

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor



EPILEPSIA E DETERIORAÇÃO COGNITIVA

Mafalda Sampaio

Unidade de Neuropediatria | Centro Hospitalar São João

mafaldansampaio@gmail.com



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE NEUROPEDIATRIA



EPILEPSY
is more than
SEIZURES

- 1. Epilepsia e cognição**
- 2. Epilepsia e fatores de risco para deterioração cognitiva**
- 3. Casos clínicos**
- 4. Avaliação e intervenção**
- 5. Vídeo: contexto pessoal, familiar e educativo**

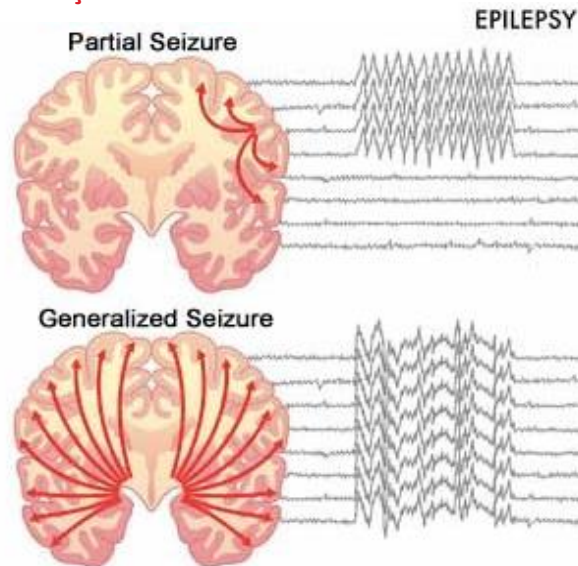


1. EPILEPSIA E COGNIÇÃO

- **Epilepsia** é uma das doenças neurológicas mais frequentes
- Atinge cerca de 1% da população pediátrica
- Entidade complexa, múltiplas etiologias e co-morbilidades

pression; (of a per
epi-lepsy /'epilep
 a person to fall u
 voluntary moven
 of ~: an epilept

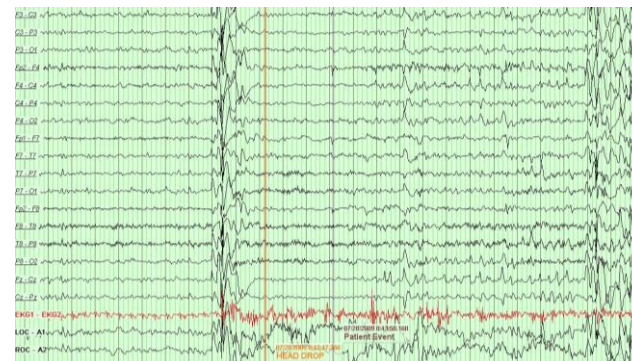
Ativação neuronal síncrona



Crises epilépticas



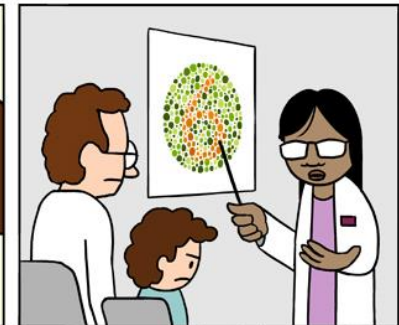
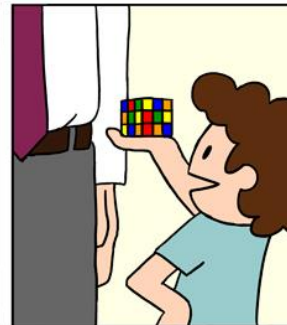
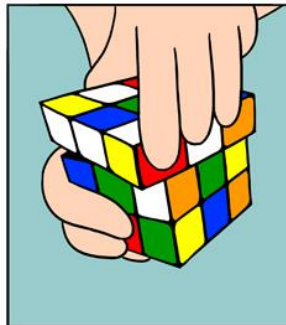
Alterações ictais / interictais EEG





▪ **Cognição** é a capacidade do cérebro para processar informação e programar um comportamento adaptativo

- Capacidade para resolver problemas
- Memorizar informação
- Focar a atenção
- Gerir situações complexas de forma criativa
- Antecipar uma ação futura

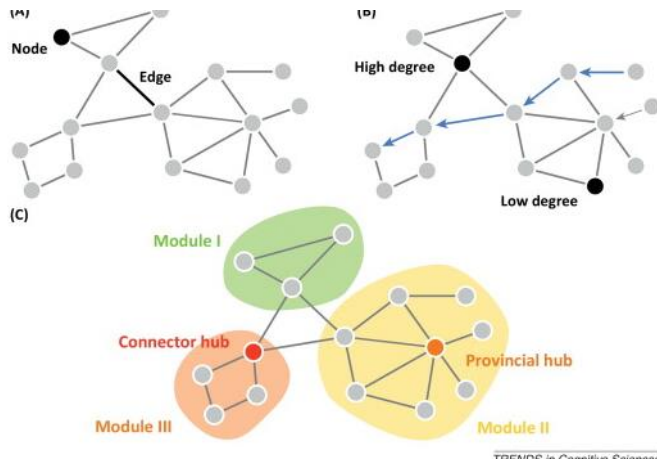


berkeleymews.com

"We are all gardeners, planting seeds of intention and watering them with attention in every moment of every day." Cristen Rodgers



O funcionamento do cérebro depende do **processamento de informação local**, combinada com a **integração global** eficiente da informação num sistema de interações neuronais em rede (**redes neuronais**)



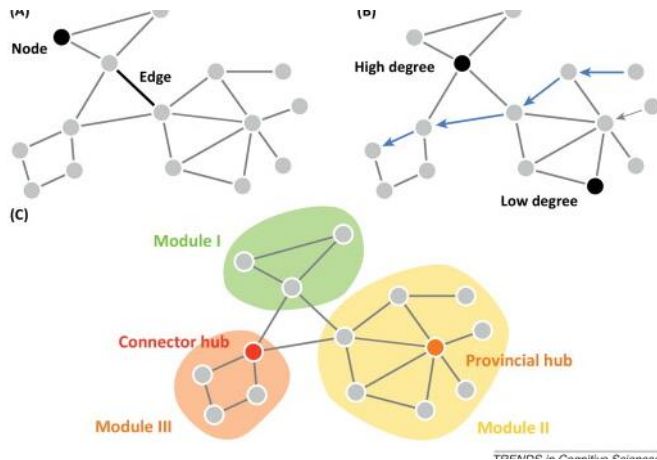
Regiões corticais - Conexões axonais SB

~ Redes sociais: formação e evolução durante o processo de crescimento

- **Expansão**
- **Aproximação**
- **Eliminação**
- **Transformação**

Evolução não arbitrária (genes)

