



FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ALEXANDRA DOS SANTOS ESTEVES

***AUSÊNCIAS INFANTIS: SERÁ UMA EPILEPSIA BENIGNA?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sobre a orientação de:

DOUTORA CRISTINA PEREIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

JANEIRO/2018

# FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## *AUSÊNCIAS INFANTIS: SERÁ UMA EPILEPSIA BENIGNA?*

### **Artigo de Revisão**

Trabalho final do 6ºano com vista à atribuição de grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina

Alexandra Dos Santos Esteves<sup>1</sup>

Cristina Duarte Pereira<sup>1,2</sup>

Guiomar Gonçalves Oliveira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

e-mail: alexandraesteves21@gmail.com

## ÍNDICE

Lista de Figuras	2
Siglas/ Acrónimos	3
1. Resumo	5
2. <i>Abstract</i>	6
3. Introdução	7
4. Materiais e Métodos	9
5. Definição e Classificação de Crises Epiléticas e Epilepsia	10
6. Epilepsia de Ausências Infantis	14
6.1 Fisiopatologia	14
6.2 Clínica	18
6.3 Eletroencefalograma	19
6.4 Exames de neuroimagem	21
6.5 Diagnóstico Diferencial	21
6.6 Comorbilidades	23
6.7 Tratamento	24
6.8 Prognóstico	26
7. Conclusão	26
8. Referências	28

## **LISTA DE TABELAS E FIGURAS**

**Quadro 1** – Classificação de crises epiléticas. Adaptado de ILAE, 2017.

**Quadro 2** – Esquema representativo da classificação de epilepsias. Adaptado de ILAE, 2017.

**Esquema 1** – Esquema representativo do circuito tálamo-cortical. Adaptado de Maheshwari A, Noebels J, 2014.

**Figura 1** – Representação eletroencefalográfica em montagem bipolar de EAI com padrão ictal de complexos ponta-onda generalizados a 3 Hz com 10 segundos de duração.

**Tabela 1** – Genes candidatos implicados na EAI e relação com as características clínicas do doente ou família. Adaptado de Yalçın Ö, 2012.

## **SIGLAS/ACRÓNIMOS**

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**Ca<sup>2+</sup>** – Ião cálcio

**CE** – Crise epilética

**CTCG** – Crises Tónico-Clónicas Generalizadas

**EAI** – Epilepsia de ausências infantis

**EAJ** – Epilepsia de Ausências Juvenil

**EEG** – Eletroencefalograma

**EMJ** – Epilepsia Mioclónica Juvenil

**EMP** – Epilepsia com Mioclonias Palpebrais

**FIPA** – Anomalias Paroxísticas Focais Interictais

**GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico

**GEFS+** – Epilepsia Generalizada com Convulsões Febris *Plus*

**GLUT1** – Transportador de glicose cerebral do tipo 1

**ILAE** – *International League Against Epilepsy*

**K<sup>+</sup>** – Ião potássio

**Na<sup>+</sup>** – Ião sódio

**NTR** – Núcleo talâmico reticular

**OIRDA** – Atividade Delta Rítmica Occipital Intermitente

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PHDA** – Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção

**PPSEs** – Potenciais Pós-Sinácticos Excitatórios

**PPSIs** – Potenciais Pós-Sinácticos Inibitórios

**QI** – Quociente de Inteligência

**RM** – Ressonância Magnética

**RMf** – Ressonância Magnética Funcional

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TC** – Tálamo-corticais

**TAC** – Tomografia Computorizada

**TCE** – Traumatismo Cranioencefálico

## 1. RESUMO

A epilepsia é uma doença do sistema nervoso central (SNC) que se caracteriza pela presença de crises epiléticas que ocorrem espontaneamente e pelas suas conseqüentes alterações cognitivas, psicológicas, psiquiátricas e sociais. De acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a epilepsia é classificada tendo em conta o tipo de crises epiléticas e o tipo de epilepsia sendo por fim enquadrada sempre que possível num síndrome epilético. Por conseguinte, a epilepsia abrange um conjunto de síndromes que apresentam diferentes tipos de crises epiléticas e comorbilidades.

A epilepsia de ausências infantis corresponde a um destes síndromes epiléticos que afeta crianças predominantemente em idade escolar com idades compreendidas entre os 4 e os 10 anos. A epilepsia de ausências infantis era previamente considerada uma doença de carácter benigno uma vez que se considerava que as crianças em que as crises epiléticas eram tratadas, o neurodesenvolvimento não seria afetado. No entanto, estudos mais recentes têm vindo a refutar esta premissa demonstrando que o neurodesenvolvimento destas crianças poderá estar alterado.

Assim, para compreender melhor esta doença (fisiopatologia, sintomas, diagnóstico, tratamento e prognóstico) e as perturbações a que está associada foi realizada uma pesquisa bibliográfica que decorreu entre julho a outubro de 2018 na plataforma *PubMed*.

Através desta pesquisa, confirmou-se que as crianças com epilepsia de ausências infantis associam-se a perturbações a nível cognitivo, comportamental, psiquiátrico e social. São alterações que não podem ser menosprezadas na medida em que afetam a aprendizagem escolar, a interação com os pares e ainda o neurodesenvolvimento. Para além disto, verifica-se ainda que estas influenciam não só o neurodesenvolvimento a curto prazo mas também têm um impacto na vida adulta uma vez que se associam a comportamento impulsivo e dificuldades de aprendizagem.

**Palavras-Chave:** Ausências Infantis, Comorbilidades, Atenção, Memória, Performance Escolar, Comportamento, Prognóstico

## **2. ABSTRACT**

*Epilepsy is a central nervous system disorder that is characterized by spontaneous epileptic seizures and by the presence of cognitive, psychological, psychiatric and social impairment. According to the International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsy disorders are classified by the type of epileptic seizures and by the type of epilepsy and eventually are categorized as part of an epileptic syndrome. Therefore, epilepsy comprises different types of epileptic seizures and different comorbidities.*

*Childhood absence epilepsy is one of these epileptic syndromes affecting essentially school age children with ages between 4 and 10 years. In spite of the presence of epileptic seizures, this pathology was previously considered a benign disease because if treated, children were considered healthy and without neurodevelopmental impairments. However, recent discoveries have been disproving this premise by showing that children with childhood absence epilepsy have developmental impairments due to several impairments associated with this disease.*

*So in order to better comprehend this disease (physiopathology, symptoms, diagnosis, treatment and prognosis) and its impairments, multiples articles were consulted in the PubMed database between july and october of 2018.*

*Through this research, it was confirmed that children with childhood absence epilepsy have cognitive, behavioral, psychiatric and social impairments. These impairments cannot be dismissed due to the impact in school performance, peer interaction and the neurodevelopment. Besides, these impairments have not only poor short term outcomes but also poor long term outcomes due to the impulsive behavior and learning disabilities.*

**Keywords:** *Childhood Absence Epilepsy, Comorbidities, Attention, Memory, School Performance, Behavior, Prognosis*

### 3. INTRODUÇÃO

A definição de epilepsia tem vindo a sofrer alterações ao longo dos anos, sendo que atualmente a *International League Against Epilepsy*<sup>1</sup> (ILAE) considera que o diagnóstico de epilepsia é definitivo quando pelo menos uma das seguintes condições está presente: existência de duas crises epiléticas que ocorreram com mais de 24 horas de intervalo; existência de uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises epiléticas semelhante a 60% (que corresponde ao risco de recorrência geral após duas crises epiléticas não provocadas nos 10 anos seguintes); existência de diagnóstico de um síndrome epilético. Segundo a Organização Mundial de Saúde<sup>2</sup> (OMS), é uma doença que afeta cerca de 50 milhões de crianças e adultos por todo o mundo sendo que cada ano são diagnosticadas cerca de 2,4 milhões de novos casos. A mesma entidade menciona ainda uma maior incidência de novos casos em países de rendimento médio ou baixo. Isto acontece devido ao maior número de doenças infecciosas, acidentes de viação ou acidentes relacionados com o parto e ainda com piores condições de acesso aos serviços de saúde nestes países.

