

“EPILEPTOGÊNESE NO CERÉBRO EM DESENVOLVIMENTO: BASES PARA O TRATAMENTO E A PREVENÇÃO”

LASSE 2009

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY
3RD LATIN AMERICAN SUMMER SCHOOL ON EPILEPSY

CRISES EPILÉPTICAS EM NEONATOS E LACTENTES

PERRINE PLOUIN

SÍNDROMES EPILÉPTICAS NA INFÂNCIA

OLIVIER DULAC

EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

ASPECTOS HISTÓRICOS E CONHECIMENTO ATUAL

PETER WOLF

TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS PEDIÁTRICAS

EPILEPSIA E CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO

JADERSON COSTA DA COSTA

INTERNATIONAL
LEAGUE
AGAINST
EPILEPSY **ILAE**
ESTABLISHED 1951

Liga Brasileira de Epilepsia

APRESENTAÇÃO



Estudos da International League Against Epilepsy (ILAE) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) têm enfatizado que, entre os grandes problemas relacionados à epilepsia, figuram o diagnóstico inadequado das crises e síndromes epiléticas e a demora em instituir o tratamento adequado. Na infância inicia-se a maioria das epilepsias e desta forma muitas pessoas com epilepsia tornam-se estigmatizadas e têm dificuldade na inserção social desde os primeiros anos de vida.

A Escola Latino-Americana de Verão em Epilepsia (LASSE) é uma atividade do Programa Educacional da ILAE, com o apoio da Liga Brasileira de Epilepsia (LBE).

O terceiro encontro da LASSE ocorreu em São Paulo, em fevereiro de 2009, tendo como título “*Epileptogenesis in the developing brain: basis for treatment and prevention*”.

Para tanto, foram convidados eminentes especialistas de vários países para atuar como docentes e/ou tutores, ministrando aulas teóricas e discussões práticas.

Com base na experiência de sucesso e de maneira inédita, transcrevemos a gravação de algumas aulas, para transformá-las nesta publicação, expandindo essa atividade tão importante a mais profissionais.

Agradecemos a sensibilidade do Laboratório Abbott em apoiar esta publicação, com a qual esperamos fornecer aos neurologistas que atuam nessa área uma visão completa e atualizada dos conhecimentos necessários para proporcionarem atendimento adequado às pessoas com epilepsia.

Associação Brasileira de Epilepsia
Laura M. F. Ferreira Guilhoto
Presidente

3ª. ESCOLA LATINO-AMERICANA DE VERÃO DE EPILEPSIA – LASSE

COORDENAÇÃO GERAL

Esper A. Cavalheiro

PRESIDENTE DA COMISSÃO DE EDUCAÇÃO DA INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE)

Elza Márcia Yacubian – Universidade Federal de São Paulo

PRESIDENTE DA LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA (LBE)

Wagner Teixeira – Hospital de Base, Brasília, DF

PRESIDENTE DA ILAE

Peter Wolf, Epilepsihospitalet, Dinamarca

GERENTE EXECUTIVO DA ACADEMIA LATINO-AMERICANA DE EPILEPSIA (ALADE)

Fulvio Alexandre Scorza – Universidade Federal de São Paulo

COMISSÃO ORGANIZADORA

Américo Sakamoto – USP-Ribeirão Preto

Elza Márcia Yacubian – UNIFESP

Esper A. Cavalheiro – UNIFESP

Fernando Cendes – UNICAMP

Fulvio Alexandre Scorza – UNIFESP

João Pereira Leite – USP-Ribeirão Preto

Luiz Eugênio Mello – UNIFESP

Marly de Albuquerque – UMC

Organização da publicação

Associação Brasileira de Epilepsia

Laura M. F. Ferreira Guilhoto – UNIFESP, São Paulo, Brasil

Colaboradoras na organização do material

Cristiane Maciel dos Santos – ABE, São Paulo, Brasil

Joyce Macedo da Silva – UNIFESP, São Paulo, Brasil

Larissa Teles de Souza – UNIFESP, São Paulo, Brasil

Taissa Pinheiro Fernandes Ferrari – UNIFESP, São Paulo, Brasil

Agradecimentos

Ao Coordenador Geral da LASSE-III Esper A. Cavalheiro

Ao Chair da Comissão de Educação da ILAE Elza Márcia T. Yacubian

CRISES EPILÉPTICAS EM NEONATOS E LACTENTES

PERRINE PLOUIN

Necker Hopital - Enfants Malades - Paris, França



Em 1983, realizou-se, em Marselha, um encontro internacional a fim de discutir e classificar as crises e síndromes epiléticas. Na década de 1970, algumas síndromes epiléticas do lactente já haviam sido relatadas, como a epilepsia mioclônica precoce (EMP), a síndrome de Ohtahara e encefalopatia epilética precoce do lactente (EEPL). Nessa época, havia aspectos importantes: primeiro, não era comum a videoeletroencefalografia (VEEG) e, segundo, não se utilizavam eletrodos musculares; portanto, não se podiam diferenciar os tipos de crises pelo traçado e não se dispunha de exames de imagem como a tomografia de crânio (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM). Dessa forma, a anamnese era a única fonte de caracterização das crises. Para se classificar uma síndrome epilética, é necessário pormenorizar a semiologia da crise, pois somente assim se entende melhor a condição epilética da criança. Naquela época, era ainda mais comum do que atualmente que os pais descrevessem apenas os movimentos mais exuberantes das crises, levando o médico a classificar a maioria delas como generalizadas, e quando a avaliação com VEEG era feita, na verdade, constatava-se que a maioria das crises era focal.

Há alguns anos, Olivier Dulac et al. analisaram 90 neonatos que realizaram VEEG por três horas e observaram que a primeira semana de vida é a época em que o risco de desenvolver a primeira crise é maior, quando 76 crianças desse grupo apresentaram crises. Acredita-se que as crises nessa época da vida ocorram em razão da transição do sistema gabaérgico (de excitatório a inibitório), apesar de não se saber exatamente quando isso acontece. Nessa população, foram descritos casos com a síndrome de Ohtahara (sete casos), EMP (cinco) e, ainda, dois casos de crises neonatais familiares benignas (CNFBs), dois de crises neonatais não familiares benignas (CNNFBs) e dois de epilepsia com crises parciais migratórias do lactente.

Classificação das crises neonatais

Em 1998, Mizrahi e Kellaway propuseram a seguinte classificação de crises neonatais: 1) clônica focal subdividida em: a) unifocal; b) multifocal- alternando/migrando; c) hemiconvulsiva; d) axial; 2) tônica focal subdividida em: a) postura assimétrica do tronco; b) postura do membro; c) desvio sustentado do olhar; 3) generalizada tônica; 4) mioclônica; 5) espasmos subdivididos em: a) em flexão; b) em extensão; c) mistos; 6) com automatismos. Nessa classificação, não se descreveram crises tônico-clônicas generalizadas (TCGs).

Classificação das síndromes epiléticas neonatais

Segundo o esquema de Sylvie N'Guyen-Machet, as síndromes epiléticas são esquematizadas em relação à localização (focais e generalizadas), à etiologia (idiopáticas e não-idiopáticas) e à idade de aparecimento (Figura 1). No entanto, as epilepsias focais sintomáticas ou criptogênicas causadas por displasias corticais, por exemplo, podem surgir em qualquer idade e não se sabe o motivo. Os pacientes que estão compreendidos no grupo das epilepsias focais apresentam somente crises focais; já os que estão no grupo das generalizadas, podem apresentar tanto crises focais como generalizadas. Não há epilepsia idiopática generalizada em crianças muito pequenas.

As síndromes focais idiopáticas que ocorrem no primeiro mês de vida são as CNFBs e as CNNFBs.

Crises neonatais familiares benignas

Em 1964, Rett e Teubel relataram pela primeira vez uma família (oito casos em três gerações) com CNFB: “No terceiro dia de vida, paciente do sexo masculino desenvolveu uma crise com fase inicial tônica, cianose e movimentos clônicos pelo corpo, incluindo face e músculos oculares. Apresentou de 15 a 20 crises no decorrer do dia”. Uma observação é que não se tratou de uma crise TCG, pois foi tônica assimétrica com clonias. “O irmão, que nasceu 16 meses depois, teve uma experiência similar. Vários EEGs interictais normais foram descritos desses dois garotos, assim como de outros três garotos acometidos.” Os autores verificaram a história familiar, a normalidade do EEG interictal e prognóstico favorável (Figura 2).

As CNFBs têm incidência estimada de 14,4/100 mil nascidos vivos (Ronen et al., 1993). De 44 famílias descritas, relataram-se 355 casos, ocorrendo entre o segundo e o terceiro dia de vida (80% casos), com exame neurológico, EEG interictal e desenvolvimento neuropsicomotor normais e história familiar positiva. O tratamento nem sempre está indicado nessa condição. Todas as crises iniciam-se com componente tônico, uni ou bilateral, sempre assimétrico, podendo surgir de um lado em uma crise e do contralateral em outra, no mesmo paciente, seguido por sintomas autonômicos, manifestações oculofaciais e/ou surgimento de movimentos clônicos; a duração é em torno de um minuto; não há crises mioclônicas, espasmos epiléticos e crises TCGs (Ronen et al, 1993; Hirsch et al., 1993; Bye, 1994; Plouin e Anderson, 2002).

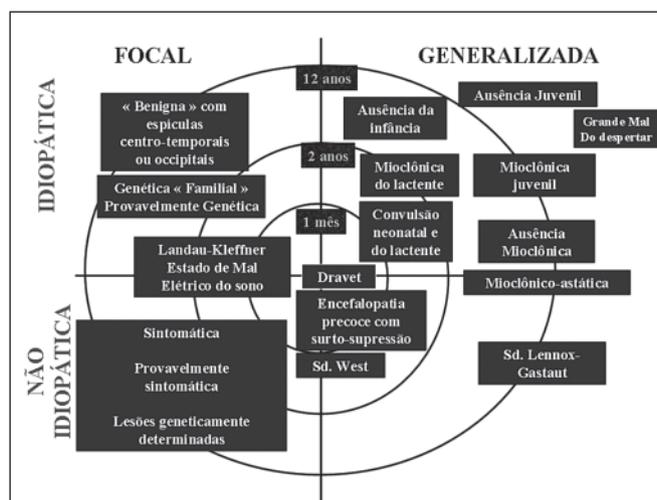
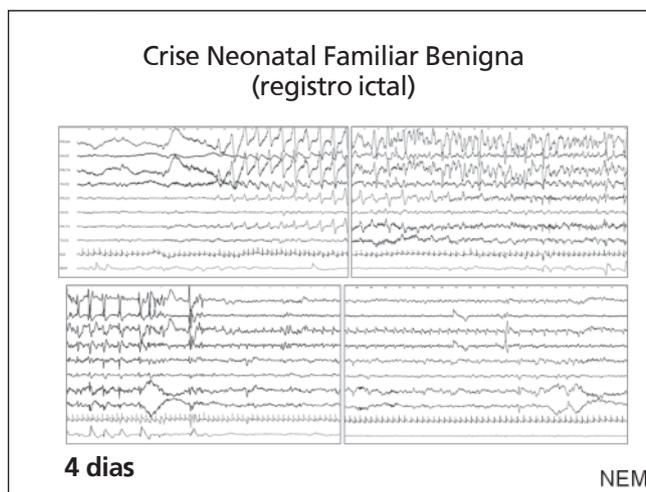


FIGURA 1. Diagrama esquemático de Sylvie N'Guyen-Machet para a classificação das síndromes epiléticas na infância.

FIGURA 2. EEG de uma crise neonatal benigna familiar.



Alterações genéticas foram descritas na CNFB. Os genes EBN1 (lócus 20q13.3) e EBN2 (lócus 8q24) codificam as mutações do canal de potássio KCNQ2 e KCNQ3 respectivamente. Dados recentes de novas famílias com essa entidade e outros tipos de crises têm sido descritos, como a associação de crises no lactente e epilepsia benigna centrottemporal (Singh et al., 2003), com pontas centrottemporais aos 3 anos de idade (Coppola et al., 2003), crises refratárias desde o nascimento (Dedeck et al., 2003; Borgatti et al., Tang et al., 2004) e, ainda, associação com outras síndromes epilépticas (Pereira, 2004). Mas, segundo Perrine Plouin, a associação mais interessante foi a presença da mesma mutação numa família chinesa com crises em crianças de 2 a 4 meses no gene KCNQ2, a qual também foi encontrada no gene KCNQ3 na CNFB (Zhou et al., 2006).

Encefalopatia epiléptica neonatal com padrão de surto-supressão

A encefalopatia epiléptica neonatal com padrão de surto-supressão apresenta, no EEG, surtos de complexos de espículas, ondas agudas arrítmicas e irregulares e ondas lentas durando de 1 a 5 segundos, que se alternam com períodos de atenuação de 3 a 10 segundos. Os surtos podem ocorrer de forma sincrônica ou independente nos dois hemisférios. A atividade de base é anormal e pode não haver diferenças na vigília e sono. Durante os períodos de supressão, crises focais podem estar ocultas.

Encefalopatia mioclônica precoce (EME)

Caracteriza-se por crises mioclônicas maciças, mioclonias erráticas e crises focais iniciadas antes de 28 dias de vida, em neonatos com exame neurológico alterado e história familiar possivelmente positiva. O EEG mostra padrão de surto-supressão (Figura 3). Não há tratamento específico.

Desde a primeira publicação, reporta-se prognóstico desfavorável: 50% evoluem para óbito antes de 2 anos de idade, e os demais apresentam desenvolvimento neuropsicomotor anormal.

Dependência de piridoxina

A dependência de piridoxina pode se manifestar por abalos mioclônicos, espasmos epilépticos e crises focais. O início se dá durante os primeiros dias de vida, há

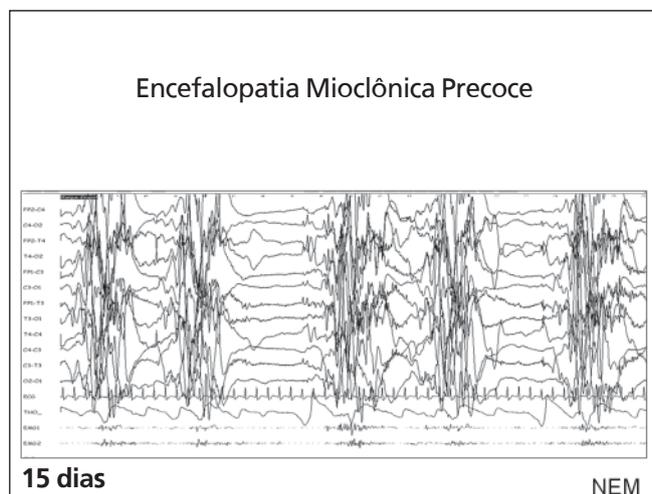


FIGURA 3. EEG de um paciente com 15 dias de vida, com epilepsia mioclônica precoce mostrando padrão de surto-supressão.

hiperexcitabilidade, padrões eletrencefalográficos anormais, com avaliação laboratorial normal e história familiar possivelmente positiva. A administração de piridoxina é o tratamento específico dessa entidade.

Encefalopatia glicínica ou hiperglicemia não cetótica

Inicialmente assintomático, o neonato evolui com letargia, baixa ingesta alimentar, períodos de apneia, alteração do tônus muscular e oftalmoparesia intermitente. Seguem-se abalos mioclônicos, soluços, coma, mioclonias axiais, espasmos infantis e crises focais. O EEG demonstra padrão de surto-supressão e, no líquido cefalorraquidiano (LCR), há elevação da concentração de glicina.