Modulada pela experiência

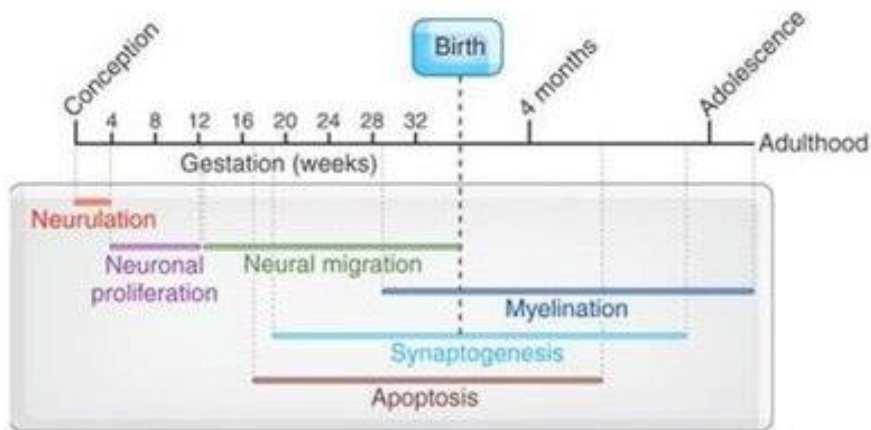


Regiões corticais - Conexões axonais SB

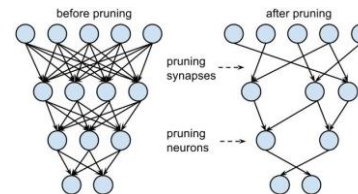
~ Redes sociais: formação e evolução durante o processo de crescimento

- **Expansão**
- **Aproximação**
- **Eliminação**
- **Transformação**

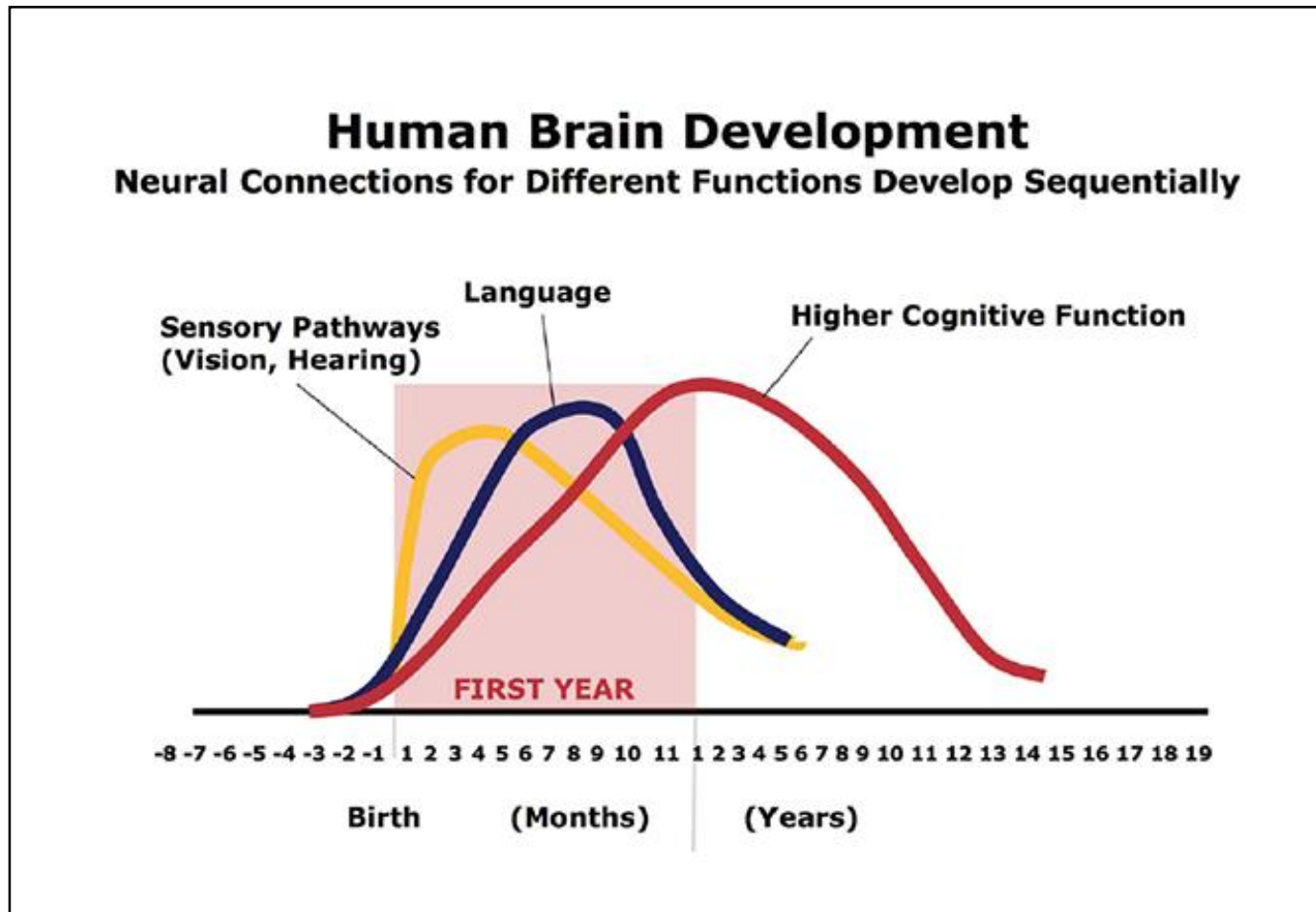
Evolução não arbitrária (genes)
Modulada pela experiência



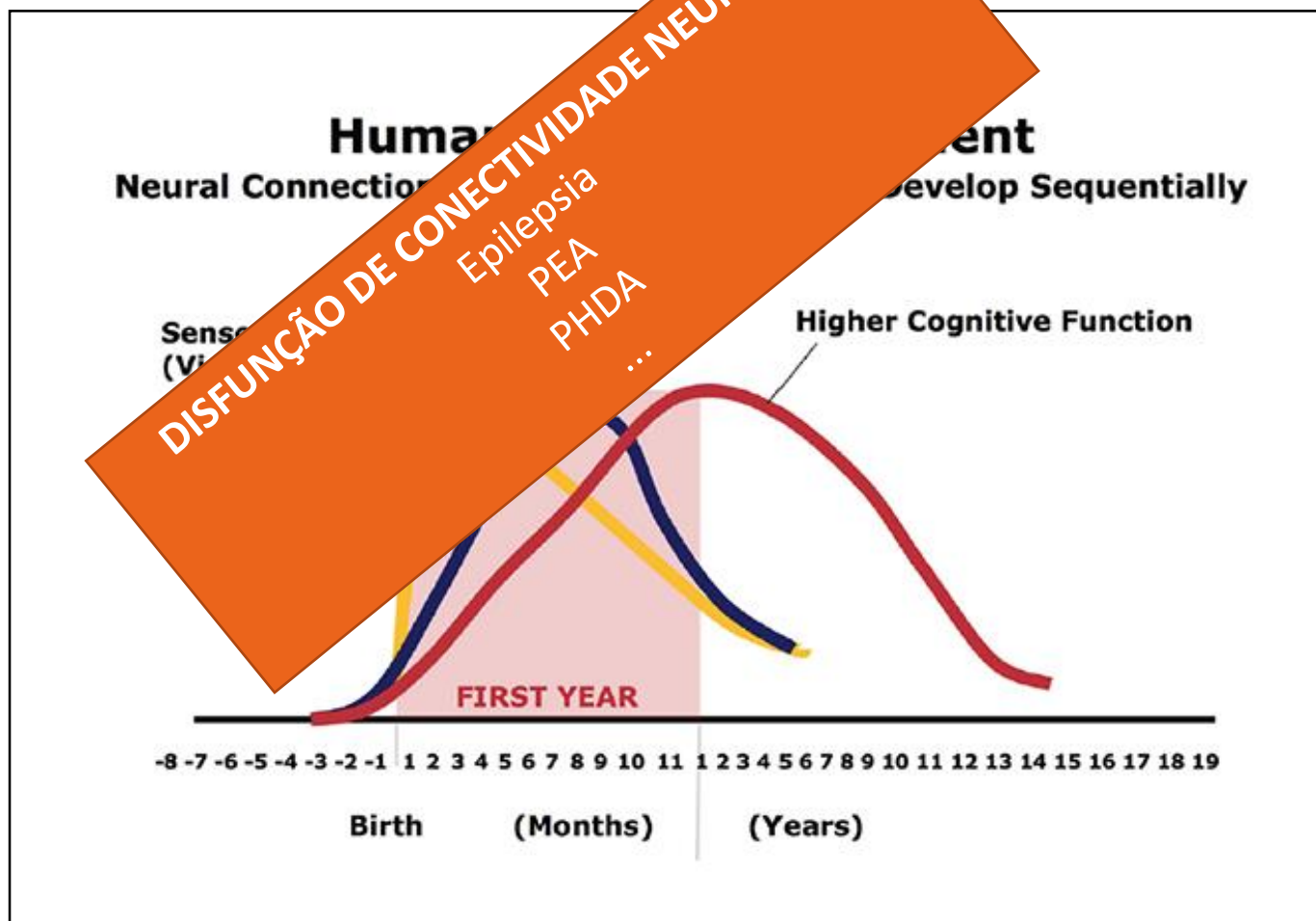
Conectogénese exuberante (20-27 s ...nascimento)
Interações funcionais imaturas
Seguida de *pruning* (poda/desbaste) – eliminação de ligações e neurónios (nascimento ... 6 meses)



