

## **Epilepsia do Lobo Temporal Mesial Associada à Esclerose Hipocampal**

Luciana P. A. Andrade-Valença\*, Marcelo Moraes Valença\*\*, Tonicarlo Rodrigues Velasco\*\*\*, João Pereira Leite\*\*\*

Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE

### **RESUMO**

**Introdução:** A importância clínica da epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) decorre de sua alta prevalência e elevada proporção de pacientes com crises epiléticas refratárias ao tratamento medicamentos; sendo a esclerose mesial a etiologia encontrada em 50-70% dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico. **Objetivo:** Revisão, atualização e discussão dos aspectos clínicos, de histologia e fisiopatogenia da ELTM associada à esclerose hipocampal. **Resultados:** Apesar da relação entre esclerose hipocampal e ELTM já estar bem estabelecida na literatura, o mecanismo exato pelo qual a esclerose hipocampal participa da gênese das crises epiléticas ainda não foi completamente desvendado. **Conclusões:** Estudos retrospectivos de centros de cirurgia de epilepsia enfatizam a associação entre esclerose hipocampal e história de injúria precipitante inicial, tais como crises epiléticas, ocorrendo em fase precoce do desenvolvimento cerebral. Apenas recentemente fatores genéticos foram implicados na gênese da esclerose hipocampal.

**Unitermos:** epilepsia do lobo temporal mesial, esclerose hipocampal, fisiopatogenia, genética, patologia.

### **ABSTRACT**

*Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.*

**Introduction:** Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most frequent form of partial epilepsy and has been considered a major medical and social problem as a result of its pharmacoresistance to conventional antiepileptic therapy. Hippocampal sclerosis is the leading cause of MTLE in surgical series and represents 50-70% of the cases. **Objectives:** To review the clinical aspects, histological findings, and the pathogenesis of the MTLE associated with the hippocampal sclerosis. **Results:** The relation between hippocampal sclerosis and MTLE is well established in the literature, although the accurate mechanism through which hippocampal sclerosis is implicated in the genesis of the epileptic seizures is still not completely understood. **Conclusions:** Retrospective studies emphasize the association between hippocampal sclerosis and history of initial precipitating injury, such as epileptic seizures, occurring in early phase of the cerebral development. Recent evidences indicate that genetic factors may play a role in the genesis of hippocampal sclerosis.

**Key word:** mesial temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, physiopathogenesis, genetic, pathology.

\* Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo-Ribeirão Preto, Serviço de Neurologia da Universidade de Pernambuco.

\*\* Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco.

\*\*\* Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo-Ribeirão Preto.

Received Dec. 26, 2005; accepted Feb. 10, 2006.

## INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal na população adulta, sendo responsável por 40% de todos os casos de epilepsia nesta população<sup>(1,2)</sup>. Mais recentemente, a ELT foi subdividida em mesial e neocortical ou lateral, de acordo com a origem e semiologia das crises. Quanto a sua etiologia foi classificada em familiar, sintomática ou provavelmente sintomática<sup>(3)</sup>.

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) corresponde a aproximadamente 60% dos casos de ELT<sup>(1,4)</sup>. A importância clínica da ELTM decorre de sua alta prevalência e elevada proporção de pacientes com crises epiléticas refratárias ao tratamento medicamentoso<sup>(5)</sup>; sendo a esclerose mesial a etiologia encontrada em 50-70% dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico<sup>(6)</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS, NEUROFISIOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM

As crises epiléticas focais sem comprometimento da consciência são bem típicas na ELTM associada à esclerose mesial. O tipo de crise mais freqüente se apresenta como uma sensação de mal-estar epigástrico ascendente, algumas vezes caracterizada como dor, opressão ou frio na região epigástrica ou torácica. Os pacientes podem ainda referir sensações dismnésticas como *deja vu* ou *jamais vu*, ou ainda medo súbito desproposital, e mais raramente alucinações gustatórias e olfatórias. Crises autonômicas, como piloereção, palpitação e dilatação pupilar, podem também ocorrer. O comprometimento da consciência é freqüentemente observado, porém difícil de quantificar; caracterizando-se por graus variados de redução da reatividade e responsividade ao ambiente e aos vários tipos de estímulos. Nesta situação podemos observar automatismos oroalimentares e manuais com ocasional postura distônica contralateral ao hemisfério cerebral de origem das crises. A generalização secundária das crises epiléticas não é usual. Algum grau de disfunção cognitiva e de linguagem pós-ictal pode estar presente nos pacientes com crises límbicas, sendo a intensidade dos mesmos dependentes do envolvimento do hemisfério dominante.

A primeira crise habitual que tende a ser estereotipada ao longo da história de cada paciente ocorre geralmente no final da infância ou início da adolescência, podendo ser seguida de um período no qual as crises epiléticas são inicialmente controladas, até tornarem-se não responsivas ao tratamento farmacológico<sup>(7)</sup>. Apesar da ELTM associada à esclerose hipocampal ser classicamente descrita como uma síndrome epilética refratária ao tratamento clínico, um percentual significativo dos pacientes, respondem ao tratamento medicamentoso habitual<sup>(8-11)</sup>.

O eletroencefalograma (EEG) de escalpo interictal pode demonstrar anormalidade não epileptiforme caracterizada por alentecimento intermitente nas faixas teta e delta sobre as regiões temporais méso-basais. Atividade epileptiforme do tipo ponta e onda aguda, seguida ou não de onda lenta, é registrada com eletronegatividade máxima nos eletrodos T3-F7/T4-F8, e especialmente nos eletrodos esfenoidais. Contudo, alguns pacientes apresentam EEG interictais repetidamente normais, não excluindo o diagnóstico de ELTM. Os registros ictais podem ser classificados quanto ao início das crises eletrográficas em focal, regional, lateralizado e bilateral ou difuso. Um dos padrões ictais típicos é uma atividade rítmica na faixa teta com freqüência decrescente e amplitude crescente, máxima sobre os eletrodos zigomáticos ou esfenoidais<sup>(12)</sup>.

O diagnóstico da esclerose mesial pela RM se traduz por diminuição do volume ou aumento do sinal hipocampal nas seqüências ponderadas em T2, podendo ser acompanhados de modificação no formato e na estrutura interna do hipocampo. A atrofia hipocampal pode ser unilateral ou bilateral, mais comumente ela é assimétrica. Anormalidades extra-hipocampais incluem, dentre outras, a presença de atrofia ou aumento de sinal da amígdala, e lobo temporal como um todo, com dilatação do corno temporal do ventrículo lateral. As técnicas quantitativas como a volumetria e o tempo de relaxamento nas seqüências ponderadas em T2 podem ser úteis nos casos de alterações sutis ou comprometimento bilateral dos hipocampos<sup>(13-15)</sup>.

Especialistas recentemente discutiram sobre os critérios diagnósticos, história natural, características patológicas e fisiopatogenia da ELTM associada à esclerose hipocampal. Concluíram que nenhum critério clínico ou laboratorial isoladamente é suficiente para o diagnóstico da ELTM associada à esclerose hipocampal. Alguns poucos critérios podem contribuir para a distinção entre ELTM secundária à esclerose hipocampal de outras etiologias, sendo a semiologia das crises o único critério essencial, porém não específico para o diagnóstico. Desta forma quanto maior o número de critérios combinados maior a probabilidade de acerto diagnóstico<sup>(16)</sup>.

## HISTOLOGIA DA ESCLEROSE MESIAL

Do ponto de vista anatomopatológico a esclerose hipocampal é caracterizada por perda neuronal e gliose, especialmente das células do setor de Sommer (CA1 e *prosubiculum*) e dos neurônios da região hilar, com relativa preservação de CA2, *subiculum* e giro denteado<sup>(6)</sup>. Adicionalmente, observamos reorganização axonal, caracterizada por brotamentos de colaterais axônicas das células granulares (as fibras musgosas) na região da camada molecular interna do giro denteado<sup>(17-19)</sup>.

