

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS EM 135 PACIENTES COM DISTONIA

EXPERIÊNCIA DO SETOR DE DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.

GIORGIO FABIANI*, HÉLIO A.G. TEIVE**, FRANCISCO GERMINIANI*,
DANIEL SÁ*, LINEU C. WERNECK***

RESUMO - Este estudo visa descrever aspectos clínicos e respostas terapêuticas de 135 pacientes com distonia. Quanto à classificação, 54% apresentava distonia focal, 17,8% segmentar, 8,1% hemidistonia, 1,5% multifocal e 18,6% generalizada. Vinte e seis por cento apresentavam distonia secundária; e 5,9% tinham história familiar. O tratamento das distonias idiopáticas divide-se em específico e sintomático, podendo ser local, com toxina botulínica; ou sistêmico, com drogas orais. As drogas utilizadas foram anticolinérgicos e benzodiazepínicos, com resposta pobre em formas generalizadas. A toxina botulínica foi utilizada em 54 pacientes com distonia focal ou segmentar. Na distonia cervical o início do efeito (IE) ocorreu em oito dias; obtendo-se efeito máximo (EM) em 25,2 dias, e duração média do efeito (DME) de 76,8 dias. Na síndrome de Meige e blefaroespasmob obtivemos resultados encorajadores: IE=4,5dias; EM=17,6dias; DME=87,6dias. Conclui-se que a toxina botulínica A é a primeira escolha para distonias focais e segmentares, enquanto formas generalizadas apresentam resposta pobre às drogas utilizadas.

PALAVRAS-CHAVE: distonia, toxina botulínica.

Clinical and therapeutical features in 135 patients with dystonia: experience of movement disorders unit of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

ABSTRACT - This study aims to describe the clinical patterns and therapeutic responses in 135 patients with dystonia. According to the classification, 54% were focal; 17.8% were segmental; 8.1% hemidystonia; 18.6% generalized and 1.5% were multifocal. There was a positive familial history in 5.9% of the cases. The treatment of the idiopathic dystonias is divided in: specific and symptomatic, and it can be local with botulinum toxin, or systemic with oral drugs. The most common drugs used in the treatment were anticholinergics and benzodiazepines, with poor responses in the generalized forms. Botulinum toxin A was the first line treatment for focal and segmental forms of dystonia. Meanwhile, the generalized forms of dystonia show poor response to the therapies utilized.

KEY WORDS: dystonia, botulinum toxin.

A primeira descrição de distonia idiopática de torção foi feita por Destarac em 1901, embora o termo distonia tenha sido introduzido apenas em 1911 por Oppenheim¹⁻³, que descreveu 6 casos e foi o primeiro a expressar o aspecto orgânico da doença^{1,2}. Schwalbe em 1908 defendeu tese que vinculava as distonias a fatores psicogênicos e histeria^{1,4}. Segundo o comitê da Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation, distonia é uma síndrome caracterizada por contrações musculares mantidas, frequentemente causando torções, movimentos repetitivos ou posturas anormais³.

Especialidade Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná: *Médico Residente em Neurologia; **Professor assistente de Neurologia; ***Professor Titular de Neurologia. Aceite: 26-abril-1999.

Dr. Giorgio Fabiani - Rua Paula Gomes 734/202 - 80510-070 Curitiba PR - Brasil. E-mail: giorgiof@mandic.com.br

As distonias são classificadas de três formas diferentes¹: (1) quanto à etiologia podem ser primárias ou idiopáticas (podem ser de caráter familiar e esporádico), e secundárias ou sintomáticas, geralmente acompanhadas por déficits neurológicos⁵, com início súbito⁶, e associadas a causas conhecidas^{7,8}. (2) Quanto à idade de início, são consideradas da infância quando os sintomas aparecem até os 12 anos de idade, da adolescência quando o início se dá entre os 13 e 20 anos, e do adulto, quando a doença se inicia após os 20 anos de idade. Geralmente, quanto menor a idade de início, pior o prognóstico. Quando o início se dá na infância, costumam ocorrer formas generalizadas, enquanto que em adultos são mais comuns as formas focais e segmentares^{9,10}. Em pacientes que apresentam os primeiros sintomas na idade adulta, dificilmente se obtém uma história familiar positiva⁹. (3) Quanto à localização e distribuição dos movimentos anormais pode ser focal (ocorre em uma única região e tem como exemplos o blefaroespasmó, a distonia oromandibular, a disfonía espástica, o torcicolo e a câibra do escrivão), segmentar (atinge duas ou mais regiões contíguas, é o caso de distonia crânio cervical e síndrome de Meige), multifocal (afeta duas ou mais regiões não contíguas), hemidistonia (afeta apenas um lado do corpo), e generalizada (combinação de distonia crural segmentar com qualquer outro segmento¹¹).

