

ESPASMOS INFANTIS

EXPERIÊNCIA EM TREZE CASOS

LUIZ FERNANDO FONSECA*, ANDRÉA LARA OLIVEIRA**

RESUMO - Os espasmos infantis são crises típicas da primeira infância e constituem patologia grave, com prognóstico sombrio. Apresentamos a experiência no tratamento de 13 casos novos atendidos no Serviço de Neurologia Infantil do Centro Geral de Pediatria FHEMIG de Belo Horizonte no ano de 1997, bem como revisão da literatura sobre o assunto. Após propedêutica adequada encontramos 12 casos considerados sintomáticos e 1 criptogênico. Todos os casos foram tratados com ACTH durante 6 semanas, associado a drogas antiepilépticas orais de manutenção em mono ou politerapia. Os resultados com o ACTH foram excelentes num momento inicial, com resposta completa em todos os casos e efeitos colaterais que não contra-indicaram o tratamento. Porém houve índice de recorrência de 55%, sendo usada como droga de segunda linha a vigabatrina em 5 casos, com controle de 4 deles. Todos os casos apresentaram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

PALAVRAS-CHAVE: espasmos infantis, síndrome de West, ACTH.

Infantile spasms: experience in thirteen cases

ABSTRACT - Infantile spasms are typical crisis found in the childhood being a serious pathology with an obscure prognosis. We present the experience of the Service of Neuropediatrics in the Pediatric General Center, Belo Horizonte – Brasil, during the year of 1997, with a review of the literature about. After appropriate propaedeutics, were found 12 cases considered symptomatics and 1 case cryptogenic. All these cases were treated with ACTH during 6 weeks associated with oral antiepileptic drugs in mono or polytherapy for maintenance. We had excellent results using ACTH at the beginning of the treatment, obtaining good results in all of the cases with some side effects that were not important enough to interrupt the treatment. However, there was a recurrence rate of 55% and vigabatrin was used as second option, controlling 4 of the 5 cases. All the cases showed retardation of the neuropsychomotor development.

KEY WORDS: infantile spasms, West syndrome, ACTH.

De acordo com a mais recente classificação de epilepsias e síndromes epilépticas da liga internacional contra a epilepsia¹, espasmos infantis (EI) são convulsões típicas da infância, caracterizadas por contrações bruscas e simultâneas de vários grupos musculares, mais frequentemente em flexão, rápidas e repetidas, que geralmente se associam a diferentes graus de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e, quando também associadas a um padrão típico de eletrencefalograma (EEG) chamado hipssarritmia, configuram a entidade clínica denominada síndrome de West. A incidência destas crises varia de 1: 4000-6000 nascidos vivos, e sua incidência dentre os casos de Epilepsia na infância é variável, considerando-se o volume e tipo de serviço. Gastaut e col. citam 2,4% dos seus casos de epilepsia². A faixa etária de maior incidência é o primeiro ano de vida (principalmente entre 3 e 7 meses), sendo rara acima de 2 anos de idade. As crises

Serviço de Neurologia Infantil - Centro Geral de Pediatria, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte - Brasil: *Coordenador da Residência Médica de Neurologia Infantil, **Residente de Neurologia Infantil. Aceite: 24-fevereiro-2000.



Fig 1. Lissencefalia (Paciente 4).

podem ser classificadas em sintomáticas, quando têm etiologia definida, ou criptogênicas quando não se consegue estabelecer uma causa, a despeito de extensa propedêutica. Quando determinada, a etiologia pode ter origem pré-natal entre as quais podemos citar as infecções intra uterinas, distúrbios da proliferação, migração e organização neuronal (Fig 1) doenças geneticamente determinadas (erros inatos do metabolismo, facomatoses). As causas peri-natais, infelizmente ainda predominantes em nosso meio devido às más condições de assistência ao parto, incluem condições como a síndrome hipóxico-isquêmica, prematuridade, encefalopatia bilirrubínica. Das etiologias pós-natais destacamos as infecções do sistema nervoso central, trauma crânio encefálico, distúrbios metabólicos adquiridos, reações pós-vacinais (vírus vivos). Segundo a literatura o prognóstico é melhor naqueles casos criptogênicos, cuja incidência varia de 10 até 30% dos casos³.

Apresentamos nossa experiência em 13 novos casos de EI.