Associado à perda neuronal, observa-se também na esclerose hipocampal a dispersão das células granulares. Esta é caracterizada pela perda da justaposição habitual das células granulares na camada granular do giro dentado, produzindo aumento da sua espessura e dos espaços intercelulares<sup>(20,21)</sup>. Alguns autores observaram a presença de distúrbios de migração das células piramidais e granulares, bem como alteração no padrão de laminação da formação hipocampal em camundongos mutantes. Esses dados sugerem a participação de fatores genéticos influenciando a dispersão das células granulares<sup>(22,23)</sup>. Por outro lado, Mello e colaboradores<sup>(24)</sup>, em estudo experimental com ratos adultos epiléticos após *status epilepticus* induzido pela pilocarpina, propõem que a dispersão das células granulares seja decorrente da perda neuronal induzida pelas crises epiléticas, que levaria ao estiramento mecânico do tecido.

Na ELTM associada à esclerose hipocampal pode-se encontrar comprometimento de outras estruturas mesiais do lobo temporal, do córtex entorrinal, bem como também anormalidades da substância branca e neocórtex do lobo temporal<sup>(25)</sup>. Presença de neurônios ectópicos e infiltrados perivasculares semelhantes a oligodendrócitos são descritos na substância branca e neocórtex do lobo temporal. A real contribuição destes últimos achados na fisiopatogenia da ELTM associada à esclerose hipocampal ainda não foi completamente esclarecida<sup>(25,26)</sup>.

## ESCLEROSE HIPOCAMPAL E EPILEPTOGÊNESE

Um dos grandes desafios da epileptologia seria explicar como uma região pobre em neurônios poderia gerar crises epiléticas. Algumas teorias foram idealizadas com o intuito de esclarecer os mecanismos celulares que estariam envolvidos no processo de epileptogênese da esclerose mesial.

A morte das células musgosas da região hilar parece ser um mecanismo fundamental em pelo menos duas destas teorias. Sloviter<sup>(27)</sup>, em 1997, observou que os neurônios GABAérgicos, que apresentam o formato de um cesto, eram menos susceptíveis à morte neuronal induzida por crises epiléticas do que os neurônios imunopositivos para somatostatina e as células musgosas. Com a morte das células musgosas haveria uma redução dos estímulos excitatórios para as células GABAérgicas deixando-as em um estado “dormente”. A “teoria das células em cesto dormentes” tem sido apresentada como um mecanismo de epileptogênese, pois a diminuição da atividade das células GABAérgicas ocasionaria um desequilíbrio nos circuitos hipocampais com redução da inibição<sup>(28)</sup>. A veracidade desta teoria tem sido contestada tanto do ponto de vista anatômico como fisiológico<sup>(29,30)</sup>. Evidências anatômicas demonstraram que as células em cesto GABAérgicas não

seriam os principais alvos das células musgosas<sup>(30)</sup>. Adicionalmente foi demonstrado que a rápida ablação das células musgosas hilares promoveria uma *hipoexcitabilidade* das células granulares, revogando a premissa tradicionalmente aceita da relação de morte das células musgosas como mecanismo de hiperexcitabilidade das células granulares<sup>(31)</sup>.

A hipótese de reorganização sináptica e axonal como mecanismo responsável pela geração e perpetuação das crises epiléticas surgiu a partir da suposição de que novas colaterais axônicas das fibras musgosas (axônios das células granulares) provavelmente reinervariam sítios sinápticos vazios, em decorrência da morte das células musgosas. O brotamento das fibras musgosas resultaria num circuito recorrente monossináptico excitatório entre as células granulares<sup>(17)</sup>. Posteriormente foi demonstrado que os efeitos excitatórios das fibras musgosas sobre as células granulares geralmente requer um ambiente favorável que é obtido com o uso de antagonistas do receptor GABA A ou elevação do potássio extracelular<sup>(18,32,33)</sup>.

