

DOENÇA DE SEGAWA

DISTONIA PROGRESSIVA SENSÍVEL A L-DOPA

RELATO DE CASO

ABELARDO DE Q-C. ARAÚJO *, SILVIA B. M. MIRANDA **

RESUMO — Tipo peculiar de distonia generalizada progressiva, de natureza hereditária, com início, principalmente, na infância e adolescência, a doença de Segawa (DS) distingue-se pela notável variação de intensidade sintomatológica no decorrer do dia e pela excelente resposta terapêutica à levodopa. Descrevemos, no presente relato caso de paciente com quadro clássico de DS, previamente diagnosticada como possuindo paraplegia espástica familiar de Strümpell-Lorrain. O principal objetivo deste relato é o de alertar para a existência desta enfermidade, talvez a única distonia que pode ser tratada com sucesso mantido. Este fato justifica o uso rotineiro da prova terapêutica com levodopa em todas as distonias idiopáticas de início na infância ou adolescência.

PALAVRAS-CHAVE: distonia, doença de Segawa, L-dopa, paraplegia espástica de Strümpell-Lorrain.

Segawa's disease: L-dopa responsive progressive dystonia, a case report.

SUMMARY — Segawa's disease (SD) is a hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation with onset in childhood or adolescence and a striking responsiveness to L-dopa. Here we describe a typical case of SD in a 28 year old woman whose disease begun at the age of 18 years. This patient had a second cousin with probable hereditary spastic paraplegia (Strümpell's familiar spastic paraplegia) who had no benefit on a recent L-dopa trial. Due to this family history our patient had been misdiagnosed as Strümpell's disease for more than 10 years. There was no other apparent case of SD in the family. Her father had an atypical gait but was otherwise normal. Her daughter had motor developmental delay due to hypotonia. Pes cavus was a common feature to the patient, her father and her cousin.

KEY WORDS: dystonia, Segawa's disease. L-dopa, Strümpell's familiar spastic paraplegia.

Em 1972 Segawa e colaboradores descreviam, pela primeira vez, um tipo peculiar de distonia generalizada, de início na infância, caracterizada fundamentalmente pela flutuação diurna da sintomatologia e excelente resposta terapêutica à levodopa⁸. Descreve-se, a seguir, caso típico da doença cujo diagnóstico prévio era de paraplegia espástica progressiva de Strümpell-Lorrain (PSL).

RELATO DO CASO

CCS, mulher, branca, 28 anos, natural do Rio de Janeiro, analista de sistemas. Nascida a termo, de parto cesáreo, teve desenvolvimento psicomotor inteiramente normal, chegando, inclusive, a fazer ballet e ginástica olímpica. Sua doença teve início aos 18 anos, quando observou

* Neurologista-pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ); ** Neurologista Infantil. Aceite: 3-junho-1993.

lenta e progressiva dificuldade à deambulação. O quadro, inicialmente assimétrico, caracterizava-se por desequilíbrio e por «arrastar o pé esquerdo (E) ao andar». A disbasia piorou progressivamente, atingindo ambos os membros inferiores de forma assimétrica, sendo pior à E. Ao cabo de alguns anos passou a adotar marcha digitigrada. Além do distúrbio da marcha notou, também de forma lenta e progressiva, tremor nas mãos, fato este que, ultimamente, a impedia de assinar cheques, pois, estes eram invariavelmente devolvidos pelo banco por divergência de assinatura. Observou também rigidez muscular generalizada, disfagia para líquidos, fazendo com que os ingerisse apenas em pequenos goles, e hipofonia. Segundo informações do seu marido havia desaparecimento da sintomatologia durante o sono. Fato significativo, embora relatado apenas após questionamento dirigido, era o de acordar relativamente bem pela manhã, piorando acentuadamente com o passar do dia. O stress emocional, por outro lado, piorava o quadro de modo marcante. Outro dado importante à anamnese dirigida era o fato da marcha se fazer de forma muito mais fácil quando andava de costas ou quando tentava correr. Negava qualquer sintomatologia visual, sensitiva ou esfinteriana. Aos 24 anos, após ser submetida a junta médica, foi diagnosticada como tendo PSL, dado que possuía prima em segundo grau, pelo lado paterno, com este diagnóstico. Por esse motivo, iniciou programa de fisioterapia e uso diário de Baclofen, sem, no entanto, notar qualquer melhora sintomatológica. Negava etilismo e tabagismo. À época da entrevista não estava em uso de qualquer medicação. A história familiar revelava pais consanguíneos afastados. De anormal, apenas prima paterna com quadro lento e progressivo de paraplegia espástica crural pura, diagnosticada como PSL; filha de 18 meses com retardo de desenvolvimento motor por quadro predominantemente hipotônico.

