

Luis Felipe Mendonça de Siqueira

Epilepsias mioclônicas progressivas

**Descrição clínica, eletroencefalográfica e da frequência da mutação A8344G
em pacientes do Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas -
UFMG**

Belo Horizonte

2012

Luis Felipe Mendonça de Siqueira

Epilepsias mioclônicas progressivas

**Descrição clínica, eletroencefalográfica e da frequência da mutação A8344G
em pacientes do Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas -
UFMG**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –
Saúde da Criança e do Adolescente da
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Gurgel Giannetti

Belo Horizonte

Outubro / 2012

FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ricardo Santiago Gomez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA – UFMG

Prof. Francisco José Penna

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
– SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Profª. Ana Cristina Simões e Silva

**Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente**

Dissertação intitulada “Descrição clínica, eletroencefalográfica e da frequência da mutação A8344G em pacientes do Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas – UFMG”, de autoria do mestrando Luis Felipe Mendonça de Siqueira, avaliada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Dra. Juliana Gurgel Giannetti

Dra. Ivani Novato Silva

Dra. Fernanda Sarquis Jhee

Dra. Zilda Maria Alves Meira

**Belo Horizonte, outubro de 2012
Av. Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia. 30130-100. Belo Horizonte, MG – Brasil.**

AGRADECIMENTOS

Embora solitário nos momentos de estudo, análise e redação do trabalho, eu tenho a felicidade e a sorte de contar com pessoas essenciais em minhas jornadas desde sempre: meus pais, irmã e irmão.

Além deles, agradeço a minha orientadora, professora Juliana, que me abriu os olhos para a neuropediatria, pela influência e amizade de alguns bons anos, das quais este trabalho é uma pequena amostra.

“For the times they are a-changin” (Robert Allen Zimmerman)

“Porque há doçura e beleza
na amargura atravessada,
e eu quero memória acesa
depois da angústia apagada.

Marinheiro de regresso
com seu barco posto a fundo,
às vezes quase me esqueço
que foi verdade este mundo.
(Ou talvez fosse mentira...)”

**MEIRELES, Cecília. "Mar absoluto".
In: Obra poética. Rio de Janeiro: Aguilar, 1967.**

Lista de tabelas e figuras

Página

Artigo 1

Tabela 1: Características das Epilepsias Mioclônicas Progressivas29

Artigo 2

Tabela I. Relação entre idade de apresentação, primeira manifestação e etiologia da epilepsia mioclônica progressiva.....45

Tabela II: Manifestações clínicas mais frequentes.....46

Tabela III: Classificação das crises epiléticas mais frequentes segundo semiologia.....46

Tabela IV: Manifestações eletroencefalográficas nas epilepsias mioclônicas progressivas em 11 pacientes.....47

Tabela V: Alterações em exames de neuroimagem.....47

Figura 149

Anexos.....63

Lista de abreviaturas e siglas

CSTB – Cistatina B

DL – Doença de Lafora

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DRPLA – Atrofia dentatorubropalidoluisiana

DUL – Doença de Unverricht Lundborg

EMP – Epilepsias mioclônicas Progressivas

EEG – Eletroencefalografia

EPM1 – Epilepsia Mioclônica Progressiva tipo1

GABA – Ácido Gama-amino-butírico

HC – Hospital das Clínicas

ILAE- International League Against Epilepsy

LCN – Lipofuscinose Ceróide Neuronal

MERRF – Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers (Epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas)

mtDNA – DNA mitocondrial

RNA – Ácido ribonucleico

RNA^t – RNA transportador

RNA^t Lys – RNA que carrega o aminoácido lisina

RNM – Ressonância magnética

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

Sumário

	Páginas
I - Considerações iniciais.....	9
II – Objetivos.....	11
III- Artigo de revisão de literatura.....	12
IV- Artigo original	40
V – Considerações finais.....	62
VI – Anexos	63

I - Considerações iniciais

As epilepsias são um grupo de condições neurológicas variadas, que tem como característica comum a presença de crises epiléticas recorrentes, usualmente não provocadas.

Dentre as diversas síndromes epiléticas descritas, as epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo heterogêneo e incomum de epilepsias, com forte componente genético, progressão debilitante e prognóstico ruim.

Seu desafio reside na dificuldade para se estabelecer o diagnóstico etiológico, o que ocorre devido à variabilidade de expressão na fase inicial das doenças, sua rápida progressão e dificuldade de acesso aos testes diagnósticos, fazendo com que a maioria dos pacientes evolua para óbito sem diagnóstico.

O diagnóstico de EMP, como o de toda síndrome epilética, deve ser feito através de dados clínicos e estudos de eletroencefalografia (EEG). Nas fases precoces da EMP, tais dados podem mimetizar epilepsias generalizadas idiopáticas e epilepsias mioclônicas, sobretudo juvenis. Entretanto, o fracasso terapêutico e a piora progressiva do quadro neurológico e do traçado eletroencefalográfico com as quais estes pacientes evoluem acabam por apontar para o diagnóstico de EMP. Da mesma forma, o quadro clínico de pacientes com epilepsia generalizada idiopática pode sugerir EMP caso eles sejam inapropriadamente tratados e se intoxicarem com as drogas antiepiléticas, ao apresentarem efeitos colaterais como ataxia, alterações cognitivas e epilepsia.

Em relação às características clínicas, apesar de seu amplo espectro de manifestações, as EMP compartilham alguns achados, como a presença de mioclonias, multiplicidade de crises epiléticas, atraso e/ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor (sobretudo cognitivo) e presença de sinais cerebelares. Seu início ocorre geralmente na infância e adolescência, e sua evolução é variável, com algumas formas lentamente progressivas e outras com crises refratárias e óbito em poucos anos.

Há seis causas principais de EMP, que foram melhor caracterizadas com avanços recentes em genética molecular e dados histopatológicos. São descritas diferentes formas de herança, desde herança mendeliana autossômica recessiva ou dominante, até formas de herança materna mitocondrial. As condições autossômicas recessivas incluem: doença de Unverricht-Lundborg, doença de Lafora, lipofuscinose ceróide neuronal e doenças de depósito, como sialidose. A

atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) apresenta herança autossômica dominante associada a repetição de trinucleotídeos, enquanto a epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas (MERRF) é um exemplo de herança materna mitocondrial.

Estima-se que 80 % dos pacientes com fenótipo de MERRF apresentem a mutação A8344G, que consiste em uma substituição de guanina por adenosina na posição 8344 (A8344G) do gene RNAt para lisina (MTTK) do DNA mitocondrial. Esta mutação é encontrada em heteroplasmia nos diferentes tecidos sendo fundamental na sua triagem, a utilização de linhagens de células diferentes.

Ressalta-se ainda que o forte componente genético destas doenças está associado a diferenças significativas na incidência das diferentes etiologias de EMP de acordo com o país e/ou região estudada. Por isso, as diferentes etiologias devem ser sempre pesquisadas a partir dos dados clínicos, mas também da origem étnica e geográfica do paciente estudado.

Neste contexto, é importante frisar que a motivação fundamental deste projeto é descrever as características clínicas, eletroencefalográficas e a frequência de etiologias dos pacientes diagnosticados com EMP no ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas – UFMG, fato inédito em população sul-americana. Além disso, nos pacientes com diagnóstico de encefalomiopatia mitocondrial e fenótipo de MERRF, faremos a triagem da mutação AG8344, por ser a mais comumente associada a este diagnóstico sindrômico, com fins de analisar a presença e importância desta mutação de ponto em nossa amostra.

II - Objetivos

- Revisar a literatura científica a respeito da caracterização fenotípica e do genótipo dos pacientes com Epilepsia Mioclônica Progressiva (EMP)
- Caracterizar os pacientes com EMP do Ambulatório de Neurogenética do HC- UFMG quanto aos aspectos clínicos, eletroencefalográficos, histopatológicos, oftalmológicos, auditivos e de neuroimagem.
- Realizar a triagem da mutação A8344G em pacientes com diagnóstico sindrômico de EMP (fenótipo MERRF) na nossa amostra.
- Relatar os diagnósticos etiológicos mais comuns de EMP em nossa amostra
- Correlacionar o fenótipo clínico, neurofisiológico, de neuroimagem, histopatológico e o diagnóstico etiológico dos pacientes com EMP de nossa amostra

III – Artigo de Revisão da Literatura

Título: Epilepsias Mioclônicas Progressivas: Revisão de aspectos clínicos e moleculares

OBS: Parte deste artigo foi publicado nas revistas Journal of Neurology (de Siqueira LF. Progressive myoclonic epilepsies: review of clinical, molecular and therapeutic aspects. J Neurol,2010,257:1612-1619) e Neurociências (Siqueira LF. Epilepsias Mioclônicas Progressivas: revisão de aspectos clínicos e moleculares. Rev Neurocienc 2010;18:561-71). Foi feita nova revisão com acréscimo de dados atuais para apresentação da dissertação.

Título: Epilepsias Mioclônicas Progressivas: Revisão de aspectos clínicos e moleculares

Resumo: As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo raro de epilepsias de evolução debilitante e prognóstico ruim. Seu desafio reside na dificuldade do diagnóstico etiológico e na ausência de um tratamento específico para cada entidade. Apesar disso, avanços recentes na área de genética molecular vem possibilitando melhor compreensão da etiopatogenia e diagnóstico dessas doenças. Neste trabalho, revisamos os conhecimentos atuais a respeito das EMP com ênfase nos aspectos clínicos e genéticos.

Palavras- chave: Epilepsia, Mioclonias, Lafora, Unverricht, LCN, MERRF

Abstract: The progressive myoclonic epilepsies (PME) are a rare group of epilepsies of debilitating evolution and bad prognosis. The challenge concerning PME consists of the difficulty in establishing the etiology and the absence of a specific treatment for each entity. Nevertheless, recent advances in molecular genetics have enabled better understanding of the pathogenesis and diagnosis of these diseases. The present work is a review of the PME features, with emphasis on current molecular and clinical findings.

Key words: Epilepsy, Myoclonus, Lafora, Unverricht, NCL, MERRF

1.0 – Introdução

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo heterogêneo e incomum de epilepsias, com forte componente genético, progressão debilitante e prognóstico ruim. Estima-se que estas doenças sejam responsáveis por até 1% das síndromes epiléticas em crianças e adolescentes em todo o mundo. ^[1-3]

O diagnóstico de EMP, como o de toda síndrome epilética, deve ser feito através de dados clínicos, neuroimagem e estudos de eletroencefalografia (EEG). Durante as fases iniciais de aparecimento dos sintomas, tais dados podem mimetizar epilepsias generalizadas idiopáticas e epilepsias mioclônicas juvenis. Contudo, o fracasso das tentativas terapêuticas associado à piora progressiva do quadro clínico-neurológico e dos traçados eletroencefalográficos acabam por impor o diagnóstico de EMP.

Da mesma forma, o quadro clínico de pacientes com epilepsia generalizada idiopática pode sugerir EMP caso estes pacientes sejam inapropriadamente tratados e/ou acabem por se intoxicar com drogas antiepiléticas, apresentando assim ataxia e alterações cognitivas, além da persistência das crises epiléticas.

Em relação às características clínicas, apesar de seu amplo espectro de manifestações, as EMP compartilham alguns achados, como a presença de mioclonias, multiplicidade de crises epiléticas, atraso e/ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor (sobretudo cognitivo) e presença de sinais cerebelares. ^[1-3]

A idade de início, os primeiros sintomas e a presença em maior ou menor quantidade de crises epiléticas, mioclonias, sinais cerebelares e demência variam substancialmente de acordo com as diferentes causas, e é através da análise destes dados que o diagnóstico etiológico é construído. Em suma, embora todos os pacientes apresentem um conjunto de sinais e sintomas que os caracterizem como portadores de EMP, a história natural da doença variará sempre conforme o diagnóstico etiológico.

As EMP têm início geralmente na infância e adolescência, e sua evolução é amplamente variável, com algumas formas lentamente progressivas e outras de curso devastador, com crises epiléticas refratárias e óbito em poucos anos.

As mioclonias, achados clássicos da síndrome, apresentam características variáveis em diferentes pacientes e no mesmo paciente, em momentos distintos. Podem ser segmentares ou focais, arrítmicas, assíncronas, assimétricas e maciças. Nas EMP são tipicamente precipitadas

pela postura, ação ou estímulos externos, como luz, sons e toque. São mais aparentes na face e extremidades distais, embora mioclonias maciças bilaterais incluindo musculatura proximal dos membros também possam ocorrer. ^[1-3]

Quanto aos tipos de crises epiléticas, nota-se que mais freqüentemente ocorrem crises tônico-clônicas generalizadas (TCG), embora também possam ocorrer crises parciais, ausências, tônicas, atônicas e, em particular, mioclônicas. ^[1-3]

A deterioração neurológica é variável a depender da etiologia, e pode levar a manifestações que alterem drasticamente as atividades de vida diária e qualidade de vida do paciente, como demência, ataxia cerebelar, neuropatias e miopatia.

Além destas características comuns e, de acordo com a doença de base, existem outras manifestações clínicas que podem ser cruciais para o diagnóstico etiológico, como a presença de crises epiléticas parciais visuais na doença de Lafora ou a presença de miopatia, polineuropatia e surdez neurosensorial nas epilepsias mioclônicas com fibras vermelhas rasgadas (MERRF). ^[1-3]

A avaliação e o acompanhamento oftalmológico também são imprescindíveis para estes pacientes, já que as queixas visuais são bastante freqüentes. Além disso, alguns sinais detectados na fundoscopia podem sugerir um diagnóstico etiológico: o encontro de distrofia retiniana e retinose pigmentar em um paciente com EMP nos sugere doenças mitocondriais (MERRF) ou lipofuscinose ceróide neuronal, por exemplo; já o achado de mancha vermelho cereja na mácula destes pacientes é bastante característico dos pacientes com sialidose.

