

Discinesia paroxística não cinesiogênica: relato de caso

Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia: case report

Lara Godela Delatore¹, Renato Arantes Lima Simões¹, Roberta Molinari Gazola¹, Regina Celia Ajeje Pires de Albuquerque², Débora de Cássia Tomaz Fernandes³

RESUMO

Modelo do estudo: Relato de caso. **Importância do problema e comentários:** A discinesia paroxística não cinesiogênica é um tipo de discinesia paroxística. É caracterizada por movimentos involuntários unilaterais ou bilaterais, do tipo coreico, distônico, balístico ou misto. É uma desordem rara e o diagnóstico precoce é crucial para seu tratamento e melhoria na qualidade de vida do indivíduo. O presente estudo relata um caso de Discinesia Paroxística Não Cinesiogênica e seus achados clínicos, além de apresentar breve revisão da literatura.

Palavras-chave: Discinesias. Transtornos dos Movimentos. Anticonvulsivantes. Coreia. Cafeína. Diagnóstico Clínico.

ABSTRACT

Study type: Case report. **Relevance and comments:** Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is a type of paroxysmal dyskinesia. It is characterized by involuntary unilateral or bilateral movements, of the choreic, dystonic, ballistic or mixed type. It is a rare disorder and the early diagnosis is crucial for the treatment and improvement of the individual's quality of life. The present report illustrates a case of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia and clinical findings, as well as a brief review of the literature.

Keywords: Dyskinesias. Movement Disorders. Anticonvulsants. Chorea. Caffeine. Clinical Diagnosis.

1. Discente do curso de Medicina da Faculdade Ceres (FACERES), São José do Rio Preto-SP, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da FAMERP, São José do Rio Preto-SP, Brasil.
3. Docente do curso de Medicina da FACERES, São José do Rio Preto-SP, Brasil.

CORRESPONDÊNCIA:
Lara Godela Delatore
Faculdade Ceres (FACERES)
Avenida Anísio Haddad nº 6751
15091-380 – São José do Rio Preto/SP – Brasil
larinha_delatore@hotmail.com

Recebido em: 06/11/2018
Aprovado em: 10/05/2019

INTRODUÇÃO

Discinesia paroxística compreende um grupo de raras desordens do movimento, em que o diagnóstico é baseado na história clínica, onde o paciente se apresenta completamente normal entre os episódios.¹ O termo foi empregado pela primeira vez em 1940, por Mount e Reback² que descreveram uma discinesia episódica idiopática. Os episódios discinéticos paroxísticos são marcados por movimentos involuntários unilaterais ou bilaterais, do tipo coreico, distônico, balístico ou misto.

Existem três tipos de discinesias paroxísticas de acordo com a classificação de Demirkiran e Jankovic³ de 1995. A classificação é feita pelo fator desencadeante, duração dos ataques e sua etiologia. São divididas em discinesia paroxística cinesiogênica (DPC), discinesia paroxística não cinesiogênica (DPNC) e discinesia induzida pelo exercício (DPE). A primeira tem como característica duração menor que cinco minutos podendo ser desencadeada por mudança súbita de posição ou movimento brusco. Ocorre com frequência de 1 ataque por mês até 100 episódios ao dia. Seus movimentos podem ser coreiformes, distônicos ou balísticos envolvendo ambos hemisférios. Normalmente tem início entre 1 e 20 anos (tipicamente por volta dos 10 anos).⁴ A discinesia paroxística não cinesiogênica é marcada por duração de dez minutos a uma hora, tendo como gatilho o uso de álcool, cafeína e estresse, podendo ainda ser desencadeada espontaneamente. É menos comumente desencadeada por exercício, fadiga e frio. Os movimentos podem ser abortados com o sono. A idade de início normalmente é de menos que 1 ano até 12 anos. A DPE tem início após exercício prolongado, podendo durar de dez a quinze minutos após cessar exercício. O início das manifestações clínicas ocorre normalmente na infância.

O tipo encontrado com maior frequência é a discinesia paroxística cinesiogênica, com uma prevalência estimada de 1:150.000. A discinesia paroxística não cinesiogênica é ainda mais incomum de ser encontrada, sendo estimada em um caso para um milhão de indivíduos. Já a discinesia paroxística induzida pelo exercício é a menos prevalente dentre os três tipos¹.

