

ESTADOS DE MAL EPILEPTICO NA SINDROME DE LENNOX-GASTAUT

ASPECTOS TERAPEUTICOS

*JOSÉ GERALDO SPECIALI **

*MICHEL PIERRE LISON ***

No presente trabalho estudamos as influências de medicações sobre os estados de mal epilético surgidos em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e determinamos condutas terapêuticas para a sua prevenção e tratamento.

MATERIAL E METODOS

Nossa casuística consta de 14 crianças com síndrome de Lennox-Gastaut selecionadas entre 29 seguidas no Ambulatório do Serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e que apresentaram um ou vários estados de mal epilético. A caracterização da síndrome foi feita de acordo com os critérios clínicos e eletrencefalográficos estabelecidos por Gastaut e col.⁶. Um paciente tinha antecedente de síndrome de West (caso 12).

Na tabela 1 estão indicados os dados de identificação dos pacientes, as idades de início da síndrome de Lennox-Gastaut e do primeiro exame clínico-neurológico e os tempos de seguimento.

A avaliação das características dos estados de mal foi feita mediante descrição pormenorizada feita por dois ou mais familiares e da observação pessoal das manifestações epiléticas. Alguns pacientes permaneceram em estado de mal durante meses (estados crônicos) devido à insuficiência de dados na literatura que permitissem o diagnóstico.

Não consideramos os frequentes episódios de diminuição do contato social e rendimento intelectual com piora eletrencefalográfica, nem as crises tônicas frustas e repetidas do sono.

A nomenclatura dos estados de mal epilético foi a recomendada em trabalho anterior¹⁴.

Durante o seguimento foram observadas as modificações nos esquemas terapêuticos precedentes ao estado de mal epilético bem como as que foram seguidas de sua remissão.

Procurou-se evitar administração de medicações parenterais excepto para os estados de mal convulsivo com piora progressiva do nível da consciência e dos distúrbios neurovegetativos.

RESULTADOS

Pela observação dos resultados expostos na tabela 2, verifica-se a frequente relação entre introdução ou retirada de medicações e surgimento ou controle de estados de mal epilético.

Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Prof. J. Armbrust-Figueiredo): * Professor Assistente; ** Professor Adjunto.

Caso	Nome	Registro	Sexo	Início da síndrome	Primeiro exame	Tempo de seguimento
1	AMR	88.433	F	6 a 9 m	9 a	3 a 4 m
2	AB	28.696	M	2 a	2 a 3 m	8 a
3	AMT	76.358	M	1 a 10 m	1 a 10 m	4 a
4	DIC	131.247	F	5 a 8 m	6 a 2 m	1 a 1 m
5	MFS	70.319	F	2 a	4 a 2 m	7 a
6	AMB	53.838	F	11 m	3 a	2 a 9 m
7	AAC	Div.	M	3 a 3 m	3 a 3 m	2 a 6 m
8	ACM	103.781	M	6 a 8 m	7 a	3 a 8 m
9	IBCS	78.806	F	4 a 2 m	7 a 6 m	11 m
10	JRP	110.992	M	6 a 2 m	8 a	1 a 8 m
11	OCS	53.516	M	3 a 2 m	7 a	1 a 11 m
12	CAM	64.882	M	indeterm.	1 a 4 m	8 a 8 m
13	LACJ	Div.	M	2 a 5 m	5 a 7 m	1 a 10 m
14	MEC	127.287	M	3 a 7 m	4 a	1 a 1 m

Tabela 1 — Iniciais, número de registro, sexo, idade do início da síndrome de Lennox-Gastaut e do primeiro exame clínico-neurológico e tempos de seguimento. Legenda: Div. = diverso; M = masculino; F = feminino; a = ano(s); m = mês(es).

Em um paciente (caso 2) a retirada de diazepam, por duas vezes, e de trimetadiona coincidiu com a instalação de estado de ausência hipotônica crônica. Tais estados foram controlados com a introdução de etilmetilsuccinimida e, por duas vezes, de diazepam.

Houve coincidência entre introdução de clonazepam e aparecimento de estados de ausência em dois pacientes: ausência hipotônica prolongada (caso 4) e, por duas vezes, ausência crônica com agitação (caso 10). Tais estados surgiram 24 horas após a introdução de clonazepam, mantiveram-se durante o período em que foi administrado (15 dias, 7 e 5 meses respectivamente) e cederam 48 a 72 horas após a suspensão dessa droga.

