



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Uma atípica forma de estar ausente: Um caso clínico de epilepsia de ausências

Melanie Gameiro Barata

DEZ'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Uma atípica forma de estar ausente: Um caso clínico de epilepsia de ausências

Melanie Gameiro Barata

Orientado por:

Dr. Tiago Proença dos Santos

DEZ'2017

Resumo

A epilepsia de ausências da infância é uma síndrome epilética caracterizada por episódios breves (4-20 segundos) de perda da consciência de início e fim súbitos. Caracteriza-se por uma posição estática, com olhar fixo e sem resposta a estímulos externos. Concomitantemente, no electroencefalograma encontram-se descargas em “ponta-onda” generalizadas a 3Hz também com início e fim abruptos. Normalmente com prognóstico favorável, remitem espontaneamente antes da puberdade e são farmacorreponsivas à monoterapia com etossuximida ou valproato de sódio.

Em contrapartida, as crises da epilepsia de ausências atípica iniciam-se em idades mais precoces, são mais prolongadas (superiores a 30 segundos) e o seu início e fim são mais graduais. O comprometimento da consciência é variável, podendo ocorrer diminuição do estado de consciência mantendo a capacidade de realizar movimentos. No electroencefalograma apresentam descargas em “ponta-onda” generalizadas a frequências mais baixas, são heterogêneas e frequentemente não têm correlação exata com a clínica ictal. Evoluindo muitas vezes com comprometimento cognitivo, esta síndrome apresenta pior prognóstico e é refratária à medicação, necessitando com frequência da associação de vários fármacos para o controlo das crises. Na literatura, este sub-grupo de epilepsia está menos bem caracterizado.

Os autores apresentam um caso clínico que descreve um quadro atípico de crises de ausência em duas gêmeas monozigóticas com início aos 3 anos de idade. As crises apresentavam duração variável (10-60 segundos) com início e fim gradual e caracterizavam-se por movimentos bilaterais rítmicos das pálpebras superiores com superversão do olhar. Acompanhavam-se de alteração da consciência com lentificação da atividade motora e ausência de resposta a estímulos verbais.

Um quadro atípico em gêmeas, sugere fortemente uma causa genética, tendo sido pedido o painel de genes de encefalopatias epiléticas. Contudo, o resultado revelou-se clinicamente inconclusivo, evidenciando que o uso de painéis genéticos nem sempre nos dá uma resposta, não só pela variabilidade do teste, como também pelo desconhecimento atual acerca dos genes causadores de várias patologias neurológicas.

Palavras-chave: Epilepsia; Síndrome epilética; Epilepsia de ausências; Encefalopatia epilética; Epilepsia de ausências atípica

Abstract

Childhood absence epilepsy is an epileptic syndrome characterized by brief episodes (4-20 seconds) of consciousness loss with abrupt onset and offset. They typically suspend the ongoing activity and are not responsive to external stimulus, presenting staring eyes. Simultaneously, the electroencephalogram shows 3Hz spike and wave discharge also with abrupt onset and offset. The prognosis is usually favorable with spontaneous remission before puberty and responsiveness to monotherapy with ethosuximide or sodium valproate. In contrast, the crises of atypical absence epilepsy start earlier in age, are more prolonged (more than 30 seconds) and the onset and offset are more gradual. The impairment of consciousness is variable and a decrease in the state of consciousness may occur with possible movements. On the electroencephalogram we can find spike and wave discharge at a lower frequency. Those are heterogeneous and frequently have no exact correlation with behavioral changes. These crises have a worse prognosis, are refractory to medication, frequently requiring a combination of several antiepileptic drugs to control seizures. The cognitive evolution is often compromised. This subgroup is less characterized in literature.

The authors present a case report describing atypical absence seizures occurring in two monozygotic twins with onset at 3 years of age. The crises had variable duration (10-60 seconds) with gradual onset and offset and consisted of bilateral rhythmic movements of the superior eyelids with supraversion of the eyes. Simultaneously, an impairment of consciousness with slower motor activity did occur and there was no response to verbal stimuli.

The fact that these atypical absences occur in both twins, strongly suggest a genetic cause. Therefore, a genetic panel of epileptic encephalopathy was required. However, the result was clinically undetermined, so we concluded that the use of the panel genes does not always give us an answer, not only because of the variability of the test but also because of the lack of knowledge about the genes responsible for some neurological disorders.

Key-words: Epilepsy; Epileptic syndrome; Absence epilepsy; Epileptic encephalopathy; Atypical absence epilepsy

O Trabalho Final exprime a opinião do aluno e não da FML.

Índice

Índice

.....	1
Resumo.....	3
Abstract	4
Índice.....	6
Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
1.1. Etiologia	10
1.2. Epilepsia de Ausência da Infância (típicas)	12
1.2.1. Clínica	12
1.2.2. Características do EEG.....	13
1.2.3. Fisiopatologia - rede epilética	14
1.2.4. Prognóstico.....	15
1.3. Epilepsia de Ausências Atípica	17
1.3.1. Clínica	17
1.3.2. Características do EEG.....	18
1.3.3. Fisiopatologia - rede epilética	18
1.3.4. Prognóstico.....	19
1.4. Tratamento da Epilepsia de Ausências.....	20
1.4.1. Resistência à terapêutica	21
Quadro -Resumo comparativo das EA típicas e atípicas	22
2. Caso clínico.....	24
3. Discussão.....	28
3.1. Uma forma atípica de estar ausente – o caso clínico da M. e da sua irmã gémea J.	28
3.2. Mutações dos genes ADGRV1 e RELN encontradas no estudo genético	30
4. Agradecimentos.....	31
5. Bibliografia	32
Anexos.....	36
1. EEG diagnóstico da M. (13/09/2016).....	36
2. Último EEG de controlo da M. (12/06/2017).....	37
3. EEG diagnóstico da J. (26/09/2016).....	38
4. Último EEG de controlo da J. (01/02/2017).....	39
5. Teste genético.....	40

6. Escala de avaliação do desenvolvimento de Mary Sheridan Modificada (retirado do Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil, 010/2013, DGS) 41

Lista de Abreviaturas

- BZD** – Benzodiazepinas
- CPFi** – Córtex pré-frontal interno
- CTCG** – Crises tónico-clónicas generalizadas
- DEP** – Desenvolvimento estatura-ponderal
- DPM** – Desenvolvimento psico-motor
- DPO** – Descargas em ponta-onda
- DPOG** – Descargas em ponta-onda generalizadas
- EA** – Epilepsia de ausências
- EAI** – Epilepsia de ausência de infância
- EEG** – Electroencefalograma
- EFI** – Estimulação fótica intermitente
- ETX** – Etossuximida
- FAE** – Fármaco antiepilético
- HV** - Hiperventilação
- ILAE** – International league against epilepsy
- LM** – Leite materno
- LMT** – Lamotrigina
- LTCSs** – Low-threshold calcium spikes
- NGS** – Next-generation sequencing
- nRe** – Núcleo reuniens do tálamo
- NRT** – Núcleo reticular do tálamo
- NVB** – Núcleo ventrobasal
- PC** – Perímetro cefálico
- PHDA** – Perturbação de hiperatividade com défice de atenção
- VPA** – Valproato de sódio

1. Introdução

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição cerebral para gerar crises epiléticas. Estas são um fenómeno paroxístico causado por uma descarga neuronal anormal do córtex cerebral.^{1,2} A epilepsia é dos distúrbios neurológicos mais frequentes no mundo, com uma incidência total estimada de cerca de 40 a 50 por 100.000 pessoas por ano.³ A incidência depende da idade, sendo que 70% das pessoas que sofre de epilepsia tem menos de 25 anos.⁴

As epilepsias podem ser agrupadas em síndromes epiléticas quando existem características típicas comuns, como o tipo de crises, idade de início, características ictais e do eletroencefalograma (EEG), mecanismos genéticos e resposta à terapêutica, que determinam uma condição epilética identificável.³

A epilepsia de ausências (EA), antes denominada “pequeno mal epilético”, é um exemplo paradigmático de uma síndrome epilética de crises não convulsivas generalizadas. Ao contrário do “grande mal” (crises tónico-clónicas generalizadas - CTCG), a EA apresenta poucos componentes motores, pelo que a ILAE (International league against epilepsy) a classifica de início generalizado não motor.^{5,6} Geralmente, o doente perde subitamente a consciência e permanece estático com olhar fixo no vazio. Tal como o nome indica, o doente fica ausente do meio que o rodeia, não reagindo a estímulos externos.^{4, 7} Concomitantemente, o EEG apresenta um padrão de descargas emponta-onda generalizadas (DPOG) a uma frequência que varia entre 2.5-4 Hz.^{8, 9, 10} De acordo com a idade de início destas crises, podemos ter a **epilepsia de ausências típica da infância (EAI)**, a mais comum, com início aos 5-7 anos, tipicamente com DPOG no EEG a 3Hz associadas a crises breves, muito frequentes ao longo do dia e farmacorresponsivas à terapêutica de primeira linha. Apresentam usualmente remissão espontânea antes da puberdade mesmo sem terapêutica farmacológica, apresentando assim um curso “benigno”.⁴ A **epilepsia de ausências juvenil (EAJ)** inicia-se por volta dos 10-12 anos com crises menos severas e frequentes (menos de 5 vezes por dia), que tendem a persistir na idade adulta.^{3, 11, 12}

