



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde

EPILEPSIA BENIGNA DA INFÂNCIA COM PONTAS CENTROTEMPORAIS

- Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina -

Maria Joana Marques Pires de Campos

Março de 2010



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde

EPILEPSIA BENIGNA DA INFÂNCIA COM PONTAS CENTROTEMPORAIS

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Luiza Constante Rosado

- Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina -

Maria Joana Marques Pires de Campos

Março de 2010

Agradecimentos

À Professora Doutora Luiza Rosado, pela orientação, disponibilidade e interesse que sempre demonstrou ao longo destes meses de trabalho.

Aos meus pais, por terem tornado tudo isto possível, pelo apoio incondicional e inesgotável e por todas as privações que fizeram por mim.

Ao meu irmão, por ser a minha força quando tudo parecia correr mal.

Ao meu namorado, pela paciência e por não ter desistido nos momentos mais difíceis.

Aos meus colegas e amigos, que partilharam comigo os melhores e os piores momentos desta longa caminhada, pela motivação e força que me deram e por fazerem parte das memórias que levarei comigo.

A todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

Resumo

A Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais é a síndrome epiléptica mais frequente na infância. A *International League Against Epilepsy* qualifica esta doença como uma Epilepsia Benigna Focal Idiopática, relacionada com a idade.

É uma síndrome caracterizada por crises parciais simples, breves e com manifestações motoras e somatossensoriais, que ocorrem frequentemente associadas ao sono. Surge tipicamente entre os 3 e os 13 anos e a sua remissão ocorre habitualmente antes dos 16 anos, pelo que é considerada uma epilepsia benigna. Após a realização de diversos estudos sobre a influência da predisposição genética nesta doença, actualmente aceita-se que segue um modo de herança autossómica dominante com penetrância incompleta. O electroencefalograma inter-crítico é típico, mostrando pontas centrotemporais de alta voltagem, seguidas por ondas lentas. O tratamento nem sempre é necessário, dada a benignidade da doença e, quando utilizado, o controlo das crises é fácil apenas com um fármaco.

O diagnóstico precoce e correcto é importante, pois permite que o médico ofereça à criança e aos seus pais um plano adequado e uma explicação

cuidada, que poderão evitar os sentimentos de apreensão e angústia normalmente associados a um diagnóstico de epilepsia.

O termo “benigno” aplica-se bem a esta síndrome, uma vez que a regra é a remissão das crises durante a adolescência. Há, contudo, uma pequena percentagem de casos em que a evolução é atípica e “não tão benigna”. Estudos recentes têm sugerido a possibilidade de haver prejuízo do perfil psicológico, psiquiátrico e das capacidades cognitivas em crianças com esta síndrome. É um tema bastante controverso, que necessita de mais estudos de investigação. Assim, tendo em conta os resultados de estudos recentes sobre esta temática, são aqui expostas as opiniões de diversos autores.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais; Epilepsia Rolândica; Epilepsia Focal Idiopática; alterações cognitivas; EEG.

Abstract

Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes is the most common epilepsy syndrome in childhood. The *International League against Epilepsy* classifies this disease as a benign idiopathic focal epilepsy, age related.

It is a syndrome characterized by simple partial seizures, brief with motor and somatosensory symptoms, which occur often related to sleep. It appears between 3 and 13 years old and its remission usually occurs before 16. It is considered a benign disease. After several studies about the influence of genetic predisposition in the disease, it is accepted that it follows a mode of autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance.

The interictal electroencephalogram is typical, and it shows high voltage spikes, usually followed by slow waves. Treatment is not always necessary, given the benign nature of the disease and, when used, seizure control is easy with just one drug.

Early and correct diagnosis is important because it allows the physician to provide to the children and to their parents a proper plan and a careful explanation, which can avoid the feelings of apprehension and anxiety normally associated with the diagnosis of epilepsy.

The term “benign” applies well to this syndrome once the rule is the remission of seizures during adolescence. There are, however, a small percentage of cases in which the development is atypical and “not so benign”. Recent studies have suggested the possibility of loss of the psychological, psychiatric and cognitive abilities in children with this syndrome. It is a very controversial issue and needs more research studies. Thus, taking the results of the recent studies into account, here are exposed the views and opinions of several researchers.

KEY-WORDS: Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes; Rolandic Epilepsy; Idiopathic Focal Epilepsy; cognitive disorders; EEG.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xiii
Lista de siglas	xv
1 - Introdução	17
1.1 - Objectivos	19
1.2 - Material e Métodos	20
2 - Epilepsias Focais Idiopáticas	23
2.1 - Definição	23
2.2 - Síndromes das Epilepsias Focais Idiopáticas	24
2.3 - Epidemiologia	25
2.4 - Descrição Sumária	25
3 - Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais	27
3.1 - Definição	27
3.2 - Breve Resenha Histórica	28
3.3 - Etiologia e genética	29
3.4 - Contexto clínico	31
3.4.1 - Epidemiologia	31
3.4.2 - História natural	32
3.4.3 - Sexo	32

3.4.4 - Idade ao diagnóstico	33
3.4.5 - Raça	33
3.5 - Quadro clínico	33
3.5.1 - Frequência e duração das crises	33
3.5.2 - Apresentação das convulsões	34
3.5.3 - <i>Status epilepticus</i>	36
3.5.4 - Outras manifestações clínicas	37
3.5.5 - Cronodependência	37
3.5.6 - Exame físico	37
3.6 - Diagnóstico	37
3.7 - Exames complementares de diagnóstico	38
3.7.1 - EEG	38
3.7.1.1 - EEG na crise	38
3.7.1.2 - EEG inter-crítico	39
3.7.2 - Outros Exames Complementares de Diagnóstico	43
3.8 - Diagnóstico e Nosologia Diferencial	44
3.9 - Tratamento	48
3.10 - Prognóstico	54
3.11 - Perfil psicológico, psiquiátrico e disfunção cognitiva	55
3.12 - Qualidade de vida de crianças com EBIPC	59
4 - Conclusão e Perspectivas Futuras	61
Referências	65

Índice de figuras

Figura 3.1 - ♀, 8 anos, com pontas centro-temporais no hemisfério esquerdo (inversão de fase no eléctrodo T3).42

Figura 3.2 - ♂, 9 anos, com pontas centro-temporais no hemisfério direito (inversão de fase no eléctrodo C4).42

Figura 3.3 - ♂, 8 anos, com pontas centro-temporais no hemisfério direito (inversão de fase em C4 e difusão para área mesotemporal - T4). ...43

Índice de tabelas

Tabela 3.1 - Comparação de características clínicas e electroencefalográficas de três epilepsias focais idiopáticas da infância.....47

Tabela 3.2 - Principais fármacos usados na EBIPC, doses utilizadas e efeitos colaterais apontados no RCM.53

Lista de siglas

μV: Microvolt

AE: Anti-Epiléptico(s)

CBZ: Carbamazepina

EBIPC: Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais

EEG: Electroencefalograma

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico

ILAE: *International League Against Epilepsy*

MEG: Magnetoencefalograma

mg/kg/dia: Miligrama por Quilograma por Dia

OMS: Organização Mundial de Saúde

QI: Quociente de Inteligência

RCM: Resumo das Características do Medicamento

REM: *Rapid Eye Movement*

RM: Ressonância Magnética

DAH: Défice de Atenção e Hiperactividade

SNC: Sistema Nervoso Central

TC: Tomografia Computorizada

VLP: Valproato de sódio

Capítulo 1

Introdução

A epilepsia – derivada do termo grego epilambanein – *επιληψία* –, que significa “agarrar” ou “atacar” – foi inicialmente descrita num tratado na Babilónia, descoberto no sul da Turquia. A doença foi posteriormente reconhecida em textos médicos chineses, entre os anos 770 e 221 AC. Cerca do ano 440 AC, Hipócrates denominou a epilepsia de “doença sagrada”, embora diversas culturas a tenham encarado como uma doença demoníaca, em que as pessoas afectadas eram consideradas “escolhidas” ou “possuídas”. Apenas em 1875, o neurologista inglês John Hughlings Jackson associou uma crise epiléptica a um distúrbio eléctrico do cérebro.

A inovação tecnológica do século XX permitiu o uso corrente do vídeo-EEG e de exames de neuroimagem, indispensáveis na visualização de lesões cerebrais responsáveis por crises epilépticas e no seu tratamento cirúrgico (1).

Personalidades famosas como Dostoievsky, Molière, Charles Dickens, o filósofo Sócrates, o pintor Van Gogh, entre muitos outros rostos conhecidos, viveram com esta doença (2).

Cerca de 50 milhões de pessoas têm epilepsia, com uma incidência anual nos países desenvolvidos de 50 a 70 casos por 100 000 habitantes (3). Nos países em desenvolvimento, a incidência de epilepsia é muito superior à dos países desenvolvidos, devido ao maior risco de exposição a condições que podem provocar danos cerebrais irreversíveis, tais como deficiente apoio obstétrico, cuidados de saúde primários precários, maior risco de acidentes e maior incidência de infecções do SNC.

A incidência de epilepsia varia significativamente com a idade, com uma proporção mais elevada na infância, níveis mais baixos na idade adulta e um segundo pico na população com idade superior a 65 anos. Uma das especificidades do grupo etário mais jovem é a extrema sensibilidade do cérebro das crianças às crises epiléticas (3).

A Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais (EBIPC) é a síndrome epilética mais comum na infância, pelo que tem um grande impacto na saúde pública e ocorre numa faixa etária importante para o desenvolvimento bio-psico-social de cada pessoa. Com o intuito de afastar os preconceitos e mitos que frequentemente estão associados ao diagnóstico de epilepsia e de mudar mentalidades na comunidade, decidiu-se abordar a EBIPC neste trabalho.

Uma crise epilética é a manifestação clínica de uma descarga anormal e excessiva de um conjunto de neurónios corticais e traduz-se por um grande leque de sinais e sintomas, que podem ser objectivos, subjectivos ou ambos. A sua apresentação depende da localização do foco inicial no cérebro, padrões de propagação, maturidade cerebral, ciclos do sono, medicação, entre outros

factores. As crises podem afectar as funções sensoriais, motoras ou autónomas; a consciência; o estado emocional; a memória; a cognição ou até o comportamento.