MÉTODO

Os pacientes nesta série foram atendidos no Ambulatório de Neurologia Infantil do Centro Geral de Pediatria em Belo Horizonte, no período de janeiro a dezembro de 1997. Foram incluídos no estudo apenas os casos novos, apresentando crises de EI definidos através de relatos dos pais e observações médicas, de acordo com a classificação citada anteriormente¹. Os pacientes foram submetidos a anamnese, exame físico e exames complementares: EEG e tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância nuclear magnética foram realizados em todos os casos. A investigação sorológica e bioquímica foi reservada para casos suspeitos de infecções congênicas ou doenças metabólicas. Após esses procedimentos, os EI foram classificados em idiopáticos ou criptogênicos.

O tratamento consistiu em uso intramuscular de 30 UI de ACTH sintético (cortrosina) diariamente nas duas primeiras semanas, em dias alternados nas duas semanas seguintes e a cada 72 horas até completar 6 semanas. Em associação com o ACTH foram administradas drogas anti-convulsivantes como o valproato de sódio e benzodiazepínicos (nitrazepam e clobazam). No caso de recorrência dos espasmos, foi utilizada a vigabatrina na dose de 50-100 mg/kg/dia.

Tabela 1. Tratamento dos 13 casos de espasmos infantis e sua etiologia.

| Paciente | Gênero | Idade | Etiologia | Tratamento | Efeitos adversos | Recorrência |
|----------|--------|-------|------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| 1 | M | 10 m | Síndrome Hipóxico-Isquêmica | ACTH + NTZ | Não | Não |
| 2 | M | 6 m | Meningite bacteriana | ACTH + VPA +NTZ | Ganho de peso, HA leve | Sim |
| 3 | M | 8 m | Meningite bacteriana | ACTH + NTZ | Ganho de peso | Não |
| 4 | F | 5 m | Lissencefalia | ACTH + VPA | Infecções | Sim |
| 5 | F | 7 m | Agnesia do corpo caloso | ACTH + NTZ | Não | Sim |
| 6 | F | 4 m | Doença citomegálica | ACTH + CLB | Não | Não |
| 7 | M | 6 m | Encefalopatia bilirrubínica | ACTH + VPA | Ganho de peso | Não |
| 8 | M | 5 m | Encefalopatia bilirrubínica | ACTH + VPA+ CLB | HA leve | Sim |
| 9 | F | 9m | Síndrome hipóxico-isquêmica | ACTH + VPA | Infecções | Sim |
| 10 | F | 11m | Hipoglicemia (pan-hipoptuitarismo) | ACTH + NTZ | Ganho de peso, infecções | Sim |
| 11 | F | 12m | Meningite bacteriana | ACTH + VPA | HA leve | Sim |
| 12 | M | 8m | Síndrome hipóxico-isquêmica | ACTH + VPA | Ganho de peso | Não |
| 13 | F | 18 m | Criptogenética | ACTH + VPA | Não | Não |

NTZ, nitrzapem; VPA, valproato de sódio; CLB, clobazam; HA, hipertensão arterial. M, masculino; F, feminino.

O controle clínico durante o tratamento com o ACTH foi realizado a cada três dias, através de avaliação ponderal, medida pressórica e exame físico, além de avaliação laboratorial semanal (ionograma, glicemia e hemograma).

A análise de resposta ao tratamento foi baseada no desaparecimento das crises e normalização do EEG realizado ao final de 6 semanas. O seguimento destes pacientes foi mensal no primeiro semestre após o tratamento e, a seguir, a cada três meses. Todos os pacientes permanecem em seguimento durante tempo mínimo de 12 meses.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 13 pacientes sendo 9 do gênero feminino e 4 do masculino. A faixa etária variou de 3 a 18 meses (média 8 meses). Em 12 pacientes as crises foram classificadas como sintomáticas e em apenas um caso criptogenéticas. As etiologias estão relatadas na Tabela 1.

Ao exame neurológico inicial, a alteração mais frequente foi a microcefalia (9 casos), seguida de hipotonia (4 casos), espasticidade (4 casos). O exame neurológico foi considerado normal em 2 casos, sendo um deles criptogenético e o outro de malformação cerebral. Em 8 pacientes foram relatados outros tipos de crises na história progressa.

