

Epilepsia Mioclônica Juvenil: Estudo clínico, epidemiológico, terapêutico e da qualidade de vida

Mariana Cota Bastos*, Fabiana van der Laan*, Lívia Leite Goes Gitaí**,
Fernando Tenório Gameleira***, Lúcia Helena Braz Reis da Silva****

Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas
(HUPAA-FAMED/UFAL)

RESUMO

Introdução: A Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) é uma epilepsia idiopática generalizada, que, apesar de descrita há mais de um século, é uma entidade clínica ainda subdiagnosticada. **Objetivo:** Apresentar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico de pacientes com EMJ, além de mensurar a qualidade de vida destes. **Metodologia:** Foram avaliados dezenove pacientes com EMJ, acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, com o Protocolo de Consulta Clínica e o QOLIE-31 (*Quality of life in epilepsy*), versão brasileira. **Resultados:** O estudo mostrou que dentre os 19 pacientes selecionados, 12 (63%) eram do sexo feminino; a idade de início das crises epiléticas teve média de 12 anos (± 3); a história familiar para epilepsia foi positiva 78,9% dos entrevistados; todos apresentavam crises mioclônicas de predomínio matinal associadas a crises tônico-clônicas generalizadas; 14 pacientes (73,7%) estavam em monoterapia, sendo 13 com o ácido valpróico. A “Pontuação Global” (*Overall score*) do QOLIE-31 variou de 26 a 98, com média de 62,1 ($\pm 18,4$) e T-score (escore padronizado) corresponde a 47. **Conclusão:** A análise dos resultados auxilia sobremaneira na melhor caracterização deste grupo de pacientes, além de quantificar através de instrumento validado, pela primeira vez, a qualidade de vida destes, a qual não pode mais ser ignorada no seu manejo.

Unitermos: Epilepsia mioclônica juvenil, qualidade de vida, QOLIE-31.

ABSTRACT

Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical, epidemiological, therapeutic and quality of life study

Introduction: The Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) is an idiopathic generalized epilepsy that, despite being described for more than a century, it is still a clinical entity often misdiagnosed. **Objective:** Introduce the clinical, epidemiological and therapeutic profile of patients with JME, addition to measuring the quality of their life. **Methodology:** Nineteen patients carrying JME were evaluated. They had been examined at the Federal University of Alagoas' Academic Hospital, with the Clinical Enquiry Protocol and the QOLIE-31 (*Quality of life in epilepsy*), Brazilian version. **Results:** Among the 19 selected patients, 63% were female; the average age for the first seizure was twelve years (± 3); the epilepsy familiar history were positive in 78,9% of the patients; all patients presented myoclonic seizures with matinal predominance associated to generalized tonic-clonic seizures; 14 patients (73,7%) were in monotherapy, 13 of these with sodium valproate. The “Overall score” of QOLIE-31 range from 26 to 98, with an average score of 62,1 ($\pm 18,4$) and T-score (standardized score) corresponding 47. **Conclusion:** The analysis helps considerably in the best characterization of this group of patients and quantifies for the first time, through validated instrument, the quality of life of them, which can no longer be ignored in their management.

Key words: Juvenile myoclonic epilepsy, quality of life, QOLIE-31.

* Acadêmica do sexto ano do curso de Medicina – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Alagoas (FAMED/UFAL).

** Professora Doutora Adjunta da Disciplina de Neurologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Alagoas (FAMED/UFAL)

*** Médico Neurologista do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL).

**** Professora Auxiliar da Disciplina de Neurologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Alagoas (FAMED/UFAL).

Received Dec. 20, 2008; accepted May 22, 2009.

