



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais Aspectos genéticos

Sónia Cristina Cardoso Canadas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof.^a Doutora Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, Maio de 2013

Dedicatória

Aos meus pais.
Aos meus irmãos.
À minha querida avó.
Ao Mário.
Aos meus amigos.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Luiza Rosado, pela confiança depositada em mim na realização deste trabalho, por todo o apoio e conhecimento partilhado e pela simpatia que sempre manifestou.

Aos meus pais, por tudo o que me transmitiram e transmitem, porque a força e perseverança que têm contribuíram para o que eu sou hoje.

Aos meus irmãos, porque quantidade e qualidade estão juntas neste caso. Porque perto de vós não há infelicidade que resista, porque um fim-de-semana todos juntos basta para recuperar forças e vencer o desânimo.

Ao Mário, por todo o amor que sempre me deste e sempre me dás. Porque sem ti quem seria eu!

A todos os meus amigos, aos de sempre e aos concedidos por este caminho percorrido, pela amizade sincera e pelos ótimos momentos que sempre passo convosco que jamais esquecerei.

A todos aqueles que sempre confiaram em mim, na verdade por vezes mais do que eu própria, o meu muito obrigada.

A esta Universidade, a esta Faculdade, por me ter acolhido ao longo destes seis anos.

Resumo

A epilepsia encontra-se entre as patologias neurológicas mais comuns, estimando-se que afecta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Entre as epilepsias infantis, a Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais é o síndrome epiléptico mais frequente. Esta condição é classificada pela *International League Against Epilepsy* como uma epilepsia focal idiopática, relacionada com a idade. A elevada história familiar da doença apontava para uma etiologia genética subjacente, o que gerou o ímpeto de estudar essa hipótese por parte de diversos investigadores.

Este trabalho foi concebido com a finalidade de explorar o conhecimento actual sobre o papel da genética nesta epilepsia. Nesse sentido, procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura existente, procurando-se abordar os aspectos genéticos definidos no passado, em confrontação com as descobertas mais actuais e emergentes. Assim, efectou-se uma pesquisa de artigos científicos, utilizando principalmente a base de dados da *PubMed/Medline* e a biblioteca virtual *B-on*, com os seguintes termos de pesquisa: “*Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes*”, “*Rolandic Epilepsy*”, “*Idiopathic Focal Epilepsies*” e “*Genetics*”.

O síndrome epiléptico abordado apresenta características clínicas e electroencefalográficas típicas, o que geralmente *per si* diagnostica a condição. Considera-se ser uma doença benigna, dada a remissão habitual das crises antes da adolescência. O traçado electroencefalográfico, as pontas centrotemporais, também tendem a desaparecer antes da adolescência, no entanto podem persistir mesmo havendo remissão clínica.

Devido aos primeiros estudos realizados, aos quais posteriormente foram apontadas muitas incongruências, a ideia que este síndrome epiléptico apresentava um modo de transmissão autossómico dominante perdurou durante muito tempo. Contudo, com base em estudos mais recentes, mais rigorosos, sugere-se que esse será o modo de transmissão das pontas centrotemporais, sendo distinto da herança da doença em si.

Recentemente, um estudo indicou o envolvimento do *ELP4* na patogénese da Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais, tendo um efeito vincado no risco de desenvolvimento das pontas centrotemporais nas famílias de crianças com a doença. Esta constatação revela-se bastante promissora na determinação do modelo genético complexo deste síndrome.

Múltiplas tentativas de identificação de genes predisponentes ao desenvolvimento desta doença foram realizadas, não existindo até ao momento nenhum gene responsável.

Em virtude destas novas assumpções, numa recente reclassificação da organização das crises e epilepsias, foi sugerido a opção pela classificação da Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais como um síndrome epiléptico de “causa desconhecida”, para designar o desconhecimento da natureza da causa subjacente, ainda que possa haver um defeito genético crucial.

Palavras-chave

Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais; Genética; Etiologia; *ELP4*; Endofenótipos

Abstract

Epilepsy is one of the most common brain disorders, affecting about 50 million people worldwide. Among the epilepsies of childhood, the Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes is the most frequent epileptic syndrome. This disorder is classified by the International League Against Epilepsy as a idiopathic age-related focal epilepsy. The existence of a highly positive family history indicated an underlying genetic basis, creating the impulse to investigate this hypothesis by several researchers.

The purpose of this essay is to explore the actual knowledge about what is the part of genetics in the development of this epilepsy. Therefore, a systematic review of the published literature has been made, approaching former genetic concepts, in confrontation with emerging and actual findings. It was accomplished a search in the PubMed/Medline and B-on databases, using the following keywords: “*Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes*”, “*Rolandic Epilepsy*”, “*Idiopathic Focal Epilepsies*” and “*Genetics*”.

The epileptic syndrome in question is marked by characteristic clinical and electroencefalographic features, making the diagnosis easier. It is viewed as a benign condition, in favor of the usual clinical remission before adolescence. The electroencephalographic trait, the centrotemporal spikes, also disappear before adolescence, however they may persist even after clinical remission have occurred.

Due to the first studies, which were devoted of many incongruities, the idea of an autosomal dominant mode of inheritance underlying this syndrome remained during many years. Nevertheless, more stringent recent studies have shown that is the mode of transmission of the centrotemporal spikes, which is distinct of the inheritance pattern of the disease.

Recently, a study indicated the *ELP4* involvement in the pathogenesis of Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes, showing a strong effect on risk for centrotemporal spikes in families of affected children. This finding is quite promising in unlocking the complex genetic inheritance of this syndrome.

Several attempts in identifying the genes predisposing to this epilepsy have been made, but none led to any responsible gene implied.

In virtue of these new assumptions, lately a reclassification of organization of seizures and epilepsies suggest a alternative classification of Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes as a epileptic syndrome “of unknown cause”, to designate the unknowing of the underlying cause, though a major genetic disorder may exist.

Keywords

Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes; Genetics; Etiology; ELP4; Endophenotypes.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo + Palavras-chave	v
Abstract + Keywords	vii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xii
1 Introdução	1
2 Objectivos e Metodologia	3
3 Descrição sumária da BECTS	4
3.1 Nota histórica e nomenclatura	4
3.2 Epidemiologia	4
3.3 Manifestações clínicas	5
3.4 Aspectos electroencefalográficos	5
3.5 Tratamento	7
3.6 Prognóstico	7
4 Aspectos genéticos da BECTS	9
4.1 Os primeiros estudos sobre a genética da BECTS	9
4.2 Estudos de ligação	12
4.3 Estudos de gémeos	13
4.4 Definição do modo de transmissão das CTS	13
4.4.1 <i>Elongator Complex Protein 4</i>	14
4.5 Aspectos metodológicos nas epilepsias comuns	15
5 Conclusão e Perspectivas Futuras	17
6 Referências Bibliográficas	18

Lista de Figuras

Figura 3.1 - Exemplos demonstrativos do traçado electroencefalográfico característico na BECTS.

Lista de Tabelas

Tabela 4.1 - Estudos familiares do traçado electroencefalográfico das CTS.

