



NOTÍCIAS DA

Nº 1
ANO 2017 · PUBLICAÇÃO PERIÓDICA · LIGA PORTUGUESA CONTRA A EPILEPSIA

EPILEPSIA

CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS E DAS CRISES EPILEPTICAS

Dílio Alves
Presidente da Liga
Portuguesa Contra
a Epilepsia

Existiram sempre críticas a algumas das opções e ampla discussão em torno das duas classificações mas mantiveram-se até 2010, ano em que foi publicada na Epilepsia uma proposta de revisão, feita pela Comissão de Classificação e Terminologia, liderada por Anne Berg. Essa proposta serviu para lançar na comunidade epileptológica um amplo debate, quer em artigos de opinião quer em fóruns de discussão e nos vários congressos realizados desde então. No final de 2016 a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE elaborou dois documentos - A Organização das Epilepsias e Classificação Operacional das Crises da ILAE que incluem os resultados de toda essa discussão e são agora documentos oficiais da ILAE.

EDITORIAL

A descrição de crises epiléticas desde a antiguidade, descritas sobre várias denominações, tendo, contudo, sido Gastaut a propor uma primeira classificação, publicada na revista *Epilepsia* em 1969. A Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) aprovou em 1981 uma primeira proposta de classificação das crises epiléticas e, em 1985, uma outra proposta de classificação das epilepsias e síndromos epiléticos, publicadas na mesma revista.

A Liga Portuguesa contra a Epilepsia (LPCE) viria a editar as traduções textuais quer da primeira quer da segunda proposta.

Depois de ampla discussão vieram as duas classificações a ser aprovadas na Assembleia Geral da ILAE que decorreu durante o 18º Congresso Internacional de Epilepsia em Nova Deli na Índia, em 1989. Assim, em 1993, a LPCE editou um novo folheto que incluía as duas classificações e foi amplamente distribuído entre os epileptologistas portugueses.

Existiram sempre críticas a algumas das opções e ampla discussão em torno das duas classificações mas mantiveram-se até 2010, ano em que foi publicada na *Epilepsia* uma proposta de revisão, feita pela Comissão de Classificação e Terminologia, liderada por Anne Berg.

Essa proposta serviu para lançar na comunidade epileptológica um amplo debate, quer em artigos de opinião quer em fóruns de discussão e nos vários congressos realizados desde então. No final de 2016 a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE elaborou dois documentos - A Organização das Epilepsias e Classificação Operacional das Crises da ILAE que incluem os resultados de toda essa discussão e são agora documentos oficiais da ILAE.

Pela sua importância a LPCE decidiu de novo fazer a respectiva tradução para português e publicá-la, de forma a ficar disponível a todos os que trabalham na área da epilepsia. Será também disponibilizada no site da LPCE em www.epilepsia.pt. Na última reunião da American Epilepsy Association, em Houston, foram debatidos os dois documentos, tendo sido salientado que, em algumas línguas, como o Português, os termos ingleses "*awareness*" e "*consciousness*" se traduzem pela mesma palavra. Nessa altura em reunião informal entre membros das Ligas Portuguesa e Brasileira, depois continuada por mail, foi considerado que a melhor maneira de traduzir a subdivisão das crises focais que em inglês é "*aware*", "*impaired awareness*" e "*unknown awareness*" por "*sem perturbação de consciência*", "*com perturbação de consciência*" e "*consciência desconhecida*".

Por último um agradecimento especial ao Dr. Rosalvo Almeida, que desde as primeiras edições tem sido o responsável pela tradução para português e mais uma vez se disponibilizou para o fazer de forma rápida e muito eficaz.

CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL DAS CRISES DA ILAE, 2016

Participantes:

Robert S. Fisher¹, J. Helen Cross², Jacqueline A. French³, Norimichi Higurashi⁴, Edouard Hirsch⁵, Floor E. Jansen⁶, Lieven Lagae⁷, Solomon L. Moshé⁸, Jukka Peltola⁹, Eliane Roulet Perez¹⁰, Ingrid E. Scheffer¹¹, Sameer M. Zuberi¹²

¹ Stanford Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford, California, EUA

² UCL-Institute of Child Health, & Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido

³ Department of Neurology, NYU Langone School of Medicine, Nova Iorque, EUA

⁴ Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine, Tóquio, Japão

⁵ Unite Francis Rohmer, Strasbourg, França

⁶ Department of Pediatric Neurology, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center, Utrecht, Holanda

⁷ Pediatric Neurology, University Hospitals KU Leuven, Leuven, Bélgica

⁸ Albert Einstein University, Bronx, Nova Iorque, EUA

⁹ Department of Neurology, Tampere University Hospital, Tampere, Finlândia

¹⁰ Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique CHUV-1011 Lausanne, Suíça

¹¹ Florey Institute and University of Melbourne, Austin Health and Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália

¹² The Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Glasgow, Reino Unido & College of Medicine, Veterinary & Life Sciences, University of Glasgow, Reino Unido

Autor correspondente: Robert S. Fisher, MD, PhD, Neurology, Stanford Hospital, Room A343300 Pasteur Drive Stanford, CA 94305-5235 robert.fisher@stanford.edu Phone: 650-498-3056 Fax: 650-498-6326. Running title: Operational classification of seizure types

Palavras chave:

classificação, crises, focal, generalizada, epilepsia (taxonomia)

<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf>

Resumo

Objetivos: A Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) apresenta uma revisão da classificação operacional das crises epiléticas. O objetivo desta revisão é reconhecer que alguns tipos de crises podem ser tanto focais como generalizadas, permitir uma classificação quando não se conhece o seu início, incluir alguns tipos que faltavam e adotar nomes mais claros. **Métodos:** Atendendo a que os conhecimentos atuais são insuficientes para formar uma classificação cientificamente fundamentada, a classificação de 2016 é operacional (prática) e baseia-se na Classificação de 1981, aumentada em 2010.

Resultados: As alterações são: 1. O termo "parcial" passa a "focal"; 2. Crises de início desconhecido podem mesmo assim ser classificadas; 3. A consciência usa-se como classificador de crises focais; 4. Os termos discognitivo, parcial simples, parcial complexo, psíquico e secundariamente generalizado são eliminados; 5. Reconhecem-se crises tónicas, clónicas, atónicas, mioclónicas e espasmos epiléticos focais, assim como as versões bilaterais destas crises. 6. Acrescentam-se novos tipos de crises generalizadas: ausências com mioclonias palpebrais, ausências mioclónicas, mioclónico-atónicas, clónico-tónico-clónicas, espasmos epiléticos. Os espasmos epiléticos podem assim ser focais, generalizados ou desconhecidos. 7. As crises tónico-clónicas bilaterais substituem as crises secundariamente generalizadas.

Significância: A nova classificação não representa uma modificação fundamental, mas permite maior flexibilidade e clareza na designação das crises.

Introdução

A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), através da Comissão de Classificação e Terminologia, elaborou uma classificação operacional de crises e epilepsias. Na sequência da reorganização proposta em 2010 (Berg et al 2010), debateram-se mais clarificações e acolheram-se as respostas da comunidade. Uma área que exigia esclarecimentos adicionais era o esquema dos tipos de crises. O Grupo de Trabalho para a Classificação de Crises reuniu-se em Londres em 16 e 17 de fevereiro de 2015 e em Istambul em 4 de setembro de 2015 para preparar as recomendações para a classificação de crises, reunidas neste documento.

Há descrições de crises desde, pelo menos, o tempo de Hipócrates. Gastaut ²¹ propôs um esquema de classificação moderno em 1969. Podem ser considerados vários enquadramentos básicos para a classificação de crises. Há manifestações de certas crises que são específicas da idade e dependem da maturação do cérebro. As classificações anteriores basearam-se na

anatomia, com crises temporais, frontais, parietais, occipitais, diencefálicas ou do tronco cerebral. A investigação moderna mudou a nossa visão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e mostrou que a epilepsia é uma doença da rede neuronal e não apenas um sintoma de anomalias cerebrais locais¹². Do ponto de vista das redes, as crises podem surgir de redes neocorticais, tálamo-corticais, límbicas e cerebrais. Embora o nosso conhecimento das redes evolua rapidamente ¹⁵, ainda não é suficiente para servir de base para uma classificação de crises. Em 1981, uma comissão da ILAE, liderada por Dreifuss e Penry ¹, avaliou centenas de gravações vídeo-EEG (eletroencefalograma) de crises para produzir recomendações que dividiam as crises em crises parciais e generalizadas, crises parciais simples e complexas e vários tipos específicos de crises generalizadas. Este esquema permanece em uso generalizado hoje, apesar das revisões na terminologia e na classificação das crises e das epilepsias pela ILAE ^{4; 6; 8; 16-18; 24 7}, das conclusões sugeridas e das modificações e

críticas de outros^{3; 22; 25; 26; 28-30; 34-36}. A intenção dos relatórios de 2001 ¹⁶ e 2006 ¹⁷ sobre reclassificação foi identificar entidades diagnósticas únicas com implicações etiológicas, terapêuticas e prognósticas, de modo a que, quando um diagnóstico síndrome não pudesse ser feito, então a terapêutica e o prognóstico seriam baseados no tipo de crises. Essa classificação permitiria o agrupamento de tipos razoavelmente puros de doentes para se descobrirem etiologias, incluindo fatores genéticos, para investigar mecanismos fundamentais e até mesmo realizar ensaios clínicos. O Grupo de Trabalho para a Classificação de Crises da ILAE (doravante denominado "Grupo de Trabalho") optou por usar a frase "classificação operacional" para enfatizar a necessidade de atualizar a classificação segundo novas perspectivas em curso geradas pela ciência da epilepsia. Na falta de uma classificação científica completa, o Grupo de Trabalho escolheu usar o esquema básico iniciado em 1981 e modificado em 2010 ⁵ como ponto de partida para a revisão da classificação operacional.

