

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT COM INÍCIO NA VIDA ADULTA?

A RESPEITO DE UM CASO

P. C. TREVISOL-BITTENCOURT* — J. W. A. S. SANDER**

RESUMO — Apesar de ter sido relatada anteriormente, a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) só foi definitivamente aceita como entidade distinta em 1966. Desde então, o epônimo tem sido utilizado para designar encefalopatia severa da infância, caracterizada fundamentalmente por crises epiléticas refratárias de diversos tipos associadas com alterações eletrográficas típicas. Entretanto, vários autores consideram que o rótulo de SLG está abrigando quadros nosológicos distintos, que deveriam ser separados e individualizados. Ilustrando esta situação, o caso de um paciente que iniciou quadro de «SLG-like» aos 20 anos de idade é relatado. Adicionando mais confusão, alguns casos semelhantes têm sido descritos nos últimos anos sob variada nomenclatura. Desde que um dos principais critérios para o diagnóstico da SLG é a idade dependência, como deverão então ser chamados tais quadros? Revisão dos critérios empregados para o diagnóstico da SLG se faz necessária.

Late onset Lennox-Gastaut like syndrome: a case report

SUMMARY — The Lennox-Gastaut syndrome (LGS), although described earlier, was first accepted in 1966 as a form of severe childhood epileptic encephalopathy, characterized by refractory epileptic seizures of diverse types, typical EEG abnormalities and slow mental development. This condition, however, is surrounded by controversy as the clinical criteria used by various authors to define it are quite different. It is very likely that this eponym has been used to harbour distinct epileptic conditions, all of which have in common a slow spike and wave complex in their EEG recording. Despite the fact that one of the hallmarks of LGS is an onset in early childhood, to add to the confusion, some cases of a LGS-like condition with onset in adulthood have been described. We report here one such case: a 28 year old man whose LGS-like condition started after severe head trauma at the age of 20. In addition we briefly review the difficulties in making this diagnosis, using this case to illustrate these aspects.

Samuel Auguste Tissot, médico suíço, descreveu em seu «Traité de L'épilepsie» em 1770, o caso de menino de 11 anos cuja epilepsia se iniciou aos 18 meses, sendo o quadro clínico caracterizado por abalos mioclônicos, «drop attacks» e períodos de imobilidade fugaz achados acompanhados de deterioração mental progressiva¹⁰. Esta descrição pode ser considerada como o primeiro relato da condição conhecida nos dias atuais pelo epônimo de síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Entre os anos 40-60 Lennox percebeu, pioneiramente, a correlação clínico-eletroencefalográfica entre o que havia chamado anteriormente de «variante de pequeno mal» (complexos ponta-onda lentos) e enfermidade peculiar da infância, caracterizada por crises epiléticas de diferentes tipos e retardo mental, cujo prognóstico era sombrio¹¹⁻¹³. Posteriormente, os estudos de Gastaut e colaboradores contribuíram para o estabelecimento dos cri-

* Departamento de Neurologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina; ** INSEG/Epilepsy Research Group, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK.

térios clínicos e do eletrencefalograma (EEG) desta entidade: início na primeira década de vida (na grande maioria o início se dá entre 1 e 6 anos de idade); múltiplos tipos de crises epiléticas (crises do tipo drop attacks, embora não patognomônicas, são altamente sugestivas); alterações eletrográficas características; decurso, na maior parte dos casos, com deterioração mental⁷. A síndrome foi definitivamente reconhecida durante o XIV European Meeting on EEG Information realizado em setembro-1966 e, neste evento, por sugestão da filha de Lennox, o epônimo Lennox-Gastaut recebeu ampla aceitação. Gastaut sugere que a prevalência da síndrome seja em torno de 6% de todas as epilepsias e cerca de 10% das epilepsias da infância⁸. Todavia, desde o seu reconhecimento, este diagnóstico tem sido utilizado com frequência para abrigar quadros nosológicos distintos, tendo em comum o complexo ponta-onda lenta. Em decorrência disso, esforços têm sido dirigidos para a individualização clínica de epilepsias que, apesar de terem alterações do EEG similares, representam condições com prognósticos diferentes^{1,4,6,16}. Paralela a esta discussão, síndromes epiléticas idênticas têm sido descritas iniciando-se em pacientes adultos^{2,3,14,19,20}.

