

## Hiperekplexia: Um Caso Raro de Hipertonia Neonatal <sup>(1)</sup>

ARTUR ALEGRIA \*, MANUELA SANTOS \*\*, ELISABETE COELHO \*, MARIA LUÍS CARDOSO \*\*\*

\* Serviço de Pediatria da Maternidade Júlio Dinis, Porto.

\*\* Serviço de Neuropediatria do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto.

\*\*\* Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.

### Resumo

A hiperekplexia ou «doença do sobressalto» é um síndrome clínico muito raro caracterizado por uma resposta de sobressalto exagerada a estímulos sensoriais inesperados e hipertonia generalizada neonatal transitória, resultante de um defeito genético dos receptores da glicina. Descrevemos um novo caso clínico desta doença, num recém-nascido cuja história familiar era negativa. Após o nascimento apresentou-se com hipertonia e rigidez muscular generalizadas, agravadas em resposta a estímulos tácteis, auditivos e visuais. Os exames complementares de diagnóstico foram todos normais. O tratamento com diazepam e depois com clonazepam resultou na melhoria progressiva dos sintomas. Aos 9 meses a medicação pôde ser suspensa. Aos 20 meses, o tónus muscular e a actividade espontânea são quase normais e está a recuperar de um ligeiro atraso motor. Pesquisaram-se, mas não se encontraram, as mutações mais frequentes (G1192A e G1192T) da sub-unidade alfa 1 do receptor da glicina (GRLA 1) <sup>(2)</sup>.

**Palavras-Chave:** Hiperekplexia, doença do sobressalto, hipertonia neonatal, glicina.

### Summary

#### Hiperekplexia: A Rare Case of Neonatal Hypertonia <sup>(2)</sup>

Hiperekplexia is a very rare clinical syndrome of pathological startle response and neonatal transient generalised hypertonia, resulting from a defect in the glycine receptor. We report a new case of this disorder. The patient, a male infant, first child of unrelated parents, was born at term, after an uneventful pregnancy, with a

*Correspondência:* Dr. Artur Alegria  
Serviço de Pediatria  
Maternidade de Júlio Dinis  
Largo da Maternidade  
4050 Porto  
Tel.: 22 608 74 00 / Fax: 22 608 74 06  
E-mail: biblioteca@mjd.min-saude.pt

<sup>(1)</sup> Trabalho apresentado no XVII European Congress of Perinatal Medicine, Porto 2000. Presented in the XVII European Congress of Perinatal Medicine, Porto 2000.

<sup>(2)</sup> Prof. Daniel Seholderet, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland.

Aceite para publicação em 16/10/2000.  
Entregue para publicação em 17/07/2000.

birth weight of 3740g and Apgar scores of 7 and 10. Family history was negative for neurologic disorders. Few hours after birth he presented with severe generalised hypertonia and stiffness exaggerated in response to tactile, auditory and sudden visual stimuli. Spontaneous movements were much decreased. Hypertonia was sustained, leading to feeding difficulties. Laboratory tests disclosed normal serum levels of calcium, sodium, potassium and glucose. Screening for infectious and metabolic disorders were negative. Cranial ultrasound, electroencephalography, electromyography, magnetic resonance imaging and CT scan were normal. Treatment with diazepam and later with clonazepam resulted in marked decrease of hypertonia. Gradual improvement was noted since 3 months of age, but he still maintained increased muscle tone requiring treatment with clonazepam until 9 months. At 20 months he has normal tonus and spontaneous activity, and he is improving from a mild motor delay. The patient, his mother and paternal grandmother (the father refused to co-operate) were tested for the most frequent mutations of GRLA 1 (G1192A and G1192T) <sup>(2)</sup> but they were not present.

**Key-Words:** Hiperekplexia, startle disease, neonatal hypertonia, glycine.

### Introdução

A hiperekplexia, ou «doença do sobressalto» é um síndrome clínico raro caracterizado por uma resposta de sobressalto patológica em resposta a estímulos sensoriais inesperados, auditivos, tácteis e visuais. O reflexo do sobressalto é uma reacção involuntária de alerta perante estímulos inesperados e consiste na contracção da musculatura facial, elevação dos ombros e flexão do tronco, cabeça e extremidades, semelhante ao reflexo de Moro <sup>(1, 2)</sup>. O exagero daquele reflexo constitui o marcador da hiperekplexia. A forma congénita da doença (dantes também denominada «stiff baby syndrome») manifesta-se desde o nascimento também com hipertonia generalizada marcada, condicionando diminuição dos movimentos espontâneos, rigidez articular e ainda o risco de morte por apneia e pneumonia de aspiração <sup>(1, 3)</sup>. As alterações do tónus muscular persistem nos primeiros meses de vida, caracteristicamente durante os períodos de vigília e alivia-

