

## Epilepsia Mioclónica Grave do Lactente. 6 Casos Clínicos

TERESA BORGES \*, SUSANA AIRES PEREIRA \*\*, MANUELA SANTOS \*\*\*, CLARA BARBOT \*\*\*, TERESA TEMUDO \*

\* Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António

\*\* Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

\*\*\* Serviço de Neuropediatria do Hospital Maria Pia

### Resumo

A Epilepsia Mioclónica Grave do Lactente representa uma parte significativa das epilepsias graves da infância em geral e das epilepsias mioclónicas em particular. Inicialmente descrita por Dravet, a sua terapêutica constitui um dos maiores desafios da epileptologia infantil.

Como não existe nenhum marcador biológico, o diagnóstico é de exclusão, baseado nos dados clínicos e electroencefalográficos. Embora se possa suspeitar durante o primeiro ano de vida, ele só é confirmado mais tarde com a evolução natural da doença.

Os autores descrevem seis casos clínicos com manifestações semelhantes às descritas neste síndrome. A idade de aparecimento da primeira crise variou entre os 2 e os 15 meses e em 67% surgiu em contexto febril. A recorrência das crises foi precoce 1 a 2 meses após. Durante o primeiro ano de vida todos apresentaram um desenvolvimento psicomotor adequado à idade e posteriormente uma lentificação com atraso. No registo electroencefalográfico, surgiram surtos de ponta-onda e poliponta-onda em quase todas as crianças. Dos restantes exames efectuados salientam-se um aumento discreto da amónia em dois casos. Relativamente à terapêutica, foram utilizados diversos fármacos sem contudo se ter verificado um controle eficaz das crises.

**Palavras-Chave:** Epilepsia; Mioclónica; Lactente.

### Summary

#### Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. 6 Case Report

Severe myoclonic epilepsy of infancy represents a significant proportion of severe childhood epilepsies in general and of myoclonic epilepsies in particular. Initially described by Dravet, its therapy is one of the most difficult problems of childhood epileptology. There is no biologic marker and therefore the diagnosis is based on clinical, evolutive and electroencefalographic manifestations. We can suspect of the diagnoses during the first year of life, but it can only be confirmed later with the natural evolution of the disease.

In this paper we presented six children with similar manifestations to those described in this syndrome. The age of the first crisis ranged from 2 to 15 months, and in 67% of the cases was febrile. The return of the crisis was precocious 1 or 2 months after. During the first year of life, all of them had a normal psycho-motor development, after this period it happened a *slowing* at the process with delay. In the electroencefalographic recordings appeared discharges of spike-wave and polyspike-wave in almost every children. The remaining tests realized showed a slight increasing of ammonia in 2 cases. Complete control of the crisis could never be achieved despite the use of many available drugs.

**Key-Words:** Epilepsy; Myoclonic; Infancy.

### Introdução

A Epilepsia Mioclónica Grave do Lactente – EMGL – foi inicialmente descrita por Dravet et al em 1981 e foi reconhecida pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (LICE) na classificação de 1987, dentro do grupo das epilepsias e síndromes epilépticos sem determinação focal ou generalizada. Corresponde parcialmente à Epilepsia Mioclónica associada a crises clónicas e múltiplos tipos de crises, descrita por Aicardi e Levy Gomes <sup>(1)</sup>.

Correspondência: Teresa Borges  
Serviço de Pediatria  
Hospital Geral de Santo António  
Largo Professor Abel Salazar  
4000 Porto

Aceite para publicação em 13/12/2000.

Entregue para publicação em 16/08/1999.

É uma entidade pouco frequente, com uma incidência estimada de 1/40000 crianças com idade inferior a sete anos <sup>(1)</sup>.