HISTÓRIA CLÍNICA

G.F.O., primeiro filho de pais não consanguíneos, gestação sem intercorrências, nasceu de parto cesárea em três de janeiro de dois mil e doze, a termo, choro imediato, alta hospitalar no segundo dia de vida. Permaneceu bem até os 4 anos quando começou a apresentar movimentos hipercinéticos em região do pescoço variando de torção a direita ou esquerda com elevação do membro superior direito e/ou esquerdo involuntários, irregulares, sem propósito, ocorrendo de forma abrupta, cerca de 20 a 30 episódios ao dia. Os movimentos não apresentavam um padrão no tempo de duração. Inicialmente permaneciam por 40 segundos. Em contrapartida, os últimos episódios persistiam por volta de três a quatro horas, demorando uma média de três dias para cessarem completamente.

Foram realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma, eletrólitos, glicemia de jejum, TSH, T4 livre, cobre sérico e urinário, creatinina, colesterol total e frações, triglicérides, ressonância magnética do encéfalo e eletroencefalograma, todos dentro da normalidade. Foi solicitado também um exoma, no qual foi estudado o sequenciamento e análise das variantes genéticas em 209 genes relacionados as distonias. Um único gene, SQSTM1, apresentou uma variante com características patogênicas in silico. Variantes patogênicas de perda-de-função de SQSTM1, em homozigose ou heterozigose composta, são associadas a Neurodegeneração com Ataxia, Distonia e Oftalmoplegia com Início na Infância. Entretanto, apenas uma variante potencialmente patogênica foi detectada no paciente e ela não é garantidamente de perda-de-função. Portanto, a análise do exoma não revelou uma etiologia gênica estabelecida ou plausível para o fenótipo do paciente.

Iniciado tratamento com carbamazepina na dose de 100 mg ao dia, houve controle dos movimentos. Após 10 meses do início do tratamento e exame físico e neurológico normais, voltou a apresentar movimentos hipercinéticos em região do pescoço rápidos, com movimentos de negação ("não-não") que ocorriam de maneira não sustentada, irregular, abruptos, sem associação com os membros, aparece no lugar um movimento

tipo hand-flapping (abandar as mãos), diferentes dos movimentos que deram início ao quadro. Na tentativa de cessar os movimentos, o paciente colocava as mãos na cabeça (truque sensorio) sem sucesso na supressão do movimento anormal. Realizado ajuste na dose de carbamazepina para 200 mg ao dia e introdução de 1 mg ao dia de risperidona, os movimentos cessaram.

DISCUSSÃO

Em 1940 foi descrito por Mount e Reback² o termo "coreoatetose paroxística familiar", para descrever uma família na qual um jovem rapaz iniciou durante a infância movimentos distônicos e coreoatetósicos periódicos, desencadeados pelo álcool e pelo café. Foi a primeira descrição das discinesias. Posteriormente, em 1967, Kertesz⁵ relatou um grupo de pacientes com coreoatetose paroxística de duração curta precipitada por movimentos repentinos e denominou a condição de "coreoatetose paroxística cinesiogênica". Em 1977, foi descrita por Lance⁶ uma terceira forma de discinesia paroxística em uma família com episódios desencadeados por exercício prolongado que foi classificada como "distonia paroxística induzida por exercício".

O autor Stanley Fahn, classificou os distúrbios do movimento em duas amplas categorias: hipocinesias e hipercinesias. As discinesias paroxísticas estão classificadas no grupo das hipercinesias. Essa divisão não leva em consideração as origens anatômicas das desordens do movimento. Além desta classificação, categorizou as distonias de acordo com idade de apresentação - início na infância (0-12 anos); início na adolescência (13-20 anos); início na vida adulta (> 20 anos) - pela distribuição (focal, segmentar, multifocal, generalizada, hemidistônica) e por fim pela sua etiologia (idiopática ou sintomática).⁷

A discinesia paroxística não cinesiogênica normalmente tem herança genética autossômica dominante com penetrância completa. A idade de início dos ataques se dá na primeira infância, e eles tendem a diminuir com a idade. Porém, podem ainda não se manifestar até os 20 anos. Segundo Bruno MK et. al⁸, o fenótipo clássico dos movimentos é caracterizado pela precipitação por cafeína, álcool ou estresse emocional; longa du-

ração dos ataques com tempo médio típico de 10 minutos a 1 hora podendo ser tão duradouros quanto 12 horas -- contudo, Demirkiran e Jankovic³ afirmam que os ataques geralmente duram entre minutos até 4 horas, mas tanto ataques de maior ou menor duração, até com duração de dias, têm sido relatados -- ; ausência de perda de consciência durante os ataques; resposta favorável aos benzodiazepínicos em alguns casos, mas nenhum benefício com uso de anticonvulsivantes típicos; e início dos episódios na primeira infância ou infância, comumente na primeira década de vida, mas ainda podendo ocorrer na terceira década.