Uma crise epilética (CE) é uma manifestação clínica transitória causada por uma descarga elétrica anómala, excessiva e sincronizada, de um grupo de neurónios no cérebro.<sup>1</sup> Os doentes com epilepsia podem sofrer múltiplas crises diárias que podem ter diferentes durações e manifestações de tal forma que no mesmo indivíduo podem surgir crises com características diferentes entre si. A sua variabilidade permite-nos agrupá-las em diversos tipos para uma melhor abordagem das mesmas.

No entanto a epilepsia não se limita à presença de crises epiléticas. Trata-se por conseguinte de uma doença complexa que para além da ocorrência espontânea e crónica de crises está associada a várias comorbilidades cognitivas, psicológicas e sociais com impacto negativo na vida do indivíduo. Ademais, pode ser provocada por várias causas de tal forma que etiologias diferentes podem condicionar o mesmo síndrome epilético e síndromes epiléticos diferentes podem ser causados por etiologias semelhantes.

Após a classificação dos diferentes tipos de CE e epilepsias é possível organizá-las em diferentes síndromes epiléticos. O síndrome epilético abordado neste trabalho é a epilepsia das ausências infantis (EAI). A epilepsia das ausências infantis corresponde a 8 a 17 % dos casos de epilepsia<sup>3-6</sup> em crianças em idade escolar, surge entre os 4 e

os 10 anos<sup>6</sup> e afeta mais as raparigas. As crises são frequentemente desencadeadas pela hiperventilação e caracterizam-se por alterações ou perdas momentâneas de consciência (duração de segundos). O exame neurológico é normal e o EEG revela atividade epilética do tipo ponta-onda generalizada a 3 Hz síncronas e simétricas.<sup>7</sup> Previamente, este síndrome epilético era considerado “benigno” pois considerava-se isento de comorbilidades todavia atualmente vários estudos refutam esta hipótese.

Este trabalho aborda a EAI nomeadamente, o seu enquadramento nas classificações de CE e epilepsias, bem como a sua fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Foca-se igualmente nas comorbilidades cognitivas, comportamentais, psicológicas, psiquiátricas e sociais relacionando-as com o quociente de inteligência, alterações do comportamento, desempenho escolar e competências sociais. Para além disto, será também abordada a importância do tratamento adequado ao controlo destas comorbilidades bem como o papel da literacia dos pais, dos professores e profissionais de saúde relativamente a esta patologia.

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Na realização deste trabalho foi utilizada a base de dados *Pubmed* durante os meses de Julho, Agosto, Setembro, Outubro, Novembro e Dezembro de 2018 para se identificar artigos relativos a epilepsia, ausências infantis e as suas comorbilidades. Foram apenas selecionados artigos completos redigidos em língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa (um artigo) e primariamente artigos publicados nos últimos oito anos embora por vezes tenham sido incluídos nesta pesquisa artigos mais antigos por se considerarem fundamentais para a compreensão do tema e construção do trabalho.

Foram excluídos a maioria dos artigos que tivessem sido publicados há mais de oito anos, artigos que descrevessem apenas casos clínicos e ainda artigos que foram publicados noutros idiomas que não os referidos anteriormente.

A pesquisa foi feita recorrendo aos seguintes termos: “*Childhood Absence Epilepsy*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Physiopathology [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Functional MRI [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Genetics [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Genetic Mutations [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND CACNA1A [Mesh]*”, “*ADHD [Mesh] AND Childhood Absence Epilepsy [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Learning [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND IQ [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Cognitive Impairment [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Cognitive Impact [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND School performance [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Long Term Behavior [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Outcome [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] and Intelligence [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Attention [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Memory [Mesh]*”, “*Childhood Absence Epilepsy [Mesh] AND Prognosis [Mesh]*”.

Foram ainda pontualmente consultados artigos em [www.ilae.org](http://www.ilae.org) (website da ILAE) e [www.epilepsydiagnosis.org](http://www.epilepsydiagnosis.org) para obtenção das definições e classificações mais recentes de epilepsia e crises epiléticas. Para além disto foram também consultados os websites <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> e <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd> para obtenção de outras informações relevantes.

## 5. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE EPILEPSIAS E CRISES EPILÉTICAS

Tendo por base a ILAE<sup>1</sup> o diagnóstico de epilepsia é definitivo quando pelo menos uma das seguintes condições está presente: i) existência de duas crises epiléticas que ocorreram com mais de 24 horas de intervalo; ii) existência de uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises epiléticas semelhante a 60% (que corresponde ao risco de recorrência geral após duas crises epiléticas não provocadas nos 10 anos seguintes); iii) existência de diagnóstico de um síndrome epilético.

Crisis epiléticas são definidas (ILAE<sup>1</sup>) como ocorrência de sinais ou sintomas (alteração da consciência, do comportamento, do tônus, do movimento ou do padrão respiratório) transitórios que se devem a atividade cerebral anormal ou síncrona e excessiva. As crises epiléticas podem ser classificadas como provocadas ou não provocadas. Nas crises provocadas (identificação de uma causa temporária ou reversível como por exemplo, hipoglicemia, alterações eletrolíticas, intoxicações medicamentosas ou febre); ou não provocadas (ausência de eventos que reduzam o limiar convulsivo).

Dada a diversidade e a complexidade dos diferentes tipos de crises epiléticas e epilepsias torna-se necessário classificá-las de acordo com as suas diferentes características. A classificação atualmente mais aceita quer das crises epiléticas quer das epilepsias é a proposta pela ILAE.

Desta forma, de acordo com a ILAE,<sup>8</sup> uma crise epilética pode ser classificada quanto ao local onde ocorre a descarga neuronal como focal, generalizada ou ainda como desconhecida (Quadro 1).

Deste modo, uma crise epilética focal é uma crise cujo local de descarga neuronal ocorre numa região específica do cérebro. Para além disto, estas crises podem ainda ser divididas quanto ao grau de consciência. Assim, se o indivíduo se mantém alerta durante a crise considera-se que estamos perante uma crise epilética focal “sem perturbação de consciência”. Se tal não ocorre, denomina-se de crise epilética focal com “perturbação de consciência”. Esta terminologia veio substituir a de “crise parcial simples” e “crise parcial complexa” respetivamente.

Por outro lado, numa crise generalizada o início da descarga neuronal afeta ambos os hemisférios e numa crise desconhecida não se consegue identificar a região cerebral que desencadeou a crise epilética.

Para além disto, estas crises (focais, generalizadas e desconhecidas) podem ainda ser classificadas como motoras ou não motoras de acordo com a presença ou ausência de atividade motora durante a crise.

<b>Crises epiléticas</b>		
<p><b>Início focal</b></p> <p>• <b>Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Automatismos</li> <li>• Atónica</li> <li>• Clónica</li> <li>• Espasmos epiléticos</li> <li>• Hipermotora</li> <li>• Mioclónica</li> <li>• Tónica</li> </ul> <p>• <b>Não motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autonómica</li> <li>• Paragem de atividade</li> <li>• Cognitiva</li> <li>• Emocional</li> <li>• Sensitiva</li> </ul>	<p><b>Início generalizado</b></p> <p>• <b>Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tónico-clónica</li> <li>• Clónica</li> <li>• Mioclónica</li> <li>• Mioclónica-tónica-clónica</li> <li>• Mioclónica-atónica</li> <li>• Atónica</li> <li>• Espasmos epiléticos</li> </ul> <p>• <b>Não motora (ausência):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Típica</li> <li>• Atípica</li> <li>• Mioclónica</li> <li>• Mioclonias palpebrais</li> </ul>	<p><b>Início desconhecido</b></p> <p>• <b>Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tónico-clónica</li> <li>• Espasmos epiléticos</li> </ul> <p>• <b>Não motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paragem de atividade</li> </ul>
Crise focal que progride para tónico-clónica bilateral		Crise Não classificada

**Quadro 1 – Classificação de crises epiléticas. Adaptado de “Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Comission for Classification and Terminology” de Epilepsia, 2017**

Relativamente à classificação de epilepsia, a ILAE<sup>9</sup> considera que esta deve ser feita a múltiplos níveis, ou seja, primeiro deve ser classificada de acordo com o tipo de crise epilética, de seguida de acordo com o tipo de epilepsia em si e por fim deve ser feito, se possível, um diagnóstico de um síndrome epilético (Quadro 2).