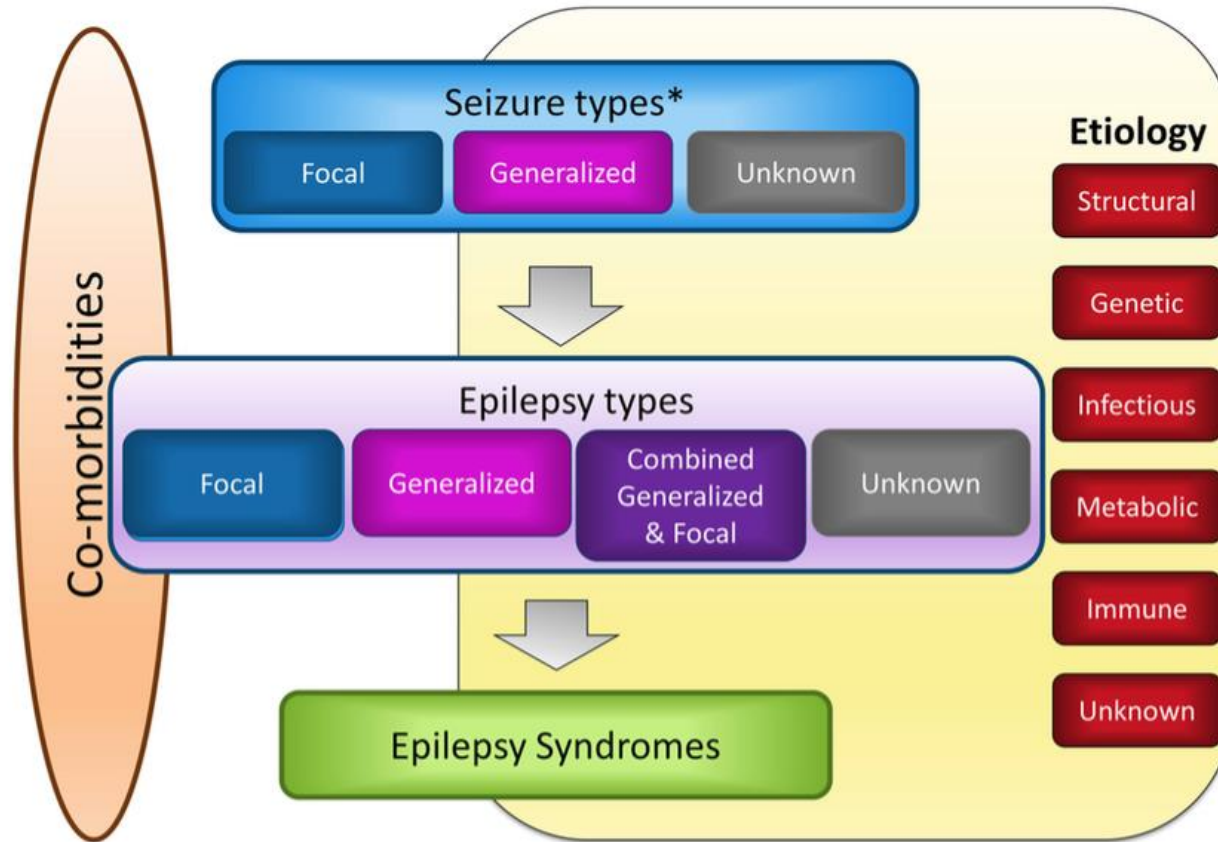
- Infância: Conexões funcionais nas regiões corticais primárias visuais, auditivas e motoras -> **funções fundamentais para a sobrevivência**
- A partir do 2º ano de vida: Conexões funcionais de vias longas no córtex de associação -> **funções cognitivas superiores**; córtex pré-frontal na adolescência... Início da idade adulta



