INFLUÊNCIA DO TESTE GENÉTICO POSITIVO NO MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIAS EPILÉPTICAS E DO DESENVOLVIMENTO

Palavras-Chave: encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento; teste genético; manejo clínico

Autoras:

Maria Eduarda Pereira Santana, FCM-UNICAMP

Profª. Drª. Ana Carolina Coan (orientadora), FCM-UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A epilepsia é uma doença neurológica definida pela presença de duas ou mais crises epilépticas espontâneas ocorrendo com um intervalo de, no mínimo, 24 horas entre si, em indivíduos com uma predisposição duradoura a crises ou com o diagnóstico de uma síndrome epiléptica (1). Em 2017, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) abordou a classificação de um grupo grave de epilepsias, as encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento (EED), notórias por seu difícil controle (2)

As EEDs são um conjunto de doenças em que há ocorrência de crises epilépticas, geralmente farmacorresistentes, associada à diminuição ou regressão do desenvolvimento cognitivo e comportamental, além de comorbidades como transtorno do espectro autista, depressão e taxa de mortalidade elevada (2-4). Dentre as síndromes eletroclínicas que se enquadram como EEDs pelos critérios da ILAE, é possível citar a síndrome dos espasmos epilépticos infantis, a síndrome de Dravet e a síndrome de Landau-Kleffner (3). Embora possam englobar pacientes em qualquer faixa etária, as EEDs costumam se apresentar principalmente na infância, nos primeiros anos de vida (4).

São variadas as etiologias das EEDs, que podem ser causadas por lesões estruturais, fatores metabólicos, imunológicos, inflamatórios, dentre outros (5,6). Entretanto, cerca de 80% das encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento possuem causa genética, sendo as mutações dos genes *SCN1A* e *SCN2A* as mais frequentes na população (4,7). O diagnóstico de EEDs no passado era realizado somente a partir da semiologia, do eletroencefalograma e de exames de imagem, porém, com o desenvolvimento de métodos de sequenciamento genético, houve um aumento expressivo no estabelecimento de padrões fenotípicos de EEDs e mutações genéticas variadas, o que possibilitou a formulação de tratamentos-alvo e de projetos terapêuticos mais eficazes para as diversas EEDs, baseados no conhecimento da fisiopatologia neurológica decorrente da mutação (8,9).

Nas EEDs, embora a cognição e o intelecto não sejam totalmente restabelecidos aos níveis esperados após o tratamento da epilepsia, devido à permanência do fator etiológico genético - um dos responsáveis por causar os distúrbios intelectuais, o controle das crises pode resultar em melhoras no desenvolvimento cognitivo, visto que há também relação direta entre a atividade epileptiforme e a cognição reduzida, além de aumentar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir a ansiedade de cuidadores e profissionais quanto ao manejo clínico (6).

Em uma coorte recente de pacientes com epilepsia (n = 418) que receberam um diagnóstico genético, 50% tiveram mudanças no manejo clínico e 75% relataram redução ou eliminação das crises. Quando utilizado como ferramenta primária, o tempo de diagnóstico diminuiu em 98% e os custos, em 70% (7)

Assim, o diagnóstico precoce por testagem genética pode ser essencial para o manejo clínico adequado (6-8). No entanto, há escassez de estudos que comprovem os benefícios da testagem genética no tratamento das EEDs, afastando profissionais da busca por resultados genotípicos e limitando o acesso a terapias mais adequadas (7). Torna-se necessário, portanto, elucidar o impacto da testagem genética positiva no manejo clínico desses pacientes, considerando seu potencial para melhorar prognóstico e qualidade de vida (9).

METODOLOGIA:

Este estudo transversal, retrospectivo e observacional foi realizado nas dependências do Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP), e buscou analisar a influência do teste genético com resultado positivo no manejo clínico de pacientes pediátricos com EEDs em um hospital terciário. Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de EED com etiologia genética confirmada registrados no ambulatório de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas da UNICAMP, sendo utilizada amostra de conveniência para seleção dos participantes. Foram excluídos do estudo os indivíduos que se recusaram em assinar ou retiraram consentimento do TCLE ou TALE, ou que apresentaram dados incompletos ou insuficientes nos prontuários.