Quanto ao diagnóstico etiológico, embora tenhamos inúmeras causas descritas de EMP, há seis etiologias principais, bem caracterizadas graças aos avanços recentes em estudos moleculares. Estas doenças têm, em sua maioria, herança autossômica recessiva, embora mutações autossômicas dominantes e anormalidades genéticas não mendelianas também possam ocorrer. (tabela 1)

As condições autossômicas recessivas incluem doença de Unverricht-Lundborg (Mioclonia báltica), doença de Lafora e similares, lipofuscinose ceróide neuronal e doenças de depósito como sialidose. A atrofia dentatorubropalidoluisiana (ADRPL) é uma doença autossômica dominante de repetição de trinucleotídeos, enquanto a epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas (MERRF) é um exemplo de herança mitocondrial. Por isso, tanto o modo de herança, especialmente se dominante ou mitocondrial, quanto a origem geográfica e étnica dos familiares, deve ser utilizado no raciocínio clínico para o diagnóstico etiológico. ^[1-3]

Após o diagnóstico sindrômico de EMP, os pacientes devem ser amplamente investigados em busca de sinais clínicos que possam indicar uma etiologia provável. Embora não tenhamos ainda tratamento específico voltado para as doenças de base, seu conhecimento permitirá ao clínico o estabelecimento da história natural da doença e prognóstico do paciente em questão, além de possibilitar a realização do aconselhamento genético dos familiares.

2.0 - Doença de Unverricht-Lundborg

A doença de Unverricht-Lundborg, também chamada epilepsia mioclônica progressiva tipo 1 (EPM1), é uma doença autossômica recessiva descrita por Unverricht na Estônia em 1891, e Lundborg, na Suécia, em 1903. Estima-se que sua prevalência seja de 1 para 20000 nascidos vivos, sendo considerada por diversos autores a forma mais comum de EMP. [4-6]

A DUL foi inicialmente reconhecida em 12 famílias finlandesas, sendo posteriormente descrita na Europa Meridional e norte da África, com casos esporádicos já relatados em diversas partes do mundo. À luz dos conhecimentos atuais, as mutações no gene codificador da cistatina B (CSTB), um inibidor da cisteína protease, seriam responsáveis pelos defeitos subjacentes a EPM1. [1,3,6-8]

2.1 - Quadro clínico

A idade de início dos sintomas da EPM1 varia entre 6 e 15 anos. Os sintomas progridem insidiosamente, sobretudo as mioclonias e a labilidade emocional, com comprometimento lento e progressivo das atividades de vida diária. [6,9]

Mioclonias desencadeadas por estímulos sensitivos (proprioceptivos, auditivos e luminosos) são comuns e costumam ser o primeiro sintoma de boa parte dos pacientes. As mioclonias são geralmente intensas e ocorrem especialmente pela manhã, ao despertar. São irregulares, assíncronas e podem afetar qualquer segmento do corpo (tabela 1). [1,2,3,9]

As crises tônico-clônicas generalizadas também podem ser a primeira manifestação em alguns pacientes, precedendo as mioclonias. Crises de ausência, dentre outras, podem ser observadas na evolução. [2,9,10]

O exame neurológico tradicional inicialmente é normal, mas os pacientes evoluem gradativamente com ataxia, tremor intencional e disartria. Ataxia grave e demência leve são notadas tardiamente. Entretanto, estas características não são obrigatórias e já há, inclusive,

descrição de evoluções atípicas dentro da mesma família, com alguns membros apresentando envolvimento cognitivo grave ou ataxia importante mais precocemente que o esperado. [2,9]

Apesar da piora global e progressiva que caracteriza a evolução desta doença, o quadro neurológico costuma se estabilizar após a quarta década de vida. Aliás, com os avanços no desenvolvimento de drogas antiepilépticas e seu uso racional, o prognóstico da doença vem melhorando significativamente e já há grupos de pacientes sobrevivendo até a sexta década de vida. [2,9]

Os achados de eletroencefalografia (EEG) são absolutamente inespecíficos. A atividade de base pode ser normal durante os primeiros anos e os achados de EEG podem mimetizar os de epilepsias generalizadas primárias no início da doença. Na evolução, a base do traçado se torna anormal com alentecimento difuso subjacentes a alterações epileptiformes do tipo espícula-onda generalizadas de alta voltagem e paroxismos de poliespícula-onda variando de uma frequência baixa 2-3 Hz a frequências de 4-6 Hz, que atingem máxima amplitude em regiões anteriores. Fotosensibilidade e reações fotoparoxísticas são características. Além disso, diferentemente de outras EMP, os padrões eletrográficos de sono se mantêm normais. [2,10]

Os estudos de neuroimagem com ressonância magnética (RNM) de encéfalo podem ser normais ou demonstrar achados inespecíficos, como atrofia em região basal da ponte, medula, hemisférios cerebelares e, menos frequentemente, atrofia cerebral difusa. Estudos recentes de medição da espessura cortical sugerem grande afinamento do córtex primário sensoriomotor, auditivo e visual nestes pacientes. Hipersinal em região dos núcleos da base em imagens ponderadas em T2 também foi descrito. [2,11-15]

Estudos anatomopatológicos demonstram degeneração difusa em algumas regiões, como cerebelo, tálamo medial e medula espinhal, sem evidências de material de depósito. A diminuição de interneurônios GABA também foi descrita tanto em cérebros de ratos CSTB knockout quanto em um paciente com DUL, o que poderia explicar a condição de hiperexcitabilidade latente que favorece mioclonias e crises epilépticas nestes pacientes. [2,11,12]

2.2 - Aspectos moleculares e diagnóstico

A EPM1 está relacionada ao locus 21q22.3, região onde se localiza o gene da cistatina B – CSTB (clonagem posicional, 1991). A CSTB humana pertence à família 1 das cistatinas, da superfamília dos inibidores das cisteína proteases, conhecidas por inibir in vitro várias cisteína

proteases da família das papaínas (catepsinas), através de ligação reversível. Ela se expressa amplamente dentro de diferentes tecidos e tipos celulares e, ao inibir *in vitro* as catepsinas, supõe-se que sua disfunção geraria apoptose anormal e neurodegeneração. Contudo, apesar da CSTB já ser bem caracterizada *in vitro*, sua função *in vivo* ainda não foi estabelecida. ^[13,17,18]

O principal achado neuropatológico em ratos CSTB knockout é a perda de células granulares do cerebelo por apoptose. Há ainda apoptose menos pronunciada em neurônios da formação hipocampal e córtex entorrinal em animais mais jovens de 2–4 meses de idade. Em ratos mais velhos, ocorre gliose na formação hipocampal, córtex entorrinal, neocortex e em striatum. Também há gliose difusa em substância branca. Tais dados, aliás, nos sugerem que a classificação da EPM1 como uma doença neurodegenerativa primária de células específicas também pode ser realizada. ^[19,20]

Já foram descritas dez diferentes mutações no gene da CSTB levando a EPM1. A principal mutação, mesmo entre pacientes de diferentes origens étnicas, é uma expansão instável de repetição dodecamérica (CCCCGCCCGCG) na região promotora 5' não traduzida. A extensão de alelos normais (repetições) é de duas a três cópias, mas alelos expandidos associados ao fenótipo da doença contém pelo menos trinta cópias. Cinco outras mutações que afetam um ou dois nucleotídeos na CSTB causam a doença em alguns pacientes. Indivíduos afetados podem ter expansões do dodecâmero em ambos os alelos, expansões em um e mutações de ponto no outro ou, mais raramente, uma mutação de ponto em ambos os alelos. ^[18,19,21,22]

Recentemente, foi descrita uma família árabe de fenótipo semelhante a EPM1, porém de início um pouco mais jovem e sem mutações no gene da CSTB, sendo denominada EPM1B. Tais achados insinuam que possa haver uma grande heterogeneidade genética sob o fenótipo da EPM1. O locus subjacente foi descrito no cromossomo 12, mas não se identificou o gene mutante correspondente. ^[23]

Em relação ao diagnóstico etiológico da EPM1, realiza-se a pesquisa genética de mutações no gene da CSTB, que podem também ser utilizados no diagnóstico pré-natal e na detecção de pré-mutações.

3.0 - Doença de Lafora

Gonzalo Lafora descreveu, em 1911, uma das etiologias reconhecidas de EMP. A doença de Lafora (DL) caracteriza-se pela presença de epilepsia, mioclonias, demência e o achado

patognomônico de corpúsculos de inclusão (de Lafora), poliglicanos PAS (periodic acid Schiff) positivos que podem ser encontrados em neurônios, coração, músculo esquelético, fígado e ductos das glândulas sebáceas. [1-3]

3.1 - Quadro clínico

Na maioria dos pacientes, o início dos sintomas ocorre com o surgimento de crises epiléticas entre 12 e 17 anos. Antes disso, não há alterações do desenvolvimento neuropsicomotor. Vários pacientes apresentam crises epiléticas febris ou não febris em sua infância mais precoce e pode ser difícil distinguir entre DL e outras formas de epilepsias generalizadas inicialmente. [1-3,24]

Dentre os vários tipos de crises epiléticas presentes na DL, devemos destacar as occipitais com cegueira transitória ou alucinações visuais, além de crises mioclônicas, ausências atípicas, crises atônicas e parciais complexas. [1-3,24] Com a progressão da doença, o controle das crises se torna mais difícil e não é raro encontrarmos status epilepticus por diferentes tipos de crise nestes pacientes em fases mais avançadas da doença. [24]

Outros sinais como declínio cognitivo, disartria e ataxia também aparecem precocemente. Distúrbios de afeto e humor são bem comuns no início da doença e os sinais de demência progridem gradualmente. A maioria dos pacientes morre após 10 anos do início dos sintomas. Mioclonias erráticas sem correlação eletroencefalográfica também foram descritas. [1-3,24]

Em uma fase inicial na DL, o EEG apresenta atividade de base organizada com descargas de poliespícula-onda, por vezes fotoparoxísticas (mais frequentes com baixas frequências na fotoestimulação). As descargas de espícula-onda não sofrem influência da sonolência e sono. (tabela 1) [25,26]

Com a evolução, a atividade de base e os grafoelementos do sono sofrem deterioração. Em qualquer fase da doença, as anormalidades epileptiformes multifocais, principalmente occipitais se somam a alterações generalizadas. Em estudos longitudinais de EEG, o padrão de descargas epileptiformes espícula-onda muda de uma frequência de 3 Hz nas fases iniciais para frequências mais rápidas 6 – 12 Hz com a progressão da doença. [25,26]

3.2 - Aspectos moleculares e diagnóstico

A DL é de herança autossômica recessiva. Mais de 80% dos pacientes com a doença tem uma mutação no gene EPM2A no locus 6q24 ou no gene EPM2B (NHLRC1), no locus 6p22. [1-3,6,24,27-29]

O gene EPM2A codifica um RNAm composto por quatro éxons, onde mais de 20 mutações já foram descritas. Contudo, ainda não se estabeleceu relação entre tipo de mutação e quadro clínico. O gene EPM2A é responsável pela produção de uma proteína fosfatase de 331 aminoácidos denominada laforina, que possui duas variantes de splicing conhecidas: a isoforma ativa citoplasmática e a isoforma nuclear inativa. Outras três variantes viáveis sem função definida também já foram descritas in vitro. [1-3,6,24,27-29]

A função da laforina é desconhecida, mas especula-se um envolvimento em regulação da tradução e dobragem de algumas proteínas, além da inibição da hiperfunção da glicogênio-sintase, que levaria a deposição de poliglicanos próximas ao retículo endoplasmático das células. A hipótese de a laforina agir como uma enzima de reparo, impedindo a hiperfosforilação de glicogênio, um erro catalítico, também foi levantada recentemente e poderia ser a base molecular da doença. [6,28,30]

Outro locus mapeado para a DL é o NHLRC1 (antes EPM2B), no locus 6p22. Esta região codifica várias proteínas, incluindo uma proteína ubiquitina ligase que interage com a laforina, e se posiciona junto com ela no retículo endoplasmático. [31,32]

Estudos post mortem mostram perda neuronal significativa sem desmielinização ou inflamação. Todas as regiões do sistema nervoso central são envolvidas, inclusive nos córtices cerebral e cerebelar. Outras regiões acometidas incluem núcleos da base, tálamo, hipocampo e retina, além dos cornos anterior e posterior da medula espinhal. Na biópsia de cérebro, nota-se pequena perda neuronal desde fases mais precoces da doença, apesar da ausência de sintomatologia clínica significativa. [24,33]

Em relação ao diagnóstico, os principais marcos clínicos desta etiologia são o curto período de idade em que os sintomas se iniciam, a rápida evolução para demência e óbito e as crises epiléticas, frequentemente de semiologia occipital. [1,2,24]

A confirmação do diagnóstico se dá pela identificação dos corpúsculos de Lafora nas amostras de biópsia, desde que o quadro clínico seja compatível. Eles estão presentes nos neurônios, mas podem ser vistos em vários outros tecidos como pele, fígado e músculos. Por ser

mais prático, o diagnóstico é realizado através da análise dos ductos écrinos das glândulas sebáceas em biópsias de pele colhida preferencialmente em região de axilas. [1,2,24,34]