Existem diversas características que a definem, nomeadamente: história familiar de epilepsia e/ou convulsões febris em 1/4 dos casos descritos por Dravet et al e Dalla Bernardina et al <sup>(1)</sup>; ausência de antecedentes pessoais patológicos relevantes, incluindo os do período neonatal; inexistência de anomalias morfológicas cerebrais e de associação a doença metabólica conhecida; início entre os 4 e os 11 meses com crises clónicas, tónico-clónicas generalizadas ou unilaterais de longa duração, desencadeadas geralmente por febre (75% casos – <sup>(1)</sup>), infecções não febris ou imunizações; recorrência precoce das crises; aparecimento entre o 2.º e 3.º ano de vida de crises breves – mioclónicas, ausências atípicas, crises parciais complexas e crises parciais simples; desenvolvimento psicomotor normal durante o primeiro ano de vida e posteriormente lentificado com défices cognitivos evidentes; ocorrência frequente de alterações de comportamento com défice de atenção e hiperactividade; aparecimento de ataxia e sinais piramidais durante a evolução; electroencefalograma (EEG) normal durante o primeiro ano de vida e posteriormente aparecimento de paroxismos de ponta-onda e poliponta-onda e de fotossensibilidade em 50% dos casos <sup>(1)</sup>; má resposta às múltiplas terapêuticas instituídas; etiologia desconhecida.

O diagnóstico deste síndrome é de exclusão, baseado nos dados clínicos e electroencefalográficos encontrados <sup>(2)</sup>. Durante o primeiro ano de vida surgem frequentes convulsões febris, sendo contudo possível identificar «factores de risco» <sup>(3)</sup> que permitem prever evolução para EMGL, nomeadamente: início precoce (antes dos seis meses de idade) de convulsões febris clónicas generalizadas ou unilaterais, de longa duração; temperatura desencadeante baixa; recorrências frequentes das crises epilépticas apesar da terapêutica; existência de antecedentes familiares de epilepsia; fotossensibilidade no EEG.

É extremamente importante a realização de estudos complementares (estudo metabólico com doseamento de lactato, piruvato, amónia e cromatografia de aminoácidos e ácidos orgânicos; estudo da actividade enzimática da cadeia respiratória mitocondrial; biópsia de músculo e de pele) para descartar ou confirmar a existência de patologia orgânica em pacientes em que se suspeita do diagnóstico de EMGL.

### Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de seis casos clínicos, três do sexo feminino e três do masculino, com o diagnóstico de EMGL, seguidas nas consultas de

Neuropediatria do Hospital Geral de Santo António e Hospital Maria Pia.

Procedeu-se à análise descritiva das seguintes variáveis: idade, sexo, antecedentes familiares de epilepsia e/ou convulsões febris, características da primeira e segunda crises, idade de aparecimento da primeira crise sem febre e das crises mioclónicas, desenvolvimento psicomotor durante o primeiro e posteriores anos, défice de atenção e hiperactividade, comportamento autista, ataxia, sinais piramidais, EEG, presença de fotossensibilidade, Tomografia Axial Computorizada (TAC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) cerebrais, estudo metabólico e da cadeia respiratória mitocondrial, biópsia de músculo e de pele.

### Casos Clínicos

Passamos a descrever seis casos clínicos, três do sexo masculino e três do sexo feminino, com idades actuais compreendidas entre os 2 e os 17 anos.

A história perinatal era normal em todos e 50% apresentavam antecedentes familiares de epilepsia / convulsões febris (quadro 1).

A idade da primeira crise variou entre os 2 e os 15 meses. Em três deles, foi clónica focal, em dois tónico-clónica generalizada e num desconhecida. Em 67% surgiu em contexto febril e em dois após vacinação. Em dois deles teve duração superior a 15 minutos (quadro 1).

O tempo que mediou entre a primeira e a segunda crise variou entre 1 e 2 meses. Esta segunda crise foi febril em 4 crianças, tónico-clónica generalizada em 4 e clónica focal em 2 (quadro 1).

A idade de aparecimento da 1.ª crise sem febre variou entre os 5 meses e os 3,5 anos. Todas as crianças tiveram crises tónico-clónicas generalizadas e parciais motoras. Três tiveram crises mioclónicas e a idade de aparecimento deste tipo de crises variou entre os 8,5 meses e os 4 anos. Três das seis crianças tiveram crises de suspensão de actividade e a idade de início oscilou entre os 20 meses e os 3,5 anos (quadro 1).

Durante o primeiro ano de vida, todos apresentaram um desenvolvimento psicomotor adequado á idade e posteriormente uma lentificação com atraso, principalmente a nível cognitivo e da linguagem. Desenvolveram défice de atenção e hiperactividade 5 das 6 crianças. Duas apresentam actualmente sinais piramidais e três ataxia (quadro 1).