Os dados clínicos foram coletados por meio dos prontuários dos pacientes registrados no ambulatório e por meio de questionários padronizados aplicados aos cuidadores. O diagnóstico da etiologia genética foi obtido a partir dos dados de exames de sequenciamento de nova geração realizados no HC-UNICAMP para aqueles cujo exoma esteja disponível para análise. Serão incluídos na análise os seguintes dados: variante genética detectada pelo exoma; data do diagnóstico genético no serviço; mudança de conduta medicamentosa e não-medicamentosa após o diagnóstico genético no serviço; dados quanto à frequência de crises de 3 a 6 meses após o diagnóstico genético no serviço e dados quanto à frequência de crises e 6 a 12 meses após o diagnóstico genético no serviço.

Nas entrevistas, foram aplicados questionários padronizados nas dependências do HC-UNICAMP ou por meio de chamadas telefônicas. A impressão dos cuidadores e dos profissionais em relação ao quadro clínico de cada paciente será avaliada pela Escala de Impressão Clínica Global de Melhora (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)) (12), de acordo com os seguintes descritivos: 0 = Sem resposta; 1 = Muito melhor; 2 = Moderadamente melhor; 3 = Levemente melhor; 4 = Sem alterações; 5 = Levemente pior; 6 = Moderadamente pior; 7 = Muito pior. A ocorrência e a natureza das mudanças no manejo clínico após o diagnóstico genético e o direcionamento dessas mudanças pelo diagnóstico, caso houver, serão relatados admitindo respostas de sim ou não que serão convertidas em dados quantitativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram analisados 42 prontuários e coletados 8 questionários até o período de escrita do presente resumo. Dentre os prontuários analisados, 8 apresentaram pacientes com diagnóstico genético realizado após alta no serviço, não sendo, portanto, registrados no prontuário da instituição.

Entre os 34 prontuários com registro de genes com variante aos quais se atribuiu o quadro clínico, foram identificados 35 genes, com a distribuição apresentada na tabela 1. Dentre eles, foram detectados 2 genes classificados como VUS (*variant of uncertain significance*).

Gene com variante	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
SCN1A	10	28,57%
CDKL5	3	8,57%
KCNT1	3	8,57%
CACNA1A	3	8,57%
MECP2	2	5,71%
SCN8A	2	5,71%
SHANK3	1	2,86%
KCNA2	1	2,86%
NPRL3	1	2,86%
NRXN2	1	2,86%
PIGA	1	2,86%
SCN2A	1	2,86%
SCN3A	1	2,86%
STXBP1	1	2,86%
SYN1	1	2,86%
GRIN2A	1	2,86%
EBF3	1	2,86%
GAMT	1	2,86%
Total	35	100,00%

Tabela 1: Frequência dos genes com variante nos prontuários dos pacientes

Quanto às síndromes epilépticas reportadas como hipóteses diagnósticas no momento ou posteriormente ao diagnóstico genético, a análise dos 42 prontuários indicou que a Síndrome de Dravet foi a hipótese diagnóstica mais frequente, correspondendo a 10 casos ou 23,81% do total. As hipóteses diagnósticas desconhecidas ou não registradas em prontuário apresentaram a segunda maior recorrência, com 7 casos (16,67%). Outras duas síndromes mais frequentes - EED de início precoce (DEE IO) e Distúrbio da deficiência de CDKL5 - foram registradas 3 vezes cada (7,14%), assim como as epilepsias de causa a esclarecer. As demais hipóteses diagnósticas apresentadas tiveram uma frequência menor, de 1 ou 2 casos, representando as síndromes menos comuns no grupo avaliado.

Em relação às mudanças terapêuticas direcionadas ao diagnóstico genético, dentre os prontuários analisados, 8 pacientes tiveram alguma mudança terapêutica, medicamentosa ou não medicamentosa, ao receberem o diagnóstico genético no serviço. As condutas ao receberem esse diagnóstico e as mudanças nas frequências nas quantidades de crises após 3-6 meses e 6-12 meses estão representadas na tabela 2.

