Apr;45(2):70-4.
68. Lee BI, Heo K. Epilepsy: new genes, new technologies, new insights. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):7-9.
69. Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, Bayly MA, Trucks H, Lal D, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology.* 2013 Oct 22;81(17):1507-14.
70. Deng H, Xiu X, Song Z. The molecular biology of genetic-based epilepsies. *Mol Neurobiol.* 2014 Feb;49(1):352-67.
71. Sugawara T, Kaneko S. Genetic diagnosis for epilepsy. *Nihon Rinsho.* 2014 May;72(5):834-8.
72. Weber YG, Nies AT, Schwab M, Lerche H. Genetic biomarkers in epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2014 Apr;11(2):324-33.
73. Ferraro TN. The relationship between genes affecting the development of epilepsy and approaches to epilepsy therapy. *Expert Rev Neurother.* 2014 Mar;14(3):329-52.
74. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci.* 2014;25(1):129-61.
75. Petrovski S, Kwan P. Unraveling the genetics of common epilepsies: approaches, platforms, and caveats. *Epilepsy Behav.* 2013 Mar;26(3):229-33.
76. Weckhuysen S, Korff CM. Epilepsy: old syndromes, new genes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Jun;14(6):447.

77. Epi4K Consortium and Epilepsy Phenome/Genome Project. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013 Sep 12;501(7466):217-21.
78. EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNMT1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*. 2014 Oct 2;95(4):360-70.
79. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Toni F, Bartiromo F, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases*. 2014 Nov 16;2(11):623-41.
80. Hygino da Cruz LC Jr, Kimura M. Neuroimaging and genetic influence in treating brain neoplasms. *Neuroimaging Clin N Am*. 2015 Feb;25(1):121-40.
81. Pope WB. Genomics of brain tumor imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2015 Feb;25(1):105-19.
82. Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR imaging of gliomas: an update. *Biomed Res Int*. 2013;2013:970586.
83. Yamao Y, Kunieda T, Kikuchi T, Matsushashi M, Sawamoto N, Matsumoto R, et al. Neuroimaging in epilepsy. *Brain Nerve*. 2013 May;65(5):573-81.
84. Velez-Ruiz NJ, Klein JP. Neuroimaging in the evaluation of epilepsy. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):361-73.
85. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez JA. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2014 Jul;128(1):39-54.
86. Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol*. 2012 May;22(3):350-79.
87. Urbach H. MRI of long-term epilepsy-associated tumors. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 Feb;29(1):40-6.

88. Aronica E, Crino PB. Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development. *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):251-68.
89. Palmi A, Paglioli E, Silva VD. Developmental tumors and adjacent cortical dysplasia: single or dual pathology? *Epilepsia*. 2013 Dec;54 Suppl 9:18-24.
90. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Bartiromo F, et al. Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. *Panminerva Med*. 2013 Jun;55(2):225-38.
91. Marucci G, Martinoni M, Giulioni M. Relationship between focal cortical dysplasia and epilepsy-associated low-grade tumors: an immunohistochemical study. *APMIS*. 2013 Jan;121(1):22-9.
92. Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*. 2014 Jul;37(3):389-404; discussion 404-5.
93. Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F, Mai R, Russo GL, et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord*. 2009 Dec;11(4):281-92.
94. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):822-30.
95. Koekkoek JA, Dirven L, Heimans JJ, Postma TJ, Vos MJ, Reijneveld JC, et al. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jul 23. pii: jnnp-2014-308136.
96. Kahlenberg CA, Fadul CE, Roberts DW, Thadani VM, Bujarski KA, Scott RC, et al. Seizure prognosis of patients with low-grade tumors. *Seizure*. 2012 Sep;21(7):540-5.

97. Chaichana KL, Pendleton C, Zaidi H, Olivi A, Weingart JD, Gallia GL, et al. Seizure control for patients undergoing meningioma surgery. *World Neurosurg.* 2013 Mar-Apr;79(3-4):515-24.
98. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia.* 2012 Jan;53(1):51-7.
99. Davis ME, Stoiber AM. Glioblastoma multiforme: enhancing survival and quality of life. *Clin J Oncol Nurs.* 2011 Jun;15(3):291-7.
100. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg.* 2011 Aug;115(2):240-4.
101. Waagemans ML, van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, Wumkes M, Dirven CM, Leenstra S, et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery.* 2011 Jul;69(1):72-8; discussion 78-9.
102. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia.* 2013 Oct;54 Suppl 7:86-91.
103. Ajlan A, Recht L. Supratentorial low-grade diffuse astrocytoma: medical management. *Semin Oncol.* 2014 Aug;41(4):446-57.
104. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia.* 2013 Dec;54 Suppl 9:30-4.
105. Moosa AN, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:493-510.
106. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia.* 2013 Dec;54 Suppl 9:12-7.
107. Maurice C, Mason WP. Seizure management in patients with gliomas. *Expert Rev Neurother.* 2014 Apr;14(4):367-77.
108. Bruna J, Miró J, Velasco R. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013 May;6(3):333-44.

109. Shah U, Morrison T. A review of the symptomatic management of malignant gliomas in adults. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Apr 1;11(4):424-9.
110. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014 Feb;137(Pt 2):449-62.
111. Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol*. 2012 Sep;14 Suppl 4:iv55-64.
112. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):421-30.
113. dos Santos ML, Spotti AR, dos Santos RM, Borges MA, Ferrari AF, Colli BO, et al. Giant intracranial aneurysms: morphology and clinical presentation. *Neurosurg Rev*. 2013 Jan;36(1):117-22; discussion 122.
114. Sena JC, Reynier Y, Alliez B. Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3A):663-7.
115. Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES Jr. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World Neurosurg*. 2013 May-Jun;79(5-6):682-90.
116. Dabus G, Nogueira RG. Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol*. 2013 Oct;2(1):30-51.
117. Moore SA, Rabinstein AA, Stewart MW, David Freeman W. Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Rev Neurother*. 2014 Jul;14(7):757-68.
118. Schattlo B, Fathi AR, Fandino J. Management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Swiss Med Wkly*. 2014 Apr 29;144:w13934.

119. Tso MK, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage: a review of experimental studies on the microcirculation and the neurovascular unit. *Transl Stroke Res.* 2014 Apr;5(2):174-89.
120. Madhugiri VS, Gundamaneni SK, Yadav AK, Sasidharan GM, Roopesh KV. Idiopathic intraventricular aneurysm presenting with intraventricular hemorrhage: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2012;48(3):174-80.
121. Cohen-Gadol AA, Bohnstedt BN. Recognition and evaluation of nontraumatic subarachnoid hemorrhage and ruptured cerebral aneurysm. *Am Fam Physician.* 2013 Oct 1;88(7):451-6.
122. Gautschi OP, Stienen MN, Cadosch D, Fournier JY, Hildebrandt G, Seule MA. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Praxis (Bern 1994).* 2010 Jun 9;99(12):715-27.
123. Scholtes F, Martin D. Strategic implications of aneurysmal cranial nerve compression. *Neurochirurgie.* 2012 Apr-Jun;58(2-3):146-55.
124. Mendez Roberts A, Grimes AL. Enlargement of internal carotid artery aneurysm presenting with severe visual sequela: a case report and anatomy review. *Optometry.* 2009 Feb;80(2):76-82.
125. Szikora I, Marosfoi M, Salomváry B, Berentei Z, Gubucz I. Resolution of mass effect and compression symptoms following endoluminal flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 May;34(5):935-9.
126. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1289-97; discussion 1297-9.
127. Abla AA, Lawton MT. Anterior cerebral artery bypass for complex aneurysms: an experience with intracranial-intracranial reconstruction and review of bypass options. *J Neurosurg.* 2014 Jun;120(6):1364-77.
128. van Rooij WJ, Sluzewski M. Endovascular treatment of large and giant aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):12-8.

