

## DETECÇÃO PRECOCE DE EPILEPSIA *LATO SENSU*: IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA NOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO<sup>a</sup>

### EARLY DETECTION OF LATO SENSU EPILEPSY: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

#### Resumo

Associar autismo e epilepsia é mais que casual ou aleatório, dado que ocorre um aumento na detecção de epilepsia após a puberdade nos transtornos do espectro do autismo (TEA). Mais frequente entre os menores de 5 anos de idade e em adolescentes, a epilepsia apresenta taxas de até 70% entre os transtornos desintegrativos. Contudo, não há dados suficientes quanto à prevalência de TEA entre indivíduos com epilepsia. Os mais conservadores estabelecem que a prevalência de epilepsia nos TEA é de 1 a 2% mais alta do que na população em geral, caracterizando TEA como fator de risco para o surgimento da epilepsia. Pesquisas se beneficiaram de critérios de diagnóstico mais bem estruturados e universais para os TEA e de uma nova classificação internacional das epilepsias, com melhor identificação e estudo da epilepsia nos subgrupos de TEA. Não mais se questiona a grande associação entre os TEA e a epilepsia. Estabelecer uma relação causa/efeito para a epilepsia e os TEA é tentador. Entretanto, não há evidência de que o tratamento clínico ou cirúrgico da epilepsia modifique o prognóstico dos TEA. Estudos específicos com essa população são necessários para elucidar o real papel da epilepsia nos TEA.

**Palavras-chave:** Epilepsia, autismo infantil.

#### Abstract

The association between autism and epilepsy is more than casual or random, since there is an increase in epilepsy detection after puberty in subjects with autism spectrum disorders (ASD). More frequent in children under 5 years of age and in adolescents, epilepsy presents rates as high as 70% in childhood disintegrative disorders. However, there is insufficient data on the prevalence of ASD among subjects with epilepsy. Conservative authors state that the prevalence of epilepsy in ASD is 1 to 2% higher than in the general population, with ASD being a risk factor for epilepsy. Research has benefited from better structured, universal diagnostic criteria for ASD, as well as from a new international classification of epilepsies, with better identification and investigation of epilepsy in different ASD subgroups. The strong association between ASD and epilepsy is no longer questioned. Establishing a cause-effect relationship for epilepsy and ASD is tempting. However, there is no evidence that medical or surgical treatment of epilepsy will change the prognosis of ASD. Specific studies conducted with this population are needed to elucidate the actual role of epilepsy in ASD.

**Keywords:** Epilepsy, childhood autism.

<sup>a</sup> O texto deste artigo foi adaptado de palestra da mesa-redonda 13, "Diagnóstico diferencial e comorbidades na psiquiatria da infância e adolescência", apresentada durante o XXXIII Congresso Brasileiro de Psiquiatria da ABP, realizado em Florianópolis, SC, em novembro de 2015.

Um homem aproximou-se de Jesus (...) e disse: Senhor, tem piedade do meu filho. Ele é epilético (...) mas eles não conseguiram curá-lo (...). Então Jesus ordenou, e o demônio saiu. E na mesma hora o menino ficou curado. (Mateus 17:14-21)

Em meados da década de 1960, a teoria de uma reação psicológica para a gênese da condição autista sofreu seu primeiro abalo significativo, com a percepção de que alguns daqueles indivíduos também eram epiléticos<sup>1-3</sup>. As primeiras citações relacionando o autismo a déficits cognitivos se opuseram frontalmente à visão anterior de Kanner (citado por Ritvo & Ornitz<sup>4</sup>). A relação entre o autismo e o retardamento mental (nomenclatura de então) passou a ser cada vez mais considerada, gerando um panorama único<sup>5</sup>.

Os critérios de diagnóstico da atual edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)<sup>6</sup> (que fique bem claro que atual *não* é sinônimo de melhor) para os neste momento denominados transtornos do espectro do autismo (TEA) apontam para o comprometimento persistente da comunicação e interação social em vários contextos, salientando déficits quanto à reciprocidade social, à comunicação não verbal e às relações interpessoais. Também encontramos um padrão repetitivo de comportamentos, interesses e atividades<sup>7</sup>.