Lista de Acrónimos

a. C.	Antes de Cristo
BECTS	Do inglês, <i>Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes</i>
CTS	Do inglês, <i>Centrotemporal Spikes</i>
CBNF	Convulsões Benignas Neonatais Familiares
DZ	Dizigóticos
DNA	Do inglês, <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EEG	Electroencefalograma
EIG	Epilepsia Generalizada Idiopática
ELP4	Do inglês, <i>Elongator Complex Protein 4</i>
ER	Epilepsia Rolândica
F	Sexo Feminino
FSW	Do inglês, <i>Focal Sharp Waves</i>
GSW	Do inglês, <i>Generalized Sharp Waves</i>
ILAE	Do inglês, <i>International League Against Epilepsy</i>
KCC3	Do inglês, <i>Potassium/Chloride Cotransporter 3</i>
M	Sexo Masculino
MZ	Monozigóticos
OR	Do inglês, <i>Odds Ratio</i>
RD	Do inglês, <i>Reading Disability</i>
RM	Ressonância Magnética
SSD	Do inglês, <i>Speech Sound Disorder</i>
SNPs	Do inglês, <i>Single-nucleotide polymorphisms</i>
tRNA	Do inglês, <i>Transfer RNA</i>

1. Introdução

A epilepsia encontra-se entre as patologias neurológicas mais comuns, estimando-se que afecta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo, uniformemente distribuídas entre os países desenvolvidos e aqueles em vias de desenvolvimento. Assim, pode-se mesmo afirmar que a epilepsia é uma condição sem fronteiras raciais, geográficas ou sócio-económicas. Caracteristicamente, é uma doença que “ocorre em ambos os géneros, em todas as idades, especialmente na infância, na adolescência e de uma forma crescente nas populações idosas” (1).

Etimologicamente, o termo epilepsia deriva do grego, da palavra *epilambaneim*, que significa “apoderar-se de”, “ser dominado de surpresa”. Relata-se que o primeiro texto conhecido a considerar a doença foi um tratado na Babilónia escrito em 1000 a.C.. Hipócrates, no século V a.C., tentou desmistificar os pensamentos fantasiosos que relacionavam as crises epilépticas com possessões demoníacas, assinalando uma origem cerebral para a doença. Acreditava que a “Doença Sagrada”, como era apelidada na altura, havia sido erroneamente entendida como de origem divina, o que era explicado pela inexperiência dos homens e o seu espanto face à natureza particular da condição (1). Curiosamente, já naquela época Hipócrates tinha sugerido que as epilepsias poderiam ser hereditárias (2). No entanto, apenas nos séculos XVII e XVIII é que os conceitos hipocráticos ganharam relevo e começaram a ser aprofundados.

A epilepsia é uma entidade clínica crónica caracterizada pela recorrência de crises epilépticas, que são na sua maioria espontâneas e imprevisíveis, sendo que uma crise epiléptica é definida como a “manifestação clínica de uma descarga anómala de um grupo ou da totalidade dos neurónios cerebrais” (3). Assim, um evento epiléptico único jamais pode ser diagnosticado como epilepsia.

Segundo a classificação das crises epilépticas da ILAE de 1981, as crises epilépticas podem ser divididas genericamente em dois grupos: as generalizadas e as focais ou relacionadas com a localização. As generalizadas ocorrem quando a descarga epiléptica envolve ambos os hemisférios cerebrais ou mesmo todo o córtex cerebral, ao passo que as crises focais ocorrem quando existe activação inicial de uma rede restrita de neurónios numa zona limitada de um hemisfério cerebral, o chamado foco epileptogénico. As crises originalmente focais podem generalizar secundariamente (4).

As crises focais podem apresentar-se com uma diversidade de manifestações clínicas, dependendo de qual a sua área de origem. Assim, as manifestações podem ser motoras, sensoriais, visuais, auditivas, cognitivas, autonómicas ou comportamentais. De acordo com a classificação da ILAE de 1989, as crises focais são diferenciadas entre simples e complexas, sendo que as crises focais simples são aquelas em que a consciência permanece intacta enquanto que nas crises focais complexas existe alteração do estado de consciência (5). Esta classificação tradicionalmente baseada no nível de consciência já não é universalmente

aceite, como foi indiciado numa proposta para uma nova classificação em 2001 (6). Isto porque muitas vezes o reconhecimento das alterações da consciência é complexo, sendo particularmente difícil em crianças.

Classicamente defendia-se que a etiologia das epilepsias parciais ou focais estaria principalmente relacionada com uma lesão cerebral. No entanto, começou a verificar-se que existiam epilepsias focais bastante comuns aparentemente sem anomalias cerebrais detectáveis, o que permitiu o desenvolvimento de um grande progresso no seu conhecimento e avaliação. O primeiro síndrome epilético a ser reconhecido como idiopático foi a Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais (do inglês, *Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes*, BECTS) (5).

A Classificação Internacional dos Síndromes Epiléticos da ILAE, formulada em 1989, para além de construir uma definição estruturada de conceitos relativamente aos síndromes epiléticos, permitiu uma uniformização de critérios fenotípicos, fundamentais para o desenvolvimento dos estudos sobre a genética das epilepsias, principalmente, os epidemiológicos. Nessa classificação, a ILAE adenda a subdivisão das epilepsias em idiopáticas, sintomáticas e criptogénicas. “As epilepsias idiopáticas são definidas como relacionadas com a idade de início, com características clínicas e electroencefalográficas típicas e etiologia presumivelmente genética” (7), enquanto que as epilepsias sintomáticas são a consequência de uma ou mais lesões estruturais cerebrais conhecidas ou suspeitas, e as criptogénicas são aquelas em que a causa é desconhecida ou oculta, sendo presumivelmente sintomáticas, mas cuja etiologia não é conhecida (7).

Nessa classificação a ILAE indicou três síndromes idiopáticas relacionados com a localização (focais, parciais) e com a idade, que são: a BECTS, a epilepsia da infância com paroxismos occipitais e a epilepsia primária da leitura. No entanto, posteriormente outros esquemas diagnósticos foram propostos, pelo que ao invés o grupo de epilepsias da infância idiopáticas foi reformulado, passando a ser constituído por: BECTS, Epilepsia occipital benigna da infância com início precoce (tipo Panayiotopoulos) e Epilepsia occipital da criança com início tardio (tipo Gastaut) (4).

Geralmente associa-se às epilepsias focais idiopáticas da criança um carácter de benignidade, dado que se trata de um grupo de epilepsias habitualmente sem défices neurológicos ou cognitivos associados, sem alterações imagiológicas detectadas, com tendência a remitir espontaneamente na adolescência. Assim, a ILAE define um síndrome epilético benigno como aquele em que as manifestações epiléticas são facilmente tratadas, ou nem requerem tratamento, e remitem sem sequelas (8).

Sistematizando, a BECTS está incluída no grupo das epilepsias focais idiopáticas, pelo que existe forte evidência da sua etiologia genética. No entanto, até ao momento a base genética da BECTS ainda não se encontra totalmente esclarecida, também devido à prevalência ao longo dos anos de alguma confusão e sobreposição entre a genética da própria BECTS e a do seu traço característico no EEG, as pontas centro-temporais (do inglês, *centrotemporal spikes*, CTS) (9).

2. Objectivos e Metodologia

O principal objectivo desta monografia é explorar o conhecimento actual sobre o papel da genética na BECTS. Fundamentalmente, procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura existente, procurando-se abordar os aspectos genéticos definidos no passado, em confrontação com as descobertas mais actuais e emergentes.

No sentido de contextualizar a temática e de forma a aumentar a compreensibilidade do trabalho, também se incluiu uma pequena descrição sumária da doença, enfatizando as suas principais características, fundamental para o entendimento dos aspectos genéticos da BECTS e do modo de desenvolvimento dos estudos.

