



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Epilepsia associada a PCDH19 (*PCDH19 Clustering Epilepsy*): a propósito de um caso clínico

Beatriz Filipa Velosa Serrão

Orientado por:

Dr^a Sofia Quintas

JUNHO'2024

Resumo

A epilepsia associada a PCDH19 (*PCDH19 Clustering Epilepsy*) corresponde a uma encefalopatia epiléptica rara, caracterizada por surtos de crises epilépticas com e sem febre. Esta síndrome manifesta-se tipicamente nos primeiros três anos de vida, e geralmente é acompanhada de alterações cognitivas e comorbilidades psiquiátricas.

Apesar de esta encefalopatia ter sido descrita pela primeira vez em 1971 e a sua base genética identificada em 2008, só recentemente foi reconhecida como uma entidade própria pela *International League Against Epilepsies (ILAE)*, sendo por muito tempo considerada uma síndrome *Dravet-like*. Esta mudança de paradigma ocorreu graças ao reconhecimento da importância da classificação etiológica das síndromes epilépticas, uma vez que a sua etiologia é um fator determinante para definir o tratamento e o prognóstico dos doentes. De igual forma, apesar do amplo espectro fenotípico da epilepsia associada a PCDH19 ter vindo a ser extensivamente estudado nos últimos anos, esta doença continua a ser uma entidade pouco conhecida.

Como tal, de forma a alertar para a importância do diagnóstico genético, permitir um tratamento e aconselhamento genético mais adequado destes doentes, bem como contribuir para a pesquisa de novos tratamentos, far-se-á uma descrição de um caso clínico, bem como uma revisão da literatura mais recente sobre a epilepsia associada a PCDH19.

Palavras-chave: Epilepsia; PCDH19; Protocaderina 19; Encefalopatia epiléptica;

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados”

Abstract

PCDH19 clustering epilepsy is a rare epileptic encephalopathy characterized by clusters of febrile and afebrile epileptic seizures. This disease usually manifests in the first three years of life and in most cases is accompanied by cognitive changes and psychiatric comorbidities.

Although this encephalopathy was first described in 1971 and its genetic basis identified in 2008, it was only recently recognized as an entity of its own by the International League Against Epilepsies (ILAE), having been considered a Dravet-like syndrome for a long time. This paradigm shift came about due to the recognition of the importance of the etiological classification of epileptic syndromes, since its etiology is a determining factor in defining treatment and prognosis of patients. Similarly, although the broad phenotypic spectrum of PCDH19 clustering epilepsy has been extensively studied in recent years, this disease remains an unknown entity for most physicians.

Therefore, to raise awareness of the importance of genetic diagnosis, allow for more appropriate treatment and genetic counseling for these patients, as well as contribute to the research of new treatments, a description of a clinical case will be carried out, as well as a review of the most recent literature on PCDH19 clustering epilepsy.

Keywords: Epilepsy; PCDH19; Protocadherin 19; Epileptic encephalopathy;

“The final work is the sole responsibility of the author, and FMUL does not have any responsibility for the contents presented in it”

Índice

Introdução.....	5
Material e Métodos.....	7
Caso Clínico	8
Discussão.....	11
Conclusão.....	26
Bibliografia	28

Introdução

As encefalopatias epiléticas correspondem a um grupo raro de doenças nas quais a atividade epilética frequente interfere com o normal neurodesenvolvimento, o que resulta em distúrbios cognitivos, comportamentais e motores superiores ao expectável para a patologia subjacente (Jain et al., 2013). O conceito de encefalopatia epilética de desenvolvimento (EED) é atualmente considerado o termo mais apropriado para designar uma encefalopatia epilética genética. Assim sendo, as encefalopatias epiléticas de desenvolvimento correspondem a um grupo de doenças onde as alterações do desenvolvimento estão relacionadas tanto com a etiologia subjacente da epilepsia (independentemente da atividade epileptiforme), bem como com a atividade epilética (Zuberi et al., 2022). A etiologia de base é muito diversa, mas de forma geral são epilepsias de início precoce e prognóstico cognitivo reservado. O papel da atividade epilética nas alterações do neurodesenvolvimento é variável em cada indivíduo, e a extensão nas quais estas alterações podem ser reversíveis é incerta (Cross & Guerrini, 2013).

A epilepsia associada a PCDH19 (*PCDH19 clustering epilepsy*) é uma encefalopatia epilética de desenvolvimento rara, que se caracteriza por uma epilepsia refratária ao tratamento. Esta encefalopatia manifesta-se sob a forma de surtos de crises epiléticas com e sem febre, com início geralmente nos primeiros três anos de vida. A maioria destes indivíduos apresenta também uma perturbação do desenvolvimento intelectual e comorbilidades psiquiátricas.

Esta síndrome epilética, previamente conhecida como epilepsia restrita ao sexo feminino com perturbação do desenvolvimento intelectual, foi descrita pela primeira vez em 1971, por Juberg e Hellman, numa família em que eram exclusivamente afetados indivíduos do sexo feminino. Apenas em 2008 foi identificado o gene PCDH19, localizado no cromossoma X, como o gene responsável por esta síndrome. Contudo, ao contrário do que se pensou por muitos anos, esta doença não é exclusiva do sexo feminino, isto é, os homens também podem ser afetados.

Com o desenvolvimento de técnicas de sequenciação de nova geração, o número de casos diagnosticados de epilepsia associada a PCDH19 tem aumentado desde 2008. Atualmente, a protocaderina 19 é considerada uma das seis causas genéticas mais

comuns de epilepsia (Symonds & McTague, 2020). Estes avanços também motivaram a *International League Against Epilepsies (ILAE)* a definir, na sua última classificação, a epilepsia associada a PCDH19 como uma síndrome epiléptica de etiologia específica e a enfatizar a importância do diagnóstico genético (Zuberi et al., 2022).

Por outro lado, o aumento do número de crianças com epilepsia associada a PCDH19 tem motivado a realização de vários estudos nos últimos anos, no sentido de compreender o amplo espectro fenotípico desta encefalopatia. Apesar de tudo, esta doença continua a ser uma entidade pouco conhecida. Torna-se assim imperativo alertar os profissionais de saúde para esta síndrome, de forma a intervir numa fase inicial do desenvolvimento das crianças e abordar as diferentes comorbilidades associadas a esta doença, bem como definir quais as intervenções sociais, educacionais e ambientais adequadas.

Pretende-se, então, com este trabalho, fazer uma revisão do conhecimento científico atual sobre a epilepsia associada a PCDH19, e, sobretudo, através da descrição e análise de um caso clínico, frisar a importância do diagnóstico genético e as suas implicações na terapêutica, prognóstico e aconselhamento familiar destes doentes.

Material e Métodos

Foram consultados os registos médicos da paciente em questão com o intuito de obter informação clínica. Foi obtido o consentimento escrito de ambos os pais. Realizou-se ainda uma breve revisão da literatura, com recurso à base de dados do PubMed. Os termos chave MeSH utilizados foram “pcdh 19” OR “pcdh 19 epilepsy”. Privilegiou-se meta-análises, revisões sistemáticas e revisões narrativas. A informação sobre o gene PCDH19 foi cruzada com a pesquisa na base de dados universal *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM). Foram ainda incluídos outros artigos e *guidelines* por serem considerados relevantes.

Caso Clínico

A.S., dezoito anos, sexo feminino, caucasiana, acompanhada no Hospital de Santa Maria por epilepsia refratária, perturbação do desenvolvimento intelectual moderada, comportamento opositor e desatenção. É filha única de pais não consanguíneos e saudáveis. Nasceu por parto eutócico às 37 semanas e 3 dias, com peso à nascença de 2710 g, comprimento de 47 cm e perímetro cefálico de 32 cm. O Índice de Apgar foi de 10/10. A gravidez foi vigiada e sem intercorrências. O período neonatal decorreu sem intercorrências. Não há antecedentes familiares de relevo. É de referir um atraso global do desenvolvimento psicomotor notado desde a infância, presente antes da primeira manifestação da epilepsia.