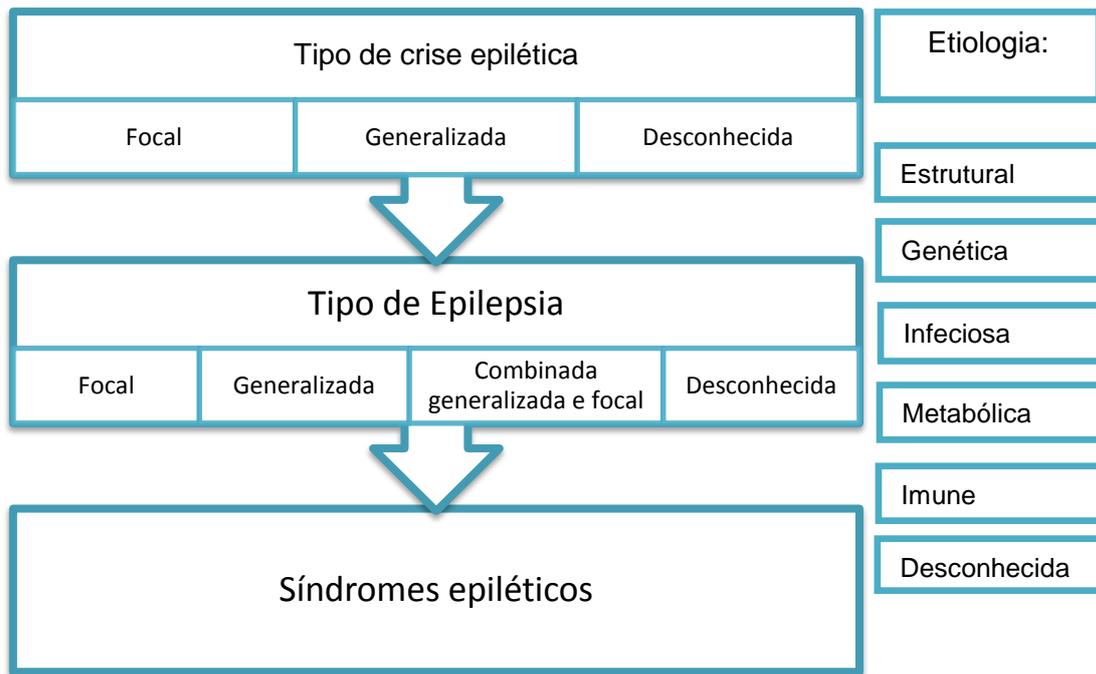
Desta forma, após a classificação do tipo de crise epilética (nível 1), procede-se para o nível 2 em que o doente é diagnosticado com epilepsia (de acordo com as condições definidas pela ILAE) e esta é classificada como generalizada, focal, generalizada e focal (combinada) ou desconhecida.

A este nível, o EEG é indispensável para a correta classificação. A epilepsia de tipo generalizada ocorre quando o EEG apresenta atividade paroxística generalizada, frequentemente do tipo ponta-onda.<sup>9</sup> Como são as crises de: ausências, mioclónicas, atónicas, tónicas e tónico-clónicas. Na epilepsia do tipo focal no EEG encontra-se descargas epiléticas focais.<sup>9</sup>

Todavia há doentes cuja epilepsia se manifesta por crises focais e generalizadas o que se traduz no EEG (na maioria das vezes) pela presença de atividade paroxística do tipo ponta-onda generalizada associadas a descargas epileptiformes focais. São exemplos de epilepsias os síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut.<sup>9</sup>

O tipo desconhecido refere-se às epilepsias em que não é possível classificar num dos tipos anteriormente mencionados ou porque não se dispõe do estudo de EEG ou porque o seu resultado é inconclusivo.<sup>9</sup>

Por fim e após a classificação de nível 1 e 2 o médico deve tentar enquadrar a epilepsia do doente num síndrome epilético (nível 3). É de salientar que isto nem sempre é possível dada a grande diversidade e complexidade das manifestações da epilepsia. A ILAE<sup>9</sup> define síndrome epilético como um conjunto de características que englobam tipo de crises epiléticas, traçado de EEG e dados imagiológicos característicos. Para além disto, no mesmo síndrome epilético existem semelhanças na idade de início e remissão, nos fatores que predis põem à CE, na variação diurna de CE e ainda no prognóstico.<sup>9</sup>



**Quadro 2 – Esquema representativo da classificação das epilepsias. Adaptado de ILAE classification of epilepsies: Position paper of the ILAE commission for Classification and Terminology” de Epilepsia 2017**

## 6. EPILEPSIA DE AUSÊNCIAS INFANTIS

### 6.1 FISIOPATOLOGIA

A EAI é uma epilepsia generalizada (com crises generalizadas tipicamente não motoras) de etiologia genética (ocorre por mutações em diversos genes) ou de causa metabólica (está associada a deficiência do transportador da glicose 1 - GLUT1).

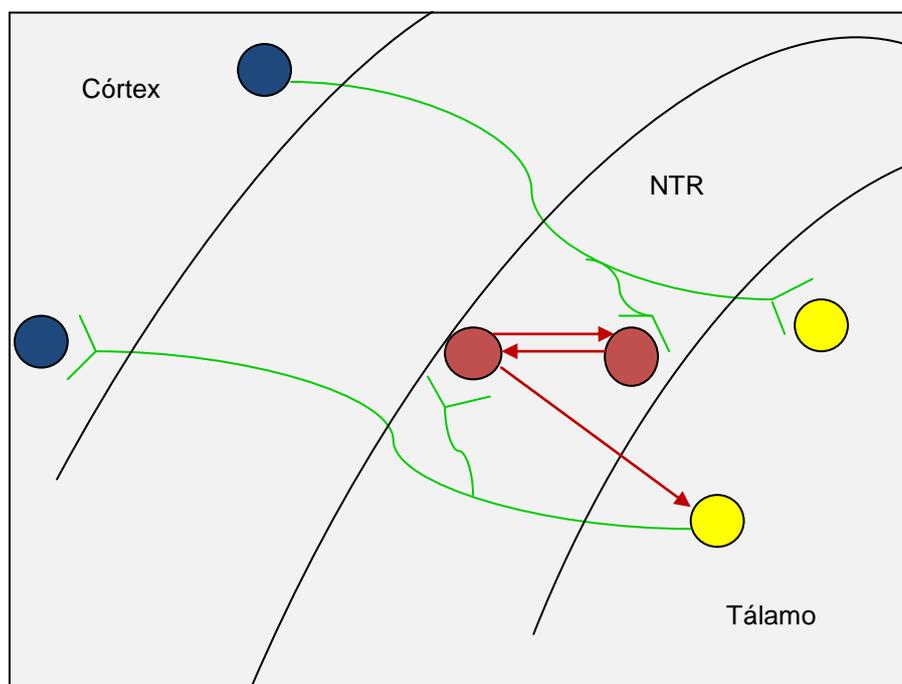
Vários estudos<sup>10,11</sup> demonstraram que a base fisiopatológica da CAE reside na disfunção da rede tálamo-cortical (Quadro 3).