Outros tipos de ausências de início na infância com algum componente motor, ainda que classificadas pela ILAE como de início generalizado não motor, são as **ausências mioclónicas**, com *jerks* mioclónicos dos membros superiores, e as **ausências com mioclonia das pálpebras** (síndrome de *Jeavons*).^{4, 6} Estas últimas apresentam a

tríade clássica de mioclonias das pálpebras com desvio superior dos globos oculares precipitado pelo fecho ocular, DPOG no EEG e resposta fotoparoxística na estimulação fótica intermitente (EFI).^{13, 14} De realçar que a fotossensibilidade é tanto maior quanto menor a idade de início, sendo que esta característica vai decrescendo com a idade.⁴

Ao longo do tempo, foi-se percebendo que havia um grupo de crianças que não se enquadrava nesta divisão, pois apresentavam crises de início e fim gradual, em idade mais precoce, mais prolongadas e sem perda completa da consciência. No EEG apresentavam um padrão de DPOG de menores frequências e heterogêneas, frequentemente sem correlação exata com a clínica ictal. Estas crises são comumente refratárias à terapêutica e apresentam pior prognóstico, quase sempre associado a comprometimento cognitivo a longo prazo.^{8, 9, 15} Tendo em conta as diferenças, distinguiu-se um novo grupo de EA, a chamada **EA atípica**, também classificada pela ILAE como de início generalizado não motor.

1.1. Etiologia

A etiologia das crises de ausência não é consensual mas é provavelmente multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos e adquiridos, sendo o modelo poligenético o mais aceite. Em 15 a 44% dos casos de EAI há história familiar de epilepsia (42,6% se pais com epilepsia e 20,7% se irmãos).^{7, 16} Outros estudos mostraram ainda que os gémeos têm maior probabilidade de desenvolver a mesma síndrome epilética, particularmente a EAI.⁷ Os genes implicados na epileptogénese das crises de ausência e o seu modo de transmissão ainda não estão bem definidos. Contudo, vários estudos descrevem mutações associadas à epileptogénese das crises de ausência, nomeadamente em genes que codificam:

- **Recetores A e B do ácido g-aminobutírico** (GABA-A e GABA-B) incluindo diversas subunidades como GABRA1, GABRB2, GABRB3 e GABRG2. Mutações nestes genes parecem estar envolvidas na geração de DPO sendo necessário a associação com mutações de outros genes para originar EAI.^{4, 7}
- **Canais de cálcio**, nomeadamente CACNA1A, CACNA1H, CACNA1G, CACNA1I, CACNG3 e CACNA2D2, que contribuem para a "disritmia tálamo-cortical".^{4, 16, 17} A maioria são ganho de função dos canais de cálcio tipo T-Cav3.2 e dado o seu papel fulcral no balanço entre o modo surto e tónico das

descargas no tálamo, é provável que no futuro sejam descobertas novas mutações em diferentes subunidades.⁴

- **Canais de cloreto**, nomeadamente o gene **CLCN2** que codifica o canal de cloreto **ClC-2** dependente de voltagem, necessário para manter uma baixa concentração de cloreto intracelular essencial para inibir o GABA. Assim, mutações neste gene parecem constituir um papel importante no desenvolvimento de EAI.^{16, 18, 19}

Outras alterações genéticas descritas em estudos clínicos incluem os genes **CHRNA2** (gene codificador da subunidade do recetor nicotínico de acetilcolina), **ADAR** (que codifica adenosina desaminase), **RCN2** (gene codificador da reticulocalbina 2, uma proteína de ligação ao cálcio) e **CHRNA7** (gene codificador da subunidade alfa7 do recetor nicotínico neuronal).^{20, 21}

Por fim, alterações nos **canais GLUT 1**, por mutações no gene **SLC2A1**, são responsáveis pela Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1. Este distúrbio genético autossómico dominante constitui uma causa rara de epilepsia generalizada com múltiplos tipos de crises, incluindo ausência atípicas, associado a início mais precoce (antes dos 4 anos) e pior prognóstico com declínio cognitivo progressivo.^{7, 22}

Os genes descritos associados às crises de ausência encontram-se frequentemente no contexto de outras síndromes epiléticas, cujas crises de ausência fazem parte do seu fenótipo, sabendo-se ainda muito pouco acerca dos genes responsáveis pela ocorrência de crises de ausência isoladas (síndrome de ausências). Dado o pouco conhecimento relativamente a esta matéria, ficam dúvidas acerca do prognóstico, terapêutica e aconselhamento no caso de um resultado genético positivo, sendo necessários mais estudos que clarifiquem o papel genético nestas crises.

1.2. Epilepsia de Ausência da Infância (típicas)

1.2.1. Clínica

A incidência estimada da EAI é de 6-8 a cada 100.000 crianças até aos 16 anos, representando 5-10% das epilepsias com início na infância, sendo assim a síndrome epilética pediátrica generalizada mais comum e que afeta crianças neurologicamente normais.^{3, 12, 16} Também designada por picnolepsia ou *petit mal* puro, a EAI ocorre entre os 4 anos e a adolescência com um pico de incidência na idade escolar, entre os 5 e os 7 anos, ocorrendo 2 a 5 vezes mais frequentemente no sexo feminino.^{4, 7, 8} A EAI apresenta como o único tipo de crises as crises de ausência, que caracteristicamente ocorrem com muita frequência, podendo ocorrer mais de 100 crises por dia.^{4, 11} Podem ser induzidas pela HV em mais de 90% dos casos e menos frequentemente (21%) pela EFI.^{4, 23, 24}

Os episódios de perda paroxística da consciência apresentam início e fim abruptos e uma duração superior a 4 segundos e inferior a 20-30 segundos, sendo que uma crise fora destes limites não é típica da EAI.^{3, 7, 12} A duração das crises é influenciada por fatores como estado de alerta e provocação (HV, EFI), sendo mais longas nas crises provocadas por HV e mais curtas nos estados de sonolência e nas provocadas por EFI.²⁵ O comportamento ictal das formas simples das crises de ausência caracteriza-se por perda transitória de consciência, associada a uma posição estática sem alteração do tônus postural e com relaxamento dos músculos faciais, concomitantemente a um olhar aberto e fixo no vazio. A criança tipicamente interrompe a atividade voluntária que estava a desempenhar, incluindo o discurso ou a escrita, deixando cair qualquer objeto que tenha na mão.^{4, 9} Não responde quando questionada, embora seja capaz de entender o que lhe dizem na fase terminal da crise. No final, a criança retoma imediatamente a sua atividade, recupera as funções e apresenta amnésia para a crise, não havendo aura ou período pós-ictal.^{9, 26, 27} O grau de perda de consciência é variável de uma crise para outra, dentro e entre pacientes e pode ser tão leve, que torna as ausências discretas e impercetíveis ao observador.⁷ Nestes casos podem ser necessários testes para determinar o grau de alteração da consciência, como por exemplo pedir ao doente para contar as suas respirações profundas durante a HV.⁴

Nas formas complexas, que ocorrem menos frequentemente, as crises de ausência podem apresentar alterações comportamentais mais elaboradas como os automatismos, que ocorrem frequentemente 4-6 segundos após o início da crise e são

mais prováveis de serem observados em convulsões mais longas e durante a HV.^{4, 9, 28} Estes são predominantemente movimentos orais, mas podem apresentar-se como comportamentos estereotipados, tais como coçar-se, esfregar as roupas ou até mesmo andar ou escrever. Os automatismos são semelhantes na mesma criança, mas podem não estar presentes em todas as crises.^{4, 7, 23}

1.2.2. Características do EEG

O EEG ictal caracteriza-se por um padrão de DPOG simétricas de alta amplitude, com início e fim abruptos a uma frequência de 3Hz, podendo variar entre 2.5-4Hz.^{8, 9, 10} As DPO têm o seu maior potencial na região frontal com as pontas de menor amplitude do que as ondas.⁴ Em 21% dos casos, é possível observar-se fotossensibilidade, isto é, uma resposta paroxística, na forma de DPOG no EEG, em reação a fontes de luz ou padrões cintilantes (resposta fotoparoxismal).²⁹ A presença de fotossensibilidade proeminente, descargas de “pontas-múltiplas” (“polyspike”) ou fragmentações de descargas ictais não são típicas de EAI e podem sugerir pior prognóstico.⁴

O EEG de fundo (Background) é geralmente normal, mas num terço dos casos pode mostrar atividade delta rítmica bilateral posterior, que consiste numa atividade de alta voltagem rítmica (surto rítmico) a 2,5-4 Hz nas regiões posteriores. Esta é atenuada pela abertura ocular e pelo sono profundo e frequentemente aumentada pela HV e sonolência.^{3, 7}

