



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

VERONIKA BENYSKOVA

***SÍNDROME DE LANDAU-KLEFFNER -
EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO
TERCIÁRIO***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. CRISTINA DUARTE PEREIRA
PROF. GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA**

2/2016

Resumo

A síndrome de Landau-Kleffner, uma variante clínica do estado epilético elétrico durante o sono, é uma entidade clínico-eletroencefalográfica caracterizada por epilepsia com alterações paroxísticas no eletroencefalograma e perturbação da linguagem e do comportamento.

Objectivos: Descreve o caso clínico de uma criança com o diagnóstico da Síndrome de Landau-Kleffner focando particularmente em aspetos clínicos e eletroencefalográficos, bem como a orientação terapêutica, concluindo acerca das particularidades do caso clínico relatado comparativamente com os dados das fontes bibliográficas utilizadas.

Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo. Foram usados os dados de uma criança do sexo masculino atualmente com 8 anos de idade com o diagnóstico da Síndrome de Landau-Kleffner seguido nas consultas de Epilepsia e Neuropediatria do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Resultados e conclusão: O presente estudo revelou que o caso avaliado apresenta alterações de linguagem, crises epiléticas e alterações cognitivas e comportamentais que correspondem às características da Síndrome de Landau-Kleffner descritas na bibliografia. A distinção deste caso dos outros descritos na literatura é a presença de um atraso global de desenvolvimento psicomotor prévio, atípico nos doentes com a Síndrome de Landau-Kleffner.

Palavras-chave: afasia adquirida, epilepsia, infância, Síndrome de Landau-Kleffner.

Introdução

A síndrome da Landau-Kleffner é um quadro clínico raro de etiologia desconhecida que se caracteriza por afasia adquirida, epilepsia, regressão cognitiva e perturbação do comportamento, sendo as últimas duas condições associadas ao início mais precoce da síndrome e à sua maior duração. Esta síndrome pertence ao grupo de encefalopatias epiléticas segundo a classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE)^{1, 2}. Surge geralmente de forma progressiva em crianças com idades compreendidas entre os 3 e os 7 anos de idade com desenvolvimento psicomotor prévio normal, sendo mais comum no sexo masculino.³

Em metade dos casos, a perturbação da linguagem é a primeira manifestação da doença sendo a principal causa de limitação significativa da qualidade de vida. As crises epiléticas, presentes em cerca de 80% dos casos, incluem sobretudo ausências atípicas, crises parciais complexas, convulsões tónico-clónicas generalizadas ou crises mioclónicas. Os fenómenos críticos são geralmente bem controlados com fármacos antiepiléticos.⁴

O diagnóstico é baseado nas alterações clínicas e eletroencefalográficas.⁵ O eletroencefalograma revela a presença do padrão de ponta-onda contínua do sono caracterizando-se por alterações paroxísticas focais frequentemente temporo-rolândicas que ocorrem predominantemente durante o sono.^{6, 7} Os estudos de genética molecular revelam a possibilidade de associação da síndrome com mutações heterozigóticas do gene *Glutamate Receptor Ionotropic N-Methyl-D-Aspartate 2A (GRIN2A)*, localizado no braço curto do cromossoma 16, na região 13.2, presentes em 9-20% dos casos.^{8, 9}

O prognóstico é variável, tornando-se mais grave quando o início da afasia surge antes dos quatro anos da idade, duração da afasia superior a um ano e se assiste a ausência de flutuações nas alterações eletroencefalográficas. As crises epiléticas e as anomalias do

eletroencefalograma tendem a desaparecer por volta dos dezasseis anos de idade permanecendo contudo sequelas comportamentais e défices de linguagem expressiva, na maioria dos casos.^{4, 10}