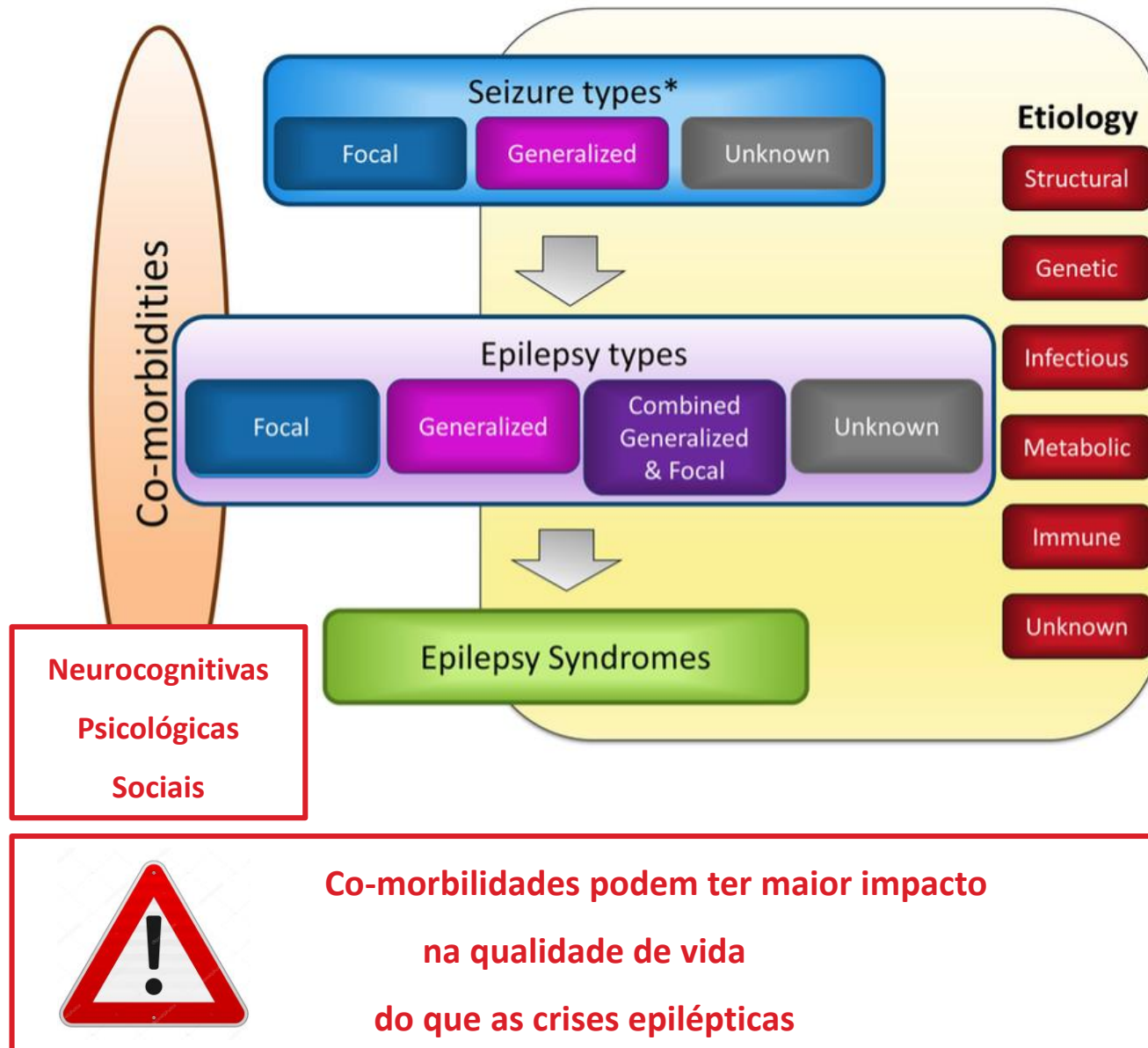
- Infância: Conexões funcionais nas regiões corticais primárias visuais, auditivas e motoras -> **funções fundamentais para a sobrevivência**
- A partir do 2º ano de vida: Conexões funcionais de vias longas no córtex de associação -> **funções cognitivas superiores**; córtex pré-frontal na adolescência... Início da idade adulta



Proposta operacional ILAE 2017



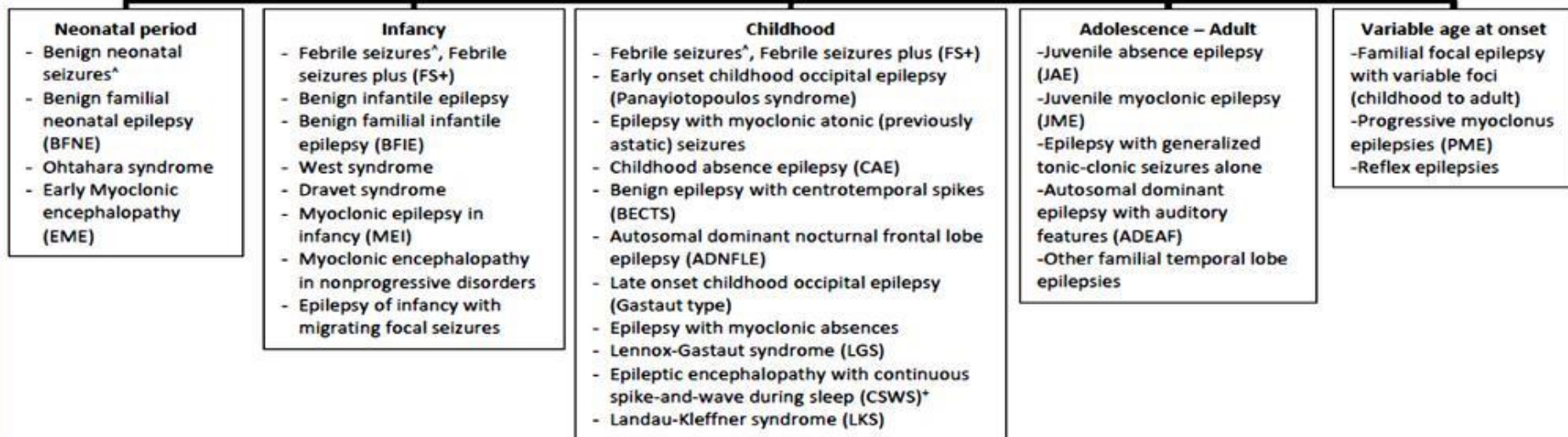
Proposta operacional ILAE 2017



Electroclinical Syndromes and Other Epilepsies Grouped by Specificity of Diagnosis

Electroclinical syndromes

One example of how syndromes can be organized:
Arranged by typical age at onset*



Distinctive constellations/surgical syndromes

- Distinctive constellations/Surgical syndromes**
- Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE with HS)
 - Rasmussen syndrome
 - Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma
 - Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy

Nonsyndromic epilepsies**

- Epilepsies attributed to and organized by structural-metabolic causes**
- Malformations of cortical development (hemimegalencephaly, heterotopias, etc.)
 - Neurocutaneous syndromes (tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber, etc.)
 - Tumor, infection, trauma, angioma, antenatal and perinatal insults, stroke, etc

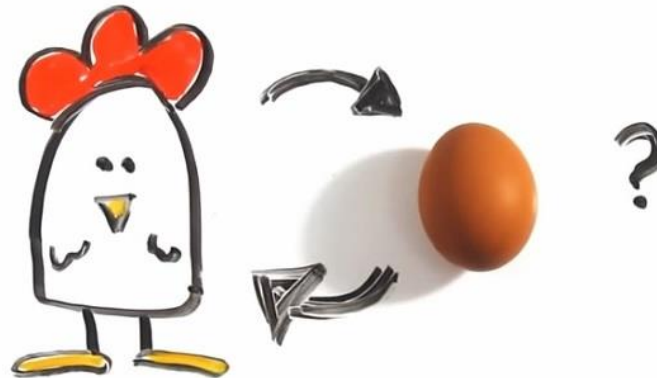
Epilepsies of unknown cause

- Na idade pediátrica, os **problemas neurocomportamentais** incluem:

- Dificuldades cognitivas (memória, velocidade de processamento)
- Défice de atenção
- Problemas do comportamento
- Problemas do sono
- Alterações do humor
- Dificuldades de integração social

**Atingimento funcional difuso num
cérebro vulnerável, em maturação**

- A **perturbação das funções cognitivas** é frequente em doentes com epilepsia, **precedendo o início da epilepsia em 30-50% dos casos**