das durante o sono <sup>(4)</sup>. Não raramente, a hipertonia durante a infância é confundida com tetraparésia espástica <sup>(5)</sup>, com artrogripose <sup>(2)</sup> ou com miotonia congénita <sup>(3)</sup>. Embora possa ocorrer um atraso do desenvolvimento motor, o prognóstico a longo prazo é bom, com recuperação à medida que a rigidez desaparece e melhora a actividade espontânea <sup>(5)</sup>. Até aos 2-3 anos de idade o desenvolvimento psicomotor é normal <sup>(6)</sup>. O medicamento habitualmente mais eficaz no tratamento da hiperplexia é o clonazepam.

Na génese da hiperplexia está um erro inato do receptor da glicina, congenitamente adquirido, cujo locus foi identificado no cromossoma 5q33-q35. Posteriormente, descreveram-se mutações no GLRA 1, o gene que contém a subunidade  $\alpha 1$  do receptor da glicina, em casos familiares com padrão de transmissão autossómico dominante e apenas num caso esporádico admitido corresponder a uma forma autossómica recessiva.

Apresentamos o caso clínico de um lactente padecendo desta doença, que é rara mas cuja identificação atempada evitará o erro de diagnosticar paralisia cerebral, epilepsia ou artrogripose, com todas as implicações médicas e sociais.

### Caso Clínico

R.F. é o primeiro filho de um casal saudável e não consanguíneo. Os antecedentes familiares não são relevantes, nomeadamente no que se refere a doenças neurológicas. A gestação decorreu sem intercorrências e o estudo subsidiário foi normal. Parto às 40 semanas, cesariana por trabalho de parto estacionário. Índice de Apgar 7 e 10, ao 1.º e 5.º minutos. Pesava 3740g, média 51 cm de comprimento céfalo-caudal e 36,5 cm de perímetro craniano. Ao nascimento, foi descrito fâcies peculiar, tónus muscular aumentado e critporquidia à direita. No primeiro dia, foi constatado que mamava com dificuldade, tendo-se verificado um episódio de cianose após uma refeição. O recém-nascido foi reavaliado medicamente, notando-se hipertonia generalizada e rigidez muscular muito marcadas que aumentavam à manipulação, hiperreflexia com Moro prolongado, olhos tendencialmente fechados, expressão facial tensa e actividade espontânea muito reduzida. A hipertonia condicionava desvio mediano e cavalgamento de vários dedos dos pés. Tornou-se evidente o aumento da hipertonia despertada por estímulos tácteis, luminosos e auditivos. O estímulo da sucção aumentava a hipertonia e tornava muito difícil a alimentação, pelo que teve de ser colocada sonda naso-gástrica.

O diagnóstico de hiperplexia foi admitido como o mais provável e, por isso, iniciado o diazepam. Tentou-se, contudo, afastar outras hipóteses menos plausíveis: lesão

cerebral ocupando espaço, doença de Krabbe, meningite e tétano. Os primeiros exames efectuados foram normais: ecografia transfontanelar, hemograma, proteína C reactiva, estudo do LCR, ionograma, cálcio. Outros exames viriam também a ser normais: as culturas de sangue, líquido céfalo-raquidiano e exsudado umbilical, o electromiograma e o electroencefalograma. O estudo metabólico mostrou valores normais de aminoácidos séricos e urinários, lactato, piruvato e amónia e excluiu também mucopolissacaridoses, gangliosidoses e doença de Gaucher. Aos 2 meses foram efectuadas Ressonância Magnética e Tomografia Axial Computorizada cerebrais, que foram igualmente normais.

Embora mantendo importante rigidez muscular e hipertonia, o tratamento com diazepam resultou numa melhoria parcial das manifestações clínicas. A alimentação oral passou a ser possível no fim da segunda semana e verificou-se uma melhoria da resposta reflexa exagerada aos estímulos sensoriais. Na terceira semana, o diazepam foi substituído, com vantagem clínica, pelo clonazepam, inicialmente numa dose de 0,1 mg/kg/dia e progressivamente ajustado conforme a resposta clínica até 0,23 mg/kg/dia.

A partir dos 3 meses de idade, verificou-se melhoria gradual da hipertonia e da rigidez musculares, com aumento da actividade espontânea. Até aos 9 meses, manteve, contudo, as alterações da tonicidade muscular e dos reflexos osteotendinosos, presentes quando acordado mas quase inaparentes durante o sono, requerendo tratamento com clonazepam. Meio mês após, a medicação pôde ser suspensa. Quatro dias depois, reiniciou espasmos esporádicos, breves e pouco intensos, desencadeados por estímulos auditivos e visuais inesperados, o que apenas se manteve durante escassas duas semanas.