Aos 8 meses de idade recorreu, pela primeira vez, ao serviço de urgência por apresentar, num período de 12h, múltiplas crises epiléticas focais motoras com perturbação da consciência, caracterizadas por desvio cefálico e ocular para a direita e postura tónica bilateral. Cada crise teve uma duração individual de cerca de dez segundos e ocorreram em série, com intervalos de cerca de um minuto. Não havia história de febre ou traumatismo crânio-encefálico recente. O exame objetivo (incluindo o neurológico) era normal. Foi realizada uma ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) que não mostrou alterações. O eletroencefalograma (EEG) interictal revelou atividade paroxística temporal esquerda. Durante o internamento iniciou terapêutica com fenitoína e fenobarbital, com resposta parcial, pelo que foi adicionado carbamazepina e piridoxina. Foi assumido o diagnóstico de epilepsia temporal e a lactente teve alta clínica após 48h sem crises epiléticas.

Durante os primeiros três anos de vida, a A.S. teve mais quatro internamentos. Aos 9 meses por um quadro semelhante ao que motivou o primeiro internamento, na sequência da retirada do fenobarbital na semana anterior. Aos 11 e 14 meses por múltiplas crises generalizadas motoras tónico-clónicas, as primeiras no contexto de uma doença febril e as segundas na sequência de uma queda com traumatismo crânio-encefálico *minor*. E ainda aos 34 meses por crises generalizadas motoras tónico-clónicas com febre e duração superior ao habitual. O vídeo-EEG de longa duração realizado aos 14 meses revelou atividade paroxística focal interictal, constituída por pequenas ondas abruptas e raras pontas, sobre a região posterior no hemisfério esquerdo. O rastreio dos

perfis metabólicos e a focagem isoelétrica da transferrina realizados aos 34 meses não mostraram alterações. A pesquisa de mutação do gene SCN1A, realizada na mesma altura, detetou a alteração IVS8-9_10delTT em heterozigotia no intrão 8 do gene SCN1A. O estudo dos pais mostrou que o pai era portador da mesma alteração, pelo que se concluiu que se tratava de polimorfismo raro sem significado clínico. Mais tarde foi realizada uma prova terapêutica com vitamina B6, sem qualquer tipo de resposta.

Aos 17 meses foi aplicada a Escala de Avaliação do Desenvolvimento de Griffiths, e os resultados mostraram que a criança apresentava uma idade mental de, aproximadamente, 12 meses, ao que correspondia um quociente geral de desenvolvimento de 70, abaixo do limite esperado para a sua idade cronológica. Esta escala voltou a ser aplicada aos 32 meses e verificou-se um quociente geral de desenvolvimento de 55.6, sendo a linguagem e a locomoção as áreas mais fracas. Após esta avaliação a criança iniciou um programa de intervenção precoce, e foi constatado, aos 41 meses, um quociente geral de 77.2, o que, comparativamente ao quociente da avaliação prévia, mostrou uma evolução global extremamente positiva. A A.S. manteve o programa de intervenção precoce e iniciou a terapia da fala.

Apesar da utilização de várias combinações de fármacos anti-crise epilética (FACE), incluindo o fenobarbital, vigabatrina, clonazepam, valproato de sódio, topiramato e clobazam, a A.S. continuou com crises. As crises epiléticas surgiam habitualmente no contexto de uma doença febril, e cada surto possuía uma duração total de cerca de 24 horas, com dezenas de crises epiléticas com duração individual de segundos. A semiologia das crises era variada, contudo o padrão mais habitual eram clonias do membro superior direito com extensão do membro superior contralateral, por vezes acompanhadas de palidez, gritos e expressão de medo. Relativamente ao perfil neuropsiquiátrico, era de destacar a presença de uma perturbação do desenvolvimento intelectual moderada, comportamento opositor e desatenção.

Aos 7 anos de idade a A.S. voltou a ser internada por múltiplas crises focais motoras com perturbação da consciência com evolução para tónico-clónica bilateral e intolerância da via oral. Teve alta medicada com valproato, clobazam e levetiracetam. Nesse mesmo ano, realizou uma análise de DNA genómico por aCGH que não identificou nenhuma deleção ou duplicação patológica. Foi feito também um estudo molecular do gene PCDH19, que revelou a presença, em heterozigotia, da variante p. Gly322Val

(c.965G>T) no exão 1 do gene PCDH19, tendo sido esta variante considerada patogénica. Foi assumido o diagnóstico de epilepsia associada a PCDH19. Procedeu-se ao estudo dos pais, e não foi encontrada qualquer alteração no gene PCDH19. O diagnóstico de A.S. teve impacto em toda a família, na medida em que mostrou aos pais que a doença da sua filha, embora rara, era conhecida pela comunidade médica. Acima de tudo, permitiu aos pais informarem-se e criar expectativas sobre como a sua filha poderia desenvolver-se, o que reduziu a ruminância dos pais sobre uma série de possíveis desfechos negativos.

Durante a infância e adolescência a A.S. beneficiou de intervenção em fisioterapia, terapia ocupacional, terapia da fala e educação especial. As crises epilépticas tornaram-se cada vez menos frequentes, com surtos com uma periodicidade de cerca de 3 meses em 3 meses, e, mais tarde, de cerca de duas a três vezes por ano. A adolescente teve mais dois internamentos por surtos de crises epilépticas, um aos 10 anos, com adição do stiripentol à terapêutica habitual e outro aos 11 anos, após cerca de 400 dias sem crises. A adolescente teve a menarca aos 11 anos, altura em que iniciou a toma de um contraceptivo oral. Após o último internamento foi titulada a dose do stiripentol, e a A.S. permaneceu sem crises quase três anos, até julho de 2020.

Atualmente a A.S. tem dezoito anos, e não tem crises epilépticas desde julho de 2020. A sua medicação habitual inclui clobazam, valproato de sódio e stiripentol. Ao exame físico, é de destacar a presença de escoliose e dismetria dos membros inferiores, com dificuldade na coordenação motora. A A.S. permanece numa escola de ensino especial e tem pouco autonomia nas atividades do dia a dia, com necessidade constante de supervisão de um adulto. Mantém um comportamentopositor e não proporcional à sua idade cronológica.

Discussão

Este caso clínico ilustra a evolução das características clínicas típicas da epilepsia associada a PCDH19, nomeadamente as crises epilépticas com apresentação em surtos, a perturbação do desenvolvimento intelectual e as comorbilidades psiquiátricas de um indivíduo do sexo feminino com uma mutação patogénica do gene PCDH19.

A epilepsia associada a PCDH19 ocorre devido a uma mutação no gene PCDH19, que se localiza no braço longo do cromossoma X, na região dois, banda dois e sub-banda um, Xq22.1. O gene PCDH19 é composto por 6 exões e codifica a protocaderina 19, que pertence às protocaderinas delta não agrupadas, um subgrupo da superfamília das caderinas (Kolc et al., 2019).

As protocaderinas são uma família constituída por mais de 70 moléculas de adesão celular e desempenham um papel crucial em vários processos biológicos, incluindo o desenvolvimento, organogénese e manutenção da integridade estrutural dos tecidos (Gecz & Thomas, 2020). A protocaderina 19 é uma proteína transmembranar expressa em diversos órgãos, mas principalmente no sistema nervoso central, em particular no sistema límbico e no córtex, tanto durante o desenvolvimento cerebral como na vida adulta (Gerosa et al., 2019). Tal como outras protocaderinas, esta desempenha um papel importante na interação e adesão célula-célula dependente de cálcio. A PCDH19 também parece apresentar um papel na maturação e migração neuronal através da ligação a recetores de ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA_A) e da regulação da expressão de recetores GABA_A à superfície (Bassani et al., 2018). Deste modo, a protocaderina 19 está envolvida em diversos processos relacionados com o neurodesenvolvimento, como a interação célula-célula dependente de cálcio, transmissão sináptica, migração neuronal, pelo que mutações no gene PCDH19 interferem com o normal neurodesenvolvimento (Mazzoleni & Bassani, 2022; Nagarajan et al., 2022).

A epilepsia associada a PCDH19 é uma encefalopatia rara, com uma incidência estimada de 1/42000 nados vivos (Zuberi et al., 2022). Este caso ilustra um indivíduo do sexo feminino com epilepsia associada a PCDH19. De facto, esta doença apresenta um padrão de distribuição pouco usual, na medida em que é mais frequente no sexo feminino. Isto é, paradoxalmente a outras doenças ligadas ao cromossoma X, em que os

homens são afetados e as mulheres heterozigóticas não são (ou têm sintomas leves), a epilepsia associada a PCDH19 manifesta-se sobretudo em mulheres heterozigóticas, enquanto os homens hemizigóticos não são afetados. Os homens hemizigóticos podem, no entanto, passar o alelo às suas filhas (Gecz & Thomas, 2020).