Métodos

O que é uma crise?

O Grupo de Trabalho define um tipo operacional de crise como o agrupamento útil de características para fins de comunicação em cuidados clínicos, ensino e investigação. A menção de um tipo de crise deve trazer à mente uma entidade específica, embora às vezes com subcategorias e variações de algum aspeto. Os intervenientes interessados devem fazer escolhas para destacar agrupamentos de características de crises que sejam úteis para fins específicos. Tais intervenientes são doentes, famílias, profissionais de saúde, cientistas, epidemiologistas, educadores médicos, investigadores de ensaios clínicos, seguradoras, entidades reguladoras, grupos de defesa e jornalistas de saúde. Os agrupamentos operacionais (práticos) podem ser fixados por quem tem interesses específicos. Um farmacologista, por exemplo, pode optar por agrupar crises que respondem a medicamentos. Um cirurgião pode agrupar por anatomia e por possibilidades de uma terapêutica cirúrgica bem-sucedida. Um médico a trabalhar

numa Unidade de Cuidados Intensivos com doentes predominantemente inconscientes pode agrupar as crises por critérios de EEG. A classificação neste artigo destina-se a fornecer uma moldura de comunicação para usos clínicos. As crises são importantes para a prática clínica em seres humanos; no entanto reconhece-se que as crises de outras espécies, experimentais e naturais, podem não se fazer refletir nesta proposta de classificação. Um dos objetivos era tornar a classificação compreensível por doentes e famílias e amplamente aplicável a todas as idades, incluindo recém-nascidos. A Comissão de Classificação e Terminologia reconhece que as crises e as epilepsias no recém-nascido podem ter manifestações motoras ou, por outro lado, poucas ou nenhuma manifestação comportamentais. Um outro Grupo de Trabalho para as Crises Neonatais está a trabalhar para coordenar a classificação de crises neonatais com as classificações deste Grupo de Trabalho. O princípio orientador do Grupo de Trabalho das Crises foi uma citação de Albert Einstein: "Tornar as coisas tão simples quanto possível, mas não mais simples."

Motivos para a mudança

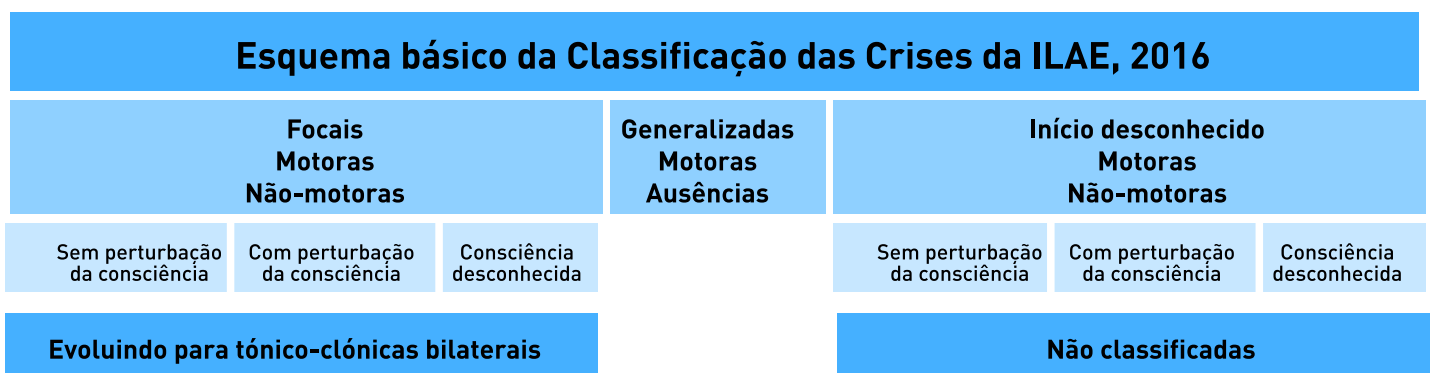
Adaptarmo-nos a alterações de terminologia pode exigir esforço e é preciso estarmos motivados para a mudança. Eis os motivos para rever a Classificação de Crises de 1981:

1. Algumas crises, por exemplo crises atónicas ou os espasmos epiléticos, tanto podem ter início focal como generalizado.
2. A falta de conhecimento sobre o seu início tornava a crise inclassificável no sistema de 1981.
3. A necessidade de nos afastarmos da conservação ou perturbação do autorreconhecimento [awareness], da reatividade [responsiveness] ou da consciência [consciousness] como únicos descritores de uma crise focal, embora continuem a ser classificadores importantes.
4. Alguns termos usados atualmente não têm grande aceitação na comunidade nem compreensão pública, como é o caso de "psíquico", "parcial", "simples", "parcial complexa" e "discognitiva". [Não há ponto 5 no original]
6. Algumas crises importantes não estavam previstas.

Resultados

Classificação dos tipos de crises

Figura 1a: A Classificação Operacional das Crises da ILAE, 2016 - esquema básico



Resultados

Classificação dos tipos de crises

Figura 1b: A Classificação Operacional das Crises da ILAE, 2016 - esquema alargado

Focais	Generalizadas	Início desconhecido
Motoras tónicas atónicas mioclónicas clónicas espasmos epiléticos hipermotoras	Motoras tónico-clónicas tónicas atónicas mioclónicas mioclónico-atónicas clónicas clónico-tónico-clónicas espasmos epiléticos	Motoras tónico-clónicas tónicas atónicas espasmos epiléticos
Não-motoras sensitivas cognitivas emocionais autonómicas	Ausências típicas atípicas mioclónicas mioclonias palpebrais	Não-motoras
Sem perturbação da consciência Com perturbação da consciência Consciência desconhecida		Sem perturbação da consciência Com perturbação da consciência Consciência desconhecida
Evoluindo para tónico-clónicas bilaterais		
		Não classificadas

Como usar a classificação

A classificação tenta, desde logo, determinar se as manifestações iniciais da crise são focais ou generalizadas. O seu início pode escapar-nos ou ser pouco claro, e nesse caso a crise é de início desconhecido. Os subtipos são descritos no glossário de termos abaixo. A classificação de uma crise individual pode parar em qualquer nível. Uma crise pode designar-se "focal" (ou "generalizada"), sem outras considerações, ou designar-se como "crise focal sensorial", "crise focal motora", "crise focal tónica" ou qualquer outra combinação da lista. São incentivados os classificadores adicionais, mas como opcionais, e o seu uso pode depender da experiência e dos objetivos da pessoa que classifica a crise.

As crises focais subdividem-se nas que têm sinais e sintomas motores e não-motores. Se há sinais motores e não-motores no início da crise, os sinais motores geralmente predominam, a menos

que os sintomas e sinais não-motores (por exemplo, sensoriais) sejam muito proeminentes. As crises focais podem estar associadas a uma variedade de sintomas, sinais e comportamentos, um dos quais é o comprometimento do autorreconhecimento, da reatividade ou da consciência. A perturbação da consciência é usada como abreviatura da presença de qualquer uma dessas características. Uma "crise focal sem perturbação da consciência" corresponde à designação "crise parcial simples" de 1981 e implica que o autorreconhecimento, a capacidade de resposta e a consciência estejam intactos. Qualquer comprometimento significativo desses estados clínicos faz com que uma crise focal seja classificada como tendo perturbação da consciência. Pode ser conveniente referir-nos a esse tipo de crise como "focal com inconsciência", mas ao fazê-lo é importante saber que a consciência pode estar perturbada, mas não ausente. A "crise focal com

perturbação da consciência" corresponde à designação de "crise parcial complexa" de 1981. Se o estado de consciência é desconhecido, então a crise focal é classificada como sendo "com consciência desconhecida". Quando uma crise focal se apresenta com mais de um dos seus classificadores, então a presunção é que terá primazia a que se apresenta em primeiro lugar e com destaque, uma vez que reflete quais as mais importantes regiões ou redes neuronais cerebrais envolvidas. Se mais de uma característica sequencial é proeminente, então o melhor é considerar um critério de propagação numa única crise ou entre várias crises evoluindo sequencialmente. A exceção é a caracterização da consciência, que pode ser acrescentada a qualquer crise focal. É aceitável omitir o termo implícito "não-motora" para crises focais sensoriais, cognitivas, emocionais ou autonómicas. O termo "consciente" também pode ser omitido para crises como as sensoriais

para os quais o autorreconhecimento está implícito. A ordem dos termos não é crucial, de tal forma que a "crise focal tônica consciente" significa o mesmo que a "crise tônica focal com consciência conservada". Quando uma palavra pode ser inequivocamente presumida, pode ser omitida como, por exemplo, "crise tônica generalizada" em vez de "crise motora tônica generalizada".

As crises "focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais" são um tipo especial de crises, correspondentes à antiga frase "início parcial com generalização secundária". Focal evoluindo para tônico-clônica bilateral reflete um padrão de propagação da crise e não um tipo de crise unitária, mas é uma apresentação tão comum e importante que a sua categorização separada se manteve.

