

Fusos Extremos na Era da Ressonância Magnética: Características Clínicas, Eletrográficas e de Neuroimagem*

Maria Goretti Lima Maia, Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo, Henrique Carrete Jr.,
Eliana Garzon, Américo Ceiki Sakamoto, Elza Márcia Targas Yacubian

UNIPETE-UNIFESP (Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias-Universidade Federal de São Paulo), São Paulo, SP

RESUMO

Objetivos: Fusos Extremos (FE) foram descritos por Gibbs e Gibbs em 1962. São tipicamente observados em crianças menores de cinco anos, ocorrendo em 0,05% de crianças normais e em 5 a 18% das crianças com retardo mental ou paralisia cerebral. Nesse estudo, descrevemos as características clínicas e neurofisiológicas de 5 pacientes com FE, correlacionando esses achados com os aspectos de neuroimagem, através de exame de ressonância magnética (RM) de encéfalo. **Pacientes e métodos:** Foram selecionados inicialmente oito pacientes do ambulatório de epilepsia infantil da UNIFESP, que apresentavam fusos extremos em pelo menos um exame de eletroencefalograma (EEG). Dos oito, foram selecionados cinco (três do sexo feminino) que tinham RM de encéfalo disponível para análise. Foram verificadas as características clínicas, o desenvolvimento neuropsicomotor e os achados neurofisiológicos, bem como os achados da RM de encéfalo. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de 2 a 16 anos. Os cinco pacientes apresentavam déficits cognitivos, e três apresentavam déficits motores associados. Todas as crianças tinham diagnóstico de epilepsia, sendo que em três as crises estavam controladas com drogas antiepilépticas (DAE) enquanto em dois, eram refratárias ao tratamento clínico. Em apenas um paciente a RM foi normal. Nos demais, os achados foram: paquigiria bilateral, atrofia cortical difusa, lesão focal occipital direita e atrofia frontal bilateral. A frequência dos FE variou de 8,9 a 16 Hz, a amplitude de 67 a 256 μ V. Em três pacientes, além dos FE foi observada atividade rápida de localização frontal. **Conclusão:** FE são raramente observados em crianças normais, mas podem ocorrer com maior frequência naquelas com retardo mental ou paralisia cerebral. FE não parecem estar associados a epilepsia, mas em nossa série todos as crianças tinham diagnóstico de epilepsia, bem como retardo mental. O estudo com RM mostrou que FE podem ocorrer em crianças com anormalidades estruturais definidas bem como naquelas com neuroimagem normal, sugerindo que esse padrão se associa à retardo mental, mas não a etiologias específicas.

Unitermos: fusos extremos, ressonância magnética, deficiência mental, paralisia cerebral, epilepsia.

ABSTRACT

Extreme spindles in magnetic resonance age: clinical and neurophysiological and neuroimaging characteristics

Objectives: Extreme spindles were described by Gibbs and Gibbs in 1962. They are typically observed in children younger than five years, occurring in 0.05% of normal children and in up to 5 to 18% of children with mental retardation or cerebral palsy. In this study we describe the clinical and neurophysiological characteristics of five children with extreme spindles, correlating these findings to neuroimaging data, obtained in magnetic resonance imaging of the brain. **Patients and methods:** Eight patients from the children epilepsy outpatient clinic at UNIFESP were initially included, who had extreme spindles in at least one electroencephalogram (EEG) examination. Five out of these eight were selected, since they had MRI of the brain available for analysis. **Results:** The age of the children varied from two to 15 years. The five children had mental retardation, and three presented associated motor deficits. All had epilepsy; in three children seizures were controlled with antiepileptic drugs, but in two they were considered refractory to medical

* Este estudo recebeu apoio da FAPESP e CAPES/CNPq.
Received July 05, 2005; accepted Sept. 16, 2005.