INTRODUÇÃO

A Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) tem sido descrita como uma epilepsia idiopática generalizada caracterizada por uma predisposição genética, sem evidência de déficit neurológico ou intelectual.^{7,10} Foi a primeira epilepsia com uma base genética conhecida, apresentando história familiar positiva para epilepsia em 25-50% dos casos.^{4,10,17} Diversos estudos de ligação têm sido realizados demonstrando ligação da EMJ com os cromossomos 5, 6 e 15.^{3,8}

Representa 7 a 9% de todas as epilepsias e 26% de todos os indivíduos com epilepsia generalizada idiopática.^{3,13} Surge tipicamente por volta da puberdade (9 a 27 anos), caracterizada por mioclônias ao despertar associadas ou não a crises tônico-clônico generalizadas (CTCG) e/ou crises de ausência.^{3,14} O padrão eletrencefalográfico é típico, representado por complexos multispícula-onda, numa frequência superior a 3 Hz, generalizados e simétricos no período crítico e intercrítico. As crises são precipitadas pela privação do sono, uso irregular da medicação, fadiga, ingestão de álcool e estresse.^{1,7,16,19}

O valproato de sódio (VPA) é a droga de escolha na EMJ, com controle completo das crises em 70-85% dos pacientes.^{5,10,16}

Diversos instrumentos foram criados a fim de objetivar os estudos acerca do impacto da epilepsia na qualidade de vida (QV) dos pacientes,^{11,18} tais como o americano *Quality of life in Epilepsy Inventory* (QOLIE). A versão QOLIE-31 é a mais utilizada mundialmente¹⁸ por ser breve e de fácil avaliação, já tendo sido traduzida e adaptada para vários países, incluindo o Brasil.^{12,13}

Apesar de descrita há mais de um século, a EMJ ainda é subdiagnosticada devido à dificuldade diagnóstica, seja pela má caracterização das mioclônias pelo paciente ou, até mesmo, erros de interpretação do EEG.^{1,9,10} Esta dificuldade diagnóstica e o impacto social mostram a importância de estudos acerca desta síndrome epiléptica tão prevalente na população. Assim, nosso estudo se propõe a apresentar o perfil dos pacientes com EMJ, além de avaliar a QV destes pacientes através do QOLIE-31.

MÉTODOS

1. Sujeitos

Este estudo envolveu 19 pacientes, dentre o total de 350 que são acompanhados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL). Período da coleta de dados: jun.-dez./2007.

Crítérios de inclusão: (1) Idade de início das crises entre 9 e 27 anos;¹⁹ (2) Presença de mioclônias, associadas ou não a CTCG e/ou crises de ausência típicas; (3) Exames de neuro-imagem normais; (4) Exame neurológico normal

(5) Ausência de co-morbididades psiquiátricas; e (6) EEG com achados típicos da EMJ ou normais nos pacientes em uso de anticonvulsante.

2. Instrumentos

Foi utilizado o Protocolo de Consulta Clínica do Ambulatório de Epilepsia do HUPAA/UFAL. Para avaliação da QV, aplicamos o QOLIE-31 (versão brasileira de Silva e col.), sob a forma de entrevista estruturada, sempre com os mesmos entrevistadores.

3. Análise estatística

Os dados foram armazenados e analisados utilizando-se o *software* Epi-info (TM).

RESULTADOS

1. Dados demográficos

Dentre os 19 pacientes, 12 (63%) eram do sexo feminino. A idade média foi de 27 anos ($\pm 12,78$). A idade de início das crises variou de 9 a 19 anos, com média de 12,5 anos (± 3). A renda familiar de 63% dos entrevistados ficou entre 300-900 reais/mês; e 3 pacientes (15,8%) recebem benefício da Previdência Social em função da doença. História familiar para epilepsia em 78,9%.

2. Característica das crises epilépticas

Todos apresentavam mioclônias de predomínio matinal associadas à CTCG. Dentre os 19 pacientes avaliados, 8 (42,1%) apresentaram associação com crise de ausência típica. Os fatores desencadeantes mais frequentes podem ser observados no Gráfico 1.

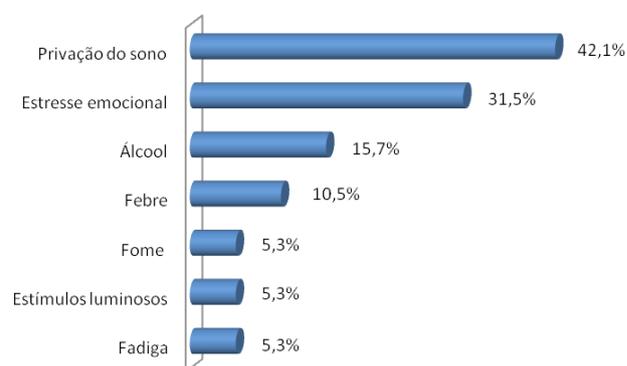


Gráfico 1. Frequência dos fatores desencadeantes.