Dados mais recentes destacam a identificação de sintomas característicos dos TEA em torno do primeiro ano de vida. Se considerarmos o fato de que o ambiente pré-natal e pós-natal precoce é compartilhado pelos embriões/fetos gemelares, surge terreno para a hipótese de que pelo menos uma boa parte dos fatores ambientais que exercem impacto no surgimento dos TEA atuam durante esse período crítico da vida. Hoje é viável considerar fatores de risco não genéticos (ou ambientais), como idade paterna, baixo peso ao nascer, gestações múltiplas (gêmeos, trigêmeos, etc.) e infecções maternas durante a gravidez. Estudos futuros que busquem elucidar tais fatores e seu papel, potencializando ou inibindo genes de susceptibilidade, certamente promoverão avanços na nossa compreensão dos TEA<sup>8</sup>.

A definição mais recente de epilepsia<sup>9</sup> a descreve como uma doença cerebral caracterizada por qualquer das seguintes condições:

- a) ao menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com pelo menos 24 horas de intervalo entre elas;
- b) uma crise não provocada (ou reflexa) associada a uma probabilidade de crises posteriores semelhante ao risco de recorrência geral (mais de 60%), depois de duas crises não provocadas ocorrendo nos 10 anos seguintes;
- c) uma síndrome epilética diagnosticada (por exemplo, síndrome de West).

A epilepsia é considerada como resolvida em indivíduos com uma síndrome epilética idade-dependente que já ultrapassaram a idade esperada ou naqueles indivíduos que estão livres de crises por pelo menos 10 anos (e sem uso de drogas antiepiléticas pelos últimos 5 anos). A Tabela 1 apresenta a mais recente classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia (International League Against Epilepsy – ILAE) distribuída segundo a idade de início<sup>10</sup>.

TEA e epilepsia são entidades que não raro convivem na infância<sup>11</sup>. Sua frequente comorbidade traz importantes implicações clínicas (objetivos do tratamento, manejo das crises epiléticas) que devem ser ponderadas em relação ao fenótipo mais amplo dos TEA, aliada a implicações teóricas remetendo a um mecanismo desenvolvimental, potencialmente comum<sup>12</sup>. A associação entre os TEA e a epilepsia é mais que casual. A frequência de epilepsia nesse grupo aumenta entre os menores de 5 anos de idade e em adolescentes. O risco de epilepsia nessa população varia, com taxas que podem chegar a 70% entre os antes denominados transtornos desintegrativos de início na infância (conforme o DSM-IV e a Classificação Internacional de Doenças, entidade esta que desapareceu com o surgimento do DSM-5)<sup>6</sup>. Os transtornos desintegrativos de início na infância são também chamados de síndrome (ou demência) de Heller. É um dos transtornos do atualmente denominado espectro autista, normalmente diagnosticado na infância ou na adolescência. Após um período inicial aparentemente normal de desenvolvimento e de aprendizado (que pode chegar a 2 ou até 3 anos de duração), o indivíduo inicia uma curva descendente, onde tudo o que foi aprendido até então começa a ser perdido, e passa a ter maior dificuldade para assimilar conhecimentos novos, até que essa dificuldade atinge o nível da incapacidade total (associado ao surgimento de sintomatologia autística).

Pediatra. Psiquiatra da Infância e da Adolescência. Doutora pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.



**Tabela 1** - Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias (adaptado) segundo a idade de início<sup>10\*</sup>