O tratamento farmacológico não é específico e inclui a administração de corticosteróides, imunoglobulinas, hormona adrenocorticotrófica e antiepiléticos como o valproato de sódio ou clobazam com controlo especialmente na frequência das crises. Nalguns casos recomenda-se a dieta cetogénica.^{1, 10} O tratamento cirúrgico através da transeção subpial múltipla não é considerado o tratamento de eleição por apresentar bons resultados apenas no controlo das crises epiléticas, mas não na recuperação da linguagem e nem nas alterações comportamentais e pelo fato de que os sintomas serem, na maioria dos casos, bem controlados com tratamento farmacológico.^{11, 12, 13, 14}

Não obstante ao facto de a Síndrome de Landau-Kleffner ser uma entidade rara, a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para obtenção de rápidas e duradouras respostas clínica e eletroencefalográfica, visto que o prognóstico está estreitamente relacionado com a duração da síndrome epilética.¹¹ O estudo tem como objetivo principal sumarizar e sistematizar os dados clínicos e eletroencefalográficos de um caso com Síndrome de Landau- Kleffner e comparar as suas características com as dos casos relatados na literatura. O interesse deste caso reside particularmente na associação da Síndrome de Landau-Kleffner com a presença de atraso global de desenvolvimento psicomotor prévio ao aparecimento da síndrome epilética.

Recolha de dados

Procedeu-se à análise retrospectiva do processo clínico eletrónico de uma criança de 8 anos do sexo masculino com diagnóstico da Síndrome de Landau-Kleffner seguido nas

consultas de Epilepsia e Neuropediatria do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra desde Maio de 2013.

Foi realizada a colheita dos seguintes dados: antecedentes perinatais (duração de gravidez, tipo de parto, intercorrências, somatometria, rastreio metabólico neonatal), aquisições de neurodesenvolvimento (sentar-se sem apoio, marcha autónoma, primeiras palavras com significado), idade e motivo da primeira consulta de Epilepsia e de Neuropediatria do Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram colhidos dados de exame físico (estado geral, somatometria, palpação abdominal, inspeção dos órgãos genitais, exame neurológico), da avaliação de neurodesenvolvimento¹⁵, escala de desenvolvimento mental de *Ruth Griffiths*¹⁶ e da análise do comportamento adaptativo pela Escala de Comportamento Adaptativo *Vineland*¹⁷. Reviu-se a história familiar, terapêutica instituída e evolução clínica, que incluiu avaliação neurológica, do desenvolvimento e do comportamento.

Para este estudo foram disponibilizados os resultados de exames complementares: análises sanguíneas (hemograma, glicose, ureia, creatinina, ácido úrico, ionograma completo, transaminases, ficha lipídica, desidrogenase láctica, amónia, lactato, estudo de função tiroideia), de urina (cromatografia de ácidos orgânicos na urina, o estudo de metabolismo do ácido guanidino acético (GAA) e creatina) e de líquido cefalorraquídeo (citoquímico com glicorraquia, cromatografia de aminoácidos, pesquisa de anticorpos anti-*N-Methyl D-aspartate* e dos anticorpos *voltage-gated potassium channel*) exame citogenético (cariotipo de alta resolução de linfócitos do sangue periférico), estudo molecular da síndrome do X-frágil, estudo molecular do gene *GRIN2A*, vídeo-eletroencefalograma com sono, neuroimagem (ressonância magnética crânio-encefálica) e exames de Medicina Nuclear (tomografia por emissão de positrões).

Resultados

Caso clínico

Criança de 8 anos de idade, do sexo masculino, raça caucasiana, portuguesa, natural da Região Centro, sem antecedentes familiares relevantes e sem consanguinidade parental.

A gestação foi vigiada, com 39 semanas de duração, sem intercorrências. Nasceu de um parto distócico por cesariana por apresentação pélvica com índice de Apgar ao primeiro minuto de 9, ao quinto e décimos minutos de 10, com peso à nascença de 3820 g (percentil 50-85), comprimento de 50 cm (percentil 50) e perímetro cefálico de 36,5 cm (percentil 85-97), segundo as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde.¹⁸ Fez rastreio metabólico neonatal que foi normal. O período neonatal decorreu sem intercorrências, com o crescimento e neurodesenvolvimento inicialmente normais, sem défice nas aquisições psicomotoras chave durante o primeiro ano (sentou-se sem apoio aos seis meses, adquiriu marcha independente e primeiras palavras com significado aos doze meses). Frequentou infantário desde os seis meses.