Outros tipos de crises focais, como as tônicas ou mioclônicas podem progredir (propagar-se) para crises tônico-clônicas bilaterais. As crises generalizadas dividem-se em crises motoras e ausências. As outras divisões são semelhantes às da classificação de 1981, acrescentando-se-lhe as crises mioclônico-atônicas, habituais na epilepsia mioclônico-atônica (síndrome de Doose), crises clônico-tônico-clônicas habituais na epilepsia mioclônica juvenil e as ausências mioclônicas e as ausências com mioclonias palpebrais vistas no síndrome descrito por Jeavons e por outros.

As crises de "início desconhecido" não são um tipo de crises isolado, estão antes numa sala de espera para crises cujo início é desconhecido. Uma esposa pode acordar com a primeira crise tônico-clônica do seu

marido, pelo que esta será classificada como crise tônico-clônica de início desconhecido. Se vier a observar--se uma crise subsequente com um claro início focal, então será reclassificada como "crise focal evoluindo para tônico-clônica bilateral". Uma "crise não classificada" indica ser uma crise sem especificação quanto à natureza do seu início ou à presença de características motoras ou não-motoras ou sem pormenores sobre o grau de consciência. Se algum destes aspetos for conhecido, então esses aspetos devem ser usados para classificar parcialmente a crise. Nem todas as crises encaixam nesta classificação, por isso a probabilidade de haver "outras" pode subentender-se em qualquer categoria.

CRISES



Razões para as decisões

A terminologia para as crises foi desenhada para ser útil na comunicação das características-chave das crises e também para ser um importante componente de uma classificação mais vasta dos síndromos epiléticos, a qual está a ser elaborada por um outro Grupo de Trabalho da ILAE. A moldura básica da classificação das crises usada desde 1981 manteve-se.

Focal vs. parcial

Em 1981, a Comissão desistiu de designar como "focal" uma crise que pudesse envolver todo um hemisfério e por isso adotou o termo "parcial". Mas a palavra "parcial" não contém um sentido de localização. Este Grupo de Trabalho considera que o termo crise "focal" é mais compreensível.

Focal vs. generalizado

Em 2010 5a ILAE definiu como focal "a crise que tem origem em redes neuronais limitadas a um único hemisfério. Pode ser muito localizada ou ter uma distribuição mais alargada. As crises focais podem ter origem em estruturas subcorticais". As crises generalizadas desde o início eram definidas como "tendo origem em algum ponto interior, mas que rapidamente envolvem redes neuronais bilateralmente". Classificar uma crise como generalizada não afasta um início focal ocultado por limitações dos métodos clínicos atuais, mas isso é mais uma questão de diagnóstico do que classificação. A distinção entre início focal ou generalizado é de índole prática e pode mudar com a maior capacidade em caracterizar o início das crises.

Há muito que os clínicos sabem que as chamadas crises generalizadas, como por exemplo as ausências com ponta-onda generalizada no EEG, não se manifestam igualmente em todas as partes do cérebro. O Grupo de Trabalho enfatizou o conceito de bilateral, em vez de envolvimento generalizado de certas crises, visto que as crises podem ser bilaterais sem envolver igualmente todas as redes neuronais. O termo "focal evoluindo para tónico-clónicas bilaterais" substituiu o "secundariamente generalizada". O termo "generalizada" manteve-se para as crises generalizadas desde o início.

Início desconhecido

Os clínicos ouvem frequentemente referir crises tónico-clónicas cujo início não foi observado, seja porque o doente estava a dormir ou estava sozinho, seja porque os circunstantes estavam demasiado perturbados pelas manifestações para notarem a presença de características focais. Isto possibilita que se classifique essa crise mesmo na falta de dados sobre a sua origem. O Grupo de Trabalho, consequentemente, permitiu a classificação de qualquer crise com o modificador "início desconhecido". Pode ser totalmente impossível classificar uma crise, quer devido a informação incompleta, quer devido à natureza invulgar da crise. Um exemplo de informação incompleta poderá ser "O doente teve um episódio de olhar parado durante vários segundos". Se o tipo de epilepsia é conhecido, então o início pode ser presumido mesmo que não seja testemunhado, por exemplo, nas crises de ausências generalizadas de uma criança com epilepsia de ausências juvenil já conhecida.

Consciência e autorreconhecimento [awareness]

A classificação de 1981 e a revisão 2010 sugerem uma distinção fundamental entre crises com perda ou perturbação da consciência e as que não têm perturbação da consciência. Basear uma classificação na consciência (ou numa das funções que lhe estão associadas) reflete uma escolha prática em que as crises com perturbação da consciência devem muitas vezes ser abordadas de modo diferente das que têm conservação da consciência, por exemplo, no que respeita a permitir a condução de veículos por adultos ou ao ensino especial em crianças. A ILAE escolheu manter como conceito-chave, no grupo das crises focais, a perturbação da consciência. A consciência é um fenómeno complexo, com elementos objetivos e subjetivos 2. Já foram descritos pelo menos cinco tipos diferentes de consciência para crises 27. Os marcadores alternativos 11; 13; 14 da consciência incluem habitualmente dimensões de autorreconhecimento [awareness], reatividade [responsiveness] e memória. A classificação de 1981

mencionava em especial o autorreconhecimento e a reatividade, mas não o fator memória. A Comissão da ILAE escolheu o autorreconhecimento ou consciência como um classificador para crises 24; 32. O Grupo de Trabalho em 2015 reduziu a dimensão alternativa ao termo consciência [em português] para classificar crises. "Consciência conservada" é considerada uma abreviatura de "crises sem perturbação da consciência ou da memória durante o episódio". Em vários idiomas, "sem atenção" [unaware] traduz-se por "inconsciente", situação em que mudar de parcial complexa para perturbação da consciência vem reforçar a importância da consciência, pondo-a diretamente no nome da crise. Em inglês, "focal consciente" é mais curto do que "focal sem perturbação da consciência" e possivelmente melhor compreendido pelos doentes. O provisório "consciência desconhecida" está à disposição quando o tipo de consciência não pode ser garantido. A reatividade [responsiveness] pode estar ou não perturbada durante uma crise focal. A reatividade não é igual a consciência, pois algumas pessoas podem estar imobilizadas e consequentemente não reativas durante a crise, mas ainda assim serem capazes de observar e recordar o que as cerca. Além disso, a reatividade não é frequentemente testada durante as crises. Por essas razões, a reatividade não foi escolhida como característica primária para a classificação das crises, embora havendo verificação da reatividade isso possa ser útil para a classificação. O termo "discognitivo" não foi levado para a atual classificação como sinónimo de "parcial complexa" devido à falta de clareza e às respostas negativas por parte do público e dos profissionais.

Não sugerimos a consciência como classificador de crises generalizadas, porque a maioria das crises generalizadas apresenta-se com perturbação da consciência. Contudo, a consciência e a reatividade podem, pelo menos, estar presentes durante algumas crises generalizadas como, por exemplo, nas crises de ausências breves 31, inclusive nas crises de ausências com mioclonias generalizadas ou nas crises mioclónicas.



FOCAL

Etiologias

A classificação das crises pode aplicar-se a crises de diferentes etiologias. Por exemplo, uma crise pós-traumática ou uma crise reflexa pode ser focal com ou sem perturbação da consciência. O conhecimento da etiologia pode ajudar na classificação das crises. Qualquer crise pode prolongar-se levando a um status epilepticus de qualquer tipo.

Informação de apoio

Como parte do processo de diagnóstico, um clínico usará habitualmente comprovativos de apoio que ajudem a classificar uma crise, mesmo que não façam parte da própria estrutura classificativa. Tais elementos de apoio incluem padrões de EEG, lesões detetadas por neuroimagem, resultados laboratoriais como a deteção de anticorpos anti-neuronais, mutações genéticas ou a presença de um síndrome epilético associado a crises focais ou generalizadas. As crises podem frequentemente ser classificadas apenas com base no comportamento, desde que haja uma boa descrição subjacente e objetiva. No entanto, aqueles elementos de apoio devem ser usados, quando estiverem disponíveis, para

garantir uma classificação mais precisa. Classificações Internacionais da Doenças - ICD 9, 10, 11, 12

A Classificação Internacional das Doenças (ICD) da Organização Mundial da Saúde usa-se para o diagnóstico de doentes internados e ambulatoriais, para efeitos contabilísticos e para muitos outros objetivos^{9; 23}. É desejável a concordância entre o diagnóstico das epilepsias da ICD e o das crises da ILAE por razões de clareza e consistência. Isto apenas é possível de modo limitado com os termos existentes na ICD, já que as ICD 9, 10 e 11 já estão redigidas, e mesmo a ICD10 acaba de ser introduzida nos sistemas dos EUA. As propostas da ILAE sempre se guiaram pelos critérios da ICD. As ICD 9 e 10 usam terminologia antiga, inclusive termos como *petit mal* e *grand mal*. A ICD11 não contempla tipos de crises, concentra-se antes nas etiologias e síndromos epiléticos como as classificações de epilepsias da ILAE 5. Por essa razão, não há conflitos entre a nossa proposta de classificação de crises e a ICD11. Estão a ser feitos esforços para incorporar a nova classificação de crises e de síndromos na elaboração da ICD12.