A introdução de difenilhidantoina foi seguida por instalação de estado de mal de ausência prolongada com crise atônica em um paciente (caso 5), tônico-automático em outro (caso 7) e de ausência hipotônica prolongada em um (caso 12). Os intervalos de tempo entre introdução da medicação e aparecimento dos estados epiléticos foram de 7, 15 e 10 dias, respectivamente. Nos 3 pacientes, a retirada da medicação foi seguida, após 48 a 72 horas, de remissão dos sintomas.

Em um paciente (caso 9) surgiu estado de ausência prolongada após a interrupção da administração de ACTH, controlado 4 dias após, com a retirada de primidona.

Outras vezes ocorreram estados de mal sem relação com modificações do esquema (casos 1, 2, 3, 6, 8, 11 e 12) e que regrediram com as medicações indicadas na tabela 2.

Um caso de estado atônico (caso 13) e outro de ausências atípicas repetidas (caso 14) não foram controlados com os diversos tratamentos instituídos (Tabela 3).

A regressão dos estados de mal epilético, pela introdução ou retirada de medicações administradas por via oral, se processou em dois a três dias e nos tratados com medicações parenterais, em alguns segundos ou poucos minutos.

Caso	Estado de mal	Influência de medicações no	
		surgimento	desaparecimento
1	Tônico-clônico (crises repetidas) Tônico-clônico (crises repetidas)	— —	Diazepam EV (I) Diazepam EV (I)
2	Ausência hipotônica crônica Ausência hipotônica crônica Ausência hipotônica crônica Ausência hipotônica crônica	— Trimetadona (R) Diazepam (R) Diazepam (R)	Etilmetilsuccinimida (I) Diazepam (I) Diazepam (I) —
3	Ausência hipotônica prolongada Ausência hipotônica prolongada	— —	Diazepam EV (I) Diazepam EV (I)
4	Ausência hipotônica prolongada	Clonazepam (I)	Clonazepam (R)
5	Ausência prolongada c/crise atônica	Difenilhidantoina (I)	Difenilhidantoina (R)
6	Mioclono-atônico	—	Diazepam (I)
7	Tônico-automático (crises repetidas)	Difenilhidantoina (I)	Difenilhidantoina (R)
8	Tônico-generalizado (crise prolongada) Tônico-unilateral (crise prolongada)	— —	Clonazepam EV (I) Anestesia geral * + Clonazepam EV (I)
9	Ausência prolongada	ACTH IM (R)	Primidona (R)
10	Ausência crônica com agitação Ausência crônica com agitação	Clonazepam (I) Clonazepam (I)	Clonazepam (R) Clonazepam (R)
11	Ausência prolongada Ausência prolongada	— —	Diazepam EV (I) Clonazepam EV (I)
12	Tônico-generalizado (crise prolongada) Ausência hipotônica prolongada	— Difenilhidantoina (I)	Fenobarbital IM (I) Difenilhidantoina (R)

Tabela 2 — Estados de mal epilético, influenciados por medicações. Legenda: I = introdução de medicação; R = retirada de medicação; EV = via endovenosa; IM = via intramuscular. * As medidas usuais (fenobarbital, difenilhidantoina e diazepam parenterais) não controlaram este estado.

Caso	Estado de mal	Medicações utilizadas
13	Atônico	fenobarbital, difenilhidantoína, trimetadiona, metilfenidato, cafeína, diazepam, clonazepam, butirofenona, acetazolamida, ACTH
14	Ausência atípica (crises repetidas)	clonazepam, nitrazepam, cafeína, metilfenidato, difenilhidantoína, fenobarbital

Tabela 3 — Estados de mal epilético não influenciados por medicações.

DISCUSSÃO

As referências sobre a ação de drogas antiepiléticas nos diversos tipos de estados de mal em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut são pouco numerosas. Tal fato se deve em parte à precariedade de dados sobre os aspectos clínicos e a classificação dos estados de mal na síndrome em tela¹⁴. Discutiremos, em separado, nossa experiência com o tratamento dos estados não convulsivos e convulsivos.

1. *Ação de medicamentos sobre estados epiléticos não convulsivos* — Insucessos terapêuticos de derivados benzodiazepínicos administrados por via parenteral têm sido referidos, por ineficácia das drogas⁹ ou pelo aparecimento de estado de mal convulsivo de tipo tônico^{13, 15, 16}.

Dos 8 pacientes que apresentaram estados de mal de ausência e que foram controlados, apenas 2 foram tratados, por 2 vezes, com medicações administradas por via endovenosa. Durante a redação deste trabalho observamos a ineficácia da aplicação endovenosa de diazepam num paciente com estado de ausência prolongada; o mesmo paciente não tinha sido beneficiado quando apresentou estado de ausências repetidas, referido no capítulo de resultados. Os demais pacientes foram tratados pela introdução ou, mais frequentemente, pela retirada de medicação recebida por via oral. Tal conduta foi introduzida após observarmos relação entre aparecimento de estado de mal epilético não convulsivo e início de tratamento com anticonvulsivantes (clonazepam e difenilhidantoína) ou retirada de drogas anti-pequeno mal (trimetadiona, diazepam e ACTH). Cinco deixaram de apresentar a manifestação após retirada de clonazepam, primidona ou difenilhidantoína e, um, após introdução de etilmetilsuccinimida ou diazepam.