Realizou diversos exames complementares, tais como: hemograma completo, bioquímica sanguínea, dosagens de folato e vitamina B12, estudo radiográfico simples de coluna cervico-tóraco-lombossacra, tomografias computadorizadas (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e de coluna cervical, eletroencefalograma, potenciais evocados somatossensitivos e exame do líquido cefalorraqueano (LCR). Todos eles foram inteiramente normais. Eletrencefalograma, realizado aos 20 anos evidenciou alguns paroxismos de 7-9 Hz em regiões temporais.

Exame neurológico — Linguagem e estado mental preservados, totalizando 28 pontos no «mini-mental status» de Folstein. Fácies inexpressiva. Voz monótona e hipofônica. «Postura palidal» com atitude de semiflexão do tronco e dos quatro membros (maior no membro superior E) (Fig. 1). Postura das mãos com tendência à flexão das articulações metacarpofalangeanas, principalmente à E. Pés cavos, mantendo atitude permanente de semi-flexão e inversão plantar com discreta extensão do hálux E quando em repouso, lembrando o pé estriatal. Não havia tremor de repouso. Disbasia de difícil caracterização: digitigrada, rígida, com ocasional anteropulsão, com diminuição do balanço automático dos membros superiores e ventroflexão do tronco. Não conseguia andar pé-ante-pé. Desequilibrava-se com facilidade às manobras de Fournier. Durante a deambulação observava-se flexão dorsal do hálux E. A manobra dos braços estendidos adotava, à E, atitude que lembrava a mão atetótica congelada de Roussy-Cornil. Estática normal à manobra de Romberg. Força muscular preservada universalmente. Tono muscular com hipertonia plástica generalizada, maior no dímídio E, e sinal da roda dentada nos quatro membros. Clono ausente. Bradicinesia às manobras de lateralização rápida da língua, encolhimento dos ombros e flexão/extensão rápida das articulações metacarpo-falangeanas. Tremor postural, assimétrico, maior à E, dos membros superiores. Coordenação dinâmica normal. Disidiadocinesia bilateral por conta da importante rigidez dos membros superiores. Reflexos profundos universalmente exaltados, com aumento da área reflexógena. Reflexos cutâneo-abdominais ausentes. Reflexos cutâneo-plantares indiferentes, embora adotasse permanente atitude de semi-extensão do hálux E. Sensibilidade superficial, profunda e estereognosia normais. Nervos cranianos sem anormalidades.

O pai da paciente negava qualquer sintomatologia motora, no entanto o exame neurológico revelava pés cavos e leve disbasia atípica. A filha da enferma, por sua vez, deambulava sem auxílio, com marcha compatível à idade; revelava, ao exame, apenas hipotonia moderada nos quatro membros. A prima da doente (ES, 70 anos), diagnosticada como tendo PSL, relatava início da sintomatologia aos 13 anos de idade; evoluiu lenta e progressivamente até a paraplegia espástica crural, estando atualmente grabatária; realizou diversos exames complementares dentre os quais mielografia e exame do LCR, que foram normais; ao exame neurológico exibía pés cavos, paraplegia espasmódica em flexão com hiperreflexia profunda universal, sinal de Babinski bilateral e incontinência esfinteriana; os demais parâmetros do exame neurológico estavam normais.

Diagnosticada como tendo provável doença de Segawa (DS), nossa paciente foi medicada com preparação oral de levodopa+benserazida numa dose de 125 mg duas vezes ao dia. Três

dias após o início da medicação exibiu excepcional melhora do quadro neurológico, com desaparecimento quase total da sintomatologia. Sua postura melhorou acentuadamente (Fig. 1). Voltou a escrever normalmente, bem como a nadar e a andar de bicicleta, atividades que não realizava há mais de oito anos. Ao exame neurológico restavam apenas discreta hipertonía muscular diminuída à E, sem concomitância de sinal da roda dentada, e vivacidade dos reflexos profundos, também maiores à E.

