

DOENÇA DE LAFORA E DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

RELATO DE DOIS CASOS

ANIBAL DE QUADROS, DANIEL S SÁ**, PEDRO ANDRÉ KOWACS***,
HÉLIO A. GHIZONI TEIVE****, LINEU CESAR WERNECK******

RESUMO - Relatamos dois casos de doença de Lafora que apresentaram distúrbios do movimento, ataxia cerebelar, disartria e fenômeno do "susto exagerado", como manifestações clínicas iniciais. Estes sintomas precederam as convulsões, mioclonias e a demência progressiva. O diagnóstico foi confirmado pela identificação de corpos de inclusão, PAS positivo, na biópsia de pele de ambos os casos. Os pacientes relatados apresentam uma progressão lenta da doença, o que é incomum, com longa sobrevida. A doença de Lafora deve sempre ser incluída entre as causas de ataxia lentamente progressiva associada com epilepsia.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Lafora, ataxia, epilepsia, mioclonia.

Lafora's disease and movement disorders: report of two cases

ABSTRACT - Two cases of Lafora's disease with prominent movement disorders portraying rare initial manifestations are reported. In both patients, the first manifestations were cerebellar ataxia, dysarthria and startle phenomenon. These symptoms occurred before seizures, myoclonic and progressive dementia, which are more well known as manifestations of Lafora's disease. The diagnosis was confirmed by the identification of PAS positive inclusion bodies in deep skin biopsy samples. Our patients presented an unexpected slow progression of the disease, with longer survival. Lafora's disease should be remembered among diseases causing slowly progressive ataxia associated with epileptic seizures.

KEY WORDS: Lafora disease, ataxia, epilepsy, myoclonus.

A doença de Lafora (DL) é uma forma de epilepsia mioclônica progressiva, com transmissão genética autossômica recessiva. Caracteriza-se por mioclonias, crises generalizadas tônico-clônicas e demência progressiva. A doença manifesta-se dos 6 aos 20 anos e o óbito ocorre entre 2 e 10 anos da instalação da doença. O diagnóstico é estabelecido pela presença dos corpos de Lafora na biópsia de pele axilar, do fígado ou de tecido nervoso. O estudo eletrofisiológico demonstra alterações importantes no diagnóstico da doença. O eletrencefalograma (EEG) demonstra padrão ponta-onda e ondas lentas, bem como descargas focais e difusas. Alterações significativas podem ocorrer nos potenciais evocados obtidos. A ressonância nuclear magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) não demonstram alterações sugestivas ou específicas para o diagnóstico da doença.

Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR): *Aluno de Medicina;**Médico Residente (R 3);***Neurologista;****Professor Assistente;*****Professor Titular. Estudo apresentado parcialmente (Sessão de Poster) no 5o Congresso Internacional de Doença de Parkinson e Distúrbios do Movimento, (Nova York, NY, USA, 1998). Aceite: 12-abril-2000.

Dr. Hélio A. G. Teive. - Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas da UFPR - Rua General Carneiro 181, 12º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. Fax 41 244 5060. E-mail: hageive@mps.com.br

Relatamos os casos de dois irmãos com DL cujas manifestações clínicas ocorreram inicialmente como distúrbios do movimento.

CASOS

Caso 1. Mulher, branca com 28 anos de idade. Aos 13 anos iniciou sua doença com fenômeno do susto exagerado (*startle*) com abalos mioclônicos. Posteriormente os sintomas evoluíram para crises convulsivas generalizadas e abalos mioclônicos generalizados. Iniciou terapia com fenitoína e teve piora dos sintomas. Alguns meses após, passou a apresentar disartria, ataxia cerebelar e quedas frequentes. Em poucos meses tornou-se restrita ao leito devido à ataxia acentuada. A paciente era a sexta filha de uma prole de 10 irmãos, tendo dois irmãos e duas irmãs afetadas pela mesma doença. A idade para o início dos sintomas na família era entre 12 e 13 anos. Ao exame neurológico apresentava: disartria, disfunção cognitiva leve, caracterizada por discretos sinais de disfunção do lobo frontal (capacidades de abstração e julgamento diminuídas, diminuição do *insight* e da flexibilidade mental), abalos mioclônicos generalizados, ataxia cerebelar e fenômeno do susto exagerado. RM e TC do crânio foram normais. O EEG revelou a ocorrência de pontas, poli-pontas e ponta-onda generalizadas. O potencial evocado somatossensitivo (PESS) obtido era gigante. A análise histopatológica da biópsia profunda da pele (BPP) mostrou inclusões PAS-positivas compatíveis com doença de Lafora. Foi medicada com clonazepam 2mg 8/8hs; fenobarbital 100 mg/dia; ácido valpróico 500 mg 8/8 hs. Apresentou remissão total das crises generalizadas tônico-clônicas, dos abalos mioclônicos e do fenômeno do susto exagerado, com melhora da ataxia e da disartria.