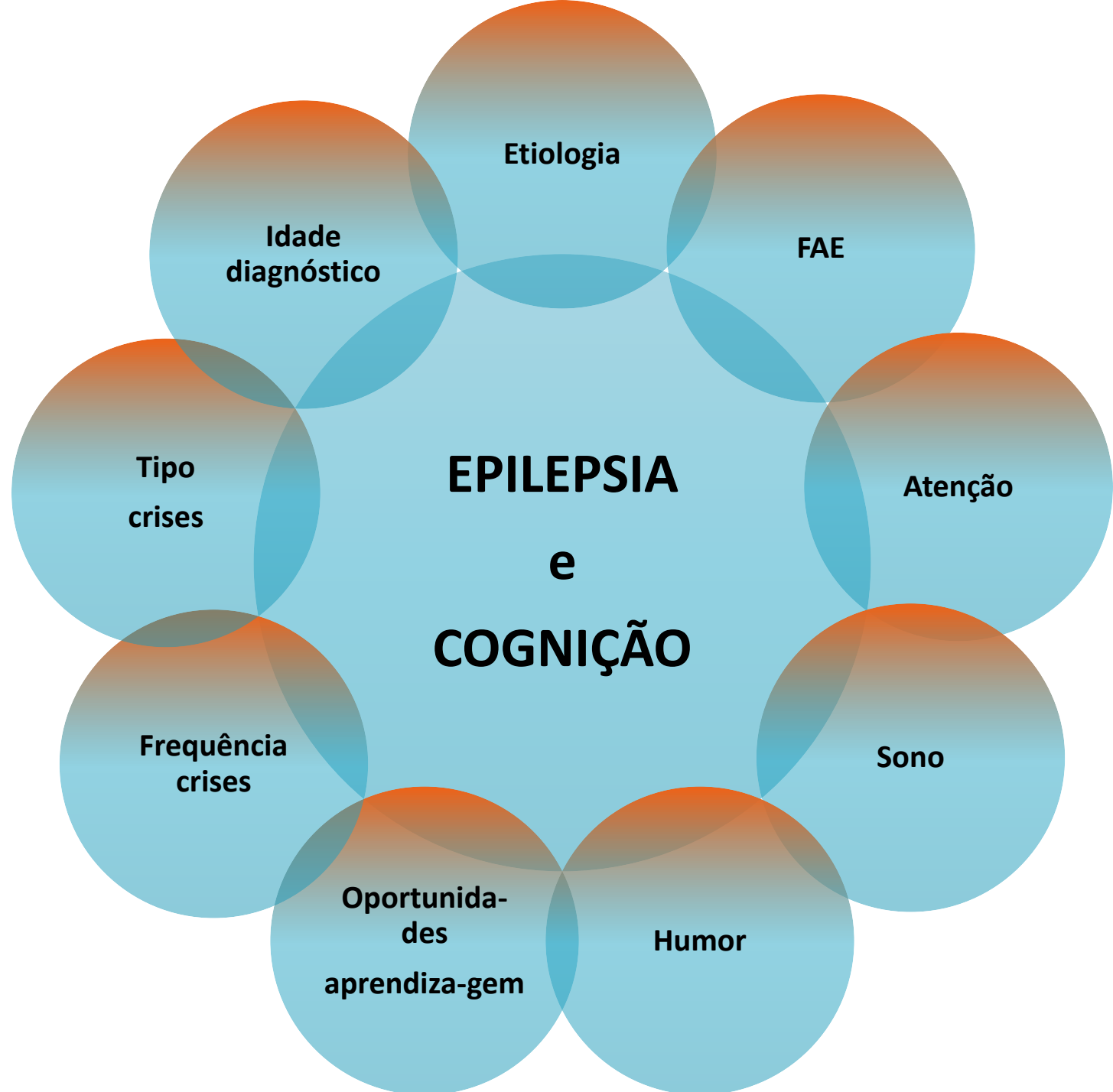
Anomalias funcionais / estruturais prévias...

Epilepsia e cognição envolvem redes neuronais

Mecanismo fisiopatológico comum?



2. EPILEPSIA E FATORES DE RISCO PARA DETERIORAÇÃO COGNITIVA



Fatores relacionados com a epilepsia

Etiologia

O **fator mais importante** no *outcome* cognitivo (ex. EIEE)



Tipo de crises

As **crises mais 'subtis'** podem sinalizar um pior prognóstico cognitivo (ex. Espasmos infantis / Ausências atípicas / Estados de mal não convulsivo)

Crises focais em idade pediátrica condicionam muitas vezes atingimento de vários domínios

- Cognição e epilepsia envolvem redes neuronais
- Maior vulnerabilidade do cérebro imaturo



Fatores relacionados com a epilepsia

Frequência de crises

As epilepsias refratárias têm, em regra, um mau prognóstico cognitivo (ex. Epilepsia mioclônico-atônica e EMNC recorrente)

Alterações interictais exuberantes nas encefalopatias epiléticas (hipsarritmia, POCS, PO lenta generalizada) associam-se a deterioração cognitiva.

ESES/POCS – pode haver poucas crises clínicas!

Idade de início

A idade não é *per se* um fator de mau prognóstico (Epilepsia mioclônica auto-limitada da infância)

A **rapidez do diagnóstico** e o início do tratamento pode ter impacto no *outcome* cognitivo a longo prazo

Fatores relacionados com a epilepsia

Fármacos anti-epilépticos



	Motor and cognitive speed	Memory	Mood	Psychosis
Phenobarbital	–	–	–	↔
Carbamazepine	–	–	+*/↔	↔
Phenytoin	–	–	–/↔	– (related to toxicity)
Valproate	–	–	+*/↔	↔
Vigabatrin	↔	↔	–	–
Oxcarbazepine	↔	↔	+*/↔	↔
Gabapentin	↔	↔	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔	+*/↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	–	–
Pregabalin	–/↔	↔	+*/↔	↔
Topiramate	–/↔	–	–	–
Tiagabine	–	–	–	–
Zonisamide	–/↔	–	–	–

Data from Mula and Monaco,⁸⁸ unless otherwise stated. –=negative effect. +=positive effect. ↔=no effect. *Data from psychiatry published work.

Table 5: Cognitive and psychotropic effects of seizure drugs



PHDA

PHDA é mais frequente nos doentes com epilepsia (28-70% vs 5-10%) e vice-versa (fatores etiológicos comuns?)

Subtipo desatento

Subdiagnóstico e subtratamento (~50%) de PHDA em doentes com epilepsia -> fator adicional para o insucesso escolar

Ausência de evidência robusta de que os psicoestimulantes agravem as crises epiléticas



Sono

Fatores que contribuem para a disrupção do sono:

- Crises noturnas
- Alterações EEG em sono
- Ansiedade
- *Co-sleeping*
- FAE
 - PB
 - PHT
 - CBZ
 - VPA
 - FLB



Humor e Comportamento

Subdiagnóstico - Ansiedade e depressão

Alterações de comportamento e pseudocrises (+ EG+DC) disfunção lobo frontal

Oportunidades de aprendizagem

Diminuição da **expectativas** na família e na escola

Adequação das medidas educativas

Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy

Katherine C. Nickels¹, Michael J. Zaccariello¹, Lorie D. Hamiwka² and Elaine C. Wirrell¹

Défice cognitivo

QIG < 80

Crianças com epilepsia 26% vs 10% população pediátrica geral

Principais fatores de risco para défice cognitivo:

Início precoce da epilepsia (< 5 anos de idade)

Epilepsia sintomática

Encefalopatias epiléticas

Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy

Katherine C. Nickels¹, Michael J. Zaccariello¹, Lorie D. Hamiwka² and Elaine C. Wirrell¹

Perturbação do espectro do autismo

Risco de PEA em doentes com epilepsia e vice-versa

-> Mais elevados se **DC** associado

Principais fatores de risco para PEA:

Défice cognitivo

Encefalopatias epiléticas (++ Sdr West, SLG)

Fatores etiológicos comuns (genéticos)?