Alguns autores propõem, que a reorganização sináptica e axonal das fibras musgosas representam uma resposta compensatória e limitante da atividade excitatória do hipocampo<sup>34-36</sup>. Outra evidência que põe em dúvida as propriedades exclusivamente excitatórias das fibras musgosas seria a presença de sinapses com interneurônios inibitórios, apesar de dados da literatura demonstrarem que a maioria das conexões sinápticas das fibras musgosas envolve a formação de circuitos excitatórios sobre as células granulares<sup>(37,38)</sup>.

Uma hipótese alternativa para explicar a sinaptogênese reativa das fibras musgosas baseia-se no aumento da expressão gênica de fatores de transcrição (*c-fos*), fatores neurotróficos e de proteínas associadas ao crescimento celular como GAP-43<sup>(39,40)</sup>. Esta proposta reduz a importância da morte das células musgosas hilares como elemento indispensável para a epileptogenicidade hipocampal. Adicionalmente, foi proposta a existência de células musgosas “irritáveis” que seriam resistentes à morte induzida pelas crises epiléticas. Estas células musgosas, sobreviventes, potencializariam a hiperexcitabilidade das células granulares<sup>(41,42)</sup>.

Por fim, acreditamos que as teorias discutidas previamente não são excludentes, e que tanto os mecanismos de reorganização axonal, como os de desinibição poderiam estar envolvidos no processo de epileptogênese da esclerose mesial.

## FISIOPATOGENIA DA ESCLEROSE HIPOCAMPAL

Apesar da relação entre esclerose hipocampal e ELTM já estar bem estabelecida na literatura, o mecanismo exa-

to pelo qual a esclerose hipocampal participa da gênese das crises epiléticas ainda não foi completamente desvendado. Meyer e colaboradores<sup>(43)</sup> já especulavam que a esclerose hipocampal estaria associada a uma história prévia de injúria precipitante inicial, tais como crises epiléticas, ocorrendo em fases precoces do desenvolvimento cerebral humano, sendo a esclerose mesial provavelmente o resultado de algum evento ocorrido no passado, e não consequência de convulsões repetidas.

Mathern e colaboradores<sup>(44)</sup>, numa revisão de 572 pacientes com ELT, observaram uma associação entre história de uma injúria precipitante inicial e a presença de esclerose hipocampal em 87% dos casos, sendo as crises epiléticas a injúria precipitante inicial mais comum. Nesta mesma revisão os autores constataram uma diminuição adicional na densidade neuronal do hipocampo em pacientes com história longa de epilepsia. Entretanto, enfatizaram que este tipo de perda neuronal só era vista em pacientes com história muito longa de doença (mais de 30 anos) e que a mesma era difusa, não se restringindo a subcampos específicos. Concluíram que crises límbicas ocorrendo por longas décadas contribuem para a redução da população neuronal. No entanto, atribuem à injúria precipitante inicial o papel de promover dano neuronal capaz de produzir as condições necessárias para gerar crises epiléticas espontâneas<sup>(44)</sup>.

O mecanismo exato através do qual uma crise epilética conduziria a morte celular ainda não foi completamente esclarecido. Acredita-se que a liberação de substâncias excitotóxicas em grande quantidade na fenda sináptica, como o glutamato, ocasionaria hiperexcitabilidade neuronal com conseqüente morte celular. Baseado nesta teoria é possível explicar a susceptibilidade variável de determinadas regiões cerebrais à lesão, como o hipocampo e o neocórtex temporal, os quais possuem maior quantidade de terminações nervosas excitatórias<sup>(45,46)</sup>.