Em 3 casos, o primeiro EEG efectuado apresentava já padrão de ponta-onda e poliponta-onda, provavelmente devido ao facto de terem sido executados após o 1.º ano de vida. Em 2, este padrão surgiu no 2.º EEG efectuado, aos 10 e 15 meses. Foi detectada fotossensibilidade em 4 dos casos. Em 3 destes, a fotossensibilidade surgiu precocemente durante o segundo ano de vida (quadro 2).

**QUADRO 1**  
Evolução clínica  
(CTCG – convulsão tónico-clónica generalizada)

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Antecedentes pessoais patológicos	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antecedentes familiares – Epilepsia – Convulsões febris	Não Não	Não Não	Não Sim	Não Não	Sim Não	Sim Não
<b>1.ª Crise</b> – Idade – Tipo – Duração – Com febre – Após vacinação	<b>2 Meses</b> ? ? Sim ?	<b>4 Meses</b> Clónica focal ? Sim ?	<b>4 Meses</b> CTCG 5 minutos Sim (38°C) Sim	<b>4 Meses</b> CTCG 30 minutos Sim Sim	<b>15 Meses</b> Clónica focal > 15 minutos Não Não	<b>6 Meses</b> Clónica focal 5 minutos ? ?
<b>2.ª Crise</b> – Idade – Tipo – C/ s/ febre	<b>2-9 Meses</b> Clónica focal Sim	<b>5 Meses</b> Clónica focal Sim	<b>5 Meses</b> CTCG Sim	<b>5 Meses</b> CTCG Sim	<b>17 Meses</b> CTCG Não	<b>8 Meses</b> CTCG ?
Idade da <b>1.ª crise sem febre</b>	3,5 Anos	5 Meses	6 Meses	9 Meses	15 Meses	?
Idade de aparecimento das <b>crises mioclónicas</b>	4 Anos	—	8-9 Meses	—	3-5 Anos	—
<b>DPM</b> – 1.º ano de vida – Depois	Normal Atraso	Normal Atraso	Normal Atraso	Normal Atraso	Normal Atraso	Normal Atraso
Défice de atenção e hiperactividade	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Comportamento autista	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ataxia	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Sinais piramidais	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não

**QUADRO 2**  
Exames efectuados  
(PO – ponta-onda / PPO – Poliponta-onda)

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
<b>EEG – PO e PPO</b> – 1.º – Seguintes	Sim	Não Sim (15 M)	Não Sim (10 M)	Não Não (14 M)	Sim Sim (19 M)	Sim (17 M) Sim
<b>Fotossensibilidade</b>	Sim (12.5 M)	Não	Sim (19 M)	Não	Sim (3 Anos)	Sim (17 M)
TAC Cerebral	Alargamento dos espaços de liquor (19M)	Normal	Normal	—	Normal	Normal
RNM Cerebral	Normal	Normal	Normal	Alargamento anormal dos sulcos silvianos	—	Normal
Estudo metabólico	Normal	Normal	Aumento discreto amónia	Aumento discreto amónia	Normal	Normal
Estudo da cadeia respiratória mitocondrial	Normal	Normal	Normal	Normal	—	—
Biópsia de pele e músculo	Normal	Normal	Normal	Normal	—	—

A TAC mostrou alargamento dos espaços de líquido num dos casos e a RM alargamento anormal dos sulcos silvianos noutra (quadro 2).

Dos restantes exames efectuados englobando bioquímica básica, estudo metabólico e da cadeia respiratória mitocondrial, biópsia de músculo e de pele apenas há a referir o aumento discreto da amónia em 2 dos casos. Salientamos o facto de só termos disponíveis os resultados do estudo da cadeia mitocondrial e da biópsia de pele e músculo em 4 das crianças (quadro 2).

Foram utilizados diversos fármacos (valproato, fenobarbital, lamotrigina, clobazam, difenilhidantoina, clonazepam, carbamazepina, topiramato e prednisolona) quer em monoterapia quer em politerapia, sem contudo se ter verificado um controle eficaz das crises.