A distonia pode ser manifestação de algumas condições com comprometimento neurológico, recebendo a denominação de distonia secundária ou sintomática. A causa mais representativa de distonia secundária é a lesão perinatal. Outras causas reconhecidas, mais recentemente, são diferentes lesões cerebrais focais, processos neurodegenerativos, distúrbios metabólicos do sistema nervoso central (SNC), além de drogas e outros agentes químicos^{5,8,9}. Uma das características mais intrigantes e peculiares das distonias secundárias a uma lesão focal do SNC, é a latência entre a lesão e o aparecimento da distonia e a sua progressão independente⁸.

O tratamento farmacológico das distonias está dividido em dois grupos: o tratamento específico ou etiológico, que é utilizado quando a etiologia dos sintomas é conhecida e pode ser tratada, exemplos são a doença de Wilson e as distonias induzidas por drogas; e o inespecífico ou sintomático, que trata os sintomas nas distonias primárias. Pode ser local, com a toxina botulínica, ou sistêmico, com anticolinérgicos, agonistas e antagonistas dopaminérgicos^{1,3}.

A toxina botulínica A foi utilizada terapeuticamente pela primeira vez na década de 80 para correção de estrabismo^{1,12,13}. Posteriormente passou a ser utilizada em movimentos involuntários como o blefaroespasmó^{13,14}, sendo atualmente o tratamento de escolha em distonias focais e segmentares.

Este estudo tem como objetivo descrever aspectos clínicos e respostas terapêuticas de pacientes com distonia.

MÉTODO

Foram estudados os casos de 135 pacientes com o diagnóstico de distonia, sendo 100 deles através de entrevista direta com aplicação de um protocolo pré-estabelecido e 35 através de revisão dos prontuários médicos. Foram avaliados os aspectos e as respostas às terapêuticas aplicadas, incluindo a aplicação da toxina botulínica.

As drogas mais comumente utilizadas para o tratamento clínico foram os anticolinérgicos (Artane), e os benzodiazepínicos. Do estudo com toxina botulínica foram excluídos os pacientes com espasmó hemifacial, que perfaziam a maioria dos casos de pacientes submetidos a aplicação periódica de toxina botulínica. Foram observados 54 pacientes com distonia focal ou segmentar submetidos a aplicações periódicas de toxina botulínica.

RESULTADOS

Dos 135 pacientes estudados, 94 (69,9%) eram do sexo feminino e 41 (30,4%) do sexo masculino. Cento e vinte e seis pacientes (93,3%) eram da cor branca e apenas 9 (6,7%), da cor negra. Em relação à classificação etiológica, 100 (74%) pacientes apresentavam a forma idiopática e 35 (26%) pacientes, apresentavam alguma forma secundária de distonia. As causas encontradas no presente estudo encontram-se resumidas na Tabela 1. Quanto à classificação anatômica, 73 casos (54%) eram do tipo focal; em 24 casos (17,8%) eram do tipo segmentar; hemidistonia, em 11 casos

Tabela 1. Causas encontradas de distonia secundária.

Etiologia	Número de casos
Doença de Graves	1
Neurólépticos	3
Doença de Huntington	3
Parkinson plus	1
Flunarizina	1
Paralisia cerebral	14
Síndrome de Urban-White	1
Kernicterus	2
Angioma cavernoso	1
AVC	2
Behçet	1
Sarampo	1
Traumatismo craniano	4

(8,1%); forma generalizada, em 25 (18,6%); e dois casos de distonia multifocal (1,5%).

Existia história familiar positiva em apenas 8 pacientes no total (5,9%). Dos 135 pacientes, 7 deles apresentavam distonia responsiva à L-Dopa, apesar de não ter sido realizado teste terapêutico em todos os pacientes distônicos.

