

CASO CLÍNICO

Acerca de um caso de discinesia paroxística cinesigénica – breve caracterização das discinesias paroxísticas***A case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia – brief characterization of paroxysmal dyskinesias***

José Beato-Coelho, Pedro Correia, Conceição Bento, Francisco Sales, Argemiro Geraldo
Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Resumo

Introdução: As discinesias paroxísticas são um grupo heterogéneo de doenças hiperkinéticas. Encontram-se descritos três tipos de discinesias paroxísticas – a discinesia paroxística cinesigénica, a não cinesigénica e a induzida por exercício. Cada uma tem características clínicas próprias e genes mutados associados. Neste artigo relata-se um caso clínico de discinesia paroxística cinesigénica.

Caso clínico: Jovem de 19 anos do género feminino, que apresenta desde os 11 anos movimentos coreiformes de predomínio do hemicorpo esquerdo e que são desencadeados pelo stress ou movimento súbito. Seguida inicialmente em consulta de psiquiatria com o diagnóstico de tiques e posteriormente de pseudo-crizes, foi observada pela primeira vez por um neurologista aos 19 anos. O exame neurológico e o estudo de imagem não apresentaram alterações. A doente fez electroencefalograma com vídeo que identificou um episódio de breves segundos de um movimento coreio-distónico do hemicorpo esquerdo sem manifestação electroencefalográfica. Pela suspeita de discinesia paroxística cinesigénica foi requerido estudo genético que identificou uma mutação no gene Proline-Rich Transmembrane Protein. Iniciou terapêutica com carbamazepina com resposta favorável.

Conclusão: As discinesias paroxísticas pela sua raridade e pelos movimentos exuberantes tornam o seu diagnóstico desafiante. A maioria das discinesias são de origem genética, havendo respostas terapêuticas divergentes entre os subtipos. O correto diagnóstico destes doentes é fundamental para a introdução de uma terapêutica efetiva e para um esclarecimento ao doente da sua patologia.

Abstract

Introduction: Paroxysmal dyskinesias are a heterogeneous group of hyperkinetic movement disorders. Three types of paroxysmal dyskinesias are described - kinesigenic, non-kinesigenic, and exercise-induced paroxysmal dyskinesia. Each has its own clinical characteristics and associated mutated genes. In this paper a case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia is described.

Clinical case: A 19-year-old female, who has had choreiform movements since the age of 11, triggered by stress or sudden movement. Initially followed in psychiatry with the diagnosis of tics and subsequently of pseudoseizures. She was observed by neurology at age 19 for the first time. Neurological examination and image study were normal. She performed a video electroencephalogram that identified an epi-

Informações sobre o artigo:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Doenças movimento hiperkinéticas
Discinesia paroxística cinesigénica
PRRT2

Key-words:

Hyperkinetic movement disorders
Paroxysmal kinesigenic dyskinesia
PRRT2

Correspondência com o autor:

José Beato-Coelho
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
jmcoelho87@gmail.com

sode of a coreo-dystonic movement of the left hemicorpus without electroencephalographic manifestation. Genetic study for paroxysmal kinesigenic dyskinesia was required, and a Proline-Rich Transmembrane Protein gene mutation was identified. Carbamazepine therapy was initiated with favorable response.

Conclusion: Paroxysmal dyskinesias due to their rarity and exuberant movements are a challenging diagnosis. Most dyskinesias are of genetic origin, with divergent therapeutic responses between subtypes. The correct diagnosis of these patients is fundamental for the introduction of an effective therapy and a clarification to the patients of their pathology.

Introdução

As discinesias paroxísticas (DP) constituem um grupo heterogêneo de doenças do movimento hipercinéticas. Podem apresentar-se como movimentos de duração variável podendo ser coreicos, balísticos, distónicos ou uma mistura destes movimentos. Os doentes têm tipicamente um exame neurológico normal entre os episódios.

Existem três tipos de DP, a discinesia paroxística cinesigénica que se deve a uma mutação no gene Proline-Rich Transmembrane Protein (PRRT2), a discinesia paroxística não cinesigénica por mutação do gene Myofibrillogenesis Regulator 1 (MR-1) e a discinesia paroxística induzida por exercício que se deve a mutação do gene Glucose Transporter 1 (SLC2A1).