treatment. In one patient only the MRI of the brain was considered normal. In the other cases, the findings were: bilateral pachygyria, diffuse brain atrophy, right occipital lesion, and bilateral frontal atrophy. The frequency of extreme spindles varied from 8.9 to 16 Hz, and amplitude from 67 to 256 μ V. In three patients, frontal fast activity was observed along with extreme spindles. Conclusions: Extreme spindles are seldom observed in normal children, but may be quite frequent among those with mental retardation or cerebral palsy. They are probably not related to epilepsy, though in our series all children had epilepsy as well as mental retardation. Diagnostic investigation of these children with MRI of the brain showed that extreme spindles may occur either in children with defined structural abnormalities or in those with normal neuroimaging examination, suggesting that this specific electroencephalographic pattern is associated to mental retardation but not to specific etiologies.

Key words: extreme spindles, magnetic resonance imaging, mental retardation, cerebral palsy, epilepsy.

INTRODUÇÃO

Fusos extremos (FE) foram descritos por Gibbs e Gibbs^(1,2) como uma anormalidade eletroencefalográfica usualmente encontrada em crianças menores de cinco anos de idade, sendo raramente observados em indivíduos maiores de 12 anos. Este padrão correlaciona-se especificamente com retardo mental e não com epilepsia ou paralisia cerebral^(1,3). Foi sugerido que 70 a 80% das crianças que apresentam este padrão têm deficiência mental⁽¹⁾. FE ocorrem em 0,05% de crianças normais, mas podem atingir uma prevalência entre 5 e 18% em crianças com retardo mental ou paralisia cerebral⁽¹⁾.

A presença de FE ou a ausência de fusos de sono podem ser causadas por lesões de estruturas corticais ou subcorticais⁽³⁾. FE são caracterizados por uma atividade com frequência de 6 a 18 ciclos/segundo, semelhante aos fusos de sono normais, exceto por serem mais contínuos, mais difusos e de elevada amplitude (200 a 400 microvolts)⁽⁴⁾. Quanto à localização, são mais evidentes nas regiões frontal e parietal, mas não são restritos a estas áreas^(1,2,4).

Nesse estudo nós relatamos cinco casos de crianças com FE registrados no EEG. Descrevemos as características clínicas, neurofisiológicas e de neuroimagem nessas crianças, e discutimos a importância da RM de encéfalo

no estudo da etiologia das condições neurológicas que levam à ocorrência de FE.

PACIENTES E MÉTODOS

Pesquisamos entre os pacientes do ambulatório de epilepsia infantil da UNIFESP aqueles que apresentavam FE registrados em pelo menos um exame de EEG. Oito casos foram inicialmente identificados. Desses, cinco tinham exames de RM de encéfalo disponíveis para análise. Os cinco casos foram analisados nesse estudo.

Os exames de EEG foram realizados em vigília e sono. Em uma criança o registro foi feito em sono espontâneo; as outras quatro foram sedadas com hidrato de cloral, na dose de 20 a 80 mg/kg. Os registros foram analisados por dois examinadores independentes.

Os exames de RM de encéfalo foram realizados em aparelho de 1,5T e revistos por um neurorradiologista com experiência em epilepsia.

RESULTADOS

As características clínicas, neurofisiológicas e de neuroimagem em cada caso estão descritas a seguir. A Tabela 1 mostra um resumo das características clínicas de neuroimagem, enquanto que a Tabela 2 mostra os achados neurofisiológicos.

Tabela 1. Características clínicas e RM de encéfalo.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Antecedentes significativos	Déficit motor	Déficit cognitivo	Crises epilépticas	Etiologia e Rm de encéfalo
1	M	2	Ausente	-	+	Controladas com DAE	Síndrome de West; normal
2	F	15	Ausente	+	+	Refratárias	Paquigiria bilateral
3	M	5	Presente	-	+	Controle parcial com DAE	Atrofia cortical difusa
4	F	6	Consangüinidade	+	+	Refratárias	Lesão focal occipital direita
5	F	4	Consangüinidade	+	+	Controladas com DAE	Trissomia do 13; atrofia frontal bilateral

M: masculino; F: feminino.