3. Tratamento com drogas antiepilépticas

Controle total das crises (ausência de crises há > 1 ano) foi obtido em 7 pacientes (36,8%), os quais estavam em monoterapia com VPA. Quatorze pacientes (73,7%) estavam em monoterapia, 13 (92,8%) com o VPA e apenas 1 (7,1%) com o fenobarbital. Apenas 5 (26,3%) estavam

em politerapia, sendo que 4 (80,0%) com o VPA associado à outra droga antiepiléptica (Gráfico 2). A maioria dos pacientes (47,0%) reduziu a frequência das crises com VPA entre 750 a 1000 mg por dia (Gráfico 3).

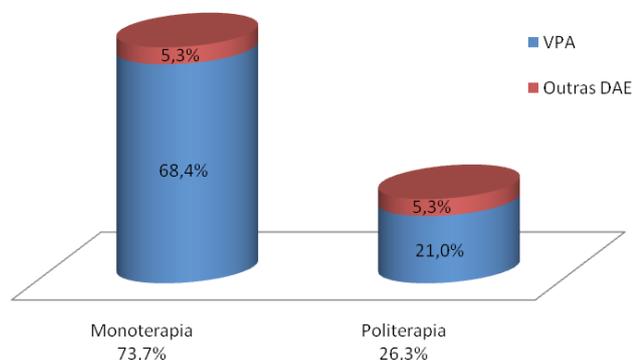


Gráfico 2. Esquema terapêutico e drogas antiepilépticas (DAEs).

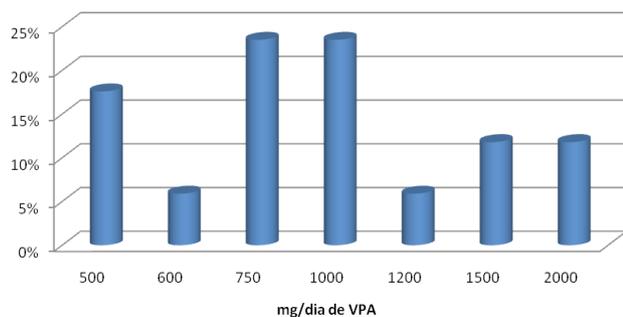


Gráfico 3. Dosagens do ácido valpróico em monoterapia.

4. Dados eletroencefalográficos e de neuroimagem

O EEG foi normal em 4 (21,1%) e alterado em 15 (78,9%). As alterações identificadas foram típicas da síndrome: pontas generalizadas, ponta-ondas de 4 a 6 Hz e múltiplas descargas em ponta (poliponta). Dos 19 pacientes, 18 (94,7%) apresentaram TC do crânio normal, e 1 (5,3%) não conseguiu realizar o exame.

5. Avaliação da qualidade de vida

Com relação à análise do QOLIE-31, dos 19 pacientes entrevistados apenas 1 (5,3%) não respondeu ao questionário por dificuldade de compreensão. Somente 5 pacientes (26,3%) responderam todos os itens do QOLIE-31. O item 20 “direção de veículos” foi o único não preenchido em 13 questionários (68,4%). A “Pontuação Global” do QOLIE-31 (“Overall score”) variou de 26 a 98, com média de 62,1 ($\pm 18,4$). O T-score representa uma pontuação padronizada para uma determinada coorte estudada, variando de 0 a 100. Um T-score de 50 representa a média; quanto maior o T-score, melhor a qualidade de vida. No nosso estudo, o T-score correspondente a QV

global da amostra foi de 47. A pontuação das subescalas do QOLIE-31 pode ser analisada na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo da pontuação do QOLIE-31 (n=18)

QOLIE-31 subescalas	Intervalo	Média	\pm DP	T-score
Bem-estar emocional	12 a 98	62,6	25,0	47
Cognitivo	12 a 100	58,2	25,1	49
Efeitos medicamentosos	17 a 100	74,8	30,6	56
Energia/Fadiga	30 a 90	63,6	15,8	54
Função social	26 a 100	61,9	25,6	48
Pontuação global	26 a 98	62,1	18,4	47
Preocupação com crises	4 a 95	40,4	32,1	43
Qualidade global de vida	10 a 87	61,9	22,3	47

DISCUSSÃO

Com relação aos dados epidemiológicos, a idade dos pacientes compreende-se principalmente na faixa dos adultos jovens (média de 27 anos), o que é esperado na EMJ. A idade de início das crises, da mesma forma, corroborou com os relatos da literatura,^{4,10,17} estando entre 9 e 19 anos; a média da idade de início 12,5 anos está na faixa onde se encontram 85% dos pacientes com EMJ.¹⁹ Os índices de baixa escolaridade e baixa renda mensal/família refletem a realidade dos usuários do SUS no nosso estado.