Síndrome de Ohtahara

Esta síndrome caracteriza-se por início entre o primeiro dia de vida e o segundo ou terceiro mês com espasmos epilépticos e crises focais, em crianças com exame neurológico alterado. O EEG apresenta padrão surto-supressão. A história familiar é negativa. Em alguns casos, podem ser encontradas malformações, como porencefalia, síndrome de Aicardi, disgenesias cerebrais, hemimegalencefalia, *nevus sebaceus* linear, encefalopatia de Leigh e encefalopatia difusa subaguda (Figura 4). Poucos casos criptogênicos têm sido descritos.

Entre 1982 e 2004, cerca de 100 casos foram descritos. Em sete séries com 61 pacientes, 23 evoluíram a óbito antes de 1 ano de vida e os demais apresentaram sequelas graves, como epilepsia refratária, hipsarritmia e retardo mental. Quatro crianças foram submetidas à cirurgia e evoluíram com dramática melhora das crises. Destas, duas apresentavam displasia cortical focal e duas, hemimegalencefalia.

Epilepsia sintomática e criptogênica

Um estudo de Ville et al. analisou displasias corticais em neonatos: sete crianças tinham crises focais com espasmos, cinco tinham apenas crises focais e uma não tinha dados precisos no prontuário. Realizou-se EEG precoce nesses pacientes e todos traçados foram assimétricos, com foco interictal lateralizado com pontas e ondas lentas (Figura 5).

FIGURA 4 – EEG interictal de paciente com Hemimegalencefalia esquerda.

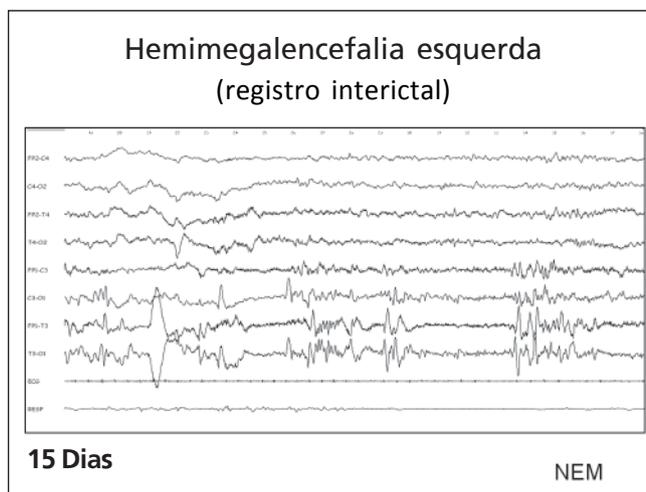
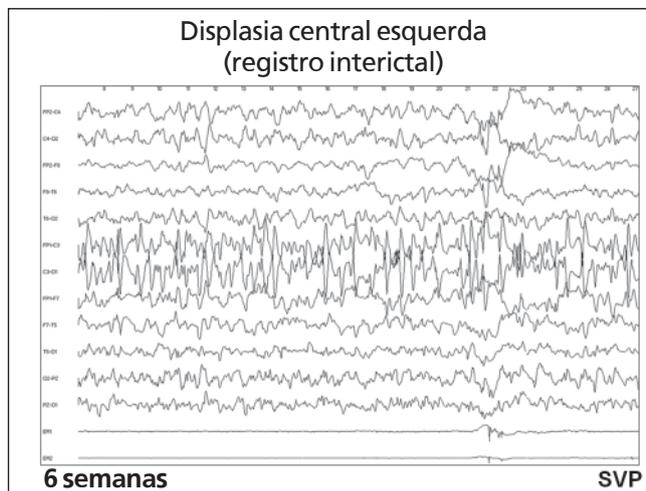


FIGURA 5. EEG de um paciente com seis semanas de vida mostrando descargas na região central esquerda causadas por displasia cortical focal.



Caso clínico – No segundo dia de nascimento, apresentou a primeira crise com abalos clônicos nos membros superiores e na cabeça, seguida de abertura dos dedos, principalmente à direita, e versão da cabeça e do olhar para a direita. Apresentou outra crise igual no dia seguinte e realizou EEG que evidenciou descargas focais centrais à esquerda e TC de crânio mostrou anomalias no hemisfério esquerdo. Utilizou ácido valproico e fenobarbital e permaneceu sem crises durante um mês. Depois disso, as crises reapareceram e passou a utilizar vigabatrina, carbamazepina, clobazam, estiripentol, dieta cetogênica, todas ineficazes. Realizou-se RNM de encéfalo, que evidenciou displasia cortical têmporo-parieto-occipital à esquerda e efetuou-se cirurgia com controle das crises.

Há vários tipos de epilepsias que cursam com crises focais e não há crise TCG em neonatos. Outras situações em que se verificam crises focais são hemimegalencefalia e acidente vascular cerebral neonatal, em que se veem crises focais unilaterais bem estereotipadas. A importância do rápido reconhecimento é a intervenção precoce. Crises focais também podem apresentar-se na forma de estado de mal epilético.

Síndromes epilépticas no lactente

As síndromes epilépticas no lactente que cursam com síndromes generalizadas são epilepsias generalizadas idiopáticas (epilepsia mioclônica benigna da infância), encefalopatias epilépticas (síndrome de West, síndrome de Dravet, estado de mal mioclônico em encefalopatias não progressivas).

Os tipos de crises nessas síndromes epilépticas do lactente são espasmos epilépticos, crises mioclônicas, crises focais, crises tônicas generalizadas, crises TCGs e ausências. Espasmos epilépticos consistem em contrações axiais que podem ocorrer em flexão, extensão ou ambos, podendo ser simétricos ou assimétricos. A assimetria pode envolver os membros, a cabeça e o VEEG geralmente é necessário para análise detalhada. As contrações são breves e ocorrem em *clusters* e duram cerca de um a dois segundos, alcançando o seu máximo mais lentamente do que a crise mioclônica e mais rapidamente que a crise tônica (Figura 6).

Há cinco síndromes epilépticas focais nessa faixa etária: epilepsia focal idiopática (crises benignas do lactente e a síndrome de Panayiotopoulos), epilepsia focal familiar (crise benigna familiar do lactente), epilepsias focais sintomáticas (síndrome de hemiplegia e hemiconvulsão; crises migratórias focais do lactente).

Deve-se investigar as crises focais no lactente, a fim de se diagnosticar alguma lesão focal passível de tratamento cirúrgico. Os principais sinais clínicos são crises de clonias oculares, das pálpebras, desvio da cabeça e dos olhos, clonias unilaterais, movimentos do corpo, parada comportamental e hipertonia uni ou bilateral. O VEEG auxilia na diferenciação entre espasmos, crises clônicas, tônicas, hipomotoras, mioclônicas, atônicas e versivas.

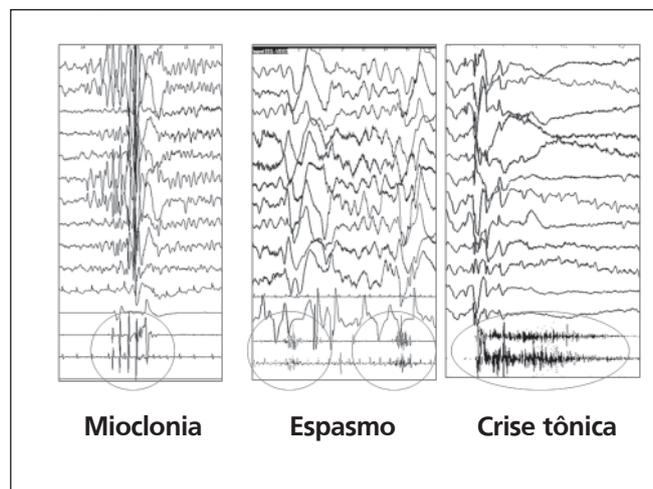


FIGURA 6. EEG mostrando três padrões de crises: mioclônica, espasmo e crise tônica. A crise mioclônica apresenta descargas de complexos espícula-onda agrupados; o espasmo onda lenta de projeção difusa seguida por ondas lentas ritmadas na faixa teta; a crise tônica é acompanhada por espícula e onda lenta difusa seguida por atenuação difusa do traçado. Veja a correlação do eletromiograma durante as crises.

Síndrome de West

A síndrome de West apresenta a seguinte tríade: espasmos infantis, hipsarritmia (Figura 7) e parada ou regressão do desenvolvimento. A hipsarritmia, descrita por Gibbs e Gibbs em 1952, caracteriza-se por padrão eletrográfico interictal composto de ondas lentas e espículas de projeção anárquica e de elevada voltagem, duração e localização extremamente variáveis, praticamente contínua e, na maioria das vezes, presente tanto em vigília quanto em sono. A hipsarritmia em 40% dos casos é atípica ou modificada; segundo Gastaut et al. (1970), pode ser fragmentada em vigília, excessivamente lenta, com atividade rápida, assimétrica ou com anormalidade focal. Segundo Hrachovy et al. (1994), pode ser classificada em assimétrica, focal, com grande sincronização inter-hemisférica e atenuação ou ondas lentas de grande

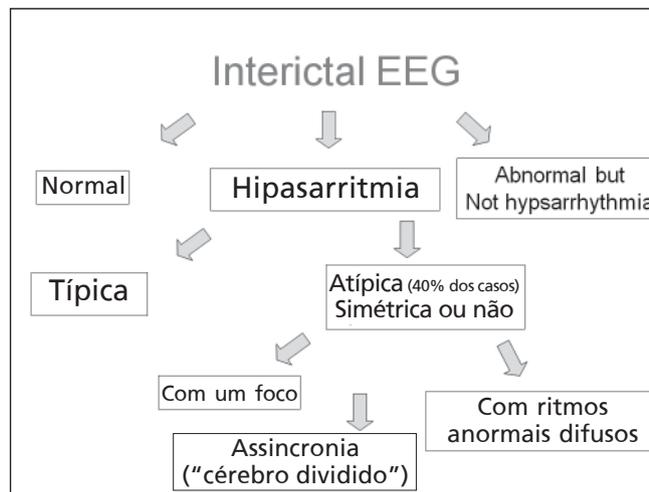


FIGURA 7 – Diagrama mostrando a classificação do EEG interictal na síndrome de West.

amplitude. Podem existir espasmos com anormalidades focais do EEG, evoluindo com epilepsia parcial com ou sem hiparritmia.

É extremamente importante reconhecer e tratar os espasmos epiléticos, precisando o caráter simétrico ou assimétrico com auxílio do EEG interictal, a fim de detectar crises focais e avaliar o prognóstico de forma mais documentada (Figuras 8 e 9).

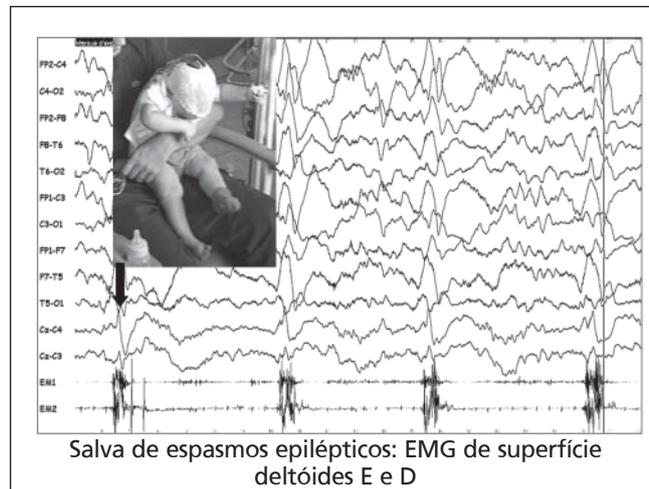


FIGURA 8. EEG com registro do eletromiograma (deltoide) mostrando cluster de espasmos epiléticos.

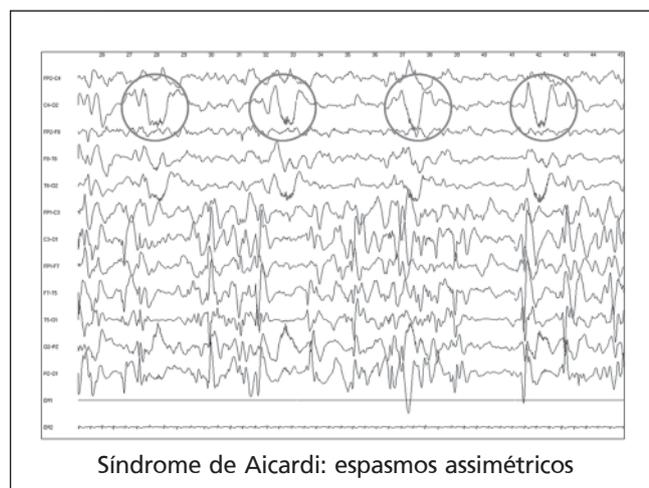


FIGURA 9. EEG mostrando espasmos assimétricos na síndrome de Aicardi.

Síndromes mioclônicas do lactente

As crises mioclônicas consistem em movimentos involuntários, rápidos, arrítmicos e abruptos. Os músculos que geralmente se movem são os da região cervical, braços e ombros e podem provocar extensão ou flexão; se as pernas forem envolvidas, a pessoa pode ser jogada ao chão. As crises mioclônicas podem se manifestar de forma leve ou intensa, simétrica ou não, envolvendo o corpo inteiro ou de forma regional ou localizada. Se os abalos ocorrem em rápida sucessão ou na forma de estado de mal mioclônico, pode haver alteração da consciência. Do ponto de vista fenomenológico, a mioclônica epiléptica não pode ser diferenciada dos movimentos não epilépticos associados a condições fisiológicas ou patológicas. A classificação como manifestações epilépticas requer conhecimento do contexto clínico ou da correlação do EEG.

As epilepsias mioclônicas do lactente compreendem a epilepsia mioclônica benigna (reflexa ou não), a síndrome de Dravet, o estado de mal mioclônico nas formas de encefalopatia não progressiva, a síndrome de Angelman, além de outras entidades como mitocondriopatias, doença de Menkes e ceróide lipofuscinose.

A epilepsia mioclônica benigna do lactente é uma síndrome rara que ocorre durante o primeiro ou segundo anos de vida, em uma criança normal, que frequentemente tem história familiar de epilepsia ou crises. As crises caracterizam-se por serem frequentes, breves, geralmente simétricas, isoladas ou agrupadas em *clusters*, envolvendo a musculatura axial do corpo e os membros, exacerbadas pela sonolência. As mioclonias representam o único tipo de crise, exceto pela presença de crises febris ou raras crises TCGs na adolescência. Crise tônica ou de ausências nunca são observadas. As crises mioclônicas são facilmente controladas com medicação apropriada. Durante as mioclonias, o EEG mostra descargas bilaterais de espícula-onda ou poliespícula-onda que às vezes ocorrem em rápida sucessão.

A síndrome de Dravet ou epilepsia mioclônica grave do lactente ocorre em criança previamente normal, que pode ter apresentado crise febril, uni ou bilateral antes de 1 ano de idade. Ocorrem mioclonias maciças durante o segundo e o terceiro anos de vida, deterioração mental progressiva, evoluindo frequentemente para estado de mal epiléptico e epilepsia refratária. As mioclonias ocorrem preferencialmente ao despertar, ou precedendo uma crise TCG, são geralmente agrupadas, predominantemente axiais, e podem provocar queda ao solo e arremesso ao chão de objetos das mãos. Podem ocorrer mioclonias erráticas distais em repouso, que são exacerbadas pelos movimentos.

