

Hipersónia Recorrente numa Criança de 2 Anos. Sucesso Terapêutico com Vitamina B₁₂

MAFALDA OLIVEIRA, TERESA TASSO, FILOMENA EUSÉBIO, ANA GASPAR, AGUINALDO CABRAL, TERESA PAIVA *

Unidade de Doença Metabólicas
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria, Lisboa

Resumo

Os autores apresentam um caso grave de hipersónia recorrente de tipo monossintomático numa criança de 2 anos de idade que desde os 6 meses de vida tinha episódios frequentes de sonolência que duravam de várias horas a alguns dias. Fazem referência à extensa investigação realizada até ao diagnóstico definitivo e à dificuldade encontrada para controlar os sintomas com recurso aos fármacos habitualmente usados neste tipo de patologias. Por fim, com base na literatura mais recente, foi iniciada terapêutica com vitamina B₁₂ (cianocobalamina) na dose de 1 mg/dia, per os, com resultados surpreendentes. A última crise de sonolência prolongada ocorreu 5 dias após o início do tratamento. À data desta publicação, passados três anos desde o início da terapêutica, a criança continua assintomática.

Palavras-Chave: Hipersónia recorrente; Criança; Vitamina B₁₂; Cianocobalamina.

Summary

Recurrent Hypersomnia in a 2-Year-Old. Therapeutic Success with Vitamin B₁₂

The authors report a severe case of monossymptomatic recurrent hypersomnia in a 2-year-old girl who had frequent episodes of somnolence lasting from several hours to a few days since her 6 months of life. They refer the extensive investigation that preceded the final diagnosis and the difficulties found in controlling the symptoms with the drugs most frequently used in these diseases. Finally, based on recent literature reports, vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) 1 mg per day orally was tried with surprising results. The last episode of prolonged somnolence occurred 5 days after the beginning of treatment. Until the present day, more than 3 years

after vitamin B₁₂ has been started, the child remains completely asymptomatic.

Key-Words: Recurrent hypersomnia; Child; Vitamin B₁₂; Cyanocobalamin.

Introdução

A hipersónia recorrente é uma doença rara de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios de sonolência prolongada que ocorrem com semanas a meses de intervalo, de uma forma não previsível e tipicamente irregular. De acordo com a Classificação Internacional das Doenças do Sono: Manual de Código e Diagnóstico é do tipo monossintomático quando se manifesta apenas como episódios recorrentes de hipersonolência. Se se associa a um apetite voraz e compulsivo ou a hipersexualidade denomina-se hipersónia recorrente do tipo Kleine-Levin⁽¹⁾. Este é o tipo mais conhecido, remontando à década de 40 o uso pela primeira vez⁽²⁾ do termo Síndrome de Kleine-Levin, nome dos autores que descreveram os primeiros casos clínicos no início do século 20^(3, 4, 5). De prevalência desconhecida, a doença manifesta-se geralmente no início da adolescência havendo relatos de casos na idade adulta⁽⁶⁾. É descrita habitualmente como uma doença «benigna» e auto-limitada com tendência para uma gradual diminuição da duração, frequência e gravidade dos episódios ao longo de anos^(7, 8), embora haja falta de estudos de follow-up a longo prazo.

Desde as primeiras descrições da doença até à actualidade ainda não foi descrito um tratamento considerado eficaz no controle de sintomatologia. Esta pode ser incompatível com uma vida normal dada a duração prolongada dos períodos de sonolência e a sua imprevisibilidade. Mais recentemente têm surgido relatos promissores referindo o uso da vitamina B₁₂ no tratamento desta e de outras patologias do sono⁽⁹⁻¹⁴⁾.

Correspondência: Mafalda Oliveira
Av. Sacadura Cabral, 27 - 1.º Dto.
1000 Lisboa

* Centro de Estudos Egas Moniz, Laboratório de Electroencefalografia, Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.
Aceite para publicação em 20/09/2000.
Entregue para publicação em 05/09/2000.