Entretanto, espera-se que a análise das mutações nos genes EPM2A e EPM2B (responsáveis por mais de 80% das mutações dos pacientes com a doença de Lafora) venha em breve a ser a principal forma de confirmação diagnóstica. [1,2,24]

4.0 - Epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas

As doenças mitocondriais e as anormalidades de fosforilação oxidativa foram reconhecidas em 1962 por Luft, em uma mulher com metabolismo acelerado que apresentava função tireoidiana normal e mitocôndrias anormais em estrutura e função. [35]

Em 1963, Engel e Cunningham descreveram o achado histológico característico das miopatias mitocondriais, demonstrando em músculos através de reação com tricrômico de Gomori modificado as fibras vermelho rasgadas (interrupção das fibras pelo acúmulo de mitocôndrias). Já o achado ultraestrutural correspondente a este aspecto só ocorreu em 1964, com a descrição de grande proliferação de mitocôndrias (algumas aparentemente normais). [36,37]

A epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas (do inglês, Myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF) foi descrita em 1973, mas seu reconhecimento como uma entidade distinta só ocorreu em 1980, quando foram descritos dois pacientes com epilepsia mioclônica progressiva e biópsias musculares com fibras vermelho rasgadas. [38,39]

Por fim, em 1990, ocorreu a descrição de uma mutação de ponto no gene do tRNA para lisina. Esta mutação (A8344G) foi posteriormente encontrada em aproximadamente 80 % dos pacientes com a doença. [40,41]

4.1 - Quadro clínico

A síndrome MERRF se caracteriza por mioclonias, epilepsia generalizada, ataxia e fibras vermelho rasgadas em biópsia muscular. Seu espectro clínico varia amplamente inclusive entre membros da mesma família na idade de início (3 a 62 anos), modo de evolução e gravidade (lento ou rapidamente progressivo). [1,2]

Não há padrão clínico típico de MERRF. Manifestações clínicas comuns incluem miopatia, neuropatia, surdez neurosensorial, demência, baixa estatura e atrofia óptica. Menos comumente, ocorre cardiomiopatia, retinose pigmentar, sinais piramidais, oftalmoparesia,

múltiplos lipomas e diabetes mellitus. Mioclonias e ataxia cerebelar são manifestações constantes (tabela 1).

Existe uma sobreposição da MERRF com outra forma de expressão de doença mitocondrial, a síndrome MELAS (Encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral isquêmico). Contudo, a MERRF geralmente tem um curso mais longo e se associa com alterações cognitivo-comportamentais mais discretas. [1,2,42]

O EEG destes pacientes mostra caracteristicamente paroxismos de espícula-onda generalizados a 2-5 Hz, e a atividade de base se lentifica progressivamente. Descargas epileptiformes focais também podem ser encontradas. [43]

A ressonância magnética de encéfalo pode mostrar atrofia de encéfalo e calcificações em núcleos da base. Alterações de sinal em substância cinzenta nas imagens ponderadas em T2 também podem ser vistas, e os núcleos cerebrais profundos são mais envolvidos que o córtex cerebral. Nota-se também que, quando há alteração de sinal na substância branca central, a periférica já foi mais precocemente acometida. [44,45]

A biopsia de músculo mostra fibras vermelho rasgadas em mais de 90% dos pacientes. Estudos bioquímicos de enzimas da cadeia respiratória em músculo mostram geralmente atividade diminuída. [46]

4.2 - Aspectos moleculares e diagnóstico

As mitocôndrias têm DNA próprio (várias cópias por organela) consistindo de 16.569 pares de bases dispostos em uma molécula bifilamentar circular, que codifica 2 RNAs ribossômicos, 22 RNAs transportadores e 13 polipeptídeos envolvidos na fosforilação oxidativa. Há também mais de 90 genes do DNA nuclear que codificam polipeptídeos a serem transportados para as mitocôndrias para participar dos processos de fosforilação oxidativa. [42]

O DNA mitocondrial (mtDNA) possui inúmeras particularidades. Sua transcrição ocorre nas próprias mitocôndrias e ele não contém íntrons. Além disso, por estar no citoplasma, é herdado exclusivamente através de linhagem materna. A taxa de mutação do mtDNA é cerca de dez vezes maior que a do DNA nuclear, o que ocorre tanto pela falta dos mecanismos de reparo presentes no DNA nuclear quanto pelos possíveis danos causados pelos radicais livres de oxigênio liberados durante o processo de fosforilação oxidativa. [42]

A proporção de moléculas de mtDNA mutante pode ser alterada através de segregação replicativa, ou seja, à medida que as células se multiplicam pode ocorrer aumento na proporção de alelos mutantes tanto por variação aleatória quanto por vantagem seletiva das mitocôndrias mutantes. Além disso, uma única célula pode conter algumas moléculas de mtDNA mutante e outras normais (heteroplasmia), o que gera essa expressividade variável característica das doenças mitocondriais.

Todo tecido requer uma quantidade de ATP (produzido nas mitocôndrias) para seu funcionamento normal e, abaixo de um determinado limiar tecidual, as células entram em processo degenerativo. Por isso mesmo, os sistemas orgânicos com grandes necessidades de ATP (músculo esquelético, sistema nervoso central e miocárdio, por exemplo) serão os mais precoce e gravemente afetados em pacientes com doenças mitocondriais.

O defeito molecular mais comumente encontrado em pacientes com MERRF é uma substituição de guanina por adenosina no par de nucleotídeos 8344 (A8344G) no gene de RNAt para lisina (MTTK) do DNA mitocondrial, e está presente em mais de 80% dos pacientes com MERRF. Outra causa bem menos comum identificada é uma substituição de tirosina por citosina (T8356C) no mesmo gene. A troca de guanina por adenosina (G8363A) levando a um quadro de MERRF também foi descrita. ^[46,47]

A mutação A8344G no gene de RNAt Lys causa uma terminação prematura da tradução perto do códon de lisina, provavelmente secundária a uma deficiência na aminoacilação do RNAt Lys. Esse fenômeno leva a um grave prejuízo da tradução mitocondrial e síntese proteica, como o encontrado no músculo esquelético destes pacientes. Além disso, os estudos de fosforilação oxidativa em músculos demonstram redução da atividade dos complexos I e IV, nas quais vários dos componentes proteicos são codificados por DNA mitocondrial, demonstrando déficit geral na taxa de respiração mitocondrial e do consumo de oxigênio em células e tecidos. Também foram relatadas defeitos nos complexos II e III em alguns pacientes com MERRF. ^[1,38,48]

Devemos suspeitar de MERRF na presença de um quadro de epilepsia mioclônica progressiva associado a algum achado de doenças mitocondriais, como surdez neurosensorial, atrofia óptica, distrofia retiniana com possível retinose pigmentar, miopatia, lipomas, cardiomiopatia ou acidemia láctica. Há variação intrafamiliar na época de início da doença e a transmissão é materna. ^[1-3,42]

A biópsia muscular demonstra agregados subsarcolemais de mitocôndrias, as chamadas fibras vermelho rasgadas. Estudos bioquímicos mostram também várias fibras citocromo-oxidase (COX) negativas e os estudos imunohistoquímicos evidenciam dois tipos de mitocôndrias, algumas com atividade COX normal e imunorreatividade para subunidade II e algumas com diminuição da atividade COX e imunorreatividade COX II, achado compatível com mutação mitocondrial heteroplásmica. Por fim, é importante ressaltar que mutações no mtDNA em leucócitos e tecido muscular também podem ser usadas para se confirmar o diagnóstico de MERRF. [1,38,48]

5.0 - Lipofuscinose ceróide neuronal

As lipofuscinoses ceróides neuronais (LCN) são um grupo de doenças neurodegenerativas descritas em várias partes do mundo. O acúmulo de lipopigmentos autofluorescentes conhecidos como lipofuscina ceróide é o achado histológico comum a este grupo. [1-3]

A microscopia eletrônica do material de depósito lisossomal demonstra 4 tipos de padrão de inclusões: depósitos osmiofílicos granulares (GROD), curvilinear (CV), impressão digitiforme (FP) e retilinear (RL). [1-3]

Clinicamente, a doença se caracteriza por perda progressiva da acuidade visual que pode evoluir até cegueira completa, epilepsia, déficits motores e cognitivos, distúrbios comportamentais e óbito precoce. A herança em geral é autossômica recessiva, com exceção de algumas formas adultas, onde predomina a herança autossômica dominante.

A classificação das LCN se baseou historicamente em um grande número de fatores que incluía idade de início, progressão da doença e patologia do material de depósito encontrado nos estudos histopatológicos. Embora prática e ainda útil na clínica, esta classificação vem se mostrando frágil com os avanços genético-moleculares, já que um número cada vez maior de diferentes mutações se mostrou capaz de produzir fenótipos clínicos bastante semelhantes. Dez diferentes genes já foram relacionados a diferentes formas da doença, contudo, somente algumas poucas formas foram relacionadas às EMP (CLN2, CLN3, CLN4, CLN5, CLN6). [1-3,49]

O diagnóstico etiológico de LCN envolve suspeita clínica e características eletrofisiológicas compatíveis. Achados de RNM de encéfalo são inespecíficos, podendo ocorrer atrofia cerebelar e cerebral, hipersinal de imagens ponderadas em T2 em substância branca lobar e afilamento do córtex cerebral. [49-51]

A presença de queixas visuais e anormalidades oftalmológicas também podem ser úteis, sugerindo as formas de LCN que não as relacionadas ao gene CLN4. O diagnóstico definitivo é dado pelo achado de inclusões intracelulares na microscopia eletrônica, as quais podem se localizar nas células écrinas e também na biópsia de conjuntiva e músculo (tabela 1). [1,2,49]

Por fim, é importante ressaltar que o seqüenciamento genético deve ser sempre tentado, e a pesquisa de defeitos específicos dos genes conhecidos nos pacientes com LCN permite a detecção de mais de 70% das mutações. Além disso, a identificação de pacientes portadores de alguma mutação por análise de DNA em pré-natal é a única forma de detecção possível durante a gravidez. [1,2,49]

5.1- Forma infantil tardia de LCN determinada pelo gene CLN2

A forma infantil tardia da LCN se inicia entre 2 anos e meio e 4 anos de idade e é classicamente associada a EMP. As primeiras manifestações habitualmente são as crises epilépticas, que podem ser mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas ou ausências atípicas [1-3, 49,53]

A evolução é com ataxia e regressão psicomotora, sendo que a piora da acuidade visual costuma ocorrer mais tarde. A fundoscopia mostra degeneração macular e vasos afilados. A epilepsia é de difícil controle e a demência e espasticidade progridem, com óbito em torno de 5 anos após o início. [1-3, 49,53]

O EEG mostra lentificação e desorganização da atividade de base, com descargas epileptiformes generalizadas. Ondas agudas posteriores em resposta a fotoestimulação de baixa frequência e potenciais visuais evocados gigantes que surgem com fotoestimulação também foram descritos. [1-3, 49,53]

A análise em microscopia eletrônica do material de depósito lisossomal mostra corpos curvilíneos na maioria dos pacientes. O gene desta doença (CLN2) localiza-se no locus 11p15 e codifica a proteína tripeptidil peptidase 1 (TPP1). Várias mutações foram identificadas na TPP1, mas a especificidade e o substrato da TPP1 ainda não estão definidos. A detecção de atividade diminuída de TPP1 nos fibroblastos ou leucócitos pode confirmar o diagnóstico, e é importante o seqüenciamento genético subsequente. [2,49-53]

5.2 – LCN infantil tardia variante finlandesa determinada pelo gene CLN5

Uma variante da forma tardia da LCN foi descrita na Finlândia (CLN5). Esta variante difere das outras formas tardias clássicas por ocorrer mais tarde, por volta dos 5 anos, e incluir sintomas como hipotonia. ^[1,2,49,54,55]

Distúrbios visuais surgem aos 5-7 anos e ataxia aos 7 – 10 anos. Crises mioclônicas e tônico-clônicas geralmente aparecem por volta dos 8 anos de idade. A progressão é mais lenta que na LCN tipo 2. O EEG é similar ao da forma infantil tardia clássica, mas a reação fotoparoxística aparece mais tarde, por volta dos 7 – 8 anos. ^[1,2,49,54,55]

O gene associado à doença, o CLN5, é encontrado quase exclusivamente na Finlândia e foi mapeado no locus 13q21-32 e sua mutação mais comum é uma deleção no éxon 4. O gene CLN5 codifica uma proteína transmembrana de 407 resíduos de aminoácidos, de função ainda desconhecida. Estudos recentes em ratos knockout CLN5 apontaram a perda precoce de neurônios em território talamocortical, ativação microglial significativa, alterações de mielinização e de perfil lipídico. As inclusões lisossomais em estudos ultraestruturais são do tipo digitiforme e complexos retilineares. ^[49,54-56]

5.3 – LCN infantil tardia variante egípcia/indiana determinada pelo gene CLN6

A variante infantil tardia da LCN relacionada ao gene CLN6 ocorre aos 5-7 anos, com perda visual e epilepsia e tem uma evolução com óbito por volta da 3ª. década de vida. Estudos ultraestruturais demonstram vários tipos de corpos de inclusão. O gene associado, CLN6, foi mapeado no locus 15q21-23 e tem uma proteína codificada de função desconhecida. Não há mutação mais comum descrita. ^[1,2,49,57]

5.4 - LCN Juvenil determinada pelo gene CLN3

A forma juvenil da LCN se inicia aos 4 – 10 anos com diminuição da acuidade visual. Demência e extrapiramidalismo aparecem gradualmente, crises epiléticas não são uma manifestação importante da doença e mioclonias eventualmente podem estar presentes. A maioria dos pacientes desenvolve cegueira na segunda década de vida. O tipo mais comum de crise epilética é a tônico-clônica generalizada. ^[1,2,58]