Crises focais migratórias do lactente

As crises focais migratórias do lactente foram descritas por Coppola et al. em 1995 e ocorrem entre 24 dias e 10 meses (média aproximadamente 4,5 meses), sendo quase contínuas, evoluindo com deterioração clínica e alternando com períodos livres de crises. Há boa correlação eletroclínica de acordo com a topografia das descargas e complexa combinação de crises focais simultâneas, podendo afetar um único hemisfério durante vários meses, e sem o VEEG, as crises frequentemente são despercebidas. Durante o período de 1995 até 2005, 27 casos foram relatados; na maioria dos casos recentes, o prognóstico tem sido menos grave, embora as crises sejam intratáveis ao longo de alguns meses.

Referências bibliográficas

1. Borgatti R, Zucca C, Cavallini A, Ferrario M, Panzeri C, Castaldo P, et al. A novel mutation in KCNQ2 associated with BFNC, drug resistant epilepsy, and mental retardation. *Neurology*. 2004;13;63(1):57-65.

2. Bye AM. Neonate with benign familial neonatal convulsions: recorded generalized and focal seizures. *Pediatr Neurol.* 1994;10(2):164-5.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26(3):268-78.
4. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36(10):1017-24.
5. Coppola G, Castaldo P, Miraglia del Giudice E, Bellini G, Galasso F, Soldovieri MV, et al. A novel KCNQ2 K⁺ channel mutation in benign neonatal convulsions and centrotemporal spikes. *Neurology.* 2003;61(1):131-4.
6. Dedek K, Fusco L, Teloy N, Steinlein OK. Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res.* 2003;54(1):21-7.
7. Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2001;42(Suppl 3):23-6. Review.
8. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1970;11(1):102-13.
9. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of electroencephalography: epilepsy. Vol. II. Cambridge, Mass: Addison-Wesley, 1952. p. 2.
10. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol.* 1993;34(6):835-41.
11. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarhythmia: variations on the theme. *Epilepsia.* 1984;25:317-25.
12. Lortie A, Plouin P, Chiron C, Delalande O, Dulac O. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Res.* 2002;51(1-2):133-45. Review.
13. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987;37(12):1837-44.
14. Pereira S, Roll P, Krizova J, Genton P, Brazdil M, Kuba R, et al. Complete loss of the cytoplasmic carboxyl terminus of the KCNQ2 potassium channel: a novel mutation in a large Czech pedigree with benign neonatal convulsions or other epileptic phenotypes. *Epilepsia.* 2004;45(4):384-90.
15. Rett A, Teubel R. Neugeborenen Krampfe im Rahmen einer epileptisch belasten Familie. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1964;76:609-13.
16. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology.* 1993;43(7):1355-60.
17. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, Pappas C, Leslie J, Dillon J, et al. BFNC Physician Consortium. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain.* 2003;126(Pt 12):2726-37.
18. Tang B, Li H, Xia K, Jiang H, Pan Q, Shen L, et al. A novel mutation in KCNQ2 gene causes benign familial neonatal convulsions in a Chinese family. *J Neurol Sci.* 2004;15;221(1-2):31-4.
19. Zhou X, Ma A, Liu X, Huang C, Zhang Y, Shi R, et al. Infantile seizures and other epileptic phenotypes in a Chinese family with a missense mutation of KCNQ2. *Eur J Pediatr.* 2006;165(10):691-5.

SÍNDROMES EPILÉPTICAS NA INFÂNCIA

OLIVIER DULAC

Necker Hopital - Enfants Malades - Paris, França



O conceito de síndrome epiléptica na infância se aplica a um restrito número de pacientes e muitas outras entidades sindrômicas deverão ser descritas no futuro. Nessa faixa etária, a dicotomia idiopática e sintomática é mais difícil de ser aplicada, e também nem sempre é viável a estrita divisão em síndromes focais e generalizadas.

Uma das formas mais comuns de epilepsia na infância é a benigna com paroxismos centrotemporais, com início das crises entre 3 e 13 anos, de curta duração, simples, orofaciais ou secundariamente generalizadas, relacionadas ao sono em crianças com exame neurológico e cognição normais. O eletroencefalograma (EEG) mostra atividade de base normal e espículas de elevada voltagem na região rolândica acentuadas pelo sono. Segundo Lüders (1987), somente 8,8% das crianças com espículas rolândicas apresentam crises, 2% a 3% das crianças em idade escolar têm espículas, mas não crises, sendo mais frequentes em pacientes com retardo mental, atraso da fala e autismo. As espículas aumentam com o sono e a quantidade de descargas diminui progressivamente, desaparecendo antes dos 14 anos.

Distúrbios de funções nervosas superiores correlacionados com o aumento da atividade paroxística em sono são descritos nesses pacientes, como da leitura (Metz-Lutz et al., 1999; Pinton et al., 2006), déficit de atenção (Aldenkamp et al., 1990; Black e Hynd, 1995) e hiperatividade (Appleton et al., 1999). Segundo Massa et al. (2001), os critérios para limitação do prognóstico cognitivo são a presença de três dos seguintes critérios por pelo menos seis meses: grande quantidade de anormalidades interictais em vigília e em sono; foco de ondas lentas intermitentes, descargas múltiplas e assíncronas de complexos espícula-onda, surtos prolongados (*clusters*) de espícula-onda, surtos de complexos generalizados ritmados a 3Hz e mioclonus positivo ou negativo.

Entre as formas atípicas ou limítrofes, inclui-se a epilepsia benigna atípica parcial descrita por Aicardi e Chevrie em 1982, que cursa com ausências, crises atônicas, crises generalizadas « menores », e o EEG apresenta espículas focais semelhantes às da epilepsia benigna com paroxismos centrotemporais e complexos de espícula-onda generalizada em sono (Doose et al., 2001; Hahn et al., 2001).

A encefalopatia epiléptica com espículas contínuas durante o sono lento cursa com crises parciais simples motoras ou ausências atípicas iniciadas dos 2 aos 9 anos de idade, deterioração cognitiva e do comportamento (variável de acordo com a topografia predominante das espículas). O EEG mostra surtos de espícula-onda em vigília que se tornam contínuos durante o sono lento. A etiologia pode ser sintomática (origem vascular) ou criptogênica.

A síndrome de Landau-Kleffner tem início entre os 2 e 9 anos, com perda da linguagem verbal adquirida previamente, agnosia auditiva e distúrbio de comportamento. O EEG

mostra atividade de base normal e espículas bilaterais com predomínio nas áreas temporais. A evolução depende da idade de início e da presença da espícula-onda em sono.

Outros tipos de espícula-onda contínua durante o sono incluem as formas: 1) frontal (Roulet et al., 1998), que cursa com ecopraxia, distúrbio de planejamento e psicose; 2) biopercular (Dalla Bernardina et al., 1975), com apraxia oral, salivação e disartria; 3) rolândica (Guerrini et al., 1998), com crises atônicas e mioclonus negativo.

A epilepsia benigna occipital apresenta dois tipos, com início entre: 1) 3 e 8 anos (epilepsia occipital benigna), em que a primeira crise pode ocorrer com estado de mal (Figuras 1 a 4) epiléptico de rápida recuperação, com vômitos, palidez e componente tônico assimétrico; 2) entre os 5 e 6 anos, com crises visuais, crônicas, eventualmente com farmacorresistência. As descargas desaparecem com a abertura dos olhos.

Outros tipos de epilepsias parciais benignas iniciadas entre os 2 e 10 anos incluem as formas: 1) temporal, com crises de medo e descargas centrotemporais; 2) frontal, com perda do contato, deterioração cognitiva, episódios de mania e presença de espículas frontais; 3) parietal, com espículas provocadas pela estimulação das plantas dos pés. Tais crises são de fácil controle terapêutico e desaparecem antes dos 15 anos de vida.

Entre as síndromes com maior refratariedade ao tratamento medicamentoso, inclui-se a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), cujo início se dá entre 1 e 8 anos, com crises tônicas, ausências atípicas, de queda e mais raramente crises parciais, mioclônicas e TCG. O EEG mostra em vigília foco de complexos de espícula-onda lentos e durante o sono, poliespículas. Frequentemente ocorrem episódios de estado de mal epiléptico. A etiologia da SLG é variável, incluindo malformações como a heterotopia em banda, lesão pós-natal e, ainda, formas criptogênicas, podendo ser precedida pela síndrome de West ou epilepsia parcial.

A epilepsia mioclônico-astática (ou síndrome de Doose) também é refratária ao tratamento na maioria dos casos e predomina no sexo masculino; as crises são mioclônico-astáticas, mioclono-astáticas, TCGs, tônicas, clônicas, ausências, cujo início se dá entre os 7 meses e os 6 anos, e há forte componente genético. O EEG mostra ritmo de espícula-onda generalizado com atividade teta e frequentes episódios de estado de mal epiléptico. O curso é variável, ocorrendo, nas formas graves, crises clônicas febris seguidas por mioclonus, episódios de estado de mal epiléptico e, ainda, formas mais benignas, com o mioclonus maciço sendo o único tipo de crise. A epilepsia mioclônico-astática compreende um conceito etiológico e genético, porém com várias síndromes, como a epilepsia mioclônica do lactente grave (síndrome de Dravet) ou benigna (Dravet) e ainda com início na infância, de difícil distinção em relação à síndrome de Lennox-Gastaut.

O diagnóstico diferencial da SLG se faz com a epilepsia com crises mioclônico-astáticas (Tabela 1). A distinção entre essas entidades é possível e tem impacto terapêutico.

A encefalopatia devastante epiléptica na idade escolar foi sempre considerada uma forma de encefalite, porém não havia prova laboratorial convincente, ou seja, sem identificação viral e com anormalidades leves no liquor (Awaya et al., 1986 ; Fukuyama et al., 1989 ; Sahin et al., 2001; Kramer et al., 2005; Saito et al., 2006). Em 2006, Mikaeloff et al. descreveram 14 pacientes, com idades de 4 a 11 anos, com início de um a 21 dias após doença não específica febril de trato respiratório superior, com quadro de desorientação, alucinações, crises parciais motoras em ambos os lados e frequente generalização, com duração de vários minutos, sem recuperação interictal. A duração do estado de mal variou de quatro a 60 dias; o EEG mostrava alentecimento difuso, e as crises registradas se originavam nas regiões temporais ou perisilvianas. Havia aumento de proteínas apenas em quatro casos (0,5 a 1 g/l) com eletroforese normal; a celularidade era menor que 5/ μ ml em cinco, entre 6 e 15/ μ ml em quatro e superior a 15/ μ ml em quatro casos, com pesquisa viral negativa. Após estado de mal, observa-se epilepsia farmacorresistente sem período silencioso, com recorrência

FIGURA 1 – EEG em sono na Síndrome de Doose.

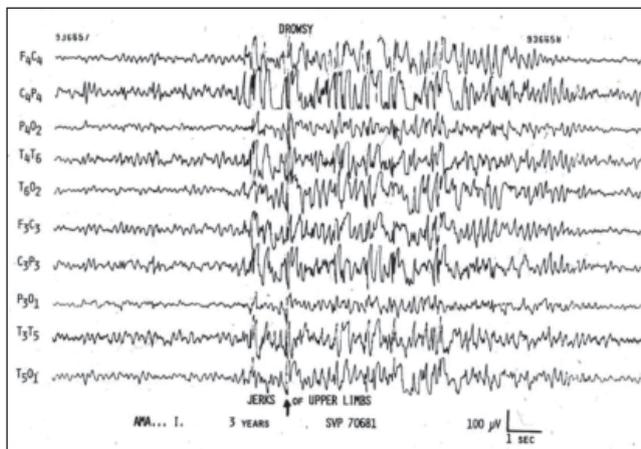


FIGURA 2 – EEG na Síndrome de Doose mostrando mioclônias.

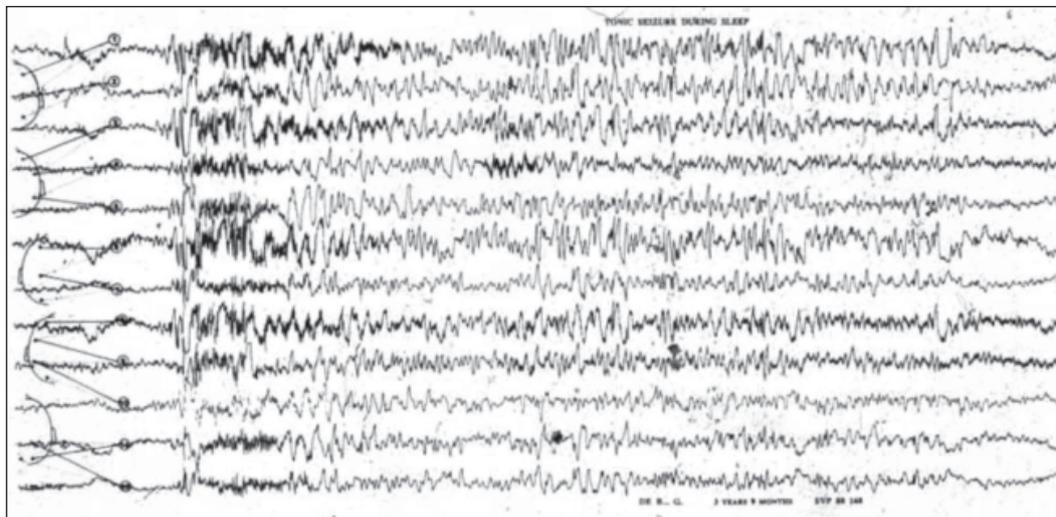
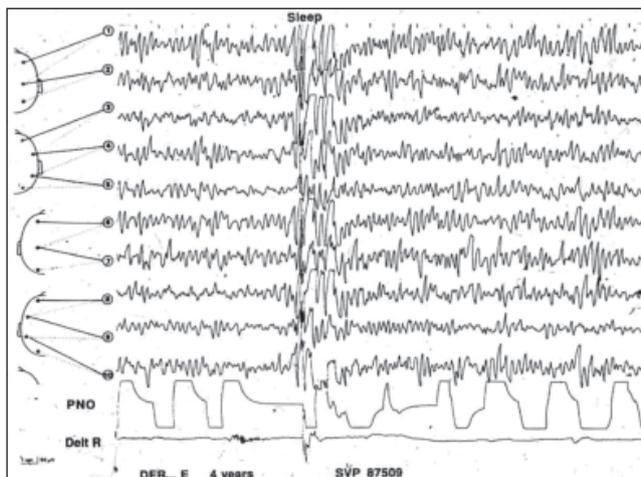


FIGURA 3 – EEG na Síndrome de Doose mostrando crise tônica.

das crises parciais simples motoras e parciais complexas em média após 20 dias. Nesses casos, questiona-se se ocorre encefalite de substância cinzenta ou encefalopatia temporal mesial (Figuras 5 e 6).

