

RELATO DE CASO DE PACIENTE DE 5 ANOS E 2 MESES COM SÍNDROME DE DRAVET

Ariel Benicio Cotta¹
Thiago Nominato Marques²

RESUMO

Relato de caso de paciente do sexo feminino, com 5 anos e 2 meses de idade, diagnosticada com síndrome de Dravet. Esta síndrome rara se apresenta principalmente nos primeiros anos de vida e é caracterizada por epilepsia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e comportamento anormal. O relato ressaltou a importância da identificação precoce e do manejo multidisciplinar, envolvendo especialistas como neuropediatras, psicólogos e programas de reabilitação, para melhorar a qualidade de vida do paciente e sua família. A abordagem terapêutica deve ser personalizada, considerando o perfil genético e os sintomas individuais do paciente. Embora haja avanços na pesquisa de tratamentos, a Síndrome de Dravet ainda representa um desafio clínico significativo, uma vez que a maioria dos pacientes não alcança um controle satisfatório das crises.

Palavras-chave: Síndrome de Dravet. Abordagem terapêutica. Epilepsia.

1 Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, ariel.cotta10@gmail.com

2

INTRODUÇÃO

A síndrome de Dravet é uma síndrome rara que se manifesta mais comumente nos primeiros anos de vida caracterizada por atividade epilética, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e anormalidades no comportamento (Anwar et al, 2019). Essa doença é, também denominada, epilepsia mioclônica severa da infância ou epilepsia mioclônica grave do lactente. É considerada uma doença rara, com uma incidência de 1 em 20.000 a 1 em 40.000 nascidos vivos e uma prevalência de 7% das epilepsias em crianças menores de 3 anos (Castillo et al., 2014). Aproximadamente entre 70% e 85% dos pacientes com o diagnóstico de Síndrome de Dravet apresentam uma mutação no gene SCN1A (Vargas et al., 2022). No entanto, mutações em outros genes que codificam canais de sódio, como o SCN9A, também podem contribuir de forma multifatorial para essa doença (Vargas et al., 2022). O caso a seguir trata-se de uma relato sobre uma paciente, sexo feminino, de 5 anos e 2 meses diagnosticada com síndrome de Dravet.

RELATO DE CASO

Trata-se de paciente, sexo feminino, trazida pela mãe ao pronto atendimento pediátrico com relato de crise convulsiva generalizada com início 2 minutos antes da chegada a este serviço. Mãe refere sintomas gripais iniciados há 03 dias, sem febre. Informa contato com crianças com sintomas gripais. Relata que, durante a madrugada, filha apresentou também crise com curta duração. Informa uso domiciliar regular das seguintes medicações: Clobazam 2,5mg duas vezes ao dia (meio comprimido diluído em 5mL de água filtrada, administrado 5mL); Valproato de sódio 125mg (Depakote) duas vezes ao dia ; Canabidiol 16 gotas três vezes ao dia ; Sulfato ferroso 8 gotas uma vez ao dia ; Vitamina D 200UI 2 gotas uma vez ao dia e Growvit BB 6 gotas uma vez ao dia. Criança alérgica à fenitoína.

Paciente portadora de epilepsia associada à síndrome de Dravet (primeira crise em agosto/2021). Foi internada previamente no serviço de referência diversas vezes para controle de crises epiléticas. Desde 14/09/21 apresentando crises epiléticas focais ou generalizadas, de duração entre 5 a

p.220

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

10 minutos de forma irregular (por vezes mais de uma crise ao dia, por vezes em dias alternados). Está realizando controle ambulatorial com neurologista. O eletroencefalograma de base realizado em 15/09/21 evidencia presença de atividade epileptiforme em região centro parietal esquerda e ressonância magnética realizada em 27/10/21 apresenta encéfalo com aspecto habitual para faixa etária, descartando anormalidades estruturais