### Discussão

Os seis doentes descritos com EMGL evidenciaram manifestações e evolução clínicas semelhantes. Nenhum apresentou antecedentes patológicos perinatais de relevo e não foram encontradas alterações cerebrais relevantes nos estudos de neuroimagem. Todos apresentaram um desenvolvimento psicomotor e exame neurológico normal durante o primeiro ano de vida e posteriormente um atraso global. Na maioria a primeira crise ocorreu antes dos 6 meses de idade, foi desencadeada pela febre e recorreu após um curto período livre (1 a 2 meses). No registo electroencefalográfico, surgiram surtos de ponta-onda e poliponta-onda depois do primeiro ano de vida, em quase todas as crianças.

Ainda não é conhecida uma etiologia para esta entidade, contudo C. Gago descreveu dois casos clínicos de EMGL associados a citopatias mitocondriais <sup>(4 e 5)</sup>. Num estudo efectuado no Serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital Universitário La Paz em Madrid, que englobou 13 casos com manifestações coincidentes com as descritas na EMGL, em 3 deles foi encontrada patologia orgânica – esclerose mesial, angeíte cerebral generalizada e citopatia mitocondrial <sup>(6)</sup>. Os autores deste estudo questionam se se trata de pacientes com EMGL associada a patologia orgânica, ou se esta última estará na origem de um quadro epiléptico com alterações similares ao síndrome descrito.

Embora não tenham sido encontradas alterações significativas na investigação laboratorial (excepto um aumento discreto da amónia em dois casos), a EMGL como é uma doença com deterioração mental e epilepsia, isto é, tem características que sugerem uma doença degenerativa, consideramos ser obrigatória a execução de investigação para excluir ou confirmar a existência de patologia orgânica associada.

O tratamento com antiepiléticos parece ineficaz neste síndrome dando a sensação que, com e sem ele, a epilepsia segue o seu curso natural <sup>(7, 8, 9)</sup>, tendendo a assumir um papel secundário na evolução da doença. Inversamente, o atraso mental e os distúrbios de comportamento vão-se evidenciando a partir do 1.º ano de vida, sendo estes os aspectos mais importantes ao longo da vida do doente. Embora o controle completo da doença não seja obtido com nenhuma droga disponível, o valproato de sódio continua a ser considerado o fármaco de primeira escolha nestas situações <sup>(8)</sup>. A associação do valproato com as benzodiazepinas (clobazam) pode reduzir a frequência e a gravidade das crises <sup>(1)</sup>. Todos os outros fármacos antiepiléticos podem ser experimentados com excepção da carbamazepina e da vigabatrina que podem aumentar a actividade mioclónica <sup>(1)</sup>. A lamotrigina deve ser evitada, porque existem casos descritos de agravamento das crises após a sua introdução <sup>(8)</sup>. O stiripentol é uma droga antiepiléptica nova que ao inibir o citocromo P450 aumenta a concentração de outros antiepiléticos concomitantes. Este fármaco que parece ser bastante promissor na EMGL particularmente em combinação com o clobazam <sup>(10)</sup>, não se encontra actualmente disponível no nosso mercado.

Actualmente continuamos sem resposta para as questões que estes doentes nos põem. Pensamos ser fundamental continuar a investigar exaustivamente todos estes casos e destacar um grupo clínicamente e electroencefalograficamente homogéneo, de forma a possibilitar a identificação de um marcador biológico.

### Bibliografia

1. Aicardi J (1994) Epilepsy in childhood. International review of child neurology, 2nd ed. Raven Press, New York: 67-79.
2. R. Caraballo et al. Epilepsias en el primer año de vida. *Rev Neurol* 1997; 25 (146): 1521-4.
3. Nieto M. Epilepsia mioclónica severa da infância (epilepsia polimorfa de la infância). *Rev Neurol* 1994; 22 (114): 143-6.
4. Castro-Gago et al. Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy. *Child's Nerv Syst* (1995) 11: 630-3.
5. Castro-gago et al. Severe myoclonic epilepsy and mitochondrial cytopathy. *Child's Nerv Syst* (1997) 13: 570-1.
6. Fernández-Jaén. Diagnóstico en la epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio de 13 casos. *Rev Neurol* 1998; 26 (153): 759-62.
7. T. Ohki et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. *Seizure* 1997; 6: 219-24.
8. Sheila J. Wallace. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Research* 29 (1998) 147-54.
9. Sheila J. Wallace. Management issues in severe childhood epilepsies. *Seizures* 1995; 4: 215-20.
10. Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999 Nov; 40 (11): 1618-26.