Em que fase do desenvolvimento humano uma injúria precipitante inicial seria capaz de promover dano hipocampal, e quais os tipos de injúrias capazes de provocar este dano, ainda são pontos de debate. Descrições extremas são encontradas na literatura, como o caso descrito por Briellmann e colaboradores<sup>(47)</sup> no qual um paciente aos 18 anos de idade apresentou a primeira crise tônico-clônica generalizada de curta duração sem fator precipitante aparente. A investigação inicial através da RM foi normal. Após seis crises epiléticas generalizadas e de curta duração foi observado atrofia hipocampal no exame subsequente de RM. Os autores defendem ser possível o aparecimento da esclerose hipocampal após um evento de menor significado, comparativamente ao *status epilepticus*, mesmo na vida adulta<sup>(47)</sup>.

Objetivando avaliar a influência dos fatores genéticos *versus* fatores ambientais na fisiopatogenia da ELTM,

Jackson e colaboradores<sup>(48)</sup> estudaram três pares de gêmeos monozigóticos, nos quais um dos gêmeos de cada par apresentava ELTM e atrofia hipocampal. Todos os gêmeos epiléticos sofreram convulsão febril prolongada na infância precoce, enquanto os pares correspondentes não apresentavam história de convulsão prolongada prévia. Estas observações sugerem que a esclerose hipocampal seria uma lesão adquirida secundária a um evento prévio havendo pouca ou nenhuma influência de fatores genéticos.

Apesar da influência dos fatores genéticos nas epilepsias generalizadas ser destacada há muito tempo, apenas nas últimas décadas esse aspecto foi enfatizado nas epilepsias focais, que tradicionalmente foram associadas a causas ambientais<sup>(49,50)</sup>. Uma elevada proporção de pacientes com ELTM e atrofia hipocampal apresenta história familiar para epilepsia, sugerindo a participação de fatores genéticos nesta síndrome<sup>(11,50,51)</sup>.

As descrições iniciais da ELTM familiar (ELTMF) enfatizavam o curso benigno desta síndrome e a ausência de anormalidades estruturais ao exame de ressonância magnética (RM)<sup>(52)</sup>. Contradizendo as descrições iniciais Fernandez et al.<sup>(53)</sup>, estudando familiares de pacientes com ELT e antecedentes de convulsão febril, observaram discretas alterações na estrutura interna, conformação e volume dos hipocampos. Estes autores sugerem que a pré-existência de uma malformação hipocampal sutil possa predispor à convulsão febril e atrofia hipocampal.

A comissão da ILAE<sup>(16)</sup> conclui que a predisposição genética para ELTM associada à esclerose hipocampal é uma evidência irrefutável podendo se manifestar de diferentes formas. No primeiro cenário, teríamos a predisposição genética para a convulsão febril que poderia ser grave o suficiente em alguns pacientes ao ponto de promover o aparecimento da esclerose hipocampal. Um exemplo deste tipo de contribuição seria a presença de indivíduos com ELTM numa família com o fenótipo da epilepsia generalizada com convulsão febril<sup>(54)</sup>. Contudo a maior evidência da influência dos fatores genéticos na ELTM surgiu com a descrição de famílias com ELTM e esclerose hipocampal<sup>(10,51)</sup>. Outra possibilidade, porém mais especulativa, baseou-se na observação de que defeitos de canais de sódio em camundongos poderiam promover o aparecimento de esclerose hipocampal<sup>(55)</sup>.

Kobayashi et al.<sup>(10)</sup> demonstraram que a ELTMF é uma síndrome com heterogeneidade clínica e genética composta por pacientes com diferentes controles de crises epiléticas e presença de atrofia hipocampal em 57% dos seus casos, inclusive em pacientes com remissão de crises. Posteriormente, estudo volumétrico por RM demonstrou esclerose mesial em parentes assintomáticos de pacientes com ELTMF reforçando a participação de fatores genéticos na fisiopatogenia da esclerose mesial<sup>(56)</sup>.

Possivelmente nos pacientes com ELTMF ocorre uma interação dos fatores genéticos e ambientais determinando diferentes fenótipos, indicando que a relação entre ELTM, esclerose hipocampal, e refratariedade da epilepsia é mais complexa do que previamente suposta.