7-61% crianças **PEA** têm **alterações EEG**, sem crises clínicas

Não existe uma associação consistente entre a regressão autista e a atividade epileptiforme encontrada na grande maioria das crianças com PEA

Table 1 | **Epilepsy syndromes and impairments in distinct cognitive domains**

Cognitive comorbidity	Type of epilepsy
Intellectual disability	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Early-onset epilepsies
Slow processing speed	Possible in <u>all children with epilepsy, including those with normal cognition</u>
Fine motor dexterity difficulties	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Working memory deficit	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition; particularly common in frontal lobe epilepsy
Nonverbal, visuospatial memory deficit	Nondominant temporal lobe epilepsy
Verbal memory deficit (attributed to impaired long-term consolidation)	Dominant mesial temporal lobe epilepsy
Verbal memory deficit (attributed to impaired short-term or working memory)	Dominant lateral neocortical temporal lobe epilepsy
Executive dysfunction	Common in frontal and generalized epilepsies
ADHD (primarily inattentive type)	Common in <u>all children with epilepsy</u>
Autism	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Specific genetic etiologies
Developmental coordination disorder	Possible in <u>all children with epilepsy, including those with normal cognition</u>
Behavioural problems	Generalized epilepsies; people with epilepsy who have lower IQ are at increased risk

Table 1 | **Epilepsy syndromes and impairments in distinct cognitive domains**

**Epilepsias
generalizadas**

Cognitive comorbidity	Type of epilepsy
Intellectual disability	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Early-onset epilepsies
Slow processing speed	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Fine motor dexterity difficulties	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Working memory deficit	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition; particularly common in frontal lobe epilepsy
Nonverbal, visuospatial memory deficit	Nondominant temporal lobe epilepsy
Verbal memory deficit (attributed to impaired long-term consolidation)	Dominant mesial temporal lobe epilepsy
Verbal memory deficit (attributed to impaired short-term or working memory)	Dominant lateral neocortical temporal lobe epilepsy
→ Executive dysfunction	Common in frontal and <u>generalized epilepsies</u>
ADHD (primarily inattentive type)	Common in all children with epilepsy
Autism	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Specific genetic etiologies
Developmental coordination disorder	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
→ Behavioural problems	Generalized epilepsies; people with epilepsy who have lower IQ are at increased risk

Disfunção lobo frontal

Table 1 | **Epilepsy syndromes and impairments in distinct cognitive domains**

Cognitive comorbidity	Type of epilepsy
Intellectual disability	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Early-onset epilepsies
Slow processing speed	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Fine motor dexterity difficulties	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Working memory deficit	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition; particularly common in <u>frontal lobe epilepsy</u>
Nonverbal, visuospatial memory deficit	Nondominant temporal lobe epilepsy
Verbal memory deficit (attributed to impaired long-term consolidation)	Dominant mesial temporal lobe epilepsy
Verbal memory deficit (attributed to impaired short-term or working memory)	Dominant lateral neocortical temporal lobe epilepsy
Executive dysfunction	Common in <u>frontal</u> and generalized epilepsies
ADHD (primarily inattentive type)	Common in all children with epilepsy
Autism	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Specific genetic etiologies
Developmental coordination disorder	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Behavioural problems	Generalized epilepsies; people with epilepsy who have lower IQ are at increased risk

Table 1 | **Epilepsy syndromes and impairments in distinct cognitive domains**

Cognitive comorbidity	Type of epilepsy
Intellectual disability	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Early-onset epilepsies
Slow processing speed	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Fine motor dexterity difficulties	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Working memory deficit	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition; particularly common in frontal lobe epilepsy
Nonverbal, visuospatial memory deficit	Nondominant <u>temporal lobe epilepsy</u>
Verbal memory deficit (attributed to impaired long-term consolidation)	Dominant mesial <u>temporal lobe epilepsy</u>
Verbal memory deficit (attributed to impaired short-term or working memory)	Dominant lateral <u>neocortical temporal lobe epilepsy</u>
Executive dysfunction	Common in frontal and generalized epilepsies
ADHD (primarily inattentive type)	Common in all children with epilepsy
Autism	Epileptic encephalopathies (West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome) Specific genetic etiologies
Developmental coordination disorder	Possible in all children with epilepsy, including those with normal cognition
Behavioural problems	Generalized epilepsies; people with epilepsy who have lower IQ are at increased risk



3. CASOS CLÍNICOS

João, 5 anos

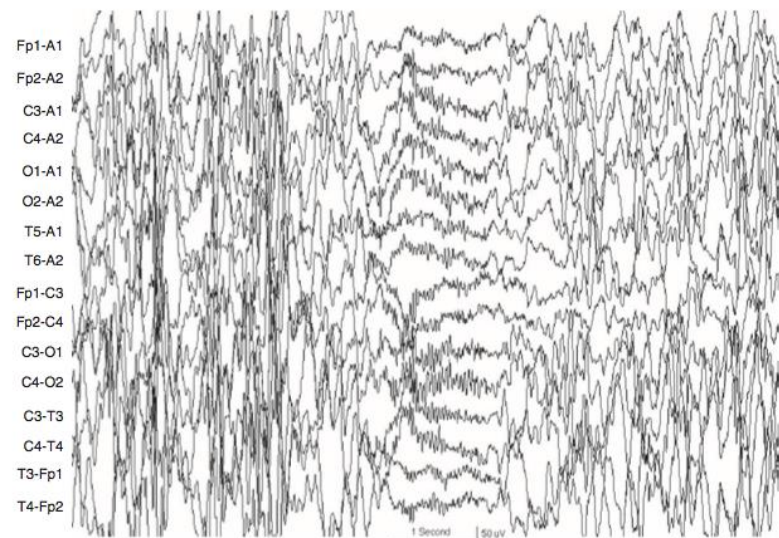
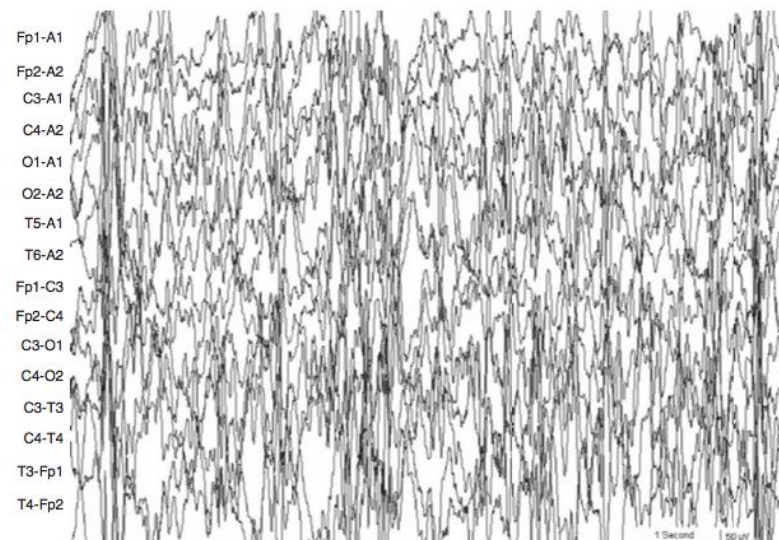
Sem antecedentes gestacionais ou perinatais relevantes