Na verdade, por muito tempo, esta encefalopatia foi considerada uma doença com expressão limitada ao sexo feminino, contudo, em 2009, foi descrito o primeiro caso de um indivíduo do sexo masculino com uma clínica semelhante a mulheres afetadas por esta doença e uma mutação somática pós-zigótica no gene PCDH19 (Depienne et al., 2009). Nos dias de hoje é reconhecido que tanto mulheres heterozigóticas como homens com mosaïcismo somático para o gene PCDH19 podem apresentar epilepsia associada a PCDH19.

Atualmente a hipótese da interferência celular é a teoria mais aceita para explicar esta forma de hereditariedade pouco usual, bem como a base fisiopatológica da doença. Esta hipótese admite a coexistência de dois diferentes tipos de células no indivíduo afetado, ou seja, a presença de mosaïcismo.

Sabe-se que o PCDH19 está localizado numa região submetida à inativação aleatória do X nas mulheres (Dibbens et al., 2008). Isto implica que, nas mulheres, quando ocorre a inativação aleatória do cromossoma X, vão coexistir células que inativaram o alelo PCDH19 mutado e expressam a proteína normal, e células que inativaram o alelo PCDH19 normal e expressam a proteína não funcionante. Já nos homens com epilepsia associada a PCDH19, o mosaïcismo celular ocorre devido a uma mutação somática pós-zigótica precoce do gene PCDH19, com coexistência de células que expressam a proteína normal e outras que não. Este mosaïcismo conduz a interferência celular entre estes dois tipos de células, com alteração da interação célula-célula e disrupção da sinaptogénese e migração neuronal. Pelo contrário, os homens com mutações hemizigóticas apenas apresentam um tipo de célula, uma célula sem proteína funcionante, contudo são assintomáticos pois não ocorre interferência celular (Depienne et al., 2009; Depienne & LeGuern, 2012; Samanta, 2020).

A ausência de epilepsia associada a PCDH19 em homens hemizigóticos, isto é, em homens em que nenhuma célula expressa PCDH19 funcionante, sugere que a função desta proteína é dispensável, pelo menos no sexo masculino. Até ao momento ainda não foi descrito nenhum indivíduo humano do sexo feminino com perda homozigótica

de PCDH19 (Gecz & Thomas, 2020). Curiosamente a síndrome Craniofrontonasal é outra doença com a mesma forma peculiar de transmissão ligada ao X, e, nesta doença, a interferência celular foi confirmada como o mecanismo fisiopatológico de base (Depienne & LeGuern, 2012).

A primeira manifestação da epilepsia associada a PCDH19 corresponde ao aparecimento de crises epiléticas, quase sempre nos primeiros três anos de vida, mas mais tipicamente no primeiro ano de vida. Está descrita uma idade média de aparecimento das crises por volta dos 11,9 meses de idade, sendo que neste caso clínico a primeira manifestação ocorreu mais precocemente, por volta dos 8 meses de idade (Kolc et al., 2019). Esta observação é relevante pois já foi demonstrado que quanto mais jovem é a criança no momento de aparecimento das crises epiléticas, maior é a gravidade da perturbação do desenvolvimento intelectual, disfunção executiva, perturbação do espectro do autismo e alterações comportamentais. A mesma associação pode ser verificada entre a frequência das crises e a gravidade das comorbilidades neuropsiquiátricas (Kolc et al., 2020).

Perante um lactente que se apresenta com um primeiro episódio de crises epiléticas, como aconteceu neste caso, antes de assumir o diagnóstico de epilepsia, tem de ser excluída a possibilidade de se tratar de uma crise sintomática aguda. Uma crise sintomática aguda é uma crise que ocorre na proximidade temporal de um insulto cerebral, insulto este que pode ser metabólico, tóxico, estrutural, infeccioso ou inflamatório. Daí a importância da neuroimagem e do eletroencefalograma na avaliação inicial destes doentes. Igualmente importante é obter uma história clínica detalhada, com destaque para a gravidez e período peri e neonatal, que neste caso não apresentou nenhum antecedente relevante, bem como a realização de um exame objetivo minucioso, com particular ênfase para o exame neurológico, que neste caso era normal (Martins et al., 2020).

No que diz respeito à neuroimagem, a RM-CE que a A.S. realizou no primeiro internamento não mostrou alterações. De facto, a maioria dos doentes com epilepsia associada a PCDH19 não apresenta alterações na RM-CE. Num estudo de 58 pacientes com epilepsia associada a PCDH19, a RM-CE era normal em 81% dos doentes. Em 4% dos doentes foi diagnosticado displasia cortical focal e houve suspeição deste mesmo

diagnóstico em 10%. Foi ainda identificado um doente com esclerose do hipocampo e outro doente com um quisto aracnoideu (Lotte et al., 2016).

Relativamente ao EEG, o EEG interictal, realizado também no primeiro internamento, revelou atividade paroxística temporal esquerda. O EEG interictal na epilepsia associada a PCDH19 é altamente variável, isto é, pode ser normal, mas também pode apresentar lentificação do ritmo de base. Cerca de metade a dois terços dos doentes apresenta paroxismos epileptiformes focais, multifocais ou generalizados. Estas descargas ocorrem maioritariamente nas regiões temporal e frontal, o que parece estar relacionado com a expressão preferencial de PCDH19 no hipocampo e nas áreas relacionadas com a formação do mesmo. Este achado também é apoiado pelo facto de a maioria das crises terem origem temporal e ser comum a ocorrência de sintomas afetivos. Relativamente ao EEG ictal, a grande maioria das crises têm um início focal, sobretudo na região frontotemporal, apesar de também poderem originar noutras regiões. As crises podem propagar para o outro hemisfério, e, ocasionalmente, alternar entre os hemisférios durante um surto (Dell'Isola et al., 2022; Samanta, 2020; Trivisano et al., 2018).

A característica chave da epilepsia associada a PCDH19 é a manifestação das crises epilépticas sob a forma de surtos. Este termo é utilizado quando ocorrem duas ou mais crises epilépticas num período de 24 horas (Y. Chen et al., 2023). De facto, este caso clínico evidencia esta apresentação típica das crises epilépticas em surtos. Isto, pois, ao longo da sua vida, a A.S. nunca apresentou uma crise epiléptica isolada, ou seja, sempre teve múltiplas crises epilépticas, com uma duração individual de poucos segundos, ao longo de um período de aproximadamente 24 horas. Apesar de os surtos da A.S. terem uma duração habitual de 24 horas, na epilepsia associada a PCDH19 cada surto pode apresentar uma duração variável, desde horas a vários dias, com duas até dezenas de crises diárias, com duração individual habitualmente inferior a um minuto. A frequência dos surtos também é muito variável, e varia de diária a anual, apesar de já ter sido reportado que cerca de metade dos doentes apresenta, nos primeiros anos de vida, um surto a cada um a três meses (Smith et al., 2018).

Outra característica frequentemente presente nesta encefalopatia é a sensibilidade das crises à febre, isto é, o aparecimento de crises no contexto de uma doença febril. Esta característica está presente em mais de 80% dos doentes, e é

também observada neste caso (Y. Chen et al., 2023; Smith et al., 2018; Trivisano et al., 2018). Contudo a febre não é o único desencadeante responsável pela ocorrência de crises epiléticas nestes doentes, aliás, muitas das vezes nem é possível identificar um fator desencadeante. Um estudo que incluiu 113 pacientes com epilepsia associada a PCDH19 identificou que, dos 65 pacientes que tiveram recorrência das crises, em 43% dos indivíduos a recidiva ocorreu devido à febre, em 29% pela redução da medicação antiepilética e em 40% dos participantes não foi possível identificar um desencadeante (Y. Chen et al., 2023). Neste caso clínico é possível verificar a sensibilidade das crises à febre, dado que era frequente o aparecimento de surtos no contexto de doenças febris. Contudo, muitas vezes não se identificou um desencadeante, aliás, a primeira manifestação da epilepsia, aos 8 meses, ocorreu sem ser identificado qualquer fator desencadeante. Por último, o reaparecimento de crises devido à redução da medicação antiepilética também foi observado neste caso, nomeadamente na sequência da retirada do fenobarbital, o que inclusivamente culminou no segundo internamento.