Quanto à ocorrência familiar da doença, confirmamos o que ressalta a literatura:^{9,17} alto índice de história familiar (79%).

Com relação ao perfil das crises, nossos resultados para a crise de ausência foram maiores do que o relatado pela literatura: 42,1% versus 14,6-39,5%.^{6,19} Todos os pacientes relatavam CTCG, fato compreensível, pois além de ser esperada uma ocorrência de 90-95%,¹⁹ este é o fator motivador da busca por auxílio médico na grande maioria dos casos.^{4,14,17}

Conforme ilustrado no Gráfico 1, a privação de sono, estresse emocional e o uso de bebidas alcoólicas foram referidos como principais fatores precipitantes, condizente com a literatura^{4,6,17,19} e alertando-nos para a importância dos ajustes comportamentais no controle das crises epiléticas – fato tão gerador de conflitos entre médico-paciente-família.

Os achados do EEG foram: 79% com alteração típica da EMJ e 21% normal (pacientes em uso regular de DAE e sem crises). Foi sensibilizado pela privação de sono (PS) em todos os casos, haja vista o benefício desta técnica no auxílio ao diagnóstico de EMJ.¹⁵ No estudo de Sousa e col.,¹⁵ o achado de EEG normais em PS foi inferior ao nosso (13,6%).

Sobre a terapêutica empregada (Gráfico 2), 89,5% fazem uso de VPA, DAE de escolha para esta síndrome;^{4,10,17,19} 68,4% em monoterapia e 21% em politerapia. Quatro pacientes estão em uso de dose maior ou igual a 1500 mg/dia,

sendo dois do sexo feminino, com aumento do risco de teratogenicidade em caso de gestação.⁵ Para minimizar esta possível complicação, todas estão em uso ininterrupto de ácido fólico para prevenir defeitos no tubo neural. Apesar desta precaução, sabe-se atualmente que a maioria das mulheres que fazem uso de VPA durante a gravidez tem filhos saudáveis, o que parece refletir uma susceptibilidade genética ao fármaco, a qual, no futuro, irá determinar qual paciente deverá ou não interromper/substituir a droga durante a gestação.⁵

A mono e a politerapia com outras DAEs que não o VPA foi justificada pela dificuldade financeira destes pacientes, já que este medicamento passou a ser disponibilizado pelo SUS em Alagoas apenas a partir de novembro/2007, com distribuição irregular e precária, o que prejudica sobremaneira o seguimento de pacientes com epilepsia generalizada primária, tal como a EMJ, no nosso estado. Já os pacientes que necessitaram de uma segunda DAE além do VPA não mostraram resposta terapêutica favorável quando em monoterapia. A associação mais frequentemente realizada foi VPA + Lamotrigina (60%), droga de benefício já definido na EMJ.¹⁶

Com os esquemas terapêuticos descritos acima, 47,3% dos pacientes estão sem crises há mais de um ano. Vale ressaltar o caráter recidivante da EMJ, justificando a importância do seguimento e tratamento desses pacientes em longo prazo.^{4,19}

A análise da QV de pacientes com epilepsia é um importante componente do cuidado clínico, pois permite avaliar a terapia empregada, compreender a perspectiva do paciente e orientá-lo com relação a suas dúvidas, angústias e medos.^{2,11}

Na nossa série, dos 18 pacientes que responderam ao QOLIE-31, os melhores índices encontrados foram nos domínios *efeitos dos medicamentos* e *energia/fadiga*, seguido de *bem-estar emocional*, com T-scores médios próximos a 50 (Tabela 1); resultados semelhantes foram obtidos por Silva e col.,¹³ no ensaio de validação do instrumento em pacientes com EMJ. O domínio com escore mais baixo, que se mostrou ser o maior incômodo para nossos pacientes, foi a *preocupação com as crises*, com T-score médio de 43; Silva e col.,¹³ em seu estudo com 50 pacientes com EMJ, identificou funções sociais como pior domínio.