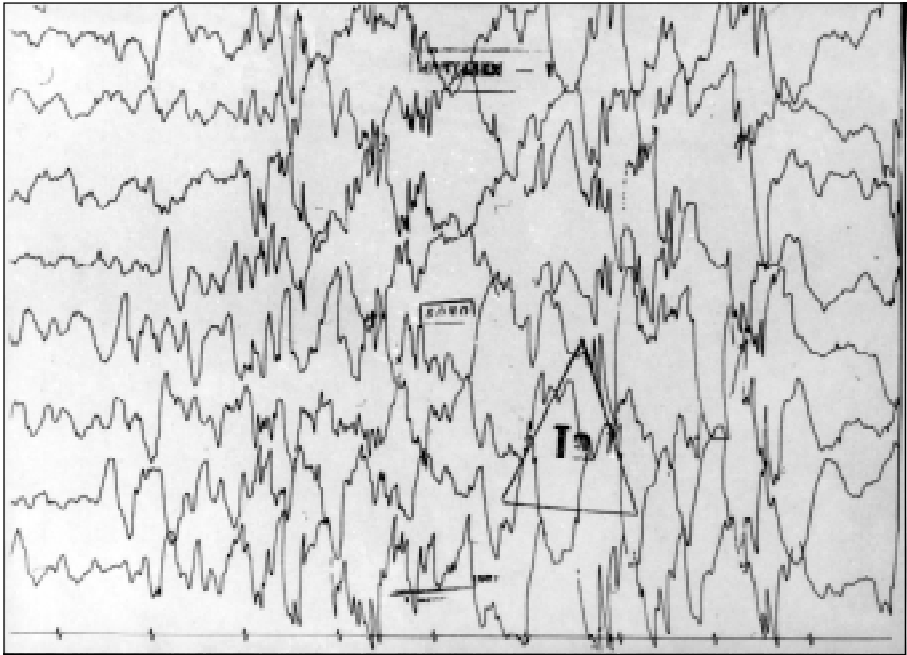


Fig 2. EEG mostrando típica hipssarritmia.

Quanto aos achados eletrencefalográficos, o padrão mais frequente foi a hipssarritmia em 5 pacientes (Fig 2), sendo os demais: ondas agudas focais², ondas agudas difusas³ e lentificação do traçado³.

O tratamento de cada paciente está relacionado na Tabela 1.

A resposta ao tratamento com o ACTH foi completa em todos os pacientes, ocorrendo o controle total das crises em torno da segunda semana, sendo mantidos após as 6 semanas com o tratamento oral já em uso anteriormente. Os efeitos colaterais observados foram ganho de peso, queda da imunidade contra infecções banais de repetição e hipertensão arterial, mas em nenhum deles foi necessária a interrupção do tratamento. Houve recorrência das crises em 7 casos, em 5 deles, foi utilizada a vigabatrina como tratamento. Com esta droga conseguimos o controle completo em 4 crianças, que se manteve posteriormente. A exceção foi uma menina com crises secundárias a hipoglicemia, em que, após o diagnóstico de pan-hipopituitarismo e a reposição hormonal conseguiu-se o controle. Os outros dois pacientes com recorrência não tiveram acesso à medicação por problemas financeiros, e receberam um novo ciclo de ACTH associado ao valproato e/ou nitrazepam em doses máximas, com controle.

Todos os pacientes apresentaram retardo mental ou uma piora de um atraso já existente pela patologia de base. A reabilitação foi iniciada, com fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia desde o início do tratamento medicamentoso, com alguma melhora em 8 pacientes, incluindo o único caso criptogénico e aqueles que responderam mais precocemente ao tratamento.

DISCUSSÃO

Fizemos uma análise dos pacientes com EI atendidos em nosso serviço no período de 12 meses para melhor identificação de seus dados epidemiológicos e avaliação do tratamento em relação à literatura atual. Encontramos maior incidência no gênero feminino, discordando dos dados encontrados na literatura, com predomínio de meninos na proporção de 2,5:1². Os casos

criptogênicos geralmente são de 10-30%³. Apesar de nosso pequeno número de casos, observamos incidência semelhante, de 23%. Existe tendência a uma determinação familiar nestes casos criptogênicos, semelhante àquela nos casos de epilepsia em geral³. Há consenso com relação à maior incidência no primeiro ano de vida (pico de 3 a 7 meses), período crítico do DNPM, justificando as graves sequelas destas crises. A faixa etária de nossos pacientes variou de 3 a 18 meses.