Distúrbios de comportamento e psiquiátricos, incluindo psicoses e alucinações, podem ocorrer. A fundoscopia demonstra atrofia óptica, degeneração macular e atrofia de vasos. A morte ocorre cerca de 8 anos após o início da doença. [49,59]

O EEG mostra atividade de base lentificada, com paroxismos espícula-onda generalizados. Anormalidades epileptiformes são acentuadas durante o sono, mas não com fotoestimulação. [2,60]

O gene associado a esta doença, CLN3, se localiza no braço curto do cromossomo 16, e codifica uma proteína de 438 resíduos de aminoácidos, com função desconhecida. Os linfócitos circulantes podem mostrar vacuolização citoplasmáticas, e estudos ultraestruturais demonstram inclusões do tipo digitiformes. [1,3,49]

5.5 - LCN forma adulta determinada pelo gene CLN4

A forma adulta de LCN pode ter seu início na adolescência ou idade adulta e se associa ao gene CLN4, um símbolo utilizado para designar um gene não identificado cuja herança pode ser autossômica recessiva ou dominante. As mioclonias podem se iniciar por volta dos 30 anos de idade. Demência, ataxia e extrapiramidalismo costumam ocorrer no início do quadro. Não há anormalidades oftalmológicas ou alterações visuais. O diagnóstico definitivo é realizado através de estudo ultraestrutural, onde encontramos diferentes tipos de inclusões. [1,2,3,49]

6.0 - Sialidoses

A sialidose tipo 1 (síndrome mioclônica com mancha vermelho cereja), é causada pela deficiência de alfa neuraminidase e acúmulo de glicoconjugados sialilados. Tem início juvenil ou adulto com mioclonias de ação e intenção, crises tônico-clônicas e perda visual lenta e progressiva. Sua evolução é bastante lenta e a ausência de deterioração mental ou distúrbios é característica da síndrome. Há também sinais de liberação piramidal, ataxia e manchas vermelho cereja bilateralmente em mácula em exame fundoscópico. [61,62]

O EEG mostra atividade de base com baixa voltagem e ritmo beta, mas a lentificação pode ser vista em pacientes com demência. Mioclonias intensas ocorrem associadas a trens de espículas positivas de baixa amplitude, no vértex. Os achados de RNM podem ser de atrofia cerebelar, cerebral e pontina, na evolução. [1,2,61-63]

As sialidoses são de herança autossômica recessiva e o gene da sialidose humana (NEU1) se localiza dentro do locus 6p21.3. A suspeita diagnóstica será sempre por sinais clínicos e, nestes pacientes, devemos procurar as manchas vermelho cereja em fundoscopia. O estudo histopatológico revela lipidose neuronal e células de Kupffer vacuolizadas. O diagnóstico pode ser confirmado pela cromatografia de urina, que mostra altos níveis de sialilato oligossacarídeo, ou através da demonstração da baixa atividade da enzima lisossomal em leucócitos ou fibroblastos em cultura. [1,2,62-64]

7.0 - Atrofia Dentatorrubropalidoluisiana (ADRPL)

A atrofia dentatorrubropalidoluisiana (ADRPL) é uma doença neurodegenerativa rara, de herança autossômica dominante, caracterizada por ataxia cerebelar, coreoatetose, mioclonias, epilepsia, demência e sintomas psiquiátricos. [1,2,65]

A doença foi descrita no Japão, onde é mais prevalente, embora já tenham sido confirmados casos em outros grupos étnicos de diferentes regiões em todo o mundo. Há heterogeneidade clínica substancial em sua apresentação, inclusive em membros da mesma família. Há três formas clínicas descritas: a forma ataxocoreoatetoide, a pseudohuntington e uma última forma com fenótipo de EMP. Pacientes com início dos sintomas antes dos 20 anos sempre apresentam o fenótipo de EMP, caracterizado por ataxia, epilepsia, mioclonias e deterioração intelectual progressiva (tabela 1). [1,2,65]

A ADRPL é uma doença autossômica dominante, causada por uma expansão instável de repetições de CAG no locus 12p13.31. A descoberta do gene DRPLA tornou possível a correlação das apresentações clínicas e tamanho das expansões CAG. Há antecipação proeminente e, quanto maior o grau de expansão, tipo repetição de trinucleotídeo CAG (em indivíduos afetados: 69 a 72 repetições), mais precoce e grave é a apresentação fenotípica da doença. [66-68]

O EEG mostra atividade de base normal e descargas espícula-onda fotoparoxísticas. Achados de RNM incluem atrofia de estruturas parasagittais em cerebelo e tronco, particularmente no tegmento pontino. As alterações anatomopatológicas consistem de degeneração dos sistemas dentato-rubral e palidoluisiano. O diagnóstico pode ser confirmado pela identificação do número anormal de repetições CAG. [1,2,65]

Tabela 1: Características das Epilepsias Mioclônicas Progressivas:

Doença	Idade de início (anos)	Crises epilépticas	Sinais cerebrales	Demência	Fundoscopia	EEG: Lentificação da atividade de base	EEG: Alterações epileptiformes	Herança	Diagnóstico
DUL	6 – 15	Mioclônica	Leves/tardios	Leve/tardia ou ausente	Normal	Grafoelementos do sono se mantêm normais	Paroxismos epileptiformes difusos	AR	Mutação no gene da CSTB
Lafora	12 – 17	Mioclônica e occipital	Precoces	Leve/grave	Normal	Sim	Surtos espícula-onda 6 – 12 Hz generalizados	AR	Corpúsculos de Lafora na biópsia de pele ou mutação EPM2A
MERRF	Variável	Mioclônica	Variável	Variável	Distrofia retiniana e retinite pigmentosa, atrofia óptica	Sim	Paroxismos epileptiformes focais e generalizados (espícula-onda 2-5 Hz)	Materna	Fibras vermelho-rasgadas na biópsia de músculo ou mutação MTK
LCN	Variável	Variável	Variável	Rápida-Progressão	Degeneração macular, exceto na doença de Kufs	Sim	Paroxismos focais e generalizados	AR (exceto doença de Kufs – AD)	Inclusões típicas ou detecção de mutações em TPP1, CLN3 e CLN5
Sialidose	Variável	Mioclônica	Progressivos	Tipo II: problemas de aprendizagem	Mancha vermelho-cereja	Baixa voltagem, ritmo beta	Trens de espículas positivas associados a mioclonias	AR	Deficiência de neuraminidase em fibroblastos ou leucócitos
ADRPL	-	-	-	-	-	Atividade de base normal	Descargas fotoparoxísticas de espícula - onda	AD (antecipação)	Repetição CAG anormal

Legenda:

DUL: Doença de Unverricht Lundborg

MERRF: Myoclonic Epilepsy with ragged red fibers (Epilepsia mioclônica com fibras vermelho-rasgadas)

LCN: Lipofuscinose ceróide neuronal

ADRPL: Atrofia dentatorubropalidolusiana

EEG: Eletroencefalografia

AR: Autossômico recessivo

AD: Autossômico dominante

8.0 – Tratamento:

O tratamento das EMP é feito basicamente através de medidas de suporte e não tem havido avanços recentes nesta área. Medidas de reabilitação são utilizadas de acordo com as necessidades dos pacientes. O tratamento convencional com drogas antiepilépticas como carbamazepina, fenitoína e lamotrigina deve ser evitado, uma vez que estas medicações podem

piorar os sintomas da PME substancialmente, seja com o agravamento das crises epilépticas, aumento das mioclonias, piora da ataxia ou mesmo acelerando a deterioração cognitiva. [1, 2]

O valproato de sódio é a droga mais eficaz para controle das mioclonias. No entanto, como esta droga pode depletar os estoques corporais de carnitina (em torno de 40% do valproato é metabolizado através de beta oxidação mitocondrial), não se deve utilizá-la nos pacientes com doenças mitocondriais. [69-71]

A literatura descreve também uma boa resposta ao clonazepam, altas doses de piracetam e levetiracetam no tratamento de mioclonias nos pacientes com EPM1. [70-72]

Em contraste, estudos com a fenitoína mostram que a droga pode piorar substancialmente as mioclonias e desencadear atrofia cerebelar. [62] Há ainda um relato de melhora das mioclonias em um paciente com EPM1 tratado com a estimulação do nervo vago. [74]

Além disso, há algumas evidências de que a zonisamida pode desempenhar um papel importante no tratamento dos pacientes com EMP, agindo na redução das mioclonias e no controle de crises epilépticas generalizadas em pacientes previamente refratários a outros medicamentos antiepilépticos. [75, 76]

Em relação aos pacientes com doenças mitocondriais, pode-se estabelecer um tratamento empírico através de combinações de vitaminas antioxidantes e cofatores, como a coenzima Q10 e L-carnitina, com resposta variável. [77]

Por fim, é importante dizer que, embora não tenhamos recentemente avanços terapêuticos para os pacientes com EMP, perspectivas de tratamento com terapia de reposição enzimática e terapia gênica poderão ajudar a modificar a qualidade de vida e prognóstico futuramente.

9.0 - Conclusão:

Embora constituam um grupo raro de epilepsias, as EMP são de grande interesse principalmente pelo desafio que o diagnóstico etiológico propõe ao médico e pelo grau de incapacidade que a síndrome gera nos pacientes. Ainda há inúmeros loci genéticos, mutações e proteínas envolvidas na patogênese das EMP a serem descobertos e avanços em genética molecular são necessários para propiciar um melhor entendimento da evolução e produção de formas eficazes de tratamento para estes pacientes.

10 - Bibliografia:

1. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: A review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol.* 2005;4:239–248
2. Jorge CL, Valerio RMF. Epilepsias Mioclônicas Progressivas. In: Manreza ML, Grossmann RM, Valério RM, Guilhoto LM, editors. *Epilepsia na infância e adolescência.* São Paulo: Lemos Editorial, 2003. p. 171-88
3. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia.* 1993; 3: S10–30.
4. Unverricht H. *Die Myoclonie.* Leipzig: Franz Deuticke, 1891.
5. Lundborg H. *Die progressive Myoclonus-Epilepsie (Unverricht's Myoclonie).* Uppsala: Almqvist and Wiksell; 1903.
6. Ramachandran N; Girard JM; Turnbull J; Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia.* 2009; 50(supl5):29-36
7. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finish patients. *Clin Genet.* 1979; 15: 382–98.
8. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, Willour VL, Virtaneva K, Miao J, et al. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science.* 1996;271:1731–4
9. Lehesjoki AE. Clinical features and genetics of Unverricht-Lundborg disease. *Adv Neurol.* 2002; 89: 193–97.
10. Kyllerman M, Sommerfelt TK, Hedstrom A, Wennergren G, Holmgren D. Clinical and neurophysiological development of Unverricht-Lundborg disease in four Swedish siblings. *Epilepsia.* 1991; 32: 900–09.

11. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, et al. Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): an MRI and 1H MRS study. *Neurology*. 2002; 58: 1686–89.
12. Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in south India - A clinical, electrophysiological and pathological study. *Epilepsia*. 1993; 34: 476-87
13. Korjaa M, Ferlazzob E, Soilu-Hänninenc M, et. al. T2-weighted high-intensity signals in the basal ganglia as an interesting image finding in Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsy Research* 2010; 88: 87—91
14. Buzzi, A., et al., Loss of cortical GABA terminals in Unverricht–Lundborg disease, *Neurobiol. Dis* 2012; 47(2): 216–224
15. Koskenkorva P, Niskanen E, Hyppönen J, et. al. . Sensorimotor, Visual, and Auditory Cortical Atrophy in Unverricht-Lundborg Disease Mapped with Cortical Thickness Analysis *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 May;33(5):878-83. Epub 2012 Jan 19.
16. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P, et al. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 3696–99
17. Turk V, Bode W. The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases. *FEBS Lett* . 1991; 285:213–19
18. Joensuu T, Lehesjoki AE, Kopra O. Molecular background of EPM1 Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*. 2008;49(4):557–63
19. Pennacchio LA, Bouley DM, Higgins KM, Scott MP, Noebels JL, Myers RM. Progressive ataxia, myoclonic epilepsy and cerebellar apoptosis in cystatin B-deficient mice. *Nat Genet*. 1998; 20:251–58.
20. Shannon P, Pennacchio LA, Houseweart MK, Minassian BA, Myers RM. Neuropathological changes in a mouse model of progressive myoclonus epilepsy:

cystatin B deficiency and Unverricht-Lundborg disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002; 61:1085–91.

21. Lafreniere RG, Rochefort DL, Chretien N, et al. Unstable insertion in the 5'-flanking region of the cystatin-B gene is the most common mutation in progressive myoclonus epilepsy type-1, EPM1. *Nat Genet.* 1997; 15: 298–302
22. Lalioti MD, Mirotsoy M, Buresi C, et al. Identification of mutations in cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 342–51.
23. Berkovic SF, Mazarib A, Walid S, Neufeld MY, et al. A new clinical and molecular form of Unverricht-Lundborg disease localized by homozygosity mapping. *Brain.* 2005; 128:652–58
24. Minassian BA. Lafora's disease: Towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol.* 2001; 25:21—29
25. Acharya JN, Satishchandra P, Shankar SK. Familial progressive myoclonus epilepsy: clinical and electrophysiologic observations. *Epilepsia.* 1995; 36:429-34.
26. Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia.* 1990; 31: 194–201.
27. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998; 20: 171–74
28. Ganesh S, Agarwala KL, Ueda K, et al. Laforin, defective in progressive myoclonus epilepsy of Lafora type, is a dual specificity phosphatase associated with polyribosomes. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2251–61.