Caso 2. Paciente masculino, branco, 38 anos de idade, irmão da paciente relatada no Caso 1. Aos 13 anos de idade iniciou sua doença com fenômeno de susto exagerado, abalos mioclônicos, ataxia cerebelar discreta e disartria. Alguns meses após, passou a apresentar crises convulsivas generalizadas e os abalos mioclônicos tornaram-se mais frequentes. O paciente apresentava um diagnóstico prévio de transtorno bipolar do tipo II. A RM e a TC foram normais. O EEG, PESS e a BPP foram compatíveis com o diagnóstico de DL. Recebeu o mesmo esquema terapêutico da Paciente 1 e teve alta hospitalar com melhora do quadro clínico.

DISCUSSÃO

De acordo com a Classificação das Epilepsias e das Síndromes Epilépticas, a DL está incluída no grupo das epilepsias generalizadas sintomáticas⁶. Em razão de seus diversos sinais e sintomas, a doença pode ser classificada entre diversas síndromes neurológicas^{4,7,8}. Trata-se de uma doença metabólica com transmissão genética autossômica recessiva. A anormalidade gênica subjacente foi mapeada para o cromossomo 6q24⁹. O aparecimento da doença (cerca de 85% dos casos) está fortemente relacionado a casamentos consanguíneos^{2,5,10}. Vários estudos demonstraram a presença de deficiência da tirosina fosfatase, uma enzima relacionada ao metabolismo do glicogênio⁹. A demonstração das inclusões intracitoplasmáticas PAS-positivas (poliglicanas) no estudo anatomopatológico ainda é o principal método para o diagnóstico da DL. No sistema nervoso central, os corpos de inclusão localizam-se, principalmente no núcleo denteado, núcleo rubro, substância negra e hipocampo¹, embora também sejam encontrados na substância branca, nos nervos periféricos, miocárdio, musculatura esquelética, pele e fígado^{5,8,11}. A biópsia profunda de pele parece ser o método mais indicado para o diagnóstico¹⁰⁻¹⁴.

O EEG intercrítico mostra alentecimento da atividade de base, que apresenta-se nas frequências teta e delta. Pode ocorrer atividade irritativa sob a forma de paroxismos generalizados de pontas, polipontas, ondas agudas e complexos ponta-onda, bem como ondas lentas, mesclados em combinações variáveis. Podem ser evidenciados paroxismos focais, bem como aumento na frequência das descargas à fotostimulação intermitente a mais que 15 Hz^{2,10,15}. Embora os potenciais evocados auditivos tenham sido descritos como normais, PESS gigantes já foram relatados em alguns pacientes².

As manifestações clínicas iniciais da doença são variadas. Usualmente iniciam-se com crises epilépticas ou mioclonias. Demência progressiva e transtornos psiquiátricos também são frequentes no estágio inicial da doença^{2,4,5,7,8}. Ataxia cerebelar, fenômeno tipo "startle", disartria e outros distúrbios do movimento não são frequentes no estágio inicial da doença. Uma característica importante da doença são as mioclonias. As mioclonias que ocorrem na DL são geradas nas estruturas corticais, o que comprova sua natureza epiléptica. Nas fases mais avançadas da doença poderemos encontrar tanto mioclonias de origem epiléptica quanto não epilépticas (subcorticais).

A DL é classificada junto com outras epilepsias mioclônicas progressivas. Outras doenças que estão na mesma categoria incluem: epilepsia mioclônica com miopatia da “fibra rasgada vermelha” (MERRF); miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular encefálico (MELAS); doença de Unverricht-Lundborg e lipofuscinose neuronal ceróide^{6,8,16,17}. O diagnóstico da DL a princípio é simples, quando se está diante de um jovem com mioclônias, crises epiléticas e demência progressiva. Nas manifestações incomuns da doença, fazer o diagnóstico diferencial com várias outras doenças como ataxias espinocerebelares hereditárias¹⁸, epilepsias mioclônicas progressivas atípicas^{6,16} e outras doenças neuro-degenerativas^{7,8,19,20} pode ser um desafio para o neurologista.

Casos atípicos da DL estão descritos na literatura, tanto na apresentação clínica quanto nas variações anatomopatológicas. Algumas variantes sugerem existir uma doença distinta da DL. “Sinais extrapiramidais” associados a DL já foram descritos, associados a uma evolução favorável da doença³. Ressaltamos que nossos dois casos apresentaram boa evolução clínica e estavam associados a distúrbios do movimento na fase inicial da DL.