<p><b>Período neonatal</b> (até 28 dias de vida)</p> <p>Epilepsia neonatal familiar benigna</p> <p>Encefalopatia mioclônica precoce</p> <p>Síndrome de Ohtahara</p> <p><b>Lactentes</b> (até 18 meses de vida)</p> <p>Epilepsia da infância com crises focais migratórias</p> <p>Síndrome de West</p> <p>Epilepsia mioclônica da infância</p> <p>Epilepsia infantil benigna</p> <p>Epilepsia infantil familiar benigna</p> <p>Síndrome de Dravet</p> <p>Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos</p> <p><b>Infância</b></p> <p>Crises febris <i>plus</i> (podem começar na infância)</p> <p>Síndrome de Panayiotopoulos</p> <p>Epilepsia com crises mioclônico-clônicas (previamente astáticas)</p> <p>Epilepsia benigna com espículas centrotemporais</p> <p>Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica-dominante</p> <p>Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)</p> <p>Epilepsia com ausências mioclônicas</p> <p>Síndrome de Lennox-Gastaut</p> <p>Encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante o sono<sup>†</sup></p> <p>Síndrome de Landau-Kleffner</p> <p>Epilepsia ausência da infância</p> <p><b>Adolescência – adultícia</b></p> <p>Epilepsia de ausência juvenil</p> <p>Epilepsia mioclônica juvenil</p> <p>Epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas isoladas</p> <p>Epilepsias mioclônicas progressivas</p> <p>Epilepsia com manifestações auditivas autossômica dominante</p> <p>Outras epilepsias familiares do lobo temporal</p>	<p><b>Pouca relação idade-específica</b></p> <p>Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à adultícia)</p> <p>Epilepsias reflexas</p> <p><b>Constelações diversas</b></p> <p>Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal</p> <p>Síndrome de Rasmussen</p> <p>Crises gelásticas com hamartoma subtalâmico</p> <p>Epilepsia hemicrise-hemiplégica</p> <p>Epilepsias que não se enquadram em nenhuma dessas categorias diagnósticas podem ser discriminadas primeiramente com base na presença ou ausência de uma condição estrutural ou metabólica conhecida (causa presumida), com base no padrão primário de início da crise (generalizada <i>versus</i> focal)</p> <p><b>Epilepsias atribuídas e organizadas por causas metabólico-estruturais</b></p> <p>Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc.)</p> <p>Síndromes neurocutâneas (complexo da esclerose tuberosa, Sturge-Weber, etc.)</p> <p>Tumor</p> <p>Infecção</p> <p>Trauma</p> <p>Angioma</p> <p>Agravos perinatais</p> <p>Acidente vascular cerebral</p> <p>Outros</p> <p>Epilepsias de causa indeterminada</p> <p><b>Condições com crises epilépticas que tradicionalmente não são diagnosticadas como uma forma de epilepsia <i>per se</i></b></p> <p>Crises neonatais benignas</p> <p>Crises febris</p>
---	---

\* Não reflete a etiologia.

† Também chamada de *status epilepticus* eletrográfico durante o sono de ondas lentas.

Já no que se refere à via inversa (prevalência de TEA em indivíduos com epilepsia), não há dados suficientes, sendo necessários mais estudos<sup>13</sup>. Mesmo as estimativas mais conservadoras destacam prevalências de 1 a 2% mais altas de epilepsia nos TEA do que na população

geral, caracterizando TEA como fator de risco para o surgimento da epilepsia<sup>14</sup>.

O diagnóstico clínico da epilepsia nos TEA é prejudicado pelo fato de que ausências complexas subclínicas podem ser interpretadas como comportamentos típicos infantis

(não atender ao ser chamado pelo nome, não compartilhar de uma atividade, etc.). Movimentos semelhantes a tiques (muito comuns nos TEA) podem gerar dificuldade na distinção clínica de crises epiléticas<sup>15</sup>. Na prática, qualquer das modalidades de epilepsia pode estar associada aos TEA<sup>16</sup>, com uma ampla variação quanto à prevalência e aos tipos de crises epiléticas, dependendo da população estudada. Há fortes evidências de que o risco de ocorrência de TEA aumenta quando a epilepsia está associada ao retardo mental<sup>13</sup>. Quanto à idade, há dois picos de prevalência de epilepsia nos TEA, o primeiro na infância, e o segundo (talvez o mais prevalente) na adolescência<sup>14,17</sup>. Não há perfil semelhante entre outros distúrbios do desenvolvimento<sup>18</sup>.

Graças à ampla variação de faixas etárias englobadas pelos estudos, surgem prevalências de crises epiléticas extremamente divergentes, sendo maiores as taxas relativas a estudos que englobam adolescentes e adultos com TEA<sup>19</sup>, possivelmente como decorrência de um efeito cumulativo (mais casos de TEA desenvolvem manifestações de epilepsia à medida que envelhecem). As diferenças quanto à idade de início da epilepsia incitam a ideia de que possa haver subgrupos distintos de crianças com epilepsia e TEA. Se inúmeras etiologias convergem e contribuem para a apresentação heterogênea dos TEA durante o desenvolvimento, talvez essas crianças com TEA e epilepsia comórbidas possam evoluir com perfis psiquiátricos e comportamentais peculiares, exibindo diferentes respostas às drogas antiepiléticas como consequência de uma expressão fenotípica<sup>20</sup>.

A associação direta entre TEA e anormalidades eletroencefalográficas específicas não existe formalmente, e a prevalência dessas anormalidades é desconhecida. O eletroencefalograma (EEG) não é parâmetro para o diagnóstico de TEA, e frequentemente só é realizado quando se suspeita de epilepsia. Por outro lado, uma incidência maior de TEA é também observada em populações de indivíduos epiléticos, sugerindo, assim, uma provável base neurobiológica comum a ambos<sup>14,21</sup>.