Em relação ao histórico obstétrico materno, mãe realizou pré natal de alto risco devido a diabetes gestacional, com 12 consultas (início no 1º trimestre); sorologias negativas no 1º e 3º trimestres (VDRL, HCV, HIV e HBSAG), ultrassonografias sem alterações morfológicas, foi suscetível a toxoplasmose em 12/05/2021. Mãe com tipo sanguíneo O positivo. Parto em 03/06/21 as 17:25, vaginal. Bolsa rota no ato com líquido meconial. Apresentação cefálica. Clampeamento do cordão em momento oportuno. Realizado contato pele a pele e estimulado aleitamento materno. Foi um recém nascido a termo (38 semanas pela DUM), adequado para idade gestacional com APGAR 8/9. Apresentou um rastreio infeccioso negativo em 05/06/2021 (realizado devido a ITU materna vigente em urina de fita em 05/06/21). Testes de triagem neonatais sem alterações. Paciente apresenta DNPM atrasado, consegue dar alguns passos sozinha. Apresenta atraso vacinal, registrado em cartão vacinal as vacinas de BCG, Hepatite B e 2º dose da VIP. Mãe informa episódios de convulsão após administração das vacinas. Não possui histórico familiar para crises convulsivas.

Na entrada ao serviço, compareceu em crise convulsiva e com cianose de extremidades, Tax 38,4°C; SpO2 69%. Realizada monitorização, aspiração, oxigênio em máscara 10L/min, acesso venoso (jugular externa). Estabilização e fim da crise convulsiva após Midazolam 5/5 min - 2 vezes nasal e 1 vez venoso; e fenobarbital 1,6 mL. Após estabilização, encontrava-se sonolenta, corada, hidratada, anictérica, acianótica, afebril (Tax 37,4°C), RCR 2T sem sopros. Pulsos cheios e simétricos, tempo de enchimento capilar adequado, eupneica em ar ambiente. MVF com roncos de transmissão. FR: 33 irpm, abdome normotenso, RHA presentes, indolor, sem massas ou visceromegalias. Otoscopia, rinoscopia e oroscopia sem alterações.

p.221

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

Durante a internação, apresentou sintomas respiratórios, febre e raio x tórax em 01/06/2023 com infiltrados bilaterais difusos, reforço de trama vascular, opacificação em lobo superior direito e resultados de exames laboratoriais sem alterações significativas. Foi tratada com amoxicilina, oseltamivir, salbutamol e sintomáticos.

Recebeu alta após 13 dias de internação hospitalar com orientações de continuidade do tratamento anti-epiléptico e sintomáticos para quadro respiratório vigente.

DISCUSSÃO

A síndrome de Dravet é uma doença rara que se manifesta mais comumente nos primeiros anos de vida caracterizada por atividade epiléptica, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e anormalidades no comportamento (Anwar et al, 2019).

As crises têm características unilateral generalizadas, tônicas ou tônico-clônicas, podendo ser febril ou afebril (Gonsales et al, 2015). Posteriormente, é comum observar a associação de convulsões mioclônicas generalizadas ou fragmentadas, convulsões tônicas, crises tônico-clônicas generalizadas e ausências atípicas, frequentemente desencadeadas por febre. (Liberalesso, 2018)

Diversos elementos que podem desencadear convulsões na Síndrome de Dravet, como infecções, exposição ao calor ambiente, como banhos quentes, processos de imunização, exposição à luz solar intensa, estímulos visuais marcantes, prática de exercícios físicos ou situações de grande excitação (Cardenal-Muñoz et al, 2021).

Em 2001, foi observada uma nova alteração genética na subunidade alfa-1 do gene do canal de cálcio sensível à voltagem (SCN1A) em sete pacientes com Síndrome de Dravet, que não tinham nenhuma ligação entre si. Essas mudanças no DNA estavam localizadas no cromossomo 2q24.