## REFERÊNCIAS

- Engel JJ, Shields WD. Surgically remediable syndromes. In: Engel JJ, Peddley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1687-96.
- Gastaut H, Gastaut JL, Goncalves e Silva GE, Fernandez Sanchez GR. Relative frequency of different types of epilepsy: A study employing the classification of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16:457-61.
- Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ilae task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34:774-80.
- Engel J Jr, Rassmussen TB. Outcome with respect to seizures. In: Engel JJ, editor. *Surgical treatment of the epilepsy*. New York: Raven Press; 1993. p. 609-21.
- Babb TL, WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel JJ, editor. *Surgical treatment of the epilepsy*. New York: Raven Press; 1987:511-4.
- Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spencer SS. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60:186-90.
- Kim WJ, Park SC, Lee SJ, Lee JH, Kim JY, Lee BI, Kim DI. The prognosis for control of seizures with medications in patients with mri evidence for mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 1999; 40:290-3.
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42:357-62.
- Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 56:166-72.
- Andrade-Valença LP, Valença MM, Ribeiro LT, Matos AL, Sales LV, Velasco TR, Santos AC, Leite JP. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 2003; 44:807-14.
- Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34:781-7.
- Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance t2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43:1793-9.
- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: An mri volumetric study. *Neurology* 1993; 43:1083-7.
- Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. *Neurology* 1994; 44:42-6.
- Wieser HG. Ilae commission report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45:695-714.
- Tauk DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci* 1985; 5:1016-22.
- Cronin J, Dudek FE. Chronic seizures and collateral sprouting of dentate mossy fibers after kainic acid treatment in rats. *Brain Res* 1988; 474:181-4.
- Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991; 42:351-63.
- El Bahh B, Lespinet V, Lurton D, Coussemacq M, Le Gal La Salle G, Rougier A. Correlations between granule cell dispersion, mossy fiber sprouting, and hippocampal cell loss in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:1393-401.
- Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1990; 535:195-204.
- Nowakowski RS. Development of the hippocampal formation in mutant mice. *Drug Dev Res* 1988; 15:315-36.
- Stanfield BB, Cowan WM. The morphology of the hippocampus and dentate gyrus in normal and reeler mice. *J Comp Neurol* 1979; 185:393-422.
- Mello LE, Cavalheiro EA, Tan AM, Pretorius JK, Babb TL, Finch DM. Granule cell dispersion in relation to mossy fiber sprouting, hippocampal cell loss, silent period and seizure frequency in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; 9(Suppl):51-59; discussion 59-60.
- Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, Paulus W. Temporal lobe microdysgenesis in epilepsy versus control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:22-8.
- Kasper BS, Stefan H, Paulus W. Microdysgenesis in mesial temporal lobe epilepsy: A clinicopathological study. *Ann Neurol* 2003; 54:501-6.
- Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science* 1987; 235:73-6.
- Sloviter RS. Feedforward and feedback inhibition of hippocampal principal cell activity evoked by perforant path stimulation: GABA-mediated mechanisms that regulate excitability in vivo. *Hippocampus* 1991; 1:31-40.
- Bernard C, Esclapez M, Hirsch JC, Ben-Ari Y. Interneurons are not so dormant in temporal lobe epilepsy: A critical reappraisal of the dormant basket cell hypothesis. *Epilepsy Res* 1998; 32:93-103.
- Wenzel HJ, Buckmaster PS, Anderson NL, Wenzel ME, Schwartzkroin PA. Ultrastructural localization of neurotransmitter immunoreactivity in mossy cell axons and their synaptic targets in the rat dentate gyrus. *Hippocampus* 1997; 7:559-70.
- Ratzliff AH, Howard AL, Santhakumar V, Osapay I, Soltesz I. Rapid deletion of mossy cells does not result in a hyperexcitable dentate gyrus: Implications for epileptogenesis. *J Neurosci* 2004; 24:2259-69.
- Wuarin JP, Dudek FE. Electrographic seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainate-treated epileptic rats. *J Neurosci* 1996; 16:4438-48.
- Wuarin JP, Dudek FE. Excitatory synaptic input to granule cells increases with time after kainate treatment. *J Neurophysiol* 2001; 85:1067-77.
- Sloviter RS. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci Lett* 1992; 137:91-6.
- Colling SB, Khana M, Collinge J, Jefferys JG. Mossy fibre reorganization in the hippocampus of prion protein null mice. *Brain Res* 1997; 755:28-35.
- McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; 14:3413-25.
- Cavazos JE, Zhang P, Qazi R, Sutula TP. Ultrastructural features of sprouted mossy fiber synapses in kindled and kainic acid-treated rats. *J Comp Neurol* 2003; 458:272-92.
- Buckmaster PS, Zhang GF, Yamawaki R. Axon sprouting in a model of temporal lobe epilepsy creates a predominantly excitatory feedback circuit. *J Neurosci* 2002; 22:6650-8.
- Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Persson H, Lindvall O. Increased levels of messenger rnas for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron* 1991; 7:165-76.