Tabela 2. Achados neurofisiológicos

Paciente	EEG com hidrato de cloral	Frequência dos FE	Amplitude dos FE	Localização dos FE	Atividade rápida frontal
1	+	9,9 - 12,4 Hz	67,8 - 208,8 μ V	frontal	-
2	-	8,9 - 12,7 Hz	73,5 - 255,9 μ V	frontal	14 - 22,6 Hz
3	+	9 - 14,2 Hz	97 - 238,2 μ V	frontal/parietal	-
4	+	9 - 12,4 Hz	90,3 - 203,8 μ V	frontal/parietal	14 - 24,8 Hz
5	+	9 - 16 Hz	63,8 - 212,1 μ V	frontal	14 - 19 Hz

Caso 1

Paciente de dois anos de idade, do sexo masculino, sem antecedentes mórbidos, gestacionais e de parto; pais não consanguíneos. História de espasmos infantis desde quatro meses de idade, sendo diagnosticada síndrome de West sem etiologia definida, com avaliação negativa para as principais doenças metabólicas triadas. Evoluiu com atraso do desenvolvimento motor e da linguagem. O exame neurológico mostrava atraso da linguagem, e o EEG inicial mostrava padrão de hipsarritmia. As crises foram controladas com valproato (VPA) associado a clobazam (CLB) e topiramato (TPM). Após o controle das crises, a criança evoluiu com melhora eletrográfica, porém manteve hipsarritmia fragmentada durante o sono. Foi então tratada com ACTH por duas semanas. No EEG de controle não foi observada hipsarritmia. O ACTH foi descontinuado devido a aumento da creatinina sérica. A criança evoluiu sem crises. O EEG realizado após o término do tratamento com ACTH (Figura 1) evidenciou atividade de base desorganizada e presença de FE. A RM de encéfalo foi normal.

Caso 2

Paciente de 15 anos, do sexo feminino, com antecedente de parto normal prolongado; sem outras intercorrências. Aos quatro meses de idade apresentou crise caracterizada por parada comportamental e desvio do olhar para cima, com duração aproximada de 10 minutos. A criança ficou sem crises até os dois anos, quando teve nova crise na vigência de infecção do trato urinário. Foi iniciado tratamento com fenobarbital (PB). Manteve frequência de uma a duas crises por semana. CBZ foi associada ao PB, sem melhora. Aos quatro anos a CBZ foi trocada por VPA. A paciente começou a apresentar crises de *drop attack*, que melhoraram parcialmente após aumento da dose de VPA. Aos 14 anos começou a ter mioclonias, por vezes associadas a quedas. Atualmente apresenta apenas mioclonias desencadeadas por barulho, com duração de segundos. Em uso de lamotrigina (LTG), VPA e CLB. Tem história familiar positiva de epilepsia.

O exame físico geral mostrava estigmas sindrômicos (implantação ligeiramente assimétrica de orelha, nariz afilado com base alargada, membros longos, dentes espa-