129. Davies JM, Lawton MT. Advances in open microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74 Suppl 1:S7-16.
130. Novakovic RL, Lazzaro MA, Castonguay AC, Zaidat OO. The diagnosis and management of brain arteriovenous malformations. *Neurol Clin*. 2013 Aug;31(3):749-63.
131. Laakso A, Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jan;23(1):1-6.
132. Ferrara AR. Brain arteriovenous malformations. *Radiol Technol*. 2011 Jul-Aug;82(6):543MR-56MR.
133. Stienen MN, Abdulazim A, Mendes Pereira V, Schaller K, Hildebrandt G, Gautschi OP. Cerebral arteriovenous malformations: clinical aspects and treatment possibilities. *Praxis (Bern 1994)*. 2011 Sep 21;100(19):1173-82.
134. Muñoz F, Clavel P, Molet J, Castaño C, de Teresa S, Solivera J, et al. Current management of arteriovenous malformations. Retrospective study of 31 cases and literature review. *Neurocirugia (Astur)*. 2007 Oct;18(5):394-404; discussion 404-5.
135. Stapf C. The neurology of cerebral arteriovenous malformations. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Dec;162(12):1189-203.
136. Chen CJ, Chivukula S, Ding D, Starke RM, Lee CC, Yen CP, et al. Seizure outcomes following radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2014 Sep;37(3):E17.
137. Baranoski JF, Grant RA, Hirsch LJ, Visintainer P, Gerrard JL, Günel M, et al. Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2014 Nov;6(9):684-90.
138. Santos ML, Demartini Júnior Z, Matos LA, Spotti AR, Tognola WA, Sousa AA, et al. Angioarchitecture and clinical presentation of brain arteriovenous malformations.
139. von der Brölie C, Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes

- of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Jun;13(6):699-705.
140. Kwon CS, Sheth SA, Walcott BP, Neal J, Eskandar EN, Ogilvy CS. Long-term seizure outcomes following resection of supratentorial cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Nov;115(11):2377-81.
141. Torres-Ferrús M, Toledo M, González-Cuevas M, Seró-Ballesteros L, Santamarina E, Raspall-Chaure M, et al. Aetiology and treatment of epilepsy in a series of 1,557 patients. *Rev Neurol.* 2013 Oct 1;57(7):306-12.
142. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, et al. Clinical course of untreated pediatric brainstem cavernous malformations: hemorrhage risk and functional recovery. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 May;13(5):471-83.
143. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009 Dec;5(12):659-70.
144. Moore SA, Brown RD Jr, Christianson TJ, Flemming KD. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. *J Neurosurg.* 2014 May;120(5):1188-92.
145. Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2012 Mar;11(3):217-24.
146. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, et al. Management of Cerebral Cavernous Malformations: From Diagnosis to Treatment. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:808314.
147. Nagy G, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am.* 2013 Oct;24(4):575-89.
148. Nussbaum ES. Vascular malformations of the brain. *Minn Med.* 2013 May;96(5):40-3.

149. Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, Hall JM, Counsell CE, Bhattacharya JJ, et al. Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations. *Neurology*. 2014 Aug 12;83(7):582-9.
150. Li D, Hao SY, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Hemorrhage risks and functional outcomes of untreated brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg*. 2014 Jul;121(1):32-41.
151. Kondziolka D, Monaco EA 3rd, Lunsford LD. Cavernous malformations and hemorrhage risk. *Prog Neurol Surg*. 2013;27:141-6.
152. Al-Holou WN, O'Lynniger TM, Pandey AS, Gemmete JJ, Thompson BG, Muraszko KM, et al. Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr*. 2012 Feb;9(2):198-205.
153. Chalouhi N, Dumont AS, Randazzo C, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Rosenwasser R, et al. Management of incidentally discovered intracranial vascular abnormalities. *Neurosurg Focus*. 2011 Dec;31(6):E1.
154. Faria MP, Fagundes-Pereyra WJ, Carvalho GT, Sousa AA. Cavernous malformations: surgical management in Belo Horizonte Santa Casa Hospital. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Dec;62(4):1079-84.
155. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):1990-8.
156. Yee AH, Rabinstein AA. Neurologic presentations of acid-base imbalance, electrolyte abnormalities, and endocrine emergencies. *Neurol Clin*. 2010 Feb;28(1):1-16.
157. Hughes JR. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav*. 2009 Aug;15(4):404-12.
158. Dooling E, Winkelman C. Hyponatremia in the patient with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs*. 2004 Jun;36(3):130-5.

159. Padhi R, Panda BN, Jagati S, Patra SC. Hyponatremia in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med.* 2014 Feb;18(2):83-7.
160. Saramma P, Menon RG, Srivastava A, Sarma PS. Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Implications and outcomes. *J Neurosci Rural Pract.* 2013 Jan;4(1):24-8.
161. Vrsajkov V, Javanović G, Stanisavljević S, Uvelin A, Vrsajkov JP. Clinical and predictive significance of hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Balkan Med J.* 2012 Sep;29(3):243-6.
162. Lehmann L, Bendel S, Uehlinger DE, Takala J, Schafer M, Reinert M, et al. Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2013 Feb;18(1):5-12.
163. Bordo G, Kelly K, McLaughlin N, Miyamoto S, Duong HT, Eisenberg A, et al. Sellar Masses that Present with Severe Hyponatremia. *Endocr Pract.* 2014 Nov 1;20(11):1178-86.
164. Williams CN, Belzer JS, Riva-Cambrin J, Presson AP, Bratton SL. The incidence of postoperative hyponatremia and associated neurological sequelae in children with intracranial neoplasms. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Mar;13(3):283-90.
165. Belzer JS, Williams CN, Riva-Cambrin J, Presson AP, Bratton SL. Timing, duration, and severity of hyponatremia following pediatric brain tumor surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Jun;15(5):456-63.
166. Libório AB, Silva GB Jr, Silva CG, Lima Filho FJ, Studart Neto A, Okoba W, et al. Hyponatremia, acute kidney injury, and mortality in HIV-related toxoplasmic encephalitis. *Braz J Infect Dis.* 2012 Nov-Dec;16(6):558-63.
167. Duzovali O, Choroszy MS, Chan KW. Hyponatremia as the presenting feature of cerebral toxoplasmosis. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Jun;35(12):1221-2.

168. Suzuki H, Hozumi H, Togawa A, Yasuda H, Fukasawa H, Goto T, et al. Brain abscess suggestive of the association between intracranial pressure and cerebral salt wasting. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2004 Apr 10;93(4):768-70.
169. Vadivelu S, Effendi S, Starke JR, Luerssen TG, Jea A. A review of the neurological and neurosurgical implications of tuberculosis in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013 Dec;52(12):1135-43.
170. Chitsazian Z, Zamani B, Mohagheghfar M. Prevalence of hyponatremia in intensive care unit patients with brain injury in kashan shahid-beheshti hospital in 2012. *Arch Trauma Res*. 2013 Aug;2(2):91-4.
171. Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives. *Neurocrit Care*. 2013 Jun;18(3):406-16.
172. Audibert G, Hoche J, Baumann A, Mertes PM. Water and electrolytes disorders after brain injury: mechanism and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Jun;31(6):e109-15.
173. Wright WL. Sodium and fluid management in acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Aug;12(4):466-73.
174. Krysiak R, Okopień B. Cerebral salt wasting syndrome in a patient with posttraumatic brain injury. *Wiad Lek*. 2012;65(4):247-50.
175. Putta SL, Weisholtz D, Milligan TA. Occipital seizures and subcortical T2 hypointensity in the setting of hyperglycemia. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014 Apr 25;2:96-9.
176. Younes S, Cherif Y, Aissi M, Alaya W, Berriche O, Boughammoura A, et al. Seizures and movement disorders induced by hyperglycemia without ketosis in elderly. *Iran J Neurol*. 2014 Jul 4;13(3):172-6.
177. Imad H, Johan Z, Eva K. Hypoglycemia and risk of seizures: A retrospective cross-sectional study. *Seizure*. 2015 Feb;25:147-9.