Tratando-se de doenças raras, o seu diagnóstico nem sempre se afigura linear. Fazem diagnóstico diferencial com outras doenças do movimento hipercinéticas, com epilepsia e com síndromes conversivos.

Neste artigo relata-se o caso clínico de uma doente com uma discinesia paroxística cinesigénica (DPC).

Caso clínico

Trata-se de uma mulher de 19 anos, que por volta dos 11 anos de idade inicia episódios súbitos de movimentos involuntários dos membros superiores com duração de segundos a minutos. Estes episódios podiam repetir-se várias vezes ao dia, estando habitualmente relacionados com ansiedade ou com o início de movimentos.

Dos seus antecedentes importa sublinhar que se trata de uma jovem com pais não consanguíneos, que teve uma gestação sem complicações e um parto eutócico. O seu desenvolvimento foi sempre normal. Depois do início dos episódios manteve um crescimento e desenvolvimento normais, não havendo evidência de outras patologias neurológicas, nomeadamente epilepsia ou cefaleias. Da história familiar destaca-se a mãe, que também apresentava desde a adolescência movimentos involuntários que se foram tornando esporádicos ao longo dos anos. O avô materno também teria apresentado, em idade jovem, movimentos semelhantes. Nenhum dos elementos da família foi alguma vez investigado no contexto dos movimentos involuntários descritos. Não há referência na família a patologias neurológicas.

A doente foi inicialmente observada em consulta de Psiquiatria que, perante os episódios acima descritos, considerou como hipótese o diagnóstico de tiques. Face à associação entre os movimentos e situações de stress optou-se por iniciar terapêutica com benzodiazepinas. A frequência de movimentos manteve-se sem qualquer alteração com a medicação introduzida. A doente manteve sempre resistência em aderir à terapêutica pois fazia uma associação entre os seus sintomas e os que a própria mãe apresentava. Durante oito anos foram feitos sucessivos diagnósticos psiquiátricos, desde distúrbio generalizado de ansiedade a pseudo-crisis. Durante este período de tempo e apesar da resistência da doente em fazer terapêutica não houve

Figura 1. Movimento coreico-distónico do membro superior esquerdo com duração de breves segundos e estudo electro-encefalográfico normal durante o mesmo.



qualquer modificação no padrão dos movimentos involuntários. Aos 19 anos foi requerida observação, pela primeira vez, em consulta de Neurologia. As queixas relatadas consistiam em movimentos súbitos geralmente desencadeados por stress ou início de movimentos súbitos, nomeadamente nas aulas de educação física, e que duravam entre breves segundos a alguns minutos. Não havia perda de consciência, nem incontinência de esfíncteres ou mordedura de língua. Os movimentos podiam surgir em qualquer extremidade do corpo, mas eram predominantemente no hemicorpo esquerdo. Ao exame neurológico não apresentava qualquer alteração. Fez estudo de imagem com TC CE, que foi normal, e optou-se por pedir uma monitorização video-electroencefalográfica (vídeo-EEG). Durante a realização do EEG apresentou movimento coreiforme associado a distonia distal do hemicorpo esquerdo com duração de breves segundos (figura 1). O estudo electroencefalográfico não registou qualquer crise electroencefalográfica correspondente ao episódio. A doente referiu que antes do início dos movimentos involuntários apresentava elevados níveis de ansiedade. Perante este quadro colocou-se como hipóteses mais prováveis uma discinesia paroxística cinesigénica ou uma discinesia paroxística induzida por exercício. Foi requerido estudo genético para ambas as hipóteses, tendo apresentado uma mutação em heterozigotia no gene PRRT2 (variante c.649 dup p.Arg217Profs*8). Esta mutação já se encontra descrita como patogénica para discinesia paroxística cinesigénica⁽¹⁾. Desta forma estabeleceu-se o diagnóstico de discinesia paroxística cinesigénica secundária a mutação do gene PRRT2⁽¹⁾. A doente iniciou então terapêutica com carbamazepina 200mg, 2 tomas diárias, com melhoria significativa dos episódios, que se traduziu por uma redução da frequência dos movimentos involuntários que se tornaram esporádicos.