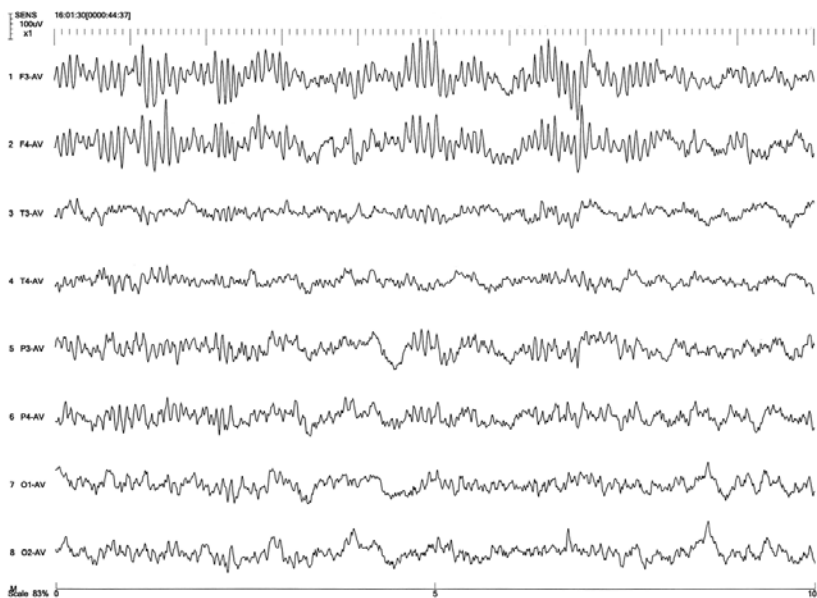


Figura 1. EEG (caso 1) mostrando FE nas regiões frontais.

çados), enquanto que no exame neurológico havia atraso do desenvolvimento motor e de linguagem, hipotonia global e déficit de equilíbrio; fundo de olho normal. A avaliação genética foi inconclusiva. A RM de encéfalo mostrou paquigiria bilateral (Figura 2). O EEG evidenciou desorganização da atividade de base, descargas epileptiformes multifocais e FE (Figura 3).

Caso 3

Paciente de 5 anos de idade, do sexo masculino. Parto cesariano devido a período expulsivo prolongado; bradicardia diagnosticada logo após o parto. Apesar dessa intercorrência, evolui bem nos primeiros dias de vida. Apresentou, entretanto, atraso na fala. Aos dois anos e

meio de idade teve a primeira crise, provavelmente tônico-clônica generalizada (TCG). Nessa época, a mãe notou a ocorrência de mioclonias. Atualmente apresenta crises caracterizadas por hipotonia global e desvio do olhar para cima, seguidos de hipertonia dos quatro membros, por vezes com abalos clônicos. Ficou oito meses sem crises em uso de nitrazepam (NTZ) e VPA, tendo crises apenas associadas a uso irregular das drogas antiepilépticas. O exame neurológico mostrava hiperatividade, atraso de linguagem e de coordenação motora. Apresentava episódios de mioclonias palpebrais. O EEG evidenciou desorganização da atividade de base e presença de FE (Figura 4). A RM de encéfalo mostrou discreta atrofia cortical difusa.

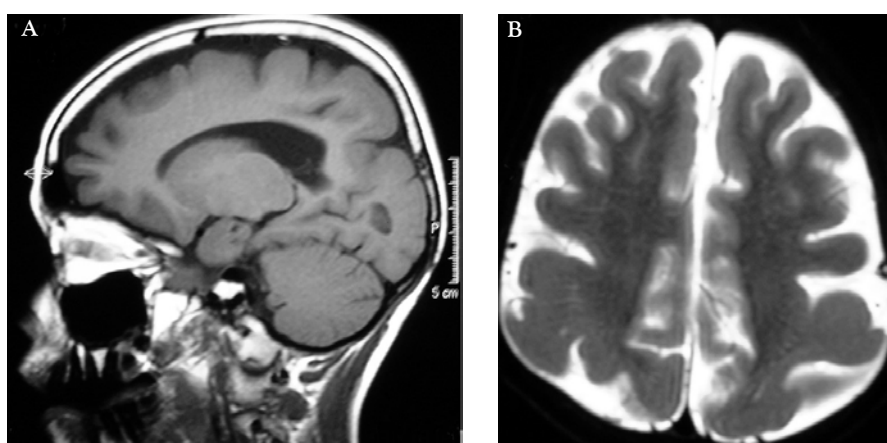


Figura 2. RM de encéfalo (caso 2). Sequências sagital em T1 (A) e axial em T2 (B), mostrando padrão de paquigiria.