A versão original da classificação correntemente usada da *International League Against Epilepsy* (ILAE) foi elaborada em 1981, baseada em manifestações clínicas e electroencefalográficas, tendo sofrido alterações até aos dias de hoje. Esta é uma actualização da antiga classificação proposta por Gastaut em 1970 e da classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (3). A ILAE classifica as epilepsias em dois grandes grupos. O primeiro separa as epilepsias generalizadas (as primeiras manifestações clínicas e electroencefalográficas indicam envolvimento inicial de ambos os hemisférios ou de todo o córtex cerebral) de epilepsias focais (as primeiras manifestações clínicas e electroencefalográficas indicam activação inicial de uma rede de neurónios limitada a uma zona restrita de um hemisfério cerebral – foco epileptogénico); enquanto que o segundo distingue epilepsias idiopáticas (provavelmente têm origem genética, sem lesão estrutural cerebral associada ou outros sinais e sintomas neurológicos) de epilepsias sintomáticas (resultam de uma ou mais lesões estruturais cerebrais identificáveis). As epilepsias criptogénicas são epilepsias provavelmente sintomáticas, mas sem uma lesão cerebral detectável. No final da classificação, atribui-se uma síndrome ao tipo de epilepsia em questão (3).

1.1 - Objectivos

O presente trabalho tem como objectivo principal dar a conhecer a EBIPC através de uma descrição completa da doença e enfatizando os seus aspectos

mais recentes. Para tal, propõe-se desenvolver uma revisão teórica actualizada e geral desta síndrome, com a sua inclusão no grupo das epilepsias focais idiopáticas e descrição da etiologia, fisiopatologia, contexto histórico, contexto e manifestações clínicas, electroencefalografia, tratamento e prognóstico. Dá-se relevo, ainda, à discussão de um tema actualmente controverso sobre a evolução totalmente benigna ou não do perfil psicológico, psiquiátrico e de disfunção cognitiva das crianças com EBIPC, contrastando-se opiniões divergentes e convergentes de vários autores sobre esta temática.

Com esta dissertação, pretende-se que todos aqueles que lidam com esta doença, em áreas como a Pediatria, a Medicina Familiar, a Medicina Interna, entre outras, tenham um acesso mais rápido e completo a informação actualizada, para que possam proporcionar aos seus doentes a melhor qualidade de vida possível. Além disso, deseja-se que este trabalho possa ser útil como ponto de partida para futuros trabalhos de investigação.

Academicamente, pretende-se adquirir conhecimentos mais aprofundados sobre o tema e aperfeiçoar capacidades e habilidades no domínio da pesquisa de informação e da construção de trabalhos deste estilo.

1.2 - Material e Métodos

A pesquisa de artigos científicos realizou-se entre 2 de Março de 2009 e 9 de Fevereiro de 2010, utilizando-se os motores de busca PubMed/MEDLINE, e-medicine e ScienceDirect e os sites da OMS e da ILAE.

As palavras-chave utilizadas foram: Epilepsy, Rolandic Epilepsy, Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes, Benign Childhood Epilepsy, Idiopathic Focal Epilepsy, Epileptic Syndromes.

Procedeu-se à selecção dos artigos mais pertinentes e actuais, em língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa e com data de publicação entre 2000 e 2010. Recorreu-se, ainda, a artigos referenciados nos artigos originalmente escolhidos. Foram incluídos: artigos de revisão, estudos prospectivos, meta-análises e ensaios clínicos.

Utilizaram-se alguns livros considerados de referência em Neurologia Pediátrica, subordinados ao tema em questão (5) (6) (7) (8).

Capítulo 2

Epilepsias Focais Idiopáticas

2.1 - Definição

As Epilepsias Focais Idiopáticas constituem um dos grupos mais importantes de epilepsias infantis. Este abrange um grande conjunto de síndromes caracterizadas por crises com origem focal, sem uma anomalia cerebral detectável e para as quais um mecanismo funcional geneticamente determinado para a epilepsia e para as características do EEG é actualmente aceite (5).

O conceito de benignidade normalmente atribuído a este grupo de epilepsias refere-se à ausência de défice neurológico ou cognitivo, ausência de alterações neurológicas nos exames de imagem e à sua tendência a remitir de forma espontânea durante a adolescência (9). A ILAE define uma síndrome epiléptica benigna como *“síndrome caracterizada por crises epilépticas que são facilmente tratadas ou não necessitam de tratamento e remitem sem sequelas”* (8).

2.2 - Síndromes das Epilepsias Focais Idiopáticas

Durante vários anos, pensou-se que as crises focais eram sempre causadas por lesões focais cerebrais. O reconhecimento da ocorrência comum de crises deste tipo não associadas a uma lesão cerebral demonstrável representou um enorme progresso no conhecimento da epilepsia. A primeira síndrome a ser definida como tal foi a EBIPC.

Em 1989, a ILAE reconheceu três síndromes idiopáticas relacionadas com a localização (focais) e com a idade, mantendo esta classificação até aos dias de hoje:

- **Epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais;**
- Epilepsia da infância com paroxismos occipitais;
- Epilepsia primária da leitura.

Apesar de estarem descritos casos de crises epilépticas pertencentes a outras síndromes que, pela sua origem genética, são propostas a pertencerem ao grupo de Epilepsias Idiopáticas, a situação nosológica de muitas delas não está esclarecida. Além disso, a determinação da origem topográfica é muitas vezes incerta, uma vez que a localização exacta no EEG da origem das crises e da área envolvida pela descarga não está provada (5). Dada a incerteza da sua classificação, são apresentadas apenas as Epilepsias Idiopáticas consideradas pela ILAE.

2.3 - Epidemiologia

As Epilepsias Focais Idiopáticas representam cerca de 18,3% a 20,5% das epilepsias infantis (9). Têm uma base genética e afectam crianças de todas as raças e de ambos os sexos.

2.4 - Descrição Sumária

Estas síndromes partilham características clínicas e electroencefalográficas.

Os sintomas de crises focais podem ser de vários tipos, incluindo sintomas motores, sensoriais, cognitivos e afectivos.

Na classificação da ILAE de 1989, as “crises parciais complexas” incluem compromisso da consciência com alteração do conhecimento e consequente falta de interacção com o ambiente e as “crises parciais simples” são aquelas em que a consciência se mantém intacta. Qualquer descarga localizada pode propagar-se a estruturas vizinhas, sendo este fenómeno relativamente frequente. Esta generalização pode ocorrer tão rapidamente que as manifestações do foco inicial da crise muitas vezes não são aparentes, apesar do paciente poder sentir uma breve sensação autónoma ou sensorial. Em alternativa, a descarga parcial pode ocorrer numa área “silenciosa” do cérebro e nem o paciente detectar qualquer manifestação. Este tipo de crises denomina-se “crises secundariamente generalizadas” (5).

As crises são pouco frequentes e estão normalmente relacionadas com o sono. A regra é a sua remissão espontânea durante a adolescência e, salvo casos especiais, não estão associadas a alterações cognitivas ou distúrbios neurológicos.

O EEG é o teste de diagnóstico mais sensível, recorrendo-se frequentemente à sua realização durante o sono. As alterações electroencefalográficas caracterizam-se essencialmente por pontas de grande amplitude que surgem, frequentemente, em salvas, numa localização específica e de origem focal. A actividade paroxística é influenciada pelo sono, sendo mais exuberante durante o sono não REM (5). Não se detecta alterações neurológicas nos exames de imagem.

A resposta ao tratamento é elevada, apesar deste não estar indicado em todos os casos.

As epilepsias focais benignas partilham sintomas e registos electroencefalográficos com outras síndromes da infância que não são tão benignas, como a Síndrome de Landau-Kleffner , a Síndrome de ponta-ondas contínuas durante o sono lento e a Epilepsia Parcial Benigna Atípica. Alguns autores assumem que há transições entre as epilepsias focais benignas e estas síndromes, sendo dois fins possíveis para um mesmo quadro. Estão provavelmente relacionadas geneticamente, com alterações funcionais na maturação cerebral relacionadas com a idade (5) (10).

Capítulo 3

Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais

3.1 - Definição

A ILAE classifica esta síndrome como idiopática e relacionada com a idade e localização, com uma combinação de características clínicas e electroencefalográficas típicas, necessárias para o diagnóstico.

“É uma síndrome caracterizada por crises parciais simples, breves e hemifaciais motoras com sintomas somatossensoriais associados, que têm a tendência para evoluir para crises tónico-clónicas generalizadas. Todos estes tipos de crises estão frequentemente associados ao sono. O seu início ocorre entre os 3 e 13 anos (atingindo o pico aos 9, 10 anos) e a remissão surge cerca dos 15, 16 anos. Há uma predisposição genética e um predomínio do sexo masculino. O EEG típico mostra pontas centrotemporais de alta voltagem, habitualmente seguidas por ondas lentas, que são activadas pelo sono e tendem a propagar-se de um lado para o outro.” (11)

A EBIPC também é conhecida por “crises sylvianas” (Lombroso, 1967), “epilepsia benigna centrotemporal”, “epilepsia benigna rolândica”, “epilepsia benigna parcial da infância” (Aicardi, 1983) (12) (5).

3.2 - Breve Resenha Histórica

Esta síndrome foi descrita na década de 1950, graças a um árduo trabalho conjunto de electroencefalógrafos e clínicos.

Um padrão específico de EEG com ondas migratórias originadas na área rolândica (centrotemporal) foi descrito por Gastaut em 1952, designando-as de “pré-rolândicas” e por Gibbs e Gibbs em 1954 com o conceito de “mesotemporal”.

Em 1958, Nayrac e Beaussart publicaram a primeira descrição precisa da associação entre características clínicas e registos do EEG, que despoletou uma série de novas publicações nos anos 1960 e 1970.

Em 1960, Gibbs e Gibbs correlacionaram este tipo de registo electroencefalográfico com uma forma comum de epilepsia focal da infância, caracterizada por sintomas ictais hemifaciais e orofaríngeos e um prognóstico favorável.

Em 1967, Lombroso propôs o termo “crises sylvianas”, tendo em conta a localização dos eventos ictais.

No mesmo ano, Loiseau e colegas apresentaram um estudo composto por 122 crianças com “uma forma particular de epilepsia da infância”, enfatizando o seu carácter benigno e as suas características clínicas e electroencefalográficas.

Diversos estudos de investigação confirmaram o bom prognóstico da doença: Beaussart, 1972; Lerman e Kivity, 1975; Beaussart e Faou, 1978; Loiseau et al, 1988.