Posteriormente foram detetadas anomalias do comportamento (agitação e birras frequentes) e da linguagem que se manifestaram mais claramente depois dos dois anos e meio de idade apresentando-se frequentemente irritado. Estas alterações motivaram a referência a uma consulta de Desenvolvimento no Centro de Desenvolvimento do Hospital Pediátrico de Coimbra aos 4 anos e 2 meses. Nesta consulta foi submetido a uma avaliação do desenvolvimento psicomotor global com a escala de *Growing Skills II*¹⁵ que identificou perfil global de 36 meses (locomoção ao nível de 30 meses, linguagem, interação social e cognição ao nível de 36 meses, autonomia e visão ao nível de 48 meses) compatível com um atraso psicomotor global. Do exame objetivo destacava-se a linguagem quase impercetível por omissões de sílabas, e o facto de ser uma criança macrossómica com peso acima do percentil

97 e estatura no percentil 97. Foi referenciado para o Sistema Nacional de Intervenção Precoce.

A reavaliação seis meses depois (4 anos e 9 meses) demonstrou evolução em todas as áreas de desenvolvimento, exceto na fala e linguagem, continuando a apresentar atraso global de desenvolvimento psicomotor. A investigação laboratorial a que foi submetido: hemograma, bioquímica - função hepática e renal, glicose, lactato, amônia, ácido úrico, ficha lipídica, ionograma completo entre outros, não revelaram alterações. A cromatografia de ácidos orgânicos na urina, e o estudo de metabolismo do ácido guanidino acético (GAA) e creatina não apresentaram anomalias. O exame citogenético não mostrou alterações estruturais cromossômicas e foi excluída a Síndrome de X-frágil.

Aos 5 anos de idade surgiu a primeira crise caracterizada por convulsão tônico-clônica generalizada, sendo referenciado para consulta de epilepsia. Ao exame objetivo apresentava-se agitado e não cumpria ordens verbais simples, permanecia acima do percentil 97 do peso e no percentil 97 de estatura, sem dismorfismos. Não apresentava hepatoesplenomegália e os genitais externos eram normais. O exame neurológico não revelou alterações dos pares cranianos, força ou tônus muscular, os reflexos osteotendinosos eram simétricos e a marcha era autônoma sem ataxia. Realizou vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) que evidenciou um traçado desorganizado com atividade paroxística contínua nas áreas cerebrais temporo-posteriores de predomínio esquerdo, sugerindo encefalopatia grave com atividade paroxística focal tendo iniciado terapêutica antiepilética com valproato de sódio. Efetuou ressonância magnética crânio-encefálica que revelou um quisto de fissura coroideia à direita. A cromatografia dos aminoácidos plasmáticos não revelou alterações com significado clínico. Continuou a apresentar crises descritas como paragem de atividade com mioclonias palpebrais, queda da cabeça e tronco, sem perda de consciência, por vezes com sonolência pós-crítica. Não voltou a repetir crises tônico-clônicas generalizadas.

Aos 5 anos e 7 meses, ocorreu um agravamento do estado clínico com aumento do número de crises para 3 a 4 crises por dia com as características já descritas. Introduziu-se o clobazam obtendo-se controlo das crises. Ao exame objetivo continuava a apresentar a agitação e incapacidade de cumprir ordens simples. Iniciou intervenção de terapia da fala, terapia ocupacional e fisioterapia uma vez por semana.

Permaneceu sem crises por um período de 3 meses a que se seguiu um agravamento da sua frequência caracterizando-se por episódios de paragens de atividade, movimentos de mastigação e mioclonias palpebrais com cerca de 3 minutos de duração. Nessa altura a repetição do vídeo-EEG revelou uma atividade paroxística intercrítica na região centro-temporo-parietal esquerda com surtos contínuos de ponta onda e ondas abruptas hiperssíncronas que apresentavam características de ponta-onda contínua do sono (POCS) e crise de queda da cabeça e movimentos tónicos dos membros. Nesta sequência instituiu-se dieta cetogénica que foi abandonada após 2 meses por incapacidade de cumprimento da dieta.