Adicionalmente, a nível académico, o trabalho foi elaborado com a finalidade de uma abordagem mais aprofundada das epilepsias, particularmente da BECTS, pelo que o trabalho também contribuiu para o estabelecimento de capacidades de pesquisa bibliográfica e de sistematização de informação, fundamentais para a materialização da monografia.

No sentido de concretizar os objectivos supracitados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos, que decorreu principalmente entre 22 de Setembro de 2012 e 5 de Abril de 2013. Essa pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados da *PubMed/Medline* e a biblioteca virtual *B-on*, tendo-se usado os seguintes termos de pesquisa: “*Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes*”, “*Rolandic Epilepsy*”, “*Idiopathic Focal Epilepsies*” e “*Genetics*”.

Foram seleccionados os artigos cujo título e resumo mais se adequavam aos objectivos do trabalho, dando-se preferência àqueles escritos em língua inglesa, espanhola e portuguesa. Não houve restrição de data, tendo-se incluído artigos clássicos, muito importantes para a fundamentação do tema.

Salienta-se a particular escassez bibliográfica aferida pelos métodos citados, pelo que houve necessidade de recorrer a publicações referenciadas nos artigos originalmente encontrados. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, bem como sumários de conferências de consenso. Também se recorreu a livros de referência na área de Epileptologia Pediátrica, sendo especial fundamentação na descrição geral do síndrome epiléptico.

3. Descrição sumária da BECTS

3.1. Nota histórica e nomenclatura

Remonta a meados do século XVI a primeira descrição dos sintomas deste síndrome epiléptico, realizada em 1597 por Martinus Rulandus (10). No entanto, as manifestações clínicas e electrográficas da doença só foram sistematizadas muito tempo depois, ao longo da segunda metade do século XX, mediante a contribuição de diversos autores, que gradativamente foram associando os aspectos típicos da doença. (10,11).

Várias tentativas de denominação do síndrome foram realizadas, desde “Epilepsia mesotemporal”, “Epilepsia com foco paroxístico rolândico”, “Epilepsia benigna da infância com foco rolândico” ou “crises sylvianas”. Esta última designação, que é ainda aceite hoje em dia, foi proposta por Lombroso em 1967 após ter constituído uma descrição mais precisa da localização dos eventos ictais, bem como uma definição mais aprimorada das manifestações clínicas características. O síndrome é conhecido como “Epilepsia Rolândica” devido ao envolvimento característico da região circundante à porção inferior do giro central de Rolando (10,12,13).

Assim, para além da designação “Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais” adoptada pela ILAE na Classificação dos Síndromes Epilépticos em 1989, este tipo de epilepsia é conhecido de outras formas, tais como: “Epilepsia benigna parcial da infância”, “Epilepsia rolândica benigna”, “Epilepsia lingual” e “Epilepsia sylviana”, tal como supracitado (5).

Como já referido anteriormente, a BECTS está enquadrada no grupo das epilepsias relacionadas com a localização ou focais, idiopáticas.

3.2. Epidemiologia

A BECTS é universalmente aceite como a mais comum epilepsia focal da infância, contribuindo para 13-23% de todas as epilepsias infantis (11,12,14,15). Como relatado em 1998 por Wirrell (11) no seu estudo de revisão, Heijbel *et al* num estudo com 52 252 crianças com idades entre 0 e 15 anos apontaram uma incidência de aproximadamente 21 por 100 000 crianças. Aquela revisão (11) também indica uma idade de início das crises entre 3 e 13 anos de idade, com um pico aos 7-8 anos e com remissão pelos 16 anos, tal como foi concluído por Kriz e Grazdik. Acredita-se existir uma diferença de incidência entre sexos, sendo o sexo masculino mais afectado na proporção de 3:2 (15,16).

3.3. Manifestações clínicas

Classicamente, a BECTS ocorre em crianças em idade escolar, aparentemente sãs, sem história de doença neurológica prévia (9,17). Geralmente, a maioria das crises ocorre durante o sono, habitualmente no início de adormecer ou pouco antes do despertar (9,11).

Segundo Loiseau e Beaussart, a maioria das crises provém de descargas no giro pré e pós-central na região supressilviana, com manifestações motoras, sensoriais e autonómicas atingindo a face, boca e orofaringe (18). Assim, os aspectos principais das crises focais da BECTS são alterações sensoriais e motoras faciais unilaterais (30% das crianças), manifestações oro-faringo-laríngeas (53% das crianças), bloqueio da fala (40% das crianças) e hipersalivação (30%) (14).

As crises hemifaciais motoras consistem em contracções clónicas súbitas e contínuas, com duração de poucos segundos a um minuto, que ocorrem mais comumente no lábio inferior, podendo abranger, ainda que infrequentemente, toda a hemiface ou mesmo o membro superior ipsilateral. As alterações sensoriais são menos comuns e definem-se por parestesias peribucais. As manifestações sensoriomotoras hemifaciais podem ser as únicas manifestações ictais; contudo, estão frequentemente associados a uma inabilidade para falar e a hipersalivação (4).

As crises oro-faringo-laríngeas, as manifestações mais frequentes, consistem em sintomas sensoriomotores unilaterais, traduzidos por parestesias e sintomas motores unilaterais que podem atingir desde a boca, língua, dentes, gengivas até zonas faringo-laríngeas. Concretamente, podem apresentar-se como sons guturais, sons de gargarejar, movimentos involuntários da boca e desvio da comissura labial e da mandíbula (4).

O bloqueio da fala consiste na impossibilidade da criança em articular sons, não sendo devido a alterações nos mecanismos corticais da linguagem. A criança tem consciência total da situação, tentando emitir palavras, mas sem produzir qualquer som inteligível. A hipersalivação é um dos sintomas ictais mais característicos, podendo estar associada tanto a crises oro-faringo-laríngeas como a crises hemifaciais puras (4).

Na maior parte dos casos (58%), o nível de consciência mantém-se intacto, mas contracções tónico-clónicas generalizadas podem ocorrer secundariamente em um terço a dois terços dos casos (4).

Tipicamente, as crises são breves, durando entre 1-3 minutos. A frequência das crises também é considerada baixa, ainda que possa variar desde uma única crise até crises bastante frequentes, às vezes até crises múltiplas durante o dia (9,15).

3.4. Aspectos electroencefalográficos

O diagnóstico da BECTS é estabelecido através da conjugação dos elementos clínicos com os traçados electroencefalográficos característicos e conclusivos (7).

As alterações no período inter-crítico são o aspecto fundamental no EEG das crianças com BECTS. Assim, o traçado interictal caracteriza-se por uma actividade de base bem estruturada, com paroxismos constituídos por uma onda pontiaguda de alta voltagem a que se segue uma onda lenta de voltagem menor, podendo apresentar-se isolados ou agrupados, definindo assim complexos de ponta-onda, localizados na região centrotemporal. São as denominadas pontas centrotemporais (do inglês, *centrotemporal spikes*, CTS). Habitualmente, as CTS são contralaterais à manifestação clínica motora, e podem estender-se a áreas adjacentes e/ou ao hemisfério cerebral contralateral (15,17).

A actividade paroxística delimita-se em vigília, mas as CTS tendem a activar-se durante o sono, sendo que por vezes só são reconhecidas quando o EEG é realizado com prova de sono. (Figura 3.1.) (15,17).