Aos 20 meses, o tónus muscular e os reflexos são normais. Embora com desenvolvimento adequado nas áreas cognitivas e de relacionamento social, mantém um ligeiro atraso motor, ensaiando já os primeiros passos autónomos. Apresenta estrabismo convergente do olho esquerdo, sujeito a tratamento oclusivo.

As mutações mais frequentes da GRLA 1 (G1192A e G1192T) foram pesquisadas no doente, na mãe e na avó paterna (o pai recusou colaborar), mas não foram encontradas (Prof. Daniel Shoederet, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suíça).

### Discussão

A criança que descrevemos apresentou-se após o nascimento com as manifestações características da hiperplexia. Apesar de evocada como o diagnóstico mais provável, a exuberância da sua expressividade clínica e a não familiaridade com tão rara entidade, impôs-nos a

exclusão de outros diagnósticos. Na hiperplexia de apresentação neonatal, a maioria dos exames complementares que se efectuam está dentro da normalidade, incluindo ecografia, electroencefalograma, electromiograma, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética, estudos metabólicos e outras análises de sangue e do líquido céfalo-raquidiano<sup>(2)</sup>, tal como aconteceu no presente caso, o que também excluiu outras hipóteses. Assim, o diagnóstico é fundamentalmente clínico e não será difícil se se conhecer o síndrome, permitindo distingui-lo de outras situações de significado diverso e de prognóstico completamente diferente. Caracteristicamente ocorre uma resposta francamente exagerada a estímulos tácteis, sonoros e visuais, que se exprime por hipertonia e rigidez generalizadas, hipoquinesia e hiperreflexia tendinosa<sup>(7)</sup>. No período neonatal existe o risco de apneia e as dificuldades alimentares obrigam não raramente à alimentação por gavagem<sup>(3, 8)</sup>. Além disso, há uma incidência aumentada de hérnias e de luxação da anca, presumivelmente devido ao aumento do tônus muscular<sup>(2, 3, 7)</sup>. Uma manobra exploratória considerada reveladora deste síndrome é o «sinal do piparote»: a percussão do nariz ou da glabella produz uma contracção da musculatura facial e um espasmo flexor generalizado<sup>(6)</sup>.

Apesar de vários outros medicamentos terem sido propostos para o tratamento da hiperplexia (diazepam, clobazam, ácido valproico, entre outros), o clonazepam é o fármaco de eleição, resultando numa franca, embora incompleta, diminuição da hipertonia e do reflexo de sobressalto<sup>(1, 2, 7, 9)</sup>. No caso que apresentámos, o diazepam foi substituído pelo clonazepam por ser mais específico no tratamento desta doença. Por mecanismos que se desconhecem, o clonazepam potencia o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>(10)</sup>.

O prognóstico da hiperplexia neonatal é favorável a médio prazo. Não há compromisso intelectual<sup>(4)</sup>. Pode ocorrer um atraso do desenvolvimento motor, que recupera à medida que a rigidez desaparece, mantendo por vezes no segundo ano de vida uma marcha algo instável, tal como verificámos neste caso<sup>(1, 7)</sup>. Pelos 2-3 anos o desenvolvimento é normal. Em algumas crianças persistem episódios esporádicos de resposta de sobressalto anormal em resposta a estímulos inesperados e mioclonias nocturnas<sup>(2, 5 - 7, 9, 11)</sup>.

A etiopatogenia da hiperplexia não está ainda completamente esclarecida. Em 1992, Ryan e col. identificaram o locus da hiperplexia no braço longo do cromossoma 5 em vários membros de uma família com a forma autossómica dominante da doença com penetração quase completa<sup>(8)</sup>. No ano seguinte, Shiang e col. localizaram o gene contendo a subunidade  $\alpha 1$  do receptor da glicina (GLRA1) àquela região cromossómica<sup>(12)</sup> e trabalhos posteriores descreveram dois tipos de mutações no GLRA1

em seis famílias diferentes com transmissão dominante<sup>(13-14)</sup>. Essas mutações ocorreram no nucleotídeo 1192 e resultaram na substituição da arginina na posição 271 pela glutamina ou pela leucina. Estudos funcionais mostraram que este tipo de mutação resulta numa dramática redução da sensibilidade agonista nos receptores neuroinibidores  $\alpha 1$  da glicina<sup>(15)</sup>. Entretanto, foram descritas outras mutações em posições diferentes, presumivelmente actuando como dominantes<sup>(16-17)</sup>.

