

Hemiplegia Alternante da Infância. A Propósito de Um Caso Clínico

TERESA MORENO, KARIN DIAS

*Unidade de Neuropediatria
Hospital de Dona Estefânia*

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de Hemiparésia Alternante da Infância (HAI). Trata-se de uma 1.ª filha de pais jovens e não consanguíneos, que aos 5 meses de idade, inicia crises tónicas generalizadas interpretadas como convulsões. Aos 18 meses começa com episódios de hemiplegia, de curta duração quer à direita, quer à esquerda.

Paralelamente verifica-se atraso na aquisição das etapas do desenvolvimento psicomotor com aparecimento de alguns défices neurológicos – ataxia e movimentos coreoatetósicos.

Após o diagnóstico de HAI inicia flunarizina em doses crescentes tendo-se verificado controle dos episódios de hemiplegia. Todavia, o atraso do desenvolvimento e os défices neurológicos persistem.

A propósito deste caso fazem uma breve revisão dos conhecimentos actuais sobre esta situação rara, sua etiopatogenia e alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: Hemiplegia Alternante; Criança.

Abstract

We report a case of Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC). It refers to a first child of young parents, who at 5 months of age, began with generalized tonic fits, interpreted as convulsions. At 18 months, she started with short hemiplegic episodes, on the right or on the left side.

Development delay was then observed and neurological deficits became evident – ataxia and choreoathetotic movements.

After the diagnosis of AHC was made, flunarizine was started with increasing doses and with control of the episodes.

The case stimulated a brief revision on the actual knowledge of this rare disease, its etiopatogeny and best therapeutic choices at this moment.

Key-words: Alternate Hemiplegia; Child.

Introdução

A hemiplegia alternante da infância (HAI) é uma doença rara, caracterizada por: 1) episódios transitórios, recorrentes, de hemiplegia, envolvendo ambos os lados, alternada ou simultaneamente, 2) início antes dos 18 meses de idade, 3) associação frequente de outros fenómenos paroxísticos, tais como crises tónicas, posturas distónicas, movimentos coreoatetósicos, alterações dos músculos motores oculares e distúrbios autonómicos, que poderão ocorrer simultaneamente à hemiplegia ou de forma inde-

pendente, 4) evidência de défices neurológicas e/ou atraso mental no decurso da doença. (Aicardi 1980) ⁽¹⁾. Recentemente, o mesmo autor inclui outras duas características maior: 5) o desaparecimento de todos os sintomas com o sono, 6) episódios de hemiplegia bilateral ⁽²⁾.

Durante anos, descrita como forma de migraine, complicada, a sua evolução progressiva e a inconsistência de história familiar, levaram ao abandono desta teoria. De igual modo, a ausência de resposta aos antiepilépticos, e posteriormente a monitorização vídeo-EEG, sem evidência de descargas paroxísticas concomitantes, tornaram pouco provável a sua ligação à epilepsia.

A fisiopatologia é ainda incompletamente conhecida, embora recentemente se admita uma eventual anomalia mitocondrial.

Entregue para publicação em 30/09/96.

Aceite para publicação em 07/03/97.

Caso clínico

R.B.P., sexo feminino, etnia indiana, quatro anos de idade, seguida em consulta desde os cinco meses, após internamento por convulsão tónica generalizada num contexto de gastroenterite.

Trata-se de uma primeira filha de pais jovens saudáveis, não consanguíneos, sem antecedentes familiares de *migraine*, epilepsia ou outros, dignos de registo. Gravidez de 41 semanas, sem intercorrências. Parto por cesariana por incompatibilidade feto pélvica, PN-4.300 g, comp. 51 cm, PC-36 cm. Apgar-1' - 4; 5' - 10.

Aos três meses de idade é internada por convulsão tónica generalizada com cerca de um minuto de duração, no contexto de gastroenterite aguda, com desidratação moderada. Episódios de convulsão semelhantes repetem-se por 6 vezes, nos 2 meses seguintes. São descritos como hipertonia em extensão generalizada, acompanhada de superversão do olhar, de um a três minutos de duração.