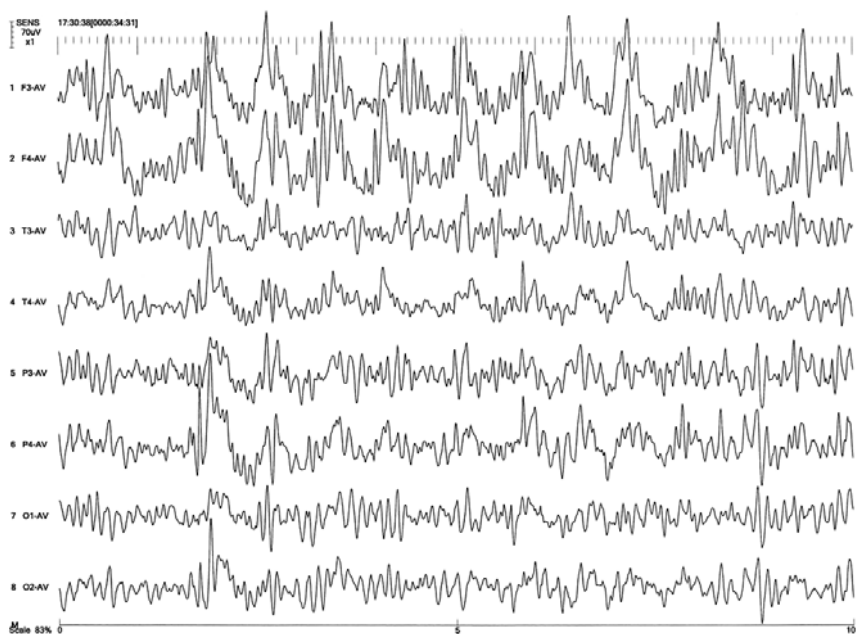


Figura 3. EEG (caso 2) evidenciando FE nas regiões frontais. Observa-se onda aguda na região parassagital direita, com máxima amplitude na região parietal.

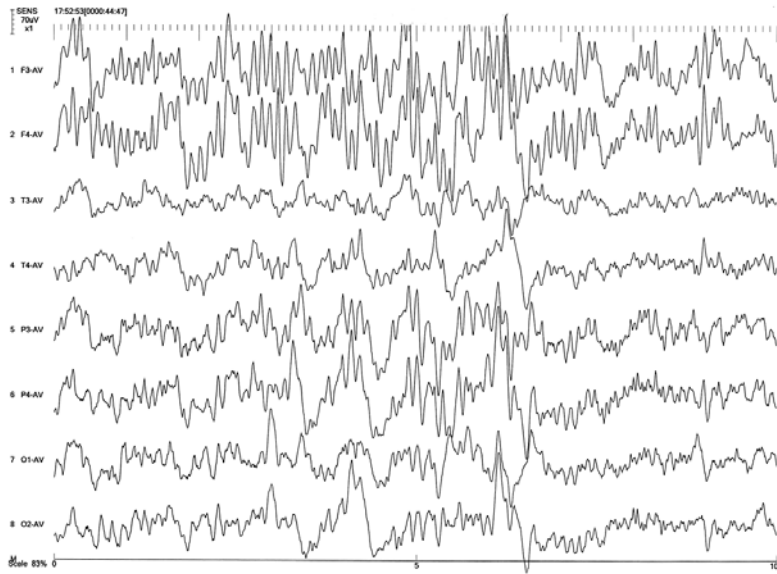


Figura 4. EEG (caso 3) mostrando desorganização da atividade de base e FE predominando nas regiões frontais.