Com o intuito de contribuir para o debate em torno deste fascinante e controverso tema, este registro trata de um caso que preenche todos os requisitos para o diagnóstico da SLG, exceto em relação à idade: o paciente iniciou sua síndrome epilética aos 20 anos de idade, poucos dias após ter sofrido acidente com trauma crânio-encefálico (TCE).

OBSERVAÇÃO

IT, paciente com 28 anos de idade, branco, dextro, marinheiro aposentado, foi encaminhado para avaliação por «epilepsia refratária» e para esclarecimento de freqüentes «estados confusionais agudos». Diagnóstico de «psicose epilética» havia sido feito no passado, para justificar as alterações periódicas de comportamento apresentadas pelo paciente. Isto propiciou ensaio com neurolépticos que resultou em piora da epilepsia, além de síndrome extrapiramidal iatrogênica. Nesses episódios, que se iniciavam abruptamente, o paciente assumia condutas bizarras, confabulava e, confuso, deambulava a esmo. Tais alterações podiam prolongar-se por várias horas, às vezes até dias, sendo o paciente totalmente incapaz de recordar-se delas após a recuperação da consciência; esta, usualmente reaparecia após crise tônico-clônica generalizada e/ou sono. Suas crises epiléticas iniciaram-se duas semanas após TCE severo aos 20 anos de idade, ocasião em que permaneceu inconsciente por três dias. Desde sua primeira crise, tipo tônico-clônica, ele vem tendo ataques incontroláveis de diferentes tipos. Clinicamente suas crises foram classificadas como generalizadas tônico-clônicas (ao menos 1/mês), ausências atípicas (2 a 5 episódios/dia) e drop attacks (quase diariamente). Estes últimos, iniciaram-se aproximadamente dois anos após a primeira crise e representam, no momento, o componente mais agressivo de sua síndrome epilética. Há cerca de dois anos começou a apresentar os episódios confusionais descritos. História mórbida prévia ao TCE, cronologicamente relacionado ao início das crises, era inexpressiva e entre seus familiares não havia história de enfermidade neurológica. No passado tinha utilizado carbamazepina, clonazepam, fenitoina, fenobarbital, primidona e valproato de sódio, isoladamente ou segundo diferentes combinações, sem qualquer benefício, exceto por melhora inicial quando da introdução de valproato de sódio; contudo, posteriormente desenvolveu efeitos colaterais que forçaram a supressão desta droga. Na admissão, exames clínico geral e neurológico não exibiam anormalidades. Estudos complementares rotineiros de sangue (hemograma, glicemia, creatinina, VHS, sódio e potássio) foram normais. Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RM) de crânio foram normais. Testes neuropsicológicos mostravam franca deterioração das funções cognitivas, com significativa discrepância de QI quando comparado à estimativa pré-mórbida. Alterações eletrográficas eram proeminentes, com incursões de ondas theta e delta no ritmo de base, complexos ponta-onda lentos (2 Hz) sendo identificados; surtos de ondas rápidas, sincrônicas e bilaterais, mais acentuadas em regiões frontais, foram vistos freqüentemente durante o sono; hiperventilação não desencadeou complexos ponta-onda e foto-estimulação intermitente não teve resposta. Com o auxílio de vídeo telemetria foi possível identificar que seus drop attacks eram a expressão de crises tônicas, atônicas e, mais raramente, mioclônicas. Durante o período de hospitalização, apresentou dois episódios confusionais prolongados similares aos descritos quando da internação. Em ambas as ocasiões, o EEG mostrava atividade ictal generalizada. O uso de diazepam intravenoso levou a pronta recuperação da consciência, melhora esta que poderia ser correlacionada a acentuada mudança no padrão eletrográfico. Conseqüentemente, diagnóstico de status epilepticus não convulsivo foi feito e foi aplicado retrospectivamente para explicar as alterações comportamentais periódicas que IT apresentara no passado. Tentativa terapêutica com vigabatrin, nova droga anti-epilética (DAE) 22, resultou em piora acentuada do quadro, obrigando a sua interrupção poucos dias após. Melhor