Aos 6 anos evoluiu para um quadro de agnosia verbal associando disfagia para líquidos, agravamento das alterações do comportamento (teimosia, ansiedade) e sonolência. Foi associado levetiracetam à terapêutica existente. O vídeo-EEG continuava a revelar descargas paroxísticas generalizadas muito frequentes configurando em ocasiões traçado de POCS. O vídeo-EEG ictal sugeriu início focal centrottemporal esquerdo. A tomografia por emissão de positrões (PET) cerebral com fluorodesoxiglicose demonstrou ligeiro hipometabolismo do lobo temporal esquerdo, sobretudo a nível temporal inferior. O exame do plasma e líquido cefalorraquídeo não detetou alterações nomeadamente presença dos anticorpos anti- *N-methyl D-aspartate* (NMDAR) nem dos anticorpos *voltage-gated potassium channel* (VGKC). Foi proposto o diagnóstico da Síndrome de Landau-Kleffner. Foi decidido associar prednisolona oral na dose de 1,5mg/kg/dia à terapêutica existente que resultou em desaparecimento das crises.

Aos 7 anos e 1 mês foi avaliado o desenvolvimento do doente com Escala de *Vineland*¹⁷ (Escala de Comportamento Adaptativo) que identificou um desenvolvimento globalmente abaixo do esperado para a sua idade cronológica – Comportamento Adaptativo Composto global de 2 anos e 6 meses. O pior resultado obtido foi na área de comunicação onde a criança apresentou um nível adaptativo baixo (1 ano e 6 meses) e na área da autonomia (3 anos e 5 meses). Ao nível da socialização apresentou um melhor desempenho em comparação com os restantes, no entanto, o seu nível também era baixo. Nesta altura, o desenvolvimento da linguagem expressiva correspondia ao nível de 1 ano e 11 meses e a compreensão verbal era de 4 anos.

Aos 7 anos e 8 meses manteve-se a melhoria gradual e global do estado geral, principalmente da linguagem e comportamento com diminuição de agitação e da irritabilidade. O doente permaneceu sem crises continuando medicação antiepilética com valproato de sódio e clobazam, terapia de fala, terapia ocupacional e fisioterapia. O estudo molecular *array-comparative genomic hybridization* (A-CGH) não evidenciou variação do número de cópias (CNVs). O estudo molecular do gene *GRIN2A* foi negativo.

Aos 8 anos, a criança apresentava-se sem crises epiléticas e sem défices neurológicos, estava atenta, colaborante e não irritada. Fazia frases simples e compreendia tudo. Frequentava Sala Multideficiência na área de residência. A reavaliação com a Escala de Desenvolvimento da Linguagem de *Reynell*¹⁹ na consulta de terapia de fala demonstrou melhoria em termos de linguagem expressiva que correspondeu ao nível de 3 anos e de compreensão verbal que era equivalente ao nível de 4 anos e 11 meses. A avaliação formal do desenvolvimento com a Escala de Desenvolvimento Mental de *Ruth Griffiths*¹⁶ revelou quociente de desenvolvimento de 59 (idade mental de 4 anos e 9 meses) com raciocínio prático, audição e linguagem equivalente à idade de 4 anos. A Escala de Comportamento Adaptativo de *Vineland II*¹⁷ mostrou que o comportamento adaptativo composto da criança

corresponde à idade de 4 anos e 5 meses com comunicação equivalente à idade de 3 anos e 4 meses.