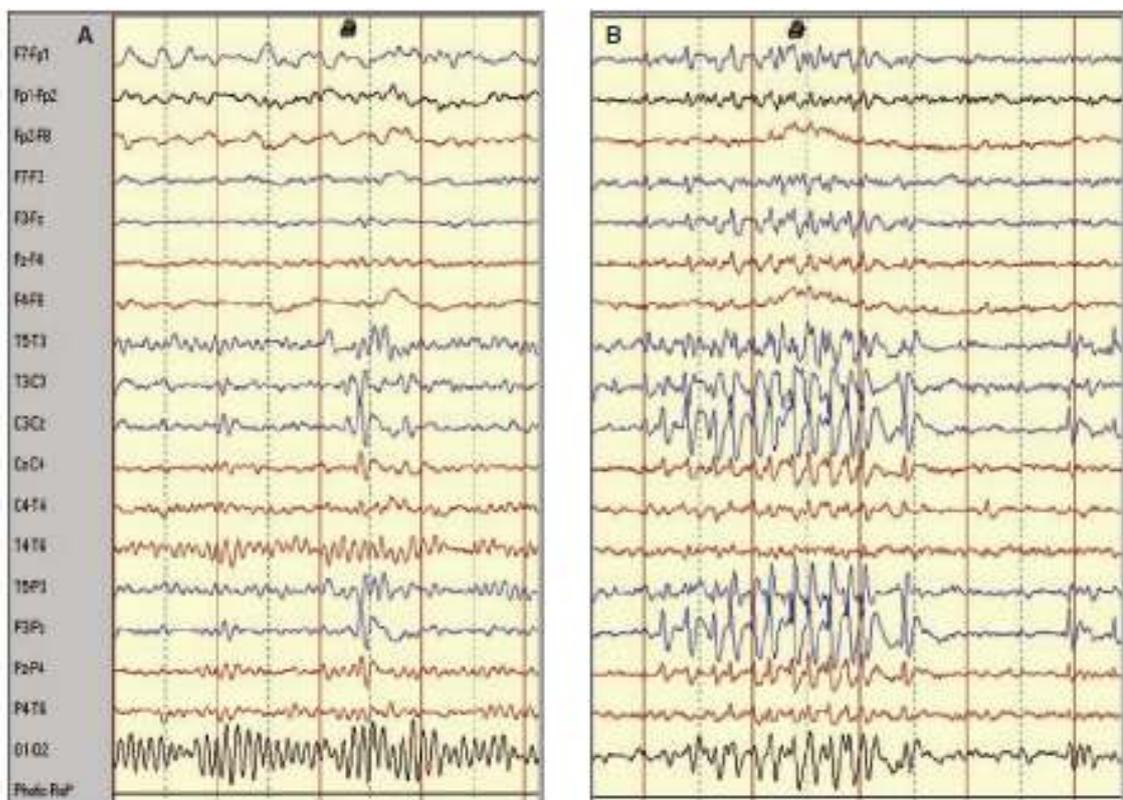


Figura 3.1 Exemplos demonstrativos do traçado electroencefalográfico característico na BECTS. (A) Exemplo de um traçado electroencefalográfico em vigília, em que se observa actividade de ponta-onda, com projecção média esquerda. (B) EEG registado durante o sono, verificando-se um aumento na incidência e duração das descargas com difusão a áreas adjacentes. [In: Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F, García de Gurtuba I, Gallizo. Epilepsia rolândica: características epidemiológicas, clínicas y evolutivas. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):466-73].

As CTS ocorrem em 2-3% das crianças em idade escolar, sendo que apenas menos de 10% desenvolvem BECTS. São dependentes da idade, com aparecimento entre os 7-10 anos. Podem persistir apesar de haver remissão clínica, mas desaparecem antes dos 16 anos de idade (4).

Perante uma criança com uma história clínica tipicamente indicativa de BECTS, um exame neurológico normal e um EEG compatível com BECTS, não está indicada a realização de exames complementares sucessivos para se estabelecer o diagnóstico. Na presença de

características clínicas ou encefalográficas atípicas pode ser necessário e adequado o requerimento de RM (11).

Foi estudada há alguns anos a hipótese de um aumento de alterações na RM de rotina nos doentes com BECTS, em comparação com um grupo controlo. Contudo, os autores concluíram que as alterações encontradas nem ocorrem mais na BECTS, nem são específicas para a doença (19), fundamentando a realização de RM predominantemente nas situações atípicas.

3.5. Tratamento

Muitos autores sugerem a opção por uma conduta expectante nas crianças com o diagnóstico de BECTS, uma vez que se trata de uma condição benigna, com remissão expectável na adolescência e em que na maioria das situações as crises são infrequentes, breves e de predominância nocturna, com interferência não muito demarcada nas actividades de vida diárias das crianças (5,11,17).

No entanto, a decisão de iniciar tratamento farmacológico deve sempre ser tomada conjuntamente com os pais da criança, que mesmo após indicação do bom prognóstico da doença, podem desejar optar pelo início da medicação, em resultado da angústia e desespero face à ocorrência de novas crises (11,17).

Com a medicação antiepiléptica consegue-se uma menor frequência e uma menor intensidade das crises. O início da terapêutica antiepiléptica deve ocorrer após a segunda crise, dada a baixa frequência das crises (17).

Os fármacos de eleição são a carbamazepina ou oxcarbamazepina, dado a sua eficácia no controlo das crises parciais (5). Outros fármacos também reconhecidamente usados com eficácia incluem fenobarbital, fenitoína, ácido valpróico, clonazepam, clobazam, gabapentina e levetiracetam (5,11). O tratamento deve ser limitado a um fármaco, preferencialmente, um com poucos efeitos secundários e baixa toxicidade (5).

3.6. Prognóstico

O excelente e singular prognóstico da condição foi constatado por diversos autores, uma vez que na maioria das crianças ocorre remissão da doença antes dos 16 anos (5,11,15). Segundo Loiseau *et al* (20), a remissão ocorre mesmo nas crianças que apresentam crises refratárias ao tratamento (20%). Os mesmos autores também constataram que a remissão ocorria mais precocemente em crianças com uma idade de início mais tardia (20).

Ainda que a benignidade seja a regra, existem raras situações com evolução atípica para uma forma de encefalopatia epiléptica, com crises persistentes eventualmente durante muitos anos (14).

Recentemente, alguns estudos têm questionado a benignidade da BECTS, apontando para a possibilidade de alterações psicológicas, cognitivas e psiquiátricas. Contudo, as opiniões são

bastante divergentes, carecendo esta área de novos estudos neuropsicológicos no sentido de desmistificar estes aspectos.

Geralmente, o impacto na qualidade de vida das crianças com BECTS é limitado, dadas as características benignas da condição. No entanto, apesar do bom prognóstico da doença, sentimentos de angústia, rejeição ou protecção excessiva pelos pais podem desenvolver-se, consequentemente prejudicando o prognóstico da doença (5,11).

4. Aspectos genéticos da BECTS

4.1. Os primeiros estudos sobre a genética da BECTS

A BECTS está classificada como uma epilepsia idiopática, pelo que se considera não existir lesão cerebral e apresentar uma origem genética. A etiologia genética na BECTS manifesta-se pela elevada história familiar de epilepsia, variando entre 18% e 59% (21).

Em 1964, Bray e Wiser realizaram um estudo controlado, que incidiu sobre as famílias de 40 crianças com crises convulsivas e pontas-ondas centrotemporais focais no EEG. Como controlos, foram seleccionadas 40 famílias de crianças sem doença neurológica conhecida, equiparadas ao grupo em estudo por idade, sexo e estatuto sócio-económico. Concluíram que a prevalência de pontas-ondas temporais focais nos casos era de 36% (19 em 53 dos irmãos e crianças dos casos) em comparação com apenas 2% nos controlos (3 em 151 dos irmãos e crianças dos controlos) (22).