Aos 18 meses, inicia subitamente episódios de hemiplegia, quer à direita quer à esquerda, que persistem de 30 minutos a várias horas (por vezes 36 h). Ocasionalmente desenvolve uma dupla hemiplegia, ficando então com discreta disfagia, sialorreia importante, e perturbação da articulação verbal. Os membros superiores assumem por vezes posturas distónicas e apresenta movimentos coreoatéticos. As crises prolongadas desaparecem completamente durante o sono e reaparecem após o acordar.

Nos períodos intercríticos, inicialmente assintomática, surge progressivamente com tremor, sobretudo intencional e ataxia troncular.

Paralelamente apresenta um atraso moderado do desenvolvimento psicomotor, que se tem vindo a acentuar progressivamente.

Sorriso no primeiro mês; controle cefálico aos 3 meses; sentar com apoio aos 8 meses, gatinhar aos 14 meses; marcha aos 20 meses; 1.^{as} palavras aos 18 meses.

Com 4 anos de idade, parece compreender ordens simples, começa a ter jogo simbólico, articula cerca de 10 palavras e faz frases simples. Realiza uma torre de 6 cubos, não faz comboio, nem a ponte; faz rabisco circular e traço horizontal e vertical. Não associa as cores. Não ajuda a vestir-se ou a despir-se. Evidencia assim um atraso global importante, situando-se o seu desenvolvimento a nível dos 18-24 meses.

Investigações bioquímicas gerais e cromatografia dos aminoácidos e dos ácidos orgânicos, não revelam alterações.

O primeiro electroencefalograma (EEG), realizado aos 4 meses revela traçado muito anómalo para a idade, globalmente lento e monótono. Os seguintes exames electroencefalográficos apresentam uma estruturação correcta com alguma actividade lenta pontaguda a nível temporal.

A tomografia axial computadorizada (TAC) craneoencefálica realizada aos 4 meses e posteriormente a ressonância magnética (RMN) aos 18 meses de idade revelam apenas atrofia cortical difusa.

Inicialmente medicada com carbamazepina numa dose de 20 mg/kg/dia, verifica-se o desaparecimento das crises tónicas generalizadas, que não reaparecem após a suspensão aos 3 anos de vida.

Aos 21 meses inicia terapêutica com flunarizina, inicialmente 2,5 mg/dia, verificando-se uma redução progressiva dos episódios de hemiplegia, que, de diários passam a ocorrer uma a duas vezes por semana. A subida progressiva da dose até atingir os 10 mg/dia, leva a uma redução dos episódios, estando actualmente, há 6 meses, sem crises.

Não houve contudo qualquer recuperação do atraso psicomotor, que se vem acentuando, assim como das alterações do exame neurológico. Apresenta, uma marcha atáxica de base alargada, acompanhada de movimentos atetósicos dos membros superiores.

Mantém ainda episódios em que fica com o olhar parado, com ligeira ptose palpebral e pestanejo, de alguns segundos de duração. A monitorização por vídeo-EEG aos 11 meses de idade, não revelou fenómenos paroxísticos concomitantes.

Discussão

A HAI é uma doença rara, descrita pela 1.^a vez em 1971, por Verret e Steele⁽³⁾ e definida posteriormente em 1980 por Aicardi⁽¹⁾ tendo sido descritos na literatura cerca de 70 casos^(1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

O síndrome é caracterizado por episódios de hemiplegia aguda que envolvem ambos os lados alternadamente, com uma frequência, pelo menos mensal⁽⁶⁾. Estes episódios persistem de alguns minutos a horas e classicamente desaparecem durante o sono, podendo reaparecer, em regra, 10 a 20 minutos após o despertar^(2, 6).