Várias formas de evolução atípica e não tão benigna foram relatadas em alguns pacientes com este tipo de epilepsia: Aicardi e Chevrie, 1982; Fejerman e Di Blasi, 1987; Fejerman, 1996; Fejerman et al, 2000; Hahn et al, 2001; Fejerman, 2002.

Após várias propostas de nomes como “Epilepsia mesotemporal”, “Epilepsia com foco paroxístico rolândico”, “Epilepsia benigna da infância com foco rolândico” ou “Crises sylvianas”, em 1989 a ILAE adoptou o termo “Epilepsia Benigna da Infância com pontas Centrotemporais”, mantendo-o até hoje (13) (14) (15).

3.3 - Etiologia e genética

A EBIPC é um tipo de epilepsia benigna idiopática, implicando este termo a ausência de lesão cerebral e uma propensão genética para a ocorrência de crises.

Alguns pacientes apresentam uma história familiar importante de EBIPC ou de pontas centrotemporais registadas no EEG, variando a sua frequência entre 9% e 59% (12).

As pontas centrotemporais, a característica electroencefalográfica da EBIPC, encontram-se em aproximadamente 4% da população infantil. Destas, apenas 12% apresentam crises epilépticas (12).

Em 1964, Bray e Wiser propuseram que as pontas-ondas centrotemporais cumpriam um modo de herança autossômica dominante com penetrância incompleta (16). O rigor do seu estudo foi questionado e em 1975 Heijbel et al aplicaram critérios mais estritos, testando esta hipótese em famílias de 19 crianças (17). Dos irmãos destas crianças, em 32 EEG registados em vigília e sono, foram encontrados 11 (34%) com “descargas rolândicas”. Com estes resultados, estes autores corroboraram a hipótese anunciada por Bray e Wiser de que o modo de herança autossômica dominante com penetrância incompleta está subjacente à actividade electroencefalográfica de pontas-ondas centrotemporais e não à epilepsia.

Recentemente, um estudo efectuado na Colômbia (18), teve como objectivo testar a hipótese de a herança ser autossômica dominante nos casos de pontas-ondas centrotemporais. Para tal, registaram-se EEG com privação de sono de irmãos de crianças afectadas, com idades entre 4 e 16 anos. Onze em 23 registos demonstraram pontas centrotemporais. Estes resultados são consistentes com a teoria defendida, apoiando o modo de herança autossômico dominante com penetrância incompleta e excluindo o autossômico recessivo e o ligado ao X.

Uma criança que apresente a alteração electroencefalográfica típica pode desenvolver crises epilépticas ou não. Deduz-se, assim, que a EBIPC tem uma origem multifactorial, que depende de uma variedade de factores hereditários e ambientais (12). Em 2006, Vadlamudi et al (19) desenvolveram um estudo por acreditarem que a influência genética na doença era menor que o defendido até aí. Para tal, reuniram informação genética de uma população de gémeos da

Dinamarca, Estados Unidos, Noruega e Austrália. Ao notarem uma ausência de concordância entre os gémeos, concluíram que os factores não hereditários têm mais importância do que se pensava.

Num estudo de Neubauer et al (20) demonstrou-se uma ligação entre a EBIPC e uma região do cromossoma 15q14. Os autores concluíram que, tanto o gene da subunidade 7 alfa do receptor da acetilcolina (ali localizado), como outro gene próximo estão implicados nas famílias com EBIPC. Surpreendentemente, relatou-se que a mesma área cromossómica está associada ao fenótipo de famílias com défice auditivo neurogénico, assim como em famílias com epilepsia mioclónica juvenil.

Reese et al, Whitehouse et al and Neubauer et al excluíram o envolvimento dos cromossomas 6p21, 20q13 e 8q24 e do sítio do X frágil (21).

3.4 - Contexto clínico

3.4.1 - Epidemiologia

Na infância, a EBIPC é a síndrome epiléptica mais frequente, contribuindo com cerca de 24% de todos os ataques epilépticos em crianças com idade entre 5 e 14 anos. Estima-se, ainda, que a sua incidência está entre 7,1 e 21 por 100 000 crianças. Este valor pode estar subestimado, uma vez que, como as crises nocturnas são frequentes e as manifestações clínicas são muitas vezes subtis, podem passar despercebidas (13).

A prevalência de crises epilépticas é muito superior entre familiares de crianças com EBIPC.

Em centros especializados em epilepsia, estima-se que a EBIPC represente 62% a 67% das Epilepsias Focais Idiopáticas (5).

3.4.2 - História natural

A EBIPC ocorre, habitualmente, em crianças aparentemente sãs, sem história de doença neurológica pré-existente ou alterações neurológicas anteriores. Considera-se que quaisquer alterações estruturais encontradas em exames de neuroimagem são coincidência, não devendo excluir o diagnóstico desta síndrome.

Há história de convulsões febris simples antes das crises rolândicas em cerca de 10% a 20% dos casos (6).

3.4.3 - Sexo

Apesar de, em 1998, Kramer ter defendido que não há diferença na incidência entre os dois sexos (22), actualmente considera-se que a EBIPC ocorre mais frequentemente no sexo masculino, com uma relação entre os dois sexos de 3:2 (12).

Num estudo epidemiológico realizado por Travé em 2008 (9), em que se reviram de forma retrospectiva 56 histórias clínicas de crianças espanholas com EBIPC, encontrou-se uma relação entre ambos os sexos de 3:2. Este resultado é concordante com o conhecimento actual.

3.4.4 - Idade ao diagnóstico

A EBIPC é uma epilepsia relacionada com a idade, sendo típica da infância. Habitualmente surge entre os 2 e 13 anos, mais frequentemente entre os 4 e 11 anos e com um pico na incidência entre os 5 e 9 anos (12).

Num estudo epidemiológico recente, em que se estudaram de forma retrospectiva as histórias clínicas de 56 crianças espanholas com EBIPC (9), as idades por ocasião do diagnóstico oscilaram entre os 2,9 e 13,8 anos e seguiam uma curva de distribuição normal com um pico máximo no intervalo de idade entre 7 e 8 anos. Em 62,5% dos casos, a doença foi diagnosticada em idade escolar.

3.4.5 - Raça

Não foram observadas diferenças consistentes entre raças e grupos étnicos diferentes.

3.5 - Quadro clínico

3.5.1 - Frequência e duração das crises

A frequência das crises varia muito, desde uma única crise durante todo o período de doença, até múltiplas crises durante o dia. No entanto, considera-se que a frequência das crises é baixa.

Num estudo clássico de acompanhamento de 100 crianças com EBIPC, desenhado por Lerman e Kivity em 1975, 13% das crianças tiveram apenas uma crise, 66% tiveram crises não frequentes (crises com intervalo superior a 2

meses) e 21% tiveram crises frequentes (crises com intervalo inferior a 2 meses) (23).

Num estudo retrospectivo mais recente de 50 crianças chinesas (24), 16% apresentaram uma crise única, 76% crises não frequentes e 8% crises frequentes.

A evolução da doença caracteriza-se por uma diminuição progressiva do número de crises, mesmo se não tratada (7).

O número de crises é substancialmente maior durante o sono e o momento de acordar (7). Num estudo retrospectivo espanhol (9), 80,4% das crianças com EBIPC apresentaram crises exclusivamente durante o sono ou o acordar, 16,1% em vigília e 3,6% de forma indistinta.

As crises são breves, usualmente com duração inferior a 1 a 2 minutos. Podem ser mais longas se evoluírem para crises generalizadas tónico-clónicas ou *status epilepticus*, porém esta situação é pouco frequente. No estudo espanhol supracitado (9), a duração média das crises foi de 2,8 minutos e em 73,2% dos casos a crise foi inferior a 5 minutos.

3.5.2 - Apresentação das convulsões

A grande maioria das crises reflecte a origem do foco epileptogénico no giro pré e pós-central na região suprasylviana, com sintomas motores, sensoriais e autónomos na face, boca e orofaringe. Assim, as crises costumam manifestar-se por (6):

- alterações sensoriais e motoras faciais unilaterais (30% das crianças);
- manifestações orofaríngeas (53% das crianças);

- arrastamento da fala (40% das crianças);
- hipersalivação (30%).

As crises hemifaciais motoras consistem em contracções clónicas súbitas e contínuas, habitualmente no lábio inferior, que duram desde poucos segundos a um minuto. Embora seja pouco frequente, esta actividade clónica pode abranger toda a hemiface e estender-se até ao membro superior ipsilateral. Pode, também, acompanhar-se de um desvio da boca ipsilateral. As manifestações sensoriais traduzem-se, mais frequentemente, por uma sensação de dormência no canto da boca. Este tipo de crises pode estar associado a uma incapacidade de falar e a hipersalivação.

As crises orofaríngeas consistem em sensações de dormência, congelamento e parestesias e sintomas motores unilaterais nas estruturas da boca (língua, dentes, gengivas) e na faringe e laringe. Podem manifestar-se por: sons guturais, movimentos involuntários da boca, contracção e desvio da mandíbula, sensação de sufoco e hipersalivação.

O arrastamento da fala, segundo Panayiotopulos, é uma forma de disartria (distúrbio da articulação das palavras), descartando a ocorrência de alterações corticais. Outros autores encaram-no como uma forma de afemia (implica afasia motora) ou afonia (implica uma incapacidade de emitir sons por disfunção laríngea) (8). A criança tem consciência do que quer dizer, mas é incapaz de pronunciar uma palavra inteligível, pelo que tenta comunicar de outras formas, como por gestos.

A hipersalivação é frequente e está habitualmente associada a manifestações orofaríngeas e hemifaciais.

Em mais de metade dos casos, a consciência é mantida e os pacientes guardam recordações das crises, descrevendo-as tal como se as estivessem a reviver. No entanto, a generalização secundária da crise é relativamente frequente e ocorre maioritariamente durante o sono, sendo a EBIPC considerada mesmo uma das principais causas de crises tónico-clónicas durante o sono na infância.

Em casos raros, podem ocorrer manifestações atípicas, tais como dor abdominal, vertigem e perda do tono muscular (7). Cada criança apresenta, habitualmente, um tipo específico de crise, mas 20 a 25% experimentam vários tipos de crises diferentes (4).

3.5.3 - *Status epilepticus*

Segundo a ILAE, *status epilepticus* é “*uma crise que não exhibe controlo dos sinais clínicos após a duração habitual das crises do mesmo tipo na maioria dos pacientes ou crises recorrentes sem recuperação interictal da função do SNC.*” (25)

O estado de mal epilético é raro na EBIPC e, quando ocorre, surge sob a forma de estado de mal epilético motor focal ou estado de mal epilético hemiconvulsivo. O estado de mal epilético generalizado é excepcionalmente raro nesta síndrome.