Caso 4

Paciente de oito anos, do sexo feminino, filha de pais consangüíneos (primos de 2º grau). Sem intercorrências no período pré-natal, nascida de parto fórceps no oitavo mês de gestação, sem complicações. História familiar positiva para epilepsia. Evoluiu com alteração do desenvolvimento neuropsicomotor e déficit na coordenação motora. Aos 6 meses de idade teve a primeira crise, caracterizada por desvio dos olhos para cima e cianose labial, com duração de poucos segundos. Foi iniciado tratamento com PB, porém persistiu com crises, sendo associado VPA. Apresentou elevação das enzimas hepáticas, o que motivou a troca de VPA por CBZ, e em seguida por oxcarbazepina (OXC). Além da epilepsia, tem diagnóstico de hipotireoidismo. O exame físico geral evidenciava microcefalia. O exame neurológico mostrava atraso na fala, déficit de atenção e de coordenação motora.

No EEG havia desorganização da atividade de base, descargas epileptiformes predominando na região frontal direita e FE (Figura 5). A RM de encéfalo evidenciava lesão com hipersinal em T2 e FLAIR no pólo occipital direito, podendo corresponder a área de gliose (Figura 6).

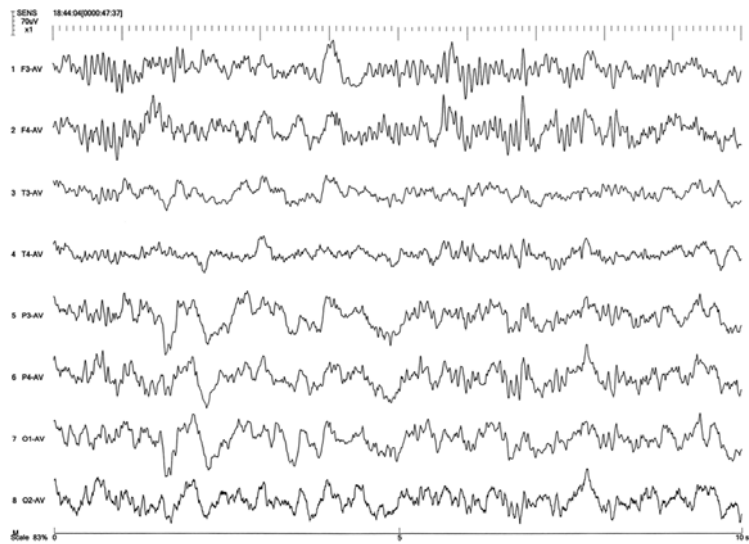


Figura 5. EEG (caso 4) evidenciando FE nas regiões frontais.

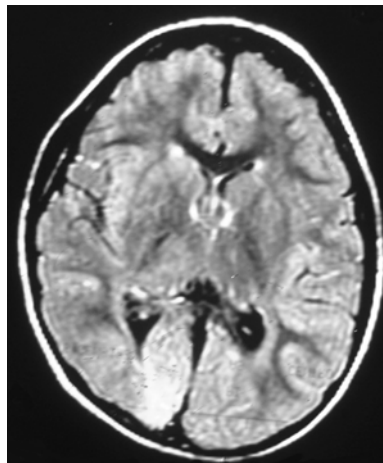


Figura 6. RM de encéfalo (caso 4). Seqüência axial em FLAIR, mostrando lesão com hipersinal na região occipital direita.

Caso 5

Paciente de quatro anos, do sexo feminino, filha de pais consangüíneos (primos de primeiro grau), com história familiar positiva para epilepsia. Cardiopatia congênita diagnosticada após o parto; ficou internada por 22 dias. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Desde o nascimento apresentava espasmos, por vezes desencadeados por estímulos audiogênicos. Aos dois anos de idade começou a apresentar o segundo padrão de crises, caracterizadas por hipoatividade, atonia e cianose perioral, com duração de minutos. Logo depois começou a apresentar crises TCG, atualmente controladas com VPA; sem crises há um ano. O exame físico geral evidenciava microcefalia e fácies sindrômica, com retrognatia, fronte ampla, palato estreito, nariz grosso de base alargada e rotação do pavilhão auricular. O exame neurológico evidenciava retardo mental grave, hipotonia axial e hipertonia apendicular e reflexo cutâneo-plantar extensor bilateralmente.