As respostas ao tratamento clínico foram variáveis, sendo, na maioria dos casos, parciais.

Nos pacientes com distonia cervical tratados com toxina botulínica as doses médias foram de 244,5 U, o início do efeito foi, em média, aos 8 dias com efeito máximo em 25,2 dias e duração média dos efeitos de 76,8 dias. Em 6 casos ocorreram complicações, todas de duração limitada (disartria, disfagia e perda de sustentação da cabeça). A maioria dos pacientes apresentou importante melhora dos sintomas.

Nos pacientes com síndrome de Meige, blefaroespasmos e distonia crânio-cervical as doses médias de toxina botulínica foram: 72,2 U para os casos de Meige; 62,2 U para os de blefaroespasmos; e 156,6 U para os de distonia crânio-cervical. O tempo para o início do efeito em pacientes com Meige e blefaroespasmos foi 4,5 dias; efeito máximo em 17,6 dias e duração média dos efeitos, 87,6 dias. Para os pacientes com distonia crânio-cervical o tempo para o início do efeito foi 6,4 dias; efeito máximo em 19,8 dias e duração média dos efeitos, 78,6 dias.

Em três casos ocorreu lagofalmia, em quatro casos ocorreu ptose palpebral e dois casos apresentaram queda excessiva do ângulo da boca.

DISCUSSÃO

As distonias idiopáticas de torção (DIT) têm origem desconhecida na maioria dos casos. A DIT da infância parece ter um padrão de herança autossômico dominante com baixa penetrância¹⁵. Ainda não está muito claro em que extensão a diferenciação clínica entre o início precoce ou tardio da doença refletiria uma condição genética diversa.

A distonia responsiva à L-dopa é uma doença extra-piramidal rara autossômica dominante, conhecida como doença de Segawa. A forma de apresentação é através de distonia de início focal em membros inferiores (pé) e manifestações parkinsonianas, com variações diurnas, na maioria dos casos. O tratamento com pequenas doses de L-dopa produz uma melhora completa ou significativa dos sintomas^{1,3,16,17}.

Diversos estudos sugerem que a distonia poderia ser desencadeada ou precipitada por fatores periféricos (uso excessivo ou mau uso da musculatura, traumas) nos carreadores do gene causador da distonia^{18,19}. Em cinco a 12% dos pacientes com distonia cervical existe uma história de trauma periférico três a seis meses antes do início dos sintomas^{19,20,21}. Está descrita uma relação significativamente alta entre a dominância motora e a lateralidade no início da DIT (o membro mais usado pode ser um gatilho para a distonia)^{18,20,22}.

O diagnóstico diferencial com as distonias psicogênicas não pode ser esquecido, e dois diferentes comportamentos devem ser sempre descartados: a presença de sintomas distônicos fictícios

geralmente visa a manipulação do médico ou familiares para obtenção de vantagens sociais, afetivas ou econômicas. Outro grupo é o de distonias convulsivas ou históricas, que diverge do primeiro, pois os pacientes não têm controle sobre os movimentos distônicos. A diferenciação clínica das distonias psicogênicas pode ser feita por queixas associadas, como astenia ou alterações de sensibilidade; e alterações do padrão de movimentos anormais na ausência da equipe médica ou quando o paciente acredita não estar sendo observado⁸.

Diversos estudos de distonia focal têm sugerido história familiar positiva em dois a 15% dos pacientes. Populações judias e não judias que apresentem um locus genético DYT1 no cromossoma 9q teriam suscetibilidade à distonia generalizada^{9,15,23-25}. A presença do locus DYT6 levaria a predisposição ao fenótipo misto de distonia primária²⁶. DYT7 levaria a distonia primária cervical, cranial ou braquial em adultos²⁶, enquanto DYT3 causaria parkinsonismo distônico com herança ligada ao X²⁶. A distonia responsiva à L-dopa estaria relacionada à presença do locus DYT5²⁶.

Os estudos até agora conduzidos não encontraram anormalidades consistentes nos cérebros de pacientes com distonia idiopática, hereditária ou esporádica, generalizada ou focal¹⁸, sendo ainda incerto como as disfunções dos gânglios da base causariam distonia. Tronco cerebral e interneurônios medulares teriam papel importante^{8,27}.

A maioria dos exames realizados em pacientes com distonia generalizada ou focal idiopática foi normal.