Outra forma de epilepsia refratária na infância é a encefalite de Rasmussen, que apresenta crises parciais, déficit motor focal progressivo e o EEG mostra alentecimento unilateral da

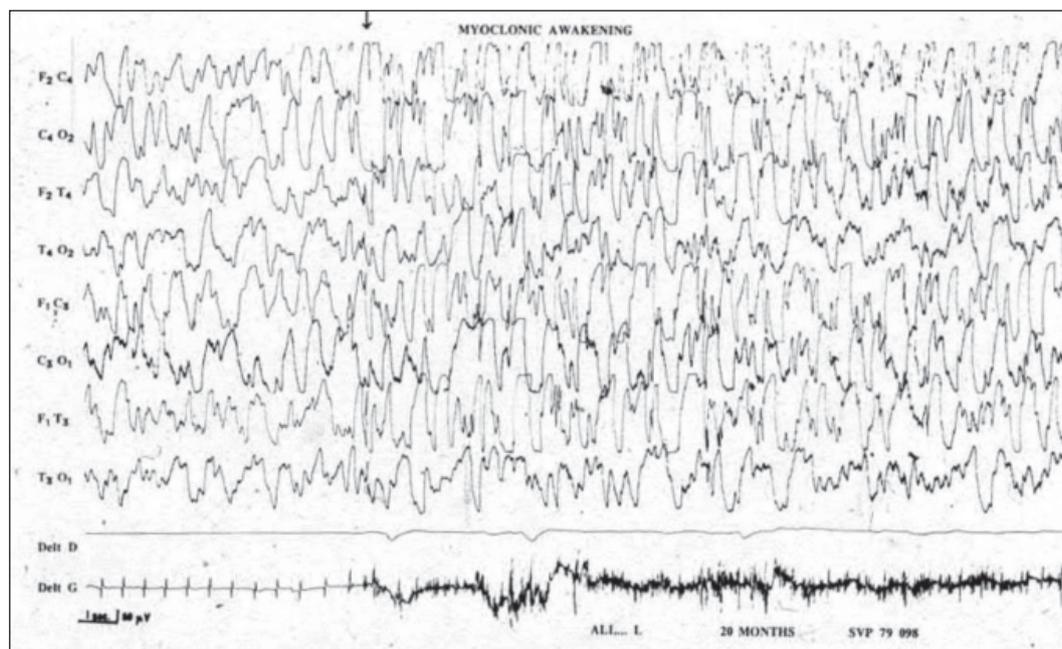


FIGURA 4 – EEG na Síndrome de Doose mostrando estado de mal mioclônico.

Tabela 1. Diferenciação clínica entre a síndrome de Lennox-Gastaut e a epilepsia com crises mioclônico-astáticas e tratamento correspondente

Síndrome de Lennox-Gastaut	<ul style="list-style-type: none"> • Início entre 5 e 8 anos (exceto com síndrome de West prévia) • Crises tônicas e atônicas • Estado de mal tônico/atônico • Disfunção frontal maior 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA + LTG • Topiramato • Etossuximida • Felbamato • Calosotomia
Epilepsia com crises mioclônico-astáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Início 2 a 5 anos • Crises tônico-clônicas + crises mioclônico-atônicas • Estado de mal mioclônico • Disartria e dispraxia 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA + LTG • Dieta cetogênica • Etossuximida • TPM • Levetiracetam

VPA: ácido valproico; LTG: lamotrigina

atividade de base, vários focos ictais em um hemisfério e a ressonância, hipersinal unilateral rolândico, parietal e temporal, além de atrofia cortical focal, e bandas olíclonais na eletroforese das proteínas do liquor (Granata et al., 2003; Bien et al., 2002). As indicações de hemisferectomia são início até os 12 meses precedentes, atrofia hemisférica e déficit motor fixo (especialmente do indicador e polegar) por período superior a seis meses.

Tratamento das síndromes epiléticas na infância

Ao longo dos anos, várias drogas antiepiléticas (DAEs) surgiram no cenário terapêutico: brometos em 1857, fenobarbital em 1910, fenitoína no final da década de 1930, etossuximida em 1960, sultiamo, valproato, carbamazepina, diazepam, clonazepam, clobazam a seguir e, mais recentemente, as novas DAEs. O tratamento das epilepsias deve levar em consideração

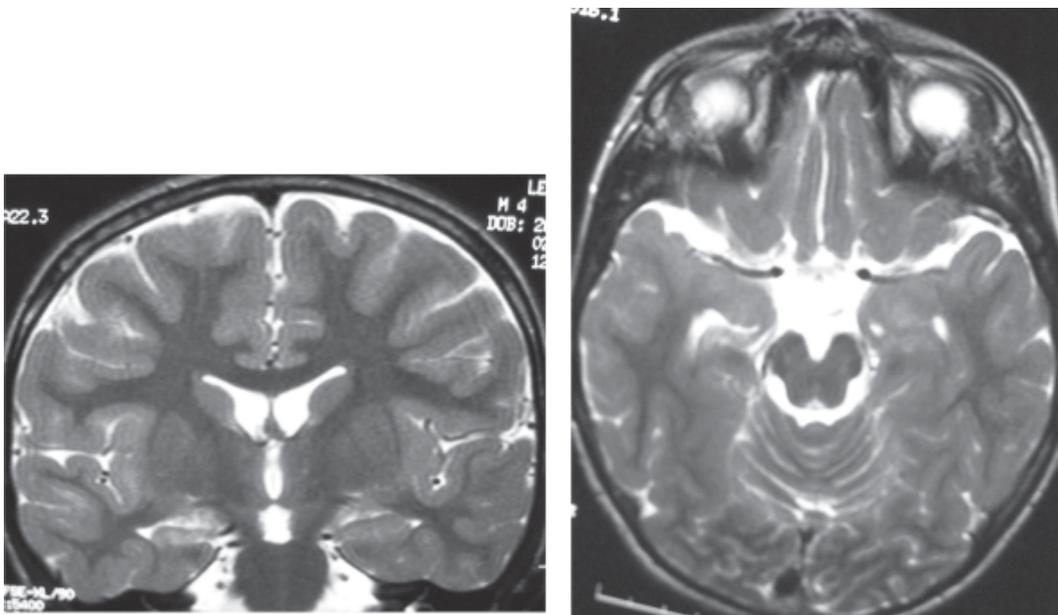


FIGURA 5 – RNM (cortes coronal e axial) de encéfalo mostrando hipersinal na região temporal mesial direita.

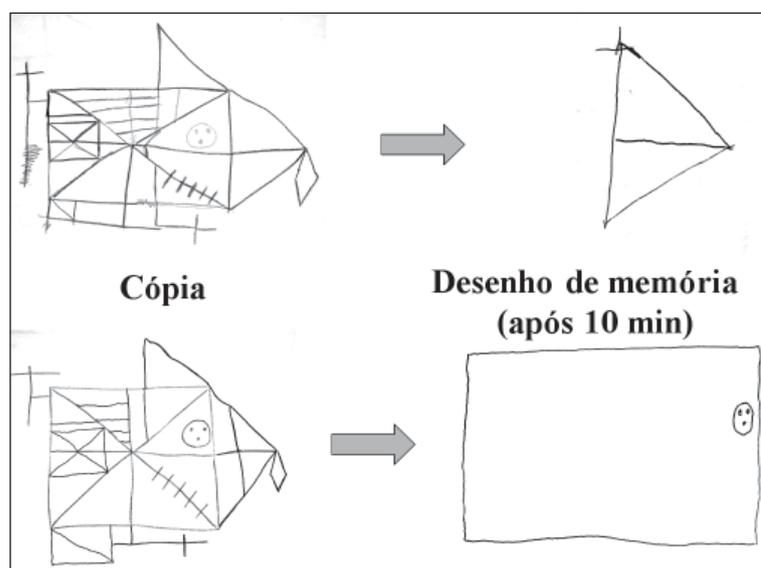


FIGURA 6 – Cópia da Figura Complexa de Rey mostrando comprometimento da memória visual em dois pacientes com encefalopatia epiléptica devastante epiléptica que apresentam estado de mal bitemporal.

três fatores: características da epilepsia e das DAEs empregadas e a interação entre a epilepsia e as DAEs.

Muitas epilepsias da infância apresentam vários tipos de crises, enquanto outras, poucas crises e comprometimento neuropsíquico acentuado. A frequência de crises é geralmente alta e há risco de agravamento da condição causada pela epilepsia, como da motricidade na epilepsia com hemiconvulsão, hemiparesia ou, ainda, piora cognitiva.

Também se deve avaliar as características das DAEs. A meia-vida varia de acordo com a idade: no recém-nascido, há baixa biodisponibilidade da fenitoína e, ocasionalmente, da carbamazepina, sendo a meia-vida maior no prematuro, diminuindo no termo, alcançando seus valores mais baixos no lactente e voltando a aumentar lentamente com o decorrer da idade no adulto (Tabela 2). Alguns pacientes requerem politerapia, com risco potencial de

Tabela 2. Comparação entre adultos e crianças				
		Número de pacientes (ensaio clínico maior)	Saída por evento adverso	Evento adverso principal
TPM	Adultos (Faught et al., 1996)	749 (181)	5% a 21%	Anorexia/cognição
	Crianças (Elterman et al., 1999)	86/2-16a	6%	Anorexia/cognição
LTG	Adultos (Matsuo et al., 1993)	571 (191)	9%	Tontura/ataxia/rash (2%)
	Crianças (Duchowny et al., 1999)	199 /2-16a	6%	Tontura/tremor/rash (4%)
OXC	Adultos (Barcs et al., 2000)	694	12% a 36%	Hiponatremia (3,6%)
	Crianças (Glauser et al. 2000)	267/3-17a	10%	Hiponatremia (0,2%)
GBP	Adultos (US study 1993)	416 (306)	2%	Sonolência
	Crianças (Appleton et al. 1999)	247 /3-12a	0%	Sonolência
VGB	Adultos	Estudo 4020		Defeito no campo visual (28%)
	Crianças	(ínterim)		Defeito no campo visual (13%)

interação medicamentosa. A dose ótima para fenitoína é de difícil determinação em lactentes; estudos com fenitoína em crianças abaixo de 2 anos mostram que 55% das crises são controladas com uso intravenoso, mas somente 5% oralmente. A tolerabilidade é uma questão importante também nessa faixa etária. Algumas DAEs apresentam risco de hepatotoxicidade, como o valproato de sódio, especialmente em casos de doenças mitocondriais, como a síndrome de Alpers, e de erros inatos do metabolismo, como defeitos da betaoxidação e do ciclo da ureia. O fenobarbital associa-se a problemas cognitivos e o topiramato, a anorexia e alterações do comportamento. A vigabatrina relaciona-se à constrição de campo visual periférica assintomática, irreversível, não avaliável antes da idade de 8 anos. Deve-se realizar campimetria periodicamente e avaliar o risco antes de interromper sua administração. O risco de alteração visual aumenta com a duração do tratamento e com doses acumuladas progressivamente e varia desde leve em crianças a mais acentuadas em adultos. A introdução muito rápida de valproato pode ser de risco, causando em alguns casos encefalopatia aguda, assim como o rápido escalonamento de lamotrigina, que pode levar a *rash* alguns pacientes, especialmente aqueles que estejam utilizando em conjunto valproato de sódio (Figura 7). A fenitoína associa-se a risco de toxicidade por causa de sua cinética não linear, em que pequenos aumentos de sua dose podem levar à intoxicação (Figura 8).

Também se deve considerar a interação entre epilepsia e eventos adversos, pois há risco de agravamento das crises em algumas situações. A carbamazepina pode piorar os espasmos

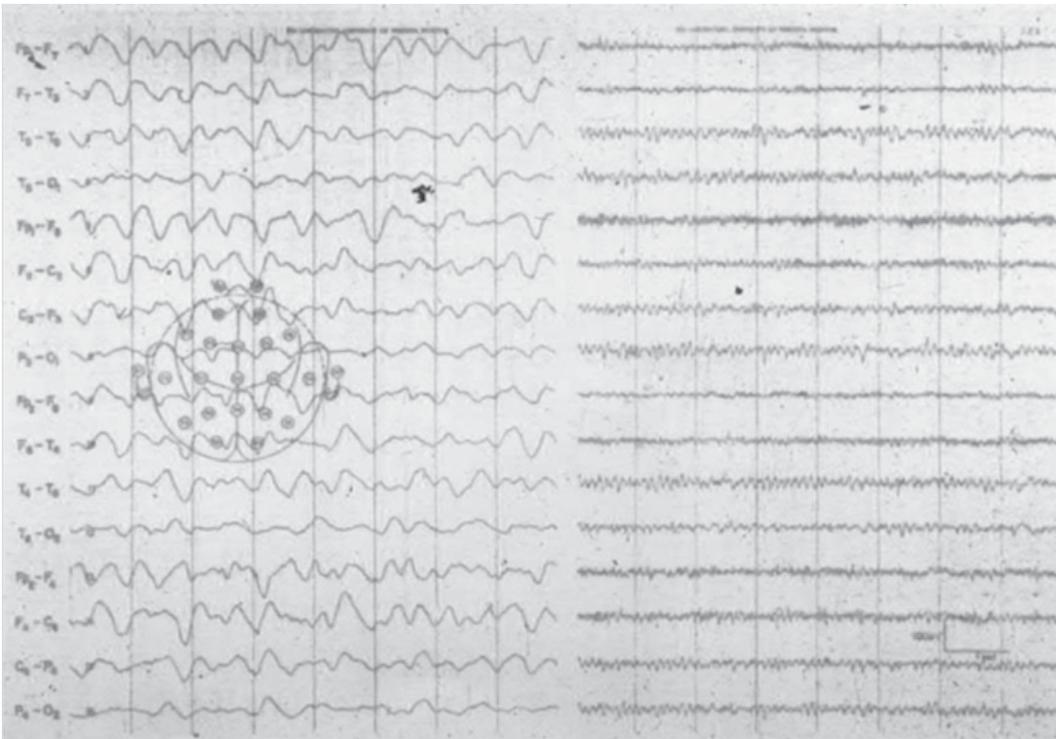


FIGURA 7. EEG após a introdução rápida de valproato de sódio (A) e após sua suspensão (B). A mostra padrão de ondas lentas na faixa delta de projeção difusa e B, padrão de EEG normal.



FIGURA 8. Ressonância magnética de crânio mostrando atrofia cerebelar após uso prolongado de fenitoína em altas doses.

infantis, epilepsias com crises mioclônicas, ausências, estado de mal elétrico do sono lento e síndrome de Lennox-Gastaut (Figura 9). O fenobarbital pode piorar os espasmos infantis e a síndrome de Dravet; a lamotrigina pode provocar aumento de crises na síndrome de Dravet e no estado de mal elétrico do sono lento; a vigabatrina pode exacerbar as crises mioclônicas e as ausências.