O pico da incidência da actividade epileptiforme focal no EEG ocorreu entre os 6 e os 10 anos de idade. Adicionalmente, os autores também constataram que a prevalência dessas alterações no EEG era notoriamente dependente da idade, sendo que a penetrância era baixa nos primeiros 5 anos de idade, aumentando para aproximadamente 50% entre os 5 e os 15 anos de idade, e diminuindo para valores reduzidos após os 20 anos. Apenas 12% dos familiares com EEGs anormais apresentaram crises (23).

Assim, Bray e Wiser sugeriram que as CTS seguiam um padrão de herança autossómico dominante, com penetrância incompleta e com uma faixa etária específica para a sua ocorrência (23). No entanto, estas conclusões foram interrogadas pela inclusão inapropriada de casos com epilepsia temporal focal (24) e pelo método de selecção das famílias em estudo, enviesando o estudo (*ascertainment bias*) (25).

Em 1975, Heijbel *et al* (16) procuraram testar se as alterações no EEG seriam geneticamente determinadas, possivelmente por um gene autossómico dominante. Nesse sentido, usando critérios de definição fenotípica mais estritos, testaram as famílias de 19 crianças com crises e com CTS no EEG (“descargas rolândicas”), realizando EEG em vigília e durante o sono. Concluíram que 11 (34%) dos 32 irmãos das crianças afectadas apresentavam “descargas rolândicas” no EEG, sendo que seis desses apenas apresentavam as “descargas” sem crises epilépticas associadas. Heijbel *et al* (16) também apoiaram a hipótese de um padrão de herança autossómico dominante estar subjacente ao traçado electroencefalográfico relacionado com a BECTS. Para além deste estudo, também Degen e Degen corroboram esta hipótese de uma dominância autossómica, deixando contudo a ressalva de que uma contribuição multifactorial devesse ser investigada (21).

Tal como Heijbel *et al*, também outros investigadores haviam realçado que a maioria das crianças que apresentavam CTS no EEG não desenvolviam manifestações epilépticas (11).

Doose *et al* (26) demonstraram que em situações em que as alterações electroencefalográficas estavam presentes, outros tipos de crises ocorriam para além das típicas da BECTS, tais como, convulsões febris, convulsões tónico-clónicas generalizadas sem febre e outras crises parciais. E além disso, constataram que a incidência da variabilidade fenotípica estava aumentada nos familiares de crianças com BECTS. Ao invés de um modo de transmissão autossómico dominante, afirmavam que a BECTS deveria ser regulada por herança multifactorial, uma vez que deveriam existir outros factores herdados com contributo na determinação da manifestação ou não de crises (26).

Na tabela 1 encontra-se um resumo destes estudos familiares supracitados, onde se verifica que os diversos autores consideraram diferentes métodos de selecção dos casos, protocolos de avaliação electroencefalográfica diversos e diferentes abordagens analíticas de investigação do modo de transmissão (35). Fundamentalmente, três variáveis influenciaram a fiabilidade dos primeiros estudos familiares, actuando como factores de confundimento: a definição fenotípica dos probandos, a idade dos indivíduos e a realização de estudos electroencefalográficos durante o sono. Como se pode constatar pela tabela 1, os diferentes estudos usam diversas considerações fenotípicas, não havendo homogeneidade de critérios rigorosos no sentido de obter uma estimativa precisa da segregação das CTS. Para além disso, nem todos os estudos incluem estudo com EEG realizado durante o sono; tendo em conta que o sono aumenta a detecção das CTS, pode-se verificar uma taxa de segregação reduzida erroneamente. Por fim, como as CTS são dependentes da idade, geralmente não se verificam após a adolescência, pelo que a inclusão de indivíduos nos estudos com idades superiores a essa idade enviesam as conclusões constatadas.

Adicionalmente, a maioria dos estudos não incorpora grupos de controlo, o que torna difícil determinar se o risco de crises nos familiares é maior do que o esperado.

No entanto, apesar das inúmeras fragilidades destas diversas abordagens, todos os autores consistentemente demonstraram que as CTS apresentavam uma marcada influência pelos factores genéticos (25), o que impulsionou outros investigadores na determinação do modo de herança das CTS.

Tabela 4.1. Estudos familiares do traçado electroencefalográfico das CTS

Autores	Definição das crises	Definição no EEG	Número de probandos idade, género	Tipo de familiares	Crises em familiares	CTS/FSW em familiares	Crises/CTS em familiares	GSW ou outras em familiares	EEG com prova de sono; Número de EEGs.
(Bray e Wisner, 1964, 1965)	Sem distinção do tipo de crises, a maioria generalizadas, algumas psicomotoras (n 5), focais e cefaleias ou dores abdominais, e 1 doente apresentava episódios de “ausência”. 40 controlos sem queixas neurológicas e equiparados aos casos por idade, sexo e posição sócio-económica.	Ondas abruptas ou pontas na proximidade de T3 ou T4	n 40. Idade, sexo não reportados inclusão indistinta de crianças e adultos. n 40 controlos	53 irmãos, crianças; 21 progenitores dos casos 151 irmãos, crianças dos controlos 51 progenitores dos controlos	Não reportado	19 (36%) 4 (19%) 3 (2%) 1 (2%)	19 (36%) 4 (19%) 3 (2%) 1 (2%)	13% dos irmãos, crianças. 16% pais. 1% irmãos e crianças. 2% pais.	Séries de EEG’s em vigília e durante o sono (2-3) para o caso e familiares. Um EEG em vigília e durante o sono para os controlos. Interpretação dos EEGs sem conhecimento do estado de caso/controlo.
(Heijbel et al, 1975)	Crises parciais apenas (n 6); e crises generalizadas apenas (n 13) sem descrição adicional	“Descargas rolândicas”	n 19; 5-16 anos; 10 M 9 F	34 irmãos dos casos [6 meses - 18 anos] 38 progenitores dos casos	5/34 (15%), todos com ER; 4/38 (11%)	11/32 (34%) 1 (3%)	11/34 (32%) 5/38 (13%)	Não reportado	Um EEG em vigília e durante o sono
(Degen e Degen, 1992)	“Epilepsia Rolândica” (n 36: 14 “localizada”, 22 generalizada secundariamente); cefaleias, distúrbios de aprendizagem (n 7)	Foco de pontas centrotemporais	n 43 5-18 anos sexo não reportado	60 irmãos: 1-24 anos	5/69 (7%) Nenhum com ER	4/69 (6%)	7/69 (10%)	21/69 (30%)	Um EEG em vigília e durante o sono
(Doose et al, 1997)	Crises rolândicas (peri-orais) (n 32); outros tipos de crises (n 102): problemas de desenvolvimento ou comportamentais (n 13)	Ondas abruptas bem estruturadas nas regiões temporal, parietal ou occipital	n 147 idade não reportada; 79 M 55 F	242 irmãos 145 M 97 F	18/242 (7%) 4/44 (9%) em irmãos com ER; 0 em irmãos dos casos sem crises.	21/188 (11%)	11% ?	43/188 (23%)	Séries de EEGs (<14) para os probandos. Apenas um EEG em vigília para os irmãos.

Abreviaturas: FSW: *focal sharp waves*; GSW: *generalized sharp waves*; ER- Epilepsia Rolândica; M: sexo masculino; F: sexo feminino. [Adaptada de: Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, et al. Autosomal Dominant Inheritance of Centrotemporal Sharp Waves in Rolandic Epilepsy Families. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2266-72].

4.2. Estudos de ligação

Ao longo da década de 90, vários estudos de ligação foram realizados em famílias com BECTS ou com o traçado electroencefalográfico característico. A constatação de que indivíduos com Convulsões Neonatais Benignas Familiares (CNBF) posteriormente desenvolviam BECTS, e o mapeamento de dois *loci* genéticos, *EBN1* e *EBN2*, em famílias com CNBF, determinou estes *loci* como fortes candidatos para a BECTS e o seu traçado de EEG característico. No entanto, o estudo de Neubauer *et al* excluiu o envolvimento dos cromossomas 20q13 (*EBN1*) e 8q24 (*EBN2*) (27).

Adicionalmente, também outros dois *loci* previamente considerados na genética da BECTS, a região HLA do cromossoma 6p e a região do X frágil, foram excluídos por análise de ligação (24).

A primeira evidência positiva de ligação para a BECTS foi revelada na região do cromossoma 15q14 por Neubauer *et al*, em 1998 (28). Com esse estudo de ligação genética analisaram 22 famílias com 54 membros com CTS, 43 dos quais com BECTS e 11 sem manifestações epiléticas. Concluíram que o gene da subunidade 7 alfa do receptor da acetilcolina (localizado no cromossoma 15q14), ou outro gene próximo estariam implicados na BECTS. A doença apresenta-se geneticamente heterogénea, o que dificultou a localização de um gene específico. Adicionalmente, esta mesma região cromossómica havia sido relacionada ao fenótipo de famílias com défice auditivo neurogénico, bem como a famílias com epilepsia mioclónica juvenil.

Posteriormente, numa análise mutacional num dos genes presentes na região cromossómica 15q14, o *SLC12A6* (que codifica o co-transportador cloro-potássio, *KCC3*) concluiu-se não haver associação com a etiologia das CTS no EEG de indivíduos com BECTS (29).

A dificuldade no estabelecimento das bases genéticas da BECTS pode ser justificada pelo carácter complexo da doença, bem como pela ocorrência de heterogeneidade genética. Num estudo mais recente, Neubauer *et al* (30) evidenciaram que mutações nos genes *KCNQ2* e *KCNQ3* (localizados no locus *EBN1* e *EBN2*, respectivamente) podem contribuir para a etiologia de síndromes idiopáticas comuns como a BECTS.

Curiosamente, esses resultados contrastam com o estudo anteriormente desenvolvido pelo mesmo grupo de autores (27), em que haviam demonstrado resultados negativos para esses *loci* através de análise de ligação. A justificação dos autores para essa incongruência prende-se com o fato de que apenas uma minoria das famílias estudadas tinha uma relação entre genótipo e fenótipo clara, sendo este um pré-requisito fundamental para os estudos de ligação clássicos (30).

4.3. Estudos de gémeos

Os estudos de gémeos foram comumente usados para estimar a contribuição dos factores genéticos e ambientais para a epilepsia. Consistentemente foram encontradas maiores taxas de concordância de epilepsia em gémeos monozigóticos (MZ) do que em dizigóticos (DZ), sustentando maior evidência para uma contribuição genética para a epilepsia (25). Estudos em gémeos com epilepsia generalizada idiopática (EGI) demonstraram concordância elevada em gémeos monozigóticos, realçando efeitos genéticos importantes naquele tipo de epilepsia. Face à escassez de estudos desse tipo particularmente para as epilepsias parciais, Vadlamudi *et al* (31) elaboraram um estudo em que compararam a concordância em gémeos com BECTS com a concordância numa amostra de gémeos com EGI, tendo verificado não existir concordância em todos os oito pares de gémeos com BECTS (seis MZ e dois DZ). A concordância para os pares monozigóticos com BECTS foi de 0 (intervalo de confiança de 95%, 0-0,4), em comparação com o resultado de 0,7 (intervalo de confiança de 95%, 0,5-0,9) para os 26 pares de gémeos monozigóticos com EGI (31).

Com base nesses resultados, argumentaram uma menor importância dos factores genéticos na etiologia da BECTS, devendo outros mecanismos ser considerados (31). Estas conclusões revelaram-se contrastantes com todos os estudos de gémeos publicados até então, que apontavam para uma base genética (26). Todavia, algumas críticas foram apontadas ao estudo, que tinham que ver com definições fenotípicas incongruentes, pondo em causa os resultados apresentados (32).

Em 2006, Vadlamudi *et al* expandiram a amostra inicial, passando a incluir registos de gémeos da Dinamarca, Estados Unidos da América e Noruega. Assim, identificaram 18 pares de gémeos, em que pelo menos um deles havia sido diagnosticado com BECTS, entre uma amostra total inicial de 1952 pares de gémeos. Uma vez mais concluíram não existir concordância entre os gémeos monozigóticos com BECTS, argumentando uma maior complexidade na etiologia e no modo de herança da BECTS comparativamente ao que inicialmente se conceitualizava, e que outros factores, como o meio ambiente, as mutações somáticas ou factores epigenéticos poderiam apresentar uma maior importância (33).

Segundo Greenberg e Pal (34), a validade das conclusões apontadas por Vadlamudi *et al* pode ser contestada, devido a métodos pouco sensíveis na obtenção da história de epilepsia, não permitindo detectar alguns dos sintomas subtis da BECTS (como, por exemplo, parestesias faciais nocturnas, hipersalivação).

4.4. Definição do modo de transmissão das CTS

Mais recentemente, Bali *et al* (35) estudaram a hipótese de as CTS serem transmitidas de um modo autossómico dominante, mediante um estudo de análise de segregação familiar. Nesse sentido procederam ao registo de EEG com privação de sono em irmãos de crianças com BECTS, com idades compreendidas entre 4 e 16 anos. As observações daqueles que se

mantiveram em estado de vigília foram excluídas, porque como referido o sono aumenta a detecção das CTS. Onze dos 23 registos de EEG demonstraram CTS, o que confirma uma forte agregação familiar de CTS em irmãos de doentes com BECTS. Segundo os autores, a taxa de segregação de 0,48 obtida é consistente com um modo de herança autossómico dominante com uma penetrância elevada, excluindo o autossómico recessivo e o ligado ao X (35).

Adicionalmente, os mesmos autores argumentaram que o modo de transmissão das CTS certamente não é idêntico ao da BECTS, mesmo sendo esta uma característica essencial da manifestação da doença. A BECTS apresenta um modo de transmissão complexo, sendo que o *locus* determinante das CTS pode actuar conjuntamente com um ou mais *loci* de forma a produzir o fenótipo da BECTS (35). De facto, a importância desta conclusão é notável, uma vez que até metade das crianças com as CTS não apresenta manifestações clínicas, o que sugere que factores genéticos ou ambientais adicionais determinam a ocorrência de sintomatologia clínica (9).

As conclusões sugeridas por Bali *et al* são consistentes com aquelas apontadas por outros autores já citados que também apoiavam um modo de transmissão autossómico dominante com elevada penetrância para as CTS (16,23). No entanto, considerando a questionabilidade desses estudos primordiais, nomeadamente, no que diz respeito aos métodos de selecção da amostra e à própria indefinição fenotípica da doença à data da realização desses estudos, a análise de Bali *et al* evidencia achados similares mas com critérios mais rigorosos.

Muito recentemente, Strug *et al* (36) realizaram análise de ligação ao longo do genoma (*genome-wide linkage scan*) das CTS em 38 famílias norte-americanas, seleccionadas através de um único probando com BECTS. Assim, concluíram existir forte evidência de ligação das CTS à região cromossómica 11p13 e também associação entre vários *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs) no gene do *Elongator Protein Complex 4 (ELP4)* com o fenótipo das CTS.