29. Dubey D, Parihar R, Ganesh S. Identification and characterization of novel splice variants of the human EPM2A gene mutated in Lafora progressive myoclonus epilepsy. *Genomics* 2012; 99:36–43
30. Roach P. Are there errors in glycogen biosynthesis and is laforin a repair enzyme? *FEBS Letters*. 2011; 585: 3216–18
31. Chan EM, Bulman DE, Paterson AD, et al. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (EPM2B) on 6p22. *J Med Genet* 2003; 40: 671–75.
32. Singh S, Ganesh S. Lafora progressive myoclonus epilepsy: a meta-analysis of reported mutations in the first decade following the discovery of the EPM2A and NHLRC1 genes. *Hum Mutat*. 2009 May;30(5):715-23
33. Busard HL, Renier WO, Gabreels FJ, et al. Lafora disease: a quantitative morphological and biochemical study of the cerebral cortex. *Clin Neuropathol* 1987;6:1-6
34. Samlaska CP, McBurney J, Sau P, James WD: Lafora's disease: What is the best site for skin biopsy? *J Am Acad Dermatol* 1989 Sep;21:791-2
35. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest*. 1962; 41:1776–1804
36. Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology*. 1963;13:919-23
37. Shy GM, Gonatas NK. Human myopathy with giant abnormal mitochondria. *Science*. 1964 Jul 31;145:493–96

38. Tsairis P, Engel W, Kark P. Familial myoclonic epilepsy syndrome associated with skeletal muscle mitochondrial abnormalities. *Neurology*. 1973;23:408
39. Fukuhara, NS, Tokiguchi K, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities) -- Disease entity or a syndrome? Light- and electron- microscopic studies of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci*. 1980;47:117
40. Shoffner JM, Lott MT, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell*, 1990;61:931
41. Kogelnik AM, Lott MT, Brown MD, et al. A human mitochondrial genome database, Atlanta Center for Molecular Medicine Emory University School of Medicine. <http://www.mitomap.org>
42. DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Adv Neurol*. 2002; 89: 217–29.
43. So N, Berkovic SF, Andermann F, Kuzniecky R, Gendron D, Quesney LF. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). Electrophysiological studies and comparison with the other progressive myoclonus epilepsies. *Brain*. 1989; 112: 1261–76.
44. Berkovic SF, Carpenter S, Evans A, et al. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. *Brain*. 1989; 112:1231–60.
45. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1119–37.
46. Boulet L, Karpati G, Shoubridge EA. Distribution and threshold expression of the tRNA^{Lys} mutation in skeletal muscle of patients with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet*. 1992; 51: 1187–200.

47. Moraes CT, Ciacci, F, Bonilla E, et al. Two novel pathogenic mitochondrial DNA mutations affecting organelle number and protein synthesis. *J Clin Invest.* 1993; 92:2906
48. Riggs JE, Shochet SS, Fakaday AV, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate-cytochrome c reductase activity. *Neurology.* 1984;34:48
49. Williams RE, Aberg L, Autti T, et al: Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: an update. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762:865–72
50. Autti T, Raininko R, Vanhanen SL, Santavuori P. MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis. Part I: cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Neuroradiology.* 1996; 38:476–82.
51. Autti T, Raininko R, Santavuori P, Vanhanen SL, Poutanen VP, Haltia M. MRI evaluation of neuronal ceroid lipofuscinosis: Part II : postmortem MRI and histopathological study of the brain in 16 patients with neuronal ceroid lipofuscinosis of juvenile or late infantile type. *Neuroradiology.* 1997; 39:371–7
52. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics.* 2005; 6:107–126
53. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 112:347–54.
54. Holmberg V, Lauronen L, Autti, Santavuori P, Savukoski M, Uvebrant P , et al. Phenotype–genotype correlation in eight patients with Finnish variant late infantile NCL (CLN5). *Neurology.* 2000; 55:579–81.
55. Santavuori P, Rapola J, Sainio K, Raitta C. A variant of Jansky–Bielschowsky disease. *Neuropediatrics.* 1982; 13:135–41.

56. Schmiedt ML, Blom T, Jalanko A, et al. Cln5-deficiency in mice leads to microglial activation, defective myelination and changes in lipid metabolism. *Neurobiol Dis.* 2012 Apr;46(1):19-29
57. Sharp JD, Wheeler RB, Parker KA, Gardiner RM, Williams RE, Mole SE. Spectrum of CLN6 mutations in variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Human Mutat.* 2003; 22: 35–42.
58. Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and *mnd* mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet.* 1999; 23:233–6.
59. Striano P, Specchio N, Biancheri R, Cannelli N, Simonati A, et al. Clinical and electrophysiological features of epilepsy in Italian patients with CLN8 mutations. *Epilepsy Behav.* 2007; 10:187–91
60. Hofmann SL, Das AK, Yi W, Lu JY, Wisniewski KE. Genotype– phenotype correlations in neuronal ceroid lipofuscinosis due to palmitoylprotein thioesterase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 1999; 66:234–39
61. Rapin I, Goldfisher S, Katzman R, Engel J, O'Brien JS. The cherry-red spot myoclonus syndrome. *Ann Neurol.* 1978; 3: 234–42.
62. Palmeri S, Villanova M, Malandrini A, et al. Type I sialidoses: a clinical, biochemical and neuroradiological study. *Eur Neurol.* 2000;43: 88–94.
63. Engel J, Rapin I, Giblin D. Electrophysiological studies in two patients with cherry-red spot myoclonus syndrome. *Epilepsia.* 1977;18: 73–87.
64. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, Zobot MT, Maire I, Pshezhetsky AV. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat.* 2003; 22: 343–52.
65. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluisian atrophy: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Neurol.* 2002; 89: 231–39.

66. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet.* 1994; 6: 9–13.
67. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, et al. Expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p in dentatorubral and pallidolusian atrophy. *Nat Genet.* 1994; 6: 14–18.
68. Maruyama S, Saito Y, Nakagawa E, Saito T, et al. Importance of CAG repeat length in childhood-onset dentatorubral-pallidolusian atrophy. *J Neurol.* 2012 Apr 18. [Epub ahead of print]
69. Iivanainen M, Himberg JJ. Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol.* 1982; 39:236–238
70. Tein I, DiMauro S, Xie Z-W, De Vivo DC. Valproic acid impairs carnitine uptake in cultured human skin fibroblasts: an in vitro model for pathogenesis of valproic acid-associated carnitine deficiency. *Pediatr Res.* 1993; 34:281–287
71. Remy C, Genton P. Effect of high dose of oral piracetam on myoclonus in progressive myoclonus epilepsy (Mediterranean myoclonus). *Epilepsia.* 1991; 32:6
72. Magaouda A, Gelisse P, Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia.* 2004; 45:678–681
73. Eldridge R, Iivanainen M, Stern R, Koerber T, Wilder BJ. “Baltic” myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *Lancet.* 1983; 2(8354):838–842
74. Smith B, Shatz R, Elisevich K, Bessalova IN, Burmeister M. Effects of vagus nerve stimulation on progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type. *Epilepsia.* 2000;a 41:1046–1048

75. Kyllerman M, Ben-Menachem E. Zonisamide for progressive myoclonus epilepsy: long-term observations in seven patients. *Epilepsy Res.* 1998; 29:109–114
76. Vossler DG, Conry JA, Murphy JV, ZNS-502/505 PME Study Group. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. *Epileptic Disord.* 2008; 10(1):31–34
77. DiMauro S, Hirano M, Schon EA. Mitochondrial encephalomyopathies: therapeutic approaches. *Neurol Sci.* 2000; 21(suppl 5):S901–S908

IV – Artigo Original

Título: Epilepsias mioclônicas progressivas: descrição clínica, eletroencefalográfica e da frequência da mutação A8344G em DNA mitocondrial em 13 pacientes do Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas - UFMG

Título: Epilepsias mioclônicas progressivas: Descrição clínica, eletroencefalográfica e da frequência da mutação A8344G em DNA mitocondrial em 13 pacientes do Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas – UFMG

Resumo

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo heterogêneo de encefalopatias progressivas de causa genética, caracterizados pela multiplicidade de crises epiléticas de difícil controle, deterioração cognitiva, presença de mioclonias e sinais cerebelares. Este estudo tem como objetivo a caracterização clínico-eletroencefalográfica dos pacientes com EMP e estudo da mutação A8344G do DNA mitocondrial em pacientes com encefalomiopatia mitocondrial, fenótipo de epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas (MERRF). Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, feito através da análise de prontuário dos pacientes com EMP atendidos no ambulatório de Neurogenética do HC – UFMG entre 2004 e 2012. Treze pacientes foram incluídos. Todos os pacientes tinham anamnese, exame físico e EEG compatíveis com o diagnóstico sindrômico e os exames complementares específicos para cada etiologia. Como resultado, encontramos que a lipofuscinose ceróide neuronal foi descrita em 6 pacientes (46,13%) e as doenças mitocondriais em 6 pacientes (46,13%), sendo as etiologias mais comuns. Dos 6 pacientes com doença mitocondrial 3 apresentavam a mutação A8344G. Doze dos 13 pacientes iniciaram os sintomas antes dos 10 anos de idade. Entre as manifestações neurológicas, epilepsia e ataxia foram as manifestações mais frequentes, em 13 pacientes (100 %), seguido por mioclonias e deterioração cognitiva, encontradas em 12 pacientes (92,30%). As crises tônico-clônicas generalizadas foram as mais frequentes, descritas em 10 pacientes (76%), seguidas pelas crises mioclônicas em 9 pacientes (69%) e pelas focais em 7 pacientes (53%). Por fim ressaltamos que, a despeito do uso de drogas antiepiléticas em politerapia, a maior parte dos pacientes persistiu com crises. As drogas mais utilizadas no ambulatório foram o valproato de sódio e os benzodiazepínicos.

Palavras-chave. Epilepsia mioclônica progressiva; Mioclonias; Lipofuscinose Ceróide; MERRF

Abstract

The progressive myoclonic epilepsies (PME) are a heterogeneous group of progressive encephalopathies of strong genetic trait, characterized by the multiplicity of difficult to control epileptic seizures, cognitive impairment, presence of myoclonus and cerebellar signs. The purpose of this study is to describe the clinical and electroencephalographic features of patients with PME. In addition, we describe the A8344G mutation frequency in patients with mitochondrial diseases (MERRF phenotype). This is a retrospective and descriptive study, done by examining the medical records of patients with PME treated at the outpatient clinic of Neurogenetics, HC - UFMG from 2004 to 2012. Thirteen patients were included. All patients had anamnesis, physical examination and EEG compatible with the syndromic diagnosis and specific complementary tests for each etiology were performed. Our results: ceroid lipofuscinosis was described in six patients (46,13%) and mitochondrial disease in 6 patients (46,13%) being the most common etiologies. Twelve of the 13 patients included symptoms started before 10 years of age. Among the neurological manifestations, epilepsy and ataxia were the most frequent manifestations in 13 patients (92.8%), followed by myoclonus and cognitive impairment found in 12 patients (85.6%). The tonic-clonic seizures were the most frequent, reported in 10 patients (76% of the 13 who had epileptic seizures), followed by myoclonic seizures in 9 patients (69%) and focal discharge in 7 patients (53%). Ultimately, we emphasize that, despite the use of antiepileptic drugs in polytherapy, most patients with seizures persisted. The most commonly used drugs in the clinic were sodium valproate and benzodiazepines.

Keywords. Progressive myoclonic epilepsy; Myoclonus; Ceroid lipofuscinosis, MERRF

1-INTRODUÇÃO

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um conjunto incomum de doenças com progressão debilitante e prognóstico ruim. Apesar de seu amplo espectro de manifestações, as EMP são classificadas como uma síndrome epilética por apresentarem algumas manifestações em comum, tais como, a multiplicidade de crises epiléticas de difícil controle medicamentoso, a presença de mioclônias, atraso e/ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e o aparecimento de sinais cerebelares. [1-3]

Há seis etiologias principais de EMP, já bem caracterizadas e com diferentes formas de herança genética. As condições autossômicas recessivas incluem doença de Unverricht-Lundborg (EPM1), doença de Lafora (EPM2), lipofuscinose ceróide neuronal e sialidose. A atrofia dentatorubropalidoluisiana (ADRPL) é uma doença de repetição de trinucleotídeos, e a epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas (MERRF) é uma doença de herança mitocondrial. Há outras causas ainda mais raras descritas, como a distrofia neuraxonal e a síndrome da mioclonia de ação relacionada à insuficiência renal. [1-3]

Apesar de ainda não existirem tratamentos voltados para a cura destas doenças, sua investigação e diagnóstico são fundamentais, pois permite estabelecer a história natural da doença e o prognóstico do paciente. Além disso, a detecção da etiologia permitirá a realização de um aconselhamento genético familiar mais adequado.

O forte componente genético destas doenças está associado a diferenças significativas na incidência das diferentes etiologias de EMP de acordo com o país e/ou região estudada. O objetivo deste estudo é descrever as características clínicas, eletroencefalográficas e a frequência de etiologias dos pacientes diagnosticados com EMP no ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas - UFMG. Além disso, nos pacientes com diagnóstico de encefalomiopatia mitocondrial, descreveremos a frequência da mutação A8344G do DNA mitocondrial.

2- PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva dos dados de todos os pacientes diagnosticados com EMP atendidos no ambulatório de Neurogenética do HC-UFMG, no período de 1º de janeiro de 2004 a 31 de março de 2012. O diagnóstico desta doença foi fundamentado em dados clínicos e eletroencefalográficos, e realizado por neuropediatras do serviço. Os critérios de seleção

utilizados foram evidências clínicas de mioclonias, presença de epilepsia de difícil controle, regressão / atraso neuropsicomotor, deterioração cognitiva e sinais cerebelares.

A amostra consistiu de 13 pacientes que preencheram estritamente critérios diagnósticos para EMP. Para cada caso foram registados dados de idade do diagnóstico, sexo, primeira manifestação clínica, frequência dos sinais e sintomas apresentados e presença de sinais de outros sistemas afetados.

Exames complementares importantes realizados para dar suporte ou confirmar o diagnóstico e seus resultados, como eletroneuromiografia, audiometria, biópsia de pele, biópsia de músculo, exames de neuroimagem e avaliação clínica oftalmológica também foram levantados.

A triagem da mutação A8344G do DNA mitocondrial a partir da extração do DNA de leucócitos foi feita em todos os pacientes com suspeita de encefalomiopatia mitocondrial e fenótipo de MERRF. Este estudo foi realizado através de técnica de PCR, utilizando 1 par de primer que amplifica a região da mutação A8344G, seguida de técnica de sequenciamento.

Os dados de eletroencefalografia (EEG) coletados foram alterações na atividade de base, presença ou não de paroxismos epileptiformes e sua localização. Quanto ao tratamento, as drogas antiepilépticas utilizadas foram registradas, bem como o controle das crises. Os dados coletados foram incorporados a uma base de dados e processados pelo sistema de estatística EPI_INFO 3.5.2, utilizando a distribuição de frequência.

O presente estudo nasce do projeto de pesquisa intitulado “Caracterização do fenótipo clínico, bioquímico e do genótipo em pacientes portadores de doenças mitocondriais”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 13/10/2004 (parecer no. ETIC 413/04).

3- RESULTADOS

Ao analisar nossa casuística, encontramos que a faixa etária de maior aparecimento dos sintomas foi até os 10 anos de idade, com 4 pacientes estreando sintomas antes de 1 ano de idade (28,60 % do total), 5 pacientes entre 1 e 5 anos de idade (35,70 % do total) e 3 pacientes entre 6 e 10 anos de idade (21,40 % do total). Apenas 1 paciente iniciou com os sintomas já na adolescência, após os 10 anos de idade.

Em relação à etiologia, 6 dos 13 pacientes incluídos no presente estudo foram diagnosticados como portadores lipofuscinese ceróide neuronal (LCN) e outros 6 apresentavam

quadro de encefalomiopatia mitocondrial confirmado por biópsia muscular ou estudo molecular. Dentre os 6 casos com doença mitocondrial, 3 apresentavam a mutação A8344G (1 em 4 famílias). Estes pacientes eram irmãos e o estudo de DNA mitocondrial realizado na mãe das crianças revelou que a senhora era portadora (apesar de assintomática) da mutação. Um paciente da amostra ainda se encontra em investigação da etiologia (Tabela I).

Tabela I. Características clínicas e etiológica dos pacientes com PEM estudados

Numero do paciente	Idade de início	Primeira manifestação	Biópsia de pele ou músculo	Triagem da Mutação A8344G	Diagnóstico etiológico
1	6 a 10 anos	Alterações visuais	Pele	Não realizado	LCN
2	6 a 10 anos	Crise epiléptica	Pele	Não realizado	LCN
3	1 a 5 anos	Ataxia	Pele	Não realizado	LCN
4	1 a 5 anos	Crise epiléptica	Pele	Não realizado	LCN
5	1 a 5 anos	Alterações cognitivas	Pele	Não realizado	LCN
6	1 a 5 anos	Alterações visuais	Pele	Não realizado	LCN
7	1 a 5 anos	Alterações cognitivas	Músculo: proliferação mitocondrial	Ausente	Encefalopatia mitocondrial
8	Após os 10 anos	Crise epiléptica	Músculo: proliferação mitocondrial	Ausente	Encefalopatia mitocondrial
9	6 a 10 anos	Crise epiléptica	Músculo: proliferação mitocondrial	Ausente	Encefalomiopatia mitocondrial
10	Primeiro ano de vida	Ataxia	Músculo: alterações inespecíficas	Ausente	Em investigação
11	Primeiro ano de vida	Mioclonias	Não realizado	Presente	MERRF
12	Primeiro ano de vida	Mioclonias	Não realizado	Presente	MERRF
13	Primeiro ano de vida	Mioclonias	Não realizado	Presente	MERRF

Quanto ao sexo, o maior número de casos era do sexo feminino (10 crianças ou 76,9% da amostra). Entre as manifestações neurológicas, epilepsia e ataxia foram as manifestações mais frequentes, em 13 pacientes (100%), seguido por mioclonias e deterioração cognitiva em 12

pacientes (92,3%), deterioração visual em 9 pacientes (69,2%) e hipoacusia em 3 pacientes (23%) (Tabela II).

Tabela II: Manifestações clínicas mais frequentes:

	No. de casos	Frequência (%)
Crises epiléticas	13	100%
Ataxia	13	100%
Deterioração intelectual	12	92,30%
Mioclonias	12	92,30%
Deterioração visual	9	69,20%
Hipoacusia	3	23,00%

A primeira manifestação clínica dos pacientes foi crise epilética em 4 crianças (30,7%) e surgimento de mioclonias em 3 pacientes (23,0%). Destaca-se, ainda a presença de ataxia, alterações cognitivas e alterações visuais, que foram descritas como primeira manifestação em 2 pacientes cada (15,4%).

Quanto ao tipo de crise (Tabela III), as mais frequentes foram as tônico-clônicas generalizadas em 10 pacientes (76,9%), mioclônicas em 9 pacientes (69%) e focais em 7 pacientes (53%).

Tabela III: Classificação das crises epiléticas mais frequentes segundo semiologia:

Semiologia da crise epilética	No. de casos	Frequência (%)
Tônico-clônica		
Generalizada	10	76,9%
Mioclônica	9	69,0%
Focal	7	53,8%
Ausência	2	15,38%
Astática	1	7,69%
Tônica	1	7,69%

A tabela IV mostra as anormalidades de EEG em pacientes com EMP. Onze pacientes possuíam EEG e todos apresentavam algum tipo de alteração, sendo a desorganização da atividade de base a mais comum, presente em 100% pacientes. Paroxismos focais também foram frequentes, estando presentes em 8 pacientes (72,7%) enquanto surtos de lentificação foram descritos em 7 dos 11 pacientes (63,6%).

Tabela IV: Manifestações eletroencefalográficas nas epilepsias mioclônicas progressivas em 11 pacientes:

Alteração eletroencefalográfica	No. de casos	Frequência (%)
Desorganização da atividade de base	11	100%
Paroxismos focais	8	72,7%
Paroxismos generalizados	3	27,2%
Lentificação	7	63,6%

Os exames de neuroimagem realizados foram ressonância magnética em 10 pacientes e tomografia computadorizada em 3 pacientes. As principais alterações encontradas: atrofia encefálica difusa em 6 pacientes (46,2%) e alterações de sinal em substância branca em 2 pacientes (15,3%). Quatro pacientes não apresentaram anormalidades em seus exames, e todos possuíam pelo menos um estudo de ressonância magnética de encéfalo. (Tabela IV)

Tabela V: Alterações em exames de neuroimagem em 13 pacientes

Alterações detectadas	No. de casos	Frequência (%)
Atrofia encefálica difusa	6	46,20%
Atrofia cerebelar	1	7,70%
Alterações em substância branca	2	15,30%
Sem anormalidades detectáveis	4	30,77%

A avaliação oftalmológica com estudo da retina foi realizada em 10 dos 13 pacientes, demonstrando distrofia retiniana em 5 dos 6 pacientes com LCN (83,3%) e o mesmo padrão em 1 paciente com encefalomiopatia mitocondrial. O paciente com diagnóstico etiológico em investigação também apresentou o mesmo padrão de alteração retiniana e os 3 irmãos com Síndrome MERRF não foram submetidos à avaliação oftalmológica.

A eletroneuromiografia (ENMG) foi realizada em 6 pacientes. Três pacientes com diagnóstico de LCN apresentaram exame normal, enquanto um paciente com doença

mitocondrial e um com diagnóstico etiológico em investigação apresentaram padrão compatível com polineuropatia axonal. Um dos pacientes com encefalopatia mitocondrial também realizou o exame durante investigação, com detecção de padrão miopático de alterações.

Biópsias (pele e músculos) foram realizadas em 10 pacientes (76,9%), e os exames mostraram-se alterados em concordância com a entidade etiológica apresentada por estes pacientes. O paciente com diagnóstico sob investigação realizou biópsia muscular, com alterações inespecíficas à análise histoquímica. (tabela 1)

A despeito do uso de drogas antiepiléticas, a maior parte dos pacientes persistiu com crises. Dos 10 pacientes com dados disponíveis em prontuário, 2 (20%) persistiram com crises diárias, 3 (30%) apresentavam crises semanais e 4 relataram pelo menos 1 crise epilética por mês (40%). Somente um deles, com diagnóstico de LCN, apresentava dados em prontuário de controle completo das crises na última avaliação.

Em relação a quantidade de drogas antiepiléticas usadas na última consulta, estavam disponíveis os dados de 10 dos 13 pacientes. Em nove destes pacientes (90%) foi utilizada politerapia. Cinco destes (50%) usavam pelo menos duas drogas antiepiléticas e 4 deles (40%) usavam três ou mais medicamentos. Somente um paciente com LCN encontrava-se em uso de apenas um medicamento antiepilético, em dose submáxima, tendo relatado não estar apresentando crises na última consulta.

Sobre as drogas antiepiléticas mais utilizadas na terapia, os benzodiazepínicos se destacaram, tendo sido tentado em algum momento do tratamento o clobazam em 9 (90%) e o clonazepam em 6 (60%) dos 10 pacientes com dados disponíveis. Além destes, o valproato foi utilizado por 8 (80%) dos pacientes, o fenobarbital por 9 (90%) e o topiramato já havia sido tentado em 6 dos pacientes (60%). A carbamazepina foi utilizada por 6 pacientes (60%), a lamotrigina por 5 (50%) e a fenitoína por 4 pacientes (40%).

Em nossa série, 3 pacientes de uma mesma família (2 meninos, 1 menina) apresentaram mutação AG8344 em estudo de DNA mitocondrial em sangue. O estudo molecular também foi realizado na mãe dos afetados. Todos apresentaram mutação em heteroplasmia, tendo o caso índice apresentado 55% de mutação, seu irmão e irmã tiveram respectivamente 50 e 60% e a mãe das crianças apresentou 15% de mutação nas amostras de DNA analisadas.

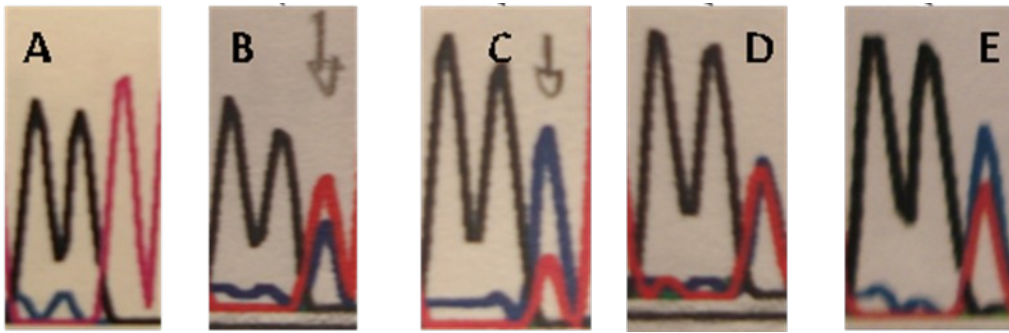


Figura 1: Sequenciamento da família com a mutação A8344G em DNA mitocondrial (seqüenciamento foi realizado utilizando-se primer reverso)

A: Sequência normal da região 8344 do DNA mitocondrial

B: Sequência em DNA da mãe (15 % da mutação no DNA mitocondrial)

C: Sequência em DNA da irmã (60 % da mutação no DNA mitocondrial)

D: Sequência em DNA do irmão (50 % da mutação no DNA mitocondrial)

E: Sequência em DNA do caso índice (55 % da mutação no DNA mitocondrial)

4- DISCUSSÃO

A epilepsia é um distúrbio neurobiológico que se caracteriza por uma predisposição cerebral persistente para gerar crises epiléticas, e pelas suas consequências cognitivas, psicológicas, familiares e sociais. Por se tratarem de várias condições, discute-se a utilização do termo epilepsias, embora a International League Against Epilepsy aceite e sugira o uso do termo no singular. ^[4-6]

A prevalência estimada de epilepsia ao redor do mundo varia de 0,5 a 1,5 % da população, de acordo com o grupo étnico, faixa etária e região estudada. Dois estudos clássicos realizados na pequena cidade de Rochester, nos Estados Unidos, e utilizados como parâmetro para populações ocidentais, apontaram uma prevalência de epilepsia de 3,6-6,2/1000 habitantes. ^[8,9] Em uma metanálise com 20 estudos realizada em 1999 por pesquisadores indianos, encontrou-se uma prevalência de 5,59/1000 habitantes, com diferença estatisticamente significativa quando comparadas população urbana e rural (prevalência em zona urbana 6,34/1000 habitantes e zona rural 4,94/1000 habitantes). ^[10] Contudo, um estudo turco realizado em zona rural, encontrou

prevalência de 10,2/1000 habitantes mostrando que esta relação depende invariavelmente da região geográfica estudada. ^[11]