Ao se iniciar o tratamento da epilepsia, deve-se ter uma avaliação apropriada, não sendo indicado iniciar o uso de DAEs após uma crise epiléptica única não provocada, fato já estabelecido em prática clínica baseada em evidências. Isto, no entanto, não se aplica a

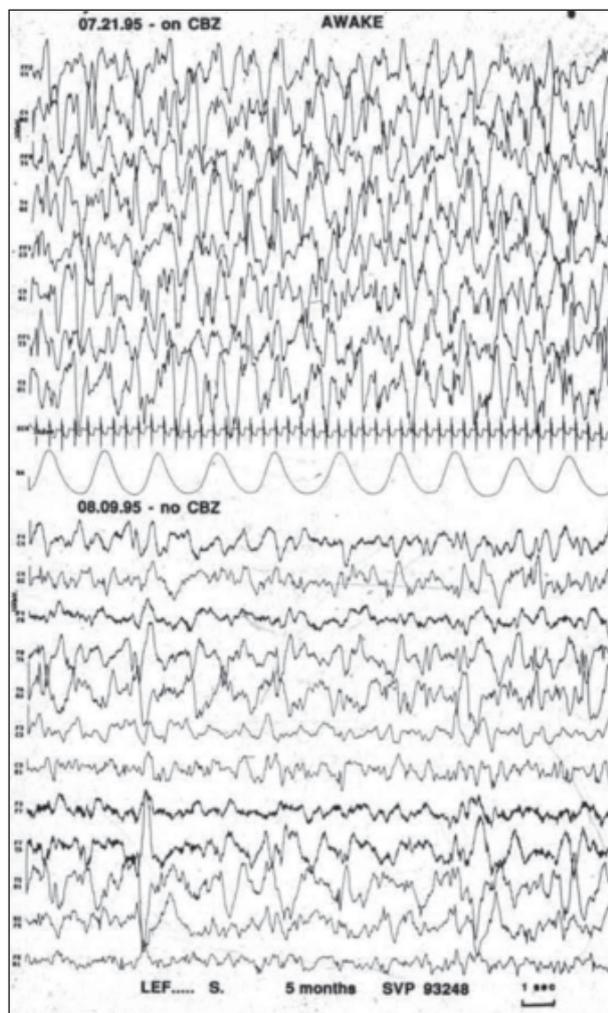


FIGURA 9. EEG após a introdução rápida de carbamazepina (A) e após sua suspensão (B). A mostra agravamento de hipsarritmia e B, descargas restritas às regiões temporais.

síndromes com crises de ausência típica, espasmos epiléticos ou até crises mioclônicas, que são excepcionalmente vistas após uma primeira ou segunda crise. Se houver lesão preexistente, déficit neurológico ou retardo mental, ou ainda suspeita de epilepsia mioclônico-astática, pode-se indicar a utilização de DAEs desde a primeira crise, assim como na suspeita da síndrome de Sturge-Weber, em que há risco de estado de mal epilético com crises motoras no primeiro ano e a epilepsia piora o prognóstico em relação à presença de retardo mental e de dificuldades motoras.

Na escolha da primeira DAE, deve-se considerar o tipo de síndrome epilética; nos casos de epilepsia parcial não idiopática, carbamazepina é a DAE de escolha; e nas formas idiopáticas, valproato de sódio. Outro fator importante é a idade do paciente: quando abaixo de 2 anos, indica-se valproato de sódio, e acima, carbamazepina, pelo risco de piora das crises após introdução dessa última DAE em alguns casos, como em crianças com hipsarritmia.

O valproato de sódio, por sua baixa tolerabilidade digestiva, pode ser de difícil administração em alguns casos. A formulação da DAE é outro fator importante. A formulação de valproato de sódio chamada Micropakine® é composta de mais de duas mil microesferas por grama, que aumenta assim a superfície de contato do composto com a mucosa gástrica e diminui a concentração do composto na superfície, promovendo aumento da absorção da DAE. Muitas dessas microesferas podem ser observadas nas fezes. A concentração plasmática de ácido valproico com a administração da formulação de microesferas (Micropakine®) é mantida mais elevada ao longo do tempo, após oito dias de tratamento.

As novas DAEs também são utilizadas tanto nas formas focais como nas generalizadas, especialmente naquelas refratárias às DAEs antigas (Tabela 3). A escolha da DAE se faz, portanto, de acordo com a síndrome epiléptica que o paciente apresente, equilibrando a eficácia e o agravamento das crises.

No primeiro ano de vida, as síndromes de West e Dravet são as encefalopatias epilépticas mais comuns, sendo seguidas, a partir do segundo ano de vida, pelas síndromes de Doose, Lennox-Gastaut e estado de mal elétrico do sono.

A síndrome de West inicia-se dos 3 aos 6 meses de vida, com hipsaritmia, espasmos epilépticos, regressão psicomotora e etiologia variável. O tratamento depende da etiologia: malformações do desenvolvimento cerebral como a lisencefalia e a síndrome de Aicardi são farmacorresistentes; ressecção cirúrgica é possível em casos de hemimegalencefalia, displasia cortical focal e esclerose tuberosa. Indicam-se vigabatrina a espasmos causados por esclerose tuberosa (Chiron e Syrota, 1995) e esteroides a casos de leucomalacia periventricular. A vigabatrina é a primeira DAE de escolha na esclerose tuberosa, sendo mais eficiente que o placebo (Appleton et al., 1999) e, na dose de 100 mg/kg/d, mais eficiente que 40 (Elterman et al., 1999), mais eficiente que a hidrocortisona (Chiron et al., 1997); o prognóstico cognitivo é melhor a longo prazo (Jambaqué et al., 2000). Vigabatrina e hidrocortisona são eficientes em 100% dos casos criptogênicos (Villeneuve et al., 1998 ; Granström et al., 1999). Na síndrome de Down, o tratamento por seis meses é suficiente (Nabbout, 2001). Há risco de recorrência após o desaparecimento das crises, especialmente em casos com displasia cortical (Figuras 10 e 11).

A síndrome de Dravet começa antes dos 9 meses, predomina no sexo masculino, com o surgimento de crises tônico-clônicas generalizadas (TCGs) febris e prolongadas, alternando nos hemisférios, com desenvolvimento e EEG normais. A partir disso, surgem crises mioclônicas e ausências atípicas, crises parciais e o EEG mostra complexos de espícula-onda generalizados e passa a ocorrer deterioração mental (Wolf et al., 2001). O tratamento da síndrome de Dravet deve basear-se no fato de prevenir crises prolongadas, evitando-se a utilização de carbamazepina, fenobarbital, oxcarbazepina, fenitoína, vigabatrina e lamotrigina (Guerrini et al, 1998). Após crise febril complexa antes dos 9 meses de idade, deve-se utilizar valproato de sódio ou, ainda, diazepam retal na ocasião da febre. Após uma primeira crise febril prolongada ou crises repetidas, pode-se utilizar clobazam associado a estiripentol.

Em 2000, Chiron et al., em um estudo multicêntrico controlado com a adição de estiripentol (90 mg/kg) a valproato e clobazam, observaram 71% de melhora quando

Tabela 3. Perfil das novas DAEs em epilepsias focais refratárias						
	VGB	TPM	LTG	OXC	GBP	TGB
Eficácia	53%	–	31%	> CBZ	20%	20%
Eficácia (vs placebo)	50% vs 27%	39% vs 20%	p < ,05	41% vs 22%	20% vs 14%	–
Efeitos colaterais	Defeito campo visual	Lingua- gem, glaucoma	Rash	< CBZ	–	Ataxia
Interações	–	–	+	–	–	–
Aumento	Rápido	Lento	Lento	Intermediário	Rápido	Intermediário
Registro	Todas idades	> 4 anos	> 2 anos	> 5 anos	> 4 anos	> 12 anos

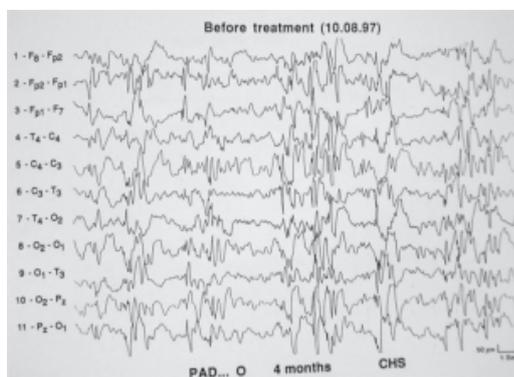


FIGURA 10A. EEG em criança de 4 meses antes do início do tratamento mostrando atividade irritativa de projeção multifocal.

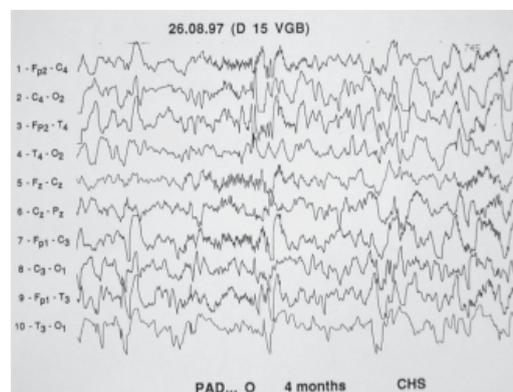


FIGURA 10B. EEG em criança de 4,5 meses após início do tratamento com vigabatrina mostrando diminuição da atividade irritativa de projeção multifocal.

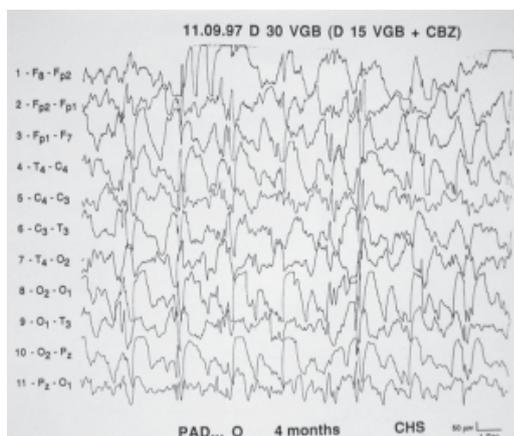


FIGURA 10C. EEG em criança de 5 meses e 15 dias após início do tratamento com carbamazepina mostrando aumento da atividade irritativa de projeção multifocal.

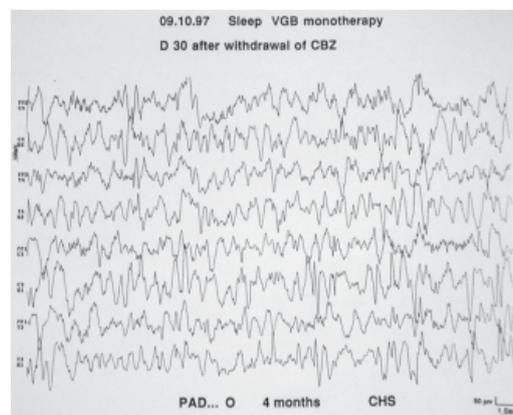


FIGURA 10D. EEG em criança de 6 meses, 30 dias após suspensão da carbamazepina mostrando diminuição da atividade irritativa de projeção multifocal.

comparado ao grupo controle (5%), e houve um número maior de casos livres de crises com essa DAE (9x0).

A síndrome de Doose (epilepsia mioclônico-astática) pode ter as crises agravadas pela utilização de carbamazepina, vigabatrina e fenobarbital. As DAEs de primeira linha são a lamotrigina e o valproato de sódio e as de segunda, o topiramato e o levetiracetam. Na síndrome de Lennox-Gastaut, a lamotrigina e o valproato estão indicados como primeira escolha e, a seguir, o topiramato e o felbamato.

O estado de mal elétrico do sono lento (ponta-onda contínua durante o sono lento) pode ser agravado por carbamazepina, fenitoína, vigabatrina e lamotrigina. As DAEs de primeira escolha são os benzodiazepínicos e a etossuximida e a de segunda, hidrocortisona. Se crises motoras estiverem presentes, indicam-se topiramato e levetiracetam (Figura 12). Quando o estado de mal elétrico do sono associar-se a uma lesão focal, deve-se considerar cirurgia (Figura 13).

As doses de lamotrigina variam de acordo com a presença de um indutor hepático (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital): 2,5 mg/kg/d, com composto neutro (benzodiazepínicos, etossuximida); 1 mg/kg/d, com inibidor (valproato de sódio); 0,25 mg/kg/d, com aumentos a cada 15 dias, a fim de se evitar *rash*.

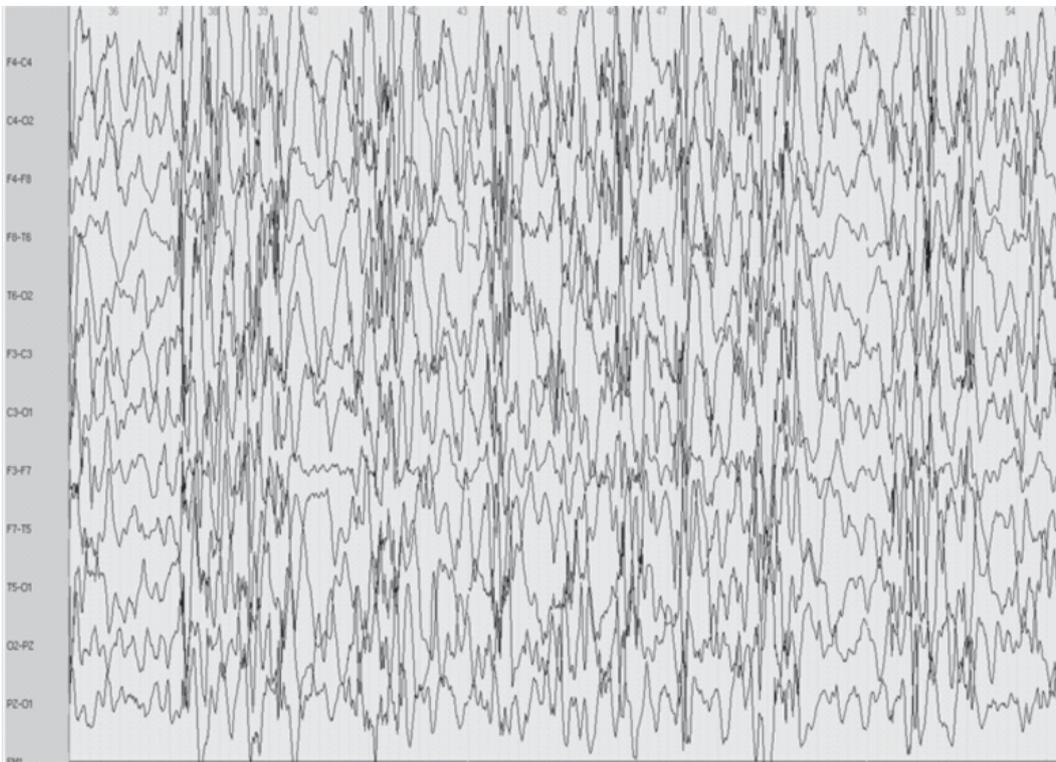


FIGURA 11A. EEG mostrando padrão de hipsarritmia (ondas agudas e ondas lentas de elevada voltagem de projeção anárquica, com atividade de base desorganizada).

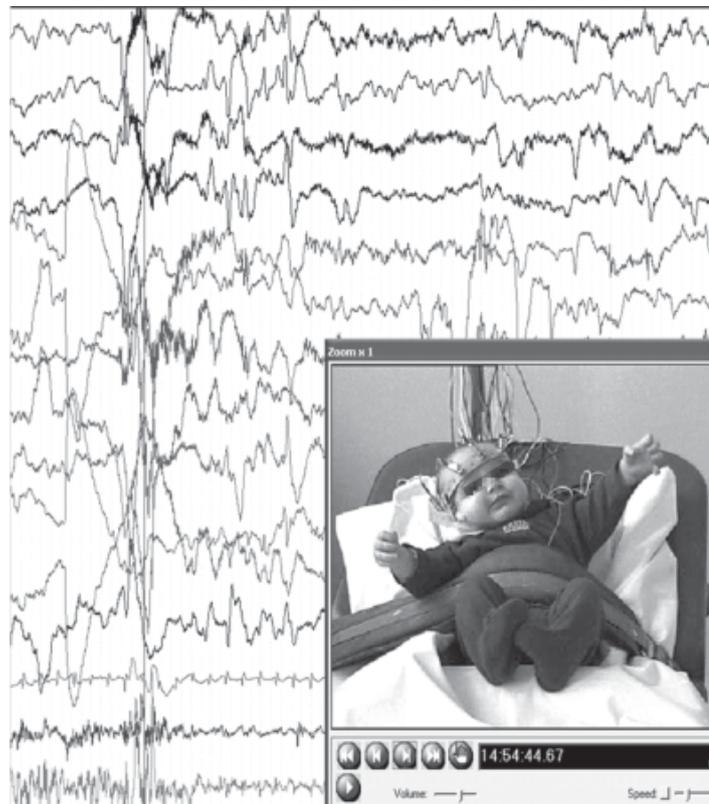


FIGURA 11B. EEG mostrando padrão eletrográfico de espasmo infantil, caracterizado por crise eletrodecremental (onda lenta de projeção difusa seguida por atenuação difusa da atividade elétrica cerebral).