Por vezes cursa bilateralmente, de um modo simultâneo ou há transição de um lado para o lado oposto^(2, 6). Nestas situações o doente surge com disartria, disfagia, e sialorreia marcada. O nível de consciência pode estar diminuído, mas sem chegar à inconsciência^(2, 6, 11). Concomitantemente com a hemiplegia podem ocorrer sintomas autonómicos com alterações da coloração da pele, da temperatura ou sudorese aumentada. Estes episódios começam tipicamente antes dos 18 meses de idade, mas na maioria dos doentes existem outras manifestações paroxísticas anteriores, nomeadamente crises tónicas generalizadas, posturas distónicas intermitentes e alterações oculares, nomeadamente desvio tónico do olhar e nistagmo^(2, 4, 6, 12). As crises podem ser precipitadas pela excitação, stress,

medo, ruídos intensos, luzes brilhantes, variações da pressão atmosférica, infecções ou apenas fadiga^(2, 6, 9). Terminam de uma forma geralmente progressiva, embora possa ocorrer abruptamente. Concomitantemente podem ocorrer convulsões de origem epiléptica, mais frequentemente tónicas ou clónicas generalizadas^(2, 6).

O caso clínico por nós descrito, apresenta todas as características deste síndrome.

Progressivamente no decorrer da doença, vão-se instalando défices neurológicos evidentes e/ou atraso mental. Existe quase sempre um atraso na aquisição das etapas motoras, e com a idade surge coreoatetose e ataxia. Existem dificuldades escolares moderadas a graves, na grande maioria dos doentes⁽³⁾.

Os episódios de hemiplegia tendem a ser menos marcados com a idade, desenvolvendo-se progressivamente alguma espasticidade no lado mais afectado.

O EEG interictal mostra alterações difusas ligeiras e mesmo quando há convulsões clínicas, é excepcional a ocorrência de descargas epileptiformes.

Dada a possível coexistência de convulsões e de outros fenómenos paroxísticos, no nosso caso foi efectuada posteriormente monitorização por vídeo-EEG que não revelou alterações.

Durante os ataques de hemiplegia existe frequentemente uma lentidão da actividade de base no hemisfério afectado, embora possa ser normal^(2, 3, 7, 8, 9, 10).

Estudos com SPECT têm tentado avaliar as alterações do fluxo cerebral, e demonstram áreas de hipoperfusão^(2, 8) no hemisfério atingido, durante o episódio de hemiplegia, outros revelam hipoperfusão bilateral, alterações que desaparecem na sua maioria no período interictal. Estes resultados sugerem um vasospasmo prolongado como possível mecanismo fisiopatológico da doença, explicando igualmente o défice neurológico crónico resultante.

Na generalidade os exames neurorradiológicos realizados, nomeadamente a tomografia axial computadorizada, a ressonância magnética e a angiografia cerebral, não revelam alterações, mesmo numa fase de evolução tardia da doença, excepto alguns casos descritos de atrofia difusa, nos quais se incluí a nossa doente^(4, 6, 8, 9).

Estudos electrofisiológicos realizados durante os episódios, sugerem lesão do 1.º neurónio, com latência P300 prolongada, demonstrando perturbação das funções corticais. Nos potenciais evocados visuais, a onda P100 está atrasada com aumento da dispersão temporal. Ao nível dos potenciais somatosensitivos há uma resposta cortical de baixa amplitude no lado afectado, resposta que permanece igualmente diminuída no período intercrítico nas crianças mais velhas⁽⁷⁾. Estas alterações são explicadas por alguns autores pelo dano progressivo das funções cerebrais e pelo atingimento a nível talâmico, referido por Casaer e outros autores que, em estudos com PET de-

monstrarem hipometabolismo neste local, em crianças afectadas⁽¹⁴⁾.

Recentemente foi enfatizada a possível etiologia mitocondrial desta situação, embora as investigações bioquímicas não revelem em geral alterações significativas. Progressivamente pode ser encontrado um aumento dos níveis do Lactado e da relação Lactato/Piruvato, que é um método de rastreio para as doenças da cadeia respiratória. Biópsias muscular e de pele têm sido efectuadas sem revelar qualquer alteração, nomeadamente a nível das reacções básicas mitocondriais^(6, 10).

Estas alterações do mecanismo energético, têm ainda sido confirmada pela RMN de espectroscopia para o fosfato inorgânico muscular, que se revela aumentado nestes doentes^(6, 10).

Esta combinação de disfunção cortical, dos gânglios da base, atingimento muscular, a precipitação pelo stress, e a existência de algum atraso de crescimento, é sugestiva, de se tratar de um defeito a nível das vias metabólicas de geração energética, nomeadamente mitocondrial. É contudo incerto se esta disfunção será primária ou secundária⁽⁶⁾.