No Brasil, um estudo populacional relativamente recente foi realizado em 2007, com coleta de dados através da abordagem porta-a-porta em três áreas de baixo nível sócio-econômico nos municípios de Campinas e São José do Rio Preto. A prevalência acumulada de epilepsia encontrada nesta população foi de 9,2/1000 pessoas e a prevalência estimada de epilepsia ativa foi de 5,4/1000 pessoas. ^[12]

Define-se síndrome epilética como um distúrbio epilético, caracterizado pela presença de sinais e sintomas complexos que o distinguem como uma condição epilética única. Tais sinais e sintomas habitualmente são clínicos (história, idade de início, tipos de crises e fatores desencadeantes, história natural da doença, desenvolvimento neuropsicomotor e presença ou não de déficits neurológicos). Além deles achados eletroencefalográficos, de neuroimagem e possíveis bases genéticas dos distúrbios também são muito importantes para uma correta classificação. ^[4-6]

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são uma síndrome epilética onde se reúnem um grupo heterogêneo e incomum de doenças, de forte caráter genético, evolução debilitante e muitas vezes fatal. Apesar de seu amplo espectro de manifestações, as EMP são classificadas como uma só síndrome epilética por apresentarem algumas manifestações em comum, tais como a multiplicidade de crises epiléticas de difícil controle, a presença de mioclônias, atraso e/ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e o aparecimento de sinais cerebelares. Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que estas doenças sejam responsáveis por até 1% das síndromes epiléticas em crianças e adolescentes em todo o mundo, explicitando a raridade de ocorrência destas entidades. ^[1-3,5,6]

Além de raras e subdiagnosticadas, as EMP ainda apresentam frequentemente evolução debilitante e/ou fatal. Estas características do objeto de estudo, somadas as peculiaridades do local onde realizamos nosso projeto e problemas sociais intrínsecos a nossa população influenciaram fortemente na escolha do desenho de pesquisa a ser utilizado e foram responsáveis em grande parte pelas limitações do estudo, que serão discutidas posteriormente, em item próprio.

Ao analisarmos as características de nossa amostra, encontramos, de forma semelhante ao descrito na literatura, um predomínio do aparecimento dos sintomas da doença antes dos 10 anos

de idade. A importância da idade na expressão da epilepsia é um tema com vasto repertório na literatura, e se relaciona não apenas as EMPs, mas também com todas as outras formas hereditárias de epilepsia. ^[4-6]

Os estudos epidemiológicos sobre epilepsias em geral reafirmam esta tendência, ao mostrar que as crises se iniciam mais comumente até os 2 anos de idade. De forma geral, entre 18 – 54% dos casos se iniciam até os 10 anos de idade e entre 56-84% se iniciam até os 20 anos de idade. ^[13-16] Não há dados epidemiológicos relativos as EMPs na literatura, mas parece ser um consenso entre os autores que estas doenças, assim como as outras síndromes epilépticas hereditárias, iniciam os sintomas preferencialmente antes dos 10 anos de idade. ^[1-3, 13-16]

Quanto ao sexo, o maior número de pacientes do sexo feminino encontrado em nossa amostra não encontra suporte na literatura, e pode ser considerado um achado casual, uma vez que tais doenças tem origem genética com herança mendeliana ou mitocondrial, sem mostrar em qualquer momento predominância por sexo. ^[1-3]

Ao analisarmos a frequência de etiologias das EMP, é fundamental ressaltar que a etiologia reflete invariavelmente características étnicas e geográficas das populações estudadas. Por isso, a maioria dos artigos publicados faz referência a um predomínio da doença de Unverricht Lundborg (DUL) como etiologia mais comum. Contudo, este achado que é aparentemente consensual, apresenta o viés de ser estudado sempre nas mesmas populações, com destaque para grupos da Europa Setentrional e/ou de origem anglo-saxônica onde esta síndrome foi originalmente descrita, além de, menos frequentemente, grupos com origem em populações da Europa Oriental e Meridional. ^[1-3]

Quando analisamos estudos com populações de outras partes do mundo, é possível detectar a diferença na frequência das mutações e etiologias. A forma juvenil da atrofia dentatorubropalidoluisiana (ADRPL), por exemplo, raríssima em nosso meio, é apontada como causa bastante comum de EMP em populações orientais asiáticas e em particular no Japão. Contudo, não costuma ser citada em estudos envolvendo estas populações onde as EMP foram originalmente descritas. ^[17]

Em nosso país ainda não há estudos descrevendo a frequência das etiologias de EMP. Sabemos que o povo brasileiro é fruto de um processo de mestiçagem entre várias raízes, com diversidade inclusive em diferentes regiões geográficas brasileiras. Contudo, não deixa de ser

curioso o fato de não termos identificado nenhum caso com diagnóstico etiológico de DUL em nossa amostra.

Em nosso grupo encontramos amplo predomínio de pacientes com LCN e doenças mitocondriais, o que pode se dever a um viés do Ambulatório de Doenças Neurogenéticas, considerado hoje uma referência para o atendimento de pacientes com doença mitocondrial. Contudo, achado semelhante foi relatado em um estudo descritivo realizado em população cubana, em 1999, o que poderia sugerir simplesmente um padrão de etiologias em populações latino-americanas. [18,19]

Entre os 6 pacientes com doença mitocondrial, encontramos a mutação A8344G em 3 indivíduos de uma mesma família. A mutação foi observada em heteroplasmia, com o caso índice apresentado 55% da mutação. Seu irmão e irmã tiveram respectivamente 50 e 60% da mutação nas amostras de DNA analisadas. O estudo também foi realizado na mãe das crianças, que era assintomática, e apresentou 15% de mutação. Observou-se uma correlação entre a proporção de mitocôndrias mutadas/normais com a gravidade do quadro clínico dos pacientes, já que a mãe, com menor proporção de mitocôndrias mutadas, era assintomática. Tal dado está de acordo com o descrito na literatura, que ressalta a variabilidade fenotípica das doenças mitocondriais associada à heteroplasmia. [19-23]

Em relação aos sintomas iniciais observados em nossa amostra, nota-se o predomínio de crises epiléticas, mioclonias, alterações cognitivas e ataxia, o que encontra amplo suporte na literatura, até por serem estas as principais manifestações clínicas descritas em pacientes com EMP. Contudo, observamos em nossos pacientes a presença de alterações visuais como primeira manifestação clínica em dois dos pacientes de nossa amostra. Atribuímos estes achados a presença de um grande número de pacientes com LCN em sua forma infantil tardia, presentes em nossa amostra. [1-3]

As alterações visuais também foram relatadas em alta frequência ao longo da evolução de nossos pacientes, e não apenas como primeira manifestação. A presença deste grande número de pacientes com manifestações oftalmológicas e, em particular, com quadros variáveis de distrofia retiniana, pode ser explicado pelo predomínio em nossa amostra de duas entidades fortemente relacionadas às alterações de retina: LCN e encefalomiopatia mitocondrial. [1-3]

Em relação às doenças mitocondriais, é sabido que o epitélio pigmentar da retina é muito susceptível aos processos de stress oxidativo resultantes da disfunção mitocondrial que ocorre

nestes pacientes. O acometimento progressivo do epitélio pigmentar resultaria em perda celular e eventual atrofia do tecido retiniano. Ao alcançar os fotorreceptores, o acometimento levaria à destruição das camadas internas retinianas, com perda visual progressiva e irreversível. [24,25]

Porém, dada a gravidade dos pacientes em nossa amostra, somente foi possível realizar avaliação oftalmológica em dois dos cinco pacientes com doença mitocondrial. E em apenas um deles foi detectado o padrão de retinose pigmentar durante a avaliação.

Cabe aqui ressaltar a importância da avaliação oftalmológica nestes pacientes, que não se limita a detecção da causa e planejamento de tratamento de eventuais queixas visuais. Embora o achado de distrofia retiniana e, em particular, de retinose pigmentar, possa estar relacionado a uma enorme variedade de doenças de forte caráter genético, sua presença em pacientes com diagnóstico sindrômico de EMP é de grande valia, por nos sugerir possíveis diagnósticos etiológicos e orientar a propedêutica específica. [1-3, 24,25]

Em relação às principais manifestações clínicas apresentadas durante o curso da doença encontrou-se no presente estudo alta frequência de crises epiléticas, ataxia, deterioração cognitiva e mioclonias, em conformidade com as descrições prévias realizadas por outros autores. Tais sinais e sintomas são, inclusive, usados como balizadores para construção do diagnóstico de EMP, devendo o diagnóstico sindrômico ser reavaliado na sua ausência. [1-3]

Quanto ao tipo de crise epilética, notamos que, embora as crises mioclônicas sejam um achado clássico destas entidades, encontramos uma frequência discretamente maior de crises tônico-clônicas generalizadas na nossa amostra. Tal achado também foi relatado por outros autores, que descreveram uma variabilidade de tipos de crises epiléticas nas EMP, destacando-se as crises tônico-clônicas, atônicas e de ausência. Contudo, é importante ressaltar um viés de informação em nossos dados: nem sempre é possível realizar a distinção clínica entre mioclonias e crises epiléticas mioclônicas. Além disso, pelo fato de, muitas vezes, os pacientes apresentarem ambos, e muitas outras queixas, os pacientes e seus cuidadores constantemente deixam de relatar tais crises. [1-4]

O estudo eletroencefalográfico dos pacientes demonstrou alterações em todos os casos em que estava disponível. Os mais frequentes (100%) foram desorganização e lentificação progressiva da atividade de base. Segundo os autores lidos, estes achados são de longe os mais comuns nos pacientes com EMP, e costumam ser o resultado do dano cerebral progressivo causado pelas doenças e pelo excesso de medicamentos de ação em sistema nervoso central,

drogas antiepilépticas em particular, utilizadas na tentativa de tratar as manifestações destes pacientes. ^[1-3]

Ao revisar a frequência de paroxismos epileptiformes descritas no estudo eletroencefalográfico dos pacientes com EMP e, sobretudo, nos pacientes com doença mitocondrial e LCN, destacam-se na literatura os surtos de espícula-onda generalizados a 2-5 Hz. Nos portadores de lipofuscinose com mutação CLN2 também foram relatadas a presença de ondas agudas posteriores em resposta a fotoestimulação de baixa frequência. Embora tenhamos visto o padrão espícula-onda 2-5 Hz em alguns de nossos pacientes, não os encontramos nesta amostra em uma frequência tão elevada quanto relatado na literatura. ^[1-3, 26-29]

A ausência de alterações em neuroimagem encontrada em 4 dos nossos pacientes e a presença de alterações inespecíficas como atrofia encefálica difusa estão de acordo com a literatura e só explicitam a dificuldade de se estabelecer o diagnóstico etiológico nestes pacientes. Já as alterações de sinal em substância branca descritas em um paciente com encefalomiopatia mitocondrial e um paciente com LCN são menos comuns nas EMP, mas já descritas por outros autores e tem relação com cada etiologia. ^[1-4, 26,27,30,31]

A inespecificidade dos dados neurofisiológicos e de neuroimagem encontrada em nossa amostra e na literatura científica em geral, apenas demonstram a dificuldade de se construir o diagnóstico sindrômico nestes pacientes sem uma extensa e detalhada avaliação clínica. Por isso mesmo, reafirmamos ser imprescindível a utilização de todos os métodos disponíveis para que se estabeleça o diagnóstico de EMP em um paciente: história clínica, exame físico, tipos de crises, idade, desenvolvimento neuropsicomotor, achados neurofisiológicos e de neuroimagem. ^[1-6]

Em relação à abordagem das crises epiléticas, ressaltamos primeiro os altos índices de refratariedade ao tratamento medicamentoso desta entidade. Considera-se a epilepsia como refratária à terapêutica nos casos em que o paciente tenha usado pelo menos duas drogas antiepilépticas com indicação e dose adequadas em monoterapia ou politerapia sem atingir estado livre de crise. Contudo, embora de valor teórico para classificação dos pacientes, a aplicação desta definição só encontra utilidade na prática clínica caso os pacientes sejam candidatos a terapias não-farmacológicas, o que não ocorre nas EMP. ^[32]

A refratariedade ao tratamento medicamentoso das EMP também não pode ser avaliada precipitadamente. Os medicamentos em geral, e as drogas antiepilépticas em particular, costumam ter seus resultados terapêuticos supervalorizados e seus efeitos adversos

menosprezados pela população e pela classe médica. Sabe-se que em crianças ou adultos epiléticos com qualquer tipo de crise ou síndrome epilética, ao iniciarmos um tratamento antiepilético, a possibilidade de livrar o paciente de crises durante o primeiro ano é de cerca de 60-70%. No caso de não se obter controle completo da doença, a adição de uma nova droga aumenta a probabilidade do controle ocorrer em apenas 10%. E se, apesar disso, o paciente persistir com crises, a introdução de um terceiro fármaco antiepilético controlaria as crises em aproximadamente 5% dos pacientes. ^[33]

A refratariedade ao tratamento das crises epiléticas no presente estudo pode ser percebida indiretamente ao notarmos que a maioria dos pacientes encontrava-se em politerapia. Tal dado é semelhante ao descrito na literatura médica e é consequência não apenas do difícil controle medicamentoso das crises, mas também da dificuldade de escolha da medicação em virtude dos diferentes tipos de crises epiléticas apresentadas pelo mesmo paciente durante o curso da doença. Na nossa amostra, apenas um paciente, com diagnóstico etiológico de LCN, havia apresentado supressão total das crises na última consulta, demonstrando a refratariedade ao tratamento destas entidades, mesmo em politerapia com drogas de primeira linha. ^[34]