3.5.4 - Outras manifestações clínicas

Foi sugerida uma possível associação entre enxaqueca e EBIPC. Alguns estudos (26) referem uma prevalência de 60% de casos de enxaqueca em crianças com esta síndrome, no mundo ocidental. Contudo, outros autores (5) defendem que a sua frequência é comparável à da população em geral, negando essa relação. Esta área carece de novos estudos.

3.5.5 - Cronodependência

A relação das crises epiléticas na EBIPC com o sono é inquestionável. Em mais de metade dos casos, as crises ocorrem durante o sono, em apenas 5% a 25% ocorrem durante a vigília e o restante durante os dois estados. Cerca de 25% das crises noturnas ocorrem a meio do sono, 20% durante o adormecimento e 35% durante o acordar ou nas duas horas antes de acordar (5).

Durante o dia, as crises parecem ser mais frequentes em momentos de descanso ou quando as crianças estão menos activas e aborrecidas, como por exemplo durante viagens automobilísticas (5).

3.5.6 - Exame físico

O exame físico habitualmente não revela quaisquer alterações.

3.6 - Diagnóstico

O diagnóstico de EBIPC é fácil quando se pensa nele.

Loiseau e Duché definiram cinco critérios para o diagnóstico de EBIPC (27):

- idade de início das crises entre 2 e 13 anos;
- ausência de défice neurológico ou intelectual antes do início da doença;
- crises parciais com manifestações motoras, frequentemente associadas a sintomas somatossensoriais ou precipitadas pelo sono;
- foco das crises localizado na área centrotemporal com uma actividade de base normal no EEG inter-crítico;
- remissão espontânea durante a adolescência.

3.7 - Exames complementares de diagnóstico

Caracteristicamente, todos os exames complementares de diagnóstico são normais, à excepção do EEG.

O estudo de eleição para confirmar o diagnóstico clínico é o EEG com prova de sono.

Se uma criança apresenta uma história clínica e achados no EEG compatíveis com EBIPC e um exame neurológico sem alterações, não está indicada a realização de mais exames complementares.

3.7.1 - EEG

3.7.1.1 - EEG na crise

Há poucos EEG registados durante uma crise na EBIPC, sendo obtidos quase sempre quando a criança acorda, após uma noite inteira de registo através de vídeo-EEG.

Antes do início da descarga ictal notam-se pontas centrotemporais escassas. Com a descarga focal, surgem ondas lentas unilaterais intercaladas

com pontas e ritmos rápidos localizados nas regiões centrais, do lado contralateral às manifestações clínicas. As crises generalizadas que foram registadas têm um foco semelhante com generalização secundária (5) (8).

3.7.1.2 - EEG inter-crítico

Este registo raramente é normal, sendo as alterações no EEG inter-crítico uma característica importante da síndrome.

O EEG inter-crítico mostra uma actividade de base normal, com pontas centrotemporais (rolândicas) típicas. Estas consistem em complexos de ondas abruptas de grande amplitude (100-300 μ V), localizados nos eléctrodos C3 e C4 (sistema 10/20) e C5 e C6 (a meio entre centrais e mesotemporais no sistema 10/10). Podem ser unilaterais ou bilaterais, síncronos ou assíncronos. São abundantes (4 – 20/min) e ocorrem frequentemente em salvas. As pontas são, quase sempre, seguidas de uma onda lenta (5) (8).

Raramente, crianças com EBIPC têm um EEG inter-crítico normal: as pontas podem ser quase imperceptíveis ou surgirem apenas durante o sono (3-35%) (6). Pode igualmente ocorrer uma lentificação moderada do ritmo de base, como efeito pós-ictal, como reflexo do tratamento anti-epiléptico (AE) ou nos casos que surgem com pontas centrotemporais abundantes.

Actualmente, considera-se que não há relação entre a frequência, extensão e persistência da alteração electroencefalográfica e severidade das manifestações clínicas e prognóstico.

O padrão de distribuição das pontas centrotemporais foi estudado por técnicas computadorizadas de EEG com dipolo simples ou múltiplos dipolos.

Tipicamente, as pontas centrotemporais têm um dipolo horizontal com electronegatividade máxima na região centrotemporal e electropositividade na região frontal. Isto sugere que o local de origem das pontas é na região rolândica inferior, onde o potencial é zero – entre a positividade frontal e a negatividade centrotemporal. Esta zona está intimamente relacionada com a ocorrência de manifestações orofaríngeas (5) (8).

Descargas rolândicas com a mesma área de dipolo podem ser vistas em crianças sem crises ou em crianças que não têm epilepsia rolândica benigna típica.

As pontas da EBIPC podem-se localizar em outras áreas, além das áreas centrotemporais típicas no hemisfério contralateral às crises: áreas occipital, parietal, frontal e da linha média.

Crianças mais jovens, principalmente com idade inferior a 5 anos, apresentam, por vezes, as alterações electroencefalográficas em regiões mais posteriores, como a zona occipital ou temporal posterior, que com a maturação cerebral podem migrar para ou ocorrer simultaneamente com pontas centrotemporais (21).

Legarda et al (28), relacionaram a distribuição das pontas-ondas interictais em 33 pacientes com EBIPC, usando eléctrodos colocados sobre o córtex perisylviano, com as suas manifestações clínicas. Obtiveram dois grupos: 23 pacientes mostraram um foco na zona inferior da região central (C5/C6) e 10 na zona superior da região central (C3/C4). Os sintomas demonstrados durante as crises corresponderam à localização do foco epiléptico, reflectindo a distribuição funcional do *homunculus*. Assim, os focos da zona inferior

estiveram associados a manifestações orofaríngeas e os da zona superior a manifestações envolvendo a mão.

A actividade paroxística pode desaparecer e reaparecer subitamente ou mudar de um lado para o outro. Esta aumenta significativamente em frequência durante o descanso e o sono. Segundo Panayiotopoulos (6), a ocorrência de pontas centrotemporais aumenta até 5 vezes durante os estágios I a IV do sono não REM, sem alterações da organização do sono. Durante o sono não REM, aumenta a amplitude das pontas-ondas e tendem a espalhar-se no mesmo hemisfério cerebral ou até para o contralateral, diminuindo durante o sono REM. A foto-estimulação e/ou hiperventilação não influenciam significativamente.

A ausência de actividade paroxística em um ou mais traçados electroencefalográficos não exclui o diagnóstico de EBIPC; porém, a sua ausência constante em EEG repetidos, incluindo registos durante o sono, é muito raro e deve colocar em dúvida este diagnóstico.

Seguidamente, mostra-se o registo de alguns EEG efectuados no Centro Hospitalar Cova da Beira, Hospital Pêro da Covilhã, de crianças com EBIPC com idades entre os 8 e 9 anos.

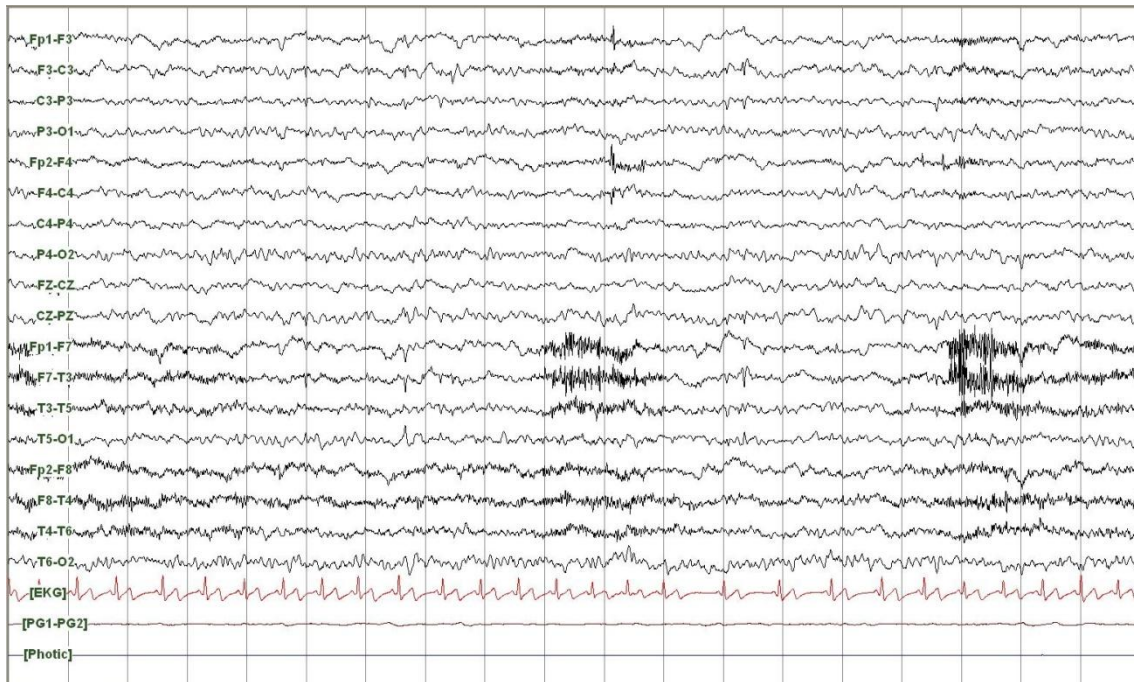


Figura 3.1 - ♀, 8 anos, com pontas centro-temporais no hemisfério esquerdo (inversão de fase no eléctrodo T3).