178. Christopher RH, David KV, Pricilla RA. Primary hypoparathyroidism presenting with new adult onset seizures in family practice. *J Family Med Prim Care*. 2014 Jul;3(3):266-8.
179. Hmami F, Chaouki S, Benmiloud S, Souilmi FZ, Abourazzak S, Idrissi M, et al. Seizures revealing phosphocalcic metabolism abnormalities. *Rev Neurol (Paris)*. 2014 Jun-Jul;170(6-7):440-4.
180. Modi S, Tripathi M, Saha S, Goswami R. Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control. *Eur J Endocrinol*. 2014 Apr 10;170(5):777-83.
181. Bremer AA, Ranadive S, Conrad SC, Vallette-Kasic S, Rosenthal SM. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency presenting as an acute neurologic emergency in a peripubertal girl. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 Aug;21(8):799-803.
182. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003 May 31;361(9372):1881-93.
183. De Leu N, Unuane D, Poppe K, Velkeniers B. Seizures and postictal stupor in a patient with uncontrolled Graves' hyperthyroidism. *BMJ Case Rep*. 2012 Jun 1;2012.
184. Lee HS, Hwang JS. Seizure and encephalopathy associated with thyroid storm in children. *J Child Neurol*. 2011 Apr;26(4):526-8.
185. Farrell RM, Foster MB, Omoruyi AO, Kingery SE, Wintergerst KA. Hashimoto's encephalopathy: a rare pediatric brain disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jan 10.
186. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1969;10:Suppl:2-13.
187. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969;10:Suppl:14-21.
188. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489-501.

189. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985 May-Jun;26(3):268-78.
190. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
191. Yacubian EMT. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas. Correlação Videoeletrencefalográfica. *Rev. Neurociências*. 2002, 10(2): 49-65.
192. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:107-10.
193. Guilhoto LMFF. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. New paradigms? *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2011;17(3):100-105.
194. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD007783.
195. Steinbaugh L, Szaflarski JP. Adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures: focus on once-daily lamotrigine. *Drug Des Devel Ther*. 2010 Nov 18;4:337-42.
196. Hrachovy RA, Frost JD Jr. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):312-32.
197. Carney PW, Jackson GD. Insights into the mechanisms of absence seizure generation provided by EEG with functional MRI. *Front Neurol*. 2014 Sep 1;5:162.
198. Cuciureanu D, Stefanache F. Absence seizure--recent physiopathologic data. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2003 Apr-Jun;107(2):268-73.
199. Sakkalis V, Giannakakis G, Farmaki C, Mousas A, Pediaditis M, Vorgia P, et al. Absence seizure epilepsy detection using linear and nonlinear

- EEG analysis methods. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:6333-6.
200. Camfield CS, Berg A, Stephani U, Wirrell EC. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Aug;55 Suppl 3:16-20.
201. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: a critical review of the literature. *Epilepsia*. 2014 Aug;55(8):1157-69.
202. Koepp MJ, Thomas RH, Wandschneider B, Berkovic SF, Schmidt D. Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2014 Jul;14(7):819-31.
203. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*. 2014 Sep;55 Suppl 4:4-9.
204. Taghdiri MM, Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer;8(3):1-5.
205. Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):297-310.
206. Falsaperla R, Striano P, Parisi P, Lubrano R, Mahmood F, Pavone P, et al. Usefulness of video-EEG in the paediatric emergency department. *Expert Rev Neurother*. 2014 Jul;14(7):769-85.
207. Eddy CM, Cavanna AE. Video-electroencephalography investigation of ictal alterations of consciousness in epilepsy and nonepileptic attack disorder: practical considerations. *Epilepsy Behav*. 2014 Jan;30:24-7.
208. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796-803.

209. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1558-68.
210. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand*. 1999 Mar;99(3):137-41.
211. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
212. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):571-97.
213. Casas-Fernandez C. A critical analysis of the new classification of epilepsies and epileptic seizures of the International League Against Epilepsy (ILAE). *Rev Neurol*. 2012 May 21;54 Suppl 3:S7-S18.
214. Salas-Puig J. A new proposal for the classification of epileptic seizures and epilepsies by the International League Against Epilepsy (ILAE). *Rev Neurol*. 2011 May 1;52(9):513-4.
215. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:582039.
216. Capovilla G, Wolf P, Beccaria F, Avanzini G. The history of the concept of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2013 Nov;54 Suppl 8:2-5.
217. Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul;28 Suppl 1:S2-7.
218. Hirose G. An overview of epilepsy: its history, classification, pathophysiology and management. *Brain Nerve*. 2013 May;65(5):509-20.
219. Adams M, Schneider SV, Kluge M, Kessler M, Hamburger M. Epilepsy in the Renaissance: a survey of remedies from 16th and 17th century German herbals. *J Ethnopharmacol*. 2012 Aug 30;143(1):1-13.

220. von Podewils F, Lapp S, Wang ZI, Hartmann U, Herzer R, Kessler C, et al. Natural course and predictors of spontaneous seizure remission in idiopathic generalized epilepsy: 7-27 years of follow-up. *Epilepsy Res.* 2014 Sep;108(7):1221-7.
221. Sillanpää M, Schmidt D. Epilepsy: Long-term rates of childhood-onset epilepsy remission confirmed. *Nat Rev Neurol.* 2015 Jan 27.
222. Brinciotti M, Matricardi M, Cantonetti L, Lauretti G, Pugliatti M. Long-term outcome of pattern-sensitive epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 5:36-40.
223. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006 Jun;8(4):713-9.
224. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1189-97.
225. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Blumenfeld H. Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter? *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):551-7.
226. Sillanpää M, Schmidt D. Delayed time to first remission identifies poor long-term drug response of childhood-onset epilepsy: a prospective population-based study. *Epilepsy Behav.* 2009 Nov;16(3):507-11.
227. Gafoor VA, Saifudheen K, Jose J. Recurrence rate of seizure following discontinuation of anti-epileptic drugs in patients with normal long term electroencephalography. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 Jul;17(3):277-80.
228. Tavor M, Neufeld MY, Chodick G, Zack O, Moshe S. 0276 The role of various predictors of seizure recurrence in assignment of young men to professions with associated exposure to (seizure) risk factors. *Occup Environ Med.* 2014 Jun;71 Suppl 1:A99.