Deste modo, os autores demonstraram que o *ELP4* está relacionado com a patogénese da BECTS e que tem um efeito vincado no risco de desenvolvimento de CTS nas famílias de indivíduos com BECTS (36).

Neste sentido, o estudo revela-se bastante promissor, uma vez que foi identificado o primeiro gene de susceptibilidade implicado numa epilepsia focal idiopática comum, bem como foi a primeira doença humana a ser associada com o *ELP4*. Na perspectiva dos autores, a identificação do *ELP4* como um *locus* de risco para o desenvolvimento das CTS representa um primeiro passo na determinação do modelo genético complexo da BECTS (36).

4.4.1. *Elongator Protein Complex 4 (ELP4)*

O *ELP* é determinante na transcrição de vários genes reguladores do citoesqueleto de actina, da motilidade celular e da migração e diferenciação dos neurónios corticais, através da acetilação da *alpha-tubulina* (35,37).

O *ELP4* é uma das seis subunidades do *ELP* (*ELP1-ELP6*). Este apresenta localização citoplasmática e nuclear e participa em duas funções diferentes nas células eucarióticas: na transcrição e na modificação do tRNA. O *ELP4* é necessário para a actividade da histona acetiltransferase, facilitando a acessibilidade ao DNA para a transcrição génica (37).

Assim, uma mutação não-codificante no gene do *ELP4* interfere com o desenvolvimento cerebral, levando a um aumento da susceptibilidade para as crises convulsivas e a distúrbios do neurodesenvolvimento (37).

4.5. Aspectos metodológicos nas epilepsias comuns

Geralmente, a abordagem experimental nas epilepsias comuns difere daquela usada nas doenças classicamente mendelianas, uma vez que na maioria das epilepsias comuns o número de indivíduos afectados na mesma família apresenta-se reduzido (38).

Na tentativa de ultrapassar esta limitação, tenta-se agrupar o maior número de famílias com o mesmo fenótipo, contribuindo cada família com a sua informação genética. No entanto, adoptando este método contribui-se para a heterogeneidade genética, um factor de confundimento crucial nos estudos genéticos, quer de associação quer de ligação (38), que não foi tido em conta nas conclusões atingidas em vários dos primeiros estudos. A heterogeneidade ocorre quando fenótipos semelhantes, indistinguíveis clinicamente apresentam diferentes etiologias genéticas, levando à constituição de amostras para análise genética representativas de uma mistura de diversas doenças, e não apenas da que é suposto analisar, falseando assim os resultados.

Fundamentalmente, existe a possibilidade de minorar o efeito da heterogeneidade genética através de duas metodologias diferentes: por um lado, discernir possíveis formas genéticas diferentes, com base nos fenótipos diferentes, ou ao invés, dissecar o fenótipo geral em traços subclínicos mais restritos, também denominados de “endofenótipos”, e analisar geneticamente esses traços (38).

O reconhecimento de co-morbilidades na BECTS levou ao desenvolvimento de vários estudos no sentido de avaliar se existe relação genética entre a BECTS e as suas co-morbilidades, que representam em si endofenótipos neurocognitivos. Das co-morbilidades existentes destacam-se os distúrbios da fala (*Speech Sound Disorder - SSD*) e os défices de leitura (*Reading Disability - RD*).

O SSD tem que ver com a existência de erros inapropriados na produção do discurso que ocorrem durante o desenvolvimento da criança e que reduzem a inteligibilidade do discurso. Foi demonstrado num estudo de caso-controlo recente que o SSD é frequentemente co-mórbido em crianças com BECTS, tendo as crianças com aquele distúrbio 2,5 vezes mais probabilidade de desenvolver BECTS do que a população em geral (*Odds ratio (OR)*: 2,47%, com um intervalo de confiança de 95%: 1,22-4,97). Nesse estudo também se constatou uma forte associação entre a BECTS e o RD, sendo que crianças com BECTS apresentam 5,8 vezes

mais probabilidade de desenvolver RD em comparação com a população em geral (OR: 5,78, com um intervalo de confiança de 95%: 2,86-11,69) (39).

Adicionalmente, Clarke *et al* (39) demonstraram que por haver associação de BECTS com SSD e RD em familiares não afectados de crianças com o síndrome epiléptico, se pode refutar a hipótese de que estas co-morbilidades sejam uma consequência da epilepsia em si. Os autores reforçam também a hipótese que SSD e as CTS poderiam partilhar um risco genético subjacente.

Recentemente, Pal *et al* (40) desenvolveram uma análise de ligação em 38 famílias, em que propuseram estudar a hipótese de existir um risco genético partilhado entre as CTS e SSD. Concluíram existir um efeito pleotrópico do *locus* 11p13 no desenvolvimento tanto de CTS como de SSD em crianças com BECTS. Este facto em adição à demonstração da agregação das co-morbilidades (RD e SSD) em famílias com BECTS independentemente de existir crises ou não, apoia o conceito da BECTS como uma alteração do neurodesenvolvimento (40).

Esta associação da BECTS com estas duas co-morbilidades importantes apresenta fortes implicações clínicas. Em crianças com o diagnóstico de BECTS devem ser pesquisadas estas co-morbilidades, dada a possibilidade de sequelas graves, atenuadas mediante uma intervenção precoce e atempada.

O modo de transmissão da BECTS ainda não se encontra bem definido, apesar das inúmeras tentativas no sentido da sua determinação. Conclui-se actualmente que os primeiros estudos sobre a genética da BECTS (16,23) enviesaram os conhecimentos actuais, uma vez que com base numa indefinição entre o modo de herança da BECTS e aquele das CTS, se acreditou durante muito tempo que seriam o mesmo, pelo que se propôs que a BECTS seria uma doença autossómica dominante. Contudo, actualmente sabe-se que apesar de o reconhecimento de CTS ser fundamental para o diagnóstico da BECTS, a base genética das CTS não corresponde àquela do síndrome epiléptico.

Mais recentemente, em 2012, prosseguindo em busca da determinação da base genética da BECTS, Vears *et al* (41) analisaram 53 famílias de crianças com BECTS, tendo incluído no estudo os familiares até à terceira geração. O objectivo do estudo foi determinar a frequência e natureza da história familiar de crises em doentes com BECTS. Assim, os resultados apontaram para que 9,8% dos familiares em primeiro grau apresentavam crises epilépticas, decrescendo para 3% e 1,5% dos familiares em segundo grau e em terceiro grau, respectivamente. Concomitantemente, as convulsões febris foram o fenótipo mais frequente em familiares afectados, e o segundo mais frequente foram as epilepsias parciais, constituídas por um grupo heterogéneo de síndromes (41).

Assim, os autores concluem salientando que a frequência das epilepsias observada nos familiares de crianças com BECTS, bem como o grupo heterogéneo de síndromes observado sugerem que a BECTS apresenta um componente genético, consistente com um modo de herança complexo. Todavia, não descartam a possível contribuição de factores adicionais adquiridos ou ambientais na expressão do síndrome epiléptico (41).

5. Conclusão e Perspectivas Futuras

A BECTS, o síndrome epiléptico mais comum da infância, apresenta manifestações clínicas características e um traçado electroencefalográfico típico, as CTS. A elevada história familiar da doença apontava para uma etiologia genética subjacente, o que gerou o ímpeto de estudar essa hipótese por parte de diversos investigadores.