No entanto, nem todos os casos de hiperplexia têm uma história familiar da doença e nesses geralmente não se encontram as mutações referidas<sup>(16, 17)</sup>. No nosso caso, também sem história familiar, foram pesquisadas mas não encontradas as mutações mais frequentes G1192A e G1192T. Várias hipóteses têm sido aventadas para explicar a génese do síndrome nos casos esporádicos, admitindo-se que seja devido a nova mutação, a falta de penetrância num dos progenitores, a transmissão recessiva, a mutações na subunidade  $\beta$  do receptor da glicina, ou mesmo ser causado por doença orgânica com a mesma expressão fenotípica<sup>(1, 4, 7, 9, 13, 14, 17, 18)</sup>. Recentemente em 1999, Vergouwe e col. analisaram geneticamente uma família constituída por um casal saudável e não consanguíneo e pelos seus 4 filhos, 2 deles com hiperplexia e 2 sem a doença. Apesar de a árvore genealógica sugerir a presença de uma mutação recessiva, a construção dos halotipos sugeriu uma heterozigotia composta, mostrando que mutações diferentes no gene GLRA1 podem dar origem tanto a modos de transmissão genética dominante ou recessiva, dependendo da sua localização<sup>(11)</sup>.

Assim, a descrição e análise genética de um maior número de casos, poderá contribuir para a clarificação da etiopatogenia e modo de transmissão desta rara doença.

#### Agradecimento:

Ao Prof. D. F. Shorderet pela colaboração prestada na análise genética molecular neste caso.

#### Bibliografia

1. Gherpelli JLD, Nogueira Jr. AR, Troster EJ, et al. Hiperplexia, a cause of neonatal apnea: a case report. *Brain Dev* 1995; 17: 114-6.
2. Lobera E, Campistol J, Garcíá-García JJ, Colomer J, Riverola A. Hiperplexia congénita como causa de hipertonia neonatal. *Rev Neurol* 1997; 25: 86-8.
3. Giacoia GP. Hiperplexia associated with apnea and sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 540-3.
4. Gordon N. Startle disease or hiperplexia. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 1015-24.
5. Andermann F, Keene DL, Anderman E, Quesney LF. Startle disease or hiperplexia. Further delineation of the syndrome. *Brain* 1980; 103: 985-97.
6. Shahar E, Brand N, Uziel Y, Barak Y. Nose tapping test inducing a generalised flexor spasm: a hallmark of hiperplexia. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1073-7.

7. Andrew M, Owen MJ. Hyperekplexia: abnormal startle response due to glycine receptor mutations. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 106-8.
8. Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, et al. Startle disease, or hyperekplexia: response to clonazepam and assignment of the gene (STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 1992; 31: 663-8.
9. Scarcella A, Coppola G. Neonatal sporadic hyperekplexia: a rare and often unrecognised entity. *Brain Dev* 1997; 19: 226-8.
10. Tijssen MA, Shoemaker HC, Edelbroek PJ, et al. The effects of clonazepam and vigabatrin in hyperekplexia. *J Neurol Sci* 1997; 149: 63-7.
11. Vergouwe MN, Tijssen MAJ, Peters ACB, Wielaard R, Frants RR. Hyperekplexia phenotype due to compound heterozygosity for GLRA1 gene mutations. *Ann Neurol* 1999; 46: 634-8.
12. Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, et al. Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor causes the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 1993; 5: 351-8.
13. Rees MI, Andrew M, Jawad S, Owen MJ. Evidence for recessive as well as dominant forms of startle disease (hyperekplexia) caused by mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 2175-9.
14. Bernasconi A, Regli F, Schorderet DF, Pescia G. Hyperekplexie familiale: la «maladie du sursaut». *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152: 447-50.
15. Rajendra S, Lynch JW, Pierce KD, et al. Startle disease mutations reduce the agonist sensitivity of the human glycine receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 18739-42.
16. Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, et al. Mutational analysis of familial and sporadic hyperekplexia. *Ann Neurol* 1995; 38: 85-91.
17. Elmslie F, Hutchings SM, Spencer V, et al. Analysis of GLRA1 in hereditary and sporadic hyperekplexia: a novel mutation in a family cosegregating for hyperekplexia and spastic paraparesis. *J Med Genet* 1996; 33: 435-6.
18. Vergouwe MN, Tijssen MA, Shiang R, et al. Hyperekplexia-like syndromes without mutations in the GLRA1 gene. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 172-8.