229. Li W, Si Y, Zou XM, An DM, Yang H, Zhou D. Prospective study on the withdrawal and reinstatement of antiepileptic drugs among seizure-free patients in west China. *J Clin Neurosci*. 2014 Jun;21(6):997-1001.
230. Kong ST, Ho CS, Ho PC, Lim SH. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. *Epilepsy Res*. 2014 Sep;108(7):1253-62.
231. Shorvon SD, Goodridge DM. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain*. 2013 Nov;136(Pt 11):3497-510.
232. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Zahagun R, Rizvi S. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):829-34.
233. Abimbola S, Martiniuk AL, Hackett ML, Glozier N, Mohamed A, Anderson CS. Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: a systematic approach to reviewing prognostic factor studies. *Neurol Res*. 2014 Jan;36(1):1-12.
234. Phabphal K, Geater A, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S. Risk factors of recurrent seizure, comorbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. *Seizure*. 2013 Sep;22(7):577-80.
235. Kalita J, Vajpeyee A, Misra UK. Predictors of one-year seizure remission--a clinicoradiological and electroencephalographic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2005 Apr-May;45(3):161-6.
236. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Dec;42(12):1553-62.
237. Shcherbakova N, Rascati K, Brown C, Lawson K, Novak S, Richards KM, et al. Factors associated with seizure recurrence in epilepsy patients treated with antiepileptic monotherapy: A retrospective

- observational cohort study using US administrative insurance claims. *CNS Drugs*. 2014 Nov;28(11):1047-58.
238. Sillanpää M, Saarinen M, Schmidt D. Long-term risks following first remission in childhood-onset epilepsy. A population-based study. *Epilepsy Behav*. 2012 Oct;25(2):145-9.
239. Incecik F, Herguner OM, Altunbasak S, Mert G, Kiris N. Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2014 May;9(2):100-4.
240. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*. 2014 Dec 31;4(2):39-44. eCollection 2014.
241. Rogawski MA, Tofighty A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015 Feb;110C:189-205.
242. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep*. 2013;65(4):787-801.
243. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007 Nov 20;69(21):1996-2007.
244. Mauri Llerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, Martínez Ferri M, Poza Aldea JJ, Gomez Alonso J, et al. The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy. Special considerations in epilepsy: comorbidities, women of childbearing age, and elderly patients. *Neurologia*. 2015 Jan 21. pii: S0213-4853(14)00171-6.
245. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:2-8.
246. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital

- based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64(5):595-600.
247. Jović NJ, Kosać A, Babić MD. Terminal remission is possible in some patients with juvenile myoclonic epilepsy without therapy. *Med Pregl*. 2014 Nov-Dec;67(11-12):372-8.
248. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1379-86.
249. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*. 2000 Aug;48(2):140-7.
250. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:13-8.
251. Mizorogi S, Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Risk factors for seizure recurrence in children after first unprovoked seizure. *Pediatr Int*. 2015 Feb 13.
252. Bonnett LJ, Marson AG, Johnson A, Kim L, Sander JW, Lawn N, et al. External validation of a prognostic model for seizure recurrence following a first unprovoked seizure and implications for driving. *PLoS One*. 2014 Jun 11;9(6):e99063.
253. Angus-Leppan H. First seizures in adults. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2470.
254. Mercadé Cerdá JM, Mauri Llerda JA, Becerra Cuñat JL, Parra Gomez J, Molins Albanell A, Viteri Torres C, et al. Prognosis in epilepsy: Initiating long-term drug therapy. *Neurologia*. 2014 Apr 15. pii: S0213-4853(14)00039-5.
255. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014 Jul;19(7):751-9.

256. Potchen MJ, Siddiqi OK, Elafros MA, Korálnik IJ, Theodore WH, Sikazwe I, et al. Neuroimaging abnormalities and seizure recurrence in a prospective cohort study of zambians with human immunodeficiency virus and first seizure. *Neurol Int.* 2014 Oct 23;6(4):5547.
257. Bauer R, Ortler M, Seiz-Rosenhagen M, Maier R, Anton JV, Unterberger I. Treatment of epileptic seizures in brain tumors: a critical review. *Neurosurg Rev.* 2014 Jul;37(3):381-8; discussion 388.
258. Barca D, Tarta-Arsene O, Dica A, Iliescu C, Budisteanu M, Motoescu C, et al. Intellectual disability and epilepsy in down syndrome. *Maedica (Buchar).* 2014 Dec;9(4):344-50.
259. d'Orsi G, Specchio LM; Apulian Study Group on Senile Myoclonic Epilepsy. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol.* 2014 Aug;261(8):1584-97.
260. Arain A, Shihabuddin B, Niaz F, Modur P, Taylor H, Fakhoury T, et al. Epilepsy and the impact of an epileptology clinic for patients with mental retardation and associated disabilities in an institutional setting. *Epilepsia.* 2006 Dec;47(12):2052-7.
261. Verrotti A, Cusmai R, Nicita F, Pizzolorusso A, Elia M, Zamponi N, et al. Electroclinical features and long-term outcome of cryptogenic epilepsy in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2013 Dec;163(6):1754-8.
262. Dusitanond P. Abnormal electroencephalography in first unprovoked seizure in Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2013 Mar;96 Suppl 3:S42-6.
263. Maillard L, Jonas J, Boyer R, Frismand S, Mathey G, Vignal JP, et al. One-year outcome after a first clinically possible epileptic seizure: predictive value of clinical classification and early EEG. *Neurophysiol Clin.* 2012 Dec;42(6):355-62.
264. Britton JW. Significance of the EEG and epileptiform abnormalities in antiepileptic drug discontinuance. *J Clin Neurophysiol.* 2010 Aug;27(4):249-54.

265. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr.* 2003 Jul;34(3):140-4.
266. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, Min LL, Cendes F, Guerreiro MM, et al. Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Dec;61(4):1045-70.
267. Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr Opin Neurol.* 2012 Apr;25(2):164-72.
268. Haag A, Strzelczyk A, Bauer S, Kühne S, Hamer HM, Rosenow F. Quality of life and employment status are correlated with antiepileptic monotherapy versus polytherapy and not with use of "newer" versus "classic" drugs: results of the "Compliant 2006" survey in 907 patients. *Epilepsy Behav.* 2010 Dec;19(4):618-22.
269. Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res.* 2003 Nov;57(1):1-13.
270. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia.* 2001 Nov;42(11):1387-94.
271. Betting LE, Guerreiro CAM. Tratamento das epilepsias parciais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14(Suppl 2):25-31.
272. Lagae L. The need for broad spectrum and safe anti-epileptic drugs in childhood epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2009 Sep;109(3):167-70.
273. Werz MA. Pharmacotherapeutics of epilepsy: use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Oct;4(5):1035-46.
274. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007 Dec;3(6):811-21.

275. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs*. 2007;67(15):2231-56.
276. Manitpisitkul P, Curtin CR, Shalayda K, Wang SS, Ford L, Heald DL. Pharmacokinetics of topiramate in patients with renal impairment, end-stage renal disease undergoing hemodialysis, or hepatic impairment. *Epilepsy Res*. 2014 Jul;108(5):891-901.
277. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:417-32.
278. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Jan;8(1):81-91.
279. Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Rev Neurother*. 2012 Jan;12(1):99-105.
280. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015 Jan;35(1):51-62.
281. Salisbury-Afshar E. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Am Fam Physician*. 2014 Jul 1;90(1):24.
282. Deaton TL, Mauro LS. Topiramate for migraine prophylaxis in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2014 May;48(5):638-43.
283. Oakley CB, Kossoff EH. Migraine and epilepsy in the pediatric population. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Mar;18(3):402.
284. Hoffmann J, Akerman S, Goadsby PJ. Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Mar;7(2):191-201.
285. Shon SH, Joo Y, Lee JS, Kim HW. Lamotrigine treatment of adolescents with unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014 Jun;24(5):285-7.
286. Schneider MR, Klein CC, Weber W, Bitter SM, Elliott KB, Strakowski SM, et al. The effects of carbamazepine on prefrontal activation in

- manic youth with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014 Sep 30;223(3):268-70.
287. Sahraian A, Bigdeli M, Ghanizadeh A, Akhondzadeh S. Topiramate as an adjuvant treatment for obsessive compulsive symptoms in patients with bipolar disorder: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *J Affect Disord.* 2014 Sep;166:201-5.
288. Cobabe MM, Sessler DI, Nowacki AS, O'Rourke C, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Impact of sleep duration on seizure frequency in adults with epilepsy: A sleep diary study. *Epilepsy Behav.* 2015 Jan 23. pii: S1525-5050(14)00670-2.
289. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnini A, Capovilla G. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disord.* 2012 Dec;14(4):349-62.
290. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Verrotti A, Di Fonzo A, Cantonetti L, Bruschi R, Chiarelli F, et al. Headache, epilepsy and photosensitivity: how are they connected? *J Headache Pain.* 2010 Dec;11(6):469-76.
291. van Karnebeek CD, Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2015 Feb;17(2):335.
292. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep-Oct;104(1-2):48-60.
293. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1811-7.
294. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Ann Pharmacother.* 2013 May;47(5):744-54.
295. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review. *J Child Neurol.* 2012 Oct;27(10):1284-8.

296. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 5;6:CD001770.
297. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology.* 2014 Nov 18;83(21):1978-85.
298. Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 Jul;17(3):253-8.
299. Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 2013 Dec;23(6):613-20.
300. Sharma S, Jain P. The modified atkins diet in refractory epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2014;2014:404202.
301. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav.* 2013 Dec;29(3):437-42.
302. Vaccarezza MM, Toma MV, Ramos Guevara JD, Diez CG, Agosta GE. Treatment of refractory epilepsy with the modified Atkins diet. *Arch Argent Pediatr.* 2014 Aug;112(4):348-51.
303. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet.* 2014 Sep 23. pii: S0140-6736(14)60456-6.
304. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1087-100.
305. Garcia Gracia C, Yardi R, Kattan MW, Nair D, Gupta A, Najm I, et al. Seizure freedom score: A new simple method to predict success of epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2014 Dec 20.
306. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology.* 2013 Apr 30;80(18):1669-76.
307. Gulati S, Yoganathan S, Chakrabarty B. Epilepsy, cognition and behavior. *Indian J Pediatr.* 2014 Oct;81(10):1056-62.

308. Siqueira NF, Oliveira FL, Siqueira JA, de Souza EA. Quality of life in epilepsy: a study of Brazilian adolescents. *PLoS One*. 2014 Sep 5;9(9):e106879.
309. Mehta S, Tyagi A, Tripathi R, Kumar M. Study of Inter-relationship of Depression, Seizure Frequency and Quality of Life of People with Epilepsy in India. *Ment Illn*. 2014 Mar 4;6(1):5169.
310. Rudzinski LA, Meador KJ. Epilepsy and neuropsychological comorbidities. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):682-96.
311. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
312. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008 Jan 1;70(1):54-65.
313. Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:31-5.
314. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1548-54.
315. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. 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.
316. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015 Jan 20;313(3):285-93.
317. Liu SY, Yang XL, Chen B, Hou Z, An N, Yang MH, et al. Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(6):e500.
318. Vergara Palma J, Espinosa Jovel CA, Vergara T, Betancourt AM, Sobrino Mejía FE. Impact of epilepsy surgery on the quality of life of a low-income population through the application of the Qolie-10 scale. *Epilepsy Res*. 2015 Feb;110:183-8.

319. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, Hasham HA, Lemole GM Jr, Weinand ME. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec;115(12):2411-8.
320. Sitthinamsuwan B, Nunta-aree S. Surgical treatment of epilepsy: principles and presurgical evaluation. *J Med Assoc Thai.* 2013 Jan;96(1):121-31.
321. De Almeida AN, Marino R Jr, Aguiar PH, Jacobsen Teixeira M. Hemispherectomy: a schematic review of the current techniques. *Neurosurg Rev.* 2006 Apr;29(2):97-102; discussion 102.
322. Kishima H, Oshino S, Tani N, Maruo Y, Morris S, Khoo HM, et al. Which is the most appropriate disconnection surgery for refractory epilepsy in childhood? *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(11):814-20.
323. Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Nov 14;10:2191-200.
324. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 17;6:CD008497.
325. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013 Oct 1;13(18):1-37. eCollection 2013.
326. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1388-95.
327. Kurt G, Tönge M, Çeltikçi E, Çapraz I, Serdaroğlu A, Bılır E. Surgery for intractable temporal lobe epilepsy: experience of a single institution. *Turk J Med Sci.* 2014;44(5):866-70.
328. Rao MB. Surgery for drug-resistant focal epilepsy. *J Assoc Physicians India.* 2013 Aug;61(8 Suppl):55-7.

329. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):311-8.
330. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):538-47.
331. Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, Barbaro NM, Chang EF. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008. *Neurology.* 2012 Apr 17;78(16):1200-6.
332. Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J Jr. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology.* 2010 Aug 24;75(8):699-704.
333. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Erba G, Gardiner I, et al. Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):1978-86.
334. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA.* 2012 Mar 7;307(9):922-30.
335. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2013 May;73(5):646-54.
336. Erba G, Moja L, Beghi E, Messina P, Pupillo E. Barriers toward epilepsy surgery. A survey among practicing neurologists. *Epilepsia.* 2012 Jan;53(1):35-43.
337. Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, Auger C, Salas-Puig X, Santamarina E, et al. 3 TESLA MR imaging in adults with focal onset epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Oct;115(10):2111-6.

338. Focke NK, Symms MR, Burdett JL, Duncan JS. Voxel-based analysis of whole brain FLAIR at 3T detects focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2008 May;49(5):786-93.
339. Dorfer C, Widjaja E, Ochi A, Snead OC 3rd, Rutka JT. Epilepsy surgery: recent advances in brain mapping, neuroimaging and surgical procedures. *J Neurosurg Sci*. 2015 Feb 4. [Epub ahead of print].
340. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz HJ. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain*. 2011 Oct;134(Pt 10):2844-54.
341. Gokdemir S, Halac M, Albayram S, Oz B, Yeni N, Uzan M, et al. Contribution of fdg-pet in epilepsy surgery: consistency and postoperative results compared with magnetic resonance imaging and electroencephalography. *Turk Neurosurg*. 2015;25(1):53-7.
342. Jung J, Bouet R, Delpuech C, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, et al. The value of magnetoencephalography for seizure-onset zone localization in magnetic resonance imaging-negative partial epilepsy. *Brain*. 2013 Oct;136(Pt 10):3176-86.
343. Knowlton RC, Elgavish RA, Bartolucci A, Ojha B, Limdi N, Blount J, et al. Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann Neurol*. 2008 Jul;64(1):35-41.
344. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*. 2011 Oct;134(Pt 10):2887-97.
345. Dupont S. Imaging memory and predicting postoperative memory decline in temporal lobe epilepsy: Insights from functional imaging. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Feb 25. pii: S0035-3787(15)00025-9.
346. Chaudhary K, Kumaran SS, Chandra SP, Wadhawan AN, Tripathi M. Mapping of cognitive functions in chronic intractable epilepsy: Role of fMRI. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Jan;24(1):51-6.

347. Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Ebner A, Pohlmann-Eden B, et al. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):244-50.
348. Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1377-94.
349. James JS, Radhakrishnan A, Thomas B, Madhusoodanan M, Kesavadas C, Abraham M, et al. Diffusion tensor imaging tractography of Meyer's loop in planning resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015 Feb;110:95-104.
350. Winston GP, Mancini L, Stretton J, Ashmore J, Symms MR, Duncan JS, et al. Diffusion tensor imaging tractography of the optic radiation for epilepsysurgical planning: a comparison of two methods. *Epilepsy Res*. 2011 Nov;97(1-2):124-32.
351. Winston GP, Yogarajah M, Symms MR, McEvoy AW, Micallef C, Duncan JS. Diffusion tensor imaging tractography to visualize the relationship of the optic radiation to epileptogenic lesions prior to neurosurgery. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1430-8.
352. Cossu M, Schiariti M, Francione S, Fuschillo D, Gozzo F, Nobili L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focalepilepsy in infancy and early childhood. *J Neurosurg Pediatr*. 2012 Mar;9(3):290-300.
353. Cossu M, Cardinale F, Colombo N, Mai R, Nobili L, Sartori I, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. *J Neurosurg*. 2005 Oct;103(4 Suppl):333-43.
354. Panzica F, Varotto G, Rotondi F, Spreafico R, Franceschetti S. Identification of the Epileptogenic Zone from Stereo-EEG Signals: A Connectivity-Graph Theory Approach. *Front Neurol*. 2013 Nov 6;4:175.
355. Wellmer J, von der Groeben F, Klarmann U, Weber C, Elger CE, Urbach H, et al. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery

- workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1322-32.
356. Guénot M, Isnard J, Catenox H, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF-thermocoagulation of epileptic foci: a therapeutic alternative for drug-resistant non-operable partial epilepsies. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2011;36:61-78.
357. Guénot M, Isnard J. Multiple SEEG-guided RF-thermolesions of epileptogenic foci. *Neurochirurgie*. 2008 May;54(3):441-7.
358. Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1368-74.
359. Catenox H, Mauguière F, Guénot M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, et al. SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology*. 2008 Nov 18;71(21):1719-26.
360. Cossu M, Fuschillo D, Cardinale F, Castana L, Francione S, Nobili L, et al. Stereo-EEG-guided radio-frequency thermocoagulations of epileptogenic grey-matter nodular heterotopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):611-7.
361. Valentín A, Alarcón G, Honavar M, García Seoane JJ, Selway RP, Polkey CE, et al. Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):718-26.
362. Valentín A, Morris R, Honavar M, Bodi I, Teijeira-Azcona A, Lázaro M, et al. Single Pulse Electrical Stimulation Identifies Epileptogenicity in a Case With Subcortical Nodular Heterotopia and MRI Negative Epilepsy. *Brain Stimul*. 2015 Jan 21. pii: S1935-861X(15)00866-9.
363. van 't Klooster MA, Zijlmans M, Leijten FS, Ferrier CH, van Putten MJ, Huiskamp GJ. Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. *Brain*. 2011 Oct;134(Pt 10):2855-66.

364. Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, Chatillon CE, Hall J, Olivier A, et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):209-20.
365. Banerjee J, Chandra SP, Kurwale N, Tripathi M. Epileptogenic networks and drug-resistant epilepsy: Present and future perspectives of epilepsy research-Utility for the epileptologist and the epilepsy surgeon. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Mar;17(Suppl 1):S134-40.
366. Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):125-7.
367. Sarkis RA, Jehi L, Najm IM, Kotagal P, Bingaman WE. Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):44-50.
368. Barba C, Barbati G, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal 'plus' epilepsies. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1957-67.
369. Fauser S, Sisodiya SM, Martinian L, Thom M, Gumbinger C, Huppertz HJ, et al. Multi-focal occurrence of cortical dysplasia in epilepsy patients. *Brain*. 2009 Aug;132(Pt 8):2079-90.
370. Fallah A, Guyatt GH, Snead OC 3rd, Ebrahim S, Ibrahim GM, Mansouri A, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e53565.
371. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):167-75.
372. Rolston JD, Quigg M, Barbaro NM. Gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2011;2011:840616.

373. Park KI, Lee SK, Chu K, Jung KH, Bae EK, Kim JS, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs after neocortical epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):230-8.
374. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):784-91.
375. Hassan A, Al-Quliti KW. Neurostimulation. A promising therapeutic option for medically refractory epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Jan;19(1):4-10.
376. Asconapé JJ. Epilepsy: new drug targets and neurostimulation. *Neurol Clin*. 2013 Aug;31(3):785-98.
377. DeGiorgio CM, Krahl SE. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):743-55.
378. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011 Dec;115(6):1248-55.
379. Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Oct;39:105-10.
380. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia*. 2012 Jul;53(7):e115-8.
381. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, He W, Yang A, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Apr 1. [Epub ahead of print]
382. Soss J, Heck C, Murray D, Markovic D, Oviedo S, Corrale-Leyva G, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan;42:44-7.

383. Zare M, Salehi M, Mahvari J, Najafi MR, Moradi A, Pour MH, et al. Trigeminal nerve stimulation: A new way of treatment of refractory seizures. *Adv Biomed Res.* 2014 Feb 28;3:81.
384. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology.* 2013 Feb 26;80(9):786-91.
385. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):899-908.
386. Morrell MJ, RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology.* 2011 Sep 27;77(13):1295-304.
387. Kumthekar P, Raizer J, Singh S. Low-grade glioma. *Cancer Treat Res.* 2015;163:75-87.
388. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiatti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012 Jul;48(10):1532-42.
389. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(13):2309-18.
390. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research, 2007.
391. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015;163:1-14.
392. Lagorio S, Rösli M. Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis. *Bioelectromagnetics.* 2014 Feb;35(2):79-90.
393. Khalil AA, Jameson MJ, Broaddus WC, Lin PS, Chung TD. Nicotine enhances proliferation, migration, and radioresistance of human malignant glioma cells through EGFR activation. *Brain Tumor Pathol.* 2013 Apr;30(2):73-83.

394. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014 Jul;19(7):751-9.
395. Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, Lee JW, Norden AD. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol*. 2015 Nov 2. pii: nov269.
396. Koekkoek JA, Kerkhof M, Dirven L, Heimans JJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJ. Seizure outcome after radiotherapy and chemotherapy in low-grade glioma patients: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2015 Jul;17(7):924-34.
397. Zlatescu MC, TehraniYazdi A, Sasaki H, Megyesi JF, Betensky RA, Louis DN, et al. Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Res*. 2001 Sep 15;61(18):6713-5.
398. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Bartiromo F, et al. Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. *Panminerva Med*. 2013 Jun;55(2):225-38.
399. Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW. Tumors in Epilepsy. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):209-17.
400. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013 Dec;54 Suppl 9:30-4.
401. Olsen ML, Sontheimer H. Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation. *J Neurochem*. 2008 Nov;107(3):589-601.
402. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(1):1-15.
403. de Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia*. 2011 Aug;59(8):1181-9.
404. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014 Jul;19(7):751-9.

405. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillevin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 2010 Oct 26;75(17):1560-6.
406. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*. 2009 Apr;174(4):1149-53.
407. Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, Kros JM, van Heuvel I, Bromberg JE, et al. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1792-5.
408. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*. 2012 Apr;21(3):194-7.
409. Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: current and future perspectives. *Epilepsia*. 2013 Dec;54 Suppl 9:84-90.
410. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):51-7.
411. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg*. 2011 Aug;115(2):240-4.
412. Prayson RA. Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *Am J Clin Pathol*. 2011 Oct;136(4):557-63.
413. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, Ostertun B, Behrens E, Campos MG, et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. *Neurosurgery*. 1997 Aug;41(2):378-86; discussion 386-7.
414. Frater JL, Prayson RA, Morris III HH, Bingaman WE. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study

- of 133 consecutive resections. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Apr;124(4):545-9.
415. Assis TR, Bacellar A, Costa G, Nascimento OJ. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center - Salvador - Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Feb;73(2):83-9.
416. Brainer-Lima PT, Brainer-Lima AM, Azevedo-Filho HR. Ganglioglioma: comparison with other low-grade brain tumors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006 Sep;64(3A):613-8.
417. Meneses MS, Rocha SB, Kowacs PA, Andrade NO, Santos HL, Narata AP, et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: a series of forty-three cases analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Sep;63(3A):618-24. Epub 2005 Sep 9.
418. Guimarães CA, Franzon RC, Souza EA, Schmutzler KM, Montenegro MA, Queiroz Lde S, et al. Abnormal behavior in children with temporal lobe epilepsy and ganglioglioma. *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):788-91.
419. Jorge CL, Nagahashi-Marie SK, Pedreira CC, Rosemberg S, Valério RM, Valente KD, et al. Clinical characteristics and surgical outcome of patients with temporal lobe tumors and epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000 Dec;58(4):1002-8.
420. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol.* 2011 Jul;53(7):600-9.
421. World Health Organization. Epilepsy fact sheet no. 999 January 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html> (accessed 10 September 2010).
422. Nash TE, Garcia HH. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nat Rev Neurol.* 2011 Sep 13;7(10):584-94.
423. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, Nguyen H, Qian YJ, Rainwater E, et al. A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Nov 2;4(11):e870.