Descritores partilhados

As crises focais provocam uma variedade de possíveis sensações e comportamentos demasiado diversificada para ser incorporada numa classificação. Para facilitar uma linguagem comum sobre crises, o Grupo de Trabalho elencou alguns descritores partilhados de comportamentos durante as crises focais (Quadro 1), mas que não pertencem ao esquema classificativo. Por outras palavras, os descritores partilhados podem ser acrescentados à classificação das crises para clarificar as manifestações de crises individuais, mas os descritores não definem tipos únicos de crises. Note-se que alguns comportamentos durante crises focais, por exemplo, tónicas ou clónicas, podem também acontecer em crises generalizadas; não há uma correspondência unitária entre comportamentos e crises. O Grupo de Trabalho reconhece a importância para o diagnóstico e para gestão clínica de uma descrição detalhada em texto livre da crise, além da classificação.

A Organização das Epilepsias: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE

INTERNATIONAL
LEAGUE
AGAINST
EPILEPSY

ILAE
Established 1909

Ipce
LIGA PORTUGUESA
CONTRA A EPILEPSIA

Ingrid E Scheffer(*,^,#), Samuel F Berkovic(*), Giuseppe Capovilla(+), Mary B Connolly(`), Laura Guilhoto(-,&), Edouard Hirsch("), Solomon L Moshe(%), Douglas Nordli(=), Yue-Hua Zhang(@), Sameer M Zuberi(~,"").

(*)Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Austrália

(^)Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Melbourne, Austrália

(#)Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália

(+)Epilepsy Center, Child Neuropsychiatry Dept, C. Poma Hospital, Mantova, Itália

(`)Department of Pediatrics, University of British Columbia, British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, Canadá

(-)Pediatrics Division, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Brasil

(&)Neurology Department, Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, Brasil

(")Strasbourg University, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), França

(%)Albert Einstein College of Medicine, New York, EUA

(=)Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago Department of Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, EUA

(@)Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034 China

(~)Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, Reino Unido

(")College of Medical, Veterinary & Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Palavras chave:

classificação, etiologia, organização, síndromos eletroclínicos, epilepsia

<http://www.ilae.org/visitors/centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf>

Resumo

A classificação das epilepsias é uma ferramenta clínica que tem impacto em cada doente que vemos. Como tal, é essencial que reflita o que se sabe hoje sobre este complexo grupo de doenças. Em 2010, a primeira grande revisão da classificação em 21 anos, foram propostos e apresentados conceitos novos e bem aceites, estabelecidos de acordo com grandes avanços científicos na área. Significativamente, apresentava-se mais como uma Organização do que uma Classificação para indicar que o conhecimento era ainda insuficiente para se ter um enquadramento fundamental sobre o qual basear uma classificação científica. Neste trabalho, aperfeiçoamos a Organização em resposta aos comentários recebidos e sugerimos dois domínios complementares não hierárquicos, que se sobrepõem, mas que fornecem informações diferenciadas. O primeiro inclui os síndromos eletroclínicos que continuam essencialmente inalterados, salvo na atualização da nomenclatura. O segundo domínio diz respeito à etiologia e foi expandido para incluir seis categorias não-independentes que influenciam as estratégias terapêuticas: genéticas, estruturais, metabólicas, imunológicas, infecciosas e desconhecidas. Uma etiologia pode caber em duas ou mais dessas categorias. Para a maioria dos doentes, a avaliação da epilepsia deve referir ambos os domínios, mas um pode ser mais importante na escolha da gestão clínica de cada doente específico. Ainda há um grupo significativo de doentes que fica como não classificado, cuja epilepsia não pode ser diagnosticada como um síndrome e a etiologia é desconhecida. É neste grupo que serão reconhecidas novas entidades, fruto de investigações mais aprofundadas. O conceito subjacente à Organização é a flexibilidade: podemos organizar como quisermos, seja de acordo com o tipo de crise, o critério de EEG ou de imagem. A Organização das Epilepsias atual será modificada à medida que o conhecimento se aprofunda, porém, a investigação em curso, a cooperação e gestão clínicas dependem de os clínicos e investigadores falarem uma linguagem comum. Para todos os doentes devemos procurar utilizar uma moldura diagnóstica que inclua a identificação dos tipos de crise, de síndrome e de etiologia. É desejável que esta Organização sirva para cuidar melhor os nossos doentes e melhorar o nosso entendimento sobre as epilepsias nos próximos anos.



A classificação das epilepsias é um processo em andamento cujo objetivo final é o de estabelecer uma classificação clinicamente relevante e cientificamente fundamentada. A Organização das Epilepsias, publicada em 2010, foi a primeira grande reconfiguração da classificação das epilepsias na sequência da introdução do conceito seminal de síndromos epiléticos em 1985 (Comissão 1985; Comissão 1989; Berg et al, 2010). A Organização concentrou-se na atualização da terminologia em linha com os conhecimentos atuais. O termo "Organização" foi utilizado em vez de "Classificação", para reconhecer que as epilepsias se podem organizar de acordo com um elemento de interesse enquanto não se é capaz de construir uma moldura verdadeiramente científica. Embora muitos façam listas de epilepsias com base na idade de início das crises, a Organização permite ordenar as epilepsias por um parâmetro à escolha como um tipo de crises, uma característica do EEG ou da imagiologia. Inversamente, os síndromos eletroclínicos são entidades bem estabelecidas que são diagnosticados diariamente no ambulatório e permanecem inalteradas na nova organização salvo na terminologia atualizada (Berg et al, 2010). Estas alterações na Organização são a resposta à necessidade de modificar a terminologia e a classificação utilizadas em epilepsia refletindo avanços

científicos significativos que têm melhorado a nossa compreensão das crises e das epilepsias.

Como afirmaram de forma tão eloquente em 1964 Henri Gastaut e colegas, com a primeira proposta da ILAE de uma classificação de crises, "todas as tentativas de classificação de crises epiléticas são dificultadas pelo nosso limitado conhecimento dos processos patológicos subjacentes dentro do cérebro e qualquer classificação tem de, necessariamente, ser uma tentativa e estar sujeita a alterações conformes a cada avanço na compreensão científica da epilepsia" (Gastaut et al 1964). Avançamos e, quase cinquenta anos mais tarde, as mesmas advertências mantêm-se. A classificação das Epilepsias será sempre uma obra por concluir, mas, enquanto comunidade virada para o progresso, precisamos de garantir que empregamos conceitos atuais e consensuais no modo como aplicamos a classificação aos doentes que estão a nosso cargo. A argumentação subjacente à aplicação dos novos termos agora recomendados (tais como autolimitado e farmacossensível para substituírem benigno) e a fim do uso da terminologia antiga (como catastrófico, maligno, idiopático, sintomático e criptogénico) está delineada plenamente em Berg et al (2010). Agora, temos de desenvolver mais a Organização para ter

em conta o valioso e extenso retorno que recebemos da comunidade global de epilepsia, tanto em debates como na literatura. A Organização foi concebida essencialmente para a prática clínica e, portanto, não pode servir idealmente todos os fins.

É importante considerar o diagnóstico de epilepsia nos seus diferentes níveis categóricos para distinguir manifestações de causas subjacentes. As crises são uma categoria separada das epilepsias e as epilepsias são uma categoria separada das etiologias. Em alguns casos, estarão estreitamente relacionadas, enquanto, noutros casos, um tipo de crise será apenas um dos muitos tipos de crise que ocorre num síndrome epilético, o qual, por sua vez, pode ter várias etiologias.

Crises generalizadas e crises focais

Em 2010 foram introduzidas novas definições de crises generalizadas e focais para refletir recentes interpretações das redes envolvidas:

As **convulsões generalizadas** "originam-se em algum ponto e rapidamente espalham-se para redes bilaterais. Tais redes bilaterais podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente incluir todo o córtex. Embora os inícios

individuais das crises possam parecer localizados, a localização e lateralização não são consistentes de uma crise para outra. As crises generalizadas podem ser assimétricas.” (Berg et al, 2010) As crises focais “originadas em redes limitadas a um hemisfério, as quais podem estar localizadas pontualmente ou distribuídas amplamente. As crises focais podem ter origem em estruturas subcorticais. Para cada tipo de crise, o início ictal é constante de uma crise para outra, com padrões de propagação preferencial, podendo envolver o hemisfério contralateral. Em alguns casos, no entanto, existe mais do que uma rede epileptogénica e mais do que um tipo de crise, mas cada tipo de crise tem um local constante onde se inicia. As crises focais não cabem em nenhum conjunto conhecido de classes assente em qualquer interpretação atual dos mecanismos envolvidos.” (Berg et al, 2010)

O número de tipos de crises generalizadas foi reduzido face a classificações anteriores como se pode ver no Quadro 1 (Quadro 1 de Berg et al, 2010). A nomenclatura indicativa de crises focais também passou a usar palavras que têm um significado claro e transparente. Por exemplo, o termo “crise parcial complexa” foi substituído por “crise focal com perturbação da consciência [consciousness] ou do autorreconhecimento [awareness] ou da reatividade [responsiveness]”. Embora uma alteração cognitiva nem sempre englobe uma perda de autorreconhecimento, tem sido sugerido o termo “discognitivo” como uma ‘abreviatura’ alternativa a uma “perturbação da consciência ou de reatividade ou de autorreconhecimento”. Isto significa que o termo “crise discognitiva focal” pode substituir a “crise parcial complexa”. Quando os médicos preferirem, podem usar a locução mais longa “perturbação da consciência ou da reatividade ou do autorreconhecimento”. Uma “crise parcial simples” é agora uma “crise focal com conservação da consciência ou do autorreconhecimento” e o termo “aura” pode ser usado para sensações subjetivas. Outros novos descritores estão documentados na Quadro 2 (Quadro 2 de Berg et al, 2010).

