

# Quando o teste genético muda a conduta nas epilepsias?

Maria Augusta Montenegro  
Departamento de Neurologia  
FCM / Unicamp





## Epilepsia com Tratamento “Específico”

- São raras individualmente, mas relativamente frequentes como grupo.
- Apesar da dificuldade em realizar testes genético (exoma, painel de epilepsia, etc), muitas vezes estes exames são extremamente úteis.
- O conceito de que “descobrir o nome do gene não vai mudar o tratamento” deve ser abandonado.

## Proposta de Protocolo para Crises Refratárias nos primeiros meses de vida

- Pacientes com RM crânio normal e ausência de diagnóstico etiológico
- Impossibilidade de realizar exoma ou painel de epilepsia
- Líquor: glicorraquia < 40 (Deficiência GLUT 1)
- Considerar RM crânio com espectroscopia (Deficiência creatina)
- Piridoxal fosfato 30mg/Kg/dia VO por 5 dias
- Ácido folínico 3 a 5mg/Kg/dia por 5 dias
- Se não houver resposta: Biotina 10mg VO ao dia por 10 dias



## Dependência de Piridoxina

Gene:  
ALDH7A1

## Particularidades do Tratamento:

Piridoxina 100mg via oral

## Sintomas Importantes:

Crises com início precoce,  
inclusive intraútero

Estado de mal epiléptico  
frequente

Dosagem sérica de  
piridoxina é normal

RM crânio:  
Normal

## Teste Terapêutico:

Piridoxina 100mg via  
oral por 10 dias ou

Piridoxina (100mg)  
endovenosa durante  
EEG. Observar melhora  
marcante do traçado  
logo após administração  
da piridoxina



## Epilepsia Responsiva a Ácido Folínico

Gene:  
ALDH7A1

RM crânio:  
Normal

## Sintomas Importantes:

Crises com início precoce,  
inclusive intraútero

Estado de mal epiléptico  
frequente

## Tratamento:

Ácido folínico 3 a  
5mg/Kg/dia

Piridoxina 100mg  
VO

Folinic Acid Responsive Seizures are  
Identical to Pyridoxine-Dependent Epilepsy  
(Annal Neurol 2009, 65:550-556)

Dependência  
de Piridoxal  
Fosfato

Gene: PNPO

RM crânio:  
Normal

## Sintomas Importantes:

Clinicamente muito  
semelhante a  
dependência de piridoxina

Crises refratárias precoces

Atraso do DNPM

## Tratamento:

Piridoxal fosfato via oral  
30mg/Kg/dia

## Atenção:

Associada à prematuridade  
e complicações fetais no  
parto, não confundir com  
sequela de intercorrências  
perinatais



## GLUT 1 Transporter Deficiency Syndrome

Gene: SLC2A

Epônimo:  
Doença de De Vivo

Tratamento:  
Dieta cetogênica

## Sintomas Importantes:

Epilepsia refratária com início nos primeiros anos de vida

Ataxia

Hipotonia

Hipoglicorraquia  
(geralmente < 40)

Lactato baixo no LCR

RM crânio:  
Alteração substância  
branca

PDG PET:  
Hipometabolismo cortical,  
pior temporal mesial e  
tálamo, com aumento nos  
núcleos da base

EEG interictal:  
Normal

Deficiência  
Piruvato  
Desidrogenase

Gene: PDHA1

Tratamento:  
Dieta cetogênica

Sintomas  
Importantes:

Acidose láctica

Atraso global do DNPM

Regressão lenta do DNPM

Epilepsia refratária

RM crânio:

Atrofia difusa

Dilatação  
ventricular

Agenesia corpo  
caloso



## 3-PGDH Deficiency

### Sintomas Importantes:

Atraso do DNPM

Microcefalia

Epilepsia refratária

### Particularidades do Tratamento:

L-Serina via oral, até  
300-500mg/Kg/dia.

Glicina (até  
300mg/Kg/dia) pode  
ser incluída se crises  
refratárias

Defeito no  
metabolismo da  
serina  
(cromatografia  
de aminoácidos  
sangue mostra  
níveis baixos de  
serina e glicina)

## Síndrome de Dravet

Gene: SCN1A

RM crânio:  
Normal

### Atenção:

Pode vacinar mesmo quando a primeira crise for associada a vacina (usar DPT acellular)

## Sintomas Importantes:

Início primeiro ou segundo ano de vida

Primeira crise febril ou após DPT

Sensibilidade a febre

Crises mioclônicas, ausência, CTCG, crises focais

Evolui com atraso de DNPM com predomínio cognitivo

## Particularidades do Tratamento:

Valproato + clobazam

CBD, stiripentol ou fenfluramine podem ser eficazes

Evitar lamotrigina

Topiramato pode causar hipohidrose e aumento da temperatura pode piorar crises (mas não está contraindicado)



## Deficiência Creatina

Gene: SLC6A8,  
GAMT, AGAT

RM crânio:  
Espectroscopia  
mostra creatina  
baixa (ou ausente)

## Sintomas Importantes:

Início nos primeiros  
anos de vida

Autismo

Atraso do DNPM

Epilepsia

Pode ser causada  
por defeito  
enzimático  
(AGAT, GAMT) ou  
por alteração no  
transporte de  
creatina

## Tratamento:

Creatina via oral 300 a  
400mg/Kg/dia

Epilepsia  
associada à  
mutação do  
gene SCN8A

Gene: SCN8A

RM crânio:  
Normal no início,  
mas pode evoluir  
com atrofia difusa

### Sintomas Importantes:

Epilepsia refratária com  
início nos primeiros meses  
de vida

Bradicardia ictal

Atraso do DNPM

Movimentos involuntários

### Particularidades do Tratamento:

Bloqueadores do canal de  
sódio (carbamazepina,  
oxcarbazepina, fenitoína,  
etc)

## Deficiência de Biotinidase

Gene: BTB

RM crânio:  
Normal

## Sintomas Importantes:

Epilepsia com início no primeiro ano de vida

Atraso do DNPM

Hipotonia

Perda auditiva

Atrofia óptica

Dermatite atópica /  
Dermatite seborréica

Infecção fungica  
frequente (candidíase)

Tratamento:  
Biotina via oral 10 a  
100 mg ao dia

Triagem neonatal  
(teste do pezinho)  
inclui esta doença  
em muitos Estados



## Esclerose Tuberosa

Gene:  
TSC1 e TSC2

### Particularidades do Tratamento:

Cirurgia de Epilepsia

Everolimus

Dieta cetogênica

### Sintomas Importantes:

Muito variável

Epilepsia nem sempre é  
refratária

Manchas hipocrômicas

Lesão Chagrin

Angiofibromas faciais

Angiomiolipoma renal

Astrocitoma de  
células gigantes é  
praticamente  
exclusivo desta  
entidade

### RM crânio:

Túberes

Nódulos subependimários

Astrocitoma de células gigantes



## Epilepsia da Infância com Crises Focais Migratórias

Gene: KCNT1,  
SCN1A,  
SCN2A, PLCB1,  
TBC1D24

**RM crânio:**  
Normal no início, mas evolui com atrofia cerebral

## Sintomas Importantes:

Início nos primeiros meses de vida

Crises focais

Microcefalia

Estado de mal epiléptico é frequente

Atraso do DNPM

## Particularidades do Tratamento:

Crises refratárias ao tratamento convencional

KCNT1: Quinidine

SCN2A: bloqueador canal sódio

## EEG:

Padrão “migratório” das crises (início ictal em vários locais)