Contacto ocular pobre desde os 2-3 meses de idade

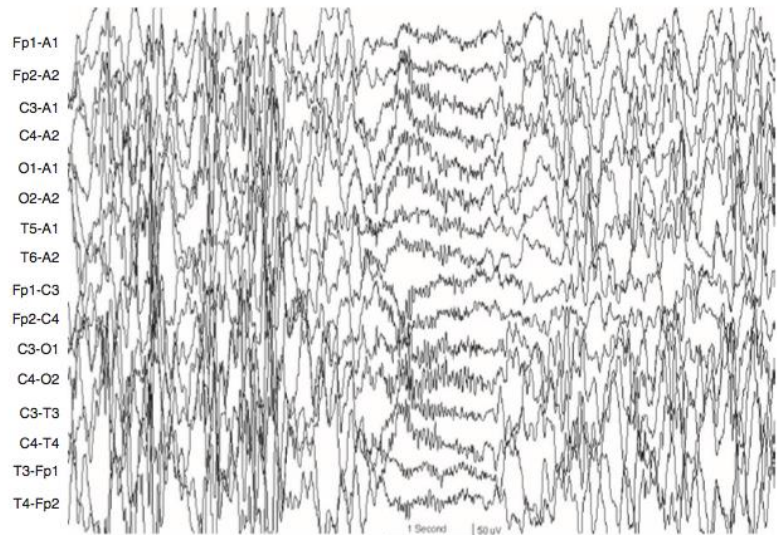
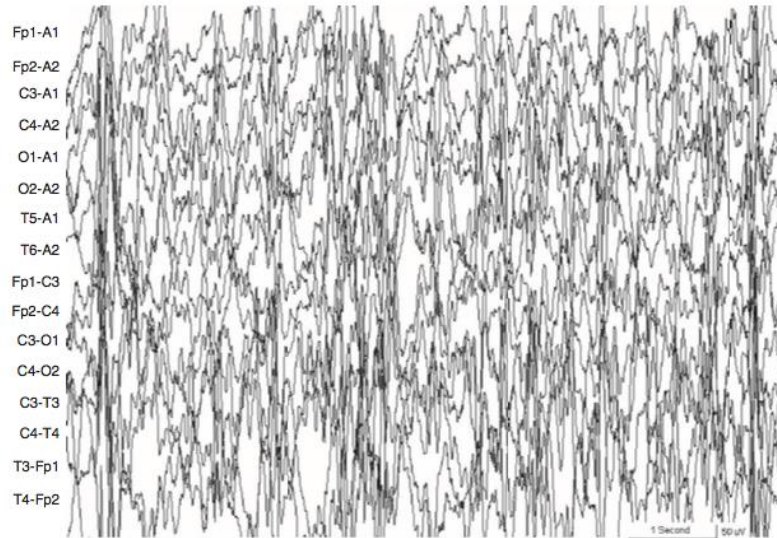
Aos 6 meses...



Síndrome de West



Síndrome de West



RM cerebral normal

Painel NGS encefalopatias epiléticas

- Mutação patogénica no gene **STXBP1**

Evolução clínica

- Espasmos refratários até aos 14 meses, apesar de terapêutica farmacológica e dieta cetogénica
- ADPM global + PEA + doença do movimento
- Sem crises epiléticas

Mário, 9 anos

Sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes

Aos 7 anos...

Crises focais em sono

Medicado com **carbamazepina**

Mário, 9 anos

Sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes

Aos 7 anos...

Crises focais em sono

Medicado com **carbamazepina**

Mantém crises durante o sono (1-2x/semana), dificuldades de aprendizagem, destenção, comportamento desafiante

Mário, 9 anos

Sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes

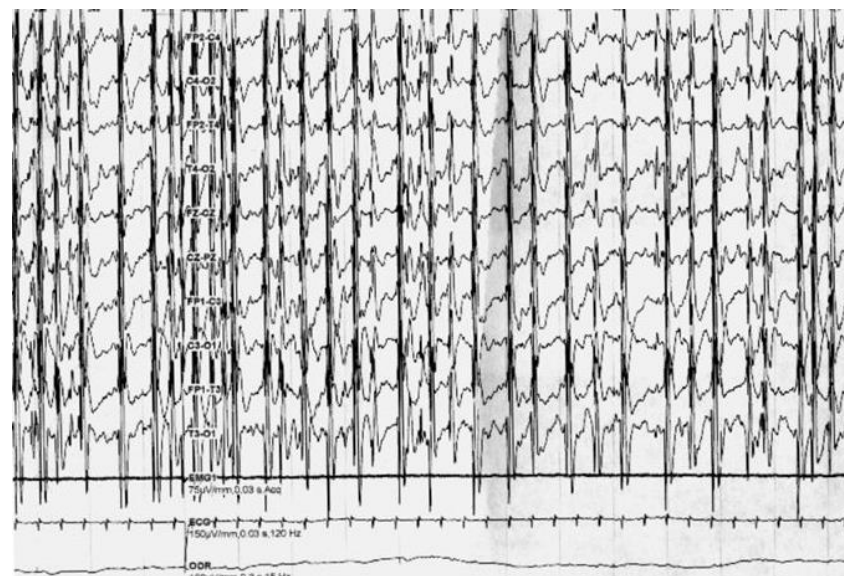
Aos 7 anos...

Crises focais em sono

Medicado com **carbamazepina**

Mantém crises durante o sono (1-2x/semana), dificuldades de aprendizagem, destenção, comportamento desafiante

Ponta-onda contínua em sono



Mário, 9 anos

Sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes

Aos 7 anos...

Crises focais em sono

Medicado com **carbamazepina**

Mantém crises durante o sono (1-2x/semana), dificuldades de aprendizagem, destenção, comportamento desafiante