Epilepsias generalizadas e focais: nem sempre uma dicotomia

Para fazer um diagnóstico de epilepsia, além de uma avaliação clínica cuidadosa, é necessário ter acesso a exames de EEG e RM, quando apropriado. Embora os termos “epilepsia generalizada” e

“epilepsia focal” continuem a ser descritores úteis em muitos casos, há, no entanto, cenários clínicos em que uma abordagem dicotómica se não apoia em dados eletroclínicos. Por conseguinte, uma tal abordagem não pode constituir a base de uma classificação biológica. Os síndromos eletroclínicos dentro do grupo de epilepsias generalizadas genéticas, como a Epilepsia de ausências da infância, a Epilepsia de ausências juvenil, a Epilepsia mioclónica juvenil e as Crises tónico-clónicas generalizadas isoladas, referem-se a epilepsias com crises generalizadas (Quadro 1) associadas a padrões de EEG epileptiformes generalizados como as atividades de ponta onda generalizada (embora possa ocorrer fragmentação focal dos padrões de ponta onda). Em contraste, as epilepsias focais referem-se a epilepsias com crises focais (Quadro 2) com EEG focal (Identificação, descargas epileptiformes focais que podem ser unifocais ou multifocais). Numa parte significativa dos casos encontram-se anomalias estruturais focais.

Distinguir estas duas principais categorias tem importantes implicações terapêuticas tanto quanto ao tipo de drogas antiepilépticas a prescrever como para o caso de o doente poder ser candidato a uma cirurgia de epilepsia. É necessário cautela na adoção de uma abordagem dicotómica pois muitos doentes podem não se enquadrar num grupo e, portanto, é preciso ter em conta uma boa compreensão do processo subjacente e da etiologia. Por exemplo um doente com o complexo esclerose tuberosa pode apresentar-se com um padrão de EEG epileptiforme generalizado com descargas de ponta onda lenta apesar de poder ter uma lesão focal com indicação cirúrgica. Em tais situações, é essencial considerar o processo subjacente e a etiologia e não a categorização eletroclínica focal ou generalizada como o determinante final da abordagem terapêutica. Há também doentes que não podem ser classificados num grupo, habitualmente devido a sobreposição de características como crises generalizadas e focais ou anomalias epileptiformes generalizadas e focais do EEG. Em tais casos, não é apropriado classificar os doentes como tendo epilepsia generalizada ou focal mas reconhecer que têm um fenótipo mais complexo. É o caso de muitas das encefalopatias epiléticas como os síndromos de Dravet, de West e de Lennox-Gastaut e de muitos dos doentes previamente considerados como tendo Epilepsias generalizadas sintomáticas (ver abaixo).

Estratégias para o diagnóstico da epilepsia

Perante uma pessoa com epilepsia, existem duas estratégias de diagnóstico que merecem consideração e fornecem informações diferentes, as quais não são hierárquicas e servem para propósitos diferentes. Os domínios são os síndromos eletroclínicos e as etiologias; esses domínios sobrepõem-se, mas dão informações complementares. Oferecem diferentes tipos de especificidade no diagnóstico e diferem no que é mais importante para um determinado doente. Para cada doente, devemos procurar o diagnóstico do(s) tipo(s) de crise, do síndrome eletroclínico e da etiologia, sempre que possível.

Estes domínios permitem conclusões diversificadas. O síndrome eletroclínico descreve uma apresentação específica que, muitas vezes, tem etiologias heterogéneas. Pode evoluir ao longo do tempo de um síndrome relacionada com a idade para outro como, por exemplo, a Epilepsia de ausências da infância pode evoluir para Epilepsia mioclónica juvenil. Por outro lado, uma etiologia específica pode apresentar-se com heterogeneidade fenotípica ainda que responda a uma terapia dirigida. Idealmente precisamos de perseguir ambos os níveis de conhecimento em cada doente.

(A) Síndromos eletroclínicos

Um síndrome eletroclínico é definido pela idade de início, tipos de crise, critérios de EEG, elementos de imagiologia e comorbilidades como perturbações intelectuais (Comissão 1985; Comissão 1989; Berg et al 2010). Os síndromos eletroclínicos são entidades clínicas distintas e têm implicações terapêuticas e prognósticas. Não foram alterados em relação às anteriores classificações de epilepsias (salvo pequenos ajustamentos na sua nomenclatura em conformidade com a Organização).

Existem muitos síndromos bem estabelecidos que são importantes na prática diária e que permanecem inalterados. Os exemplos incluem Epilepsia de ausências da criança, Epilepsia com pontas centro-temporais e Epilepsia mioclónica juvenil. O diagnóstico de um síndrome epilético determina muitas vezes a escolha das terapias antiepilépticas e o prognóstico. Estão elencados no Quadro 3 exemplos de síndromos eletroclínicos bem aceites, mas importa sublinhar que esta não é uma lista oficial de todas os síndromos sugeridos pela literatura



SÍNDROMOS ELETRÓCLÍNICOS

[Quadro 3 de Berg et al, 2010]. Observe-se que o termo "autolimitado" tem sido utilizado, sempre que possível, para substituir o termo "benigno", de modo a refletir o nosso entendimento de que mesmo as formas mais ligeiras de síndromos epiléticos podem estar associadas a comorbidades psicossociais e cognitivas. Os síndromos eletroclínicos incluem uma gama de encefalopatias epiléticas como o síndrome de Lennox-Gastaut e o síndrome de Landau-Kleffner. O termo encefalopatia epilética abarca a noção de que a atividade epileptiforme frequente ou quase contínua causa perturbações cognitivas e comportamentais que excedem as que são atribuídas apenas à etiologia subjacente. Uma encefalopatia epilética pode ocorrer em qualquer idade, mas muitas começam na infância.

Os síndromos eletroclínicos podem estar associados a etiologias heterogêneas. Um exemplo é o síndrome de West que pode ocorrer num quadro de uma encefalopatia hipóxico-isquêmica, uma malformação do desenvolvimento cortical, no complexo esclerose tuberosa, uma mutação genética numa gama de genes como o ARX ou STXBP1, ou mesmo ser de etiologia desconhecida.

(B) Diagnósticos de base etiológica

A Organização de 2010 dividia as categorias etiológicas em três - genéticas, estruturais/metabólicas e desconhecidas. Isto foi em parte concebido para ajudar à transição da antiga terminologia de idiopático, sintomático e criptogénico nas Classificações de 1985 e 1989.

Com a utilização das novas categorias tornou-se claro que faria sentido expandir estas para seis grupos. É importante notar que essas categorias não são independentes e que a etiologia de um doente se adequa

muitas vezes a duas ou mais categorias. As categorias foram denominadas com base no facto de levarem a grandes decisões relativas a investigação, tratamentos específicos ou aconselhamento genético. É reconhecido que esta é uma área em rápida mudança do ponto de vista científico.

Sugerimos as seguintes categorias etiológicas:

- (1) Genética
- (2) Estrutural
- (3) Metabólica
- (4) Imunológica
- (5) Infeciosa
- (6) Desconhecida

Serão introduzidas outras categorias com os avanços do conhecimento conforme o surgimento de novas etiologias. Uma categoria específica não exclui a influência de outros fatores. Por exemplo, fatores ambientais são muito mais propensos a contribuir para a expressão de crises em pessoas com epilepsia genética.

(1) Genética

A etiologia é considerada genética sempre que há fatores genéticos que desempenham um papel importante na etiologia de uma dada epilepsia. O conceito de genética surge quando a epilepsia é, tanto quanto sabemos, o resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido e quando as crises são os principais sintomas do transtorno. Na maioria dos casos, os genes subjacentes não são ainda conhecidos.

As epilepsias consideram-se genéticas com base em estudos genéticos clínicos como são os estudos de gémeos ou de agregação familiar. Um bom exemplo é o grupo de epilepsias generalizadas idiopáticas onde existem numerosos estudos de famílias e de gémeos que confirmam a etiologia genética. O nome epilepsias generalizadas

idiopáticas foi assim atualizado para refletir o conhecimento de que os estudos de genética clínica demonstram uma base genética e são agora designadas como Epilepsias generalizadas genéticas (EGG). Ter uma etiologia genética não exclui, evidentemente, uma contribuição ambiental. As Epilepsias generalizadas genéticas representam um terço de todas as epilepsias e muitas vezes têm uma hereditariedade complexa, em que há uma base poligénica com fatores ambientais a, possivelmente, desempenharem um papel. As variantes genéticas identificadas em epilepsias com hereditariedade complexa são muitas vezes consideradas como variantes de suscetibilidade. Podem ser herdadas, mas, só por si, não são suficientes para causar a epilepsia (Helbig et al 2009; Dibbens et al 2009). Neste quadro, muitas vezes, não existe história familiar de crises assim como há outros membros da família que não têm variantes genéticas suficientes para serem afetados.