controle da condição foi obtido com combinação de carbamazepina (1400 mg), fenitoina (500 mg) e clobazam (20 mg), com abolição das crises tônico-clônicas e dos estados confusionais, bem como redução das ausências atípicas. Entretanto, persiste tendo drop attacks semanais e lenta e gradativa deterioração das funções cognitivas tem sido detectada ao longo de follow up de aproximadamente um ano.

COMENTARIOS

A entidade identificada nos dias de hoje pelo epônimo de Lennox-Gastaut pode ser sumariada como segue:

1. Repetição frequente de diferentes tipos de crises epiléticas, usualmente motoras, sendo tipicamente condição diagnosticada na infância. A imensa maioria dos pacientes inicia suas crises entre 1 e 6 anos de idade e, o começo na infância é, segundo vários autores, um dos principais critérios para o diagnóstico^{7,13,15}. Os pacientes, em sua maior parte, são ou se tornarão mentalmente deficientes.
2. As crises, comumente refratárias a terapêutica com as modernas DAEs disponíveis, devem incluir ao menos duas dos seguintes tipos: tônicas, atônicas, mioclônicas e ausências atípicas. Crises epiléticas de drop attacks (crises astáticas), embora não patognômicas, são consideradas sugestivas desta condição e podem ser provocadas por componentes atônicos e/ou mioclônicos e/ou tônicos e/ou espasmos flexores¹⁸. Identificação clínica precisa de qual destes componentes é o responsável pelas quedas num paciente em particular é frequentemente difícil e poderá requerer sua monitorização intensiva. Entretanto, espasmos flexores e crises tônicas parecem ser mais preponderantes como causadores de drop attacks epiléticos em pacientes com SLG^{9,18}. Status epilepticus convulsivos e não-convulsivos são ocorrências frequentes na evolução dos pacientes, havendo inclusive 5 tipos distintos de status descritos em pacientes com SLG⁵.
3. O EEG deve exibir complexos ponta-onda lentos (<3/seg), que poderão ser generalizados, lateralizados e, mais raramente, focais. Além disso, a identificação de surtos de pontas rápidas (10-25/seg), sincrônicas, bilaterais e repetitivas durante o sono, outrora descritas como «descargas de grande mal», embora não exclusiva desta condição é bastante sugestiva. Apesar de não ser diagnóstica a análise isolada do EEG, cabe realçar que os achados combinados de ponta-onda lenta e descargas difusas de poli-pontas rápidas e bilaterais, com predomínio frontal e proeminentes durante o sono, são alterações marcantes e altamente sugestivas da SLG¹⁷.
4. Sua etiologia permanece uma incógnita contudo, em certo número de pacientes, será possível identificar insulto ou lesão cerebral prévia ao início das crises. Estudos anátomo-patológicos têm fracassado em demonstrar causa estrutural para a condição e um distúrbio metabólico como agente causal tem sido sugerido^{7,21}.