O EEG mostrou desorganização da atividade de base, descargas epileptiformes multifocais e FE (Figura 7). A RM de encéfalo evidenciou atrofia frontal bilateral, hipersinal na substância branca periventricular e centro semioval bilateralmente, dilatação do sistema ventricular supratentorial, e alargamento de sulcos e fissuras cerebrais. A avaliação genética confirmou o diagnóstico de trissomia do 13 por translocação.

DISCUSSÃO

Desde as primeiras descrições de FE^(1,2,5), esse padrão tem sido associado à presença de retardo mental, ocorrendo com maior frequência em crianças com menos de cin-

co anos de idade. O pico de ocorrência de FE é por volta dos três anos de idade⁽⁴⁾, e esse padrão é raramente observado em pacientes maiores de 12 anos.

FE são observados com frequência em crianças com retardo mental e paralisia cerebral (PC). A forma extrapiramidal da PC (atetose, ataxia e rigidez) é mais comumente associada a FE do que a forma espástica (paraplegia, hemiplegia ou quadriplegia). Nas crianças com PC sem retardo mental, a incidência de FE é de apenas 5%, enquanto que naquelas com retardo mental associado a incidência chega a 18%⁽²⁾.

Os FE foram descritos em uma época na qual os recursos diagnósticos eram muito limitados. Portanto, embora a associação com retardo mental fosse clara, na maioria dos casos a etiologia desse retardo não era definida. As novas técnicas de neuroimagem revolucionaram o diagnóstico em neurologia. Com a RM de encéfalo, passou a ser possível o diagnóstico etiológico em vários quadros de deficiência mental. Entre nossos pacientes, todos tinham deficiência mental, sendo que três apresentavam déficits motores associados. Com o exame de RM de encéfalo, foi possível determinar em quatro dos cinco pacientes alterações estruturais possivelmente implicadas na origem dos FE. A presença de FE ou a ausência de fusos de sono podem ser causadas por lesões de estruturas corticais ou subcorticais⁽³⁾.

Além da neuroimagem, particularmente a RM de encéfalo, outros métodos diagnósticos disponíveis atualmente podem ser úteis na investigação das crianças com retardo mental. Um dos pacientes relatados nesse estudo apresentava, associado às alterações observadas na RM (atrofia frontal bilateral), estudo do cariótipo mostrando trissomia do cromossomo 13 por translocação.

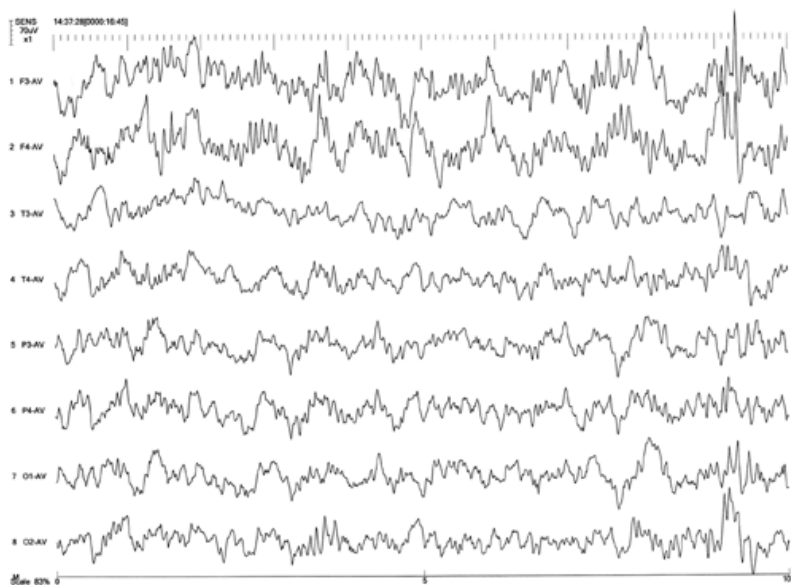


Figura 7. EEG (caso 5) mostrando FE nas regiões frontais e descarga epileptiforme nessas regiões.