A facilidade com que controlamos a maioria de nossos pacientes talvez se deva, em parte, à seleção clínica. Após estudos sistemáticos passamos a diagnosticar, com relativa frequência, estados que anteriormente não eram identificados nem diferenciados do comportamento habitual de crianças com as alterações neuropsíquicas da síndrome de Lennox-Gastaut. Tais estados, com sintomatologia menos exuberante que a usualmente descrita na literatura e não associados com frequentes fenômenos convulsivos tônicos, como nos pacientes de Tassinari e col.¹⁵, são, de acordo com nossa experiência, passíveis de controle, sem maior dificuldade.

Entretanto, a qualidade não convulsiva dos estados de mal não confere, aos pacientes por eles acometidos, o privilégio da perspectiva de bons resultados terapêuticos. No paciente com estado de mal atônico com crises repetidas, a administração de ACTH por via intramuscular e ulterior substituição por prednisona por via oral, permitiu o controle do estado por apenas 35 dias. Ulteriormente, nova série de ACTH não provocou modificação na incidência das manifestações. Várias medicações foram introduzidas ou retiradas do esquema terapêutico (Tabela 3) sem surtir efeito. Courjon e Favel² assinalaram a ineficácia dos diversos tratamentos neste tipo de estado de mal. Oller-Daurella⁸ obteve melhora apenas com o uso de ACTH.

2. *Ação de medicamentos sobre estados epiléticos convulsivos* — A relativa benignidade dos estados de mal de ausência permite, frequentemente, a não adoção de medidas terapêuticas enérgicas e imediatas. Nos estados convulsivos, pelo contrário, o uso de medicações por via parenteral se impõe desde o início, na maioria dos pacientes, sob pena de complicações graves^{1, 7}.

Dois estados de mal tônico-clônicos foram facilmente controlados com a administração endovenosa de diazepam. Essa resposta favorável se observa, via de regra, no mesmo tipo de estado de mal quando incide em pacientes não acometidos por síndrome de Lennox-Gastaut.

Dois estados de mal tônicos foram controlados com o uso parenteral de clonazepam ou fenobarbital. Entretanto, outro, com 4 dias de duração, só pôde ser controlado com anestesia geral e administração de clonazepam por via endovenosa, após tentativas anteriores feitas com fenobarbital por via intramuscular, difenilhidantoina e diazepam por via endovenosa. É possível que a duração, mais que o tipo e a etiologia do estado de mal, tenha sido a causa da resistência às medidas terapêuticas, em acordo com as observações de Dreyer³ e Oller-Daurella¹². Gastaut e col.⁵ referiram ótimos resultados com clonazepam, utilizado em baixas dosagens (no máximo 2 mg), em pacientes com estados tônicos, expressão de epilepsia generalizada primária (um caso) ou secundária (dois casos), incluindo um paciente não melhorado com a administração prévia de diazepam.

Um paciente com estado de mal tônico-automático instalado após introdução de difenilhidantoina foi controlado após a retirada da referida droga. Oller-Daurella^{10, 11} foi o primeiro autor que descreveu os estados de mal tônico-automático sem, contudo, referir resultados terapêuticos.

Um estado de mal mioclono-atônico foi controlado com diazepam por via oral. Não encontramos referências na literatura sobre o tratamento de tais estados.

Embora com base em pequena casuística, nossas observações indicam a possibilidade de controle de estados convulsivos com a retirada de medicações administradas por via oral em casos sem risco iminente de vida. Essa conduta, no entanto, tem maior indicação em pacientes com estados de mal de ausência. Evita-se, desta maneira, os efeitos colaterais observados na administração parenteral dos derivados benzodiazepínicos (parada respiratória, queda da pressão arterial e precipitação de estado de mal tônico)^{4, 13, 15, 16, 17}.

Em nossa experiência, não observamos surgimento de estados de mal epiléptico convulsivo relacionado com a introdução de nitrazepam, apesar do frequente aumento da incidência de crises tônicas isoladas, ao contrário do que ocorreu com o clonazepam e difenilhidantoina em relação com estados não convulsivos.