Mais de 90% dessas alterações eram completamente novas, ou seja, não eram herdadas dos pais, enquanto alterações genéticas familiares, que afetam o funcionamento do gene de forma específica, eram encontradas em apenas 5% a 10% dos casos (Claes et al, 2001).

p.222

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

Além disso, outras mutações foram encontradas em pacientes com síndrome de Dravet, a maioria delas mutações de novo (Gonsales et al, 2015). t. Recentemente, genes de subunidades do receptor GABAA (GABRs), codificando as subunidades $\alpha 1$ (GABRA1), $\beta 3$ (GABRB3) e $\gamma 2$ (GABRG2), mas não as subunidades $\beta 2$ (GABRB2) ou $\beta 1$ (GABRB1), são frequentemente associados à Síndrome de Dravet ou a um fenótipo semelhante à Síndrome de Dravet (Hernandez et al., 2021).

Atualmente, a identificação da Síndrome de Dravet depende das características elétricas e clínicas da evolução da doença. A maioria dos pacientes com essa síndrome, ou seja, mais de 80%, apresenta uma variação genética danosa no gene SCN1A que não foi herdada, mas surge espontaneamente (Cardenal-Muñoz et al, 2021).

Normalmente, não há sinal de atraso no desenvolvimento neurológico até o início da atividade convulsiva, mas logo após a primeira convulsão, sinais de atraso no desenvolvimento neurológico, como marcha instável, déficit na construção de frases e déficit nas habilidades motoras finas, começam e progridem (Anwar et al, 2019).

De acordo com a Liga Internacional de Epilepsia podem ser encontrados nove critérios para o diagnóstico (Wirell, et al, 2017):

- (1) Histórico familiar de epilepsia ou convulsões febris
- (2) Desenvolvimento normal antes do início das convulsões
- (3) Convulsão antes de um ano de idade
- (4) EEG com padrão de ondas spikes e polisspikes generalizadas
- (5) Epilepsia pleomórfica (mioclônicas, focais, clônicas, ausências e convulsões generalizadas)
- (6) Anormalidades focais ou fotossensibilidade precoce
- (7) Retardo psicomotor após 24 meses
- (8) Exacerbação das convulsões com aumento da temperatura corporal
- (9) Surgimento posterior de ataxia, sinais piramidais ou mioclonia interictal após o início da desaceleração psicomotora.

Além disso, é recomendada testagem genética em pacientes com suspeita de Síndrome de Dravet (Wirell, et al, 2017).

O eletroencefalograma inicialmente pode ser normal, mas ao longo do tempo apresenta alterações progressivas, incluindo desorganização e

p.223

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

diminuição da atividade de fundo, e em cerca de metade dos casos, aparece um ritmo teta síncrono com frequência de 4 a 5 Hz nas áreas central e parietal (Liberalesso, 2018). Descargas como espículas, espícula-ondas, poliespículas e poliespícula-ondas são observadas, variando entre padrões generalizados e multifocais.

A neuroimagem é recomendada para crianças com epilepsia, sendo a ressonância magnética (MRI) indicada como investigação padrão em nível terciário (Wilmshurst et al, 2015)

O tratamento é feito com medicações anticonvulsivantes com perfil de segurança adequado para a idade do paciente. Os medicamentos mais comumente usados incluem valproato, clobazam, topiramato e canabidiol (tabela 1). Contudo, a síndrome de Dravet é, em grande parte dos casos, resistente à terapia medicamentosa.

Atualmente, o canabidiol vem sido amplamente pesquisado. Um estudo com 38 pacientes com síndrome de Dravet demonstrou segurança e tolerabilidade na faixa de 5-20 mg /kg/ dose (Devinsky, et al, 2018).

Outro estudo realizado com 607 pacientes (58 com síndrome de Dravet, 98 com síndrome de Lennox Gastroux e 455 com outras epilepsias resistentes ao tratamento) demonstrou redução consistente nas crises epilépticas, sendo que depois de 12 semanas, as proporções de pacientes com reduções de ≥50%, ≥75% e 100% em crises motoras maiores foram de 53%, 23% e 6%, respectivamente (Laux et al, 2019).