A semiologia das crises epiléticas nesta síndrome pode ser muito variada. A A.S. apresentou tanto crises focais, como crises focais com evolução para tónico-clónica bilateral e, ainda, crises generalizadas. Na verdade, as crises focais são o tipo de crises mais prevalentes nesta doença e frequentemente manifestam-se com extensão tónica dos membros superiores, desvio cefálico, desvio ocular, palidez facial, expressão de medo e gritos, sinais que foram possíveis observar nesta doente (Chemaly et al., 2018). As crises generalizadas também podem ocorrer, e são mais frequentemente tónico-clónicas. Estes doentes também podem apresentar crises mioclónicas, atónicas e ausências atípicas, apesar de ser pouco frequente (Y. Chen et al., 2023). Embora a incidência de estado de mal epilético seja rara quando comparada com a síndrome de Dravet, esta pode ocorrer em até cerca de um terço dos doentes (Samanta, 2020).

As crises epiléticas nesta síndrome são refratárias ao tratamento na grande maioria dos casos, sobretudo durante a infância. No entanto, a sua frequência e intratabilidade reduz espontaneamente ao longo do tempo, sendo que vários estudos retrospectivos já descreveram uma diminuição significativa da frequência das crises após a primeira década de vida. Uma remissão das crises pode inclusive ocorrer em pelo menos 25% dos doentes, geralmente durante a adolescência ou vida adulta (Chemaly et al., 2018; Lotte et al., 2016; Trivisano et al., 2018; Zuberi et al., 2022).

Este achado parece estar relacionado, pelo menos parcialmente, com o aumento de alopregnanolona verificado após a puberdade. Estudos anteriores mostraram que mutações no gene PCDH19 podem associar-se a uma desregulação da esteroidogénese. Esta descoberta foi realizada através do estudo de transcriptomas de fibroblastos da pele de pacientes com PCDH19, onde foi identificado o AKR1C1-3 desregulado. O AKR1C1-3 é responsável pela conversão de 5 alfa-dihidroprogesterona em alopregnanolona, pelo que a sua desregulação conduz a uma redução dos níveis de alopregnanolona (Tan et al., 2015). Estudos subsequentes revelaram a redução de outros esteroides neuroativos, como sulfato de pregnenolona, 17-alfa-hidroxiprogesterona, progesterona e cortisol. Uma vez que o défice de alopregnanolona parece induzir atividade epiléptica, o seu aumento durante a puberdade pode ser razão para a diminuição da frequência das crises nessa altura (Trivisano et al., 2017). No entanto, parece pouco provável que esta redução espontânea das crises esteja exclusivamente relacionada com o neuroesteroide alopregnanolona (Y. Chen et al., 2023).

Este caso clínico ilustra nitidamente a redução da frequência dos surtos ao longo do tempo. Isto é, desde o nascimento a A.S. apresentou surtos com uma periodicidade máxima de cerca de 3 em 3 meses. À medida que a A.S. cresceu, os surtos foram diminuindo de frequência, com o aparecimento de cerca de dois a três surtos por ano. Após a A.S. completar 10 anos, os surtos ocorreram sempre com uma periodicidade superior a um ano. Atualmente a adolescente já não tem crises epilépticas há mais de 3 anos. Assim, com a diminuição espontânea das crises epilépticas após a primeira década de vida, é possível constatar que a partir da adolescência e na vida adulta as alterações neuropsiquiátricas constituem as manifestações mais frequentes e incapacitantes desta encefalopatia. A disfunção neuropsiquiátrica é muito variada e inclui a perturbação do desenvolvimento intelectual e comorbilidades psiquiátricas.

As alterações do perfil cognitivo na epilepsia associada a PCDH19 são muito heterogéneas, contudo cerca de 70% dos indivíduos apresentam uma perturbação do desenvolvimento intelectual, como se verifica neste caso. Um estudo que incluiu 271 pacientes com mutações no gene PCDH19, observou que, nos 195 pacientes em que foi avaliado o perfil cognitivo, cerca de 28,2% apresentava um desenvolvimento cognitivo normal, enquanto 27,2%, 22,22% e 17,4% dos pacientes apresentavam perturbação do

desenvolvimento intelectual ligeira, moderada e grave, respetivamente (Kolc et al., 2019).

As alterações do desenvolvimento cognitivo habitualmente tornam-se proeminentes após os dois anos de vida, no entanto, até cerca de 20% das crianças podem apresentar alterações do desenvolvimento psicomotor antes do aparecimento de crises epilépticas (Kolc et al., 2020). Isto pode ser observado neste caso pois a A.S. já apresentava um atraso em cumprir várias etapas do neurodesenvolvimento antes da primeira manifestação da doença. Tudo isto demonstra que as alterações do perfil cognitivo na epilepsia associada a PCDH19 não se devem apenas ao aparecimento de crises epilépticas durante um período crítico do neurodesenvolvimento, pelo que a própria mutação apresenta um impacto direto negativo no neurodesenvolvimento.

Assim sendo, de forma a avaliar o desenvolvimento global da A.S., foi aplicada aos 17 meses a Escala de Avaliação do Desenvolvimento de Griffiths, que está disponível para crianças até aos 8 anos. Através da aplicação desta escala, verificou-se que a A.S. apresentava um quociente geral de desenvolvimento de 70, abaixo do limite esperado para a sua idade cronológica, pelo que foi concluído que a criança apresentava um atraso global do desenvolvimento psicomotor. Esta escala voltou a ser aplicada aos 32 meses e verificou-se um quociente geral de desenvolvimento de 55.6, destacando-se a linguagem e a locomoção como as áreas mais fracas. Após esta avaliação a criança iniciou um programa de intervenção precoce, e, na próxima avaliação, aos 41 meses, o quociente geral de desenvolvimento era de 77.2, uma evolução extremamente favorável. O atraso global do desenvolvimento psicomotor evoluiu posteriormente para uma perturbação do desenvolvimento intelectual moderada.

Outras comorbilidades psiquiátricas podem estar presentes, e incluem a perturbação do espectro do autismo, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, perturbação obsessiva-compulsiva, disfunção executiva e outras alterações do comportamento, como agressividade, oposição, ansiedade, entre outras. A disfunção executiva manifesta-se por alterações na capacidade de planeamento e organização, alterações do pensamento abstrato e falta de controlo inibitório, e, neste caso, pode ser observada no contexto da perturbação do desenvolvimento intelectual. De facto, a disfunção executiva e a perturbação do espectro do autismo são as comorbilidades mais frequentemente encontradas nestes doentes, e podem ser observadas em cerca de 60%

dos indivíduos, na maioria dos casos em simultâneo, apesar de não acontecer neste caso (Kolc et al., 2020). Nesta adolescente, para além da disfunção executiva, é possível verificar outras comorbilidades psiquiátricas, nomeadamente o comportamento opositor e a desatenção.

Esta encefalopatia epiléptica de desenvolvimento parece ainda estar associada ao aparecimento de esquizofrenia e outras perturbações psicóticas na idade adulta. Há inclusive um estudo que afirma que estes doentes apresentam um risco de 21% de desenvolver, como manifestação tardia da epilepsia associada a PCDH19, uma perturbação psicótica na idade adulta (Vlaskamp et al., 2019). As alterações do sono também são frequentes nesta síndrome, e aparentam afetar cerca de metade dos doentes, contudo não se verificam neste caso (Smith et al., 2018). Até à data ainda não foram identificadas diferenças significativas entre o perfil neuropsiquiátrico de uma mulher heterozigótica e um homem com mosaïcismo somático para o gene PCDH19 (Kolc et al., 2020).

Perante uma criança com uma epilepsia refratária e um atraso global do desenvolvimento psicomotor, há vários diagnósticos diferenciais que têm de ser considerados e investigados, tal como aconteceu neste caso. Um dos principais diagnósticos diferenciais, sobretudo pela ocorrência de crises epiléticas com e sem febre, é a síndrome de Dravet. A síndrome de Dravet é uma doença associada a uma mutação no gene SCN1A, que está presente em cerca de 70% a 80% dos casos (Marini et al., 2011).