Apesar dos gatilhos clássicos retratados, as discinesias paroxísticas não cinesiogênicas usualmente ocorrem espontaneamente e não precipitadas por movimentos súbitos e esforço físico, como no caso do paciente apresentado. Os pacientes frequentemente apresentam uma combinação de movimentos involuntários distônicos, coreicos, atetósicos e balísticos, afetando principalmente os membros, muitas vezes unilateral ou assimétrico, podendo ainda, em alguns casos, ser bilateral.

Os movimentos distônicos são contrações musculares prolongadas que frequentemente deslocam e distorcem segmentos do corpo produzindo posturas anormais. Os espasmos musculares podem ser contínuos, resultando em posturas fixas ou intermitentes, que predominam contrações repetitivas, muitas vezes rítmicas.⁹ Os movimentos coreicos são movimentos involuntários arrítmicos, rápidos, abruptos, não repetitivos no tempo e com distribuição variável, e são preferencialmente distais. O movimento atetósico caracteriza-se pela impossibilidade de manter os segmentos corporais numa determinada posição, sendo a manutenção da postura interrompida por movimentos lentos, sinuosos, semelhante a movimentos tentaculares. Já o movimento balístico é marcado por movimentos involuntários acometendo preferencialmente os membros na sua porção proximal, tendo grande amplitude que leva a amplo deslocamento das extremidades.¹⁰

A frequência dos ataques pode variar entre um por semana a incontáveis durante a vida. Unterberger e Trinkka¹¹ afirmam que a frequência pode variar também de um a três ataques por dia até meses de intervalo sem ocorrência de episódios.

Não conhecemos a fundo e de forma definitiva a explicação fisiopatológica para o fenômeno discinético não cinesiogênico, mas uma teoria acerca das distonias de forma geral é que tal movimento está associado a falta de inibição. Os gânglios da base filtram e modulam entradas de estímulo para melhorar a precisão dos movimentos finos. A falha da supressão ao redor provavelmente está relacionada à inibição deficiente dos interneurônios gabaérgicos basais e à saída. Em um endofenótipo distônico, o somatório da plasticidade sensorio-motora anormal (como citam teorias mais emergentes) e a incapacidade de controlar os mecanismos homeostáticos resulta em uma reorganização caótica dos mapas sensorio-motores. Por exemplo, uma mudança plástica anormal ocorre sem "downregulation" para inibi-la. Especula-se que o cerebelo também esteja envolvido no déficit de integração sensorio-motora apresentado na distonia. O cerebelo pode processar a informação proprioceptiva aferente e modificar o limiar do córtex somatossensorial através da alça cerebelo-tálamo-cortical. Também poderia influenciar a plasticidade do córtex.¹²

Tem sido debatido se a discinesia paroxística é um distúrbio epiléptico ou não. Ataques breves, estereotipados e a resposta dramática a anticonvulsivantes falam a favor da origem epiléptica. O eletroencefalograma (EEG) não costuma apresentar alterações. Alguns autores sugerem origem subcortical epileptogênica nos núcleos da base. Outros achados neurofisiológicos sugerem alteração nos núcleos da base, tais como alteração do reflexo H e variação contingente negativa. Dois estudos com pacientes com discinesia paroxística cinesiogênica utilizando estimulação magnética transcraniana, concluíram que anormalidades nos circuitos inibidores corticais e espinhais podem ser úteis para diferenciar distonia primária e epilepsia. Estudos de imagem funcional como o SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único), demonstraram perfusão alterada nos gânglios da base.¹³