Descreve-se um caso grave de hipersônia recorrente do tipo monossintomático numa criança de 26 meses de idade que apresentava crises de sonolência muito prolongada desde os seis meses de vida. Trata-se aparentemente do primeiro caso descrito da doença numa idade tão jovem. Discute-se o sucesso terapêutico obtido com a administração oral de vitamina B₁₂ na forma de cianocobalamina.

Caso Clínico

CJGC, do sexo feminino, raça branca, foi referenciada à Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria em Fevereiro de 1997, com 26 meses de idade, para investigação de episódios recorrentes de sonolência prolongada que ocorriam desde os seis meses de vida.

É a sexta filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Nos antecedentes familiares encontrou-se apenas epilepsia não complicada em um dos irmãos. A gestação foi vigiada e decorreu sem incidentes. O parto ocorreu espontaneamente às 37 semanas, tendo nascido com uma somatometria adequada à idade de gestação, sem problemas no período neonatal e com uma boa evolução estatura-ponderal e psico-motora até aos 6 meses de idade.

A partir desta data eram referidos episódios recorrentes de início súbito de irritabilidade, hipotonia generalizada e um estado de sonolência intercalado por períodos de sono profundo, com uma duração variável de um dia a uma semana e com intervalos livres variáveis. Por vezes estes episódios eram acompanhados ou precipitados por febre ou vômitos, sendo relatada uma má evolução ponderal desde então. Fora dos períodos de crise era uma criança aparentemente normal.

Aos 26 meses quando foi referenciada à nossa Unidade tinha tido múltiplos internamentos hospitalares anteriores, tendo sido realizada uma extensa investigação laboratorial na tentativa de encontrar a causa do seu quadro clínico. Todos os exames realizados tinham sido negativos ou apresentavam resultados que não justificavam a sintomatologia.

Era uma criança sociável, com um fenotipo incaracterístico, com um peso entre o percentil 5 e o percentil 10 e um comprimento entre o percentil 10 e o percentil 25. A restante observação, incluindo o exame neurológico, eram inteiramente normais.

No terceiro dia de internamento presenciámos o primeiro episódio de sonolência que se iniciou subitamente com hipotonia generalizada, de que resultou uma queda, seguida de um estado de sono profundo intercalado por períodos de choro gritante, sonolência e grande irritabi-

lidade, sobretudo quando estimulada. Apresentava hiper-sudorese intensa, pele fria e pálida. Esta crise manteve-se por 42 horas ao longo das quais tivemos alguma dificuldade em alimentar a criança. Por vezes colaborava na ingestão oral, embora mantendo um estado de sonolência marcada, enquanto noutras ocasiões se tornou necessário o recurso à alimentação entérica. Ocasionalmente ocorreram vômitos alimentares após as refeições. Estes problemas mantiveram-se nas crises que se seguiram.

Ao longo dos sete meses em que permaneceu internada na nossa Unidade ocorreram múltiplas crises com características semelhantes, em média três por mês, por vezes com movimentos distônicos e de mastigação e sem causa desencadeante aparente. As crises sucederam a intervalos irregulares com uma duração variável, entre 45 minutos e 57 horas, dezasseis das quais com duração superior a 18 horas. Durante estes episódios, para além da sonolência e irritabilidade o exame neurológico não tinha outras alterações. Nos períodos intercríticos era uma criança perfeitamente normal, por vezes hiper-cinética.

A investigação laboratorial foi conduzida de forma a comprovar uma provável patologia do sono e, paralelamente, a excluir de forma sistematizada todas as outras causas possíveis de hipersonolência (Quadro I). Foram eliminadas causas infecciosas do SNC, neurológicas, metabólicas, cardíacas, endócrinas, gastroenterológicas e tóxicas. A monitorização da saturação percutânea de O₂ durante o sono ajudou a excluir a ocorrência de apneias do sono (Figura 1).