40. Bendotti C, Vezzani A, Tarizzo G, Samanin R. Increased expression of gap-43, somatostatin and neuropeptide  $\gamma$  mRNA in the hippocampus during development of hippocampal kindling in rats. *Eur J Neurosci* 1993; 5:1312-20.
41. Ratzliff AH, Santhakumar V, Howard A, Soltesz I. Mossy cells in epilepsy: Rigor mortis or vigor mortis? *Trends Neurosci* 2002; 25:140-4.
42. Santhakumar V, Bender R, Frotscher M, Ross ST, Hollrigel GS, Toth Z, Soltesz I. Granule cell hyperexcitability in the early post-traumatic rat dentate gyrus: The 'irritable mossy cell' hypothesis. *J Physiol* 2000; 524 Pt 1: 117-34.
43. Meyer A, Falconer MA, Beck E. Pathological findings in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17:276-85.
44. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002; 135:237-51.
45. Auer RN, Siesjo BK. Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy. *Ann Neurol* 1988; 24:699-707.
46. Olney JW, deGubareff T, Sloviter RS. "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. II. Ultrastructural analysis of acute hippocampal pathology. *Brain Res Bull* 1983; 10:699-712.
47. Briellmann RS, Newton MR, Wellard RM, Jackson GD. Hippocampal sclerosis following brief generalized seizures in adulthood. *Neurology* 2001; 57:315-7.
48. Jackson GD, McIntosh AM, Briellmann RS, Berkovic SF. Hippocampal sclerosis studied in identical twins. *Neurology* 1998; 51:78-84.
49. Treiman DM. Genetics of partial epilepsies. In: Beck-Mannagetta G; Anderson VED, Janz HD, editors. *Genetics of epilepsies*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 73-82.
50. Andermann E. Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy. In: Anderson VE; Penry JKSCF, editors. *Genetic basis of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1982. p. 355-74.
51. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: A clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998; 50:554-7.
52. Berkovic SFH, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: A new syndrome with adolescent/adult onset and a benign course. In: Wolf P, editor. *Epileptic seizure and syndrome*. London: Libbey; 1994. p. 257-63.
53. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, Heinze HJ. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998; 50:909-17.
54. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazzyk A, Bailey R, Haines JL, Sutcliffe JS, George Jr AL. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel *scn1a* mutation. *Neurology* 2001; 57:2265-72.
55. Kearney JA, Plummer NW, Smith MR, Kapur J, Cummins TR, Waxman SG, Goldin AL, Meisler MH. A gain-of-function mutation in the sodium channel gene *scn2a* results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience* 2001; 102:307-17.
56. Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2002; 59:1891-4.

**Endereço para correspondência:**

Luciana Andrade-Valença  
Serviço de Neurologia da Universidade de Pernambuco  
Rua Gal. Abreu e Lima, 155 – Rosarinho  
CEP 52041-040, Recife, PE, Brasil