Sua prima, também tratada com o mesmo esquema terapêutico, não revelou qualquer resposta positiva, permanecendo com o quadro neurológico inalterado.

COMENTARIOS

Segundo Segawa e Nomura, 44 casos típicos de DS, a maioria dos quais oriundos do Japão, haviam sido descritos na literatura até 1991. Destes, 18 casos compunham a casuística pessoal dos autores⁹.

A DS, também conhecida como distonia hereditária progressiva com acentuada flutuação diurna ou distonia responsiva à levodopa, pode representar cerca de 10% de todas as distonias idiopáticas de início na infância e adolescência⁵. Caracteriza-se clinicamente por quadro distônico postural generalizado que, tipicamente, se agrava no decorrer do dia, melhorando após uma noite de sono.

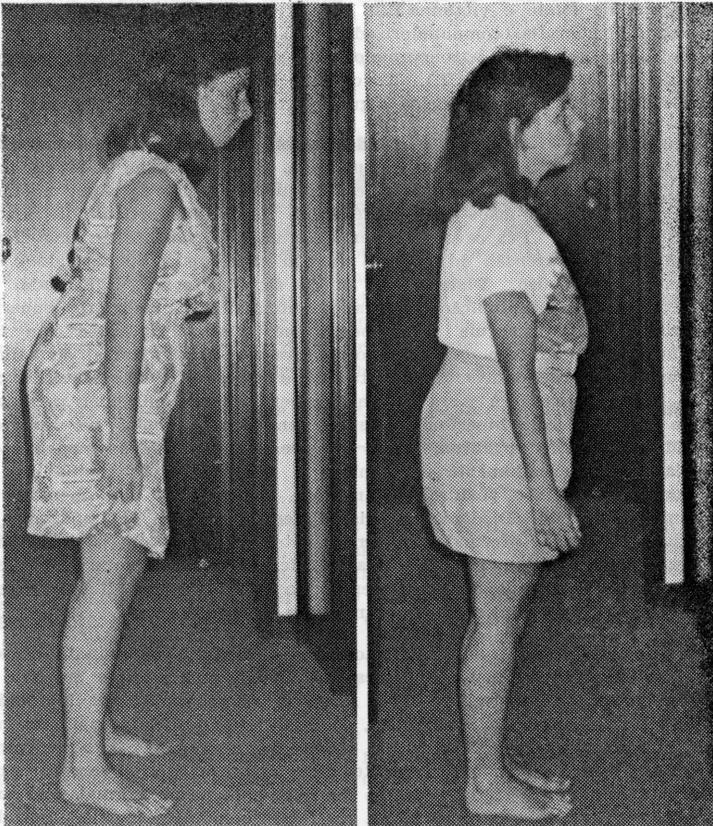


Fig. 1. Doença de Segawa: caso CCS. A esquerda, postura da paciente antes do tratamento. A direita, postura após terapia com L-dopa + benzerazida.

A média de idade de início é 6 anos, embora existam casos, como o relatado neste estudo, de início na adolescência. Não se observam torção axial ou distonia de ação. Tardiamente pode-se notar tremor postural. Tremor de repouso ou de ação, por outro lado, não são encontrados. Rigidez, pseudo-sinal de Babinski, disdiadococinesia, bradicinesia, disartria e hiperreflexia profunda são outros comorbativos descritos com certa frequência. Interessantemente, observa-se, nos casos assimétricos, maior acometimento do hemisfério esquerdo. A sintomatologia costuma evoluir nas primeiras três décadas de vida, permanecendo estacionária após este período. O típico agravamento no decorrer do dia torna-se menos evidente com a evolução da doença. Há maior acometimento de mulheres, embora a herança provável seja do tipo autossômico dominante com baixa penetrância⁹. Estudo recente em 106 membros de uma família com DS revelou, no entanto, penetrância quase que completa, se considerados como fazendo parte do possível espectro clínico da doença sinais distônicos discretos e síndrome parkinsoniana pura⁶.

Acreditam alguns que a DS se deva a diminuição da atividade da enzima tirosina hidroxilase (TH), enzima catalisadora da transformação de tirosina em dopamina, nos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Isto afetaria as projeções estriatais diretas para a *pars reticulata* da substância negra e para o segmento medial do globo pálido⁹. Recentemente o locus codificador da TH no cromossomo 11 foi afastado como sendo a sede cromossômica da doença¹. Da mesma forma excluiu-se a possibilidade do defeito genético estar no locus 9q 32-34, local do gene responsável pela distonia de torção idiopática³.