O diagnóstico diferencial entre a epilepsia associada a PCDH19 e a síndrome de Dravet foi desde o início um tema de grande debate. Na verdade, as primeiras mutações esporádicas do gene PCDH19 foram identificadas num grupo de pacientes com o diagnóstico de síndrome de Dravet, mas sem mutação identificada no gene SCN1A (Depienne et al., 2009). Apenas mais tarde, com o aumento do número de pacientes com mutação do gene PCDH19, tornou-se mais evidente a distinção entre estas duas encefalopatias epiléticas, e a epilepsia associada a PCDH19 deixou de ser encarada como uma síndrome *Dravet-like*, e sim como uma entidade própria. Apesar de tudo, o diagnóstico diferencial entre as duas síndromes epiléticas continua a ser relevante.

Assim sendo, apesar de ambas síndromes terem em comum várias características, como o aparecimento de crises epiléticas com e sem febre nos

primeiros anos de vida, atraso no desenvolvimento, perturbação do desenvolvimento intelectual, alterações comportamentais, resistência à farmacoterapia, há algumas particularidades que permitem a sua distinção (Ding et al., 2022).

Primeiramente, a grande prevalência da epilepsia associada a PCDH19 no sexo feminino é uma característica clínica importante e que deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Outro fator relevante é a idade de manifestação da epilepsia, que parece ser mais tardia na epilepsia associada a PCDH19, até aos três anos de vida, quando comparada com a síndrome de Dravet, que raramente surge após o primeiro ano de vida (Trivisano et al., 2016).

No que diz respeito à duração e ocorrência das crises, na epilepsia associada a PCDH19 as crises são mais breves e ocorrem em surtos, enquanto na síndrome de Dravet são geralmente mais prolongadas, e apresentam maior risco de ocorrência de estado de mal epiléptico. A semiologia das crises também é distinta, na medida em que crises clónicas, hemiclónicas e de ausência são menos frequentes na epilepsia associada a PCDH19 (Ding et al., 2022). Outra diferença importante é a fotossensibilidade, que é raramente observada em pacientes com mutação do gene PCDH19, e, pelo contrário, está frequentemente presente na síndrome de Dravet (Trivisano et al., 2016).

Apesar de ambas as encefalopatias cursarem com défices intelectuais, na epilepsia associada a PCDH19 há uma maior variabilidade na gravidade da perturbação do desenvolvimento intelectual, havendo inclusivamente doentes sem qualquer défice, pelo contrário, na síndrome de Dravet é menos frequente não haver défice intelectual, e, quando está presente, é tipicamente mais grave. Por outro lado, a presença de perturbação do espectro do autismo é mais frequente em doentes com mutação do gene PCDH19 comparativamente a doentes com mutação do gene SCN1A (Rampazzo et al., 2021; Trivisano et al., 2016). No que diz respeito ao tratamento, na síndrome de Dravet as crises são exacerbadas pelo uso de bloqueadores dos canais de sódio, o que não se verifica na epilepsia associada a PCDH19. Por fim, na epilepsia associada a PCDH19, as crises geralmente diminuem de frequência durante a puberdade, e o prognóstico é tipicamente melhor que na síndrome de Dravet (Ding et al., 2022).

Desta forma, apesar da A.S. não apresentar as características clínicas típicas da síndrome de Dravet, foi realizada uma pesquisa da mutação do gene SCN1A, no sentido de excluir esta doença. O teste detetou a alteração IVS8-9_10delTT em heterozigotia no

intrão 8 do gene SCN1A. Uma vez que aquela alteração ainda não se encontrava descrita na literatura, não foi possível atribuir um significado clínico claro à alteração encontrada. Procedeu-se ao estudo dos pais, de forma a perceber se esta mutação era de novo, e verificou-se que o pai era portador da alteração familiar IVS8-9_10delTT. Este resultado, aliado ao facto de o pai se tratar de um indivíduo saudável, permitiu afirmar que esta alteração deveria ser um polimorfismo raro sem significado clínico.

No entanto, há outros diagnósticos diferenciais que também têm de ser considerados, como as encefalopatias metabólicas e outras encefalopatias genéticas. Embora representem apenas 5% das encefalopatias epiléticas infantis, as encefalopatias metabólicas devem ser sempre consideradas na investigação inicial de uma encefalopatia infantil, por serem potencialmente tratáveis (Martins et al., 2020). Como tal, foi realizado um rastreio de perfis metabólicos que não apresentou alterações. Este estudo metabólico teve como objetivo excluir outras síndromes que poderiam apresentar-se com um quadro clínico semelhante, como defeitos do metabolismo de creatina, entre outros. Foi ainda realizada uma prova terapêutica com vitamina B6, mas não houve qualquer melhoria do quadro clínico, pelo que se excluiu a possibilidade de se tratar de defeitos genéticos de piridoxina. De forma a excluir outras potenciais causas deste quadro clínico foi avaliada a focagem isoelétrica da transferrina, que não apresentava alterações, pelo que a criança não apresentava defeitos congénitos da glicosilação. Mais tarde, foi realizada ainda uma análise de DNA genómico por aCGH, contudo não identificada nenhuma microdeleção ou microduplicação patológica.

Após exclusão de todos estes diagnósticos diferenciais, e, tendo em conta o quadro clínico típico da doente, nomeadamente a presença de crises epiléticas com e sem febre em forma de surtos e a perturbação do desenvolvimento intelectual, foi considerada a hipótese de epilepsia associada a PCDH19. O diagnóstico desta doença implica o estudo molecular do gene PCDH19. Neste caso foi realizado quando a criança apresentava 7 anos e consistiu na sequenciação do gene PCDH19. Esta avaliação revelou que o exão 1 do gene PCDH19 apresentava, em heterozigotia, a variação nucleotídica c.965G>T, que provocava o aparecimento da variação *missense* p. Gly322Val. Esta variante supunha a mudança do codão 322 do gene PCDH19, que codifica o aminoácido glicina, por um codão que codifica o aminoácido valina. Na altura esta variação nucleotídica ainda não tinha sido descrita, pelo que foram consultados diferentes

algoritmos de forma a tentar perceber se esta variação de aminoácido afetava a função da proteína. Uma vez que se verificou que a função da proteína se encontrava afetada, a variante foi considerada patogénica e foi feito o diagnóstico de epilepsia associada a PCDH19.

De facto, até à data, já foram reportadas mais de 270 variantes patogénicas na *Human Gene Mutation Database* (HGMD) (G. Chen et al., 2022). A maioria destas mutações envolve o domínio extracelular da proteína, codificada pelo exão 1, tal como acontece neste caso, e cursam com perda de função. A A.S. apresenta uma variante *missense*, que é o tipo de mutação mais frequentemente encontrada, seguida pela variante *frameshift* e *nonsense* (Kolc et al., 2019). As mutações no gene PCDH19 são de penetrância incompleta, o que contribui para a variabilidade fenotípica observada nestes doentes. Vários estudos tentaram estabelecer uma correlação entre o genótipo e o fenótipo, mas sem sucesso (Dell'Isola et al., 2022).

O estudo molecular do gene PCDH19 para além de confirmar o diagnóstico, permite definir planos de vigilância e dar informações sobre o prognóstico. Permite ainda calcular o risco de recorrência da doença na família, e oferecer medidas reprodutivas, como o diagnóstico genético pré-implantação ou o diagnóstico pré-natal. Este risco varia consoante a mutação foi de novo ou herdada de algum dos progenitores. Neste caso não foi encontrada nenhuma mutação no gene PCDH19 nos pais, pelo que a mutação era de novo, o que acontece em cerca de metade dos casos de epilepsia associada a PCDH19 (Kolc et al., 2019). Desta forma, o risco de os pais terem outro filho com a mesma doença é baixo, contudo a possibilidade de os pais apresentarem mosaicismo germinativo não pode ser excluída, uma vez que este não é detetado pelo teste genético. Este risco, no entanto, seria muito diferente caso a mutação tivesse sido herdada do pai, pois nessa situação todas as descendentes do sexo feminino seriam afetadas. Por outro lado, o aconselhamento reprodutivo da adolescente também é importante e deve ser oferecido. No que diz respeito a A.S., esta apresenta um risco de 50% de transmitir a mutação do gene PCDH19 à sua descendência. No entanto, como apenas as mulheres seriam afetadas, o risco global de ter um descendente com epilepsia associada a PCDH19 é de 25% (Dibbens et al., 2011).