Sobre a aplicabilidade do QOLIE-31, alguns pacientes tiveram dificuldades para compreender algumas questões do domínio funções cognitivas, não compreendendo, por exemplo, a distinção entre as questões 15 e 16. O item 20 (“direção de veículos”) teve uma alta taxa de valores não preenchidos, refletindo o baixo nível socioeconômico da população estudada e algumas restrições impostas pela doença, resultado semelhante ao estudo de Tlusta.¹⁸ Apesar destas dificuldades, as quais relacionamos à baixa escolaridade da nossa amostra, o QOLIE-31 mos-

trou-se, mais uma vez, um instrumento de boa aplicabilidade e reprodução, auxiliando na quantificação da QV destes indivíduos.

CONCLUSÃO

A EMJ é uma síndrome que merece acompanhamento especializado e criterioso, pois apesar de geralmente alcançar controle das crises com a terapêutica correta, necessita de seguimento em longo prazo, uma vez que não há tendência de cura neste tipo de epilepsia. O conhecimento de suas características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas é de suma importância para evitar a ocorrência de erros diagnósticos e diagnósticos tardios. Desta forma, nosso grupo considera de extrema importância estudos que avaliem o manejo de pacientes com EMJ e sua QV. O advento do QOLIE-31 traduzido para o português possibilitou a comparação da nossa população com amostras de outros países, o que trará um ganho enorme para o conhecimento sobre esta síndrome e aprimorará o manejo clínico deste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Baise-Zung C, Guilhoto LMFF, Grossmann RM. Juvenile myoclonic epilepsy: non-classic electroencephalographical presentation in adult patients. *Eur J Neurol* 2006;13:171-5.
2. Bishop M, Allen CA. The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):226-33.
3. Cosset P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002;31:182-9.
4. Costa JC. Epilepsia mioclônica juvenil. In: Melo-Souza SE. Tratamento das doenças neurológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 453-5.
5. Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 2007;20:175-80.
6. Figueredo R, Bittencourt-Trevisol PC, Ferro JB. Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil em Santa Catarina. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(2-B):401-4.
7. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:240-3.
8. Kullmann DM. Genetics of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(2):32-5.
9. Mory SB, Guerreiro CAM, Li LM, Teixeira RA, et al. Epilepsias generalizadas idiopáticas diagnosticadas incorretamente como epilepsias parciais. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(3-B):788-96.
10. Salas-Puig J, Calleja S, Jiménez L, González-Delgado M. Epilepsia mioclônica juvenil. *Rev Neurol* 2001;32(10):957-61.
11. Salgado PCB, Souza EAP. Qualidade de vida em epilepsia e percepção de controle de crises. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(3-A):537-40.
12. Silva TI, Marques CM, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Caboclo LOSE, et al. Tradução e adaptação cultural do quality of life in epilepsy (QOLIE-31). *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12(2):107-10.
13. Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Pascalicchio TF, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy Behav* 2007;10(2):234-41.
14. Sousa NAC, Sousa PS, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Juvenile Myoclonic Epilepsy: analysis of factors implied in delayed diagnosis and prognosis after clinical and electroencephalographical characterization. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005;11(1):7-13.

15. Sousa NAC, Sousa PS, Garzon E, Sakamoto AC, Braga NIO, Yacubian EMT. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2-B):383-8.
16. Sousa PS, Araújo Filho GM, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3-B):733-7.
17. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3. ed. London: John Libbey; 2002. p. 335-55.
18. Tlustá E, Kubena A, Salek S, Vlcek J. Psychometric properties of the Czech version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31). *Epilepsy Behav* 2007;10:407-11.
19. Yacubian EMT. Epilepsia mioclônica juvenil. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 215-22.

Endereço para correspondência:

Mariana Cota Bastos
Rua Campos Teixeira 470 – Pajuçara
CEP 57030-360, Maceió, AL, Brasil
e-mail: marianacotabastos@gmail.com