Discussão

A descrição da Síndrome Landau-Kleffner na literatura apresenta como principais características da síndrome: idade de início entre os 3 e os 7 anos, mais frequente no sexo masculino, desenvolvimento psicomotor prévio normal, características clínicas como afasia adquirida e epilepsia, anomalias paroxísticas eletroencefalográficas especialmente durante o sono e alterações do comportamento.^{20, 21}

O diagnóstico da Síndrome de Landau-Kleffner do nosso doente foi proposto aos 6 anos e 3 meses da idade. Ao contrário dos dados bibliográficos, o desenvolvimento psicomotor prévio da criança não era adequado para a idade, apresentando anomalias do comportamento e da linguagem sobretudo desde os dois anos e meio da idade, sendo posteriormente diagnosticado com um atraso global de desenvolvimento psicomotor aos 4 anos e 2 meses.

A agnosia verbal auditiva ou afasia na Síndrome de Landau-Kleffner evolui abruptamente ou num padrão progressivo manifestando-se inicialmente por défice da linguagem compreensiva com posterior deterioração da linguagem expressiva. Na idade adulta pode ocorrer recuperação completa ou parcial da afasia, sendo a recuperação parcial mais comum, deixando sequelas que predominam ao nível da linguagem de grau variável.^{5, 10,}

²² Nesta criança foi detetado um atraso de linguagem aos 2 anos e meio de idade com posterior agravamento gradual, apresentando alterações a nível da compreensão aos 5 anos (não compreendia ordens simples) com evolução para afasia total aos 6 anos, com duração de 4 meses. Posteriormente recomeçou gradualmente a comunicar de forma mais eficaz, com

construção de frases simples. A reavaliação na consulta de terapia de fala aos 8 anos de idade mostrou melhoria em termos de linguagem expressiva que correspondia ao nível de 3 anos e de compreensão verbal que era equivalente ao nível de 4 anos e 11 meses.

Cerca de 80% dos casos com a Síndrome de Landau-Kleffner apresentam crises epiléticas. No entanto estas não são necessárias para o diagnóstico e geralmente desaparecem durante a adolescência. A frequência, gravidade e o tipo das crises não influenciam o prognóstico.^{5, 10, 20} Neste caso, o diagnóstico de epilepsia foi sugerido após duas crises tónico-clónico generalizadas aos 5 anos. A partir desse momento continuou a sofrer de múltiplas crises descritas como paragens de atividade com mioclonias palpebrais, movimentos de mastigação, queda da cabeça e tronco, sem perda de consciência, por vezes com sonolência pós-crítica que persistiram até aos 6 anos e 4 meses quando foi adicionada prednisolona à terapêutica previamente instituída (valproato de sódio, clobazam e levetiracetam). Desde então a criança manteve-se livre de crises epiléticas.

A Síndrome de Landau-Kleffner é na maioria das vezes acompanhada por alterações do comportamento, sendo a clínica de autismo muito comum.^{5, 22, 23} As alterações frequentemente observadas são défice de atenção, hiperatividade, agitação, agressividade e compromisso da interação social^{24, 25}, tal como foi constatado neste caso.

As alterações eletroencefalográficas estão, por definição, presentes em todos os casos da Síndrome de Landau-Kleffner. Apresentam padrão de ponta-onda contínua do sono com predomínio das alterações paroxísticas focais na região temporal ou centro-temporal, com aumento da sua frequência e intensidade durante o sono.^{6, 7, 22} O vídeo-EEG deste doente revelava atividade paroxística com características correspondentes a POCS com maior ênfase nas áreas temporo-posteriores de predomínio esquerdo, que desapareceu depois de instituição de terapêutica com o levetiracetam e a prednisolona.

Os estudos de neuroimagem como a RM crânio-encefálica habitualmente não revelam alterações patológicas. A RM volumétrica pode apresentar diminuição do volume do giro temporal superior²⁶. Outras anomalias dos lobos temporais podem ser constatadas nos estudos funcionais do cérebro. A PET cerebral pode demonstrar hipometabolismo, na fase intercrítica, ou hipermetabolismo, na fase crítica, e geralmente é bilateral ou ipsilateral à atividade paroxística.^{1, 26, 27} A ressonância magnética crânio-encefálica deste doente não revelou alterações significativas. A PET cerebral mostrou ligeiro hipometabolismo do lobo temporal esquerdo, coincidente com a atividade paroxística no vídeo-EEG o que corrobora disfunção cerebral naquela localização. Outros exames complementares de diagnóstico não detetaram alterações relevantes.