A rede tálamo-cortical é constituída por neurónios tálamo-corticais (TC) excitatórios e inibitórios do núcleo talâmico reticular (NTR).<sup>11</sup> Os neurónios TC recebem estímulos de várias fontes e através de sinapses excitatórias enviam-nos para neurónios do córtex cerebral.<sup>12</sup> De seguida, os neurónios do córtex enviam estímulos excitatórios para o tálamo. Por fim, os neurónios inibitórios que libertam ácido gama-aminobutírico (GABA) que estão no NTR recebem estímulos excitatórios das vias córtico-talâmicas e tálamo-corticais e quando ativados enviam estímulos inibitórios para o tálamo e para os outros neurónios inibitórios do NTR (Quadro 3).<sup>12</sup> Deste modo, numerosas conexões sinápticas são estabelecidas entre os neurónios TC e os neurónios do NTR criando uma rede intra-talâmica.<sup>11</sup> Este circuito é assim responsável por atividade oscilatória que pode induzir quer padrões oscilatórios fisiológicos como o sono quer padrões patológicos como a EAI.

Na base destes padrões oscilatórios fisiológicos encontram-se os canais de cálcio -  $Ca^{2+}$  do tipo T e o fenómeno de *rebound burst firing*.<sup>11</sup> Os canais de  $Ca^{2+}$  do tipo T são canais que geralmente estão inativados, impedindo a entrada de cálcio para os neurónios. Estes canais encontram-se nos neurónios do NTR e nos do TC e são ativados por baixa voltagem o que significa que necessitam de uma menor despolarização de membrana para a sua abertura<sup>11</sup> (com conseqüente entrada de  $Ca^{2+}$  para o neurónio). Por outro lado, o fenómeno de *rebound burst firing*<sup>11</sup> faz com que após a receção de um estímulo inibitório por um neurónio exista paradoxalmente um aumento da despolarização do mesmo.

Assim, inicialmente no circuito tálamo-cortical existe uma estimulação pré-sináptica dos neurónios TC através da abertura dos seus canais de cálcio de alta voltagem. Após estimulação dos neurónios TC estes levam à criação de potenciais pós-sinápticos

excitatórios (PPSEs) nos neurónios tipo GABA do NTR. Isto por sua vez leva à abertura dos seus canais de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo T o que irá conduzir à criação de potenciais de ação (através da abertura de canais de sódio -  $\text{Na}^+$ ).<sup>12</sup> A ativação dos neurónios inibitórios do NTR induz potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSIs) nos neurónios TC.<sup>12</sup> Este período inibitório evita transitoriamente a formação de atividade paroxística do tipo ponta-onda no circuito. Posteriormente, o estado de hiperpolarização criado permite a ativação de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T nos neurónios TC com a consequente entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  para o interior da célula. Isto permite com que esta se torne disponível para a criação de novos potenciais de ação e consequentemente despolarizações de atividade paroxística do tipo ponta-onda.



**Esquema 1 – Esquema representativo do circuito tálamo-cortical. As setas a verde representam estímulos excitatórios, as setas a vermelho representam estímulos inibitórios e os círculos representam neurónios. Adaptado de “Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation and thalamocortical microcircuits” de Progress in Brain Research 2014.**

Este equilíbrio estabelecido entre atividade excitatória e inibitória permite a criação de oscilações sincronizadas com frequências de 10 Hz.<sup>12</sup> No entanto, uma alteração neste equilíbrio devido a um aumento da atividade excitatória ou diminuição da atividade inibitória provoca a atividade paroxística do tipo ponta-onda a 3-4 Hz características da EAI.

A EAI é provocada essencialmente por mutações monogénicas (Tabela 1) que codificam os canais de  $Ca^{2+}$  ou os recetores do GABA. Embora já tenham sido identificados alguns genes e mutações (Tabela 1) que possam ser a causa de EAI muitos deles são específicos ou mais prevalentes num determinado tipo de população o que demonstra a complexidade fisiopatológica desta doença. Portanto, atualmente vários modelos laboratoriais com ratinhos continuam a ser desenvolvidos para averiguar outros genes que possam estar envolvidos na EAI.

**Tabela 1 – Genes candidatos implicados na EAI e relação com as características clínicas do doente ou família. Adaptado de “Genes and molecular mechanisms involved in epileptogenesis of idiopathic absence epilepsies” de Seizure 2012.**

<b>Gene</b>	<b>Proteína</b>	<b>Origem do paciente ou características clínicas</b>
<i>Gene que codifica a subunidade gama-2 do recetor ácido gama amino-butírico (GABRG2)</i>	Recetor GABA <sub>A</sub>	Doentes com EAI e convulsões febris <sup>12</sup>
<i>Gene que codifica a subunidade alfa-1 do recetor ácido gama amino-butírico (GABRA1)</i>	Recetor GABA <sub>A</sub>	Doente com EAI <sup>12</sup>
<i>Gene que codifica a subunidade beta-3 do recetor ácido gama amino-butírico (GABRB3)</i>	Recetor GABA <sub>A</sub>	Doentes australianos com EAI <sup>12</sup> Famílias mexicanas com EAI e com antepassados espanhóis europeus e índios americanos <sup>12</sup>
<i>Gene que codifica a subunidade alfa-1A dos canais de voltagem de cálcio (CACNA1A)</i>	Canais de $Ca^{2+}$ P/Q (de alta voltagem)	Doentes com EAI e ataxia <sup>12</sup>

<b>Gene que codifica a subunidade alfa-1G dos canais de voltagem de cálcio (CACNA1G)</b>	Canais de Ca <sup>2+</sup> tipo T (de baixa voltagem)	Doentes japoneses com EAI <sup>12</sup>
<b>Gene que codifica a subunidade alfa-1H dos canais de voltagem de cálcio (CACNA1H)</b>	Canais de Ca <sup>2+</sup> tipo T (de baixa voltagem)	Doentes chineses com EAI <sup>12</sup>
<b>Transportador de soluto familiar 2 membro 1 (SLC2A1)</b>	Transportador de glucose GLUT1	Doentes com EAI de início precoce (antes dos 4 anos) <sup>12</sup>

Para estudo da fisiopatologia da EAI pode ainda ser utilizada a ressonância magnética funcional (RMf). A RMf é uma ressonância magnética que permite demonstrar variações metabólicas através de alterações relacionadas com o fluxo sanguíneo (através do efeito BOLD – *Blood Oxygenation Level-Dependent*). Trata-se de uma técnica não invasiva e relativamente segura que é frequentemente utilizada nos estudos com a EAI para comparação de sujeitos com EAI e sujeitos saudáveis.

Quando se utiliza a RMf no estudo da EAI é necessário compreender o conceito de conectividade funcional. Esta descreve a relação que se estabelece entre diferentes regiões cerebrais que colaboram para realizar uma função comum e pode ser estimada pela RMf.<sup>13</sup> A conectividade funcional trata-se de um marcador de integridade e eficiência cerebral e está relacionada com a execução de uma tarefa.<sup>13</sup> Por conseguinte, alterações na conectividade funcional podem estar correlacionadas com o aparecimento de diferentes patologias.<sup>13</sup>

No período interictal verificou-se que há diminuição da conectividade funcional entre o córtex e o tálamo. Isto significa que existem alterações na interação entre o tálamo e o

córtex não só no período ictal (como já tinha sido referido anteriormente) mas também no período interictal. Alguns autores<sup>13</sup> consideram que estas alterações podem estar na base das comorbilidades verificadas na EAI tais como distúrbios de atenção e memória já que as redes talâmicas são responsáveis por estas funções. Para além disto, neste período o mesmo estudo<sup>13</sup> também verificou um aumento da conectividade funcional do córtex medial occipital nos doentes EAI relativamente aos controlos. No entanto as estruturas com que esta conectividade funcional se estabelecia nos doentes com EAI (maior ligação a regiões corticais sensoriomotoras, visuais e auditivas) eram diferentes das estruturas dos controlos. Portanto isto indica uma alteração da conectividade do circuito na região cortical medial occipital.