Excetuando o critério da idade, o paciente IT preenche todos os requisitos clínicos e de EEG para o diagnóstico da SLG. Sua síndrome epilética inciou-se aos 20 anos de idade e apresenta, como características marcantes, a combinação de drop attacks frequentes, ausências atípicas e crises generalizadas tônico-clônicas. Além disso, tinha episódios de estado de mal epilético não-convulsivos e testes neuropsicológicos demonstravam deterioração gradativa das funções cognitivas. As alterações eletrográficas observadas igualmente suportam esse diagnóstico. Drop attacks epiléticos possuem vasta sinonímia e são classificados como crises generalizadas, e isto parece ser verdade em nosso paciente. Tais crises são geralmente associadas a SLG; entretanto, poderão ocasionalmente ser a expressão de outras síndromes epiléticas e terem origem focal¹⁹. Este sintoma peculiar, independente da alteração básica, tem como regra ser refratário ao tratamento, como o apresentado por este paciente.

Revisão da literatura mostra a existência de pequeno número de pacientes que, como no presente caso, apesar de terem todas as exigências para o diagnóstico de SLG, iniciaram suas crises durante a adolescência ou já adultos^{2,3,14,19,20}. De modo semelhante àqueles pacientes que iniciam as crises durante a infância, estes pacientes também têm evolução marcada por frequentes episódios de status epilepticus convulsivos e não convulsivos, como exibido por nosso paciente. Aliás, o presente caso serve também para ilustrar o quão perigoso é o rótulo «psicose epileptica»; pois o não reconhecimento de status epilepticus não-convulsivo (condição que parece ser bem mais frequente que se acreditava até recentemente) poderá conduzir ao inapropriado diagnóstico de enfermidade psiquiátrica, com catastróficas consequências para os paci-

entes. Em nosso paciente, assim como naqueles com SLG-like iniciando na vida adulta, refratariedade ao tratamento tem sido a regra, tal como visto em típicos pacientes com SLG. Bauer et al. externaram que «os pacientes com SLG-like iniciando na vida adulta têm deterioração intelectual moderada, principalmente quando comparados às típicas SLG da infância»³. Isto não se aplica ao nosso caso, no qual óbvio comprometimento progressivo das funções cognitivas pode ser constatado. Estudos complementares apropriados (TC e RM) não demonstraram anormalidades e, assim, um fator metabólico ainda incógnito⁷, gerado pelo insulto cerebral representado pelo TCE, poderia ser aventado para justificar o quadro apresentado por nosso paciente.

Uma síndrome, por definição, não é uma doença; frequentemente tem seus limites imprecisos e seus componentes poderão sofrer considerável variação. Assim, estabelecer critérios rígidos para seu diagnóstico poderá resultar em controvérsia. Por outro lado, caso os critérios sejam relaxados abusivamente, síndromes classicamente descritas poderão ser transformadas em uma espécie de «saco de gatos», tamanha é a heterogeneidade das condições que poderão ser agrupadas sob um mesmo nome. Em se tratando de SLG, é mister reconhecer os vários indícios de que este rótulo está sendo utilizado para abrigar condições epilépticas distintas. Parece ser imperativo, até para a preservação de Lennox-Gastaut como entidade nosológica ímpar, que suas fronteiras sejam delimitadas. Para tal, a individualização clínica das várias condições epilépticas que apesar das alterações eletrográficas similares possuem prognósticos diferentes é necessidade elementar, embora potencialmente polêmica. Além disso, deve a idade do início das crises ser mantida como um dos critérios diagnósticos para a SLG? Devemos continuar chamando a condição que se inicia na vida adulta, indistinguível clínica e eletrograficamente da SLG típica da infância, de SLG-like? Desde que refratariedade a terapêutica é a regra em ambos os grupos, estas questões podem parecer irrelevantes; entretanto, caso estes pacientes com SLG-like sejam aceitos como legítimos portadores da SLG clássica, muitos conceitos teriam que ser revistos. Principiando pelo nome dado por Gastaut e colaboradores em 66: «encefalopatia epiléptica da infância com ponta-onda difusa»⁵, passando pelos mecanismos fisiopatogênicos propostos: «esta afecção (SLG) é o produto de uma reação do cérebro infantil a alguma agressão cerebral crônica»⁵; e assim por diante. Isto por si só é ilustrativo da importância desta discussão.