FIGURA 12. EEG de criança de 5 anos mostrando padrão de ponta-onda contínua durante o sono lento (estado de mal elétrico do sono lento).

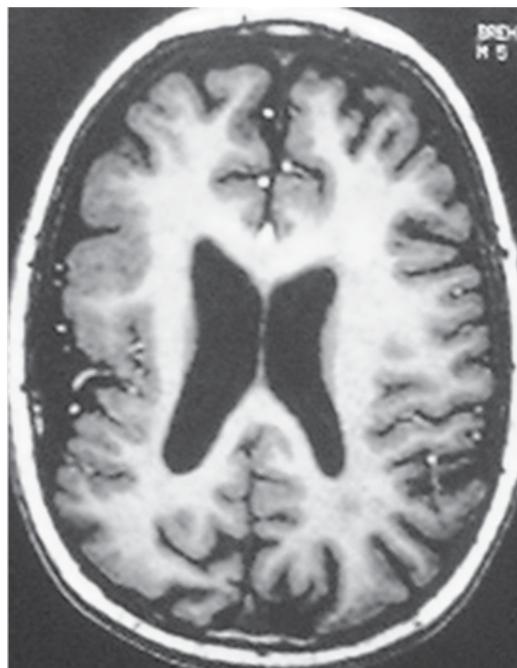


FIGURA 13. Ressonância de crânio mostrando polimicrogia periventricular unilateral em paciente com padrão eletrográfico de estado de mal elétrico do sono.

Deve-se reavaliar a farmacoresistência periodicamente, excluindo-se pseudocrises, revendo doses das DAEs utilizadas e, ainda, investigando o aparecimento de novas lesões como novos túberes na esclerose tuberosa.

Assim sendo, deve-se escolher o tratamento de acordo com a síndrome epiléptica, avaliando-se o espectro de eficácia e agravamento das crises em cada síndrome e, ainda, a relação risco/benefício do tratamento e o risco da epilepsia. Há necessidade de novos

tratamentos para crianças, em síndromes específicas e lactentes (menores de 2 a 3 anos). A epilepsia é uma condição da infância que deve ser estudada primeiro nessa faixa etária.

No futuro do tratamento das epilepsias na infância, deve-se procurar DAEs com biodisponibilidade, tolerabilidade e meias-vidas adequadas à faixa etária, lembrando que há risco de agravamento clínico de acordo com a síndrome. Estudos controlados em síndromes potencialmente identificadas como candidatas são necessários, pois geralmente são realizados estudos como aqueles feitos em adultos, com epilepsias focais e epilepsias primariamente generalizadas.

Referências que não foram mencionadas no texto!!!!

1. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Dekker MJ, Overweg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(Suppl 4):S9-20. Review.
2. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999;40(11):1627-33.
3. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1982;24(3):281-92.
4. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(12):1597-607.
5. Chiron C, Syrota A. Brain functional imaging in children. Progresses and perspectives. *Arch Pediatr*. 1995;2(2):111-5.
6. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*. 1997;26(2):389-95.
7. Dalla Bernardina B, Pajno-Ferrara F, Beghini G. Electroencephalogr Clin Proceedings: rolandic spike activation during sleep in children with and without epilepsy. *Neurophysiol*. 1975;39(5):537.
8. Doose H, Hahn A, Neubauer BA, Pistohl J, Stephani U. Atypical "benign" partial epilepsy of childhood or pseudo-Lennox syndrome. Part II: family study. *Neuropediatrics*. 2001;32(1):9-13.
9. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology*. 1999;53(8):1724-31.
10. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999;52(7):1338-44.
11. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996;46(6):1684-90.
12. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 1):S86-90.
13. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2003;61(12):1807-10.
14. Granström ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia*. 1999;40(7):950-7.
15. Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology*. 1998;51(2):504-12.
16. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res*. 2000;38(2-3):151-60.
17. Pan A, Lüders HO. Epileptiform discharges in benign focal epilepsy of childhood. *Epileptic Disord*. 2000;2(Suppl 1):S29-36. Review.
18. Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg-Stern H, Lahat E. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol*. 2005;20(3):184-7.
19. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*. 2001;57(6):1071-9.
20. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*. 1993;43(11):2284-91.
21. Metz-Lutz MN, de Saint Martin A, Monpiou S, Massa R, Hirsch E, Marescaux C. Early dissociation of verbal and nonverbal gestural ability in an epileptic deaf child. *Ann Neurol*. 1999;46(6):929-32.

22. Nabbout R. A risk-benefit assessment of treatments for infantile spasms. *Drug Saf.* 2001;24(11):813-28. Review.
23. Nagaki S, Fukuyama Y, Kato N, Ikeda M, Higuchi T, Takahashi K, et al. Immunoreactive somatostatin contents in the cerebrospinal fluid of children with various types of epilepsy. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1988;42(3):651-2.
24. Pinton F, Ducot B, Motte J, Arbuès AS, Barondiot C, Barthez MA, et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord.* 2006;8(1):11-23.
25. Roulet Perez E, Seeck M, Mayer E, Despland PA, de Tribolet N, Deonna T. Childhood epilepsy with neuropsychological regression and continuous spike waves during sleep: epilepsy surgery in a young adult. *Eur J Paediatr Neurol.* 1998;2(6):303-11.
26. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia.* 2001;42(11):1461-7.
27. Saito K, Suzuki H, Kawakami Y. Power spectrum density of EEGs of sleeping epilepsy-prone El mice and their non-epileptic mother strain. *J Physiol Sci.* 2006;56(4):313-6. Epub 2006; 12.
28. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):57-9. Review
29. Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P, Chiron C, Dulac O. Treatment of infantile spasms with vigabatrin as first-line therapy and in monotherapy: apropos of 70 infants. *Arch Pediatr.* 1998;5(7):731-8.

EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

ASPECTOS HISTÓRICOS E CONHECIMENTO ATUAL

PETER WOLF

Presidente da da *International League Against Epilepsy* (ILAE)
Liga Internacional contra a Epilepsia – Dianalund, Dinamarca



Em 1867, Théodore Herpin (1799-1865) descreveu, em Paris, “os acessos incompletos de epilepsia” que um jovem de 14 anos apresentava, cujo pai era médico e o avô paterno tinha epilepsia de início tardio; o paciente era muito inteligente, apresentava, após queda de um vagão com idade de 13 anos, pequenos movimentos (abalos), inicialmente raros, depois se tornando mais frequentes (seis a sete por dia), quando as crises começaram. Essas últimas ocorriam inicialmente uma vez por mês e, depois, duas a três vezes nesse período (Figura 1). As crises e os abalos inicialmente eram durante o dia, depois em geral na cama, e um despertar precoce e forçado durante a noite às vezes precipitava um ataque. A princípio, os abalos restringiam-se à região superior do corpo, mas rapidamente se tornavam generalizados; se o paciente estivesse em pé ou caminhando, poderia cair, mas isso era raro; se caísse, levantava no mesmo momento; ele deixava cair o que estivesse nas mãos, especialmente na direita. Dizia que sua percepção cessava no momento do abalo, mas voltava imediatamente após; o abalo podia se repetir dentro de um minuto, uma ou duas vezes, e ele poderia cair com os braços projetados para frente, se não estivesse protegido; as crises eram precedidas por vários (até nove) abalos, descritas como tônico-clônicas começando com movimentos dos olhos para cima e rotação da cabeça.

Em 1957, Dieter Janz e Walter Christian descreveram o pequeno mal impulsivo, atualmente conhecido como epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), um dos tipos de síndromes epilépticas generalizadas que corresponde à descrição inicial de Herpin no século XIX. No

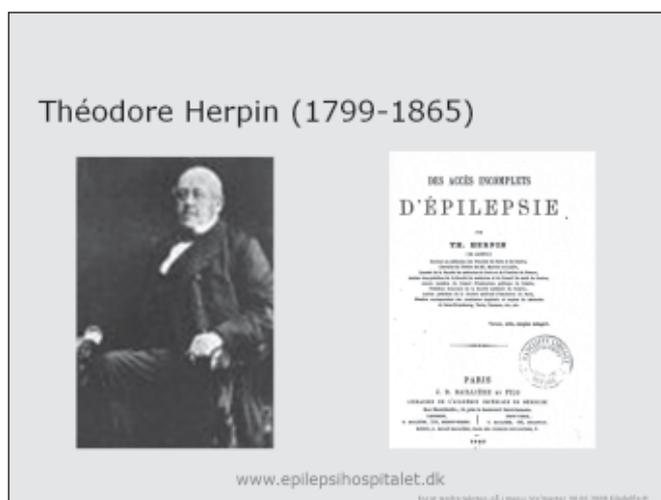


FIGURA 1. *Théodore Herpin (1799-1865). Primeira referência à epilepsia mioclônica juvenil.*

entanto, segundo Genton e Wolf (2005), é muito surpreendente que a EMJ seja ainda pouco diagnosticada e haja atraso em seu diagnóstico. Segundo Panyiotopoulos (2005), o erro no diagnóstico da EMJ é de 90% e os fatores responsáveis incluem falta de familiaridade com a entidade, falha em obter a história dos abalos mioclônicos, má interpretação das ausências como crises focais complexas e dos abalos como crises focais motoras e elevada prevalência de alterações focais no EEG.

Pode-se definir EMJ como epilepsia idiopática iniciada entre 12 e 18 anos de vida, com predisposição hereditária em 30% a 40% dos casos. Três possíveis tipos de crises podem ocorrer, todas precipitadas por privação de sono, uso de álcool e tipicamente relacionadas ao despertar: crises mioclônicas bilaterais, geralmente nos braços, crises tônico-clônicas generalizadas (TCGs) (frequentemente) e ausências (raramente). Não há maiores achados neurológicos, psiquiátricos ou morfológicos. O EEG mostra paroxismos generalizados e o ictal, complexos de poliespícula-onda lenta (Figura 2).

Há uma sobreposição das síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas na infância e adolescência, como a epilepsia ausência da infância, a epilepsia ausência juvenil, a EMJ e a epilepsia com crises TCGs do despertar (Figura 3).

O tratamento da EMJ consiste basicamente em adequar o estilo de vida do paciente ao uso de drogas antiepilépticas (DAEs), sendo o prognóstico excelente. No passado, utilizava-se a primidona associada à etossuximida e, desde a década de 1980, a terapêutica-padrão é o valproato de sódio. No entanto, tal substância não é a DAE ideal para mulheres em idade fértil, pelo risco de ganho de peso e possibilidade de teratogenicidade e alterações hormonais. Outras DAEs alternativas consistem em lamotrigina, que é menos eficaz para o tratamento das mioclonias, e levetiracetam (ótimo para o controle das mioclonias e menos das crises TCGs), associado ou não a doses baixas de valproato. O erro clássico é utilizar carbamazepina ou oxcarbazepina quando há confusão diagnóstica entre as mioclonias e crises focais motoras, pois essas DAEs pioram as mioclonias e as crises de ausência. Não há tratamento ideal para todos os pacientes, devendo ser individualizado.

O tratamento de longo prazo para a EMJ é discutível. Todos os livros-texto e revisões referem que o tratamento não deve ser interrompido pela alta taxa de recorrência das crises. No entanto, não há boa evidência para essa afirmação, que se baseia em relatos de observação (Janz, 1983; Delgado-Escueta e Enrile-Bacsal, 1984; Panyiotopoulos et al.; 1994), pois protocolos formais não estudaram esse aspecto, e há ainda grupos que recomendam a suspensão tardia e lenta das DAEs em pacientes assintomáticos por vários anos (Oller-Daurella et al., 1976).

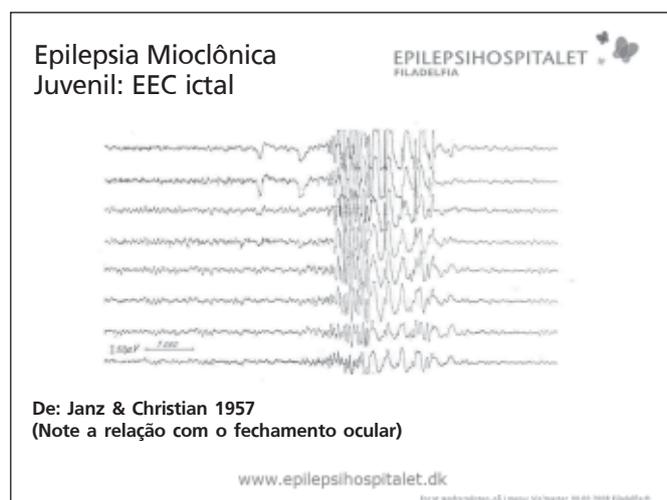
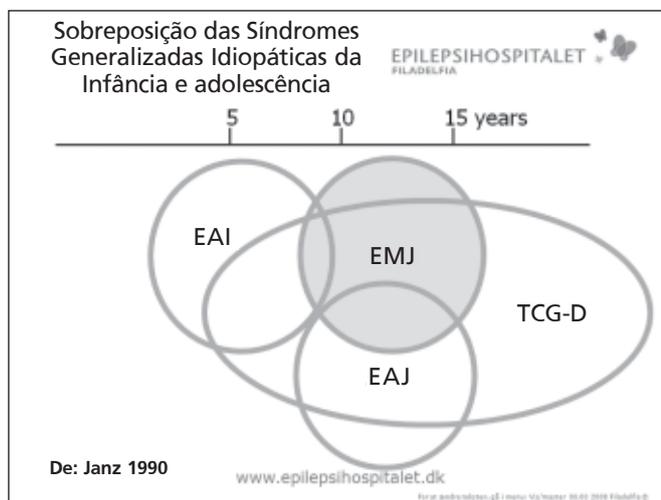


FIGURA 2. EEG mostrando o aparecimento de paroxismos de complexos espícula-onda após fechamento ocular.

FIGURA 3. Esquema de Janz (1990) mostrando a sobreposição das síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas.

EAI: epilepsia ausência da infância; EAJ: epilepsia ausência da juventude; EMJ: epilepsia mioclônica juvenil; TCG-D: epilepsia com crises TCGs do despertar.



A recorrência com a descontinuação das DAEs na EMJ pode apresentar as seguintes causas: seleção de casos mais difíceis ou de pacientes que não estavam realmente livres de crises, pois apresentavam crises de ausência e mioclonias não relatadas ou diagnosticadas, assim como formas reflexas não identificadas, e ainda falta de adesão ao adequado estilo de vida.

Portanto, a EMJ é uma síndrome da puberdade incluída nas epilepsias idiopáticas generalizadas, caracterizada por crises mioclônicas, TCG e ausências, por vezes pouco diagnosticada, apresentando, no EEG, paroxismos bilaterais e síncronos de poliespículas e ondas lentas e boa resposta à terapêutica medicamentosa; o tratamento de longo prazo pode estar limitado a um pequeno número de pacientes.