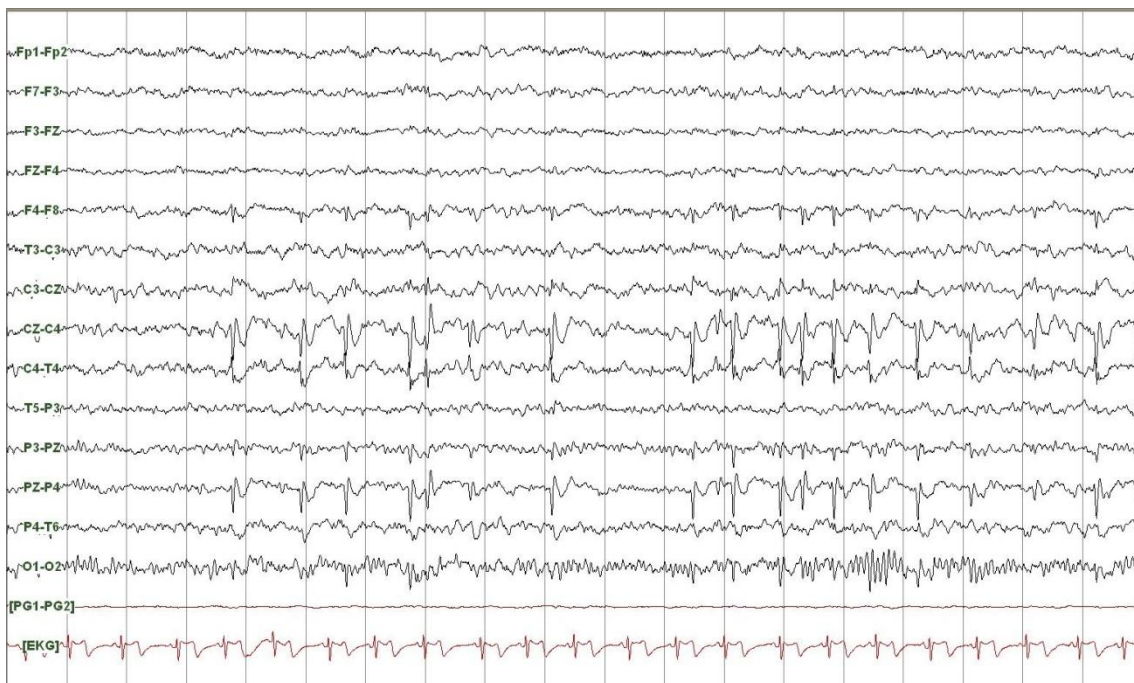


Figura 3.2 - ♂, 9 anos, com pontas centro-temporais no hemisfério direito (inversão de fase no eléctrodo C4).

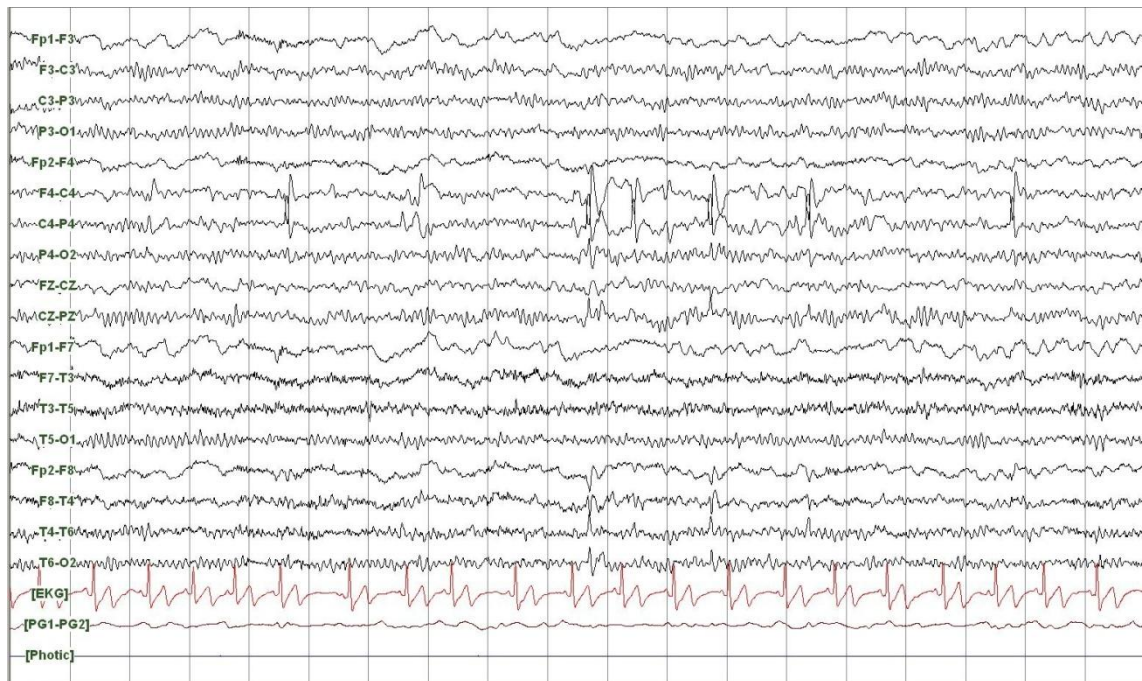


Figura 3.3 - ♂, 8 anos, com pontas centro-temporais no hemisfério direito (inversão de fase em C4 e difusão para área mesotemporal - T4).

3.7.2 - Outros Exames Complementares de Diagnóstico

Continuam a ser pedidos, mais frequentemente que o desejado, exames de neuroimagem, como TC ou RM; no entanto, não são úteis para o diagnóstico por serem usualmente normais, reflectindo a natureza idiopática desta síndrome.

A realização de RM só está indicada nos casos de manifestações clínicas atípicas ou alterações neurológicas ao exame físico ou no EEG.

Em 2007, Boxerman et al (29) realizaram o primeiro estudo controlado que testou a hipótese de a EBIPC apresentar um excesso de alterações na RM craniana de rotina, comparando com um grupo controle. Alguns achados consistiram em alterações do parênquima, lesões focais e achados casuais, tais como dilatação ventricular, espaços perivasculares dilatados, sinal

hiperintenso não específico na substância branca, malformações de Arnold-Chiari e quistos congénitos. Contudo, os autores concluíram que a frequência de alterações na RM craniana é comparável à do grupo controle. Também não houve evidências que sugerissem uma associação entre um tipo particular de alteração e a EBIPC, nem qualquer valor patológico destas alterações no contexto desta síndrome.

3.8 - Diagnóstico e Nosologia Diferencial

A EBIPC deve ser distinguida das seguintes patologias:

- Registo electroencefalográfico de pontas rolândicas sem crises, frequentemente com problemas de comportamento, cefaleias ou disfunção autónoma (epilepsia *sin* epilepsia);
- Registo electroencefalográfico de pontas rolândicas com história de antecedentes de dano cerebral, paralisia cerebral ou lesão local activa;
- Síndrome de Rett e outras encefalopatias epilépticas;
- Síndrome do X frágil;
- Epilepsia rolândica maligna;
- Epilepsia do lobo temporal;
- Síndrome de Landau-Kleffner;
- Epilepsia focal benigna da infância com paroxismos occipitais (Síndrome de Panaiyotopoulos e Síndrome de Gastaut).

Como já foi mencionado, as pontas centrotemporais, a característica no EEG associada à EBIPC, encontram-se em aproximadamente 4% da população infantil e apenas 12% destas crianças apresentam crises epilépticas

(12). Assim, percebe-se que há um grande número de crianças que exibem o registo electroencefalográfico de pontas rolândicas sem manifestações clínicas. Tendo em conta que nem sempre é fácil presenciar este tipo de crises epiléticas, torna-se um desafio fazer a distinção entre estes dois quadros clínicos.

Apesar de ser raro, uma lesão cerebral localizada na área rolândica pode mimetizar as manifestações clínicas da EBIPC. O EEG costuma apresentar algumas diferenças, com alterações na actividade basal associadas a pontas semelhantes. Alguns pacientes podem apresentar manifestações clínicas atípicas, tais como alterações visuais, alterações sensoriais generalizadas ou torsão lateral do corpo (5).

A actividade paroxística pode ter uma localização anormal (principalmente parietal) ou com pontas de morfologia distinta (com uma amplitude exageradamente elevada ou uma duração muito longa). Este tipo de registos é comum em crianças com paralisia cerebral, especialmente aquelas com hemiplegia espástica. Nestes casos, a actividade paroxística é do lado contrário ao da paralisia, sugerindo uma relação causal entre ambos.

O registo electroencefalográfico de pontas centrotemporais semelhantes às características da EBIPC pode ser encontrado em crianças com a Síndrome do X frágil e com a Síndrome de Rett.

A epilepsia rolândica maligna é uma forma de epilepsia caracterizada por crises sensoriais e motoras e distúrbios cognitivos; é refractária ao tratamento; os exames de neuroimagem são normais e no EEG vêem-se pontas frontocentrotemporais (30). Habitualmente é secundária a distúrbios de

migração neuronal e gliose. Pode apresentar um quadro clínico semelhante ao da EBIPC.

Durante anos, a EBIPC foi confundida com a epilepsia do lobo temporal, graças à localização das pontas ser centrotemporal e à presença de manifestações orofaciais. As manifestações bucofaríngeas da EBIPC diferem dos automatismos orais vistos nas crises parciais complexas da epilepsia temporal: a manutenção completa da consciência e da memória e as dificuldades da linguagem puramente motoras durante a crise vistas no primeiro caso são critérios chave na distinção entre ambas.

A Síndrome de Landau-Kleffner é também conhecida por síndrome de afasia-convulsões e surge em crianças, aparentemente sãs, que sofrem graves transtornos da linguagem, ao mesmo tempo que surgem alterações paroxísticas no EEG. Ocorrem convulsões em 70% a 85% dos casos, com características susceptíveis de confusão com a EBIPC: surge habitualmente entre os 4 e os 10 anos, remite durante a adolescência e em cerca de metade dos casos é a manifestação inaugural da doença. Em muitas situações, inicialmente pensa-se ser um caso de EBIPC e, mais tarde, completa-se o quadro clínico de Síndrome de Landau-Kleffner (30).

Por fim, é importante fazer o diagnóstico diferencial entre a EBIPC e outras epilepsias focais idiopáticas, como a Síndrome de Panayiotopoulos (epilepsia occipital benigna da infância de início precoce) e a Síndrome de Gastaut (epilepsia occipital benigna da infância de início tardio). As principais características destas doenças estão resumidas na Tabela 3.1, elaborada a partir de um estudo realizado por um consórcio internacional de investigadores

Tabela 3.1 - Comparação de características clínicas e electroencefalográficas de três epilepsias focais idiopáticas da infância.