Bloqueadores dos canais de sódio devem ser evitados em crianças, mas seu uso em adultos necessita de uma exploração mais aprofundada (Cardenal-Muñoz et al, 2021).

Tabela 1: Critérios de elegibilidade para medicações anti- convulsivantes

Medicação	Indicações	Principais contraindicações
Valproato	Crises generalizadas, parciais e outras	Alergia, doença hepática ativa, história familiar de disfunção hepática, porfiria, desordens do ciclo da ureia, desordens mitocondriais
Clobazam	Terapia adjunta na	Alergia, insuficiência hepática

p.224

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

Medicação	Indicações	Principais contraindicações
	epilepsia	severa
Topiramato	Terapia adjunta para crises parciais com ou sem generalização e crises generalizadas	Alergia
Canabidiol	Terapia adjunta na epilepsia por síndrome de lennox gastaut e síndrome de dravet	Alergia, elevação das transaminases e bilirrubinas

Fonte: adaptada de Strzelczyk, Schubert-Bast , 2022.

Outras estratégias terapêuticas utilizadas potencialmente eficazes para o controle das crises incluem dieta cetogênica e estratégias de estimulação nervosa (Guerrero e Palacios, 2023). Em relação às terapias genéticas, dados preliminares observaram aumentos dos canais de sódio funcionais in vitro (Myers, 2023). Os estudos em relação à terapia genética carecem de testes em modelos humanos, contudo, se eficazes, representarão grande avanço no tratamento da Síndrome de Dravet. As linhas de tratamento são resumidas na tabela a seguir

Tabela 2: Opções terapêuticas

Estratégia	Tratamento
Primeira linha	Ácido valpróico e clobazam
Segunda linha	Adição de Stiripentol, topiramato e dieta cetogênica
Terceira linha	Adição de clonazepam, levetiracetam, Zonisamide, Ethosuximide, Fenobarbital ou Vagus Nerve Stimulation (VNS)

Fonte: adaptada de(Anwar et al, 2019)

Todas as crianças com diagnóstico de síndrome de Drevet devem ter um protocolo de emergência personalizado mantido pelos pais para o manejo de convulsões, devendo ser tratadas imediatamente com medicamentos de resgate em casos de histórico de convulsões prolongadas (Cardenal-Muñoz et

al, 2021). Se a situação persistir na sala de emergência, além de um eletroencefalograma contínuo, uma ressonância magnética (MRI) deve ser realizada o mais rápido possível para detectar imagens anormais e sinais de edema cerebral, seguida pela administração de um tratamento antiedema e investigações etiológicas (Dravet, 2021)

Também é importante oferecer uma abordagem abrangente com uma equipe multidisciplinar que inclua neuropediatria, psicologia e programas de reabilitação para melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família (Vargas et al., 2022).

O prognóstico em relação a síndrome de Dravet é variável. Pacientes com essa doença apresentam uma taxa de mortalidade aumentada na infância, porém alguns sobrevivem até a idade adulta, sendo a morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP) e o estado epilético as causas mais comuns de óbito nesse grupo (Anwar et al, 2019). O tratamento oferece poucas esperanças e raramente resulta em um controle eficaz e prolongado das crises (Liberalesso, 2018).

CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente relato de caso apresenta uma paciente de 5 anos e 2 meses de idade diagnosticada com Síndrome de Dravet abordou aspectos típicos dessa doença. A Síndrome de Dravet é uma doença rara que se manifesta principalmente nos primeiros anos de vida, caracterizada por atividade epilética, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e anormalidades no comportamento. O caso demonstrou a complexidade e gravidade dos sintomas associados a essa síndrome, incluindo crises epiléticas refratárias ao tratamento e impacto no desenvolvimento neurológico.