Baseando-se nas correlações que existem entre as distonias secundárias e lesões no putamen e tálamo, acredita-se que as distonias focais resultem de anormalidades nos gânglios da base⁸. Estudos dinâmicos baseados em PET mostraram hipometabolismo nos núcleos caudado/lentiforme e nos campos de projeção frontal dos núcleos talâmicos médio-dorsais^{8,18,28,29}.

O tratamento de eleição para as distonias focais e segmentares é o uso de toxina botulínica. Infelizmente, alguns pacientes que inicialmente respondem a esse tratamento acabam por desenvolver resistência⁹. Estes pacientes necessitam de uma terapia alternativa. Como em crianças a mais comum das formas de apresentação da distonia é a generalizada, a terapia com toxina botulínica é impraticável. Além disso, são desconhecidas as consequências de sua utilização contínua por várias décadas.

As distonias generalizadas apresentam, em geral, resposta terapêutica pobre ao tratamento medicamentoso comumente utilizado, devendo-se pensar em outras formas de tratamento para estes casos.

REFERÊNCIAS

1. Mattos JP, Rosso ALZ, Novis S. Distonias. Arq Neuropsiquiatr 1986;54:30-36.
2. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des Kindlichen und Jugendlichen Alters. Neurol Centralbl 1911b;30:1090-1107.
3. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In Marsden CD, Fahn S (eds). Movement disorders 2. London: Butterworths, 1987:332-358.
4. Schwalbe W. Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen. Thesis (Inaug. Diss.). Berlin: G. Schade, 1908.
5. Calne DB, Lang AE. Secondary dystonia. Adv Neurol 1988;50:9.
6. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:337-374.
7. Fahn S. Dystonia: where next? In Quinn NP, Jenner PG (eds). Disorders of movement. New York: Academic Press, 1989:349-357.
8. Yébenes JG, Pernaute RS, Taberner C. Symptomatic dystonias. In Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:455-475.
9. Greene P. Medical and surgical therapy of idiopathic torsion dystonia. In Kurlan R (ed). Treatment of movement disorders. Lippincott Company 1995:153-181.
10. Fahn S. Concept and classification of dystonia. Adv Neurol 1988;50:1.
11. Fahn S. Clinical variants of idiopathic torsion dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; Special Suppl:96-100.
12. Scott A. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87:1044-1049.
13. Andrade LAF, Borges V, Ferraz HB, Azevedo-Silva SM. Experiência com aplicação de toxina botulínica A em 115 pacientes. Arq Neuropsiquiatr 1997;55:553-557.

14. Frueh B, Felt D, Wojno T, Musch D. Treatment of blefaroespasmus with botulinum toxin. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1464-1468.
15. Bressman SB, Fahn S. Childhood dystonia. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;419-428.
16. Gherpelli JLD, Nagae LM, Diament A. Dopa-sensitive progressive dystonia of childhood with diurnal fluctuations of symptoms. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:298-301.
17. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa K, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976;14:215-233.
18. Hallet M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol* 1998;55:601-603.
19. Jancovic J, Van Der Linden C. Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1988;51:1512-1519.
20. Tolosa ES, Martí MJ. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;429-441.
21. Truong DD, Dubinski R, Hermanowicz N, et al. Posttraumatic torticollis. *Arch Neurol*. 1991;48:221-223.
22. Inzelberg R, Zilber N, Kahana E, Korczyn AD. Laterality of onset in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord*. 1993;8:327-330.
23. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-34. *Neuron* 1989;2:1427-1434.
24. Kramer PL, Ozelius L, de Leon D, et al. Dystonia gene in ashkenazi Jewish population located on chromosome 9q32-34. *Ann Neurol* 1990;27:114-120.
25. Kwiatkowski DJ, Ozelius L, Kramer PL, et al. Torsion dystonia genes in two population confined to a small region on chromosome 9q32-34. *Am J Hum Genet* 1991;49:366-371.
26. Bressman SB. Dystonia: an update. *American Academy of Neurology. Annual Education Program*, 1998.
27. Tolosa ES, Montserrat L, Bayes A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1988;3:61-69.
28. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995;37:363-372.
29. Karbe H, Holthoff VA, Rudolf J. Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia. *Neurology*. 1992;42:1540-1544.