	Síndrome de Panayiotopoulos	EBIPC	Síndrome de Gastaut
Prevalência entre crianças com 1 a 15 anos com crises afebris, %	6	15	1-2
Média de idade de início, anos (intervalo)	4-5 (1-14)	8-9 (1-15)	8-9 (3-16)
Prevalência por sexo, %	54 masculino	60 masculino	50 masculino
Características das crises			
Principais tipos de crises	Autónomas, muitas vezes com vômitos	Focais sensorio-motoras	Focais visuais
Duração habitual	Longa (superior a 9 minutos)	Moderada (entre 2 a 4 minutos)	Breve (de alguns segundos a 2 minutos)
Status epilepticus focal não-convulsivo (> 30 min),%	44	Raro	Excepcional
Frequência das crises	Infrequentes	Infrequentes	Frequentes, em alguns casos diariamente
Convulsões únicas,%	30	10-20	Excepcional
Distribuição circadiana das crises, %	Principalmente durante o sono (64)	Principalmente durante o sono (70)	Principalmente quando acordado (>90)
EEG inter-crítico	Pontas multifocais	Pontas centrotemporais	Pontas Occipitais
Tratamento profilático contínuo	Normalmente não necessário	Normalmente não necessário	Necessário
Prognóstico	Excelente	Excelente	Incerto
Risco de epilepsia na idade adulta, %	2?	3	20?
Remissão dentro de 1 a 3 anos após a primeira crise	Comum	Comum	Incomum
Crises semelhantes após a remissão	Nenhuma	Apenas 1 caso registado	Comum
Prognóstico social e de desenvolvimento	Normal	Normal	Geralmente bom

e clínicos, que teve como objectivo elaborar uma correcta classificação e orientações gerais para o diagnóstico e gestão da Síndrome de Panayiotopoulos (31).

3.9 - Tratamento

À luz dos conhecimentos actuais e graças à benignidade desta síndrome, muitos médicos preferem não utilizar fármacos, particularmente se as crises são infrequentes, moderadas ou nocturnas ou se o início das crises se dá numa idade próxima à idade habitual de remissão. Esta conduta expectante é aceitável, uma vez que a EBIPC interfere minimamente com as actividades diárias, não é perigosa, nem socialmente rejeitada. A instituição ou não de tratamento farmacológico deve ser discutida com os pais da criança e adaptada a cada caso.

Deve optar-se por monoterapia, com um AE com baixa toxicidade e poucos efeitos secundários. Há escassos estudos fiáveis sobre os efeitos sinérgicos da combinação de vários AE e a sua vantagem na aplicação clínica. No entanto, foram propostas combinações de fármacos para a epilepsia focal, como a conjugação de fármacos GABAérgicos (Vigabatrina, Benzodiazepinas, Fenobarbital), bloqueadores dos canais de cálcio (Fenitoína, CBZ, Oxcarbazepina, Lamotrigina), inibidores da anidrase carbónica (Acetazolamida) e/ou fármacos com outros mecanismos de acção (Levetiracetam, Gabapentina). Actualmente, contudo, considera-se a monoterapia a forma mais adequada para o tratamento desta síndrome, devido a falta de estudos conclusivos e ao aumento de efeitos adversos com o uso de politerapia (32).

Habitualmente, apenas se inicia o tratamento após a segunda crise, devido à grande proporção de crianças que só apresentam uma crise durante todo o curso da doença.

CARBAMAZEPINA (CBZ): Constitui o fármaco de primeira linha para crises parciais e tónico-clónicas. É o fármaco utilizado habitualmente na EBIPC, porque apesar da eficácia dos outros AE ser comparável, apresenta menos efeitos adversos sedativos, no comportamento e na capacidade cognitiva. A sua origem data de 1899, mas só em finais da década de 1950 começou a ser usado largamente em todo o mundo como um AE eficaz. O principal mecanismo de acção da CBZ ocorre ao nível da condutância dos canais de sódio neuronais, reduzindo a elevada frequência de potenciais de acção repetidos. Também actua na transmissão sináptica e em receptores de neurotransmissores (receptores de purina, monoamina e N-acetil-D-aspartato). Há uma relação linear entre a dose de fármaco administrada diariamente e os níveis plasmáticos e a concentração no cabelo, pelo que estes podem constituir ferramentas úteis na monitorização da *compliance*. Porém, devido à grande variabilidade inter e intraindividual dos efeitos clínicos do fármaco, a utilidade clínica da sua monitorização é diminuta. Habitualmente é administrada por via oral, podendo muito raramente utilizar-se por via rectal. A CBZ é quase completamente metabolizada pelo fígado. O citocromo P450 3A4 está envolvido no metabolismo deste fármaco, pelo que a inibição desta via por outros fármacos aumenta a sua concentração plasmática. O metabolismo de vários dos outros AE (Felbamato, Tiagabina, Topiramato, Valproato e

Zonisamida) é induzido pela CBZ, possivelmente devido à via do citocromo P450 3A4. Comparando com outros AE, a CBZ é pouco tóxica, apesar de cerca de metade dos pacientes apresentarem efeitos adversos (Tabela 3.2). Estes são, normalmente, leves, transitórios, reversíveis e não requerem descontinuação do fármaco. A dose inicial para crianças é 5 a 10 mg/kg/dia, ajustando-se posteriormente de acordo com a resposta clínica. A dose de manutenção depende do controlo das crises e tolerabilidade e não de medidas laboratoriais, sendo tipicamente de 10 a 40 mg/kg/dia (Tabela 3.2).

Apesar de ser habitualmente efectiva e bem tolerada, a CBZ pode levar a um agravamento dos sinais no EEG, podendo desencadear casos infrequentes de *status epilepticus* ou Síndrome de pontas-ondas contínuas durante o sono lento. Se surgirem problemas de comportamento ou distúrbios cognitivos durante o tratamento com CBZ, esta deve ser substituída por outro AE. É importante assegurar a monitorização da evolução após esta troca, se necessário recorrendo a EEG (33).

VALPROATO OU ÁCIDO VALPRÓICO (VLP): Este fármaco é usado há cerca de 40 anos. Além de ter sido o primeiro fármaco altamente eficaz contra praticamente todos os tipos de crises generalizadas, o VLP também demonstrou eficácia no tratamento de crises parciais e em síndromes comuns na infância. O mecanismo de acção ainda não foi completamente desvendado; pensa-se que será multifactorial, mas nenhuma das acções foi aceite como a principal. O VLP aumenta os níveis cerebrais do neurotransmissor inibitório GABA; no entanto, este parece não ser o principal mecanismo do efeito AE

deste fármaco. Além disto, o VLP pode reduzir as descargas epilépticas de alta frequência bloqueando os canais de sódio dependentes de voltagem ou ativando a condutância do potássio dependente de cálcio e atenuar a excitabilidade glutaminérgica. Pode ser administrado por via oral, rectal ou endovenosa. No metabolismo do VLP estão envolvidas as enzimas do citocromo P450, que podem ser induzidas por outros AE (Fenobarbital, Fenitoína e CBZ). Isto pode explicar o aumento do risco de hepatotoxicidade em pacientes que recebem uma combinação de um desses fármacos com VLP. Além desta característica, mais duas explicam o envolvimento deste fármaco em várias interações farmacocinéticas: o VLP pode inibir o metabolismo de outras drogas e pode deslocar outros fármacos das proteínas séricas por ter uma maior afinidade por essas proteínas. A monitorização tem um valor limitado. A eficácia do VLP nas crises parciais foi reconhecida apenas depois do tratamento em crises generalizadas estar estabelecido. Apesar de ser eficaz em crises parciais, não é um fármaco de primeira linha. Nas crianças, o fármaco tem uma semi-vida menor que nos adultos e as crianças necessitam de uma dose por kg/dia maior. A dose inicial é de 15 mg/kg/dia, devendo ser aumentada lentamente até uma dose de manutenção de 20 a 40 mg/kg/dia em crianças com menos de 20 kg e 20 a 30 mg/kg/dia em crianças com mais de 20 kg (Tabela 3.2). Entre os efeitos adversos que podem ocorrer com o uso deste fármaco (Tabela 3.2), a hepatotoxicidade (mortes documentadas em crianças) e pancreatite aguda fulminante são potencialmente graves, pelo que se justifica uma vigilância apertada.

LEVETIRACETAM (LVT): é um dos novos AE, que começou a ser utilizado em todo o mundo a partir de 2000. O seu mecanismo de acção difere do de outros AE e faz-se através da ligação à proteína vesicular sináptica SV2A no cérebro. O mecanismo preciso pelo qual esta ligação produz um efeito AE ainda é desconhecido, mas pensa-se que se deva à inibição da libertação de neurotransmissores. Outro factor que distingue o LVT dos outros AE é a provável capacidade de inibir a hipersincronização da actividade epileptiforme, não afectando a excitabilidade neuronal normal. O LVT é rápida e quase completamente absorvido após a toma oral; também está disponível por via endovenosa. A dose inicial é de 10 a 20 mg/kg/dia e deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica com aumentos de 10 a 20 mg/kg/dia a cada duas semanas até atingir a dose de manutenção, que habitualmente ronda os 20 a 60 mg/kg/dia (Tabela 3.2). Uma vez que a principal via metabólica do LVT não é dependente do citocromo P450 e este fármaco não induz ou inibe enzimas metabolizadoras de fármacos, interacções entre o LVT e outros fármacos não são esperadas. Esta característica permite adicionar este fármaco a outros sem grandes preocupações. Os efeitos adversos que podem ocorrer com o tratamento com LVT em crianças são habitualmente leves a moderados (Tabela 3.2). O LVT é muito hidrossolúvel, ao contrário dos restantes AE, pelo que tem maior biodisponibilidade por via endovenosa. A necessidade de monitorização laboratorial é mínima.

Um estudo recente, aleatório controlado duplo cego (34), com o objectivo de averiguar a eficácia do LVT como tratamento adjuvante em crianças com crises parciais resistentes ao tratamento, reuniu 198 crianças com idades entre os 4 e 16 anos e a dose inicial de 20 mg/kg/dia foi aumentada até 60 mg/kg/dia.

Obeve-se uma redução igual ou superior a 50% da frequência das crises parciais por semana em 44,6% das crianças no grupo com LVT, comparativamente com 19,6% no grupo placebo e, enquanto que no primeiro grupo houve 6,9% de crianças sem crises durante as 14 semanas de estudo, no segundo houve apenas 1%. Um estudo elaborado por Verrotti et al (35) corrobora estes resultados, concluindo que o LVT pode ser uma alternativa viável no tratamento de crianças com EBIPC, tendo-se mostrado efectivo e bem tolerado pelas crianças deste estudo.

Resumindo, o LVT ocupa uma posição ímpar entre os AE, graças às suas propriedades farmacocinéticas próprias que o tornam fácil de usar e pelo seu largo espectro de actividade.

Tabela 3.2 - Principais fármacos usados na EBIPC, doses utilizadas e efeitos colaterais apontados no RCM.