Os cinco pacientes tinham diagnóstico de epilepsia, sendo que dois deles apresentavam crises refratárias ao tratamento clínico. FE, entretanto, não parecem estar associados ao diagnóstico de epilepsia⁽¹⁾.

FE em geral apresentam máxima amplitude nas regiões frontocentrais, ocorrem de forma praticamente contínua ao longo de todo o traçado do EEG e voltagem maior do que os fusos de sono normais^(4,6). Em algumas crianças, particularmente naquelas com retardo mental, os FE podem ser observados também durante a vigília^(1,2), embora predominem durante o sono^(3,4). Sua frequência pode variar de 6 a 18 Hz^(4,6). Entre nossos pacientes os FE se localizaram predominantemente nas regiões frontais, mas em dois envolveram as regiões centroparietais. A frequência dominante variou de 9 a 16 Hz.

Com relação à frequência, é importante diferenciar os FE da atividade rápida que pode ser observada nas regiões frontais em pacientes usando drogas que acentuam essa atividade rápida, como benzodiazepínicos ou barbitúricos⁽⁷⁾. Nos pacientes usando essas drogas, os FE também parecem ser mais frequentes, embora a diferenciação com atividade rápida possa ser difícil⁽⁶⁾.

Além das crianças com retardo mental, FE já foram descritos associados a patologias específicas com encefalite por *Mycoplasma pneumoniae*⁽⁸⁾.

CONCLUSÃO

FE são raramente observados em crianças normais, mas podem ocorrer com maior frequência nas crianças com retardo mental ou paralisia cerebral. Devem ser diferenciados da atividade rápida de projeção predominantemente frontal frequentemente observada em pacientes em uso de benzodiazepínicos ou barbitúricos.

FE não parecem estar associados a epilepsia, mas em nossa série todos as crianças tinham diagnóstico de epilepsia, bem como retardo mental. O estudo com RM mostrou que FE podem ocorrer em crianças com anormalidades estruturais definidas bem como naquelas com neuroimagem normal, sugerindo que esse padrão se associa à retardo mental, mas não a etiologias específicas.

REFERÊNCIAS

1. Gibbs FA, Gibbs EL. Extreme spindles: correlation of electroencephalographic sleep pattern with mental retardation. *Science* 1962; 138:1106-7.
2. Gibbs FA, Gibbs EL, eds. Atlas of electroencephalography. 2ª ed. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company; 1964. v. 3.
3. Shibagaki M, Kiyono S, Watanabe K. Nocturnal sleep in severely mentally retarded children: abnormal EEG patterns in sleep cycle. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980; 49:337-44.
4. Niedermeyer E. Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. 4ª ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. p. 189-214.
5. Winfield DL, Hughes JG, Sayle WE. Electroencephalography – sleep findings in cerebral palsy. *Pediatrics* 1955; 16:88-92.
6. Westmoreland BF, Klass DW. Unusual EEG patterns. *Journal Clinical Neurophysiol* 1990; 7:209-28.
7. Glaze DG. Drug effects. In: Daly DD, Pedley TA, eds. *Current practice of clinical electroencephalography*. 2ª ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997. p. 489-512.
8. Heatwole CR, Berg MJ, Henry JC, Hallman JL. Extreme spindles: a distinctive EEG pattern in *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Neurology* 2005; 64:1096-7.

Endereço para correspondência:

Maria Goretti Lima Maia
Rua Napoleão de Barros, 737 – 13º and – Vila Clementino
CEP 04024-002, São Paulo, SP, Brasil
E-mail: goretlimaia@yahoo.com.br