Inversamente, outros síndromos epiléticos têm uma etiologia monogénica em que há uma única mutação causal. O exemplo mais conhecido é o síndrome de Dravet no qual cerca de 80% dos doentes têm uma anomalia do SCN1A. Recentemente foram identificados vários genes que causam encefalopatias epiléticas devido a mutações de novo [Carvillet al 2013; EPI4K 2013]. Com a identificação de cada nova encefalopatia epilética genética, temos um espectro fenotípico que serve de base para estratégias de diagnóstico e terapêutica dirigida. É importante ressaltar que "genético" não é o mesmo que "herdado" já que têm sido cada vez mais identificadas mutações de novo, especialmente em epilepsias graves. Como exemplos temos os cada vez maiores subgrupos de encefalopatias epiléticas de base genética, o síndrome de Dravet e, mais

recentemente, as epilepsias moderadas, autolimitadas e farmacossensíveis (Claes et al 2001; Weckhuysen et al 2012; Depienne et al 2009; Arsov et al 2012; Scheffer et al 2012; Carvill et al 2013).

É importante destacar que uma etiologia monogénica pode causar uma gama de epilepsias de moderadas a graves, tais como as mutações do SCN1A que estão associados ao síndrome de Dravet e à Epilepsia genética com crises febris plus (EGCF+), o que também pode ter implicações para o tratamento (Bruncklaus et al 2013). Compreender o espectro fenotípico associado às mutações de um gene específico é uma informação fundamental pois conhecer uma mutação num gene específico não permite, só por si, uma previsão do resultado. A interpretação do seu significado tem de ser considerada no contexto da apresentação eletroclínica. Assim, até à data, a maioria dos genes mostram heterogeneidade fenotípica e a maioria dos síndromes revelam heterogeneidade genética.

(2) Estrutural

Uma etiologia estrutural é uma anomalia visível na neuroimagem estrutural em que a avaliação eletroclínica, juntamente com os achados de imagiologia, leva a inferir com razoabilidade que a anomalia da imagem é a provável causa das crises do doente. De um ponto de vista conceptual, uma etiologia estrutural significa que há uma nítida lesão estrutural que está associada a uma probabilidade substancialmente elevada de ser a causa da epilepsia. São frequentes causas estruturais de epilepsia as malformações do desenvolvimento cortical, como a displasia cortical focal, os traumatismos e os danos hipóxico-isquémicos. A identificação de uma lesão estrutural subtil requer estudos de RM adequados, recorrendo a protocolos específicos (Gaillard et al 2009).

Existem associações bem reconhecidas no grupo das epilepsias com uma etiologia estrutural. Estas incluem as relativamente frequentes crises do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo. Outras associações chave incluem as crises gelásticas com o hamartoma hipotalâmico, o síndrome de Rasmussen, e a epilepsia hemiplegia-hemiconvulsão. O reconhecimento dessas associações é importante para garantir que os exames de imagem do doente são cuidadosamente examinados para uma determinada anomalia estrutural. Esta, por sua vez, realça a necessidade de se considerar a cirurgia de epilepsia quando falha a

terapêutica médica.

O substrato de uma anomalia estrutural pode ser de origem genética ou adquirida ou ambos. Por exemplo, a polimicrogiria pode ser secundária a mutações de genes como o GPR56, ou adquirida, secundária à infeção intrauterina por citomegalovírus. São causas estruturais adquiridas a encefalopatia hipóxico-isquémica, os traumatismos, as infeções e os AVC. Sempre que a etiologia estrutural tem uma base genética bem definida, como o complexo esclerose tuberosa que é causado por mutações em genes da proteína tuberina ou hamartina, podem usar-se ambos os termos, estrutural e genética.

(3) Metabólica

Há uma série de distúrbios metabólicos associados à epilepsia. É uma área que se está a expandir com um maior conhecimento do espectro fenotípico. As causas metabólicas referem-se a um defeito metabólico bem definido com manifestações clínicas ou alterações bioquímicas por todo o corpo como são a porfiria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises piridoxinodependentes. Em muitos casos, os distúrbios metabólicos terão um defeito genético pelo que se pode usar a expressão "etiologia metabólica-genética". É provável que a grande maioria das epilepsias metabólicas tenha uma base genética, mas algumas podem ser adquiridas, como no caso do défice de folato cerebral. A identificação de causas metabólicas específicas para a epilepsia é extremamente importante devido às implicações terapêuticas e à potencial prevenção da deficiência intelectual.

(4) Imunológica

Foi recentemente reconhecida uma série de epilepsias imunológicas com apresentações características tanto em adultos como em crianças. Pode considerar-se uma etiologia imunológica quando existem provas de inflamação autoimune do sistema nervoso central. O diagnóstico destas encefalites autoimunes é cada vez mais frequente, particularmente por haver um maior acesso a testes de anticorpos. Os exemplos incluem a encefalite antirreceptor do NMDA e a encefalite anti-LGI1 (Lancaster e Dalmau 2012). Com o surgimento dessas entidades, este subgrupo etiológico merece uma categoria específica, particularmente devido às implicações no tratamento com imunoterapias direcionadas.

(5) Infeciosa

A etiologia mais comum em todo o mundo

é a infecciosa. Uma etiologia infecciosa refere-se mais a um doente com epilepsia do que às crises que ocorrem no contexto de uma infeção aguda como meningite ou encefalite. As infeções que podem causar epilepsia são a tuberculose, VIH, malária cerebral, neurocisticercose, pan-encefalite esclerosante subaguda e toxoplasmose cerebral. Estas infeções, por vezes, têm uma correlação estrutural. Uma etiologia infecciosa tem implicações terapêuticas específicas.

(6) Desconhecida

Há ainda muitos doentes com epilepsia para quem a causa não é conhecida. Nesta categoria não é possível fazer um diagnóstico específico para além da semiologia eletroclínica básica, como por exemplo uma epilepsia do lobo frontal. Podermos encontrar uma causa depende, em grande medida, da dimensão da avaliação possível em cada doente. Isso difere em diferentes cenários de saúde e em diferentes países e esperemos que melhore ao longo do tempo em países pobres em recursos.

Atribuição de múltiplas etiologias a um doente

Cada etiologia não pretende ser vista isoladamente e qualquer causa pode ser vista como contribuindo para outras etiologias. Da mesma forma, uma etiologia pode não determinar uma apresentação. Por exemplo, a deficiência de transportador 1 da glicose (GLUT1) é uma etiologia metabólica-genética que tem um largo espectro de apresentações clínicas incluindo a epilepsia com crises mioclónico-atónicas, epilepsias de ausência que começa na infância até à que começa em jovens adultos, epilepsias focais e epilepsias generalizadas genéticas. Conhecer a etiologia neste contexto é importante e pode condicionar o tratamento (por exemplo, a dieta cetogénica para a deficiência de GLUT1), mas não permite que o clínico preveja o modo como o doente se apresentará em termos de semiologia eletroclínica. Ao longo do tempo, os doentes mudam, sem dúvida, de categoria etiológica à medida que os conhecimentos aumentam.

(C) Epilepsias não-classificadas

Para um terço das epilepsias, o diagnóstico específico em termos de síndrome ou etiologia permanece desconhecido. Pode haver características eletroclínicas que permitam a localização, como as crises do lobo temporal, mas o doente não tem um síndrome eletroclínico reconhecido nem é conhecida sua etiologia.

É, assim, que caracterizar mais

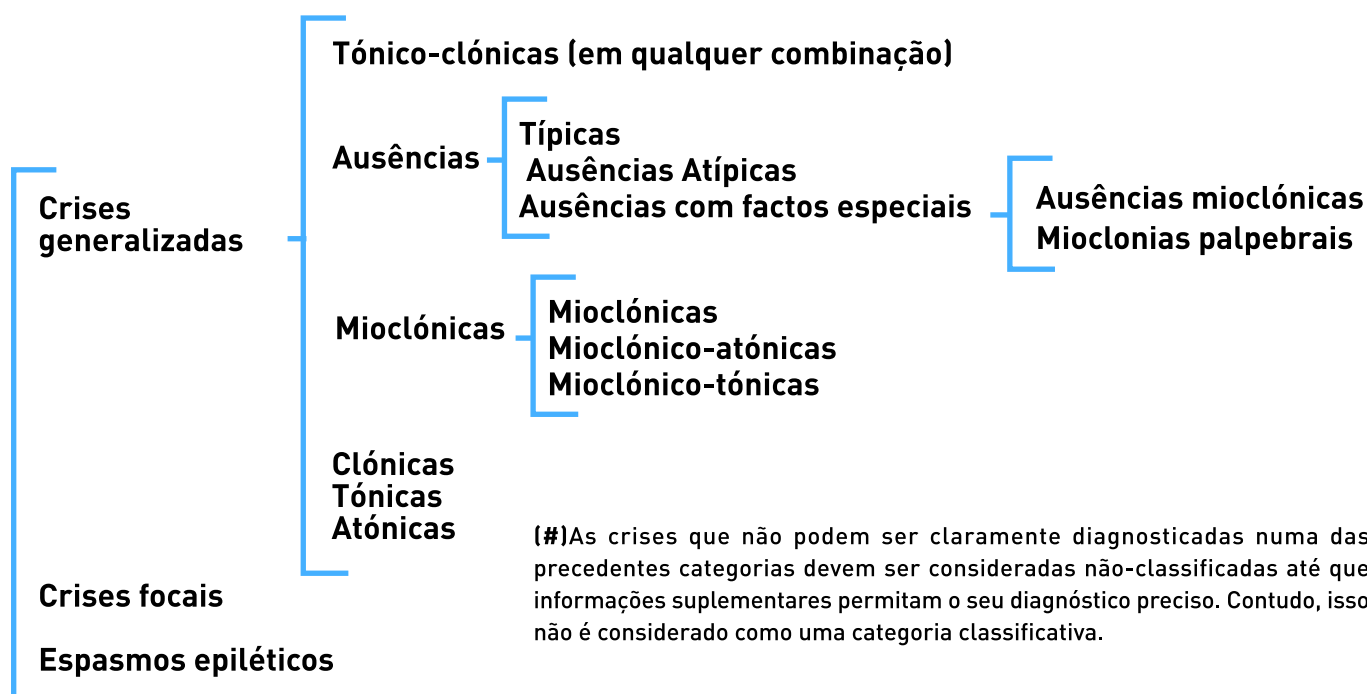
especificamente o fenótipo ou ter mais tempo para observar a evolução da epilepsia do doente pode levar ao surgimento de subgrupos para os quais pode ser encontrado um diagnóstico etiológico. Por exemplo, têm sido identificados genes que causam epilepsia do lobo temporal não lesional em casos esporádicos pertencentes a um subconjunto de epilepsia focal comum de etiologia ainda desconhecida (Dibbens et al, 2013). As estratégias de investigação que incidem sobre determinantes moleculares ou adquiridos prometem elucidar novas etiologias.