Após o diagnóstico genético de uma síndrome epiléptica, para além de oferecer aconselhamento genético à família e dar informação sobre o desenvolvimento

expectável da doença, é essencial oferecer recomendações terapêuticas e terapias individualizadas, caso estas estejam disponíveis. O tratamento da epilepsia associada a PCDH19 idealmente teria como objetivo a remissão completa das crises epiléticas e um desenvolvimento psicomotor normal. Contudo isto não é possível, pelo que o tratamento visa prevenir a recorrência de novas crises, através do uso de fármacos anti- crise epilética (FACE). Este tratamento é um desafio e não é consensual. Por um lado, a maioria dos doentes apresentam refratariedade aos FACE e necessitam de politerapia. Por outro lado, não há recomendações de primeira linha uma vez que é difícil avaliar a eficácia dos FACE nesta doença. Isto deve-se a vários motivos, como o facto desta encefalopatia apresentar uma baixa incidência e prevalência, o que dificulta a realização de estudos. Outra justificação é a própria história natural da doença, com uma redução espontânea da frequência das crises à medida que a criança cresce, sobretudo na altura da puberdade. Por fim, uma vez que os surtos podem ser precipitados por doenças febris, também se torna difícil avaliar a resposta dos doentes aos diferentes FACE.

A informação atualmente disponível sobre os FACE mais eficazes encontra-se limitada a estudos retrospectivos, e não há, pelo menos por enquanto, resultados conclusivos (Dell'Isola et al., 2022). No entanto, no caso de mutações familiares, estas parecem apresentar a mesma reatividade aos FACE, pelo que a resposta a um FACE num determinado membro da família pode ajudar a orientar o tratamento de outros membros afetados da mesma família (Yang et al., 2019).

Ao contrário da síndrome de Dravet, as crises epiléticas na epilepsia associada a PCDH19 não parecem ser exacerbadas pelo uso de bloqueadores dos canais de sódio, como a lamotrigina ou a carbamazepina. Contudo, apesar do predomínio de crises focais nesta encefalopatia, a carbamazepina tem uma eficácia inferior ao que seria expectável (Higurashi et al., 2013).

Um estudo retrospectivo que incluiu 58 pacientes, em 25 hospitais de 12 países diferentes, verificou que o clobazam e o brometo foram os tratamentos mais eficazes aos 3 meses, com uma taxa de resposta, definida como uma redução das crises de pelo menos 50%, de 68% e 67%, respetivamente. Aos 12 meses, o brometo mostrou ser o mais eficaz, seguido pelo clobazam e valproato (Lotte et al., 2016). Outro estudo retrospectivo identificou ainda o levetiracetam como um fármaco eficaz na epilepsia associada a PCDH19, e afirmou que este deve ser considerado precocemente no

tratamento desta doença. No entanto, é de salientar que este fármaco pode estar associado a alterações do humor e do comportamento. Isto torna-se particularmente relevante nesta doença, uma vez que por si só já está associada a comorbilidades psiquiátricas na maioria dos doentes (Sadleir et al., 2020).

Devido às semelhanças entre esta epilepsia e a síndrome de Dravet, foi adicionado stiripentol a uma menina de 12 anos que já fazia tratamento com valproato e clobazam, combinação frequentemente utilizada no tratamento da síndrome de Dravet. Os resultados foram promissores, e depois da introdução de stiripentol a criança apresentou o período mais longo sem crises epiléticas (Trivisano et al., 2015). Noutro estudo, o stiripentol foi usado em seis pacientes, em adição ao valproato e clobazam, e provocou uma diminuição da frequência das crises superior a 50% (Chemaly et al., 2018). O mecanismo de ação do stiripentol é complexo e ainda não é completamente compreendido, mas este parece atuar como um agonista parcial, e assim potenciar o efeito inibitório do neurotransmissor GABA. Por outro lado, inibe o citocromo P450, responsável pela metabolização de vários FACE, o que resulta num aumento do nível plasmático destes fármacos. Desta forma, apesar de não se saber se a eficácia do stiripentol deve-se ao seu efeito intrínseco ou ao facto de aumentar os níveis plasmáticos dos outros FACE, a sua utilização é recomendada. Tem, no entanto, de ser utilizado em associação a outros fármacos, uma vez que não há evidência da sua eficácia quando administrado em monoterapia (Moncayo et al., 2022).

Outro fármaco cuja eficácia tem sido estudada na epilepsia associada a PCDH19 é a ganaxolona. A ganaxolona é um esteroide, análogo da alopregnanolona, que atua como um modulador alostérico positivo do recetor GABA_A. Desde que se verificou que esta doença cursa com diminuição de vários esteroides, a normalização da esteroidogénese tem sido considerada um potencial alvo terapêutico. Um ensaio clínico controlado, prospetivo, randomizado e duplo-cego verificou que a ganaxolona levou a maior redução na frequência de crises epiléticas, quando comparada com o placebo, em crianças com epilepsia associada a PCDH19, contudo este resultado não foi estaticamente significativo, pelo que são necessários mais estudos (Sullivan et al., 2023).

Neste caso, a A.S. tentou ao longo da sua vida diversos FACE, como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, vigabatrim, clonazepam, valproato de sódio, topiramato, clobazam, levetiracetam e stiripentol. Esteve sempre sob terapêutica com pelo menos

dois FACE em simultâneo, sendo que atualmente a sua terapêutica consiste em valproato, clobazam e stiripentol. É impossível estabelecer quais os FACE mais eficazes neste caso devido à história natural da doença, nomeadamente a melhoria espontânea das crises após a primeira década de vida. No entanto, tendo em conta os estudos retrospectivos realizados até à data, a doente encontra-se atualmente medicada com os FACE que têm mostrado melhores resultados nesta síndrome epiléptica.

No entanto todos os FACE apresentam múltiplos efeitos adversos. Esta questão torna-se particularmente relevante na A.S., uma vez que se trata de um indivíduo do sexo feminino, em idade fértil, sob terapêutica com valproato, que é teratogénico, razão pela qual a A.S. iniciou um contraceptivo oral após a menarca. Assim, outra questão importante e que pode ser colocada é relativamente ao momento mais apropriado para iniciar a descontinuação dos FACE. De facto, a recomendação geral para a epilepsia é que após dois anos sem crises sob terapêutica anti-epiléptica pode ser considerada a descontinuação do tratamento (Gloss et al., 2021). Assim sendo, a descontinuação da terapêutica anti-epiléptica poderia ser considerada na A.S., uma vez que está já não tem crises epiléticas há mais de três anos. Contudo, as tentativas de retirada da medicação em doentes com epilepsia associada a PCDH19 não têm sido bem-sucedidas.

Um estudo retrospectivo que incluiu 42 doentes com epilepsia associada a PCDH19 verificou que a tentativa de descontinuação do tratamento estava associada a um risco de recorrência das crises epiléticas de 88,3%, sendo a descontinuação completa da terapêutica anti-epiléptica apenas possível em 2,6% dos doentes. Adicionalmente, verificaram que o risco associado à descontinuação da terapêutica não era apenas o reaparecimento de crises, mas também o reaparecimento de uma epilepsia refratária, o que foi observado em 5,2% dos doentes. O estudo concluiu que o risco de reaparecimento de crises é tanto mais elevado quanto menor for a idade da criança e duração do período prévio sem crises (Aledo-Serrano et al., 2020). Outro estudo reportou um risco de recorrência das crises de 84% após tentativa de retirada dos FACE (Y. Chen et al., 2023). Em ambos estes estudos as tentativas de descontinuação da terapêutica anti-epiléptica foram realizadas em crianças com uma idade média inferior a A.S., nomeadamente em crianças com idade média de 10 anos, pelo que o risco verificado nestes estudos pode não corresponder ao risco de a A.S. apresentar recorrência das crises. Desta forma, todos estes riscos e fatores devem ser explicados à

família no caso de ser considerada uma descontinuação da terapêutica. Torna-se assim imperativo realizar mais estudos nestes doentes de forma a determinar o momento ideal para a retirada da terapêutica anti-epiléptica.

Relativamente ao tratamento de surtos, as benzodiazepinas parecem ser uma boa opção. O midazolam em perfusão mostrou uma eficácia acentuada, no entanto está associado a um alto risco de recorrência de crises epiléticas, sobretudo durante a redução da dose ou quando é retirado precocemente. A fenitoína e o fenobarbital intravenosos também podem ser utilizados, e apresentam bons resultados. Os corticóides também podem ser utilizados para controlar os surtos, contudo também estão associados a um alto risco de recorrência das crises após a sua suspensão (Samanta, 2020).