No EEG inter-ictal é possível encontrar em 92% dos casos atividade paroxística que consiste em DPOG fragmentadas e breves que ocorrem mais frequentemente durante o sono. Descargas focais podem estar presentes predominantemente nas áreas anteriores e pode ainda ocorrer atividade delta rítmica intermitente na região occipital.^{3, 7, 11}

1.2.3. Fisiopatologia - rede epiléptica

As crises de ausência da infância, embora consideradas o exemplo padrão de crises generalizadas, parecem ter um início cortical focal, propagando-se a partir daqui rapidamente para o restante córtex. Nas crises típicas, a região cortical iniciadora parece residir nas regiões orbital e dorsolateral do córtex frontal anterior ou no lobo parietal (região perioral do córtex somatosensorial primário).^{7, 10} A partir do córtex é ativada uma rede tálamo-cortical oscilatória onde o envolvimento talâmico influencia o fluxo de informação entre o tálamo e o córtex, organizando, amplificando e sincronizando a atividade das crises.^{27, 30} Nas crises típicas, o envolvimento do tálamo inclui essencialmente o núcleo reticular do tálamo (NRT) caudal e o núcleo ventrobasal (NVB). (Fig 1)³⁰

Contrariamente às convulsões generalizadas ou focais, nas quais, de um modo geral, existe um excesso de atividade excitatória, a epilepsia de ausências está relacionada com uma predominância de atividade inibitória.²⁷ As principais conexões sinápticas do circuito são GABAérgicas (inibitórias) e ocorrem essencialmente entre as estruturas talâmicas. A inibição mediada por GABA aumenta a atividade tálamo-cortical oscilatória, levando a descargas EEG mais proeminentes e prolongadas. Por sua vez, as sinapses entre células corticais e o NRT são glutamatérgicas (excitatórias).⁷

De um modo geral, as estruturas talâmicas, nomeadamente o NRT, desempenham um papel importante na modificação do fluxo de informação entre o tálamo e o córtex cerebral, pela sua capacidade de variar entre um modo de disparo surto, típico de estadios de baixa vigilância como o sono profundo, e tônico característico de estadios de alta vigilância.^{4,31} Esta capacidade deve-se em grande parte aos canais de cálcio transitórios tipo T (nomeadamente da sua subunidade alfa: Cav 3.1-3.3) nas células tálamo-corticais que através do influxo de cálcio extracelular origina LTCs (low-threshold calcium spikes), surgindo o modo surto. Quando ocorre um desequilíbrio entre os modos de disparo, como o hipersurto, ocorrem as DPOG. Assim, o bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem pode ser uma boa abordagem farmacológica para diminuir as DPOG e assim reduzir as crises de ausência.⁴

prognóstico favorável é o controlo rápido das crises após introdução de um fármaco antiepilético (FAE) adequado.⁷

Tradicionalmente, estas crises são associadas a um curso benigno sem comprometimento cognitivo.³⁴ Contudo, estudos recentes têm questionado esta “visão benigna” da EAI, essencialmente ao nível do funcionamento neuropsicológico, associando-as a algumas dificuldades de aprendizagem e menor escolaridade.³⁵

Os distúrbios cognitivos recaem, sobretudo, nos domínios da atenção e funções executivas, mas também da memória (verbal e visuoespacial) e da linguagem.^{12, 35, 36} A gravidade destes distúrbios pode resultar da duração prolongada da doença, da elevada frequência das crises e/ou do tratamento com vários antiepiléticos com possíveis efeitos adversos cognitivos.⁷ Se as crises não forem tratadas ou forem resistentes à terapêutica podem ocorrer centenas de vezes por dia, condicionando mau desempenho escolar com consequente impacto educacional e social, particularmente nas crianças mais novas.^{3, 4} Por outro lado, as crianças com EAI apresentam com mais frequência co-diagnóstico com perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) que contribui para o baixo rendimento escolar, não havendo consenso se estes problemas comportamentais fazem parte da síndrome epilética ou se são uma consequência dos fatores relacionados com a doença.^{7, 37, 38}

1.3. Epilepsia de Ausências Atípica

1.3.1. Clínica

As crises de ausência atípicas, foram descritas pela primeira vez em 1939 no contexto do síndrome de Lennox- Gastaut, mas desde então que estas crises permanecem mal caracterizadas.¹⁵ Também mais comuns no sexo feminino, têm início numa idade mais precoce. No EEG apresentam DPO com frequências menores e heterogêneas, que frequentemente não coincidem no tempo com os comportamentos ictais, ao contrário das crises típicas, em que o início e o fim das anomalias paroxísticas do EEG coincidem no tempo com o evento ictal.^{9, 15} O início e o fim das crises são mais graduais, as crises ocorrem com maior frequência ao longo do dia e são mais prolongadas, pelo menos mais de 30 segundos, podendo ser facilitadas pela sonolência e ao contrário das típicas, não são desencadeadas pela HV ou EFI.^{9, 15, 12} As alterações no tônus muscular são mais pronunciadas e o comprometimento da consciência é variável, podendo ocorrer diminuição do estado de consciência sem completa imobilidade. As crianças podem não suprimir a atividade que estavam a desempenhar e têm capacidade de realizar movimentos de forma intencional, incluindo andar ou falar, com lentificação do tempo de reação e do discurso.^{15, 23} Podem também ocorrer automatismos durante o período ictal, essencialmente alterações da expressão facial.¹⁵

As crises de ausência atípicas são refratárias à terapêutica de primeira linha e quase sempre associadas a comprometimento cognitivo, ocorrendo frequentemente no contexto de outras síndromes e encefalopatias epiléticas com crises intratáveis, que surgem posteriormente.^{8, 9, 15} As crises de ausência atípicas podem ser encontradas no síndrome de Lennox-Gastaut, no Síndrome de Wolf-Hirschhorn, no Síndrome de Aicardi, no Síndrome de Doose, também designado de epilepsia mioclônica atônica (60-80 %) e no Síndrome de Angelman. Podem também ser encontradas em distúrbios neurometabólicos como o déficit de GLUT1, em alterações genéticas do gene CHD2 e CDKL5 e no cromossoma 20 em anel.^{3, 4, 15} Porém, há casos como os descritos, em que as crises atípicas surgem isoladamente no contexto da síndrome epilética de ausências atípicas.

Ocasionalmente, as crises de ausência podem associar-se a sinais autonómicos, como dilatação e constrição pupilar, rubor, palidez, sudorese, hipersalivação ou incontinência de esfíncteres, denominando-se nestes casos EA vegetativa.^{4, 7}

1.3.2. Características do EEG

O EEG ictal apresenta DPOG com menores frequências (< 3Hz) heterogêneas e irregulares, frequentemente com voltagem assimétrica ou assíncrona sem foco predominante.^{9, 15}

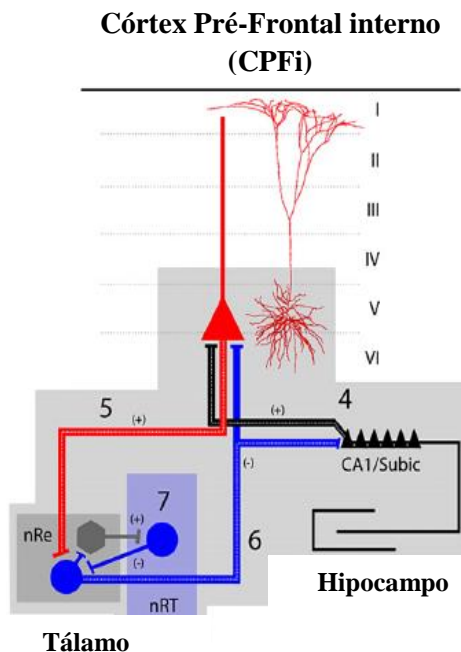
O EEG de fundo interictal é geralmente anormal, com um padrão de DPOG também lentas (1.5-2.5Hz), irregulares, assimétricas e de baixa amplitude.^{4, 12} De referir que a presença de outros tipos de crise simultaneamente às crises de ausência atípica tornam tanto as DPO de fundo como as ictais ainda mais lentas, quando comparadas com as que ocorrem nas crianças com apenas este tipo de crise.¹⁵

1.3.3. Fisiopatologia - rede epilética

As diferenças clínicas e eletroencefalográficas entre as ausências típicas e atípicas podem estar nos circuitos, isto é, embora ambos envolvam circuitos cortico-tálamo-corticais, cada um dos tipos de crise parece envolver diferentes redes neuronais dentro do mesmo circuito.⁹

Nas ausências atípicas, o circuito cortico-tálamo-cortical parece iniciar-se no córtex pré-frontal interno (CPF_i), projetando-se de seguida no tálamo, nomeadamente no NRT rostral e no tálamo mediano (que inclui os núcleos central interno, Reuniens (nRE), etc).^{9, 10, 30} O facto da origem ser o tálamo mediano e não o ventrobasal (crucial nos modelos de ausência típicas), apontam-no como um diferenciador entre as duas crises.^{9, 30} Posteriormente, as descargas generalizadas ictais parecem estender-se também ao hipocampo, mais propriamente à região CA1, ao contrário das crises típicas que apresentam exclusivamente um circuito talamo-cortical. (Fig. 2)^{15, 30}