FÁRMACO	DOSE	EFEITOS COLATERAIS
CBZ	Dose inicial: 5 a 10 mg/kg/dia Dose de manutenção: 10 a 40 mg/kg/dia	Sonolência, fadiga, tonturas, ataxia, diplopia, sedação, cefaleia, insónia, distúrbios gastro-intestinais, tremor, aumento de peso, alterações do comportamento, distúrbios hepáticos, leucopenia, discrasia da medula óssea, hiponatremia e efeitos endócrinos.
VLP	Dose inicial: 15 mg/kg/dia Dose de manutenção: 20 a 40 mg/kg/dia (crianças com menos de 20 kg); 20 a 30 mg/kg/dia (crianças com mais de 20 kg).	Tremor, sedação, astenia, encefalopatia, sintomas extra-piramidais, náuseas e vômitos, hiperamoníemia, aumento de peso, alterações da coagulação e das plaquetas, hepatotoxicidade e pancreatite aguda fulminante.
LVT	Dose inicial: 10 a 20 mg/kg/dia Dose de manutenção: 20 a 60 mg/kg/dia	Sonolência, vômitos, diarreia, anorexia, infecções, rinite, tosse, faringite, irritabilidade, nervosismo, alterações psicológicas e de comportamento.

As guidelines do *National Institute for Clinical Excellence* (36) recomendam que os novos AE (Gabapentina, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Tiagabina, Topiramato e Vigabatrina) sejam usados no tratamento da epilepsia apenas em pacientes que não tenham controlo das crises com os AE antigos (CBZ e VLP) ou que não os possam usar devido a contra-indicações, interações ou efeitos adversos não toleráveis. Dada a benignidade e habitual resposta da EBIPC a um fármaco de primeira linha, estes novos fármacos raramente são utilizados.

A personalização do tratamento não se restringe à escolha do AE, mas também à dose, monitorização da resposta clínica e apoio psicológico adequado às necessidades de cada paciente.

O tratamento com fármacos AE não altera a história natural da doença.

A conduta actual é descontinuar o tratamento após 1 a 2 anos sem crises, mas alguns autores consideram importante fazê-lo apenas aos 14-16 anos, temendo o ressurgimento de crises antes dessa idade (37).

3.10 - Prognóstico

O prognóstico da EBIPC é considerado excelente, uma vez que ocorre remissão espontânea na adolescência, quase sempre antes dos 16 anos e sensivelmente após 2 a 4 anos do início das crises (5) (6).

A remissão ocorre mesmo em crianças que inicialmente mostraram resistência ao tratamento (20%) (5).

O risco de desenvolvimento de crises tónico-clónicas generalizadas na idade adulta é inferior a 2%, equiparando-se à probabilidade de ocorrerem na

população em geral; no entanto, as crises de ausência podem surgir mais frequentemente (6).

Cerca de 1% destas crianças pode sofrer uma evolução atípica da EBIPC, com progressão para síndromes como a Síndrome de Landau-Kleffner, Epilepsia focal atípica da infância ou Epilepsia com pontas-ondas contínuas durante o sono de ondas lentas, que estão associadas a défices de linguagem, comportamento ou neuropsicológicos comprovados (6).

A presença de lesões cerebrais, que pode surgir, por coincidência, associada à EBIPC não tem influência no seu prognóstico (6).

3.11 - Perfil psicológico, psiquiátrico e disfunção cognitiva

Esta é uma área bastante actual, gerando controvérsias e opiniões divergentes e que carece de novos estudos.

A EBIPC sempre foi vista como uma doença benigna, com um prognóstico excelente; porém, actualmente pensa-se que poderá não ser tão benigna, devido a potenciais alterações cognitivas registadas nesta população.

Beaumanoir et al foram os primeiros a descrever alterações cognitivas em crianças com EBIPC (38).

Num estudo recente, Northcott et al (39) encontraram limitações na memória, principalmente em reter e utilizar informação recente e na capacidade fonológica, definida como a capacidade de analisar e usar o componente sonoro das palavras. Esta última é a base para a capacidade de leitura, pelo que as crianças com EBIPC demonstraram resultados piores nos testes de leitura e fala, comparativamente com o grupo controlo.

Weglage et al. (40) comparou 40 crianças com EBIPC com 40 crianças do grupo de controlo, encontrando dificuldades significativas no primeiro grupo em capacidades como percepção visual e orientação espacial, memória recente, estado mental e QI. Os défices de QI relacionaram-se fortemente com a frequência de ponta-ondas no EEG, mas não com a frequência de crises, lateralização do foco rolândico ou duração da doença. Resultados corroborantes foram registados por Deonna et al (41).

Os resultados do estudo de Monjauze C et al (42) apoiam a evidência de a EBIPC estar associada a alterações na linguagem, essencialmente nas capacidades de gramática expressiva e alfabetização, interferindo na aprendizagem. Não encontraram relação com o tratamento; contudo, não podem afirmar que o desempenho pobre nesta área não se deve ao tratamento farmacológico. Esta área carece de estudos conclusivos, mas a hipótese de os efeitos adversos dos medicamentos causarem estas situações não deve ser esquecida. Não encontraram relação com a idade de início da doença, mas, por sua vez, as crianças com menor duração da doença obtiveram um desempenho melhor nas capacidades de leitura e fala. Neste estudo supõe-se, ainda, que há efeitos residuais da actividade epiléptica após a sua remissão, uma vez que algumas alterações da linguagem foram registadas na adolescência e na idade adulta, após o fim das crises.

Há, ainda, estudos que apontam uma maior frequência de Défice de Atenção e Hiperactividade (DAH) em crianças com EBIPC (43). Actualmente não há uma explicação clara para tal. A DAH tem um impacto negativo na qualidade de vida e representa um factor de risco significativo no mau

aproveitamento escolar. Na sua extensa revisão, Parisi et al (43) sugerem que as crianças com EBIPC teriam uma grande susceptibilidade a distrações que ocorram no seu campo visual, em comparação com crianças saudáveis e crianças com epilepsia generalizada idiopática. Para os autores, isto implica um menor controlo da atenção por parte destas crianças e parece estar relacionado com o menor estado de alerta durante o dia, devido eventualmente à fragmentação do sono causada por crises nocturnas frequentes. De acordo com Kavros PM et al (44), o défice de atenção está relacionado com as alterações registadas no EEG e não directamente com as crises clínicas, pelo que se assiste a uma diminuição desse défice com a resolução das anormalidades no EEG, quer seja espontânea ou induzida por tratamento.

Bedoin et al (45) avaliaram o impacto da ocorrência de um foco epiléptico unilateral na EBIPC nas funções cognitivas. Assim, em casos com foco epiléptico do lado direito registaram-se défices nas funções não verbais, como processamento de informação visuo-espacial; nos casos com foco do lado esquerdo, as funções verbais foram afectadas. É importante não esquecer que, na fase activa da doença, o foco original pode deslocar-se para o hemisfério contralateral e as descargas eléctricas disseminarem-se pelo córtex. Ainda não há estudos que possam afirmar se estas alterações funcionais de lateralização hemisférica persistem na fase adulta. Um estudo recente com conclusões semelhantes foi desenvolvido por Wolff et al, (46) no qual os autores utilizaram EEG, MEG e RM para investigar a possível relação topográfica entre as pontas focais e as alterações neuropsicológicas em crianças com EBIPC. Os autores observaram que as crianças com pontas perisylvianas do lado esquerdo tiveram um desempenho pior em testes de linguagem, corroborando a relação

sugerida. No entanto, outros estudos (47) não demonstraram nenhuma relação entre a lateralização das descargas epiléticas e os défices cognitivos.

Recentemente, Giordiani et al (48) analisaram 200 crianças com EBIPC, encontrando alguma debilidade no controlo motor fino e na atenção visual, com capacidade cognitiva normal. Os autores notaram, também, a preocupação dos pais relativamente a problemas psicossomáticos ou de aprendizagem dos seus filhos e alertaram para a importância de se fazer monitorização das capacidades cognitivas e de comportamento das crianças com EBIPC.

Bulgheroni et al (49) desenvolveram um trabalho interessante com os objectivos de investigar se as descargas rolândicas inter-críticas interferem na organização da linguagem e estudar a relação entre as funções hemisféricas lateralizadas (como a linguagem) e o local e as características das descargas epiléticas referidas. Para tal utilizaram um teste denominado “Dichotic Listening Test”, em que se apresentavam dois estímulos auditivos distintos simultaneamente em ambos os ouvidos e se pedia à criança para indicar que som ouviu ou ouviu melhor. Como resultados, obteve-se que o grupo controle exibiu um padrão típico assimétrico neste teste, com uma maior tendência a notificar os estímulos auditivos no ouvido direito, devido à vantagem do hemisfério esquerdo no processamento da linguagem e que o grupo de crianças com EBIPC revelou um padrão atípico simétrico, sem vantagem de nenhum ouvido, ou seja, sem lateralização funcional da percepção do estímulo auditivo. Assim, neste estudo, os autores concluíram que na EBIPC há perda da vantagem habitual do ouvido direito/hemisfério esquerdo, sugerindo que a actividade inter-crítica crónica pode levar a uma reorganização da lateralização

da linguagem, isto é, a uma representação bilateral do processamento da linguagem. Estes achados foram muito mais consistentes em crianças com alterações electroencefalográficas multifocais.

3.12 - Qualidade de vida de crianças com EBIPC

A epilepsia pode ter um impacto negativo na vida da criança, afectando a sua qualidade de vida e da sua família. Se uma explicação cuidada e aconselhamento próprio não forem dados aos pais, estes irão reagir ao diagnóstico desta síndrome com apreensão, medo e desespero. Esta atitude poderá levar a protecção exagerada dos seus filhos, com restrições extremas, prejudicando o desenvolvimento psicossocial da criança. Actualmente, os médicos estão mais atentos a este facto, incluindo-o como componente importante na avaliação e tratamento desta doença.

Dado o carácter benigno da EBIPC, supõe-se que não afecta a qualidade de vida da criança, havendo, por isso, poucos estudos nesta área.

A EBIPC geralmente tem um impacto limitado na vida das crianças, graças à brevidade e baixa frequência das crises e à efectiva resposta ao tratamento; contudo, podem ocorrer sentimentos de angústia, raiva, rejeição e super-protecção por parte dos pais. Um caso típico e que pode suscitar problemas é quando a criança quer dormir em casa de um amigo. Assim, é importante que o médico esclareça os pais e a criança sobre o bom prognóstico e o controlo habitualmente fácil das crises e se disponibilize a acompanhar o caso (5).