Casos de DS são comumente confundidos com paralisias cerebrais, com distonia de torção idiopática ou, como no caso da nossa paciente, com paraparesias espásticas familiares do tipo PSL². Parkinsonismo juvenil (PJ), complexo parkinsonismo-distonia (PD) e distonia por deficiência de bipterina podem, ocasionalmente, se prestar a confusões diagnósticas com DS. Casos de PJ e PD diferenciam-se da DS por predominarem no sexo masculino, por acometerem faixa etária mais elevada, por apresentarem tremor de repouso, pela perda progressiva da eficácia terapêutica e pelo surgimento de discinesias pela levodopa. Pacientes com distonia por deficiência de bipterina, por sua vez, respondem menos à levodopa, necessitando da adição de bipterina ao esquema terapêutico⁹.

A CT e a RNM do crânio são normais na DS. Tomografia por emissão de positrons, por outro lado, revelou diminuição da absorção de 18 Fluodopa no caudado e no putâmen de seis casos típicos da doença⁷.

Apesar de ser a DS aparentemente rara, a excepcional eficácia da levodopa justifica sua utilização inicial, como prova terapêutica, em todas as distonias idiopáticas de início infantil ou juvenil⁴. Além de benéfico o efeito da levodopa parece ser duradouro, podendo, inclusive, ser reduzida a dosagem inicial ao cabo de algum tempo de tratamento, sem que haja perda da sua eficácia ou surgimento dos efeitos colaterais habitualmente encontrados em doentes parkinsonianos⁹. Pode-se muito bem imaginar a emoção de uma paciente descrita por Segawa a qual, após 36 anos restrita a uma cadeira de rodas, tornou-se completamente normal e ativa após três dias de uso de baixa dose de levodopa. Decorridos 19 anos do início do tratamento a enferma, já com 70 anos, levava uma vida inteiramente normal e produtiva⁹.

Além da levodopa, drogas anticolinérgicas, bromocriptina e tetra-hidrobipterina mostraram-se eficazes no tratamento de alguns doentes com DS. Nenhum destes fármacos, no entanto, igualou ou suplantou em eficácia a levodopa⁹.

O presente relato mostra, de maneira evidente, como, mesmo numa época em que predominam a sofisticação de exames complementares, nada substitui a anamnese e a observação clínica judiciosa. O diagnóstico de DS tem como base o tripé anamnese, exame neurológico e prova terapêutica. Apesar de entidade rara, é extremamente importante sua correta identificação, pois poucas vezes um paciente com uma doença degenerativa do sistema nervoso poderá ser tão beneficiado pelo neurologista.

REFERÊNCIAS

1. Fletcher NA, Holt IJ, Harding AE, Nygaard TG, Mallet J, Marsden CD. Tyrosine hydroxylase and L-dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52:112-114.
2. Harding AE. Inherited disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1990, 3:333-336.
3. Kwiatkowski DJ, Nygaard TG, Schuback DE, Perman S, Trugman LM, Bressman SB, Burke RE, Brin MF, Ozelius L, Breakefield XO, Fahn S, Kramer PL. Identification of a highly polymorphic microsatellite VNTR within the argininosuccinate synthetase locus: exclusion of the dystonia gene on 9q32-34 as the cause of Dopa-responsive dystonia in a large kindred. *Am J Hum Genet* 1991, 48:121-128.
4. Lang AE. The dystonias: experimental, clinical and therapeutic aspects. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1991, 4:345-361.
5. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988, 50: 377-385.
6. Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 1990, 40:66-69.
7. Sawle GV, Leenders KL, Brooks DJ, Harwood G, Lees AJ, Frackowiak RS, Marsden CD. Dopa-responsive dystonia: [¹⁸F] Dopa positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991, 30: 24-30.
8. Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-Dopa, «hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuations». *Shinryo (Tokyo)* 1972, 24:667-672.
9. Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Nagatsu T, Narabayashi H, Yoshida M (eds). *Parkinson's disease: from clinical aspects to molecular basis*. Berlin: Springer-Verlag, 1991, p 167-177.