O relato ressaltou a importância da identificação precoce e do manejo multidisciplinar, envolvendo especialistas como neuropediatras, psicólogos e programas de reabilitação, para melhorar a qualidade de vida do paciente e sua família. A abordagem terapêutica deve ser personalizada, considerando o perfil genético e os sintomas individuais do paciente. Embora haja avanços na pesquisa de tratamentos, a Síndrome de Dravet ainda representa um desafio

p.226

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

clínico significativo, uma vez que a maioria dos pacientes não alcança um controle satisfatório das crises.

Diante das limitações do tratamento atual, são necessárias estratégias inovadoras, como terapias genéticas e novos medicamentos, para proporcionar melhores resultados clínicos e qualidade de vida aos pacientes afetados. O prognóstico varia, e embora haja uma taxa aumentada de mortalidade na infância, alguns pacientes conseguem sobreviver até a idade adulta. No entanto, a Síndrome de Dravet continua a representar um desafio para médicos e pesquisadores, ressaltando a importância contínua da pesquisa e do desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para essa condição debilitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumathurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 2019 Jun 26;11(6):e5006. doi: 10.7759/cureus.5006. PMID: 31497436; PMCID: PMC6713249.

Castillo, M. P. D., Morena, J. C. d. I., Martínez, P., & Portilla, L. R. V. (2014). Síndrome de dravet. *Revista Clínica De Medicina De Familia*, 7(2), 134-136. <https://doi.org/10.4321/s1699-695x2014000200008>

Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1327–1332.

Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540584; PMCID: PMC5890607.

Gonsales, M. C., Montenegro, M. A., Soler, C. V., Coan, A. C., Guerreiro, M. M., & Lopes-Cendes, I.. (2015). Recent developments in the genetics of childhood epileptic encephalopathies: impact in clinical practice. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 73(11), 946–958. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150122>

p.227

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

Guerrero, María Cielo Duran; Palacios, Juan Carlos Pozo. Tratamientos empleados para el síndrome de Dravet. *Vive Rev. Salud, La Paz*, v. 6, n. 16, p. 172-182, abr. 2023. Disponible en http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-32432023000100172&lng=es&nrm=iso. accedido en 28 agosto 2023. Epub 14-Feb-2023. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.216>.

Hernandez CC, Tian X, Hu N, Shen W, Catron MA, Yang Y, Chen J, Jiang Y, Zhang Y, Macdonald RL. Dravet syndrome-associated mutations in GABRA1, GABRB2 and GABRG2 define the genetic landscape of defects of GABAA receptors. *Brain Commun.* 2021 Mar 11;3(2):fcab033. doi: 10.1093/braincomms/fcab033. Erratum in: *Brain Commun.* 2022 Jun 24;4(3):fcac156. PMID: 34095830; PMCID: PMC8176149.

Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, Miller I, Nichol K, Park Y, Segal E, Seltzer L, Szaflarski JP, Thiele EA, Weinstock A; CBD EAP study group. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019 Aug;154:13-20. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015. Epub 2019 Mar 25. PMID: 31022635.

Liberalesso, P. B. N. (2018). Síndromes epilépticas na infância. Uma abordagem prática. *Residência Pediátrica*, 8(supl 1), 56-63.

Myer, K. A. (2023). SCN1A as a therapeutic target for Dravet syndrome. Pages 459-467. *Brain Sci.* 2021 Jun 16;11(6):792. doi: 10.3390/brainsci11060792.

Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs.* 2022 Mar;36(3):217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35156171; PMCID: PMC8927048.

Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015 Aug;56(8):1185-97. doi: 10.1111/epi.13057. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122601.

p.228

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet.

Cadernos de InterPesquisas, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>

Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017 Mar;68:18-34.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28284397.

p.229

COTTA, A.B.; MARQUES, T.N.. A. Relato de caso de paciente de 5 anos e 2 meses com síndrome de Dravet. *Cadernos de InterPesquisas*, Curitiba, v.1, p.219-229, 2023. DOI: <https://10.5281/zenodo.8331507>