Assim, o tálamo mediano e o hipocampo são estruturas diferenciadoras dos dois tipos de crise, sendo o circuito cortico-talamo-hipocampal proposto para explicar as características do EEG, o comportamento ictal, a resposta à terapêutica e a disfunção cognitiva característicos das crises de ausência atípicas.^{9, 30}



AUSÊNCIAS ATÍPICAS

Fig. 2 O circuito hipotético das crises atípicas tem início na camada 5/6 do córtex pré-frontal interno (CPF_i) e daqui projecta-se para o núcleo reuniens do tálamo (nRe) (5) que por sua vez projecta reciprocamente para o CPF_i e monossinápticamente para a região CA1 do hipocampo (6) e daqui novamente para o CPF_i. (4) Este circuito é modulado e conduzido por conexões recíprocas intra-talâmicas entre o nRe e o NRT rostral (7) Azul: neurónios GABAérgicos; Vermelho: Neurónios Glutaminérgicos; (-) inibição; (+) estimulação

Adaptado do artigo: Wang X., Stewart L., Cortez M. A., Wu Y, Velazquez J. L., Liu C. C., Shen L., Snead O. C. (2009) The circuitry of atypical absence seizures in GABA(B)R1a transgenic mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1:124-30 ³⁰

1.3.4. Prognóstico

Apesar do prognóstico favorável em termos de crise, a evolução clínica das ausências atípicas é de pior prognóstico comparativamente às crianças com crises típicas, uma vez que as primeiras estão associadas a dificuldades cognitivas mais graves e à possível evolução para outros tipos de crises intratáveis. ^{9, 15, 39}

Estudos em modelos farmacológicos de crises atípicas mostraram que a presença de alterações cognitivas se correlaciona com o envolvimento do hipocampo, uma vez que quando as crises são exclusivas dos circuitos tálamo-corticais, o resultado é a epilepsia de ausências típica e uma função cognitiva preservada com desenvolvimento neurológico favorável. ³⁰

As repercussões cognitivas parecem estar associadas à refratariedade da doença, que leva à ocorrência de maior número crises e ao uso de múltiplos FAE que apresentam frequentemente efeitos adversos que reduzem significativamente a qualidade de vida destas crianças. ¹⁵

1.4. Tratamento da Epilepsia de Ausências

Apesar das diferenças descritas, os perfis farmacológicos das crises típicas e atípicas são semelhantes. Isto porque de uma maneira geral, os FAE adequados atuam ao nível do circuito talâmico, nomeadamente ao nível do NRT, cujo envolvimento é comum tanto às crises típicas como atípicas^{9, 34}

Existem poucos ensaios controlados randomizados para a EA, tornando difícil a optimização da terapêutica.⁴ Apesar do tratamento empírico inicial mais eficaz e tolerável ainda não estar bem definido, a ETX, através do bloqueio dos canais de cálcio tipo T, é considerada a 1ª linha para a monoterapia inicial nas crises de ausência típicas da infância.^{3, 14, 40} Como 2ª linha, alguns autores consideram o valproato de sódio (VPA) e a lamotrigina (LMT),^{3, 4, 14} sendo a eficácia do VPA apenas ligeiramente superior e com início de ação mais rápido relativamente à LMT.⁴¹ Comparativamente à ETX, o VPA apresenta mais efeitos adversos ao nível da atenção.^{40, 42} Em Portugal, a ETX é apenas de dispensa hospitalar, pelo que se usa frequentemente o VPA como primeira linha dada a sua eficácia semelhante.

As benzodiazepinas (BZD) são consideradas úteis apenas como agentes adjuvantes, não devendo ser usadas em monoterapia.⁴ Assim, dada a eficácia semelhante, a escolha final do FAE deverá ter em conta não só os fatores relacionados com o paciente, mas também os parâmetros específicos do fármaco, tais como eficácia, tolerabilidade e efeitos colaterais, nomeadamente cognitivos.^{41, 43}

Os fármacos GABAérgicos nomeadamente barbitúricos, carbamazepina, vigabatrina e tiagabina estão contra-indicados, uma vez que através do aumento da concentração GABA, promovem o seu efeito inibitório, exacerbando as crises.^{3, 8} Por sua vez, a gabapentina, com nível F de evidência, mostrou apenas ser ineficaz.⁷ Também a fenitoína está contra-indicada, uma vez que exacerba as crises de ausência através da diminuição da atividade de fundo, bloqueando os canais de sódio dependentes de voltagem.⁷

Dada a importância dos canais de cálcio tipo T na epileptogénese das crises de ausência, o futuro da terapêutica da EAI parece passar pelo desenvolvimento de novos bloqueadores seletivos destes canais, nomeadamente da sua subunidade $\alpha 1$, ao nível dos neurónios talamocorticais (Cav3.1) e em células do NRT (Cav3.2).⁴ Recentemente, Bezençon et al identificaram e caracterizaram uma série de amidas com anel pirrólico como bloqueadores potentes e seletivos dos canais de cálcio tipo T Cav3.2, bem

adaptados para estudos in vitro mas ainda com difícil utilização in vivo, podendo ser uma boa aposta no futuro.⁴⁴ Também os canais ativados por alta voltagem, como os canais de cálcio tipo L e tipo não L, parecem constituir um alvo farmacológico promissor no futuro, uma vez que mostraram impedir o hipersurto da rede talamocortical em modelos animais.⁴

Ao contrário da EAJ ou das crises de ausência com mioclonia das pálpebras, em que a remissão espontânea é rara e o tratamento tende a ser para o resto da vida, na EAI deve ser feito um desmame progressivo da terapêutica durante 3-6 meses após 2 a 3 anos livre de crises.⁴

No caso da Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1, há um déficit energético por falta de glicose no sistema nervoso central. Assim, o tratamento dirigido com dieta cetogénica, permite melhorar a sintomatologia ao aumentar a produção de corpos cetónicos, que são usados pelo cérebro como fonte de energia alternativa.^{7, 45, 46}

1.4.1. Resistência à terapêutica

A resistência à terapêutica pode ser explicada pelo envolvimento de certas regiões cerebrais nos circuitos das crises. Evidências recentes sugerem que o envolvimento do CPFi, do lobo temporal e do hipotálamo parece estar associado a um padrão de crises atípicas graves e sintomáticas e que tendem a ser refratárias ao tratamento com antiepiléticos.^{8, 9, 10}

Apesar do envolvimento claro do lobo temporal e da área límbica às crises de ausência atípica, Yeom et al demonstraram o seu envolvimento também em modelos animais de crises de ausência típicas refratárias. Assim, o envolvimento destas estruturas pode ser um preditor de resposta à terapêutica na EAI e esta informação eletrofisiológica pode ser útil na prática clínica na medida em que dá uma estimativa da eficácia inicial à terapêutica nos pacientes que ainda não iniciaram terapêutica antiepilética.¹⁰

Quadro -Resumo comparativo das EA típicas e atípicas

	EPILEPSIA DE AUSÊNCIAS	
	TÍPICA	ATÍPICA
Prevalência	Comuns	Mais raras
Frequência das crises	Podem ocorrer mais de 100 vezes por dia	Estão descritas como crises que ocorrem com mais frequência do que as típicas, embora nenhum artigo foque o número exato de crises por dia
Duração das crises	Superior a 3 segundos e inferior a 20-30 segundos, geralmente 3-10 segundos	Mais prolongadas (>30 seg)
Idade de início	Entre os 4 anos e adolescência com pico aos 5-7 anos	Idade de início mais precoce
Início das crises	Início e fim abruptos	Início e fim graduais
DPOG	EEG ictal: DPOG a 3 Hz regulares e simétricas EEG de fundo (Background) é geralmente normal podendo ocorrer atividade delta rítmica bilateral posterior	EEG ictal: DPOG mais lentas (<3Hz), heterogêneas e irregulares, frequentemente com voltagem assimétrica ou assíncrona mas sem foco predominante. EEG de fundo (Background) geralmente anormal com padrão de DPOG também lentas (1.5-2.5Hz), irregulares, assimétricas e de baixa amplitude
Provocação	Podem ser induzidas pela HV e EFI	Facilitadas pela sonolência e não provocadas pela HV ou EFI
Comportamento ictal	Coincide no tempo com as alterações do EEG; Imobilidade, olhar fixo no vazio, com paragem da atividade que estava a desempenhar e sem alteração	DPOG frequentemente sem correlação exata com os comportamentos ictais; Capacidade de realizar movimentos intencionais; Alterações no tónus muscular

	do tónus postural	mais pronunciadas
Circuito Neuronal	Cortico-tálamo-cortical	Cortico-tálamo-cortical com envolvimento hipocampal
Envolvimento do córtex	Córtex frontal; Córtex parietal (somatossensorial)	Córtex pré-frontal interno (CPF) Córtex temporal
Envolvimento do tálamo	Tálamo VB; NRT caudal	Tálamo mediano; NRT rostral
Alterações cognitivas	Contradições em relação às consequências cognitivas, pondo em causa a sua benignidade	Muitas vezes graves com alterações do neurodesenvolvimento

Tabela 1 – Quadro resumo que diferencia a epilepsia de ausências típica e atípica

2. Caso clínico

M.V.F e J.V.F, gémeas monozigóticas do sexo feminino, 4 anos de idade (DN: 04/03/2013), de origem caucasiana, naturais da Reboleira e residentes em Algueirão, são as segundas filhas (G3P2A0) de pais jovens não consanguíneos saudáveis. Não apresentam antecedentes familiares de relevo, nomeadamente doenças neurológicas. Apresentam até à data um desenvolvimento psico-motor (DPM) adequado, tendo adquirido na idade esperada as etapas chave do desenvolvimento.