Conduta Terapêutica	Diagnóstico Genético	Mudança na Frequência de Crises (3-6 meses)	Mudança na Frequência de Crises (6-12 meses)
Introdução de Carbamazepina (CBZ)	KCNT1	< 75%	< 50%
Introdução de Carbamazepina (CBZ)	SCN8A	< 75%	< 50%
Introdução de Carbamazepina (CBZ)	SCN2A	≥50%	≥50%
Introdução de Fenitoína (PHT) e Aumento de Lacosamida (LCM)	KCNT1	Inalterada	Inalterada
Introdução de Vigabatrina (VGB)*	NPRL 3	Inalterada	< 75%
Introdução de Ácido Valpróico (VPA) e Redução de Lamotrigina (LMT)	SCN1A	< 100%	< 100%
Introdução de Creatina	GAMT	≥50%	≥50%
Introdução de Dieta Cetogênica	SCN1A	≥50%	≥50%

Tabela 2: Relação entre conduta terapêutica direcionada ao diagnóstico genético, gene com variante e mudança na frequência de crises

Dentre os pacientes cujos prontuários foram analisados no estudo, 8 apresentaram mudança na conduta medicamentosa, não justificada pelo diagnóstico genético, mas sim por necessidades individuais do tratamento. Em relação à frequência de crises, a análise de 3 a 6 meses após o diagnóstico genético mostrou que 3 pacientes apresentaram redução de ao menos 50% na frequência, enquanto 3 tiveram um aumento maior ou

equivalente a 50%. A frequência absoluta de crises não foi registrada em 2 prontuários neste intervalo. Já entre 6 e 12 meses, 4 pacientes apresentaram uma redução entre 75% e 100% nas crises, quando comparada à frequência no momento do diagnóstico genético. No mesmo período, 1 paciente teve aumento maior ou equivalente a 50%, 2 tiveram a frequência inalterada e 1 não teve registro da frequência absoluta de crises para comparação.

18 pacientes não apresentaram mudança na conduta após o diagnóstico genético, sendo mantidas as medicações em uso no momento. Dentre eles, durante o período de 3 a 6 meses do diagnóstico genético, apenas 1 apresentou aumento na frequência de crises maior ou equivalente a 50%, enquanto 9 apresentaram a frequência de crises inalteradas. Entre 6 meses e 1 ano do diagnóstico, 2 apresentaram aumento maior ou equivalente a 50% na frequência de crises, 2 apresentaram redução de 75 a 100% na quantidade de crises e 5 não apresentaram alterações. Os demais apresentaram dados ausentes ou incompletos no prontuário, ou tiveram seu seguimento interrompido. Não foram analisados os prontuários dos 8 pacientes cujo diagnóstico genético foi realizado após a alta no serviço, não constando no prontuário. 3 pacientes não apresentaram informações completas no prontuário quanto à conduta no momento do diagnóstico genético.

Em relação aos 8 questionários respondidos pelos cuidadores quanto a melhoras no quadro clínico geral, na frequência de crises e no desenvolvimento, pontuadas conforme a Escala de Impressão Clínica Global de Melhora, foram obtidos os resultados da tabela 3.

Gene com variante	Mudança da conduta foi direcionada ao diagnóstico genético?	CGI-P (Melhora Global)	CGI-P (Melhora das Crises)	CGI-P (Melhora do Desenvolvimento)
SHANK3	Sem registro	4	4	3
KCNA2	Não houve mudança	2	2	2
SCN1A	Sim	4	4	4
SCN1A	Não houve mudança	1	1	1
SCN1A	Não houve mudança	5	3	3
SCN1A	Não houve mudança	2	2	2
GRIN2A	Não houve mudança	3	1	3

Tabela 3: Percepção dos cuidadores em relação à melhora global, das crises e do desenvolvimento avaliada pela Escala de Impressão Clínica Global de Melhora

Os resultados corroboram achados da literatura atual, como a elevada frequência de mutações no gene SCN1A e da Síndrome de Dravet entre as EEDs mais comuns. Entretanto, apesar do potencial do teste genético para guiar o manejo clínico, observa-se certa dissociação entre o diagnóstico genético e mudanças efetivas na conduta terapêutica. Dos 42 prontuários analisados, apenas 8 apresentaram alguma mudança de conduta diretamente justificada pelo diagnóstico genético, sugerindo que, embora realizado, o teste nem sempre orientou a tomada de decisão clínica - possivelmente pela escassez de estudos que validem o manejo guiado por genótipo e pelas limitações no acesso a terapias-alvo.