Futuras direções na classificação das epilepsias

A classificação de um grupo tão complexo de doenças como as epilepsias continuará a ser um desafio. Apesar de ser pouco provável que venha a ser perfeito, o seu refinamento contínuo é essencial, pois constitui a nossa principal ferramenta clínica na avaliação de doentes com epilepsia. Em cada caso, o clínico deve considerar o(s) tipo(s) de crises, o síndrome epilético e a etiologia. O foco da nova organização está principalmente sobre a prática clínica, mas também não deixa de ser importante, prática e útil para a investigação clínica e translacional para

que possamos avançar na compreensão da epilepsia nos próximos anos. O nosso objetivo deve ser melhorar a situação das pessoas com epilepsia em todo o mundo. Agradecimentos- A Comissão agradece ao Grupo de Trabalho para Classificação, composto por Kate Riney, Lynette G Sadleir, Christian Korff, Elaine Wirrell, Yoshimi Sogawa, Stephan Schuele, Andrew Lux e Jeffrey Buchhalter, pelo seu contributo para este documento e pelo seu trabalho com os membros da Comissão para a elaboração do Manual de Diagnóstico online ver url: <https://www.epilepsydiagnosis.org/>.

Quadro 1. Classificação de crises (#)



Quadro 2. Descritores de crises focais segundo o grau de perturbação durante a crise (*)

Sem perturbação da consciência ou do autorreconhecimento

- Com componentes motores ou autonómicos observáveis - pode usar-se "focal motor" e "autonómico"
- Inclui fenómenos sensitivos ou psíquicos subjetivos - pode usar-se também o termo "aura"
- Substitui o termo "crise parcial simples"

Com perturbação da consciência ou do autorreconhecimento

- Também pode usar-se o termo "discognitivo". Considera-se que discognitivo nem sempre pode significar perturbação do autorreconhecimento mas é usado aqui para indicar perturbação da consciência ou do autorreconhecimento, as quais podem ser testadas
- Substitui o termo "crise parcial complexa"

Evoluindo para crise convulsiva bilateral (^)

- Pode incluir componentes tónicos, clónicos ou tónicos e clónicos em qualquer ordem
- Substitui o termo "crise secundariamente generalizada"

[*] Para mais definições de descritores ver Blume et al 2001

(^) Embora o termo "convulsiva" fosse considerado leigo no Glossário (Blume et al 2001), o seu uso é aprovado aqui, já que tem sido usado em medicina por todo o lado, bem como em traduções para muitos idiomas.



Quadro 3. Exemplos de síndromos eletroclínicos e outras epilepsias ordenadas segundo a idade (10) (adaptado de Berg et al 2010)(*)

Recém-nascido

- (#) Crises neonatais autolimitadas
- (#) Epilepsia neonatal familiar autolimitada
- Encefalopatia mioclônica precoce (EMP)
- Síndrome de Ohtahara

Lactente (início antes dos 2 anos)

- Crises febris
- Crises febris plus
- Epilepsia infantil com crises focais migratórias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclônica da infância (EMI)
- (#) Epilepsia infantil autolimitada
- (#) Epilepsia infantil familiar autolimitada
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatia mioclônica em distúrbios não-progressivos

Criança

- Crises febris
- Crises febrisplus (CF+)
- Epilepsia occipital da criança de início precoce (tipo Panayiotopoulos)
- Epilepsia com crises mioclônico-atônicas (previamente astáticas)
- (#) Epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais (EPCT)
- Epilepsia autossômica dominante noturna do lobo frontal (EADNLF)
- Epilepsia occipital da criança de início tardio (tipo Gastaut)
- Epilepsia de ausências da criança (EAC)
- Epilepsia com ausências mioclônicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epilética com ponta onda contínua durante o sono (POCS)
- Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)

Adolescente - Adulto

- Epilepsia de ausências juvenil (EAJ)
- Epilepsia mioclônica juvenil (EMJ)
- Epilepsia com crises tônico-clônicas generalizada isoladas (CTCGI)
- Epilepsia autossômica dominante com elementos auditivos (EADEA)
- Outras epilepsias do lobo temporal familiares
- Síndromos epiléticos familiares
- Epilepsia focal familiar com focos variáveis (EFFFV)
- Epilepsia genética com crises febris plus (EGCF+)

(10) A ordenação de síndromos eletroclínicos não reflete a etiologia. A idade de início é uma das muitas formas de organizar os síndromos.

(*) Estes são exemplos de síndromos epiléticos e não uma lista completa de síndromos. A sua inclusão não indica a aprovação da ILAE de síndromos específicos.

(#) O termo "autolimitada" substitui o termo "benigna".

Referências

Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Katherine M Lawrence KM, Damiano JA, Goldberg-Stern H, Afawi Z, Kivity S, Trager C, Petrou S, Berkovic SF, Scheffer IE. GLUT1-deficiency in the idiopathic generalised epilepsies. *Ann Neurol* [inpress 2012]

Berg AT., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(9), 1212-1218.

Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E,

Lee E, Forbes G, Appleton R, Cross JH, Ferrie C, Hughes I, Jollands A, King MD, Livingston J, Lynch B, Philip S, Scheffer IE, Williams R, Zuberi SM. (2013) The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 55:154-161.

Carvill, GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM, O'Roak BJ, Cook J, Khan A, O'Dorschner M, Weaver M, Calvert S, Malone S, Wallace G, Stanley T, Bye AME, Bleasel A, Howell KB, Kivity S, Mackay MT, Rodriguez-Casero V, Webster R, Korczyn A, Afawi Z, Zelnick N, Lerman-Sagie T, Lev D, Møller RS, Gill D, Andrade DM, Freeman JL, Sadleir LG, Shendure J, Berkovic SF, Scheffer IE, Mefford HC. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies recurrent de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet*. 2013 May 26. doi:10.1038/ng.2646. [Epub ahead of print]

Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., & De Jonghe, P. (2001). De novo mutations

in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *American journal of human genetics*, 68(6), 1327-1332. doi:10.1086/320609