Por outro lado no período ictal, alguns autores consideraram (através das análises de RMf) que para além do envolvimento da rede tálamo-cortical haverá também um envolvimento da rede tálamo-estriada e portanto não só do tálamo mas também dos núcleos da base cerebral o *putamen* e o *pallidum*.<sup>14</sup>

Apesar de vários estudos, utilizando diversas técnicas imagiológicas (como por exemplo a RMf) ter melhorado a compreensão da fisiopatologia da EAI, esta ainda não se encontra totalmente esclarecida.

## 6.2 CLÍNICA

Apesar da EAI ocorrer principalmente em crianças com idades compreendidas entre os 4 a 10 anos<sup>6</sup> com um pico na idade escolar (5-7 anos)<sup>15</sup>. Há casos com manifestações precoces, antes dos 4 anos, nomeadamente crianças com deficiência do GLUT1.

A EAI caracteriza-se por múltiplas crises (podem chegar a centenas)<sup>16</sup> de curta duração (cerca de 10 segundos) desencadeadas frequentemente por hiperventilação e que ocorrem várias vezes ao dia. Estas apresentam um início e fim súbito com perda ou alteração da consciência que é acompanhada por perda de resposta, paragem do comportamento prévio e por vezes por olhar fixo, pestanejo ou automatismos da mão ou face.<sup>16</sup> Assim, por exemplo, se a criança estava a falar o discurso torna-se mais lento ou é interrompido ou se estava a andar ela pára subitamente.<sup>16</sup> Geralmente existe uma recuperação rápida em que a criança tende a retomar a ação que previamente estava a realizar.<sup>16</sup>

Estas crises podem ainda ser acompanhadas (nos primeiros três segundos) por automatismos que são sobretudo orais e podem manifestar-se como movimentos de deglutição ou lambe os lábios.<sup>16</sup> Também podem ocorrer outros automatismos manuais em que as crianças se coçam ou mexem nas roupas.<sup>16</sup> Para além disto, podem ainda ocorrer movimentos clónicos das pálpebras e de outras partes da face.<sup>17</sup> É importante salientar que os automatismos não estão presentes em todas as crianças com EAI e nas que os exibem estes não estão necessariamente presentes em todas as crises.<sup>3</sup> A palidez durante a crise é comum e a criança normalmente mantém a continência de esfíncteres.<sup>3</sup> Estas crises podem ser ainda influenciadas pela privação do sono, medicação antiepilética que estão a realizar e fatores individuais.<sup>3</sup>

Ao contrário de outras síndromes epilépticas em que as crises de ausências típicas se encontram presentes, não se encontra descrito na literatura a associação da EAI ao *status* epiléptico de ausências.<sup>16</sup>

Na observação de uma criança com suspeita de EAI geralmente não são encontradas alterações na história perinatal e os antecedentes pessoais são irrelevantes. Poderá eventualmente existir uma história de convulsões febris em 15 a 20% dos casos.<sup>18</sup> O exame objetivo é normal e os pais poderão referir alterações do comportamento, nomeadamente, hiperatividade e défice de atenção.<sup>18</sup>

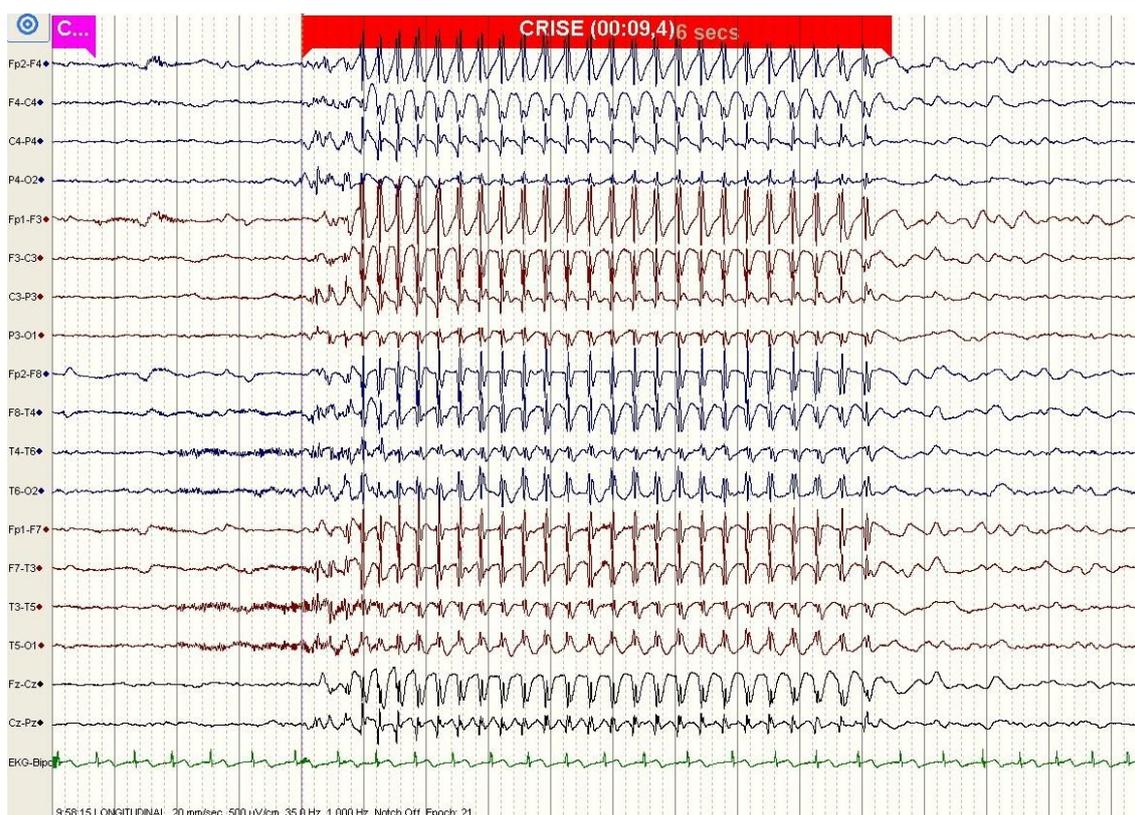
Relativamente aos antecedentes familiares o padrão de hereditariedade é complexo e ainda não é totalmente compreendido sabendo-se apenas que existe maior probabilidade de ter EAI quando há história de um familiar direto com a doença ou outra epilepsia generalizada (epilepsia idiopática generalizada, epilepsia de ausência juvenil, epilepsia mioclónica juvenil).<sup>18</sup>

### **6.3 EEG**

O EEG é indispensável para o diagnóstico de EAI já que muitas vezes os sintomas associados à CE de ausências são discretos e de duração breve. O padrão típico eletroencefalográfico durante o período ictal da CE de ausências corresponde à presença bilateral, síncrona, simétrica e rítmica de complexos ponta-onda a 3 Hz (Figura 1) com início e fim abruptos<sup>3</sup> (com duração média de 10 segundos). O aparecimento de uma CE do tipo ausência (e conseqüentemente deste padrão no EEG) pode ser desencadeado pela hiperventilação e pela estimulação fótica em 83% e 21% dos pacientes respetivamente.<sup>3</sup>

Já relativamente ao período interictal o EEG apresenta atividade basal normal. Contudo, em algumas crianças os padrões interictais podem incluir pontas focais que traduzem fragmentos ponta-onda de descargas generalizadas frequentemente designados de *Focal Interictal Paroxysmal abnormalities* (FIPA) e que se encontram nas áreas corticais frontal, parietal e temporal.<sup>19</sup> Para além disto, o EEG interictal poderá apresentar uma atividade delta rítmica na frequência de 2,5 a 4 Hz que tomam o nome de atividade delta rítmica occipital intermitente (OIRDA).<sup>18</sup>

Por fim, é importante ainda salientar que durante a análise do EEG o neurofisiologista deve procurar verificar se existem características eletroencefalográficas atípicas que apontam para um prognóstico mais reservado tais como: existência de polipontas (mais de 3 pontas), paroxismos de 3 a 4 Hz com duração inferior a 4 segundos ou a presença de ponta-onda fragmentada durante o período ictal.<sup>3</sup>



**Figura 1 – Representação eletroencefalográfica em montagem bipolar de EAI com padrão ictal de complexos ponta-onda generalizados a 3 Hz com 10 segundos de duração. Reproduzido com a autorização do Laboratório de EEG do Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.**

## 6.4 EXAMES DE NEUROIMAGEM

A maioria das crianças com epilepsia focal deve realizar pelo menos uma ressonância magnética (RM).<sup>20</sup> No entanto nalguns tipos de epilepsias, tal como na EAI, a RM é desnecessária dada a previsão de um resultado normal. Na EAI não se verifica nenhuma alteração a nível imagiológico quer na TC quer na RM. Portanto se o diagnóstico eletroclínico de EAI estiver bem definido e não houver características atípicas, a neuroimagem não é necessária.