O tratamento da DL permanece sem grandes progressos. O tratamento com o uso da fenitoína em monoterapia é comprovadamente ineficaz^{7,8}, a fenitoína pode ainda agravar a ataxia e as mioclônias. Parece haver melhor resposta terapêutica com outras drogas anti-epiléticas em politerapia²¹. Os avanços recentes em terapia gênica e o conhecimento do defeito enzimático primário na DL⁹ trazem novas esperanças de tratamento para a doença.

Nossos dois pacientes apresentaram, no início da doença, sinais proeminentes de distúrbios do movimento, precedendo em alguns meses o surgimento das crises epiléticas generalizadas e sem desenvolverem demência progressiva. O diagnóstico da doença foi confirmado pela biópsia profunda de pele, que demonstrou as inclusões intracitoplasmáticas PAS-positivas características da doença de Lafora. A história familiar positiva em nossos casos confirma a herança familiar da doença, descrita na literatura como padrão autossômico recessivo. A doença manifestou-se em nossos pacientes na faixa etária característica para o início da doença¹.

Os dois pacientes apresentaram exuberantes sinais de ataxia cerebelar, disartria, e fenômeno de “startle”, definido como síndrome de “susto exagerado”. Apesar de não serem manifestações raras da doença, são incomuns em seus estágios iniciais²⁻⁵.

Os dois pacientes em questão apresentaram mais de 15 anos de evolução da DL. Apesar da evolução prolongada, ocorreram apenas sinais discretos de disfunção do lobo frontal, sem configurar, no entanto, uma demência. Ambos apresentaram evolução “benigna”, em especial o Caso 2, cuja doença estende-se por mais de 25 anos.

REFERÊNCIAS

1. Kaufman MA, Dwork A J, Willson NJ, John S, Liu JD. Late-onset Lafora's disease with typical intraneuronal inclusions. *Neurology* 1993;43:1246-1248.
2. Acharya JN, Satishchandra P, Acha T, Shankar SK. Lafora's disease in South India: a clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia* 1993;34:476-487.
3. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F. Atypical inclusion body progressive myoclonus epilepsy: a fifth case? *Neurology* 1986;36:1275-1276.
4. Dias-Tosta E, Vieira LF, Alves A, Miziara HL. Doença de Lafora: uma possibilidade diagnósticas nas demências juvenis. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:455-463.
5. Yerby MS, Shaw C-M, Watson JMD. Progressive dementia and epilepsy in a young adult: Unusual intraneuronal inclusions. *Neurology*, 1986;36:68-71.
6. Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
7. Adams RD, Victor M, Principles of Neurology Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 1989: 808-809.
8. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, Wolf LS. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986;315:229-305.
9. Minassian BA, Lee JR, Herbeck JA. Mutations in a gene encoding a novel protein. Tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998;20:171-174.
10. Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal Clinicoelectrophysiologic study of a case of a Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1990;31:194-201.

11. Drury I, Blaivas M, Aboul-Khalil BW, Beydoun A. Biopsy results in a kindred with Lafora disease. *Arch Neurol* 1993;50:102-105.
12. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology* 1981;31:1564-1568.
13. Rosemberg S. Diagnóstico de doenças metabólicas do sistema nervoso da infância por exame ultra-estrutural de tecido não cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:436-442.
14. Rubio G, Guijo CG, Mallada JJ, Cabello A, Merino AG. Diagnosis by axilla skin biopsy in a early case of Lafora's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1084-1085.
15. Yen C, Beydoun A, Drury I. Longitudinal EEG studies in kindred with Lafora disease. *Epilepsia* 1991;32:895-899.
16. Aicardi J. *Epilepsy in Children* New York: Raven Press, 1994:88-93 (Myoclonic epilepsies associated with progressive degenerative disorders of the central nervous system: progressive myoclonic epilepsies, myoclonus epilepsy)
17. Lehesjoki A-E, Koskiniemi M, Pandolfo M et al. Linkage studies in a progressive myoclonus epilepsy: Unverricht-Lundborg and Lafora's disease. *Neurology* 1992;42:1545-1550.
18. Arruda WO, Teive HAG. Ataxias cerebelares hereditárias: do martelo ao gen. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:666-676.
19. Andermann F, Berkovic SF, Carpenter S, Andermann E. The Ramsay Hunt syndrome is no longer a useful diagnostic category. *Mov Disord* 1989;4:14-17.
20. Elliot EJ, Talbot IC, Pye IF. Lafora disease : a progressive myoclonus epilepsy. *J Paediatr Child Health* 1992;28:455-458.
21. Iivanainen M, Himberg J-J. Valproate and clonazepam in treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol* 1982;39:236-238.