O que há novo na EMJ? Três aspectos estão sendo estudados recentemente: os traços epilépticos reflexos, alterações neuropsicológicas e achados focais funcionais e anatômicos, que promovem novas considerações nosológicas e investigações.

Traços epilépticos reflexos na epilepsia mioclônica juvenil

Os traços epilépticos reflexos na EMJ consistem em fotossensibilidade presente em 40% a 50% dos pacientes, especialmente em mulheres, sensibilidade ao fechamento ocular visto em torno de 5%, indução por praxia, verificada em cerca de 50% (Matsuoka et al., 2000), e mioclonias periorais reflexas (30% a 35%). Algumas dessas manifestações reflexas podem sobrepor-se e poucos pacientes não apresentam nenhum traço reflexo.

O significado dos traços reflexos varia de acordo com a via envolvida. A fotossensibilidade, relacionada ao lobo occipital, possivelmente reflete alguma conexão com o córtex motor, assim como o aparecimento de descargas com o fechamento ocular, que geralmente se associa à presença de mioclonias palpebrais. A indução por praxias relaciona-se à provável alça reflexa no córtex sensoriomotor e à coordenação visuomotora. As mioclonias orofaciais reflexas, da mesma forma, refletem conexão com o sistema visuo-auditivo-motor. Todos esses traços reflexos indicam interações de redes funcionais e anatômicas cerebrais e são independentes entre si, provavelmente sendo causados por receptores ou canais iônicos disfuncionais geneticamente determinados em uma dada área. A genética da EMJ foi pouco revelada, havendo certamente um modo de herança poligênico. Dados conflitantes de diversos grupos podem ser promovidos por endofenótipos negligenciados, como os traços reflexos.

Alterações neuropsicológicas

O estudo das funções frontais na EMJ tem mostrado que a atenção encontra-se discretamente diminuída, há anormalidades nas funções executivas e na memória prospectiva. Dessa forma, questiona-se se a EMJ não é uma forma de epilepsia frontal. A memória prospectiva relaciona-se ao que o indivíduo “deve fazer” e à intenção da ação, utilizando como base o componente retrospectivo da memória, ou seja, é o processo e a habilidade requerida para realizar uma intenção previamente planejada (Neisser, 1982). Como mencionado no trabalho de Janz e Christian (1957), “eles prometem mais do que cumprem... eles reafirmam que aderem às regras, mas perdem suas consultas com seu médico e não tem adesão ao tratamento medicamentoso”. Segundo Kopp et al. (2005), a memória prospectiva em pacientes com EMJ pode estar comprometida, pois a intenção da execução está prejudicada, sendo o principal fator a dificuldade na mudança de tarefas, na flexibilidade mental e nas habilidades de planejamento.

Achados focais funcionais e anatômicos

Em 1984, Meencke e Janz descreveram alterações neuropatológicas em oito pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas, e dois tinham EMJ, que consistia em microdisgenesias neocorticais (maioria na região frontal). Trabalhos posteriores demonstraram alterações frontais na EMJ, utilizando ressonância nuclear magnética funcional e EEG (RNMF-EEG) (Salek-Haddadi et al., 2003; Hamandi K et al., 2006), assim como anormalidades na tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Koepp e Duncan, 2000), tais como aumento global da ligação dos receptores de GABA_A, especialmente no córtex dorsolateral pré-frontal, e aumento global da ligação de flumazenil, principalmente na região dorsolateral pré-frontal, mas também no córtex parieto-occipital (Koepp e Duncan, 2000). Estudos de RNM quantitativa também mostraram aumento da densidade da substância cinzenta da região frontal em pacientes com EMJ (Woerman et al., 1998, 1999) (Tabela 1) (Figuras 4 a 6).

Também se descreveram anormalidades nas regiões cerebrais posteriores de pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas na série de Chalfont, que mostrou desativação na RNMF-EEG em sete de 12 pacientes estudados; já a série canadense constatou alterações multirregionais e nas regiões posteriores em 11 de 15 casos (Aghakhani et al., 2004) (Figuras 7 e 8).

TABELA 1. Diagnóstico funcional: achados locais nas Síndrome Epilépticas Generalizadas

	Tálamo	Frontal	Parieto-occipital
PET	↑rCBF	↑FMZ dorso-lateral prefrontal	↑FMZ temporo-parieto-occipital cíngulo posterior
EEG-fMRI(BOLD)	↑ > ↓	↑ < ↓	↑ > ↓ (10/15) cíngulo posterior
RNM quantitativa	Volume normal	↑densidade substância cinzenta	Occipital: ↑ densidade substância cinzenta
Espectroscopia	↓ NAA	↓ NAA ↑ GLX ↔ GABA	Occipital: GABA, GLX ↑densidade substância cinzenta

FIGURA 4 – Alterações observadas na ressonância magnética funcional com EEG acoplado em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil.

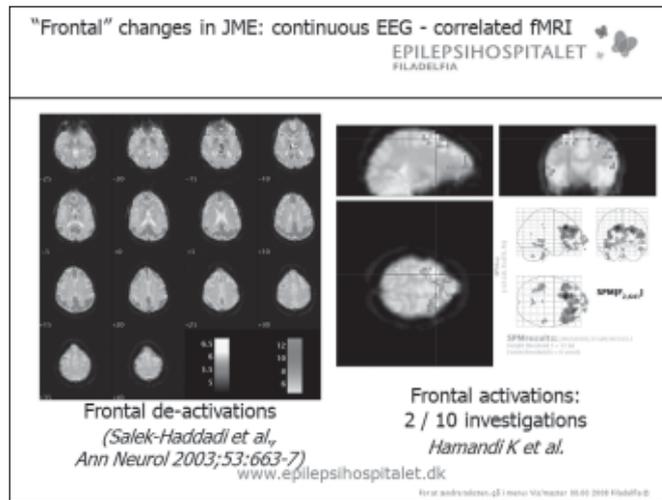


FIGURA 5 – Alterações observadas na tomografia por emissão de pósitrons (PET) em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil.

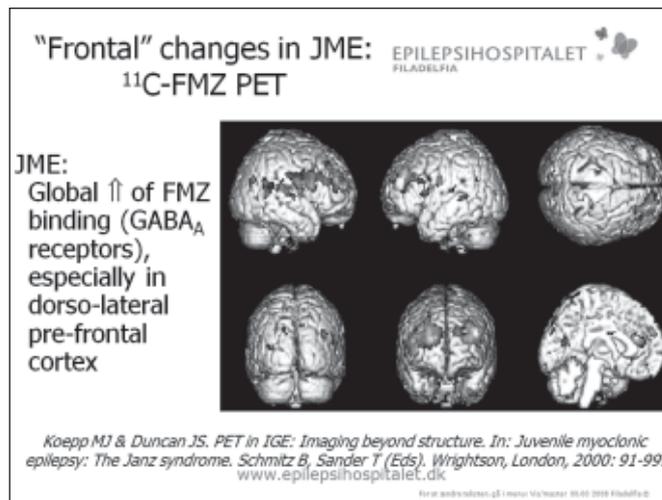
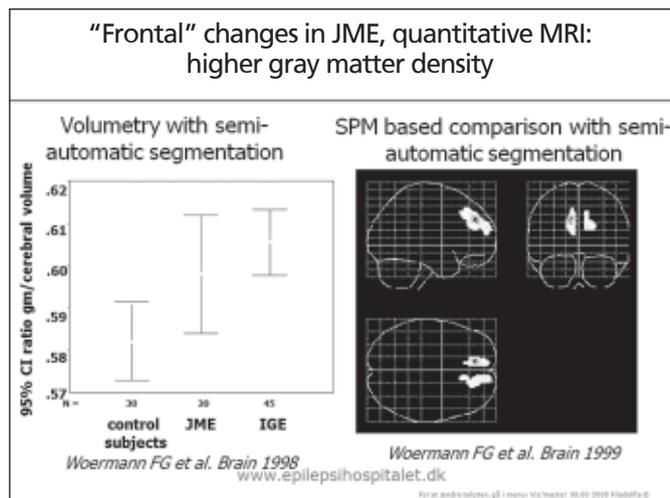


FIGURA 6 – Alterações observadas na ressonância magnética nuclear quantitativa em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil.



A perspectiva nosológica atual comporta as seguintes observações: todos os novos achados na EMJ e em outras epilepsias generalizadas sugerem a existência de redes ictogênicas funcionais e anatômicas, que podem ser consideradas subsistemas dentro do sistema nervoso central; dessa forma, o conceito de “epilepsias de sistemas” deve substituir o conceito antigo

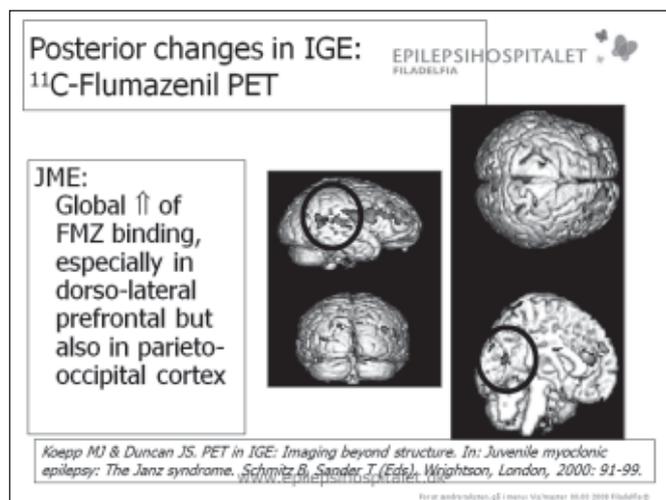


FIGURA 7 – Alterações posteriores observadas na tomografia por emissão de pósitrons (PET) em pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas.

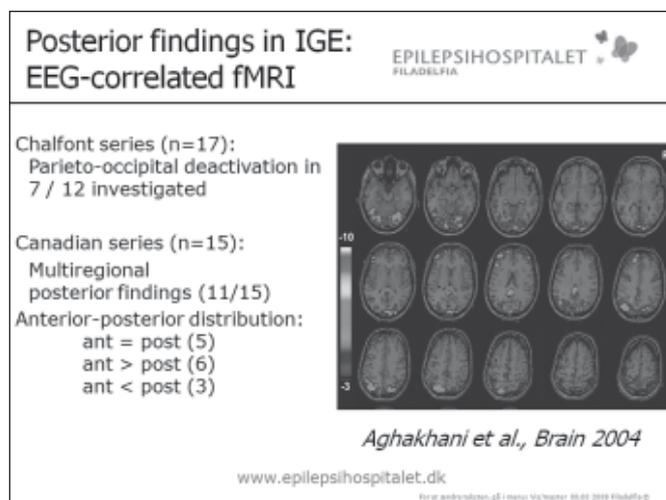


FIGURA 8 – Alterações posteriores observadas na ressonância magnética funcional com EEG acoplado em pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas.

de “epilepsias generalizadas” (Capovilla et al., 2009) e tais síndromes não são fundamentalmente diferentes das epilepsias idiopáticas relacionadas à localização das epilepsias focais sintomáticas.

Uma nova direção na pesquisa sobre a EMJ é a melhora da caracterização fenotípica dos pacientes com EMJ, a fim de incluir endofenótipos na análise genética, além do estudo da relação dos aspectos anatômicos e funcionais (RMf, PET) às redes epiléticas reflexas. O primeiro passo é estudar a distribuição do receptor de GABA_A nos pacientes fotossensíveis, com o intuito de definir as redes funcionais e anatômicas envolvidas nos subtipos de EMJ.

Referências

1. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Bénar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2004;127(Pt 5):1127-44.
2. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984;34(3):285-94.
3. Genton P, Roger J, Guerrini R, Medina MT, Bureau M, Dravet C, et al. History and classification of “myoclonic” epilepsies: from seizures to syndromes to diseases. *Adv Neurol*. 2005;95:1-14. Review.
4. Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H, Liston A, Friston K, Fish DR, et al. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage*. 2006 15;31(4):1700-10.

5. Herpin T. Des Accès Incomplets d'Épilepsie. Paris: Bailière, 1867.
6. Janz D, Christian W. Impulsiv-petit mal. Dtsch Z Nervenheilk. 1957;176:346-86.
7. Janz D, Kern A, Mössinger HJ, Puhlmann U. Relapse prognosis following reduction of drugs in epilepsy treatment. Nervenarzt. 1983;54(10):525-9.
8. Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS. Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an [11C]flumazenil positron emission tomography study. Epilepsia. 1997;38(10):1089-97.
9. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. Brain. 2000;123 (Pt 2):318-30.
10. Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. Epilepsia. 1984;25(1):8-21.
11. Oller DL. Border line between the "petit mal" and the Lennox-Gastaut syndrome. Rev Esp Otoneurooftalmol Neurocir. 1976;34(197):27-44.
12. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. Epilepsia. 1994;35(2):285-96.
13. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. Epilepsia. 2005;46(Suppl 9):1-6.
14. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, Friston KJ, Duncan JS, Fish DR. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. Ann Neurol. 2003 May;53(5):663-7.
15. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. Brain. 1998;121(Pt 9):1661-7.
16. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. Brain. 1999;122(Pt 11):2101-8.
17. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005;105(11):63-4.

TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS PEDIÁTRICAS

EPILEPSIA E CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO

JADERSON COSTA DA COSTA

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, Brasil



O cérebro em desenvolvimento é particularmente diferente, aumentando a responsabilidade do neurologista na prescrição medicamentosa a crianças assim como gestantes. Crianças e lactentes constituem um grupo especial, com várias peculiaridades, havendo maior risco no tratamento desses pacientes. O cérebro imaturo é mais susceptível a crises, especialmente na primeira década (Annegers et al., 1995; Hauser et al., 1983). A epilepsia é o reflexo do desenvolvimento cerebral anormal, refletindo alterações anatômicas e fisiológicas do córtex cerebral em desenvolvimento, em que ocorrem intensa sinaptogênese e reorganização sináptica, mielinização e perda celular com neurogênese.

Por que o sistema nervoso central imaturo é tão vulnerável à epilepsia? No indivíduo com epilepsia, há atraso na maturação das sinapses inibitórias (gabaérgicas) e maturação precoce das sinapses excitatórias (relacionadas a neurotransmissores ionotrópicos, N-metil-D-aspartato [NMDA], ácido aminometilfosfônico [AMPA] e kainato). Salienta-se, ainda, que o neurotransmissor GABA é excitatório nas fases iniciais do desenvolvimento, havendo também alterações no gradiente do íon cloreto nessa fase.

A fundamental importância do tema consiste no fato da alta prevalência da epilepsia na primeira e segunda décadas de vida, sendo por isso muito importante a intervenção precoce e adequada.

Cenário clínico e tratamento

Estima-se que 60% dos pacientes apresentem controle de suas crises epilépticas com fármacos antiepilépticos (FAEs). Em trabalho de 2002, Brodie e Kwan estudaram 525 pacientes (470 sem tratamento prévio), observando que 47% ficaram sem crises com a primeira monoterapia com FAE e ainda somente 13% dos pacientes apresentaram controle das crises após a segunda monoterapia. Quarenta por cento dos pacientes, considerados de difícil controle, receberam uma terceira monoterapia, e 99% destes ainda não tiveram suas crises controladas nessa situação (Kwan e Brodie, 2000).