A gestação foi planeada e vigiada, não tendo sido detetadas alterações ecográficas. A Mãe refere que não era imune à toxoplasmose e que desenvolveu diabetes gestacional que reverteu no final da gravidez, negando outras intercorrências no período gestacional.

O parto foi eutócico e ocorreu às 35 semanas com índice de Apgar 10/10 para ambas, sem intercorrências. A somatometria à nascença é idêntica: ambas nasceram com o mesmo peso e comprimento, 2290 g (P3 - LIG) e 45.5 cm (P3) respetivamente. A J., que nasceu primeiro, apresentava um Perímetro Cefálico (PC) de 32 cm (P3) e a M. de 31.5 cm (P3). No período pós-parto ambas desenvolveram um quadro de icterícia às 30h de vida, tendo sido feita fototerapia que reverteu o quadro. Tiveram alta às 48 horas de vida sem outras intercorrências no período neonatal. O rastreio auditivo neonatal e o rastreio alargado de doenças metabólicas foram normais.

Relativamente à alimentação, ambas iniciaram leite materno (LM) na 1ª hora de vida e mantiveram esta alimentação apenas até às 3 semanas de vida, por insuficiência de LM. Iniciaram suplementação ainda na maternidade, sendo que a partir das 3 semanas a sua alimentação passou exclusivamente a leite de substituição. A diversificação alimentar foi aparentemente adequada à idade e as imunizações estão atualizadas de acordo com o Programa Nacional de Vacinação (2013), com administração de vacinas extra-plano à data nomeadamente a vacina contra o Rotavírus e anti-pneumocócica tetravalente (Prevenar-13).

Apresentaram um DPM e estatura-ponderal (DEP) também adequados à idade, tendo evoluído até ao momento no P25 do peso, no P50 da altura e P75 do PC (até aos 3 anos). Relativamente a doenças anteriores destaca-se apenas na M. Bronquiolites de repetição (desde os 4 meses até aos 2 anos de idade com cerca de 6 episódios por ano). Negam convulsões febris ou outras alterações neurológicas. Como antecedentes sociais destacam-se apenas frequência diurna no infantário desde os 6 meses.

A M. aparentemente assintomática até aos 3 anos de idade, inicia em Junho de 2016, um quadro caracterizado por movimentos rítmicos das pálpebras superiores com superversão do olhar bilateralmente de forma simétrica acompanhado de alteração da consciência com lentificação da atividade que está a desempenhar sem paragem total da mesma. (“se estiver em andamento continua a andar, se estiver a comer a sopa continua a comer a sopa. Mexe-se, não fica estática” sic). Não responde a estímulos externos e após o fim do quadro, retoma a sua atividade inicial “como se nada tivesse acontecido” (sic). A mãe nega alterações do tónus muscular, mioclonias, sinais autonómicos como rubor, sudorese, hipersalivação ou alteração das pupilas, referindo apenas um episódio com ocorrência de enurese. Nega presença de automatismos associados quer antes, durante ou depois das crises, como lambe os lábios, deglutir ou esfregar as roupas. Estas crises ocorriam mais de 20 vezes por dia, todos os dias, com predomínio vespertino. Os pais associam assim o desencadeamento das crises com o cansaço e sonolência, contudo referem dificuldade em contabilizar ao certo as crises diárias, pela permanência no infantário e pela ocorrência de crises por vezes tão breves que passavam despercebidas. A duração das crises era variável, referindo alguns episódios que duravam cerca de 5 segundos e outros de duração superior com cerca de 40-60 segundos no máximo. As crises eram sempre iguais e na mesma intensidade, variando apenas na duração.

Este quadro clínico levou os pais da M. a recorrer a uma consulta tendo realizado um EEG que revelou alterações sugestivas de epilepsia generalizada primária de ausências. Deste exame destaca-se eletrogénese de base bem estruturada, a que se sobrepõe atividade paroxística generalizada constituída por surtos rítmicos de ponta-onda ampla a 3 Hz, com início e fim abruptos e duração até 8 segundos, surgindo também DPO mais breves e irregulares. A sonolência lentificava o traçado e em fases de sono observava-se acentuação da atividade paroxística, sem aparente atividade patológica durante o sono. Não se verificava reação fotoparoxística nem indução de atividade patológica com a hiperventilação (HV). (Anexo 1) Na sequência deste exame, inicia terapêutica antiepilética com Depakine® (VPA) 20mg/Kg/dia tendo progredido para 30mg/Kg/dia. Dada a persistência das crises, dois meses depois, associa Zarotin® (ETX) 20mg/Kg/dia. A medicação instituída não foi suficiente sendo que no mês seguinte aumentou-se a dose de ambos os antiepiléticos para VPA 35mg/Kg/dia e ETX 25mg/Kg/dia. Novamente, por insuficiência terapêutica, 3 meses depois, a medicação

foi alterada com aumento das doses e associação de um novo FAE: VPA 40mg/Kg/dia + ETX 30mg/Kg/dia + Lamictal® (LMT) 0,9mg/Kg/dia, tendo sido esta a última mudança terapêutica que reverteu as crises da M., que se mantém agora livre de crises desde Março 2017. Ao longo do curso da doença realizou vários EEGs, sendo que o último de controlo foi realizado a 12-06-2017 que se revelou dentro dos limites da normalidade para a idade. (Anexo 2)

Três meses após o início das crises da M., a J. iniciou um quadro de crises semelhantes, mas mais subtis, menos intensas e sempre de curta duração (4 segundos). O EEG realizado pela J. foi também sugestivo de epilepsia generalizada de ausências. Revelou eletrogénese de base bem estruturada, sobrepondo-se discreta atividade paroxística constituída por surtos generalizados de ponta-onda a 3 Hz regulares, com início e fim abruptos e máximo sobre as derivações frontais. A HV não acentuou a atividade paroxística, que piorava em fases de sono, com surtos mais frequentes de segundos de duração. A estrutura do sono está conservada, e a EFI não desencadeou resposta fotoparoxística. (Anexo 3) Na sequência deste EEG, a J. inicia também terapêutica antiepilética com VPA 20mg/Kg/dia que não reverteu as crises, tendo aumentado a dose no mês seguinte para 35mg/Kg/dia, que reverteu as crises e que mantém atualmente, permanecendo livre de crises desde Fevereiro 2017. (Anexo 4)

De realçar ainda que durante o período em que tiveram crises, ambas eram descritas como “muito distraídas na escola com dificuldades de concentração” (sic), o que atualmente não se verifica.

As características clínicas, a refratariedade à terapêutica das crises e o facto de apresentarem uma síndrome epilética semelhante em situação de gemelaridade monozigótica, sugere fortemente uma causa genética. Por esta razão, foi pedido o estudo genético onde foi analisado o painel NGS de 450 genes para a epilepsia, com o objetivo de identificar o gene causador que daria um prognóstico mais definido e poderia auxiliar na escolha da terapêutica. Nomeadamente, foi importante excluir a mutação no gene SLC2A1 associado ao défice de GLUT 1, dada a sua especificidade terapêutica e prognóstica. O teste revelou heterozitotopia dos genes ADGRV1 (5q14.3) e RELN (7q22.1), cujas alterações em homozigotia constituem variantes raras patogénicas de significado clínico indeterminado e sem associação com crises de ausência na literatura. (Anexo 5)

Atualmente, ambas as gémeas apresentam um comportamento adequado à idade, com bom desempenho escolar e sem dificuldades de concentração. Realizam as atividades de vida diária adequadas à idade sem dificuldade. Têm hábitos de sono apropriados, dormindo cerca de 10 horas por dia e hábitos alimentares saudáveis sem alterações do apetite, com trânsito intestinal regular e continência de esfínteres diurna e noturna.