O prognóstico da Síndrome de Landau-Kleffner é variável e não existe um tratamento específico. Os objetivos gerais da terapêutica são a redução das alterações eletroencefalográficas e a reabilitação das perturbações da linguagem, comportamentais e cognitivas. A terapêutica com valproato de sódio ou clobazam tem benefícios na diminuição da frequência das crises, os corticosteroides e a hormona adrenocorticotrófica melhoram tanto a linguagem como a atividade paroxística eletroencefalográfica. Nalguns casos aconselha-se dieta cetogénica.^{27, 28} Nesta criança, a terapêutica com valproato de sódio foi introduzida depois da crise tónico-clónica generalizada, sendo associado clobazam quando ocorreu agravamento clínico com aumento da frequência das crises. Foi adicionado o levetiracetam e a prednisolona que resultou no desaparecimento das crises e melhoria eletroencefalográfica.

A Síndrome de Landau-Kleffner está, em 9-20% dos casos, associada às mutações heterozigóticas do gene *GRIN2A*, embora a ausência destas mutações não exclua o diagnóstico. O gene *GRIN2A* codifica a subunidade N-metil-D-aspartato (NMDA) do recetor ionotrópico do glutamato, cuja ativação está associada ao influxo do cálcio dentro das células pós-sinápticas e conseqüentemente à ativação de várias cascatas de sinalização de

neurotransmissão excitatória, morte neuronal e hiperexcitabilidade epilética, possuindo um papel importante na capacidade de memória e aprendizagem. Os recetores NMDA têm um papel importante na transmissão sináptica excitatória e plasticidade do sistema nervoso central.⁸ No nosso caso, o estudo molecular do gene *GRIN2A* foi negativo.

Conclusão

A Síndrome de Landau-Kleffner é uma encefalopatia epilética rara caracterizada por regressão da linguagem e alterações paroxísticas eletroencefalográficas associada ou não às crises epiléticas, regressão cognitiva e perturbação do comportamento, afetando indivíduos em idade pediátrica com desenvolvimento psicomotor prévio normal. O diagnóstico e a intervenção precoces melhoram o prognóstico, diminuindo a probabilidade de sequelas na área da linguagem e deterioração cognitiva a longo prazo. O caso relatado, apesar de manifestar a clínica habitual da síndrome depois do diagnóstico, não constitui o caso típico da Síndrome de Landau-Kleffner visto que apresentava um atraso global de desenvolvimento psicomotor prévio cuja presença podia ser explicada pela presumível existência de ponta-onda contínua do sono antes do aparecimento da afasia e antes do diagnóstico da Síndrome de Landau-Kleffner.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Dra. Cristina Duarte Pereira, pela sua orientação, apoio, disponibilidade e paciência demonstrada ao longo da realização deste trabalho.

Os meus agradecimentos à Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira, pelas suas opiniões, críticas construtivas e disponibilidade.

Agradeço também a minha família e ao meu namorado pelo apoio incondicional e encorajamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panayiotopoulos C. P., *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2010; 303-309
2. Seegmuller C., Deonna T., Dubois C. M., Valenti-Hirsch M. P., Hirsch E., Metz-Lutz M. N., Martin A., Roulet-Perez E., *Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep*. *Epilepsia*. 2012; 53: 1067-1076
3. Tuchman R., *CSWS – related autistic regression versus autistic regression without CSWS*. *Epilepsia*. 2009; 50: 18-20
4. Hughes J. R., *A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep*. *Epilepsy and behaviour*. 2011; 20: 247-253
5. Ribeiro K. M. N., Assumpção F. B., Valente K. D. R., *Síndrome de Landau-Kleffner e Regressão Autística, A importância do diagnóstico diferencial*. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2002; 835-839
6. Loddenkemper T., Fernandez I. S., Peters J. M., *Continuous Spike and Waves During Sleep and Electrical Status Epilepticus in Sleep*. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011; 28: 1-11
7. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Guistina E. D., Rubboli G., *Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “The Penelope syndrome”*. *Epilepsia*. 2009; 50: 4-8