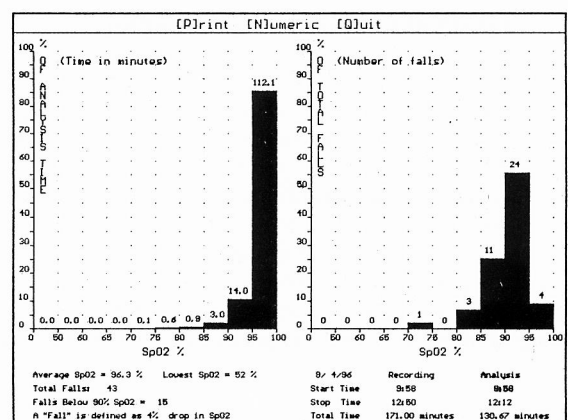


FIG. 1 – Monitorização contínua da saturação percutânea de O₂ durante o sono nocturno. Não se observaram apneias de sono.

QUADRO I
Investigação laboratorial realizada

Hemograma completo
Glicemia
Gasimetria arterial
Urina Tipo II e sedimento urinário
Doseamento de T3, T4 e TSH (s)
Estudo da função renal glomerular (s)
Estudo da função hepática (s)
Biópsia hepática
Rastreio de tóxicos (s) (u)
Doseamentos de vitamina B ₁₂ e folatos (s)
Amoniemia (s)
Doseamento de carnitina livre e total (s)
Doseamento de lactato e piruvato (s) (LCR)
Cromatografia de aminoácidos (s) (u)
Cromatografia e doseamento de ácidos orgânicos (u)
Doseamento de neurotransmissores (s) (u)
Doseamentos de arilsulfatase A, β-galactosidase, esfingomielinase, galactocerebrosidase, hexosaminidase A e B, biotinidase e arginase (s)
Estudo de porfirias
Doseamento de homocisteína (s) (u), purinas e pirimidinas (u)
Cariótipo
ECG, ecocardiograma, monitorização cardíaca de 24 horas (Holter)
Monitorização EEG-vídeo
Estudo polisonográfico
TAC e IRM cerebral
Serologias para vírus causadores de encefalite (s)

Legenda: (s) sérico; (u) urinário; (LCR) no líquido céfalo-raquidiano; ECG – electrocardiograma; EEG – electroencefalograma; TAC – tomografia axial computadorizada; IRM – imagens de ressonância magnética.

O estudo do sono incluiu 3 tipos de registos: registos de sono diurno e nocturno, actigrafia e monitorização EEG-vídeo em períodos críticos e intercríticos. Nos registos de sono diurno em período intercrítico observaram-se períodos de fase I a IV com características normais e sono REM (Rapid Eye Movements – sono com movimentos oculares rápidos), com diminuição das latências. O sono Rem caracterizou-se por uma diminuição súbita da amplitude com movimentos oculares e activações fásicas. Não houve SOREM (início de sono em REM). A actigrafia registou períodos de grande inactividade durante crises de sonolência diurna e alternância normal de actividade-reposo sincronizada com tempo real em períodos intercríticos (Figura 2). Os EEGs efectuados durante crises de sonolência mostraram actividade lenta com ritmos delta de baixa voltagem.

LABORATORIO DE EEG E NEUROFISIOLOGIA CLINICA
DRA. TERESA PAIVA
Avenida Duque de Loule 75 7 dto - Lisboa

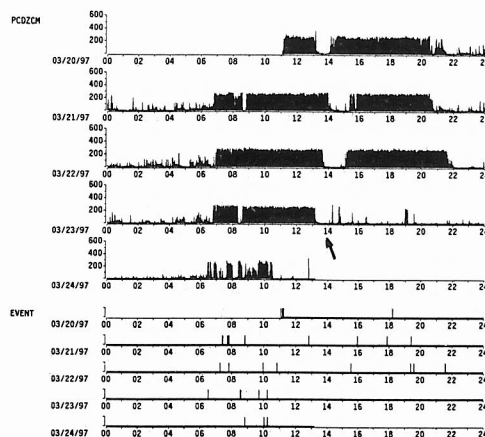


FIG. 2 – Registo actigráfico em período crítico e intercrítico (4 dias seguidos). Os números inseridos nas linhas horizontais correspondem às horas do dia. A negro estão representados os períodos em que se regista movimento, correspondendo a situações em que a criança está acordada (mais densos) ou a pequenos movimentos durante o sono. É visível o início de uma crise de sonolência diurna cerca das 13 horas de 23/03/97, que se prolongou para além de 48 horas (não visível neste gráfico). A actigrafia registou períodos de grande inactividade durante crises de sonolência diurna e alternância normal de actividade-reposo sincronizada com tempo real em períodos intercríticos.