Ponta-onda contínua em sono

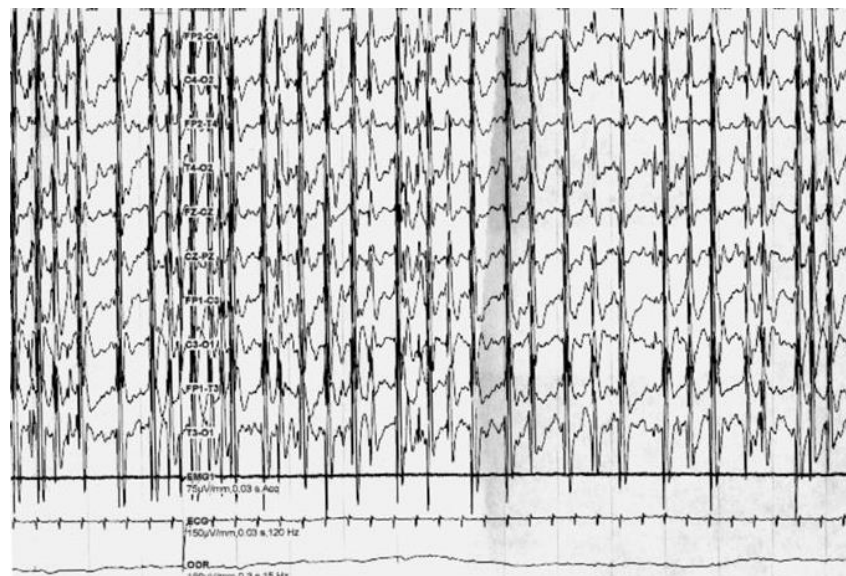
RM cerebral normal

STOP Carbamazepina

Inicia VPA

Sem crises

Melhoria do aproveitamento escolar e do comportamento



Joana, 10 anos

Sem antecedentes relevantes

Aos **5 anos** inicia crises de paragem de atividade e movimentos de mastigação

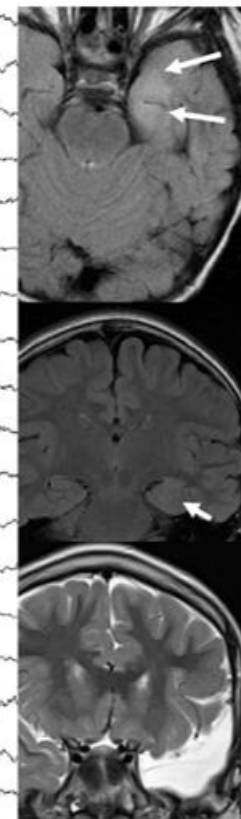
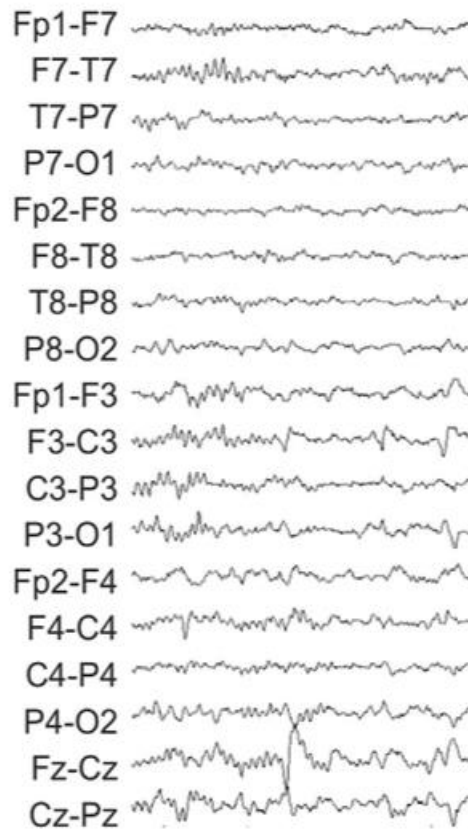
Bom controlo sob VPA

Pelos **7 anos**, na escola apresenta graves dificuldades de aprendizagem, não consegue terminar as tarefas propostas, comportamento hiperkinético e desafiante, agride os colegas

POCS pré-cirurgia



POCS resolvido pós-cirurgia (9A)



Atualmente, 1 ano após a cirurgia, a Joana está a recuperar o nível de aprendizagem e não voltou a ter crises epiléticas

3 CASOS CLÍNICOS

1. **Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento**, de causa **genética**, atraso prévio, evolução neurológica **desfavorável** (ADPM, PEA, doença do movimento) apesar de diagnóstico atempado
2. **Epilepsia auto-limitada** da infância, complicada de **POCS** após início de carbamazepina, deterioração cognitiva e **evolução favorável após retirada do fármaco**
3. **Epilepsia focal sintomática**, complicada de **POCS** e deterioração cognitiva, resolvida após resseção **lesional**

3 CASOS CLÍNICOS

1. **Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento**, de causa **genética**, atraso prévio, evolução neurológica **desfavorável** (ADPM, PEA, doença do movimento) apesar de diagnóstico atempado

2. **Epilepsia** da infância, complicada de **POCS** e detida após início de carbamazepina, com **evolução favorável** após **retirada do fármaco**

3. **Epilepsia focal sintomática**, com **regressão** e **melhoria** cognitiva, resolvida após ressecção

Etiologia
- Genética
- Estrutural

Tratamento adequado
- Médico
- Cirúrgico

Impacto fulcral no prognóstico neurológico
Qualidade de vida



4. AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO

Avaliação neuropsicológica

Formular **perguntas específicas** ao pedir uma avaliação neuropsicológica

- Determinar QIG (idade mental)
- Comparar resultados de instrumentos específicos de acordo com a **idade mental** para aferir disfunções NP específicas

Evitar repetir num curto espaço de tempo para não diminuir a sensibilidade da avaliação

Table 1 Neuropsychological processes

• Sensory processing/perception • Attention/concentration • Speed of processing • Working memory • Psychomotor speed	}	Cognitive instruments
• Visuospatial abilities • Problem-solving • Non-verbal memory • Verbal memory • Motor control/performance • Verbal reasoning • Imagery		
• General intelligence IQ		Academic potential

Table 2 Leuven cognitive battery

Intelligence	WPPSI-R, WISC-R
Attention and executive functions	TEA-Ch, Tower
Memory	
Verbal	AVLT; numbers, stories, word pairs (CMS)
Non-verbal	Pictures, dot location, family scenes, faces (CMS); complex figure (ROCF DSS)
Language	Boston Naming Test, Token Test, Word Fluency
Visual/spatial	Developmental Test of Visual Motor Integration (VMI)
Motor	Purdue Pegboard Test
Checklists	Child behaviour checklist (parents), youth self report (YSR), everyday memory questionnaire

AVLT: Auditory Verbal Learning Test; CMS: Children's Memory Scale; ROCF DSS: Rey Osterrieth Complex Figure Developmental Scoring System.

Intervenções para otimizar o potencial cognitivo em crianças com epilepsia

1. Otimizar precocemente o controle de crises

- a) Estabelecer o **diagnóstico** do síndrome epiléptico e etiologia
- b) Utilizar **fármacos** indicados num determinado síndrome epiléptico e evitar os contra-indicados
- c) Identificar precocemente **potenciais candidatos cirúrgicos** (2/3 doentes com sucesso cirúrgico: sem crises + estabilização função cognitiva)
- d) Utilizar terapêuticas não farmacológicas perante a farmacorresistência ou sempre que indicado
- e) **Evitar > 2-3 FAE**
- f) Explicar a importância da **adesão terapêutica**

2. Identificar co-morbilidades

- a) **Avaliação neuropsicológica**
- b) Proporcionar **apoio educativo** e **terapias** quando adequado
- c) Tratar **PHDA**

3. Apoio psico-social

4. Suporte familiar

Notas finais

- O **compromisso cognitivo** em crianças com epilepsia é muito prevalente e frequentemente **precede** o início de crises
- **Défices específicos** estão tipicamente associados a determinados síndromes epilépticos ou epilepsias lesionais. No entanto, **défices em multidomínios** são possíveis em todos os síndromes epilépticos devido à perturbação funcional das redes neuronais induzida pelas crises e pela doença de base
- A **etiologia** da epilepsia tem um impacto prognóstico fulcral na evolução cognitiva, assim como a frequência de crises, a atividade interictal e a **terapêutica antiepiléptica adequada e tão precoce quanto possível** (crises de semiologia subtil...)
- As co-morbilidades cognitivas e comportamentais são provavelmente **subdiagnosticadas**
- Em particular, a **PHDA é subtratada** quando diagnosticada, mesmo após o seu diagnóstico
- Assim, é imperativa a avaliação destas co-morbilidades no sentido de **otimizar a sua abordagem** e melhorar a qualidade de vida destas crianças e suas famílias



EPILEPSY
is more than
SEIZURES





EPILEPSIA E DETERIORAÇÃO COGNITIVA

Mafalda Sampaio

Unidade de Neuropediatria | Centro Hospitalar São João

mafaldansampaio@gmail.com



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE NEUROPEDIATRIA

Obrigada!!