## 6.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Dada a semelhança sintomática torna-se também necessário diferenciar EAI de alguns tipos de fenómenos paroxísticos não epiléticos. Assim, muitas das vezes as alterações de consciência que ocorrem na EAI podem ser confundidas por episódios de *daydreaming* (episódios em que a criança parece estar a sonhar acordada), preocupação ou ainda estados confusionais.<sup>16</sup> Estes episódios de *daydreaming* são mais duradouros do que as crises de ausências e caracterizam-se por olhar vago e ausência de resposta aos que o rodeiam.<sup>21</sup> Contudo, enquanto que o episódio de *daydreaming* é interrompido quando se chama a atenção da criança o contrário não é verdadeiro para as crises da EAI.<sup>21</sup>

Após a exclusão de que a sintomatologia da criança se possa atribuir a um fenómeno paroxístico não epilético devemos fazer o diagnóstico diferencial da CE de ausências com a de crises focais com perturbação de consciência. Assim em termos clínicos as principais diferenças são o facto de na crise focal com perturbação de consciência a duração da CE ser geralmente superior a um minuto e não ter uma frequência diária.<sup>16</sup> Para além disto, o EEG auxilia nesta distinção visto que as crises focais com perturbação de consciência não apresentam descargas ponta-onda de 3 a 4 Hz características da EAI.

Por outro lado, visto que a presença de crises de ausências típicas não é exclusiva da EAI torna-se importante diferenciá-la de outros síndromes epiléticos em que este tipo de crises esteja presente. Deste modo, os principais síndromes que se caracterizam pela presença de CE de ausências típicas e assim fazem diagnóstico diferencial com a EAI são: epilepsia de ausências juvenil (EAJ), epilepsia com mioclonias palpebrais (EMP), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) e epilepsia genética com convulsões febris

*plus* (GEFS+). Serão brevemente descritas as características clínicas das patologias acima mencionadas para evidenciar as diferenças com a EAI.

Assim, a EAJ ocorre em crianças mais velhas com idade entre os 10 e os 17 anos<sup>22</sup> e têm menos ausências por dia (cerca de dez)<sup>16</sup> e são mais duradouras (cerca de 4 a 30 segundos).<sup>16</sup> Por outro lado, ao contrário da EAI, a presença de crises tónico-clónicas generalizadas (CTCG) é bastante frequente nas crianças com EAJ (80% das crianças são afetadas por CTCG).<sup>22</sup> Os automatismos também se encontram presentes aparecendo contudo mais tardiamente no decurso da crise (entre os 6 a 10 segundos após o início da crise).<sup>16</sup> Por outro lado, na EAJ em cerca de um quinto dos doentes pode ainda ocorrer *status* epilético de ausência (crise não convulsiva com duração de mais de 30 minutos com alteração do estado de consciência com descargas pontu-onda generalizadas).<sup>16</sup>

A EMP<sup>23</sup> caracteriza-se por movimentos mioclónicos das pálpebras e em que ocorre um desvio para cima das mesmas e uma extensão da cabeça. Neste tipo de epilepsia, as crianças afetadas têm uma idade entre os 2 e os 14 anos e as crises são despoletadas quase sempre por um estímulo fótico, de tal modo que apenas a exposição à luz solar poderá proporcionar o aparecimento de uma CE.<sup>23</sup> A EMP (previamente designada de síndrome de *Jeavons*) pode não estar associada a alterações da consciência e portanto a ausências.<sup>16</sup> As crises ocorrem essencialmente quando se fecha os olhos (fenómeno *Fixation-off Sensitivity*) e a longo prazo há progressão para CTCG.

A EMJ<sup>24</sup> é essencialmente caracterizada pela presença de crises mioclónicas e CTCG sendo estas normalmente desencadeadas por um estímulo fotossensível. Afeta crianças mas também adultos atingindo indivíduos com idade entre os 8 e os 25 anos e pode resultar da evolução de EAI numa pequena percentagem dos casos.<sup>24</sup>

A GEFS+<sup>25</sup> ocorre em crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos. Inclui não só crises febris (que se podem alargar para além dos 6 anos) mas também CE não febris de vários tipos incluindo as CE de ausências típicas.<sup>25</sup> Ademais, ao contrário da EAI ambos os sexos são igualmente afetados.

## 6.6 COMORBILIDADES

A EAI era previamente considerada um síndrome epilético “benigno” na medida em que teria uma evolução favorável e não estaria associada a outras alterações cerebrais. Atualmente sabe-se que a EAI pode estar associada a alterações cognitivas, comportamentais, sociais e psiquiátricas que afetam inevitavelmente a aprendizagem e adaptação social.

Tem sido realizada uma larga investigação<sup>22,26-33</sup> no sentido de compreender quais as áreas cognitivas afetadas na EAI. De momento sabe-se que de uma forma geral, as crianças com CAE apresentam um quociente de inteligência (QI) global dentro do esperado para a sua idade. Contudo, os mesmos estudos comprovaram a existência de alterações cognitivas nestes doentes nomeadamente défices de atenção e de memória, alterações de funções executivas, de competências visuais, espaciais, problemas linguísticos e de leitura. O principal fator de risco associado a estas alterações cognitivas é essencialmente a duração ativa da epilepsia.<sup>26,28</sup> Contudo, é importante salientar que a EAI que surge em crianças com idade inferior a 3 ou 4 anos está associada a um quadro mais grave que se caracteriza não só por défices de memória e aprendizagem mas por perturbação do desenvolvimento intelectual.<sup>27</sup>

Estas crianças têm alterações comportamentais por maior impulsividade.<sup>3</sup> Para além disto, existe uma maior probabilidade de sintomas de: ansiedade e depressão, isolamento social e baixa autoestima. Esta probabilidade para desenvolverem distúrbios de ansiedade é inflacionada com o aumento da frequência e duração das CE. Isto é possivelmente explicado pelo facto de que múltiplas crises gerarem na criança uma sensação de perda de controlo e ansiedade.<sup>31</sup>

Esta ansiedade e depressão podem provocar queixas somáticas muitas vezes expressadas pelas crianças mais velhas como “uma sensação de mal-estar”, que será decorrente da consciência que estas crianças têm da sua condição e da imprevisibilidade das suas CE. Para além disto, de acordo com Caplan et al.<sup>31</sup> há uma maior taxa de diagnósticos psiquiátricos (nomeadamente sintomas relacionados com perturbações de humor<sup>32</sup>) em crianças com pior controlo de crises convulsivas do que crianças com bom controlo das mesmas.

Tratam-se de estudantes com menor eficácia na realização dos trabalhos de casa, maior taxa de retenção escolar e maior necessidade de apoio psicológico.<sup>31,34</sup> De facto

estas comorbilidades podem estender-se até à vida adulta do indivíduo existindo uma menor probabilidade de terminar o ensino secundário ou entrar na universidade e ainda uma maior taxa de engravidar inadvertidamente.<sup>35</sup>

Assim, apesar da existência de CE de ausências estar relacionada com a manutenção de uma atividade oscilatória sustida no circuito tálamo-cortical, as disfunções associadas à EAI não podem ser totalmente explicadas pela alteração desta rede neuronal. Isto porque é preciso ter em conta que as crianças têm elevadas taxas de problemas de atenção mesmo quando as CE estão totalmente controladas.<sup>36</sup>

A EAI tratando-se de uma disfunção cerebral poderá estar associada a outras patologias cerebrais. Contudo, ainda não está claro se as alterações mencionadas previamente são uma consequência da patologia ou uma consequência de outras disfunções cerebrais presentes antes do aparecimento das crises. Os artigos presentes na literatura sobre este tópico não expõem resultados concretos pelo que mais estudos devem ser feitos para esclarecimento desta questão.