Estes resultados consolidaram o diagnóstico de uma forma grave de hipersônia recorrente de tipo monossintomático, de acordo com a Classificação Internacional das Doenças do Sono: Manual de Código e Diagnóstico⁽¹⁾.

Ao longo do internamento não observámos qualquer modificação na frequência ou duração média dos episódios de sonolência com o uso de anticonvulsivantes, tranquilizantes, antidepressivos, psicoestimulantes (carbamazepina, diazepam, L-5-hidroxitriptofano), piridoxina ou carnitina. Por fim, em Agosto de 1997, com base na literatura mais recente decidimos experimentar a vitamina B₁₂ na forma de cianocobalamina (na dose de 1 mg/dia), única forma disponível para administração oral no nosso país. Os níveis séricos de vitamina B₁₂ da paciente encontravam-se dentro dos valores normais para a idade antes do início do tratamento.

A criança teve uma última crise de sonolência, com a duração de 21 horas, 5 dias após o início do tratamento. Até à data desta publicação a criança mantém-se assintomática, com um desenvolvimento psicomotor adequado. Ainda não conseguimos obter a colaboração da família para suspender a vitamina B₁₂.

Discussão

Embora as características particulares das crises de sonolência e os resultados dos diversos estudos realizados nos tenham levado a colocar desde o início como hipótese de diagnóstico mais provável uma patologia do sono, era imprescindível eliminar todas as outras causas de sonolência.

Nesta idade as doenças de sono mais prováveis eram as apneias do sono e a narcolepsia. A primeira hipótese foi eliminada pela demonstração da ausência de apneias durante os períodos de sono noturnos e diurnos, apoiada por um exame otorrinolaringológico inteiramente normal. Na narcolepsia por definição os episódios de sonolência são curtos e ocorrem quase diariamente⁽¹⁾, o que não acontecia nesta criança. Por outro lado não observamos as outras características da doença (cataplexia, paralisia do sono ou alucinações hipnagógicas) e não registamos início de sono em REM (SOREM).

Apesar dos fracos resultados referidos na literatura especializada em relação à terapêutica farmacológica habitualmente usada nesta situação^(7,8), perante a gravidade da sintomatologia tornou-se necessário intervir. Constatamos uma total ausência de resposta mensurável na frequência ou na duração dos episódios de sonolência com o uso de anticonvulsivantes, tranquilizantes, antidepressivos e psicoestimulantes.

Nos últimos anos têm vindo a ser publicados relatos de tratamento com sucesso de algumas patologias do sono com o uso da vitamina B₁₂⁽⁸⁻¹⁴⁾, inclusive na hipersônia recorrente⁽⁸⁾. Embora o seu mecanismo de acção ainda não esteja completamente estabelecido, a vitamina B₁₂ parece exercer um efeito modulador do ritmo circadiano através de uma acção directa na secreção da melatonina^(11, 15, 16). Algumas das propriedades que se lhe atribuem parecem dever-se aos efeitos da forma activada da vitamina B₁₂, a metilcobalamina, como a melhoria da qualidade do sono^(11, 16) e uma alteração do ciclo sono-vigília no sentido do encurtamento do tempo de sono⁽¹⁶⁾. Na maioria dos casos publicados na literatura e particularmente no único caso relatado de hipersônia recorrente tratado com vitamina B₁₂ a forma farmacológica utilizada foi a metilcobalamina⁽⁸⁾. No nosso país a única forma de vitamina B₁₂ comercializada para administração oral é a cianocobalamina, motivo que nos levou a usá-la nesta criança. Dada a ausência de dados quanto à dose a administrar em idades pediátricas, começámos por uma dose de 1 mg/dia, que se mostrou suficiente e extremamente eficaz.