Epilepsias de fácil e difícil tratamentos

Todo especialista em epilepsia deve começar a estudar as síndromes epilépticas da infância. As síndromes epilépticas também refletem o grau de maturação do cérebro infantil. Há uma dicotomia entre as síndromes epilépticas de fácil e as de difícil controle. Especialmente nesse último grupo, devem-se balancear a presença de eventos adversos, como sedação e

controle das crises. A classificação das crises é difícil em crianças pequenas e lactentes, assim como nos recém-nascidos. A classificação da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) divide as síndromes de acordo com a etiologia, em idiopáticas, criptogênicas e sintomáticas.

As síndromes epiléticas idiopáticas, com início relacionado à idade, geralmente de melhor controle clínico, apresentam exame neurológico normal, sem déficit intelectual, presença de história familiar para epilepsia; as crises geralmente se iniciam após os 18 meses (exceto formas benignas do lactente), são especialmente noturnas e de curta duração, às vezes podendo ser muito frequentes, ocorrendo em salvas principalmente no lactente; não há lesão estrutural, não são comuns crises tônicas ou atônicas, nem estado pós-crítico prolongado e há remissão na adolescência; o eletroencefalograma (EEG) interictal mostra atividade de base bem organizada, descargas ativadas especialmente pelo sono, podendo ser normal no lactente; o registro ictal é de difícil obtenção e, quando realizado, confirma o local de origem dessas descargas.

A epilepsia parcial benigna do lactente compreende a epilepsia com crises parciais complexas (síndrome de Watanabe), a epilepsia benigna do lactente com crises secundariamente generalizadas e as crises familiares benignas do lactente. A síndrome de Watanabe apresenta crises com fixação do olhar, desvios cefálico e dos olhos, clonias, que em geral ocorrem em salvas de início entre 3 e 20 meses de idade, com história familiar de crises febris e afebris. O EEG interictal é normal e o ictal mostra geralmente descargas nas áreas occipitais, temporais ou centrais. A epilepsia parcial benigna do lactente com crises secundariamente generalizadas apresenta crises iniciadas entre 3 e 20 meses de idade, com história familiar de crises febris e afebris, crises parciais complexas, sempre com generalização secundária, ou seja, crise tônico-clônico generalizada (TCG). O EEG interictal é normal e o ictal mostra paroxismos nas áreas central, occipital ou parietal com generalização.

As síndromes epiléticas focais que ocorrem em pré-escolares e escolares compreendem as seguintes entidades: epilepsia parcial benigna da infância com paroxismos centrotemporais, epilepsia parcial benigna com paroxismos occipitais, epilepsia do lobo frontal autossômica dominante noturna (observada principalmente no adulto, podendo ocorrer na infância) e epilepsia com potencial gigante.

A epilepsia parcial benigna com paroxismos centrotemporais tem como sinônimas epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais, epilepsia rolândica, epilepsia silviana, epilepsia rulândica e crises centrogirais benignas da infância. Essa entidade corresponde a dois terços das epilepsias da infância, inicia-se entre 3 e 13 anos, com pico dos 9 aos 10 anos; observam-se, em no nosso meio, dois picos, o primeiro dos 4 aos 5 anos, e o segundo dos 9 aos 10 anos; 20% dos pacientes apresentam uma única crise, e os demais mais de uma, podendo ser frequentes em 10% a 20% dos casos; a persistência ou frequência das descargas não tem valor prognóstico; há relatos de associação com alterações na região cromossômica 15q14 (Neubauer et al., 1998). As crises são principalmente orofaciais, com ou sem generalização, ocorrem durante o sono (75%) e envolvem a musculatura hemifacial orofaringolaríngea, frequentemente com sintomas sensoriais nas mesmas regiões que antecedem, acompanham ou seguem a manifestação motora. Também há hipersalivação e incapacidade para falar em razão da imobilidade da língua (anartria). Esses sintomas correspondem à atividade ictal na representação motora e sensorial da face representada pelo homúnculo de Penfield.

A epilepsia com paroxismos occipitais de início precoce apresenta crises entre as idades de 1 a 12 anos, com pico ao redor dos 5 anos; em um terço dos casos ocorre apenas uma crise e em menos de 10% há mais de 10 crises; a remissão ocorre após um a dois anos; as crises são frequentemente noturnas e de longa duração (10 a 30 minutos), ocorrem desvio tônico dos

olhos, vômitos ictais seguidos por crises parciais ou TCG, fenômenos vegetativos (palidez, sudorese, cianose); cefaleia pode ocorrer tanto na fase inicial quanto no período pós-ictal. O EEG mostra descargas occipitais, nem sempre bloqueadas pela abertura dos olhos, que são ativadas pelo sono.

As síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas compreendem convulsões familiares benignas, convulsão neonatal benigna, epilepsia mioclônica benigna do lactente, epilepsia ausência da infância, epilepsia ausência da juventude, epilepsia mioclônica juvenil e epilepsia com crises tonico-clônicas do despertar.

As síndromes sintomáticas focais incluem as epilepsias focais associadas a lesões, como esclerose mesial temporal e as formas de epilepsias focais neocorticais (temporal lateral e extratemporal), e dependendo da área comprometida, podem apresentar sinais focais ao exame neurológico, assim como déficit intelectual. As epilepsias focais apresentam crises parciais simples ou complexas, que podem ser refratárias desde o início do quadro ou progredir para essa condição. Crianças com idade inferior a 5 anos podem apresentar como fenômeno ictal abertura das pálpebras, olhar fixo, crises clônicas ou tônicas; em lactentes, por vezes se observa apenas a abertura dos olhos. A epilepsia temporal mesial em crianças, apesar de ser mais rara do que no adulto, cursa com crises focais simples, com sintomas subjetivos, como sensação epigástrica ascendente. Antecedentes patológicos são muitas vezes encontrados como crises febris complicadas, especialmente na esclerose mesial temporal, e ainda infecção do sistema nervoso central, encefalopatia hipoxico-isquêmica etc. As síndromes hemisféricas cursam com epilepsia refratária e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor.

As epilepsias generalizadas sintomáticas ou criptogênicas compreendem as síndromes de West, de Lennox-Gastaut, de Doose, a epilepsia com ausências mioclônicas, a epilepsia mioclônica precoce, a encefalopatia epiléptica com surto supressão, as epilepsias mioclônicas progressivas etc.

As síndromes indeterminadas incluem as crises do recém-nascido, a epilepsia mioclônica grave, a epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono lento e a síndrome de Landau-Kleffner. As síndromes especiais englobam as malformações cerebrais, como a síndrome de Aicardi, lisencefalia, paquigiria, facomatoses, hemimegalencefalia etc. As situações especiais compreendem as crises febris e as isoladas (Pellock, 1994).

O diagnóstico das epilepsias leva em consideração os aspectos clínicos do EEG e dos exames de imagem (ressonância nuclear magnética). Ao se realizar o prognóstico, deve-se valorizar todas as esferas diagnósticas, aspectos clínicos do EEG, a etiologia e a resposta ao tratamento.

Tratamento clínico

O tratamento divide-se em clínico e cirúrgico, sendo o primeiro dividido em farmacológico e não farmacológico (dieta cetogênica e imunoterapia).

O tratamento farmacológico deve levar em consideração os seguintes fatores: idade e sexo do paciente, tipo de síndrome e subsíndrome, repercussão funcional da epilepsia, presença de comorbidades, custo do tratamento, eficácia, farmacocinética e segurança do fármaco antiepiléptico (FAE) e, ainda, a facilidade de uso. Tais fatores surgiram após o conhecimento de novos FAEs, culminando com maior exigência em relação ao tratamento, tentando-se minimizar os eventos adversos.

O manejo do uso de FAEs na infância leva em consideração vários aspectos, entre eles o grau de maturação cerebral que pode interferir na resposta ao tratamento e também fatores farmacológicos idade-dependentes, como a farmacocinética e as vias de metabolização dos FAEs. A escolha do tratamento deve avaliar criteriosamente a relação risco/benefício de um

determinado FAE, considerando-se a eficácia, tolerabilidade e segurança. Os princípios gerais são a monoterapia, a utilização de maiores intervalos entre as doses e doses mínimas necessárias.

As crises das síndromes idiopáticas geralmente são de manejo terapêutico mais fácil. Às vezes, o controle pode não ser tão rápido, devendo-se utilizar mono ou duoterapia medicamentosa.

O tratamento das crises epiléticas focais pode ser feito com os seguintes FAEs: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina e valproato de sódio.

A epilepsia parcial benigna do lactente com crises parciais complexas (síndrome de Watanabe) geralmente não requer tratamento; quando as crises são frequentes, o tratamento é iniciado, utilizando-se carbamazepina, fenobarbital ou valproato por um a dois anos. Quando as crises apresentam generalização secundária, o tratamento é mais prolongado que na forma anterior, por dois a três anos, sendo indicados carbamazepina ou fenobarbital.

A decisão de tratar a epilepsia benigna da infância com paroxismos centrotemporais deve levar em conta a frequência das crises e as características emocionais do paciente e da família. Não há evidências de que crianças não tratadas tenham pior prognóstico e quando se opta pelo tratamento, deve-se utilizar FAEs com baixo potencial de efeitos adversos, nas doses mínimas necessárias, na menor frequência de administração possível, como a carbamazepina e oxcarbazepina, por um a dois anos ou até a adolescência. O tratamento da epilepsia occipital é semelhante à forma anterior, devendo-se utilizar FAE por um a dois anos.

O tratamento das crises generalizadas consiste na utilização de valproato de sódio, benzodiazepínicos, lamotrigina e topiramato; a etossuximida é utilizada em crises de ausência. Apesar de algumas recomendações, não há trabalhos controlados em relação ao melhor FAE nas epilepsias generalizadas (Camfield e Camfield, 2005).

Estudos controlados no tratamento das síndromes generalizadas são raros na infância, geralmente se observando relatos de casos. Não há nenhum estudo duplo-cego com poder estatístico para estabelecer a equivalência do valproato de sódio e da etossuximida no tratamento das ausências na criança; etossuximida parece não ter eficácia em crises TCGs e um estudo aberto sugeriu eficácia semelhante da lamotrigina e do valproato. Não há nenhum ensaio clínico específico para avaliar tratamento na ausência juvenil, na epilepsia mioclônica juvenil e em outras epilepsias generalizadas idiopáticas. Valproato de sódio tem sido o FAE de escolha (efeitos adversos como aumento de peso, risco de alterações hormonais e fetais); pode-se utilizar o topiramato (riscos de efeitos cognitivos) e a lamotrigina (risco de piora de crises mioclônicas em algumas formas de epilepsias generalizadas idiopáticas).

Observam-se poucos estudos randomizados em crianças. Na epilepsia parcial benigna da infância com paroxismos centrotemporais, há apenas dois estudos em monoterapia com o sultiam e a gabapentina, e quatro na síndrome de West com monoterapia com vigabatrina. Vigeveno e Cilio (1997) realizaram estudo prospectivo randomizado com vigabatrina e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para espasmos infantis e observaram respostas terapêuticas diferentes em relação à etiologia: em casos de malformações e esclerose tuberosa, a vigabatrina foi superior ao ACTH e, na encefalopatia hipóxico-isquêmica, ACTH foi superior à vigabatrina; nas formas criptogênicas, ambos os FAEs tiveram eficácia semelhante.

O tratamento da epilepsia na infância não deve limitar-se ao controle das crises, pois outros fatores são importantes, como a qualidade de vida e efeitos sobre cognição, aprendizagem e comportamento. Os efeitos cognitivos são pouco estudados em crianças e adolescentes. Os fármacos mais antigos têm maior efeito na cognição, como o fenobarbital, que também pode promover alteração do comportamento; FAEs mais recentes apresentam menor frequência de efeitos cognitivos, com exceção do topiramato, que pode ser contornado com a menor velocidade de introdução. A epilepsia pode ser eventualmente agravada pela

terapêutica, como as crises generalizadas exacerbadas após o uso de carbamazepina, fenitoína, vigabatrina etc. (Bourgeois, 2002).

A etiologia das alterações cognitivas é diversificada, dependendo de grupos de variáveis, funcionais (medicação, atividades epileptiformes interictal, ictal e pós-ictal) e estruturais fixas (presença de lesão, tumor, distúrbio do desenvolvimento cortical, esclerose mesial etc.), e ainda da realização ou não de procedimento cirúrgico. São vários fatores, além do fármaco, que podem piorar os aspectos clínicos, como a deficiência intelectual, que pode ser um fator limitante quando estiver associada, assim como a depressão, ansiedade e problemas de ordem social (mitos e tabus).

Epilepsia de difícil controle e tratamento cirúrgico

Sempre se deve reavaliar a real refratariedade das crises, impondo-se o diagnóstico diferencial com a pseudorrefratariedade. Deve-se fazer também o diagnóstico diferencial com os eventos de natureza não epiléptica, como a síndrome do QT longo, em que ocorrem episódios recorrentes de perda da consciência. Aproximadamente 30% das epilepsias são resistentes ao tratamento medicamentoso. O percentual livre de crises é menor nas síndromes epiléticas generalizadas sintomáticas e criptogênicas, como as síndromes de West e Lennox-Gastaut, desenvolvendo-se encefalopatia epilética na maioria desses casos, que pode ser agravada pela medicação e estagnação do desenvolvimento.

O termo epilepsias catastróficas da infância, introduzido por Shields em 1990, é desencorajado pela ILAE, pois é de difícil aceitação pelas famílias. Nessas formas ocorrem crises extremamente frequentes, em geral diárias e refratárias ao tratamento. Há deterioração neurocomportamental e, na maioria das vezes, estagnação do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Nesse grupo, há formas potencialmente cirúrgicas que devem ser investigadas, como a encefalite crônica de Rasmussen, distúrbios do desenvolvimento cortical como as displasias e a síndrome de Sturge-Weber. Nas epilepsias de difícil controle, vários fatores estão envolvidos, entre eles os de natureza genética, estrutural, eletrofisiológica e evolutiva. O objetivo do controle das crises epiléticas nesses casos, se não houver risco farmacológico, é reduzir as faltas escolares, melhorar a autoestima e promover menor comprometimento psicossocial.

Em 1997, Asarnow et al. descreveram 24 crianças com espasmos infantis submetidas à ressecção focal, com avaliação do DNPM por meio da escala de Vineland, duas semanas antes e dois anos após a cirurgia, observando aumento nos escores de comunicação, atividades da vida diária, sociabilização e do comportamento adaptativo.

Considerações finais

Portanto, deve-se salientar que há dois grupos de epilepsias na infância, as que cursam com crises de fácil controle medicamentoso e as de difícil controle. É extremamente necessário o equilíbrio entre o uso de fármacos e o grau de comprometimento clínico concomitante, que pode tornar-se um fator prejudicial ao desenvolvimento cognitivo, sobreposto a vários fatores, como a presença de descargas interictais, problemas sociais e psicossociais.

Referências

1. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Secular trends and birth cohort effects in unprovoked seizures: Rochester, Minnesota 1935-1984. *Epilepsia*. 1995;36(6):575-9.

2. Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, Elliott T, Cynn V, Shields WD, et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(7):430-40.
3. Bourgeois BF. Reducing overtreatment. *Epilepsy Res*. 2002;52(1):53-60. Review.
4. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(8 Suppl 5):S2-8.
5. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 (Suppl 9):112-6. Review.
6. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1983;61:267-94. Review.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
8. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kämpfer F, Lässker U, Schwabe G, et al. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology*. 1998;51(6):1608-12.
9. Pellock JM. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia*. 1994;35 (Suppl 4):S11-8. Review.
10. Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2000;41 (Suppl 2):S2-6. Review.
11. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38(12):1270-4.