424. Raccurt CP, Agnamey P, Boncy J, Henrys JH, Totet A. Seroprevalence of human *Taenia solium* cysticercosis in Haiti. *J Helminthol.* 2009 Jun;83(2):113-6.
425. Waikagul J, Dekumyoy P, Anantaphruti MT. Taeniasis, cysticercosis and echinococcosis in Thailand. *Parasitol Int.* 2006;55 Suppl:S175-80.
426. Prasad KN, Prasad A, Verma A, Singh AK. Human cysticercosis and Indian scenario: a review. *J Biosci.* 2008 Nov;33(4):571-82.
427. Rajshekhar V, Joshi DD, Doanh NQ, van De N, Xiaonong Z. *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis in Asia: epidemiology, impact and issues. *Acta Trop.* 2003 Jun;87(1):53-60.
428. Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, Oommen A, Muliylil J. Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12):2135-9.
429. Quet F, Guerchet M, Pion SD, Ngoungou EB, Nicoletti A, Preux PM. Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):830-7.
430. Ngoungou EB, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P, et al. Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review. *Sante.* 2006 Oct-Dec;16(4):225-38.
431. Del Brutto OH, García HH. Neurocysticercosis in nonendemic countries: time for a reappraisal. *Neuroepidemiology.* 2012;39(2):145-6.
432. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Neurohospitalist.* 2014 Oct;4(4):205-12.
433. Agapejev S. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1996 May-Jun;38(3):207-16.
434. Agapejev S. Clinical and epidemiological aspects of neurocysticercosis in Brazil: a critical approach. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Sep;61(3B):822-8.
435. de Almeida SM, Torres LF. Neurocysticercosis-retrospective study of autopsy reports, a 17-year experience. *J Community Health.* 2011 Oct;36(5):698-702.

436. Takayanagui OM, Castro e Silva AA, Santiago RC, Odashima NS, Terra VC, Takayanagui AM. Compulsory notification of cysticercosis in Ribeirão Preto-SP, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996 Dec;54(4):557-64.
437. Chimelli L, Lovalho AF, Takayanagui OM. Neurocysticercosis: contribution of autopsies in the consolidation of mandatory notification in Ribeirão Preto-SP, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998 Sep;56(3B):577-84.
438. Sorvillo FJ, Portugal L, DeGiorgio C, Smith L, Waterman SH, Berlin GW, et al. Cysticercosis-related deaths, California. *Emerg Infect Dis.* 2004 Mar;10(3):465-9.
439. Sorvillo FJ, DeGiorgio C, Waterman SH. Deaths from cysticercosis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb;13(2):230-5.
440. Townes JM, Hoffmann CJ, Kohn MA. Neurocysticercosis in Oregon, 1995-2000. *Emerg Infect Dis.* 2004 Mar;10(3):508-10.
441. Santo AH. Cysticercosis-related mortality in the State of São Paulo, Brazil, 1985-2004: a study using multiple causes of death. *Cad Saude Publica.* 2007 Dec;23(12):2917-27.
442. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Cavalcanti MG, Alencar CH, Heukelbach J. Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000-2011: Epidemiology of a neglected neurologic cause of death. *Acta Trop.* 2016 Jan;153:128-36.
443. Carabin H, Ndimubanzi PC, Budke CM, Nguyen H, Qian Y, Cowan LD, et al. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 May;5(5):e1152.
444. Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 1998 Oct;39(10):1025-40.
445. Carpio A, Hauser WA. Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology.* 2002 Dec 10;59(11):1730-4.

446. Rajshekhar V, Jeyaseelan L. Seizure outcome in patients with a solitary cerebral cysticercus granuloma. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2236-40.
447. Pradhan S, Kathuria MK, Gupta RK. Perilesional gliosis and seizure outcome: a study based on magnetization transfer magnetic resonance imaging in patients with neurocysticercosis. *Ann Neurol*. 2000 Aug;48(2):181-7.
448. Bianchin MM, Velasco TR, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):20-1.
449. Singh G, Burneo JG, Sander JW. From seizures to epilepsy and its substrates: neurocysticercosis. *Epilepsia*. 2013 May;54(5):783-92.
450. Nash TE, Mahanty S, Loeb JA, Theodore WH, Friedman A, Sander JW, et al. Neurocysticercosis: A natural human model of epileptogenesis. *Epilepsia*. 2015 Feb;56(2):177-83.
451. Monteiro L, Nunes B, Mendonça D, Lopes J. Spectrum of epilepsy in neurocysticercosis: a long-term follow-up of 143 patients. *Acta Neurol Scand*. 1995 Jul;92(1):33-40.
452. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):1934-8.
453. Murthy JM, Subba Reddy YV. Prognosis of epilepsy associated with single CT enhancing lesion: a long term follow up study. *J Neurol Sci*. 1998 Aug 14;159(2):151-5.
454. Cukiert A, Puglia P, Scapolan HB, Vilela MM, Marino Júnior R. Congruence of the topography of intracranial calcifications and epileptic foci. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994 Sep;52(3):289-94.
455. Singh G, Sachdev MS, Tirath A, Gupta AK, Avasthi G. Focal cortical-subcortical calcifications (FCSCs) and epilepsy in the Indian subcontinent. *Epilepsia*. 2000 Jun;41(6):718-26.

456. Nash T. Edema surrounding calcified intracranial cysticerci: clinical manifestations, natural history, and treatment. *Pathog Glob Health*. 2012 Sep;106(5):275-9.
457. Nash TE, Pretell EJ, Lescano AG, Bustos JA, Gilman RH, Gonzalez AE, et al. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1099-105.
458. de Souza A, Nalini A, Kovoov JM, Yeshraj G, Siddalingaiah HS, Thennarasu K. Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging. *Epilepsia*. 2011 Oct;52(10):1918-27.
459. Bianchin MM, Velasco TR, Santos AC, Sakamoto AC. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? *Pathog Glob Health*. 2012 Sep;106(5):280-5.
460. Rathore C, Thomas B, Kesavadas C, Abraham M, Radhakrishnan K. Calcified neurocysticercosis lesions and antiepileptic drug-resistant epilepsy: a surgically remediable syndrome? *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):1815-22.
461. Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Takayanagui OM, Leite JP, Sakamoto AC. How frequent is the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis? *Epilepsia*. 2010 Nov;51(11):2359-60.
462. Velasco TR, Zanello PA, Dalmagro CL, Araújo D Jr, Santos AC, Bianchin MM, et al. Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):485-8.
463. da Gama CN, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. *Seizure*. 2005 Mar;14(2):85-8.
464. Oliveira MC, Martin MG, Tsunemi MH, Vieira G, Castro LH. Small calcified lesions suggestive of neurocysticercosis are associated with mesial temporal sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Jul;72(7):510-6.

465. Chung CK, Lee SK, Chi JG. Temporal lobe epilepsy caused by intrahippocampal calcified cysticercus: a case report. *J Korean Med Sci.* 1998 Aug;13(4):445-8.
466. Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, et al. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):229-33.
467. Leite JP, Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Santos AC, Chimelli L, Sakamoto AC, et al. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2000 Nov 28;55(10):1485-91.
468. Bianchin MM, Velasco TR, Araujo D Jr, Alexandre V Jr, Wichert-Ana L, Terra-Bustamante VC, et al. Clinical and electrophysiological differences between mesial temporal lobe epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy plus neurocysticercosis. *Epilepsia.* 2006 47:244–245.
469. Singla M, Singh P, Kaushal S, Bansal R, Singh G. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. *Epileptic Disord.* 2007 Sep;9(3):292-9.
470. Toulgoat F, Lasjaunias P. Vascular malformations of the brain. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1043-51.
471. Giombini S, Morello G. Cavernous angiomas of the brain. Account of fourteen personal cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 1978;40(1-2):61-82.
472. Sarwar M, McCormick WF. Intracerebral venous angioma. Case report and review. *Arch Neurol.* 1978 May;35(5):323-5.
473. Jehi LE, Palmi A, Aryal U, Coras R, Paglioli E. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta Neuropathol.* 2014 Jul;128(1):55-65.
474. Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, Vaugier L, Wendling F, Carron R, et al. Beyond the lesion: the epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Res.* 2014 May;108(4):701-8.