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26:268-78

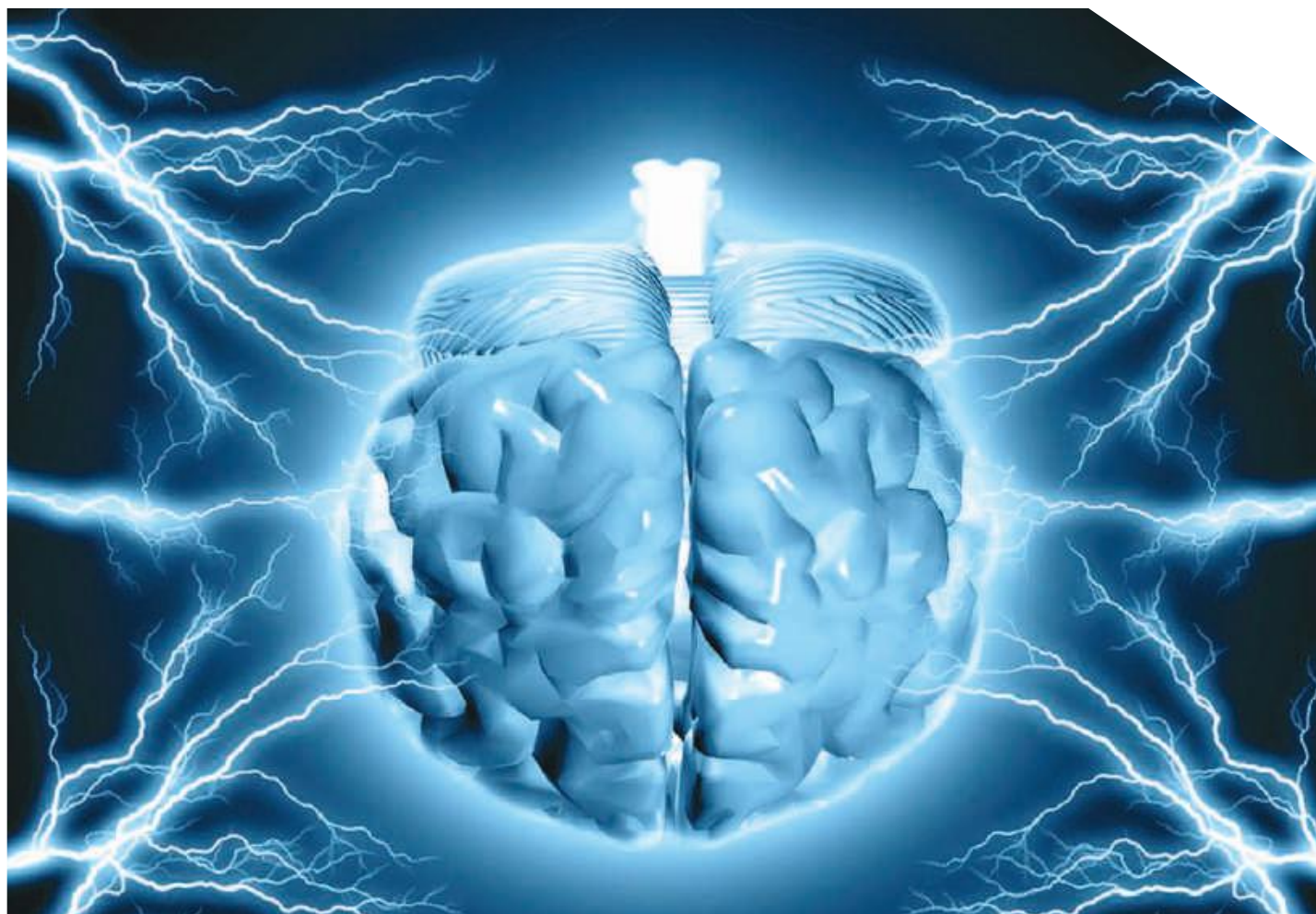
Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399.

Depienne, C., Bouteiller, D., Keren, B., Cheuret, E., Poirier, K., Trouillard, O., Benyahia, B., et al. (2009). Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genetics*, 5(2), e1000381. doi:10.1371/journal.pgen.1000381

Dibbens, L. M., Mullen, S., Helbig, I.,

ORGANIZAÇÃO





Mefford, H. C., Bayly, M. A., Bellows, S., et al. (2009). Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Human Molecular Genetics*, 18(19), 3626-3631. doi:10.1093/hmg/ddp311

Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, Heron SE, Hodgson BL, Chintawar S, Crompton DE, Hughes JN, Bellows ST, Klein KM, Callenbach PMC, Corbett MA, Gardner AE, Kivity S, Iona X, Regan BM, Weller CM, Crimmins D, O'Brien T, Guerrero-López R, Mulley JC, Dubeau F, Licchetta L, Bisulli F, Cossette P, Thomas PQ, Gecz J, Serratosa J, Brouwer OF, Andermann F, Andermann E, van den Maagdenberg A MJM, Pandolfo M, Berkovic SF, Scheffer IE. Mutations in *DEPDC5* cause Familial Focal Epilepsy with Variable Foci. *Nat Genet* 2013;45:546-51. Epub 2013 Mar 31. Epi4K Consortium. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature* 2013

12;501:217-21. doi: 10.1038/nature12439. Epub 2013 Aug 11.

Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH; Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. 2011 Sep;52(9):1750-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03155.x. Epub 2011 Jul 8. Gastaut, H., Caveness, W. F., Landolt, W., Lorentz de Haas, A. M., McNaughton, F. L., Magnus, O., Merlis, J. K., et al. (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 5, 297-306. Helbig, I., Mefford, H. C., Sharp, A. J., Guipponi, M., Fische-ra, M., Franke, A., et al. (2009). 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics*, 41(2), 160-162. doi:10.1038/ng.292

Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis,

associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun 19;8(7):380-90. doi:10.1038/nrneurol.2012.99. Review. Scheffer, I. E., Turner, S. J., Dibbens, L. M., Bayly, M. A., (null), Hodgson, B., et al. (2008). Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 131(Pt 4), 918-927. doi:10.1093/brain/awn338

Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, Kivity S, Afawi Z, Iona X, Goldberg-Stern H, Andrews I, Guerrini R, Marini C, Sadleir LG, Berkovic SF, Dibbens LM. PRRT2 Scheffer et al 13 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012 Oct 17 [Epub ahead of print].

Weckhuysen, S., Mandelstam, S., Suls, A., Audenaert, D., Deconinck, T., Claes, L. R. F., Deprez, L., et al. (2012). KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of neonatal epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology*, 71(1), 15-25. doi:10.1002/ana.22644

DIETA CETOgénICA NA EPILEPSIA

Filipa Ladeira
Centro Hospitalar
de Lisboa Ocidental



Aproximadamente 65% dos doentes com epilepsia ficam livres de crises com terapêutica anti-epiléptica. Os restantes 35% desenvolvem epilepsias resistentes à terapêutica farmacológica. Apesar dos recentes desenvolvimentos de novos fármacos anti-epilépticos, o número de doentes com epilepsia refractária não tem decrescido, pelo que novas estratégias terapêuticas são necessárias. A dieta cetogénica é uma das estratégias possíveis. A dieta cetogénica consiste numa dieta com alto teor lipídico e baixo teor em hidratos de carbono (ratio 4:1). O seu uso foi proposto no seguimento de relatos de casos de redução de crises em doentes com epilepsia após jejum prolongado, no início do século XX. Na sequência destas observações, foi sugerido que uma dieta rica em gordura e com baixa quantidade de hidratos de carbono poderia induzir cetonémia, mimetizando o efeito do jejum e foi criado o primeiro protocolo por Dr. Wilder, na MayoClinic em 1921. O protocolo inicial utilizava principalmente triglicéridos de cadeia longa. Em 1971, Huttenlocher propôs uma nova dieta, mais flexível, rica em ácidos gordos de cadeia média, mais cetogénicos.

Apesar de terem sido reportados resultados favoráveis no controlo de crises, em várias séries de doentes subsequentes, ensaios clínicos randomizados viriam a ser realizados apenas a partir de 2005. A maioria dos ensaios clínicos foram desenvolvidos em crianças com epilepsia refractária, nos quais até 55% dos doentes ficou livre de crises aos 3 meses e até 85% teve uma redução de pelo menos 50% da frequência de crises. Nos adultos, não existe evidência robusta de benefício,

contudo, as meta-análises disponíveis sugerem redução de pelo menos 50% da frequência de crises em 32% dos doentes com epilepsia intratável, pelo que poderá ser uma opção viável. O efeito terapêutico parece ser independente do nível de cetonas e ocorre nos primeiros dias a semanas de dieta.

A dieta cetogénica e o jejum, reduzem os níveis de glicose, a principal fonte de energia neuronal. Na ausência de glicose, o cérebro utiliza a oxidação de cetonas como alternativa. Os mecanismos propostos para justificar a acção anti-epiléptica da dieta cetogénica incluem: actividade antiepiléptica directa dos corpos cetónicos; aumento da síntese de GABA corrigindo o balanço mecanismos excitatórios/inibitórios em doentes com epilepsias refractárias; aumento da produção de ATP, creatina e melhoria do metabolismo mitocondrial com consequente estabilização de gradientes iónicos neuronais e maior resistência à despolarização de membrana; aumento da produção de Adenosina que actua como mediador inibitório; bloqueio da entrada de glutamato em vesículas sinápticas com subsequente redução da libertação deste neurotransmissor na fenda sináptica. O perfil de efeitos adversos observado é relativamente benigno. Incluem efeitos gastrointestinais (obstipação, diarreia, náuseas e vómitos), renais (nefrolitíase), acidose metabólica, hipocalcémia, hipomagnesémia, perda ponderal e osteopénia. Contudo, a principal limitação à utilização da dieta cetogénica é a relutância à adopção da dieta bem como o frequente abandono da dieta por restrições dietéticas e sociais.



Bibliografia

- Martin, K., Jackson, C. F., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2016). Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. TheCochraneLibrary.
- Klein, P., Tyrlikova, I., & Mathews, G. C. (2014). Dietary treatment in adults with refractory epilepsy A review. *Neurology*, 83(21), 1978-1985.
- Ye, F., Li, X. J., Jiang, W. L., Sun, H. B., & Liu, J. (2015). Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Clinical Neurology*, 11(1), 26-31.



SE TEM EPILEPSIA Já se terá questionado...

COMO ESCOLHER UMA PROFISSÃO?

EXISTEM EMPREGOS QUE ME ESTÃO VEDADOS?

QUEM PODE AJUDAR-ME A DEFINIR O MEU PERCURSO ESCOLAR E OCUPACIONAL?

PERGUNTE-NOS!

Contacto Geral: 226 054 959

EPI Porto

Av. Boavista
nº 1015 - 6º sala 601
4100-128 Porto
epiporto@epilepsia.pt

EPI Coimbra

Av. Bissaya Barreto
nº 268 R/C A
3000-075 Coimbra
epicoimbra@epilepsia.pt

EPI Lisboa

Rua Carlos Mardel
nº 107 - 3º A
1900-120 Lisboa
epilisboa@epilepsia.pt

www.epilepsia.pt

Entidade Promotora:

Entidade Parceira:

Entidade Parceira: