



ENCEFALOPATIA EPILÉPTICA E DO DESENVOLVIMENTO GRAVE RELACIONADO A VARIANTE SCN8A:C.5615G>A: AMPLIAÇÃO DO ESPECTRO FENOTÍPICO DE UMA VARIANTE CONHECIDA.

AUTORES: PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI; VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI; LISANDRA MESQUITA BATISTA; VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INTRODUÇÃO

As encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento (EEDs) associadas ao SCN8A compõem um espectro fenotípico amplo, variando de epilepsias benignas a quadros graves, farmacorresistentes. multifocais frequentemente acompanhados desenvolvimento de atraso no neuropsicomotor. distúrbios movimento do comprometimento cognitivo severo. A variante c.5615G>A tem sido descrita em formas leves a intermediárias de EED, com crises parcialmente controláveis e déficits neurológicos variados. Distúrbios como hipotonia, espasticidade e discinesia cinesiogênica paroxística podem estar presentes. Apresentamos um caso de epilepsia multifocal precoce, paralisia cerebral espástica grave e dismorfias, associado a variantes patogênicas em PRRT2 e SCN8A, reforçando a complexidade genotípica e fenotípica desses quadros.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino hoje com 25 anos de idade, foi encaminhado aos 13 anos, à genética por epilepsia de difícil controle, tetraparesia espástica e dismorfias. História de crises convulsivas desde os dois meses de idade, com múltiplas semiologias ao longo do tempo. Atualmente apresenta episódios mensais de crises tônico-clônicas generalizadas precedidas de grito е cianose. Desenvolvimento neuropsicomotor severamente prejudicado: hipotonia inicial, ausência de marcha e linguagem, GMFCS V. Exame físico com turricefalia, hipertelorismo ocular, orelhas em concha, escoliose toracolombar grave, aracnodactilia, deformidades ortopédicas. Antropometria: Peso: 33 kg (dados de 31/07/2023). Perímetro cefálico: 56 cm (P50-P75). Distância intercantal interna: 4 cm (>P87); distância intercantal externa: 10,5 cm (>P97); fenda palpebral: 3,1 cm (P50). Medida de mão: 17 cm (P3-P25); medida do dedo médio: 10 cm (P97); relação dedo médio/mão total: 0,58.

Quanto aos exames complementares possui ressonância magnética (RNM) de encéfalo aos 17 anos que revelou atrofia bifrontal e de tronco encefálico com malformações cranianas sugestivas de etiologia genética. Eletroencefalograma aos 16 anos evidenciou encefalopatia e epilepsia focal. Painel genético para distúrbios do movimento identificou variante patogênica em PRRT2 (c.649dup; p.Arg217Profs*8) e sequenciamento completo do exoma identificou ainda: variante patogênica em SCN8A (c.5615G>A; p.Arg1872Gln) e variante de significado incerto (VUS) em CACNA1D (c.3006+5del).

Evolui com controle parcial das crises com esquema atual (carbamazepina, lamotrigina, clonazepam, baclofeno), uso de GTT, infecções urinárias de repetição e sem seguimento de reabilitação após mudança para zona rural.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

O gene SCN8A codifica canal de sódio voltagem-dependente essencial à excitabilidade neuronal, e variantes patogênicas nele estão associadas a um espectro fenotípico amplo: encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento dos mais diversos grau, epilepsia infantil familiar autolimitada, transtorno do neurodesenvolvimento com epilepsia generalizada, transtorno do neurodesenvolvimento sem epilepsia. A variante identificada neste caso (c.5615G>A) é descrita em formas leves a intermediárias de EED, com início precoce e crises multifocais. No entanto, o paciente apresenta um fenótipo mais grave, com paralisia cerebral tetraparética e malformações do SNC, sugerindo uma apresentação atípica ou agravada por fatores genéticos adicionais.

Em comparação com os casos previamente descritos na literatura, nosso paciente apresentou início mais precoce das crises epilépticas, aos 2 meses de idade, enquanto os demais iniciaram entre 4 e 7 meses. Apenas um outro paciente apresentou atraso no desenvolvimento desde o início. Em relação aos achados de neuroimagem, já foram relatados ventriculomegalia em um caso e atrofia cortical em dois, enquanto nosso paciente apresenta atrofia bifrontal e de tronco encefálico. Ele também é o mais velho dentre os descritos até o momento e, diferentemente dos demais, características dismórficas, não observadas em outros casos. Quanto à evolução motora, encontra-se acamado; na literatura, há descrição de um paciente de 14 meses com perda do sustento cervical após o início das crises e outro de 11 meses sem sustento de tronco. Todos os casos descritos, incluindo o nosso, cursaram com epilepsia de difícil controle, com semiologias variadas, associadas a hiperreflexia, deficiência intelectual ao menos moderada e, na maioria, distúrbios de movimento. Até o momento, não foi identificado um padrão eletroencefalográfico específico para esta condição.

O caso em questão, além da variante patogênica no gene SCN8A, uma variante patogênica adicional no gene PRRT2. Na literatura, há apenas a descrição de um outro paciente com duplo achado genético, envolvendo SCN8A e KCNMA1, também associado a fenótipo mais grave. O gene PRRT2 é classicamente relacionado a epilepsias benignas e discinesias, enquanto o gene KCNMA1 está implicado em epilepsia generalizada e discinesia paroxística. Esses achados levantam a hipótese de que a coexistência de variantes em diferentes genes relacionados à excitabilidade neuronal possa modular a expressão clínica, contribuindo para a gravidade do quadro observado.

REFERÊNCIAS

- Larsen J, Carvill GL, Gardella E, Kluger G, Schmiedel G, Barisic N, Depienne C, Brilstra E, Mang Y, Nielsen JE, Kirkpatrick M, Goudie D, Goldman R, Jähn JA, Jepsen B, Gill D, Döcker M, Biskup S, McMahon JM, Koeleman B, Harris M, Braun K, de Kovel CG, Marini C, Specchio N, Djémié T, Weckhuysen S, Tommerup N, Troncoso M, Troncoso L, Bevot A, Wolff M, Hjalgrim H, Guerrini R, Scheffer IE, Mefford HC, Møller RS; EuroEPINOMICS RES Consortium CRP. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. Neurology. 2015 Feb 3;84(5):480-9. doi: 10.1212/WNL.00000000000001211. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25568300; PMCID: PMC4336074.
- Arafat A, Jing P, Ma Y, Pu M, Nan G, Fang H, Chen C, Fei Y. Unexplained Early Infantile Epileptic Encephalopathy in Han Chinese Children: Next-Generation Sequencing and Phenotype Enriching. Sci Rep. 2017 Apr 7;7:46227. doi: 10.1038/srep46227. PMID: 28387369; PMCID: PMC5384237.
- Fatema K, Rahman MM, Faruk O. SCN8A Mutation in Infantile Epileptic Encephalopathy: Report of Two Cases. J Epilepsy Res. 2019 Dec 31;9(2):147-151. doi: 10.14581/jer.19017. PMID: 32509551; PMCID: PMC7251340.
- Hammer MF, Xia M, Schreiber JM. Epilepsia relacionada ao SCN8A e/ou distúrbios do neurodesenvolvimento. 25 de agosto de 2016 [Atualizado em 6 de abril de 2023]. Em: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379665/

FAEPA
Fundicas de Apost do Ensino. Pasousse e

AGRADECIMENTOS

CONTATO: furukawaph@gmail.com