Ambas as gémeas não apresentam alterações ao exame objetivo, neurológico e neurocomportamental, apresentando um desenvolvimento de acordo com a idade, tendo em conta a escala de avaliação do desenvolvimento de Mary Sheridan Modificada.⁴⁸ (Anexo 6)

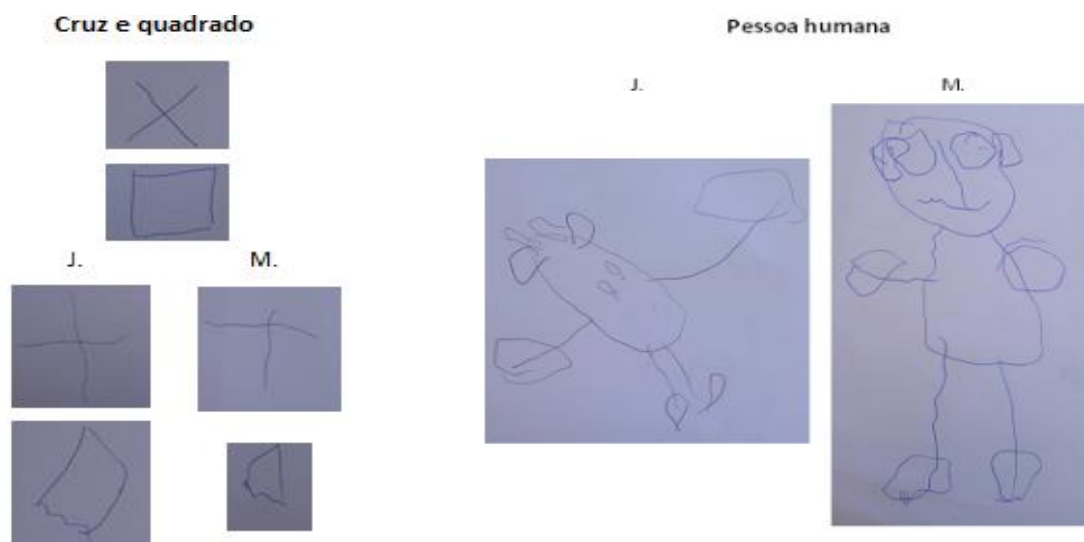


Fig. 3 Cópia da Cruz e Quadrado e desenho da figura humana pela J. e pela M. – Motricidade fina de acordo com a escala de avaliação do desenvolvimento de Mary Sheridan Modificada

3. Discussão

3.1. Uma forma atípica de estar ausente – o caso clínico da M. e da sua irmã gémea J.

As gémeas M. e J. apresentam um quadro de crises de ausência atípicas. Por um lado, o EEG ictal apresenta DPOG rítmicas e regulares a 3 Hz, de início e fim abruptos, com duração até 8 segundos, associado a um EEG de fundo normal, que nos poderia sugerir um quadro típico de ausências. Contudo, no EEG surgem também momentos de descargas irregulares e, ao invés de uma postura estática com olhar aberto e fixo, as gémeas não param a atividade que estavam a desempenhar mantendo a capacidade de realizar movimentos intencionais, característico de um quadro atípico. A idade de início precoce (3 anos), a farmacorresistência com necessidade de associação de 3 FAE na M. e aumento da dose na J. para o controlo das crises e a não provocação pela HV, inserem-se também num quadro atípico de EA.

Dada a presença dos movimentos palpebrais com superversão do olhar, poderíamos pensar num quadro de ausências com mioclonia das pálpebras. Contudo, o EEG não se enquadra, uma vez que não se encontram “múltiplas pontas” generalizadas e ondas lentas a 3-6 Hz, ambas frequentemente associadas a este tipo de epilepsia.^{4, 12} Também não ocorre fotossensibilidade, que seria de esperar dado a idade de início tão precoce, uma vez que esta está quase sempre presente e é tanto maior quanto mais cedo se iniciarem as crises.

Relativamente ao comprometimento cognitivo, não há consenso se faz parte da síndrome epilética ou se é uma consequência. Durante o período de crises, as gémeas apresentavam-se muitas vezes desatentas e com dificuldades em concentrar-se nas atividades do infantário. Atualmente, livres de crises, este comportamento não se verifica. Este facto leva a crer que os distúrbios cognitivos se devam às múltiplas crises que ocorrem por dia, impedindo a criança de estar concentrada. No entanto, há vários casos descritos de problemas académicos e comportamentais que persistem e se mantêm até à idade adulta, mesmo após controlo farmacológico das crises e remissão da epilepsia. Estes problemas condicionam, em um terço das crianças, resultados sociais insatisfatórios a longo prazo, tais como maiores taxas de absentismo escolar, distúrbios psiquiátricos, abuso de álcool, emprego precário e baixas competências profissionais.^{3, 4,}

Esta heterogeneidade de características que não nos permite inserir estes casos apenas numa categoria de ausências e que leva a dúvidas diagnósticas, reforçam o facto das crises atípicas estarem ainda mal caracterizadas, sabendo-se ainda pouco acerca delas. Este desconhecimento leva a dúvidas diagnósticas, terapêuticas e prognósticas. Assim, são necessários mais estudos que clarifiquem não só o papel genético nestas crises, mas também que as caracterizem mais detalhadamente, com enfoque em novas terapêuticas e no prognóstico, de forma a poder intervir precocemente, reduzindo o seu impacto no futuro.

3.2. Mutações dos genes ADGRV1 e RELN encontradas no estudo genético

Atendendo a que se trata de duas gémeas monozigóticas com um quadro clínico atípico, decidiu-se que seria melhor caracterizar um grupo de genes relacionados com epilepsia e não apenas com o gene SLC2A1, que teria sempre de ser estudado, dada a especificidade terapêutica da Síndrome da Deficiência do GLUT1 e da importância do seu início precoce. Neste painel de genes foram identificadas mutações em heterozigotia dos genes ADGRV1 e RELN. Estão descritas variantes patogénicas do gene ADGRV1 em Convulsões febris familiares tipo 4 e na síndrome de Usher tipo II e do gene RELN na Lisencefalia tipo 2, na epilepsia do lobo temporal tipo 7 e em famílias com perturbação do autismo. No entanto nenhuma das crianças ou seus familiares apresentam sinais ou sintomas típicos de cada uma das doenças. Adicionalmente, após consulta de bases de dados populacionais, concluiu-se que a percentagem de casos com heterozigotia dos genes ADGRV1 e RELN, em pessoas normais sem clínica é elevada. Além disso, não está descrito na literatura, associação entre mutações nestes genes e a presença de crises de ausência, o que nos leva a crer que este resultado genético seja apenas um achado sem significado clínico.

Assim, este caso clínico permite-nos concluir que o uso de testes genéticos nem sempre nos dá uma resposta. Não só pelo desconhecimento acerca dos genes causadores da doença, como também devido à especificidade e sensibilidade do teste, em que um teste positivo nem sempre significa presença de doença, da mesma maneira que um resultado negativo também não a exclui. Deste modo, apesar do resultado genético positivo, este não justifica a clínica em causa, permanecendo dúvidas relativamente ao prognóstico, terapêutica e aconselhamento genético.

4. Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Tiago Proença dos Santos, pela disponibilidade e orientação neste trabalho.

Aos meus pais e ao Vasco pela paciência e apoio incondicional, sem os quais não teria sido possível concluir esta etapa.

Aos meus amigos por toda a ajuda e preocupação.

5. Bibliografia

1. Michaelis R., Tang V., Wagner J. L. et al (2017) Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 10. Art. No.: CD012081;
2. Fisher R. S., Boas W. V., Blume W. et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470–472;
3. Wirrell E. C. (2016) Infantile, Childhood, and Adolescent Epilepsies. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 22: 60-93 34;
4. Weiergräber M., Stephani U., Köhling R. (2009) Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy. *Brain Research Reviews* 62: 245-271;
5. Fisher R. S. (2017) The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17:48;
6. Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C. et al. (2017) Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58(4):531-542;
7. Matricardi S., Verrotti A., Chiarelli F. et al. (2014) Current Advances in Childhood Absence Epilepsy. *Pediatric Neurology* 50: 205-212;
8. Cortez M. A., Kostopoulos G. K., Snead O. C. (2015) Acute and chronic pharmacological models of generalized absence seizures. *Journal of Neuroscience Methods* 42:360-71;
9. Onat F. Y., van Luijckelaar G., Nehlig A., Snead O. C. (2013) The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Research* 103:111-23;
10. Yeom J. S., Kim Y., Lee J. H. et al. (2015) Temporal current-source of spikes suggests initial treatment failure in childhood absence epilepsy. *Seizure* 31: 88–93;
11. Xiuwei M., Zhang Y., Yang Z. et al. (2011) Childhood absence epilepsy: Electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain & Development* 33:114–119;
12. Tenney J. R., Glauser T. A. (2013) The Current State of Absence Epilepsy: Can We Have Your Attention? *Epilepsy Currents* 13: 135–140;