A hipótese de ter ocorrido uma remissão espontânea da doença não pode ser posta de parte, embora nos pareça uma hipótese remota dada a frequência e gravidade dos sintomas à data do início do tratamento. Por outro

lado, apesar de não existirem muitos dados respeitantes ao seguimento a longo prazo destes doentes, os casos de remissão espontânea referidos na literatura parecem ocorrer ao fim de vários anos, geralmente por volta dos 30 ou 40 anos de idade^(7, 8), o que torna ainda menos provável a hipótese de que tal tenha acontecido. Fica por saber se a vitamina B₁₂ terá algum efeito na indução da remissão da doença.

Até à data desta publicação não nos foi possível obter a colaboração da família da criança para suspender o tratamento. Por este motivo não podemos afirmar se estamos perante um caso de cura ou apenas de controle eficaz da doença. Num follow-up de mais de 3 anos não detectámos quaisquer efeitos adversos da administração contínua desta vitamina.

Tudo aponta para que a vitamina B₁₂ possa vir a ter um lugar de destaque na terapêutica de algumas das patologias do sono. A seu favor parece ter o efeito rápido e prolongado com doses baixas, a ausência de efeitos laterais mesmo em tratamentos prolongados e a comodidade da posologia⁽⁸⁻¹⁶⁾. Resta-nos aguardar os resultados dos estudos que ainda decorrem acerca do seu mecanismo de acção em paralelo com a melhoria dos nossos conhecimentos sobre os mecanismos que estão na base das próprias patologias do ciclo sono-vigília.

Bibliografia

1. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.
2. Crichtley M, Hoffman HL. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin Syndrome). *Br Med J* 1942; 1: 137-9.
3. Klein W. Periodische schlafsucht. *Montatsschr Psychiatri Neurol* 1925; 57: 285-320.
4. Levin M. Narcolepsy and other varieties of morbid somnolence. *Arch Neurol Psychiatry* (Chic.) 1929; 22: 1172-200.
5. Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger, a new syndrome. *Brain* 1936; 59: 494-504.
6. Markman RA. Kleine-Levin syndrome. Report of a case. *AM J Psychiatry* 1967; 123: 1025-6.
7. Khan MH, Johnson FC. Kleine-Levin syndrome: A review. *S D J Med* 1987; 40: 7-10.
8. Yamada N. Treatment of recurrent hypersomnia with methylcobalamina (vitamin B₁₂): A case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49 (5-6): 305-7.
9. Kamgar-Parsi B, Wehr T, Gillin JC. Successful treatment of human non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 1983; 6: 257-62.
10. Sugita Y, Mikami A, Teshima Y, Egawa I, Tsutsumi T. Successful treatment with vitamin B12 and taking sunlight for a case of hypernycthemeral syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42: 177-9.
11. Okawa M, Mishima K, Shimizu T, Iijima S, Hishikawa Y, Takahashi K. Vitamin B₁₂ treatment for sleep-wake rhythm disorders. *Sleep* 1990; 13(1): 15-23.

12. Ohta T, Ano K, Iwata T, Ozaki N, Kayukawa Y, Terashima M, Okada T, Kasahara Y. Treatment of persistent sleep-wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (vitamin B₁₂). *Sleep* 1991; 14 (5): 414-8.
13. Ohta T, Iwata T, Kayukawa Y, Okada T. Daily activity and persistent sleep-wake schedule disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992; 16 (4): 529-37.
14. Yamadera H, Takahashi K, Okawa M. A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders: therapeutic effects of vitamin B₁₂, bright light therapy, chronotherapy and hypnotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 50 (4): 203-9.
15. Honma K, Kohsaka M, Fukuda N, Morita N, Honma S. Effects of vitamin B₁₂ on plasma melatonin rhythm in humans: increased light sensitivity phase-advances the circadian clock? *Experientia* 1992; 48 (8): 716-20.
16. Mayer G, Kroger M, Meier-Ewert K. Effects of vitamin B₁₂ on performance and circadian rhythm in normal subjects. *Neuropsychopharmacol* 1996; 15 (5): 456-64.