Relativamente à etiologia da BECTS, conclui-se ter havido a passagem de um paradigma em que se acreditava num padrão de transmissão autossómico dominante subjacente ao desenvolvimento deste síndrome para uma realidade actual em que se apoia um modo de herança complexo, considerando a importância dos factores genéticos, mas também não se descartando a contribuição dos factores adquiridos na manifestação da BECTS.

Assim, diversos estudos sugerem que as CTS apresentam herança autossómica dominante com penetrância elevada. Até metade das crianças com CTS no EEG não apresenta BECTS, o que vem apoiar a distinção entre os modos de transmissão da BECTS e das CTS.

Em virtude destas novas assumpções, numa recente reclassificação da organização das crises e epilepsias, foi sugerido a opção pela classificação da BECTS como um síndrome epiléptico de “causa desconhecida”, para designar o desconhecimento da natureza da causa subjacente, ainda que possa haver um defeito genético crucial (42).

Mesmo que os primórdios do estudo da genética da BECTS remontem a muitos anos atrás, hoje em dia ainda não existe uma determinação concreta do seu modo de transmissão, pelo que profícua investigação certamente se desenvolverá no futuro.

Nesse sentido, é fulcral que um *continuum* deste trabalho seja desenvolvido, com o objectivo de sistematizar as futuras perspectivas subjacentes ao padrão de herança desta epilepsia.

7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Atlas: Epilepsy Care in the World. Suíça. WHO Press. 2005.
2. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the Epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42(Suppl.5):16-23.
3. Alves Dílio, Luzeiro Isabel, Pimentel José. Livro Básico da Epilepsia. Bial. 2007.
4. Panayiotopoulos CP, 2005. *THE EPILEPSIES: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire, Reino Unido. Bladon Medical Publishing. 2005.
5. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in children. 3.^a Edição. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
6. Engel J Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
7. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
8. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy research*. 2006;70S:S5-S10.
9. Gkampeta A, Pavlou E. Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes - BECTS. *Epilepsy research*. 2012;101:197-201.
10. van Huffelen AC. A tribute to martinus rulandus: A 16th-century description of benign focal epilepsy of childhood. *Arch Neurol*. 1989;46:445-7.
11. Wirrell EC. Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes. *Epilepsia*. 1998;39(Suppl. 4):S32-S41.
12. Holmes GL. Benign Focal Epilepsies of Childhood. *Epilepsia*. 1993;34(Suppl. 3):S49-S61.
13. Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:239-41.
14. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008 July 1, 2008;131:2264-86. doi:10.1093/brain/awn162.

15. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F, García de Gurtuba I, Gallizo. Epilepsia rolándica: características epidemiológicas, clínicas y evolutivas. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):466-73.
16. Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal EEG Foci: A Genetic Study. *Epilepsia*. 1975;16:285-93.
17. Fejerman N. Epilepsias focales benignas en la infancia, niñez y adolescencia. *Rev Neurol*. 2001;34(1):7-18.
18. Loiseau P, Beaussart M. The Seizures of Benign Childhood Epilepsy with Rolandic Paroxysmal Discharges. *Epilepsia*. 1973;14:381-9.
19. Boxerman JL, Hawash K, Bali B, Clarke T, Rogg J, Pal DK. Is Rolandic epilepsy associated with abnormal findings on cranial MRI? *Epilepsy Res*. 2007 July;75(2-3):180-5.
20. Loiseau P, Duché B, Cordova S, Dartigues JF, Cohadon S. Prognosis of Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes: A Foliow-Up Study of 168 Patients. *Epilepsia*. 1988;29(3):229-35.
21. Degen R, Degen HE. Some Genetic Aspects of Rolandic Epilepsy: Waking and Sleep EEGs in Siblings. *Epilepsia*. 1990;31(6):795-801.
22. Bray PF, Wisner WC. Evidence For a Genetic Etiology of Temporal-Central Abnormalities in Focal Epilepsy. *N Engl J Med*. 1964 Oct 29;271:926-33.
23. Bray PF, Wisner WC. Hereditary Characteristics of Familial Temporal-central Focal Epilepsy. *Pediatrics*. 1965 Aug;36:207-11.
24. Neubauer BA. The Genetics of Rolandic Epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(8):1061-2.
25. Ottman R. Genetics of the Partial Epilepsies: A Review. *Epilepsia*. 1989;30(1):107-11.
26. Dose H, Brigger-Heuer B, Neubauer B. Children with Focal Sharp Waves: Clinical and Genetic Aspects. *Epilepsia*. 1997;38(7):788-96.
27. Neubauer BA, Moises HW, Lässig U, Waltz S, Diebold U, Stephani U. Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes and Electroencephalography Trait are Not Linked to EBN1 and EBN2 of Benign Neonatal Familial Convulsions. *Epilepsia*. 1997;38(7):782-87.
28. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kämpfer F, Lässig U, Schwabe G, *et al*. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: Linkage to chromosome 15q14. *Neurology*. 1998;51:1608-12. doi: 10.1212/WNL.51.6.1608.

29. Steinlein OK, Neubauer BA, Sander T, Song L, Stoodt J, Mount DB. Mutation analysis of the potassium chloride cotransporter KCC3 (SLC12A6) in rolandic and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001;44:191-95.
30. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, Hahn A, Kurlemann G, Fiedler B, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology.* 2008 July 15;71:177-83. doi: 10.1212/01.wnl.0000317090.92185.ec.
31. Vadlamudi L, Harvey AS, Connellan MM, Milne RL, Hopper JL, Scheffer IE, *et al.* Is benign rolandic epilepsy genetically determined? *Ann Neurol.* 2004 July;56(1):129-32.
32. Bali B, Kugler SL, Pal DK. Genetic influence on rolandic epilepsy. *Ann Neurol.* 2005;57(3):464-5.
33. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Pellock JM, *et al.* Analyzing the Etiology of Benign Rolandic Epilepsy: A Multicenter Twin Collaboration. *Epilepsia.* 2006;47(3):550-5.
34. Greenberg DA, Pal DK. The state of the art in the genetic analysis of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007 July;7(4):320-8.
35. Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, *et al.* Autosomal Dominant Inheritance of Centrotemporal Sharp Waves in Rolandic Epilepsy Families. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2266-72.
36. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, *et al.* Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet.* 2009 Jan 28;17:1171-81. doi:10.1038/ejhg.2008.267.
37. Creppe C, Malinouskaya L, Volvert ML, Gillard M, Close P, Malaise O, *et al.* Elongator controls the migration and differentiation of cortical neurons through acetylation of alpha-tubulin. *Cell.* 2009 Feb 6;136:551-64. doi:10.1016/j.cell.2008.11.043.
38. Pal DK, Greenberg DA. Major Susceptibility Genes for Common Idiopathic Epilepsies: ELP4 in Rolandic Epilepsy and BRD2 in Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, *et al.*, editores. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4ª Edição. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012. [consultado em 2013 Abril 5]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98203/>
39. Clarke T, Strug LJ, Murphy PL, Bali B, Carvalho J, Foster S, *et al.* High Risk of Reading Disability and Speech Sound Disorder in Rolandic Epilepsy Families: Case-Control Study. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2258-65.

40. Pal DK, Li W, Clarke T, Lieberman P, Strug LJ. Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. *Genes, Brain and Behavior*. 2010;9:1004-12. doi:10.1111/j.1601-183X.2010.00648.x.
41. Vears DF, Tsai M-H, Sadleir LG, Grinton BE, Lillywhite LM, Carney PW, *et al.* Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2012;53(2):319-24. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03368.x.
42. 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(4):676-85. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.