Por fim, todos os FACE atualmente disponíveis controlam meramente as crises epiléticas, não tendo qualquer ação ao nível do mecanismo fisiopatológico subjacente, pelo que não conseguem melhorar as alterações neuropsiquiátricas nestes doentes. Assim, de forma a tentar colmatar estas alterações do perfil neuropsiquiátrico, deve ser oferecido precocemente apoio por parte da terapia ocupacional, terapia da fala, fisioterapia, educação especial e programas de intervenção precoce. No futuro, torna-se relevante desenvolver terapêuticas alvo que consigam atuar no mecanismo subjacente a esta encefalopatia, e, desta forma, alterar a história natural desta doença.

Conclusão

Em suma, este caso demonstra a evolução da síndrome associada à mutação patogénica do gene PCDH19 num indivíduo do sexo feminino. Apesar de esta encefalopatia apresentar um amplo espetro fenotípico, o que torna desafiante o seu diagnóstico, este trabalho ilustra a apresentação mais típica da epilepsia associada a PCDH19, nomeadamente o aparecimento de surtos de crises epiléticas com e sem febre no primeiro ano de vida, acompanhadas de uma perturbação do desenvolvimento intelectual e comorbilidades psiquiátricas.

O reconhecimento precoce destas características resultará num diagnóstico molecular mais precoce, o que tem impacto no prognóstico destes doentes. Assim, na suspeita de epilepsia associada a PCDH19 está recomendado o estudo molecular do gene PCDH19. Nos dias de hoje, está disponível, para estudo de epilepsias refratárias, o painel NGS multigénico, ou, no caso de este ser negativo, não ser dirigido ao fenótipo ou não for possível decidir entre os painéis disponíveis, a sequenciação de exoma (WES), sendo estes métodos atualmente a forma mais comum de diagnóstico desta síndrome (Martins et al., 2020). O teste genético permite não apenas o diagnóstico, como ajuda a guiar a terapêutica e, ainda, possibilita oferecer ao doente e à sua família informações sobre o prognóstico, bem como aconselhamento genético, o que é extremamente relevante, sobretudo nesta síndrome, dado o seu padrão de distribuição ligado ao X peculiar.

Desta forma, perante um doente, principalmente do sexo feminino, que se apresenta nos primeiros anos de vida com surtos de crises epiléticas focais e generalizadas, sensíveis à febre e refratárias ao tratamento, alterações do perfil neuropsiquiátrico ou com antecedentes familiares de diversas mulheres similarmente afetadas, deve ser realizado o estudo molecular do gene PCDH19 (Kurian et al., 2018). O EEG em doentes com esta encefalopatia é muito variável, e apesar de não existir nenhuma alteração característica desta síndrome, em grande parte dos doentes é possível observar descargas epileptiformes no EEG interictal. A RM-CE na maioria dos casos é normal, e apesar de não ser necessária para o diagnóstico, é útil para excluir outras causas (Zuberi et al., 2022).

O tratamento da epilepsia associada a PCDH19 constitui outro desafio e não é consensual. Por um lado, a epilepsia apresenta refratariedade à terapêutica médica, sendo comum a necessidade de múltiplos FACE, que apresentam diversos efeitos adversos. Por outro lado, os medicamentos atuais apenas oferecem um controlo sintomático das crises epiléticas, pelo que apesar de proporcionarem uma melhor qualidade de vida ao doente e à sua família, não têm impacto nas alterações do perfil neuropsiquiátrico destes doentes.

Assim, o foco atual consiste em melhorar o desenvolvimento psicomotor destes indivíduos, uma vez que após a primeira década de vida há uma redução espontânea da frequência e intratabilidade das crises, e a perturbação do desenvolvimento intelectual e as comorbilidades psiquiátricas tornam-se o aspeto mais incapacitante desta encefalopatia. Neste momento, o que pode ser oferecido aos doentes com alterações do perfil neuropsiquiátrico é apoio por parte de programas de intervenção, fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala. Assim, o próximo passo passa por, através da medicina de precisão, desenvolver terapêuticas alvo capazes de atuar no mecanismo fisiopatológico da doença e, desta forma, melhorar o prognóstico a longo prazo desta doença.

Bibliografia

- Aledo-Serrano, Á., del Ser, T., & Gil-Nagel, A. (2020). Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients with PCDH19-related epilepsy: A multinational cohort survey. *Seizure*, *80*, 259–261. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.007>
- Bassani, S., Cwetsch, A. W., Gerosa, L., Serratto, G. M., Folci, A., Hall, I. F., Mazzanti, M., Cancedda, L., & Passafaro, M. (2018). The female epilepsy protein PCDH19 is a new GABAAR-binding partner that regulates GABAergic transmission as well as migration and morphological maturation of hippocampal neurons. *Human Molecular Genetics*, *27*(6), 1027–1038. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy019>
- Chemaly, N., Losito, E., Pinard, J. M., Gautier, A., Villeneuve, N., Arbues, A. S., An, I., Desguerre, I., Dulac, O., Chiron, C., Kaminska, A., & Nabbout, R. (2018). Early and long-term electroclinical features of patients with epilepsy and *PCDH19* mutation. *Epileptic Disorders*, *20*(6), 457–467. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.1009>
- Chen, G., Zhou, H., Lu, Y., Wang, Y., Li, Y., Xue, J., Cheng, K., Huang, R., & Han, J. (2022). Case report: A novel mosaic nonsense mutation of PCDH19 in a Chinese male with febrile epilepsy. *Frontiers in Neurology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.992781>
- Chen, Y., Liu, A., Zhang, X., Ma, X., Sun, D., Tian, X., Wu, W., Zeng, Q., Jiang, Y., & Zhang, Y. (2023). Seizure course of PCDH19 clustering epilepsy in female children: A multicentre cohort study in China. *Developmental Medicine & Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15803>
- Cross, J. H., & Guerrini, R. (2013). *The epileptic encephalopathies* (pp. 619–626). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00064-6>
- Dell'Isola, G. B., Vinti, V., Fattorusso, A., Tascini, G., Mencaroni, E., Di Cara, G., Striano, P., & Verrotti, A. (2022). The Broad Clinical Spectrum of Epilepsies Associated With Protocadherin 19 Gene Mutation. *Frontiers in Neurology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.780053>
- Depienne, C., Bouteiller, D., Keren, B., Cheuret, E., Poirier, K., Trouillard, O., Benyahia, B., Quelin, C., Carpentier, W., Julia, S., Afenjar, A., Gautier, A., Rivier, F., Meyer, S., Berquin, P., Hélias, M., Py, I., Rivera, S., Bahi-Buisson, N., ... LeGuern, E. (2009). Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. *PLoS Genetics*, *5*(2), e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000381>

- Depienne, C., & LeGuern, E. (2012). PCDH19 -related infantile epileptic encephalopathy: An unusual X-linked inheritance disorder. *Human Mutation*, 33(4), 627–634. <https://doi.org/10.1002/humu.22029>
- Dibbens, L. M., Kneen, R., Bayly, M. A., Heron, S. E., Arsov, T., Damiano, J. A., Desai, T., Gibbs, J., McKenzie, F., Mulley, J. C., Ronan, A., & Scheffer, I. E. (2011). Recurrence risk of epilepsy and mental retardation in females due to parental mosaicism of PCDH19 mutations. *Neurology*, 76(17), 1514–1519. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7b6>
- Dibbens, L. M., Kneen, R., Bayly, M. A., Heron, S. E., Arsov, T., Damiano, J. A., Desai, T., Gibbs, J., McKenzie, F., Mulley, J. C., Ronan, A., & Scheffer, I. E. (2011). Recurrence risk of epilepsy and mental retardation in females due to parental mosaicism of *PCDH19* mutations. *Neurology*, 76(17), 1514–1519. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7b6>
- Ding, J., Wang, L., Jin, Z., Qiang, Y., Li, W., Wang, Y., Zhu, C., Jiang, S., Xiao, L., Hao, X., Hu, X., Li, X., Wang, F., & Sun, T. (2022). Do All Roads Lead to Rome? Genes Causing Dravet Syndrome and Dravet Syndrome-Like Phenotypes. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.832380>
- Gecz, J., & Thomas, P. Q. (2020). Disentangling the paradox of the PCDH19 clustering epilepsy, a disorder of cellular mosaics. *Current Opinion in Genetics & Development*, 65, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.06.012>
- Gerosa, L., Francolini, M., Bassani, S., & Passafaro, M. (2019). The Role of Protocadherin 19 (PCDH19) in Neurodevelopment and in the Pathophysiology of Early Infantile Epileptic Encephalopathy-9 (EIEE9). *Developmental Neurobiology*, 79(1), 75–84. <https://doi.org/10.1002/dneu.22654>
- Gloss, D., Pargeon, K., Pack, A., Varma, J., French, J. A., Tolchin, B., Dlugos, D. J., Mikati, M. A., & Harden, C. (2021). Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary. *Neurology*, 97(23), 1072–1081. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012944>
- Higurashi, N., Nakamura, M., Sugai, M., Ohfu, M., Sakauchi, M., Sugawara, Y., Nakamura, K., Kato, M., Usui, D., Mogami, Y., Fujiwara, Y., Ito, T., Ikeda, H., Imai, K., Takahashi, Y., Nukui, M., Inoue, T., Okazaki, S., Kirino, T., ... Hirose, S. (2013). PCDH19-related female-limited epilepsy: Further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Research*, 106(1–2), 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.005>