475. Voigt K, Yaşargil MG. Cerebral cavernous haemangiomas or cavernomas. Incidence, pathology, localization, diagnosis, clinical features and treatment. Review of the literature and report of an unusual case. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1976 Mar;19(2):59-68.
476. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg*. 1987 Oct;67(4):518-24.
477. Gomori JM, Grossman RI, Goldberg HI, Hackney DB, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Occult cerebral vascular malformations: high-field MR imaging. *Radiology*. 1986 Mar;158(3):707-13.
478. Lemme-Plaghos L, Kucharczyk W, Brant-Zawadzki M, Uske A, Edwards M, Norman D, Newton TH. MRI of angiographically occult vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Jun;146(6):1223-8.
479. New PF, Ojemann RG, Davis KR, Rosen BR, Heros R, Kjellberg RN, et al. MR and CT of occult vascular malformations of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Nov;147(5):985-93.
480. Schörner W, Bradac GB, Treisch J, Bender A, Felix R. Magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of cerebral arteriovenous angiomas. *Neuroradiology*. 1986;28(4):313-8.
481. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J. 131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies. *Neurochirurgie*. 1989;35(2):82-3, 128-31.
482. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg*. 1991 Nov;75(5):709-14.
483. Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg*. 1991 Nov;75(5):702-8.
484. Ramina R, Mattei TA, de Aguiar PH, Meneses MS, Ferraz VR, Aires R, et al. Surgical management of brainstem cavernous malformations. *Neurol Sci*. 2011 Dec;32(6):1013-28.

485. de Aguiar PH, Zicarelli CA, Isolan G, Antunes A, Aires R, Georgeto SM, et al. Brainstem cavernomas: a surgical challenge. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012 Jan-Mar;10(1):67-73.
486. Amato MC, Madureira JF, Oliveira RS. Intracranial cavernous malformation in children: a single-centered experience with 30 consecutive cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Apr;71(4):220-8.
487. Lanzino G, Spetzler RF. Cavernous malformations of the brain and spinal cord. Thieme Medical Publishers, Inc. 2008
488. Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE, Fahr LM, Ostrow P, Riccardi VM. Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period. *Am J Med Genet*. 1982 Feb;11(2):147-60.
489. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med*. 1988 Aug 11;319(6):343-7.
490. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994 Mar;80(3):422-32.
491. Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserre E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Société Française de Neurochirurgie. Lancet*. 1998 Dec 12;352(9144):1892-7.
492. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg*. 1995 Nov;83(5):820-4.
493. Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan S, Sheppard JM, Hoenig-Rigamonti K, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery*. 1999 Jun;44(6):1166-71; discussion 1172-3.
494. Moriarity JL, Clatterbuck RE, Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 1999 Jul;10(3):411-7.

495. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol*. 1978 Oct;4(4):329-36.
496. Kamida T, Takeda Y, Fujiki M, Abe T, Abe E, Kobayashi H. Nitric oxide synthase and NMDA receptor expressions in cavernoma tissues with epileptogenesis. *Acta Neurol Scand*. 2007 Dec;116(6):368-73.
497. Starke RM. Do brainstem cavernous malformations have a higher rate of hemorrhage? *Expert Rev Neurother*. 2015 Oct;15(10):1109-11.
498. Gross BA, Du R. Cerebral cavernous malformations: natural history and clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):771-7.
499. Woodley-Cook J, Noel de Tilly L, MacDonald L. Brainstem cavernous malformation. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 12;2013.
500. Li D, Yang Y, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR, et al. Hemorrhage risk, surgical management, and functional outcome of brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg*. 2013 Oct;119(4):996-1008.
501. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg*. 1999 Jan;90(1):50-8.
502. Stefan H, Scheler G, Hummel C, Walter J, Romstöck J, Buchfelder M, et al. Magnetoencephalography (MEG) predicts focal epileptogenicity in cavernomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Sep;75(9):1309-13.
503. Cossu M, Raneri F, Casaceli G, Gozzo F, Pelliccia V, Lo Russo G. Surgical treatment of cavernoma-related epilepsy. *J Neurosurg Sci*. 2015 Sep;59(3):237-53.
504. Kivelev J, Niemelä M, Kivisaari R, Dashti R, Laakso A, Hernesniemi J. Long-term outcome of patients with multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2009 Sep;65(3):450-5; discussion 455.
505. Alonso-Vanegas MA, Cisneros-Franco JM, Otsuki T. Surgical management of cavernous malformations presenting with drug-resistant epilepsy. *Front Neurol*. 2012 Jan 3;2:86.

506. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg.* 1991 Nov;75(5):709-14.
507. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol.* 1997 Jul;48(1):9-17; discussion 17-8.
508. Yeon JY, Kim JS, Choi SJ, Seo DW, Hong SB, Hong SC. Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure.* 2009 Jan;18(1):14-20.
509. Menzler K, Chen X, Thiel P, Iwinska-Zelder J, Miller D, Reuss A, et al. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery.* 2010 Oct;67(4):918-24.
510. Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology.* 1995 Nov;45(11):2058-64.
511. Stefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol Scand.* 2004 Dec;110(6):393-7.
512. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2013 Dec;54(12):2025-35.
513. Vale FL, Vivas AC, Manwaring J, Schoenberg MR, Benbadis SR. Temporal lobe epilepsy and cavernous malformations: surgical strategies and long-term outcomes. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Nov;157(11):1887-95.
514. Jehi LE, Palmieri A, Aryal U, Coras R, Paglioli E. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta Neuropathol.* 2014 Jul;128(1):55-65.

7. ANEXOS



**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS NEUROLÓGICAS
CENTRO DE CIRURGIA DA EPILEPSIA DO HOSPITAL DE BASE**

AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA

IDENTIFICAÇÃO

Nome:	Lateralidade:
Prontuário:	Naturalidade:
Idade:	Procedência:
Sexo:	Estado Civil:
Cor:	

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

ANTECEDENTE PESSOAL

ANTECEDENTE FAMILIAR

MEDICAÇÕES EM USO

MEDICAÇÕES JÁ UTILIZADAS

EXAME FÍSICO GERAL

EXAME NEUROLÓGICO

EXAMES COMPLEMENTARES

MVEP (Monitorização por Vídeo-Eletroencefalograma Prolongado):

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:

AValiação Neuropsicológica:

Resultados das funções cognitivas avaliadas especificamente

Função	Testes Utilizados	Pontuação Esperada	Pontuação Obtida	Resultados
Atenção	Dígitos (WAIS-III)			
	Trilhas B			
Visuoconstrução	Cubos (WAIS-III)			
Linguagem	BNT			
	Fluência Verbal (FAS)			
	Vocabulário (WAIS-III)			
	Fluência Animais			
Memória e				

Aprendizagem	Histórias - WMS			
	Reprodução Visual			
	Figura de Rey			
QI Total	WAIS-R			

Conclusão:

SPECT-basal

DIAGNÓSTICO:

CONCLUSÃO DA AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA

NEUROLOGISTA CHEFE

RESIDENTE / NEUROLOGIA

São José do Rio Preto, ____ / ____ / _____.