Vários estudos descrevem uma série de alterações eletrográficas nos TEA, embora alterações epileptiformes sejam mais frequentes, alterações não específicas (alentejamento, assimetrias) também são observadas. Anormalidades epileptiformes (atividade paroxística focal, multifocal e generalizada, especificamente ondas

agudas nas regiões centrotemporais) são mais frequentes. Descargas epileptiformes sem epilepsia são flagradas na população sadia, mas em taxas significativamente menores do que nos TEA<sup>14,16</sup>. A alta prevalência de epilepsia e/ou anormalidades eletrográficas nos TEA pode assumir um importante papel no entendimento das bases neurofisiológicas desses pacientes. No entanto, ainda não há como prever quais crianças com TEA vão desenvolver epilepsia ou anormalidades eletrográficas e de que forma a cognição, o surgimento de alterações comportamentais e outras características fenotípicas serão mais frequentes<sup>14</sup>. Assim sendo, não há recomendações definitivas a se fazer a respeito de nenhum tratamento (clínico e/ou cirúrgico).

A atual compreensão da associação entre epilepsia e TEA é ainda limitada, mas, do ponto de vista clínico, esta associação *não* deve ser negligenciada, e a prevalência aumentada de epilepsia nos TEA gera a necessidade premente de orientação sistemática dos responsáveis por esses pacientes quanto a essa realidade, bem como de estabelecimento de uma rotina de investigação periódica de pacientes com TEA, com a realização de exames complementares para o diagnóstico da epilepsia<sup>13</sup>. A maior parte dos estudos de epilepsia e descargas eletrográficas interictais (entre as crises epiléticas) associadas aos TEA é retrospectiva e baseada em EEG clínico, com disparidades metodológicas e de registro eletrográficos que obviamente afetam suas conclusões. Estudos específicos com essa população serão necessários para elucidar o real papel da epilepsia e das descargas eletrográficas interictais nos TEA<sup>22</sup>.

Artigo submetido em 08/03/2016, aceito em 07/04/2016.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Evelyn Kuczynski, Rua Borges Lagoa, 1080/908, CEP 04038-002, Vila Clementino, São Paulo, SP. E-mail: ekuczynski@uol.com.br

## Referências

1. Creak EM. Childhood psychosis. A review of 100 cases. Br J Psychiatry. 1963;109:84-9.

Pediatra. Psiquiatra da Infância e da Adolescência. Doutora pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

2. White PT, DeMyer W, DeMyer M. EEG abnormalities in early childhood schizophrenia: a double-blind study of psychiatrically disturbed and normal children during promazine sedation. *Am J Psychiatry*. 1964;120:950-8.
3. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry*. 1966;1:124-37.
4. Ritvo ER, Ornitz EM. Autism: diagnosis, current research and management. New York: Spectrum; 1976.
5. Assumpção FB Jr. Transtornos abrangentes do desenvolvimento. In: Assumpção FB Jr, Kuczynski E. Tratado de psiquiatria da infância e adolescência. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 275-98.
6. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5). Porto Alegre: Artmed; 2014.
7. Viscidi EW, Johnson AL, Spence SJ, Buka SL, Morrow EM, Triche EW. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2014;18:996-1006.
8. Stoltenberg C, Schjølberg S, Bresnahan M, Hornig M, Hirtz D, Dahl C, et al. The Autism Birth Cohort: a paradigm for gene-environment-timing research. *Mol Psychiatry*. 2010;15:676-80.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
11. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:292-5.
12. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev*. 2010;31:731-8.
13. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16:61-6.
14. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2009;65:599-606.
15. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002;1:352-8.
16. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: epilepsy. *Pediatrics*. 1991;88:1219-25.
17. Hartley-McAndrew M, Weinstock A. Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurol Int*. 2010;2:e10.
18. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:127-9.
19. Giovanardi Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev*. 2000;22:102-6.
20. Robinson SJ. Childhood epilepsy and autism spectrum disorders: psychiatric problems, phenotypic expression, and anticonvulsants. *Neuropsychol Rev*. 2012;22:271-9.
21. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*. 2005;7:652-6.
22. Russo AF, Kuczynski E. Epilepsia. In: Assumpção FB Jr, Kuczynski E. Autismo infantil: novas tendências e perspectivas. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 49-60.