Num estudo recente (50) foi avaliada a qualidade de vida de 30 crianças com EBIPC, recorrendo a questionários como “Child Health Questionnaire”,

“Child Behavior Checklist” e “Quality of life in Childhood Epilepsy Questionnaire”. Segundo esta avaliação, as crianças com EBIPC apresentaram uma incidência superior de problemas de competência, tais como pior desempenho escolar, menor responsabilidade, amizades limitadas e participação reduzida em actividades e problemas psicossociais, como baixa auto-estima e impacto negativo da epilepsia na família. Na componente física e motora não apresentaram alterações. O impacto emocional dos pais é considerado o factor principal na qualidade de vida destas crianças, prendendo-se a sua preocupação essencialmente com o uso de medicamentos para o controlo das crises.

Dado que a EBIPC é uma síndrome epiléptica bastante frequente, é importante que médicos, pais e professores reconheçam as dificuldades académicas e sociais da criança.

Capítulo 4

Conclusão e Perspectivas Futuras

Ao longo desta dissertação procurou-se fazer uma revisão actual e abrangente dos conhecimentos sobre a Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais, dando-se relevo a aspectos controversos discutidos na actualidade.

Constatou-se que esta síndrome equivale a 24% de todas as crises epilépticas nas crianças com idade entre 5 e 14 anos e que tem uma incidência, no mínimo, entre 7,1 e 21 por 100 000 crianças.

Os quadros clínico e electroencefalográfico desta doença estão muito bem caracterizados e são unânimes em todo o mundo, pelo que se torna importante dá-los a conhecer, para que se possam fazer diagnósticos correctos o mais precocemente possível. Só assim se pode oferecer à criança e aos seus pais a melhor qualidade de vida possível, equiparada à que teriam sem a doença.

No que concerne ao tratamento, os estudos também são uniformes. Dada a benignidade desta doença, o tratamento não está indicado em todos os casos, adoptando-se, por vezes, uma conduta expectante, particularmente se as

crises são infrequentes, moderadas ou nocturnas ou se o início das crises se dá numa idade próxima à idade habitual de remissão. Quando se opta pelo tratamento com anti-epilépticos, normalmente inicia-se apenas após a segunda crise, com monoterapia. O fármaco de primeira linha e mais utilizado em Portugal é a Carbamazepina. O controlo das crises é, quase invariavelmente, alcançado com facilidade.

No entanto, há uma temática actualmente controversa sobre a possibilidade de a Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais poder despoletar alterações psicológicas, psiquiátricas e cognitivas em crianças com esta doença. As opiniões são bastante divergentes. Assim, por exemplo, Monjauze *et al* (2005), Northcott *et al* (2007) e Bulgheroni *et al* (2008) depararam-se com limitações cognitivas em crianças com EBIPC, nomeadamente em competências como a memória, a linguagem e a percepção do estímulo auditivo. Para outros autores (43), o Défice de Atenção e Hiperactividade seria mais frequente em crianças com este tipo de epilepsia; contudo, ainda não há uma explicação clara para tal.

Uma vez que esta área ainda carece de novos estudos e é importante obter novos dados, trabalhos futuros deviam apostar no esclarecimento da influência desta síndrome na capacidade cognitiva das crianças afectadas e delinear o seu impacto no prognóstico e qualidade de vida.

Conclui-se com a esperança de que este trabalho contribua para a transmissão da mensagem aos que lidam com esta doença, para uma melhoria no tratamento e acompanhamento das crianças que se reflecta na sua

qualidade de vida e felicidade e como ponto de partida para futuros estudos de investigação.

Referências

1. Samuels M. Manual of Neurologic Therapeutics. 7th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. [Online].; 2009. Available from: <http://www.epilepsia.pt/lpce/index.html>.
3. Brodie M, Schachter S, Kwan P. Fast Facts: Epilepsy. 3rd ed. Oxford: Health Press; 2008.
4. Panayiotopoulos C, Benbadis S, Sisodiya S. Focal epilepsies: seizures and syndromes. 1st ed.: Medicinae; 2008.
5. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsy in Children: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Panayiotopoulos C. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment: Springer.
7. Roger J, Bureau M, Dravet C, Tassinari C, Wolf P, Genton P. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 4th ed.: John Libbey Eurotext; 2005.
8. Pellock J, Bourgeois B, Dodson W. Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. 3rd ed.: Demos Medical Publishing; 2008.
9. Travé T, Petri M, Victoriano F, Gallizo I. Epilepsia rolándica: características epidemiológicas, clínicas e evolutivas. An Pediatr (Barc). 2008 May; 68(5): p. 466-73.
10. Lenglera U, Kafadarb I, Neubauerb B, Krakowa K. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of

- childhood. A simultaneous EEG-functional MRI study. *Epilepsy Res.* 2007 Jun; 75(1): p. 29-38.
11. Nicolai J, Aldenkamp A, Arends J, Weber J, Vles J. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2006 Feb; 8(1): p. 56-70.
 12. Kaddurah A. Benign childhood epilepsy. [Online].; 2009 [cited 2009 9. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1181649-overview>.
 13. Engel J, Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. [Online].; 2003 [cited 2009 9. Available from: http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/benign_child_centrotemp.cfm.
 14. Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2003; 7: p. 239–41.
 15. Paola L. The not so benign idiopathic focal epilepsies of childhood. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61(1): p. 59-64.
 16. Bray P, Wisner W. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med.* 1964; 271: p. 926-33.
 17. Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: A genetic study. *Epilepsia.* 1971; 16: p. 285-93.
 18. Bali B, Kull L, Strug L, Clarke T, Murphy P, Akman C, et al. Autosomal Dominant Inheritance of Centrotemporal Sharp Waves in Rolandic Epilepsy Families. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12): p. 2266–72.
 19. Vadlamudi L, Kjeldsen M, Corey L, Solaas M, Friis M, Pellock J, et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration. *Epilepsia.* 2006 Mar; 47(3): p. 550-5.
 20. Neubauer B, Fiedler B, Himmelein B, Kämpfer F, Lässker U, Schwabe G, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology.* 1998 Dec; 51(6): p. 1608-12.
 21. Neubauer B, Hahn A, Stephani U, Doose H. Clinical Spectrum and Genetics of Rolandic Epilepsy. *Adv Neurol.* 2002; 89: p. 475-9.

22. Kramer U, Nevo Y, Neufeld M, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol.* 1998; 18(1): p. 46-50.
23. Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood: A follow-up study of 100 recovered patients. *Arch Neurol.* 1975; 32: p. 261-4.
24. Ma C, Chan K. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev.* 2003 Sep; 25(6): p. 390-5.
25. Blume W, Luders H, Mizrahi E, Tassinari C, Emde B, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia.* ; 42: p. 1212-18.
26. Lerman P. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In *Epilepsy: A comprehensive textbook.*; 1997. p. 2307-14.
27. Loiseau P, Duché B. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56: p. 17-22.
28. Legarda S, Jayakar P, Duchowny M, Alvarez L, Resnick T. Benign rolandic epilepsy: high central and low central subgroups. *Epilepsia.* 1994 Nov-Dec; 5(6): p. 1125-9.
29. Boxerman J, Hawash K, Bali B, Clarke T, Rogg J, Pal D. Is Rolandic epilepsy associated with abnormal findings on cranial MRI? *Epilepsy Res.* 2007 Jul; 75(2-3): p. 180-5.
30. Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, Jay V, Rutka J, Smith M, et al. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children. *Neurology.* 2001; 57: p. 590-6.
31. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Mar; 48(3): p. 236-40.
32. Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. *The treatment of epilepsy.* 3rd ed.: Blackwell Publishing; 2009.
33. Besag F. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb; 5(1): p. 3-13.
34. Glauser T, Ayala R, Elterman R, Mitchell W, Van Orman C, Gauer L, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric

partial seizures. *Neurology*. 2006; 66: p. 1654-60.

35. Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Iannetti P, Grosso S, et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure*. 2007 Apr; 16(3): p. 271-5.
36. Stokes T, Shaw E, Juarez-Garcia A, Camosso-Stefinovic J, Baker R. *Clinical Guidance and Evidence Review for the Epilepsies: Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care*. London: Royal College of General Practitioners. 2004.
37. Loiseau P. Benign focal epilepsies of childhood. In Wyllie E. *The treatment of epilepsy*. Philadelphia: Philadelphia Lea and Febiger; 1993. p. 503-12.
38. Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: a clinical, electroencephalographic and teleephoencephalographic study. *Epilepsia*. 1974; 15: p. 301-15.
39. Northcott E, Connolly A, Berroya A, McIntyre J, Christie J, Taylor A, et al. Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Res*. 2007 Jun; 75(1): p. 57-62.
40. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Oct; 39(10): p. 646-51.
41. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42(9): p. 595-603.
42. Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez M, Khomsi A. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang*. 2005 Mar; 92(3): p. 300-8.
43. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev*. 2010 Jan; 32(1): p. 10-6.
44. Kavros P, Clarke T, Strug L, Halperin J, Dorta N, Pal D. Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia*. 2008 Sep; 49(9): p. 1570-80.

45. Bedoin N, Herbillon V, Lamoury I, Arthaud-Garde P, Ostrowsky K, De Bellescize J, et al. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2006 Sep; 9(2): p. 268-74.
46. Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N, Kraegeloh-Mann I. Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia.* 2005 Oct; 46(10): p. 1661-7.
47. Northcott E, Connolly A, Berroya A, Sabaz M, McIntyre J, Christie J, et al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia.* 2005 Jun; 46(6): p. 924-30.
48. Giordani B, Caveney A, Laughrin D, Huffman J, Berent S, Sharma U, et al. Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res.* 2006 Jul; 70(1): p. 89-94.
49. Bulgheroni S, Franceschetti S, Vago C, Usilla A, Pantaleoni C, D'Arrigo S, et al. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Res.* 2008 Mar; 79(1): p. 31-8.
50. Connolly A, Northcott E, Cairns D, McIntyre J, Christie J, Berroya A, et al. Quality of life of children with benign rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2006 Oct; 35(4): p. 240-5.
51. Menezes M. Landau-Kleffner syndrome. [Online].; 2007. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1176568-overview>.
52. Bouma P, Bovenkerk A, Westendorp R, Brouwer O. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology.* 1977 Feb; 48(2): p. 430-7.