13. Striano S., Capovilla G., Sofia V. et al. (2009) Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia* 50(Suppl.5):15–19;
14. Perrone A. L. F., Fernández-Mayoralas D. M., Caicoya A. G. et al. (2014) Jeavons syndrome: importance of differential diagnosis in epilepsy. *Anales de Pediatría (Barcelona)* 81(3):201-2;
15. Nolan M., Bergazar M., Chu B. et al. (2005) Clinical and neurophysiologic spectrum associated with atypical absence seizures in children with intractable epilepsy. *Journal of Child Neurology* 20 :404-10;
16. Kao A, Rao PM. Idiopathic generalized epilepsies. In *Handbook of Clinical Neurology*. Cap 13, Vol 107, 2012; 209-224;
17. Everett K. V., Chioza B., Aicardi J. et al. (2007) Linkage and association analysis of CACNG3 in childhood absence epilepsy. *European Journal of Human Genetics* 15:463–72;
18. Kearney J., Meisler M. (2009) Single Gene. Mutations in Inherited and Sporadic Epilepsy. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research* 369–374
19. Everett K., Chioza B., Aicardi J. et al. (2007) Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research* 75:145–53;
20. Muhle H., Steinich I., von Spiczak S. et al. (2010) A duplication in 1q21.3 in a family with early onset and childhood absence epilepsy. *Epilepsia* 51: 2453–2456;
21. Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S. et al. (2010) Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *New England Journal of Medicine* 362(9):790Y799;
22. Berg A. T., Millichap J. J. (2013) The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)* 19(3 Epilepsy):571-97;
23. Sadleir L. G., Farrell K., Smith S. et al. (2006) Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 67:413-418;
24. Hughes J. R. (2009) Absence seizures: A review of recent reports with new concepts. *Epilepsy & Behavior* 15: 404–412
25. Sadleir L. G., Scheffer I. E., Smith S. et al. (2008) Factors influencing clinical features of absence seizures. *Epilepsia* 49:2100-2107;

26. Cortez M. A., McKerlie C., Snead O. C. (2001) A model of atypical absence seizures EEG, pharmacology, and developmental characterization. *Neurology* 56:341-9;
27. Manning J. P., Richards D. A., Bowery N. G. (2003) Pharmacology of absence epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences* 10: 542-9;
28. Sadleir L. G., Scheffer I. E., Smith S. et al. (2009) Automatism in absence seizures in children with idiopathic generalized epilepsy. *Archives of Neurology* 66:729-734;
29. Covanis A. (2005) Photosensitivity in Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 46(Suppl. 9):67–72;
30. Wang X., Stewart L., Cortez M. A. et al. (2009) The circuitry of atypical absence seizures in GABA(B)R1a transgenic mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1:124-30;
31. Hirai, D., Nakamura, K. C., Shibata, K. et al. (2017) Shaping somatosensory responses in awake rats: cortical modulation of thalamic neurons. *Brain Structure and Function*: <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1522-z>
32. Callenbach P. M., Bouma P. A., Geerts A. T. et al. (2009) Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsy Research* 83:249-256;
33. Panayiotopoulos C. P. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, editor. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxford: Bladon Medical Publishing; 2005; 296–303;
34. Velazquez J. L., Huo J. Z., Dominguez L. G. et al. (2007) Typical versus atypical absence seizures: network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia* 48(8):1585-93;
35. Verrotti A., Matricardi S., Rinaldi, E. V., Prezioso G., Coppola G. (2015) Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences* 359:59–66;
36. D'Agati E., Cerminara C., Casarelli L. et al. (2012) Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain & Development* 34:812–817;
37. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. (2008) Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 49:1838–1846;

38. Vega C., Vestal M., DeSalvo M. et al. (2010) Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 19: 82–85;
39. Fujii A., Oguni H., Hirano Y., Osawa M. (2010) Atypical benign partial epilepsy: Recognition can prevent pseudocatastrophe. *Pediatric Neurology* 43:411-419;
40. Shinnar R. C., Shinnar S., Cnaan A. et al. (2017) Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology* 89(16):1698-1706;
41. Hwang H., Kim H., Kim S. H. et al. (2012) Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *Brain & Development* 34:344-348;
42. Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S. et al. (2013) Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 54(1):141-55;
43. Garzon P., Lemelle L., Auvin S. (2016) Childhood absence epilepsy: An update. *Archives de Pédiatrie* 23(11):1176-1183;
44. Bezençon O., Remeň L., Richard S. et al. (2017) Discovery and evaluation of Cav3.2-selective T-type calcium channel blockers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.062>;
45. Tagliabue A., Ferraris C., Uggeri F. et al. (2017) Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clinical Nutrition ESPEN* 17:33-37;
46. Klepper J. (2012) GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Research* 100:272e7;
47. Camfield C., Camfield P. (2005) Management Guidelines for Children with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsia* 46(Suppl. 9):112–116;
48. Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil, 010/2013, Direção-geral da saúde. Lisboa: DGS, 2013 [Consultado em Novembro de 2017] Disponível em: <file:///C:/Users/Cliente/Downloads/i020788.pdf>

1. EEG diagnóstico da M. (13/09/2016)



LABORATÓRIO DE NEUROFISIOLOGIA

Nome :	M
Data nascimento :	4 de Março de 2013
Data do exame :	13 de Setembro de 2016
Informação Clínica :	Episódios de perda de contacto de etiologia a esclarecer.
Nº Exame/ Processo :	168442
Local de realização :	Consultório
TDT Neurofisiologista:	Bruno Mourão
Médico requisitante:	Dr Tiago Santos

Relatório de Electroencefalograma

Registo EEG com a duração de 58 minutos, utilizando os 19 eléctrodos do sistema 10-20 em doente colaborante. Foram ainda realizadas provas de provocação pela Estimulação Luminosa Intermitente (ELI) e estimulação auditiva. As condições do registo permaneceram boas, não tendo ocorrido artefactos com significativo impacto na qualidade do traçado.

Descrição:

Na vigília a electrogénese de base é dominada por actividade alfa com frequência de 8 Hz, com amplitude média, regular, moderadamente sustentada, simétrica, com predomínio posterior e adequada reactividade.

A actividade lenta na banda teta é abundante, inconstante e com distribuição espacial simétrica. Sobre as regiões posteriores observam-se ritmos delta inconstante, assíncronos mas sem clara assimetria inter-hemisférica.

Destaca-se moderada acticidade paroxística generalizada constituída por surtos rítmicos de ponta-onda ampla a 3 Hz, com início e final abruptos e duração até 8 segundos. Surgem também descargas de ponta-onda mais breves e irregulares.

A sonolência lentifica o traçado e em fases mais avançadas do sono surgem fusos, ondas do vértex e complexos K com morfologia e distribuição normais. A continuidade do sono é adequada, não sendo aparente actividade patológica. Em fases de sono observa-se acentuação da actividade paroxística.

Não ocorre reacção fotoparoxística na ELI.

A hiperventilação não induz actividade patológica.

O ECG permaneceu rítmico.

Conclusão:

Electrogénese de base bem estruturada, a que se sobrepõe actividade paroxística generalizada de ponta-onda com características sugestivas de epilepsia generalizada primária de ausências.

O médico neurofisiologista

20 de Setembro de 2016

EEG (ADULTO E PEDIÁTRICO) * EEG FORA DO LABORATÓRIO * EEG COM PROVA DE SONO * EEG AMBULATORIO(24H) * MONITORIZAÇÃO VÍDEO-EEG PROLONGADA (12/24h) * POTENCIAIS EVOCADOS * POLISSONOGRAFIA (NÍVEL I e II) * TESTE DE LATÊNCIAS MÚLTIPLAS DO SONO

Rua de Entrecampos 40A 1700-159 Lisboa

www.neuro.pt

Tel:217819808 Fax:217819809

2. Último EEG de controlo da M. (12/06/2017)

Centro Hospitalar de Lisboa Norte
Hospital Santa Maria

RELATÓRIO

Nome: M
Idade: 4 y
Nº do exame: 3469/17
Data do exame: 12-06-2017 14:34:36

EEG obtido durante a vigília em condições basais, de hiperpneia e prova de estimulação luminosa intermitente (ELI) e durante o sono espontâneo.

Traçado obtido durante a vigília com um ritmo de base a 9 c/segundos e amplitude média que bloqueia à abertura dos olhos.

A hiperpneia e a ELI não modificam a actividade de base.

Durante o sono inscreve-se uma actividade polimorfa e polirrítmica característica sobressaindo os fusos e elementos abruptos do vertex.

Não se registam quaisquer elementos de carácter comicial.

CONCLUSÃO: EEG dentro dos limites do normal para a idade.

Doutor A. Levy Gomes

3. EEG diagnóstico da J. (26/09/2016)



LABORATÓRIO DE NEUROFISIOLOGIA

Nome :	J.		
Data nascimento :	4 de Março de 2013		
Data do exame :	26 de Setembro de 2016		
Informação Clínica :	Episódios de perturbação da consciência desde há 15 dias.		
Nº Exame/ Processo :	168476		
Local de realização :	Consultório		
TDT Neurofisiologista:	Bruno Mourão	Médico requisitante:	Dr Tiago Santos

Relatório de Electroencefalograma

Registo EEG com a duração de 56 minutos, utilizando os 19 eléctrodos do sistema 10-20 em doente colaborante. Foram ainda realizadas provas de provocação pela hiperventilação (HV), Estimulação Luminosa Intermitente (ELI) e estimulação auditiva. As condições do registo permaneceram boas, não tendo ocorrido artefactos com significativo impacto na qualidade do traçado.

Descrição:

A electrogénese de base é dominada por alfa a 8 Hz, com média amplitude, simétrica, topografia posterior, boa continuidade e reactividade.

Os ritmos lentos são moderados, inconstantes e simétricos.

A actividade beta é moderada e com máximo anterior.

Destaca-se discreta actividade paroxística constituída por surtos generalizados de ponta-onda a 3 Hz regulares, com inicio e final abruptos e máximo sobre as derivações frontais.