- Jain, P., Sharma, S., & Tripathi, M. (2013). Diagnosis and Management of Epileptic Encephalopathies in Children. *Epilepsy Research and Treatment*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/501981>
- Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Depienne, C., Marini, C., Scheffer, I. E., Møller, R. S., Trivisano, M., Specchio, N., Pham, D., Kumar, R., Roberts, R., & Gecz, J. (2020). A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 girls clustering epilepsy. *Translational Psychiatry*, 10(1), 127. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0803-0>
- Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., Ivancevic, A., Roberts, R., Pham, D. H., & Gecz, J. (2019). A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Molecular Psychiatry*, 24(2), 241–251. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0066-9>
- Kurian, M., Korff, C. M., Ranza, E., Bernasconi, A., Lübbig, A., Nangia, S., Ramelli, G. P., Wohlrab, G., Nordli, D. R., & Bast, T. (2018). Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and *PCDH19* mutations: case report. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 60(1), 100–105. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13595>
- Lotte, J., Bast, T., Borusiak, P., Coppola, A., Cross, J. H., Dimova, P., Fogarasi, A., Graneß, I., Guerrini, R., Hjalgrim, H., Keimer, R., Korff, C. M., Kurlemann, G., Leiz, S., Linder-Lucht, M., Loddenkemper, T., Makowski, C., Mühe, C., Nicolai, J., ... Kluger, G. (2016). Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*, 35, 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.006>
- Marini, C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Suls, A., De Jonghe, P., Zara, F., & Guerrini, R. (2011). The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52(s2), 24–29. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02997.x>
- Martins, R., Moldovan, O., Sousa, A. B., Levy, A., & Quintas, S. (2020). Encefalopatias Epilépticas Infantis: O Novo Paradigma do Diagnóstico Genético. *Acta Médica Portuguesa*, 33(6), 415–424. <https://doi.org/10.20344/amp.12550>
- Mazzoleni, S., & Bassani, S. (2022). PCDH19 interplay with GABA(A) receptors: a window to DEE9 pathogenetic mechanisms. *Neural Regeneration Research*, 17(4), 803. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322455>
- Moncayo, J. A., Vargas, M. N., Castillo, I., Granda, P. V., Duque, A. M., Argudo, J. M., Matcheswalla, S., Lopez Dominguez, G. E., Monteros, G., Andrade, A. F., Ojeda, D., & Yopez, M. (2022).

- Adjuvant Treatment for Protocadherin 19 (PCDH19) Syndrome. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.27154>
- Nagarajan, L., Ghosh, S., Dyke, J., Lee, S., Silberstein, J., Azmanov, D., & Richard, W. (2022). Epilepsy surgery in PCDH 19 related developmental and epileptic encephalopathy: A case report. *Epilepsy & Behavior Reports*, 19, 100560. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2022.100560>
- Rampazzo, A. C. M., dos Santos, R. R. P., Maluf, F. A., Simm, R. F., Marson, F. A. L., Ortega, M. M., & de Aguiar, P. H. P. (2021). Dravet syndrome and Dravet syndrome-like phenotype: a systematic review of the SCN1A and PCDH19 variants. *neurogenetics*, 22(2), 105–115. <https://doi.org/10.1007/s10048-021-00644-7>
- Sadleir, L. G., Kolc, K. L., King, C., Mefford, H. C., Dale, R. C., Gecz, J., & Scheffer, I. E. (2020). Levetiracetam efficacy in PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 24, 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.020>
- Samanta, D. (2020). PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *Pediatric Neurology*, 105, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009>
- Smith, L., Singhal, N., El Achkar, C. M., Truglio, G., Rosen Sheidley, B., Sullivan, J., & Poduri, A. (2018). PCDH19-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. *Epilepsia*, 59(3), 679–689. <https://doi.org/10.1111/epi.14003>
- Sullivan, J., Gunning, B., Zafar, M., Guerrini, R., Gecz, J., Kolc, K. L., Zhao, Y., Gasior, M., Aimetti, A. A., & Samanta, D. (2023). Phase 2, placebo-controlled clinical study of oral ganaxolone in PCDH19-clustering epilepsy. *Epilepsy Research*, 191, 107112. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107112>
- Symonds, J. D., & McTague, A. (2020). Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic. *European Journal of Paediatric Neurology*, 24, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.008>
- Tan, C., Shard, C., Ranieri, E., Hynes, K., Pham, D. H., Leach, D., Buchanan, G., Corbett, M., Shoubridge, C., Kumar, R., Douglas, E., Nguyen, L. S., McMahon, J., Sadleir, L., Specchio, N., Marini, C., Guerrini, R., Moller, R. S., Depienne, C., ... Gecz, J. (2015). Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Human Molecular Genetics*, 24(18), 5250–5259. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv245>
- Trivisano, M., Lucchi, C., Rustichelli, C., Terracciano, A., Cusmai, R., Ubertini, G. M., Giannone, G., Bertini, E. S., Vigeveno, F., Gecz, J., Biagini, G., & Specchio, N. (2017). Reduced steroidogenesis

- in patients with <scp>PCDH</scp> 19-female limited epilepsy. *Epilepsia*, 58(6).
<https://doi.org/10.1111/epi.13772>
- Trivisano, M., Pietrafusa, N., Ciommo, V. di, Cappelletti, S., Palma, L. de, Terracciano, A., Bertini, E., Vigeveno, F., & Specchio, N. (2016). PCDH19-related epilepsy and Dravet Syndrome: Face-off between two early-onset epilepsies with fever sensitivity. *Epilepsy Research*, 125, 32–36.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.015>
- Trivisano, M., Pietrafusa, N., Terracciano, A., Marini, C., Mei, D., Darra, F., Accorsi, P., Battaglia, D., Caffi, L., Canevini, M. P., Cappelletti, S., Cesaroni, E., de Palma, L., Costa, P., Cusmai, R., Giordano, L., Ferrari, A., Freri, E., Fusco, L., ... Specchio, N. (2018). Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*, 59(12), 2260–2271. <https://doi.org/10.1111/epi.14600>
- Trivisano, M., Specchio, N., & Vigeveno, F. (2015). Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: A case of PCDH19-related epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(2), 248–250. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.11.008>
- Vlaskamp, D. R. M., Bassett, A. S., Sullivan, J. E., Robblee, J., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., & Andrade, D. M. (2019). Schizophrenia is a later-onset feature of <scp>PCDH</scp> 19 Girls Clustering Epilepsy. *Epilepsia*, 60(3), 429–440. <https://doi.org/10.1111/epi.14678>
- Yang, L., Liu, J., Su, Q., Li, Y., Yang, X., Xu, L., Tong, L., & Li, B. (2019). Novel and de novo mutation of *PCDH19* in Girls Clustering Epilepsy. *Brain and Behavior*, 9(12).
<https://doi.org/10.1002/brb3.1455>
- Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmshurst, J. M., Specchio, N., Riney, K., Pressler, R., Auvin, S., Samia, P., Hirsch, E., Galicchio, S., Triki, C., Snead, O. C., Wiebe, S., Cross, J. H., Tinuper, P., Scheffer, I. E., Perucca, E., Moshé, S. L., & Nabbout, R. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1349–1397.
<https://doi.org/10.1111/epi.17239>