As drogas antiepiléticas também são utilizadas nestes pacientes para o tratamento de manifestações extrapiramidais e, eventualmente, no manejo de sinais e sintomas psiquiátricos. O uso de diferentes fármacos, embora seja feito com o intuito de que estes atuem de forma independente ou sinérgica, pode potencializar os efeitos adversos, agravando a deterioração cognitiva, a ataxia, os sinais extrapiramidais e outros sinais. Mais que isso, os efeitos colaterais podem modificar o quadro clínico dos pacientes, sugerindo outros diagnósticos ou, agravar os já existentes, levando o médico assistente a aumentar o número de medicamentos e de doses e gerando confusão entre efeitos colaterais das drogas e sintomas da EMP. Por isso mesmo, a politerapia deve ser bem monitorada sempre que efetuada, com controle clínico rigoroso. ^[34]

No presente estudo os fármacos mais utilizados foram o clobazam, o clonazepam, o valproato de sódio e o fenobarbital. O grande uso dos benzodiazepínicos se deve a sua eficácia no controle das crises epiléticas, no tratamento das mioclônias, no seu uso como adjuvante em eventuais alterações comportamentais e pelo seu baixo preço. O valproato de sódio seria a droga mais utilizada em nossos pacientes, pela segurança e pelos múltiplos mecanismos de ação, que fazem desta substância uma excelente opção para tratamento das crises epiléticas e outras manifestações destes pacientes. Contudo, nossa amostra apresenta um alto número de pacientes

com encefalomiopatia mitocondrial, grupo em que devemos evitar o uso do valproato, devido ao elevado risco de hepatotoxicidade. [35-37]

O fenobarbital também foi muito utilizado em nossa amostra de pacientes. Porém, seu uso se deu como tratamento inicial, geralmente em outros serviços, e a medicação foi trocada em todos os pacientes após a realização do diagnóstico síndrômico em nosso ambulatório. A alta frequência de efeitos colaterais cognitivos relacionadas ao fenobarbital, em particular a sonolência, agitação e bradipsiquismo, fazem com que optemos por outras medicações nos pacientes com EMP. [38]

A fenitoína e a carbamazepina também foram prontamente retiradas do esquema terapêutico de nossos pacientes após o diagnóstico síndrômico, uma vez que tais medicamentos estão fortemente relacionados ao agravamento das mioclonias. Além disso, há diversos relatos na literatura de piora das crises epilêpticas e aparecimento de status epilepticus nos pacientes com EMP em uso destas drogas. [1-3, 39]

No presente estudo, o valproato de sódio (com exceção dos pacientes com doenças mitocondriais) e os benzodiazepínicos, foram considerados melhores opções para o tratamento dos pacientes, uma vez que não tivemos acesso a medicamentos de nova geração, como a zonisamida e o levetiracetam, defendidos mais recentemente como boa opção para o controle de crises mioclônicas. [40,41]

5- CONCLUSÕES

- 1 - A maioria dos casos estudados teve início dos sintomas antes dos 10 anos de idade.
2. As etiologias predominantes em nossa amostra foram de lipofuscinose ceróide neuronal e encefalomiopatia mitocondrial.
3. Encontramos a mutação A8344G do DNA mitocondrial em 3 de 6 pacientes com encefalomiopatia mitocondrial.
4. Epilepsia de difícil controle, ataxia, deterioração intelectual e alterações visuais foram as manifestações clínicas mais frequentemente observadas.
5. As crises epilêpticas foram predominantemente tônico-clônicas generalizadas e mioclônicas.
6. As alterações de EEG mais comuns foram desorganização da atividade de base, lentificação e paroxismos epileptiformes focais.

7. As drogas mais utilizadas foram benzodiazepínicos e valproato de sódio.
8. Não houve controle significativo das crises na maioria dos pacientes, a despeito do uso frequente de politerapia.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Ao escolhermos como objeto de pesquisa um grupo de doenças raro e de alta morbimortalidade, sabíamos previamente das dificuldades e limitações que nos seriam impostas. Neste contexto, é importante ressaltar que o desenho de estudo utilizado (transversal, observacional e descritivo) foi uma solução, e não uma escolha. Apesar disso, a descrição semiológica dos pacientes com EMP nunca foi realizada em nosso meio, e sabíamos que haveria diferenças sutis, mas importantes em relação aos dados disponíveis na literatura científica. ^[42]

Em relação às dificuldades encontradas, é importante relatar que a coleta de dados foi fortemente prejudicada tanto pela ausência de registro de dados quanto pela presença de dados conflitantes em prontuário. Além disso, as dificuldades sociais dos pacientes (que faltaram em algumas consultas pelos mais variados motivos) também prejudicaram o registro e coleta de dados. Finalmente, citamos como a maior dificuldade enfrentada durante a coleta de dados, a gravidade da doença estudada, que possui alta frequência de internações e óbitos, impedindo a realização completa da propedêutica necessária em vários casos.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: A review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol.* 2005;4:239–248
2. Jorge CL, Valerio RMF. Epilepsias Mioclônicas Progressivas. In: Manreza ML, Grossmann RM, Valério RM, Guilhoto LM, editors. *Epilepsia na infância e adolescência.* São Paulo: Lemos Editorial, 2003. p. 171-88
3. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia.* 1993; 3: S10–30.
4. Engelr. Report of the ILAE classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1558-68

5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
6. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(4): 592-6.
7. Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42 (6): 796-803.
8. Kurland LT. The prevalence and incidence of convulsive disorders in a small urban community. *Epilepsia*, 1959; 1: 143-69
9. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*,1975;16:1-66
10. Sridhran R, Marthy BN. Prevalence pattern of epilepsy in India. *Epilepsia* 1999; 40: 631-6
11. Karaagac N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999;40(5):637–642.
12. Li Li M, Fernandes Paula T, Noronha Ana LA, Marques Lucia HN, Borges Moacir A, Cendes Fernando et al. Demonstration Project on Epilepsy in Brazil: situation assessment. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2007; 65 [suppl 1]:5-13
13. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow up study three years after the first seizure. *Epilepsia*, 1978;19:343-50

14. Britten N, Morgan K, Fenwick PBC, Britten H. Epilepsy and handicap from birth to age 36. *Dev Med Child Neurol*, 1986; 28:719-28
15. Wajsbort J, Haral N, Alfandary I. A study of the epidemiology of chronic epilepsy in Northern Israel. *Epilepsia*, 1967; 8:105-16
16. Oller-Daurella L, Oller F-V L, Laguinas MA, Carol A, Russi A, Sánchez ME. Banco de datos em epilepsia: ejemplo práctico de informática médica. Revisión de una casuística global de 3000 epilépticos. *Na Med Intern* 1986; 3:72-5
17. Sano A. Myoclonic epilepsies in Japan. *Neurology Asia* 2004; 9 (supplement 1): 24
18. Vistorte Ä, Sardiñas-Hernández NL , Esteban EM , Vargas-Díaz J , Novoa-López L , Rojas-Massipe E, Pestana EM . Epilepsia mioclónica progressiva: caracterização clínica de 18 doentes. *Rev Neurol* 1999;29 (02):102-104
19. Ramachandran N; Girard JM; Turnbull J; Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia*. 2009; 50(supl5):29-36
20. DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Adv Neurol*. 2002; 89: 217–29
21. Kogelnik AM, Lott MT, Brown MD, et al. A human mitochondrial genome database, Atlanta Center for Molecular Medicine Emory University School of Medicine. <http://www.mitomap.org>
22. Fukuhara, NS, Tokiguchi K, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities) -- Disease entity or a syndrome? Light- and electron-microscopic studies of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci*. 1980;47:117
23. Shoffner JM, Lott MT, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell*, 1990;61:931

24. Fraser JA, Newman NJ, Biousse V. The Neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 299–334.
25. Phillips PH, Newman NJ. Mitochondrial diseases in pediatric ophthalmology. *J AAPOS*. 1997 Jun;1(2):115-22.
26. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics*. 2005; 6:107–126
27. Williams RE, Aberg L, Autti T, et al: Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: an update. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1762:865–72
28. So N, Berkovic SF, Andermann F, Kuzniecky R, Gendron D, Quesney LF. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). Electrophysiological studies and comparison with the other progressive myoclonus epilepsies. *Brain*. 1989; 112: 1261–76.
29. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am. J. Med. Genet*. 2002; 112:347–54.
30. Berkovic SF, Carpenter S, Evans A, et al. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. *Brain*. 1989; 112:1231–60.
31. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1119–37.
32. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077
33. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.

34. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. Epub 2009 Nov 3
35. Iivanainen M, Himberg JJ. Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol*. 1982; 39:236–238
36. DiMauro S, Hirano M, Schon EA. Mitochondrial encephalomyopathies: therapeutic approaches. *Neurol Sci*. 2000; 21(suppl 5):S901–S908
37. Tein I, DiMauro S, Xie Z-W, De Vivo DC. Valproic acid impairs carnitine uptake in cultured human skin fibroblasts: an in vitro model for pathogenesis of valproic acid-associated carnitine deficiency. *Pediatr Res*. 1993; 34:281–287
38. Zhang LL, Zeng LN, Li YP. Side effects of fenobarbital in Epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2011 Dec; 13(4):349-65
39. Eldridge R, Iivanainen M, Stern R, Koerber T, Wilder BJ. “Baltic” myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *Lancet* . 1983; 2(8354):838–842
40. Magaudda A, Gelisse P, Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia*. 2004; 45:678–681
41. Vossler DG, Conry JA, Murphy JV, ZNS-502/505 PME Study Group. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. *Epileptic Disord*. 2008;10(1):31-4.
42. Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à estatística médica*. 2nd ed. Belo Horizonte: COOPMED; 2002

V - Considerações finais

Embora constituam um grupo raro de epilepsias, as EMP são de grande interesse neuropediátrico principalmente pelos seus altos índices de morbimortalidade. O forte componente genético destas doenças produz claras diferenças geográficas e regionais, em particular na frequência das diferentes etiologias de EMP.

Ao descrever nossa amostra de pacientes com EMP quanto ao diagnóstico de base e, por conseguinte, quanto as suas manifestações clínicas específicas, esperamos contribuir para um diagnóstico mais rápido e preciso na nossa comunidade. Além disso, apesar de se tratar de um estudo descritivo retrospectivo em uma pequena amostra, fica bastante claro o quão diferente são as etiologias apresentadas pelos nossos pacientes e suas manifestações em relação a amostras orientais e mesmo em relação aos grupos de população europeias originalmente descritas.

Há ainda outros loci genéticos, mutações e proteínas envolvidas na patogênese das EMP a serem descobertos e as diferentes manifestações das populações ao redor do mundo ainda precisam ser descritas e estudadas. É importante que o clínico conheça as manifestações e etiologias de EMP mais frequentes em sua comunidade, para que possa efetuar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequado destas entidades.

Ressalta-se que o diagnóstico das diferentes formas de Epilepsia Mioclônica Progressiva, do ponto de vista genético, é extremamente amplo e envolve diferentes genes e formas de herança. Apesar disso, o estabelecimento do diagnóstico etiológico é fundamental na condução clínica destes pacientes, tanto para uma abordagem clínica mais precisa quanto para o adequado aconselhamento genético familiar.

VI - Anexo I:

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP**Parecer nº. ETIC 413/04****Interessada: Profa. Dra. Juliana Gurgel Giannetti
Faculdade de Medicina - UFMG****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 13 de outubro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Caracterização do Fenótipo Clínico, Bioquímico e do Genótipo em Pacientes Portadores de Doenças Mitocondriais** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG



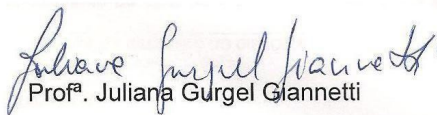
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

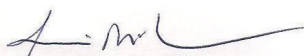
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelas Professoras Doutoras: Juliana Gurgel Giannetti, Ivani Novato Silva, Fernanda Maria Sarquis Jehee aprovou a dissertação de mestrado intitulada: **"EPILEPSIAS MIOCLÔNICAS PROGRESSIVAS: DESCRIÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRÁFICA E DA FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO A8344G EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE NEUROGENÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UFMG"** apresentada pelo mestrando **LUIS FELIPE MENDONÇA DE SIQUEIRA** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 17 de outubro de 2012.


Prof.ª Juliana Gurgel Giannetti
Orientadora


Ivani Novato Silva


Fernanda Maria Sarquis Jehee



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 150 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.150-100
Fone: (31) 3409.9941 FAX: (31) 3409.9610
cpu@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **LUIS FELIPE MENDONÇA DE SIQUEIRA** nº de registro 2010683476. Às quatorze horas do dia **dezesete de outubro de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"EPILEPSIAS MIOCLÔNICAS PROGRESSIVAS: DESCRIÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRÁFICA E DA FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO A8344G EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE NEUROGENÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UFMG"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof^ª. Juliana Gurgel Giannetti, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof ^ª . Juliana Gurgel Giannetti – Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Prof ^ª . Ivani Novato Silva	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Dr ^ª . Fernanda Maria Sarquis Jehee	Instituição: SCMBH	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 17 de outubro de 2012.

Prof^ª. Juliana Gurgel Giannetti / Orientadora Juliana Gurgel Giannetti

Prof^ª. Ivani Novato Silva Ivani Novato Silva

Dr^ª. Fernanda Maria Sarquis Jehee Fernanda Maria Sarquis Jehee

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e o carimbo do Coordenador.

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina, UFMG