A hiperventilação não acentuou a actividade paroxística, que acentuou marcadamente em fases de sono, com surtos mais frequentes, durando segundos.

A estrutura do sono está conservada, com grafoelementos bem diferenciados e distribuídos.

A ELI não desencadeia resposta fotoparoxística.

O ECG permaneceu ritmico.

Conclusão:

Electrogénese de base bem estruturada, a que se sobrepõe actividade paroxística generalizada de ponta-onda a 3 Hz com aspectos tipocos dos encontrados na Epilepsia Generalizada de Ausências.

O médico neurofisiologista

30 de Setembro de 2016

EEG (ADULTO E PEDIÁTRICO) * EEG FORA DO LABORATÓRIO * EEG COM PROVA DE SONO * EEG AMBULATÓRIO(24H) * MONITORIZAÇÃO VÍDEO-EEG PROLONGADA (12/24h) * POTENCIAIS EVOCADOS * POLISSONOGRÁFIA (NÍVEL I e II) * TESTE DE LATÊNCIAS MÚLTIPLAS DO SONO

Rua de Entrecampos 40A 1700-159 Lisboa

www.neuro.pt

Tel:217819808 Fax:217819809

4. Último EEG de controlo da J. (01/02/2017)

Centro Hospitalar de Lisboa Norte
Hospital Santa Maria

RELATÓRIO

Nome: J.
Idade: 3 y
Nº do exame: -
Data do exame: 01-02-2017 14:31:17

EEG na vigília e sono sem alterações.

Doutor António Levy Gomes

5. Teste genético

RELATÓRIO DE TESTE GENÉTICO

Data do Relatório 03-11-2017 Nº de entrada: Uni30584
Médico Requerente Dr. Tiago Proença dos Santos
Serviço/Instituição Serviço de Pediatria - Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE)

Relatório de M
Data de Nascimento 04-03-2013 (3 anos)
Nº de Processo Local 2402364
Amostra Recebida em 16-11-2016
Material Enviado Sangue
Colheita HSMaria em 15-11-2016
Processo Completo em 06-02-2017

Informação do Pedido Epilepsia de ausência de início precoce e refractária à terapêutica. Pediatra pede painel multigene de epilepsia.

Teste Genético Efectuado Teste diagnóstico para epilepsia

Genes Testados Painel NGS de 450 genes, com cobertura de 98,95% a 20x. Lista de genes no final do relatório.

Métodos Avaliação semiquantitativa e da integridade do DNA (extração automática) (PT56/1); PCR e Sequenciação de nova geração

Descrição Pesquisa de variantes na região codificante e regiões consenso flanqueantes por captura das regiões exónicas (Agilent SureSelect Human All Exon V6) e sequenciação de nova geração utilizando a plataforma Illumina HiSeq2000, realizada no laboratório GATC. O alinhamento das leituras (BWA) com o genoma humano (GRCh37), a identificação (GATK) e anotação de variantes (Ensembl VEP, GEMINI e Alamut), assim como a classificação quanto à sua patogenicidade foi realizada no CGPP-IBMC utilizando uma pipeline de análise validada para cada painel de genes. A confirmação das variantes por sequenciação de Sanger apenas foi efetuada em variantes de baixa qualidade (score de qualidade GATK). A sequenciação de exoma não permite detectar expansões de repetições, alterações do número de cópias ou variantes nas regiões intrónicas e promotoras. De acordo com as recomendações da ESHG, as variantes normais (polimorfismos descritos na literatura ou na dbSNP do NCBI), assim como variantes de susceptibilidade encontrados neste teste não são reportadas no presente relatório.

Resultado Foram detectadas variantes de significado indeterminado que são aqui reportadas.

Variante	Estado	Descrição
ADGRV1 (NM_032119.3) - c.18746T>G (p.(Leu6249Arg)) - Exão 89	HETEROZIGOTIA	consiste na substituição de uma T por uma G na posição 18746 resultando na substituição de uma leucina por uma arginina na posição 6249. Estão descritas variantes patogénicas neste gene em indivíduos com convulsões febris familiares tipo 4 (autossómica dominante) e síndrome de Usher (autossómico dominante/recessivo). Esta alteração é uma variante rara (rs41311625) e a análise bioinformática indica que será patogénica, sendo o seu significado clínico indeterminado.
RELN (NM_005045.3) - c.3477C>A (p.(Asn1159Lys)) - Exão 25	HETEROZIGOTIA	consiste na substituição de uma C por uma A na posição 3477 resultando na substituição de uma asparagina por uma lisina na posição 1159. Estão descritas variantes patogénicas neste gene em indivíduos com lisencefalia tipo 2 (autossómica recessiva) e epilepsia do lobo temporal tipo 7 (autossómica dominante). Esta alteração é uma variante rara (rs114684479) embora também já tenha sido descrita em famílias com perturbação do espectro de autismo (Bonora et al., Mol Psychiatry 8:885, 2003). A análise bioinformática desta variante indica que será patogénica, sendo o seu significado clínico indeterminado.

Conclusão Este resultado **não confirma mas também não exclui o diagnóstico clínico** dado que as variantes são de significado indeterminado. O estudo dos progenitores e outros familiares afectados (caso existam), e a correlação com a apresentação clínica, poderá ajudar a esclarecer a patogenicidade destas alterações.

Recomendações Deste modo, é recomendada a realização de estudos moleculares adicionais e/ou a reavaliação do diagnóstico clínico. Teremos todo o prazer em discutir qualquer dúvida ou abordar este assunto consigo em maior profundidade.

Em caso de dúvida ou se necessitar de alguma informação adicional, por favor, não hesite em contactar-nos. Com os melhores cumprimentos,

Ana Lopes
Ana Lopes
Geneticista Molecular
Técnico de Diagnóstico

Isabel Alonso
Isabel Alonso
Geneticista Molecular
Responsável Técnico-Científico

Lista de Genes ABAT, ABCB1, ABCC8, ACY1, ADAR, ADGRG1, ADGRV1, ADSL, AGA, AHI1, AKT3, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH7A1, ALG1, ALG12, ALG13, ALG2, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, AMACR, AMT, ANK3, APTX, ARFGF2, ARG1, ARHGFB15, ARHGFB9, ARL13B, ARSA, ARSB, ARX, ASNS, ASPA, ASPM, ATIC, ATP13A2, ATP1A2, ATP2A2, ATP6AP2, ATP6V0A2, ATPAF2, ATR, ATRX, AUH, B4GALT1, BCKDK, BCS1L, BOLA3, BRAF, BRAT1, BRD2, BTD,

6. Escala de avaliação do desenvolvimento de Mary Sheridan Modificada

(retirado do Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil, 010/2013, DGS)

Sem alterações em ambas as gémeas.

Quadro 5. Escala de Avaliação do Desenvolvimento de *Mary Sheridan* Modificada – notas explicativas

Idade	Parâmetros a avaliar	Material
4 A	<ul style="list-style-type: none"> • Pode vestir-se e despir-se só, com exceção de abotoar atrás e dar laços. • Gosta de brincar com crianças da sua idade. • Sabe esperar pela sua vez (por ex. construir uma torre colocando os cubos alternadamente – criança / examinador). • Jogo imaginativo / narrativo (uso de miniaturas com criação de cenários imaginários). 	Cubos Painel de cores
C A S ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Constrói escada de 6 cubos (3 degraus) após demonstração. • Copia a cruz (não deve ser desenhada em frente à criança → risco de imitação do movimento). • Combina e nomeia 4 cores básicas (amarelo, vermelho, verde e azul). • Desenha a figura humana (cabeça, tronco, pernas, e geralmente braços e dedos). 	
V M F	<ul style="list-style-type: none"> • Fica num pé sem apoio 3 a 5 segundos. • Salta num pé. • Sobe e desce as escadas alternadamente. 	
P M G	<ul style="list-style-type: none"> • Sabe o nome completo, a idade e o sexo e habitualmente a morada. • Linguagem compreensível e gramaticalmente correta. • Apenas algumas substituições infantis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Por ex. "r" por "l". 	
A L		

¹³ CAS – Comportamento e Adaptação Social; VMF – Visão e Motricidade Fina; PMG – Postura e Motricidade Global; AL – Audição e Linguagem.

Idade	Atividades promotoras do desenvolvimento
4 A	<ul style="list-style-type: none"> • Promover as construções com <i>lego</i> e com <i>puzzles</i>. • Proporcionar oportunidade para a criança fazer o desenho da figura humana. • Inventar brincadeiras que envolvam distinção de cores e ensinar canções e versos. • Pô-la a participar em afazeres, mesmo que sejam simbólicos. • Dar oportunidade para a verbalização das suas vontades, aceitar a sensibilidade da criança, aceitando avanços e recuos. • Mostrar as sequências das atividades. • Promover brincadeiras onde exista movimento físico. • Auxiliar a criança na diferenciação entre a emoção e o agir (consciência moral/solidariedade humana). • Proporcionar a oportunidade da criança transmitir uma mensagem a outra pessoa. • Não entrar em grandes pormenores quando questionados sobre sexualidade. • Reforçar a necessidade de impor regras e limites e não ceder à chantagem da criança.