Desde a descrição deste síndrome, várias terapêuticas têm sido propostas, desde o hidrato de cloral, no início do acesso (Siemes 1990), clonazepam, a fenitoína ou o haloperidol, com algum sucesso^(5, 6, 9, 13). Tipicamente os acessos não respondem aos fármacos classicamente utilizados no tratamento da enxaqueca, nem aos antiepilépticos. Foi Casaer que introduziu o uso de um bloqueador dos canais de cálcio – a flunarizina na HAI⁽⁵⁾. Diversos autores têm utilizado esse fármaco, confirmando a redução da gravidade e da duração dos episódios, o espaçamento progressivo destes e o possível efeito protector dos défices neurológicos persistentes. A dose recomendada ainda não foi estabelecida, têm sido propostos vários esquemas, desde 5 mg em dias alternados, até uma dose inicial de 2,5 mg subindo progressivamente até 25 mg diários. No nosso caso, só se verificou uma resposta positiva com uma dose de 10 mg, mas está actualmente há seis meses sem crises. Não estão descritos efeitos colaterais. O mecanismo de acção da droga é pouco claro, podendo estar relacionado com o efeito relaxante do músculo liso, nomeadamente vasodilatador^(6, 8).

Recentemente foram descritas algumas famílias com vários casos de HAI com transmissão de tipo autossómico dominante. Estes doentes evidenciavam alguma heterogeneidade na gravidade da doença, situação frequente nas doenças dominantes de penetrância variável.

Mikati et al descrevem uma família com síndrome em três gerações e ambos os sexos com translocação equilibrada - t (3;9) (p26;q34), sugerindo a possibilidade do gene se localizar no 9q 32-34, curiosamente perto do gene atribuído à distonia idiopática.

Todos os restantes casos descritos, parecem, como o nosso, ser esporádicos ⁽²⁾.

São necessários novos estudos até ao esclarecimento preciso da etiopatogenia deste síndrome, agora universalmente conhecido como uma entidade independente.

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi J, Krageloh I. Alternating hemiplegia in childhood: Report of 5 cases. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 784-91.
2. Bougeois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 673-9.
3. Verret S, Steele J. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine in infancy. *Pediatrics* 1971; 47:4, 657-80.
4. Aicardi J. Alternating hemiplegia of infancy. In: Diseases of the Nervous System in childhood. Oxford/New York: Mac Keith Press, 1992: 1023-4.
5. Casaer P, Azou M. Flunarizine in Alternating hemiplegia in childhood. *Lancet* 2, 1984; 579.
6. Gordon N. Alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 464-8.
7. Nevsimalova S, Dittrich J, Havlova M, Tuberova A, Korkova B, Majek M & al: Alternating hemiplegia in childhood: a cross-sectional study. *Brain Dev* 1994; 16: 189-94.
8. Siemes H, Cordes M. Single-photon Emission Computed Tomography Investigations of Alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 346-58.
9. Silver K, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 1993; 43: 36-41.
10. Mikati MA, Maguire H, Barlow CF, Ozelius L, Breakfield XO, Klauck SM et al: A syndrome of autosomal dominant alternating hemiplegia, clinical presentation mimicking intractable epilepsy; chromosomal studies and physiologic investigations. *Neurology* 1992; 42: 2251-7.
11. Fenichel G. Alternating hemiplegia. In: Clinical Pediatric Neurology – A signs and symptoms approach. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2nd ed., 1993: 248.
12. Hosking G, Cavanagh N, Wilson J. Alternating hemiplegia: complicated migraine of infancy. *Arch Dis Child* 1978; 53: 656-9.
13. Salmon M A, Wilson J. Drugs for Alternating hemiplegic migraine. *Lancet* 1984; 27: 980.
14. Nishiki T, Takenchi Y, Yamazoe I, Yosyhioka H, Sawada T. Patient with unusual alternating hemiplegia. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 153-56.

Correspondência: Teresa Moreno
 Serviço 2 – Hospital D. Estefânia
 Rua Jacinta Marto
 1100 LISBOA
 ou
 Largo Costa Pinto
 N.º 9 menos 1, Frente
 2800 ALMADA