Em relação à discinesia paroxística não cinesiogênica os EEG ictais e interictais também são usualmente normais, assim como o do caso apresentado. Um estudo invasivo com vídeo-EEG demonstrou descarga no núcleo caudado, mas com ritmos corticais normais. O SPECT pode re-

velar hipoperfusão do caudado direito e tálamo. O PET demonstra aumento na sensibilidade dos receptores D2 pós-sinápticos estriatais, refletindo "upregulation". Isto sugere que anormalidades dopaminérgicas sejam resultantes de desregulação da liberação dopaminérgica ou de mecanismos pós-sinápticos, ao invés de alteração da densidade de inervação nigroestriatal.¹³

A maioria dos casos de discinesia paroxística não cinesiogênica foi associada a mutações no gene regulador da miofibrillogênese 1 (MR-1). Tais mutações foram evidenciadas no braço longo do cromossomo 2 (locus 2q32-36). A função exata do MR-1 ainda não é totalmente elucidada. Entretanto, de acordo com Lee et. al¹⁴, sua função é homóloga à hidroxilglutathione hidrolase (HAGH) do sistema glicoxalase e é proposta como uma enzima em uma via de resposta ao estresse. A HAGH catalisa a via final na conversão de metilglioxal em ácido láctico e glutathione reduzida. O metilglioxal foi relatado como neurotóxico e pode ser encontrado no café e em bebidas alcoólicas, o que pode explicar o efeito precipitante dos ataques na discinesia paroxística não cinesiogênica.⁶ Pacientes com o fenótipo clássico são mais prováveis de apresentarem mutações do gene MR-1. Em contrapartida, os episódios discinéticos em famílias sem mutações no gene MR-1, como mostrado pelo teste genético do paciente apresentado no caso, foram mais variáveis em relação à idade de início das manifestações, fatores desencadeantes, características clínicas e resposta à medicação. Algumas destas famílias que não expressam mutação no MR-1 podem apresentar discinesia paroxística induzida pelo exercício (DPE).⁶ O fato do exoma do paciente G.F.O. não ter demonstrado uma etiologia gênica estabelecida para seu fenótipo (mutação do MR-1) pode sugerir a participação de outros genes na etiologia da doença.

As mutações no MR-1 não estão associadas a outras desordens paroxísticas como epilepsia e enxaqueca. Porém, a discinesia paroxística não cinesiogênica pode se apresentar secundariamente a outras patologias, como, por exemplo, esclerose múltipla, que é a mais comumente observada. A DPNC pode ainda estar associada a lesões estruturais, como traumas e desordens metabólicas. No caso apresentado, tais etiologias pude-

ram ser descartadas pela história clínica, exames de imagens dentro da normalidade e cobre sérico e urinário normais. De acordo com Blakeley e Jankovic¹⁵, 52% dos pacientes com discinesia paroxística secundária apresentam uma forma pura de discinesia paroxística não cinesiogênica.

O diagnóstico da DPNC pode ainda se confundir com tiques, que são movimentos rápidos, repetitivos, arrítmicos estereotipados e sem propósito, frequentemente precedidos por urgência premonitória, sensações ou desconforto na região afetada.¹⁶ Distúrbios do movimento paroxístico funcionais (psicogênicos) são comuns e devem ser rapidamente reconhecidos e adequadamente tratados. Estereotipias motoras, distúrbios do movimento do desenvolvimento (por exemplo, fenômeno de gratificação) e crises epiléticas necessitam também ser considerados no diagnóstico diferencial, especialmente em crianças mais jovens.¹⁷ Além dessas doenças, é possível pensar na epilepsia do lobo frontal noturna que pode ser causada por mutações em vários genes diferentes. Seus ataques ocorrem durante o sono e se iniciam na infância, com duração de até 45 segundos. A frequência pode ser de até vários ataques em uma única noite. Entretanto, as descargas no lobo frontal podem não ser facilmente detectadas na eletroencefalografia convencional.¹⁸

O tratamento das discinesias é realizado de acordo com o seu tipo. Na DPNC recomenda-se evitar exposição aos fatores desencadeantes como, por exemplo, cafeína, álcool, privação de sono e estresse emocional. Anticonvulsivantes devem ser tentados em todos os pacientes, sendo a carbamazepina considerada como uma opção possível e a mais utilizada na prática clínica atualmente.