Discussão

Em 1995 Demirkiran and Jankovic estabeleceram uma classificação descritiva de 4 subtipos de discinesias paroxísticas. Classificaram-nas em discinesia paroxística cinesigénica, discinesia paroxística não cinesigénica, discinesia induzida por exercício físico e finalmente a discinesia paroxística hipnogénica⁽²⁾. Esta última ficou demonstrado ser uma forma de epilepsia do lobo frontal. Em 2014 foi proposta uma nova classificação onde para além das características clínicas também são con-

sideradas as mutações genéticas associadas a cada uma das 3 formas⁽³⁾.

As DPC são doenças raras, estimando-se a sua prevalência em 1/150000, caracterizadas por movimentos hiper-cinéticos desencadeados tipicamente por movimentos súbitos. Foram também descritos outros desencadeantes, tais como a ansiedade ou a privação de sono⁽³⁾.

Os movimentos podem ser coreiformes, distónicos ou balísticos e envolvem habitualmente ambos os hemicorpos⁽²⁾. Os sintomas iniciam-se tipicamente por volta dos 10 anos de idade, e a sua duração é habitualmente inferior a 5 minutos⁽⁴⁾. Há grande variabilidade do número de episódios, inclusivamente dentro da mesma família, podendo ir de um por mês até 100 por dia⁽⁴⁾. Há um predomínio do género masculino, com uma incidência de 3.75 para 1⁽⁵⁾. Com o avanço da idade ocorre, habitualmente, uma redução da frequência dos episódios. Muitos doentes referem uma aura prévia aos ataques. Erro et al em 2013, reviram todos os casos geneticamente determinados de DPC que se encontravam descritos, tendo identificado 374 doentes. Destes apenas 9 doentes apresentavam episódios com duração superior a 1 minuto.

Embora a grande maioria dos casos sejam de origem genética (75%)⁽⁶⁾ - PRRT2 - há vários casos clínicos reportados onde a DPC foi a manifestação de uma esclerose múltipla⁽⁷⁾. Face ao elevado número de lesões que estes doentes apresentam, a localização de eventuais lesões em relação com os movimentos é variada, sendo referidos o tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, núcleos subtalâmicos, cápsula interna, tálamo e gânglios da base. O mecanismo fisiopatológico mais aceite é uma ativação axonal das vias motoras devido a lesões desmielinizantes⁽⁷⁾. Para além dos casos associados a esclerose múltipla, tem-se vindo a assistir nos últimos anos a um aumento dos fenótipos e do número de mutações patogénicas descritas. Reconhecem-se novas manifestações neurológicas como ataxia, epilepsia ou enxaqueca entre outras, que são secundárias às mesmas mutações descritas nos genes que podem provocar DPC⁽⁸⁾.

A terapêutica faz-se habitualmente com anti-epiléticos, sendo o fármaco mais usado a carbamazepina, numa dosagem que pode ir de 50mg até 600mg por dia. A resposta aos anti-epiléticos é excelente nos casos geneticamente determinados⁽⁹⁾.

O principal diagnóstico diferencial é a discinesia pa-

roxística não-cinesigénica, sendo que esta apresenta movimentos semelhantes, mas com uma duração que varia entre minutos até 12 horas⁽³⁾. No entanto, o mais habitual, é a duração variar entre 1 a 2 horas⁽³⁾. A sua frequência também é menor, sendo reportado de 1 ataque por dia até 1 único ataque na vida. A frequência mais vezes reportada é de 1 ataque por semana. Em 95% dos casos estão descritos como desencadeantes a cafeína, o álcool, e o chá. Menos frequente é a descrição de crises desencadeadas por febre, menstruação, variações de temperatura ambiente ou inclusivamente exercício físico prolongado. As características dos movimentos são semelhantes aos das DPC. Em 30% dos casos há concomitantemente enxaqueca⁽³⁾. A discinesia paroxística não cinesigénica pode ser provocada por mutação de dois genes, a mais frequente no gene MR-1⁽¹⁰⁾ e mais raramente no gene Calcium-Activated Potassium Channel, Subfamily M, Alpha Member 1 (KCNMA1). A incidência estimada é de 1 em 1500000. A terapêutica com anti-epiléptico não é eficaz, estando descrito que é possível abortar as crises com recurso a benzodiazepinas nomeadamente o clonazepam ou diazepam⁽¹¹⁾.