A análise do impacto na frequência de crises mostrou resultados variados: a redução de crises nos pacientes com mudanças de conduta direcionadas ao diagnóstico genético foi empiricamente semelhante (ou até menor) à observada naqueles que não tiveram alterações, o que pode se relacionar à refratariedade das EEDs e a intervenções realizadas após o período analisado - evidenciando a importância de análises que considerem a complexidade dessas epilepsias. Além disso, chama atenção a variância nas respostas aos questionários e o fato de que, até o momento, os dados não são suficientes para gerar conclusões estatisticamente significativas,

dada a baixa representatividade da amostra. Por fim, a ausência de registros como a frequência absoluta de crises limitou algumas análises, ressaltando a importância da documentação completa para pesquisas futuras.

CONCLUSÕES:

Em suma, este estudo demonstra que, embora o teste genético possa ser uma importante ferramenta diagnóstica para o melhor manejo clínico de pacientes com encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento, sua influência direta ainda apresenta limitações. Epidemiologicamente, a pesquisa ressaltou a prevalência relevante de diagnósticos como o da Síndrome de Dravet e a heterogeneidade de genes envolvidos na etiologia das EEDs, destacando-se o SCN1A como o mais frequente na amostra (7). Contudo, a análise dos dados revelou que as mudanças na conduta terapêutica medicamentosa e não medicamentosa foram tão frequentemente motivadas por necessidades individuais no tratamento, quanto pelo diagnóstico genético. Além disso, tanto entre pacientes com e sem mudança na conduta terapêutica direcionada pelo gene com variante, a alteração na frequência de crises mostrou-se heterogênea, com alguns pacientes apresentando reduções significativas em sua ocorrência, enquanto outros não apresentaram melhora, ou até mesmo pioraram quanto à frequência das crises, sugerindo que, apesar do potencial do diagnóstico genético com orientador do tratamento, a decisão clínica quanto ao manejo das EEDs continua a ser complexa e multifatorial (9). Sendo assim, torna-se evidente a necessidade de pesquisas futuras que busquem explorar a temática e ampliar a influência dos testes genéticos no manejo clínico dos pacientes com essas condições.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report**: A practical clinical definition of epilepsy.** Epilepsia. 2014 Apr;55(4):475–82.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. **ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.** Epilepsia. 2017 Apr;58(4):512–21.
3. Scheffer IE, Liao J. **Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy."** European Journal of Paediatric Neurology. 2020 Jan;24:11–4.
4. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. **Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care.** Epileptic Disord. 2021 Feb 1;23(1):40–52.
5. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. **Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy.** Nat Rev Neurol. 2016 Aug 22;12(8):465–76.
6. Myers KA, Scheffer IE. **Precision Medicine Approaches for Infantile-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies**. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2022 Jan 6;62(1):641–62.
7. McKnight D, Morales A, Hatchell KE, Bristow SL, Bonkowsky JL, Perry MS, et al. **Genetic Testing to Inform Epilepsy Treatment Management From an International Study of Clinical Practice**. JAMA Neurol. 2022 Dec 1;79(12):1267.
8. Na JH, Shin S, Yang D, Kim B, Kim HD, Kim S, et al. **Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy.** Brain Dev. 2020 Jun;42(6):438–48.
9. Hu C, Liu D, Luo T, Wang Y, Liu Z. **Phenotypic spectrum and long-term outcome of children with genetic early-infantile-onset developmental and epileptic encephalopathy**. Epileptic Disorders. 2022 Apr;24(2):343–52.