RESUMO

Foram descritas as condutas terapêuticas utilizadas nos estados de mal epiléptico, convulsivos e não convulsivos, observados em 14 pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. Verificou-se relação temporal entre aparecimento de estado de mal epiléptico e início de tratamento com clonazepam e difenilhidantoina; a retirada dessas medicações foi seguida pelo desaparecimento dos estados de mal.

Indicou-se a possibilidade de tratamento dos estados de mal epiléptico modificando-se o esquema terapêutico administrado por via oral, reservando-se o tratamento parenteral para os estados com comprometimento progressivo da consciência e/ou dos distúrbios neurovegetativos.

SUMMARY

Status epilepticus in Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic aspects

Therapeutic aspects of convulsive and non convulsive status epilepticus observed in fourteen patients with Lennox-Gastaut syndrome were studied. A temporal relationship between the status epilepticus onset and the beginning of treatment with chlonazepam and diphenylhydantoin was observed; these drugs withdrawal was followed by suppression of symptoms. The possibility of treating status epilepticus by altering the orally administered therapy and leaving parenteral therapy for such cases with progressive impairment of consciousness and/or neuvoregetative disorders was indicated.

REFERENCIAS

1. AICARDI, J. & CHEVRIE, J.J. — Convulsive status epilepticus in infants and children: a study of 239 cases. *Epilepsia (Amst.)* 11:187, 1970.
2. COURJON J. & FAVEL, P. — L'aspect électrographique des crises akinétiques. *Rev. Neurol. (Paris)* 105:211, 1961.
3. DREYER, R. — *Farmacoterapia de las epilepsias*. Ciba-Geigy, Basle, 1971.
4. FERNGREN, H. G. — Diazepam treatment for acute convulsions in children: a report of 41 patients, three with plasma levels. *Epilepsia (Amst.)* 15:27, 1974.
5. GASTAUT, H.; COURJON, J.; POIRÉ, R. & WEBER, M. — Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than diazepam. *Epilepsia (Amst.)* 12:197, 1971.
6. GASTAUT, H.; ROGER J.; SOULAYROL, R.; TASSINARI, C.A.; REGIS, T. & DRAVET, C. — Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "Petit Mal Variant") or Lennox Syndrome. *Epilepsia (Amst.)* 7:139, 1966.

7. KRUSE, R.; HEINTEL, H. & JACOBI, G. — Annual meeting of the german section of the International League against Epilepsy. Second topic: status epilepticus. *Epilepsia* (Amst.) 12:183, 1971.
8. OLLER-DAURELLA, L. — Comentarios a ciertos aspectos clínicos — EEG poco frecuentes de las crisis atónicas: los "status atónicos y las ausencias con pérdida del tono postural unilateral. *Rev. Esp. Oto-Neuro-Oftalm. Neuroc.* 27:303, 1968.
9. OLLER-DAURELLA, L. — Crises epiléptiques psychiques de longue durée. *Rev. Neurosichiat. Inf.* 18:547, 1970.
10. OLLER-DAURELLA, L. — Un type spécial de crises observées dans le syndrome de Lennox-Gastaut d'apparition tardive. *Rev. Neurol. (Paris)* 122:459, 1970.
11. OLLER-DAURELLA, L. — Las crisis tónico-automáticas: descripción clínico-EEG. *Arch. Neurobiol. (Madrid)* 33:303 1970.
12. OLLER-DAURELLA, L. — Experiencia con Rio 5-4023 en el tratamiento agudo y crónico de las diferentes crisis epilepticas. Symposium Rivotril, Marseille, abril, 1972.
13. PRIOR, P.F.; MACLAINE, G.N.; SCOTT, D.F. & LAURENCE, B.M. — Tonic status epilepticus precipitated by intravenous diazepam in a child with petit mal status. *Epilepsia* (Amst.) 13:467, 1972.
14. SPECIALI, J.G. & LISON, M.P. — Estados de mal epiléptico na síndrome de Lennox-Gastaut: aspectos clínicos. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 32:275, 1974.
15. TASSINARI, C.A.; DRAVET, C.; ROGER J.; CANO, J.P. & GASTAUT, H. — Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* (Amst.) 13:421, 1972.
16. TASSINARI, C.A.; GASTAUT, H.; DRAVET, C. & ROGER, J. — A paradoxical effect: status epilepticus induced by benzodiazepines. *EEG Clin. Neurophysiol.* 31:182, 1971.
17. VAN MELKEBEEK, A. & DE BARSY, A.M. — A propos d'un inconvenient rare, mais dramatique, de l'utilisation du diazepam intraveineuse. *Acta Neurol. Belg.* 70:286, 1970.

Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica — Faculdade de Medicina USP — Caixa Postal 301 — 14100 Ribeirão Preto SP — Brasil.