## **6.7 TRATAMENTO**

Na EAI estão indicados os antiepiléticos para epilepsias generalizadas nomeadamente etossuximida, valproato de sódio, levetiracetam ou lamotrigina. O controlo das crises é normalmente atingido usando apenas um fármaco (monoterapia) sendo os mais eficazes a etossuximida e o valproato de sódio.<sup>3,22,37,38</sup> Estão contraindicados para o tratamento da EAI os seguintes fármacos antiepiléticos: carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina, fenitoína, fenobarbital e vigabatrina.<sup>16</sup>

Contudo, apesar dos antiepiléticos serem eficazes, eles não se encontram isentos de efeitos adversos. Assim de modo a minimizá-los, deve ser feita uma titulação destes fármacos iniciando a terapêutica com doses baixas que vão sendo progressivamente aumentadas até se verificar um controlo adequado das crises. Todavia, atualmente a ILAE não especifica um esquema terapêutico para o tratamento da EAI, sendo de primeira linha e de igual eficácia o valproato de sódio e a etossuximida.<sup>39</sup>

A etossuximida provoca essencialmente efeitos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e dor abdominal.<sup>16</sup> Pode ainda levar a fotofobia,

cefaleias e ter complicações mais graves tais como anemia aplástica ou síndrome de *Stevens-Johnson*.<sup>16</sup>

Estão descritos como efeitos adversos do valproato de sódio o tremor, o aumento de peso, a obstipação e em termos sistémicos poderá levar a hepatotoxicidade fatal e pancreatite especialmente em doentes que tomam vários fármacos.<sup>16</sup> Para além disto pode levar a complicações hemorrágicas ou equimóticas devido a alterações da contagem plaquetar e dos parâmetros de coagulação.<sup>16</sup> Todavia estes efeitos são raros pelo que se considera que o valproato de sódio é um fármaco seguro.

O levetiracetam apresenta efeitos secundários dose-dependente tais como tonturas, astenia e sonolência. Estão ainda descritos efeitos secundários psiquiátricos ou comportamentais. Pode ainda levar a maior número de infeções (nomeadamente das vias respiratórias superiores) por diminuição da contagem de neutrófilos.<sup>16</sup>

Por fim, a lamotrigina pode ter como efeitos adversos o aparecimento de erupções cutâneas, cefaleias, náuseas, tonturas, diplopia, ataxia, tremor e astenia.<sup>16</sup> Para além disto ainda é possível que provoque alterações comportamentais<sup>16</sup> com especial destaque para a ansiedade, irritabilidade, insónia e comportamentos agressivos. Como efeitos adversos mais graves (que obrigam à suspensão do fármaco) salienta-se a presença de erupções cutâneas alérgicas, incluindo o síndrome de *Stevens-Johnson*.<sup>16</sup>

Se o controlo ótimo das crises não for atingido deve ser iniciada uma terapia dupla. Uma associação sinérgica do efeito antiepilético é a do valproato de sódio com a lamotrigina.

Se por outro lado, se verificar uma resposta positiva à medicação antiepilética, esta pode ser gradualmente reduzida e eventualmente retirada após 2 a 3 anos sem ocorrência de CE.<sup>16</sup>

No entanto, como já foi referido anteriormente a EAI não corresponde apenas à presença de CE mas também às comorbilidades que a acompanham. Assim para um controlo adequado desta patologia temos que ter em conta não só o controlo das crises mas também das comorbilidades acima referidas. Só desta forma conseguiremos um desenvolvimento harmonioso da criança a todos os níveis. Alguns

estudos<sup>37,38</sup> demonstraram que a etossuximida é o fármaco mais eficaz não só no controlo das CE mas também no controlo dos problemas de atenção.

## **6.8 PROGNÓSTICO**

No que diz respeito ao controlo das crises de ausência, a EAI apresenta bom prognóstico, com taxas de remissão (em estudos epidemiológicos de coorte) de 21 a 74%.<sup>22</sup> No entanto 40% das crianças com este síndrome vêm a desenvolver CTGG cerca de 5 a 10 anos depois do início das crises e 5 a 15% evoluem para EMJ. Existem alguns fatores de risco que predispõem o aparecimento das CTGG<sup>26</sup>: início das crises de tipo ausência depois dos 8 anos de idade; sexo masculino; ausência de resposta à terapêutica inicialmente instituída.

Atualmente e após a realização de múltiplos estudos sabe-se que a EAI não está isenta de comorbilidades (tal como foi referido acima) e que estas têm efetivamente um impacto no comportamento, cognição e aptidões sociais da criança.

## **7. CONCLUSÃO**

De um modo geral, a EAI é uma patologia com bom prognóstico, todavia associa-se a um impacto negativo nas aprendizagens e comportamento adaptativo. Verificam-se não só alterações de atenção, memória, de linguagem mas também dificuldades escolares, sintomas de ansiedade e depressão (como tristeza e nervosismo), isolamento social e ainda o “mal-estar” referido pelas crianças mais velhas. Contudo, a percentagem de crianças afetadas com estas alterações ainda permanece desconhecida.

Por conseguinte, é fulcral uma abordagem da EAI, de uma forma holística e multimodal ou seja, é necessário controlar não só as crises epiléticas mas também intervir nas comorbilidades que lhe estão associadas. Isto pode ser conseguido através por um lado da escolha correta do fármaco (que deve permitir um bom controlo das crises) e por outro pela prestação de cuidados de apoio psicossocial e pedagógico nas crianças com dificuldades a estes níveis.

Concluindo, dadas as limitações dos estudos atuais, recomenda-se a realização de investigações futuras para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos

da EAI e a sua relação com as comorbilidades. Desta forma seria possível melhorar o tratamento destas crianças e reduzir o impacto das comorbilidades na sua vida.

## 8. REFERÊNCIAS

### Artigos e Websites:

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, et al. A practical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482
2. World Health Organization. Epilepsy [document on the Internet]. Geneva: WHO; 2018 [updated 2018 February 8; cited 2018 October 5] Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
3. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2014;50(3):205-212
4. Jafarian M, Karimzadeh F, Alipour F, Attari F, Lotfinia AA, Speckman E-J, et al. Cognitive impairments and neuronal injury in different brain regions of a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuroscience*. 2015;298:161-170
5. Cerminara C, D'Agati E, Casarelli L, Kauzinger I, Lange KW, Pitzianti M, et al. Attention Impairment in childhood absence epilepsy: an impulsivity problem? *Epilepsy Behav*. 2013;27:337-341
6. Verrotti A, Matricardi S, Rinaldi VE, Prezioso G, Coppola G. Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature. *J Neurol Sci*. 2015;359:59-66
7. Martínez-Ferrández C, Martínez-Salcedo E, Casas-Fernández C, Alarcón-Martínez H, Ibáñez-Micó S, Domingo-Jiménez R. Long – term prognosis of childhood absence epilepsy. *Neurologia*. 2017;S0213-4853(17)30021-X
8. Fisher RS, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jansen F, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530