Entretanto, farmacologicamente, há uma tendência a melhor resposta com uso de benzodiazepínicos, principalmente em casos que apresentam mutação no gene MR-1. O clonazepam, segundo Bhatia¹⁹, pode ser eficaz em até 30% dos pacientes. Outros benzodiazepínicos como lorazepam^{20,21} e oxazepam em dias alternados^{21,22} também se mostraram possíveis no tratamento da DPNC. Também foi relatado em casos individuais o uso de haloperidol, valproato^{21,23}, levitiracetam^{21,24}, ou anticolinérgicos^{21,25}.

CONCLUSÃO

A discinesia paroxística não cinesiogênica é um tipo raro de discinesia paroxística, e possui certa variabilidade no seu fenótipo e genótipo. Pode ainda ter seu diagnóstico dificultado pela ausência de alterações no exame neurológico interictal. A DPNC possui amplo diagnóstico diferencial e pode se apresentar de forma primária ou secundária a traumas, lesões estruturais ou anormalidades metabólicas. Portanto, ter alta suspeição da doença se faz necessário para evitar o seu subdiagnóstico e tornar possível o tratamento precoce e correto, melhorando os sintomas e qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. van Rootselaar AF, Schade van Westrum S, Velis DN, Tijssen MA. The paroxysmal dyskinesias. *Pract Neurol*. 2009; 9(2): 102-9.
2. Mount L, Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. *Arch Neuro Psych*. 1940; 44: 841-7.
3. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol*. 1995; 38(4): 571-9.
4. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Consideine E, Tucker S, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*. 2004; 63(12): 2280-7.
5. Kertesz, A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndromes. Description of 10 cases, included 1 autopsied. *Neurology*. 1967; 17: 680-90.
6. Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis of Mount and Reback and its differentiation from related syndromes. *Trans Am Neurol Assoc*. 1977; 102: 46-8.
7. Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. *Neurol Clin*. 1984; 2(3): 541-54.
8. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, Friedman A, Nielsen JE, Lang AE, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology*. 2007; 68(21): 1782-9.
9. Limongi JCP. Distonias: Conceitos, classificação e fisiopatologia. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1996; 54(1): 136-46.
10. Mendes MF, Andrade LAFD, Ferraz HB. CORÉIA: ANÁLISE CLÍNICA DE 119 CASOS. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1996; 54(3): 419-27.
11. Unterberger I, Trinka E. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008; 1(2): 4-11.

12. Camargos S, Cardoso F. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2016; 74(11).
13. Bhatia KP. Paroxysmal Dyskinesias. *Movement Disorders* 2011. p. 1157.
14. Lee HY, Xu Y, Huang Y, Ahn AH, Auburger GW, Pandolfo M, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet*. 2004; 13(24): 3161-70.
15. Blakeley J, Jankovic J. Secondary paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord*. 2002; 17(4): 726-34.
16. Nicaretta DH, Rosso ALZ, Mattos JPd. Tiques. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*. 2010; Ano 9.
17. Silveira-Moriyama L, Kovac S, Kurian MA, Houlden H, Lees AJ, Walker MC, et al. Phenotypes, genotypes, and the management of paroxysmal movement disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(6): 559-65.
18. Sohn YH, Lee PH. Paroxysmal choreodystonic disorders. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100: 367-73.
19. Bhatia KP. The paroxysmal dyskinesias. *J Neurol*. 1999; 246(3): 149-55.
20. Dooley JM, Brna PM. Sublingual lorazepam in the treatment of familial paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Pediatr Neurol*. 2004; 30(5): 365-6.
21. Mink JW. Treatment of paroxysmal dyskinesias in children. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(6): 350.
22. Kurlan R, Shoulson I. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and response to alternate-day oxazepam therapy. *Ann Neurol*. 1983; 13(4): 456-7.
23. Przuntek H, Monninger P. Therapeutic aspects of kinesigenic paroxysmal choreoathetosis and familial paroxysmal choreoathetosis of the Mount and Reback type. *J Neurol*. 1983; 230(3): 163-9.
24. Alemdar M, Iseri P, Selekler M, Komsuoğlu SS. Levetiracetam-responding paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30(4): 241-4.
25. Micheli F, Fernandez Pardal M, de Arbelaz R, Lehkuniec E, Giannula R. Paroxysmal dystonia responsive to anticholinergic drugs. *Clin Neuropharmacol*. 1987; 10(4): 365-9.