Outro grupo das discinesias paroxísticas são as associadas ao exercício, sendo provocadas pela mutação no gene SLC2A1. As características dos movimentos são coreico-distónicos em praticamente todos os doentes, com predomínio nos membros inferiores⁽¹²⁾. O início dos sintomas ocorre por volta dos 8 anos de idade. A duração do ataque varia entre 5 minutos e várias horas, mas tipicamente a duração descrita é de cerca de 15 a 40 minutos⁽³⁾. A frequência dos ataques varia entre vários por dia a 1 por mês, sendo a frequência mais frequentemente reportada de vários por semana. No caso das discinesias paroxísticas associadas ao exercício, reporta-se a presença de outras comorbilidades na maioria dos doentes (65%), nomeadamente dificuldades de aprendizagem, sinais piramidais, ataxia ou epilepsia⁽³⁾. Não existe terapêutica eficaz, estando apenas descrito resposta parcial a dieta cetogénica⁽⁷⁾.

O tempo desde início dos sintomas até ao diagnóstico é habitualmente de 4.8 anos, sendo que os doentes são frequentemente interpretados como tendo uma patologia psiquiátrica.

Conclusões

As discinesias paroxísticas constituem um grupo de doenças raras caracterizadas por movimentos hi-

percinéticos. A grande maioria dos casos é de origem genética estando, no entanto, também descritos casos secundários. A terapêutica vai depender do subtipo de discinesia paroxística. A sua raridade e a exuberância dos movimentos tornam o seu diagnóstico um desafio, não sendo raro que os doentes sejam inicialmente catalogados como tendo uma doença de movimento psicogénica. A heterogeneidade fenotípica associada aos diferentes genes vem acrescentar novos desafios na avaliação destes doentes. ■

Referências bibliográficas

1. Chen W-J, Lin Y, Xiong Z-Q, Wei W, Ni W, Tan G-H, Guo S-L, He J, Chen Y-F, Zhang Q-J, Li H-F, Lin Y, Murong S-X, Xu J, Wang N, Wu Z-Y. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat. Genet.*. 2011;43:1252–1255.
2. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. *Ann. Neurol.*. 1995 ;38:571–579.
3. Erro R, Sheerin U-M, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: A review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov. Disord.*. 2014;29:1108–1116.
4. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Consideine E, Tucker S, Lynch DR, Mathews KD, Swoboda KJ, Harris J, Soong BW, Ashizawa T, Jankovic J, Renner D, Fu YH, Ptacek LJ. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*. 2004;63:2280–7.
5. Marsden C. D. FS. The paroxysmal dyskinesias. *Mov. Disord.*. 1994;3:310–345.
6. Spacey S, Adams P. Familial Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993
7. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, Selmer KK. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013;55:440–447.
8. Tian W-T, Huang X-J, Mao X, Liu Q, Liu X-L, Zeng S, Guo X-N, Shen J-Y, Xu Y-Q, Tang H-D, Yin X-M, Zhang M, Tang W-G, Liu X-R, Tang B-S, Chen S-D, Cao L. Proline-rich transmembrane protein 2 - negative paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 163 patients. *Mov. Disord.*. 2018;33:459–467.
9. Jankovic J, Demirkiran M. Classification of paroxysmal dyskinesias and ataxias. *Adv. Neurol.* 2002;89:387–400.
10. Ghezzi D, Viscomi C, Ferlini A, Gualandi F, Mereghetti P, DeGrandis D, Zeviani M. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum. Mol. Genet.* . 2009;18:1058–1064.
11. Abhishek, Anand KS, Premsagar IC. Sporadic paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia: a frequently-misdiagnosed movement disorder. *Singapore Med. J.*. 2007 ;48:e250-2.
12. Unterberger I, Trinka E. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2008;1:4–11.