Agradecimentos — O Dr. Trevisol-Bittencourt é mantido por bolsa da National Society for Epilepsy do Reino Unido, entidade à qual expressa a sua gratidão. A valiosa colaboração da Dra. Monique von Hertwig na revisão de manuscrito é também reconhecida. Os autores agradecem ao Dr. David Fish pela análise do EEG, bem como por seus apropriados comentários.

REFERÊNCIAS

1. Aicardi J — The problem of the Lennox syndrome. *Develop Med Child Neurol* 15:77, 1973.
2. Bauer G, Aichner F, Saituari L — Epilepsies with diffuse slow spikes and waves of late onset. *Eur Neurol* 22:344, 1983.
3. Bauer G, Benke T, Bohr K — The Lennox-Gastaut syndrome in adulthood. In Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Alan Liss, New York, 1988, pg 317.
4. Beaumanoir A — Les limites nosologiques du syndrome de Lennox-Gastaut. *Rev EEG Neurophysiol* 11:468, 1981.
5. Beaumanoir A, Foletti G, Magistris M, Volanschi D — Status epilepticus in the Lennox-Gastaut syndrome. In Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Alan Liss, New York, 1988, pg 283.
6. Deonna TH, Ziegler AL, Despland PA — Combined myoclonic-astatic and «benign» focal epilepsy of childhood («atypical benign partial epilepsy»): a separate syndrome? *Neuropediatrics* 17:144, 1986.
7. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari C, Regis H, Dravet C, Bernard R, Pinsard N, Saint-Jean M — Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise know as «petit mal variant») or Lennox syndrome. *Epilepsia* 7:139, 1966.
8. Gastaut H, Gastaut JL, Gonçalves e Silva GE, Fernandez Sanches GR — Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 16:457, 1975.

9. Ikeno T, Shigematsu H, Miyakoshi M, Ohba A, Yagi K, Seino M — An analytic study of epileptic falls. *Epilepsia* 26:612, 1985.
10. Karbowski K — Developments in epileptology in the 18th and 19th century prior to the delineation of the Lennox-Gastaut syndrome. In Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Alan Liss, New York, 1988, pg 1.
11. Lennox WG — The petit mal epilepsies. *J Am Med Assoc* 129:1069, 1945.
12. Lennox WG — *Epilepsy and Related Disorders*, Vol 1. Little Brown, Boston, 1960.
13. Lennox WG, Davis JP — Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 5:626, 1950.
14. Lipinski CG — Epilepsies with astatic seizures of late onset. *Epilepsia* 18:13, 1977.
15. Niedermeyer E — *The Generalized Epilepsies*. Charles Thomas, Springfield, 1972.
16. Niedermeyer E — The Lennox-Gastaut syndrome and its frontiers. *Clin Electroenceph* 17:117, 1986.
17. Niedermeyer E — The electroencephalogram in the differential diagnosis of the Lennox-Gastaut syndrome. In Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome*, Alan R Liss, New York, 1988, pg 177.
18. Nolte R, Wolff M, Krageloh-Mann I — The atonic (astatic) drop attacks and their differential diagnosis. In Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Alan Liss, New York, 1988, pg 95.
19. Pazzaglia P, D'Alessandro R, Ambrosetto G, Lugaresi E — Drop attacks: an ominous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology* 35:1725, 1985.
20. Roger J, Remy C, Bureau M, Oller-Daurella L, Beaumanoir A, Favel P, Dravet C — Lennox-Gastaut syndrome in the adult. *Rev Neurol* 143:401, 1987.
21. Roger J, Gambarelli-Dubois D — Neuropathological studies of the Lennox-Gastaut syndrome. In Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut syndrome*, Alan Liss, New York, 1988, pg 79.
22. Sander JWAS, Trevisol-Bittencourt PC, Hardt Y, Shorvon SD — Vigabatrin as an add-on drug in the management of severe epilepsy. Abstracts 18th International Epilepsy Congress, New Delhi, 1989.