8. *GRIN2A gene (Protein Coding)*. Acedido em 26 de Janeiro de 2016, em: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GRIN2A>
9. Helbig I. (2013), *GRIN2A encephalopathy, epilepsy-aphasia and rolandic spikes*. Acedido em 26 de Janeiro de 2016, em: <http://epilepsygenetics.net/2013/08/13/grin2a-encephalopathy-epilepsy-aphasia-and-rolandic-spikes/>
10. Palaré M. J., Levy Gomes A., *Síndrome de Landau-Kleffner e Epilepsia de Ausências uma Associação Rara*. Acta Pediatr. Port. 2004; N° 2, Vol. 35: 135-138
11. Morrell F., Whisler W. W., Smith M. C., Hoepfner T. J., Toledo-Morrell L., Pierre-Louis S. J. C., *Landau-Kleffner syndrome, Treatment with subpial intracortical transection*. Brain. 1995; 118: 1529-1546
12. Cross J. H., Neville B. G. R., *The surgical treatment of Landau-Kleffner syndrome*. Epilepsia. 2009; 50: 63-67
13. Irwin K., Birch V., Lees J., Polkey C., Alarcon G., Binnie C., Smedley M., Baird G., Robinson R. O., *Multiple Subpial Transection in Landau-Kleffner Syndrome*. Dev. Med. Child Neurology, 2001; 248-252
14. McTague A., Cross J. H., *Treatment of Epileptic Encephalopathies*. CNS Drugs, 2013; 175-184
15. Bellman M., Lingam S., Aukett A., *Schedule of Growing Skills*. 2nd edition London: Nelson Publishing Company; 1996
16. Luiz D. M., Barnard A., Knoesen M.P., Kotras N., Horrocks S., McAlinden P., Challis D., *Escala de Desenvolvimento Mental de Griffiths – Extensão Revista (Revisão de 2006) dos 2 aos 8 anos. Manual de Administração*. Lisboa; 2007
17. Sparrow S., Balla D., Cicchetti D., *Vineland Adaptive Behaviour Scales: Interview Edition*, Survey form: American Guidance Service; 1984

18. *The WHO Child Growth Standards*. Acedido em 18 de Fevereiro de 2016, em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
19. *New Reynell Developmental Language Scales*. Acedido em 18 de Março de 2016, em: <http://reynell.gl-assessment.co.uk/>
20. Downes M., Greenaway R., Clark M., Cross J. H., Jolleff N., Harkness W., Kaliakatsos M., Boys S., White S., Neville B. G. R., *Outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression*. *Epilepsia*. 2015; 1-7
21. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2015). *NINDS Landau-Kleffner Syndrome Information Page*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/landaukleffnersyndrome/landaukleffnersyndrome.htm>
22. Neiman E. S. (2015), *Acquired Epileptic Aphasia*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: <http://emedicine.medscape.com/article/1176568-overview>
23. Kniffin C. L. (2015), *Focal Epilepsy with Speech Disorder and with or without Mental Retardation*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: <http://www.omim.org/entry/245570>
24. Mantovani J. F. (2015), *Landau Kleffner Syndrome*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: <http://rarediseases.org/rare-diseases/landau-kleffner-syndrome/>
25. Edelson S. M. (2013), *Landau-Kleffner Syndrome*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: http://www.autism.com/pro_research_landau_kleffner
26. Neiman E. S., Seyffert M., Kao M. (2015), *Acquired Epileptic Aphasia*. Acedido em 17 de Março de 2016, em: <http://emedicine.medscape.com/article/1176568-workup#c8>

27. Loddenkemper T., Sánchez Fernández I. (2014), *Landau-Kleffner syndrome*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=98818
28. Holmes G. L., Fischer R. S. (2013), *Landau-Kleffner Syndrome*. Acedido em 10 de Janeiro de 2016, em: <http://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/landau-kleffner-syndrome>