9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of epilepsies: Position paper of the ILAE commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521
10. Avoli M. A brief story on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012;53(5):779-789
11. Cheong E, Shin H-S. T-type Ca<sup>2+</sup> channels in absence epilepsy. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(7):1560-71
12. Yalçın Ö. Genes and molecular mechanisms involved in the epileptogenesis of idiopathic absence epilepsies. *Seizure*. 2012;21(2):79-86
13. Masterson RA, Carney PW, Jackson GD. Cortical and thalamic resting-state functional connectivity is altered in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012;99(3):327-34
14. Masterson RA, Carney PW, Abbott DF, Jackson GD. Absence epilepsy subnetworks revealed by event-related independent components analysis of functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia*. 2013;54(5):801-8
15. Verrotti A, Olivieri C, Agostinelli S, Coppola G, Parisi P, Grosso S, et al. Long term outcome in children affected by absence epilepsy with onset before age of three years. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):366-9
16. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2th ed. London: Springer-Verlag London; 2010 [cited 2018 Dec 1]. 53,54,72,73,100,392,514 p. Available from: [https://www.springer.com/us/book/9781846286445?wt\\_mc=PPC.Google%20AdWords.3.EPR436.INT\\_DSA\\_top100-us&gclid=Cj0KCCQiA\\_4jgBRDhARIsADezXchfEQp5IJMNjlfASXk\\_6xZEgiwM8GiBdGOcedXcpM6c7FOxTXsksUYaAuJEEALw\\_wcB](https://www.springer.com/us/book/9781846286445?wt_mc=PPC.Google%20AdWords.3.EPR436.INT_DSA_top100-us&gclid=Cj0KCCQiA_4jgBRDhARIsADezXchfEQp5IJMNjlfASXk_6xZEgiwM8GiBdGOcedXcpM6c7FOxTXsksUYaAuJEEALw_wcB)
17. International League Against Epilepsy. Childhood Absence Epilepsy [document on the Internet]. Place unknown: ILAE; 2018 [updated 2018 July 29; cited 2018 December 1]. Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typical-overview>

18. International League Against Epilepsy. Childhood Absence Epilepsy [document on the Internet]. Place unknown: ILAE; 2018 [updated 2018 July 29; cited 2018 September 25] Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/cae-overview.html>
19. Mariani E, Rossi L, Vajani S. Interictal paroxysmal EEG abnormalities in childhood absence epilepsy. *Seizure*. 2011;20(4):299-304
20. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016; 136:985-1014
21. International League Against Epilepsy. Childhood Absence Epilepsy [document on the Internet]. Place unknown: ILAE; 2018 [updated 2018 July 29; cited 2018 September 25] Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html#daydreaming>
22. Tenney JR, Glauser TA. The current state of absence epilepsy: can we have your attention? *Epilepsy Curr*. 2013;13(3):135-40
23. International League Against Epilepsy. Childhood Absence Epilepsy [document on the Internet]. Place unknown: ILAE; 2018 [updated 2018 July 29; cited 2018 December 2] Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/emwa-overview.html>
24. International League Against Epilepsy. Childhood Absence Epilepsy [document on the Internet]. Place unknown: ILAE; 2018 [updated 2018 July 29; cited 2018 December 2] Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/jme-overview.html>
25. International League Against Epilepsy. Childhood Absence Epilepsy [document on the Internet]. Place unknown: ILAE; 2018 [updated 2018 July 29; cited 2018 September 25] Available from: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/fbp-overview.html>
26. Kernan CL, Asarnow R, Siddarth P, Gurbani S, Lanphier EK, Sankar R, et al. Neurocognitive profiles in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(12):2156-2163

27. Lopes AF, Simões MR, Monteiro JP, Fonseca MJ, Martins C, Ventosa L, et al. Intellectual functioning in children with epilepsy: frontal lobe epilepsy, childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro – temporal spikes. *Seizure*. 2013;22(10):886-92
28. Lopes AF, Monteiro JP, Fonseca MJ, Robalo C, Simões MR. Memory functioning in children with epilepsy: frontal lobe epilepsy, childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Behav Neurol*. 2014;2014:218637
29. Loring DW. Paying attention to school achievement in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2014;14(2):68-70
30. Karson A, Utkan T, Balci F, Aricioğlu F, Ateş N. Age – dependent decline in learning and memory performances of WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Behav Brain Funct*. 2012;8:51
31. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008;49(11):1838-1846
32. Vega C, Vestal M, DeSalvo M, Berman R, Chung M, Blumenfeld H, et al. Differentiation of attention – related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010; 19(1):82-85
33. Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood – onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 20(3):550-555
34. Talero-Gutiérrez C, Sánchez – Torres JM, Velez – van – Meerbeke A. Learning skills and academic performance in children and adolescents with absence epilepsy. *Neurologia*. 2015; 30(2):71-76
35. Camfield CS, Berg A, Stephanie U, Wirrell EC. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl.3):16-20

36. Masur D, Shinnar S, Cnaan A, Shinnar RC, Clark P, Wang J, et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2013;81(18):1572-80
37. Thio LL. Childhood epilepsy: Poor attention is more than seizures. *Neurology*. 2013;81(18):e-138-9
38. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-799
39. Glauser T, Ben-Menachem, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-1120
40. Salpekar J. Behavior problems in childhood absence epilepsy: a chicken or egg problem. *Epilepsy Curr*. 2018;18(2):97-98
41. Garzon P, Lemelle L, Auvin S. Childhood absence epilepsy: An update. *Arch Pediatr*. 2016;23(11):1176-1183
42. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, Hu F, Moshé S, Mizrahi E, et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology*. 2013;81(2):150-6
43. D'Agati E, Cerminara C, Casarelli L, Pitzianti M, Curatolo P. Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain Dev*. 2012;34(10):812-7
44. Russo E, Citraro R. Pharmacology of epileptogenesis and related comorbidities in the WAG/Rij rat model of genetic absence epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2018;S0165-0270(18)30158-4

45. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia*. 2005;46(11):1796-801
46. Muhle H, Mefford HC, Obermeier T, von Spiczak S, Eichler EE, Stephani U, et al. Absence seizures with intellectual disability as phenotype of the 15q13.3 microdeletion syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(12):e194-8
47. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Blumenfeld H. Long – term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter? *Epilepsia*. 2014;55(4):551-7
48. Trinkaus E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long – term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004;251(10):1235-41
49. Powell KL, Tang H, Ng C, Guillemain I, Dieuset G, Dezsi G, et al. Seizure expression, behavior and brain morphology differences in colonies of genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsia*. 2014;55(12):1959-68
50. Lin JJ, Siddarth P, Riley JD, Gurbani SG, Ly R, Yee VW, et al. Neurobehavioral comorbidities of pediatric epilepsies are linked to thalamal structural abnormalities. *Epilepsia*. 2013;54(12):2116-24
51. Danguécan AN, Smith ML. Academic outcomes in individuals with childhood-onset epilepsy: mediating effects of working memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(7):594-604
52. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16:235-66
53. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic S.F, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010;75(5):432-40

54. Luo C, Yang T, Tu S, Deng J, Liu D, Li Q et al. Altered intrinsic functional connectivity of the salience network in childhood absence epilepsy. *J Neurol Sci.* 2014;339(1-2):189-95
55. Miao A, Tang L, Xiang J, Guan Q, Ge H, Liu H et al. Dynamic magnetic source imaging of absence seizure initialization and propagation: a magnetoencephalography study. *Epilepsy Res.* 2014;108(3):468-80
56. Kang JQ, Macdonald RL. Molecular pathogenic basis for GABRG2 mutations associated with a spectrum of epilepsy syndromes, from generalized absence epilepsy to dravet syndrome. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):1009-16
57. Maheshwari A, Noebels JL. Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation and thalamocortical microcircuits. *Progress of Brain Research* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 20]; 213:223-252
58. Lee HJ, Kim EH, Yum MS, Ko TS, Kim HW. Attention profiles in childhood absence epilepsy compared with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev.* 2018; 40(2):94-99
59. American Psychiatric Association. What is ADHD? [document on the Internet]. Washington: APA; 2018 [cited 2018 December 2] Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd>
60. Martel MM. Dispositional Trait Types of ADHD in Young Children. *J Atten Disord.* 2016; 20(1):43-52
61. Vega C, Guo J, Killory B, Danielson N, Vestal M, Berman R, et al. Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(8):e70-e74