Os dados eletroencefalográficos são úteis para diagnóstico, bem como para definição da resposta ao tratamento e, portanto, do prognóstico. Mikati e col.⁴ demonstraram que a severidade da hipssarritmia (caracterizada como desorganização do ritmo de base, lentidão do traçado, alta amplitude e presença de espículas e poliespículas) em EEG realizado antes do tratamento, está diretamente relacionada ao prognóstico. Encontramos o padrão de hipssarritmia em 5 dos 13 casos; em todos houve melhora após o ACTH. Nestes 5 casos houve recorrência das crises.

O tratamento dos EI é objeto de constantes estudos e atualmente ainda existem controvérsias com relação à droga de primeira escolha e a dose eficaz com os menores efeitos colaterais. O ACTH, droga adotada em nosso serviço nestes 13 casos relatados, foi descrito por Sorel e Desauty-Baloye em 1958⁵ como droga eficaz no controle deste tipo de crise. É usado o tetracosactrim (forma sintética do ACTH) e seus mecanismos de ação são postulados como sendo de “feed-back” negativo do cortisol sobre a síntese e liberação da corticotrofina, que em ratos mostrou um potente efeito epileptogênico⁶; além disto teria também um efeito acelerador da mielinização do SNC e portanto diminuindo a susceptibilidade às agressões pelas próprias crises. Um terceiro mecanismo, ainda não muito bem estabelecido, seria de ação direta de fragmentos da molécula do ACTH sobre os neurônios, independente dos níveis de cortisol. A eficácia do ACTH pode variar conforme as séries de 60 a 90% e em nossos casos mostrou-se excelente, com resposta em todos os casos. Porém, o índice de recorrência encontrado por nós (55%) foi semelhante aos descritos anteriormente que ficavam em torno de 50%. Vigevano e Cilio⁷ num estudo comparativo entre ACTH e vigabatrina, observaram superioridade do primeiro nas crises relacionadas à síndrome hipóxico-isquêmica mas em nossos pacientes não notamos relação entre a etiologia, a resposta ao tratamento e a recorrência. No esquema de tratamento utilizado, em que as doses são diárias apenas nas duas primeiras semanas do tratamento, observamos uma incidência de efeitos colaterais de 70%, considerada alta em relação a outras séries⁷, mas nenhum deles foi considerado grave ou indicativo de interrupção. Como em outras séries, é necessário o uso de drogas anti-epilépticas tradicionais no tratamento das epilepsias na infância.

A vigabatrina tem sido citada na literatura como droga de excelência para os EI. Seu mecanismo de ação é o aumento do GABA (ácido gama amino butírico), um neurotransmissor inibitório. Em estudo publicado em 1998, Masatoshi⁸ observou baixa concentração do GABA no líquido de pacientes apresentando EI. Baseados nisto e no comprovado efeito da vigabatrina nos casos de EI secundários a esclerose tuberosa⁹ em que, sem dúvida é a droga de primeira escolha, existem autores que defendem este tratamento de rotina em todos os casos^{10,11}. Em nossos casos usamos apenas nas recorrências, confirmando sua eficácia, principalmente na manutenção das crises a longo prazo. Só tivemos recorrência em um dos cinco casos, em que a etiologia era hipoglicemia severa e de difícil controle (Paciente 10). Vigevano e Cilio⁷ também concluíram ser uma ótima droga para manutenção a longo prazo e com melhores efeitos nos casos de malformações cerebrais. Seus efeitos colaterais descritos são hiperatividade e constrição do campo visual bilateral e concêntrica. Como esta alteração geralmente é assintomática principalmente em crianças, sugere-se controle oftalmológico dos pacientes em uso¹².

Atualmente tem sido publicados novos tratamentos para os EI com os quais ainda não temos experiência. Foi observada significativa redução das crises em crianças que usavam imunoglobulina endovenosa para tratamento de patologias respiratórias e passaram a usá-la como tratamento dos EI¹³. Neste estudo foi utilizada a dose de 400 mg/kg/dia, durante 5 dias e repetido a cada 2 semanas por 3 meses, com resultados esperançosos.

Outra droga em estudo é a vitamina B6. Recentemente no Japão⁸ foi usada em doses de 20-50 mg/kg/dia associada ao ácido valpróico com excelente resposta. Outros autores usaram em altas doses (300-400mg/kg/dia) durante 4 a 6 semanas, mantendo posteriormente com doses tradicionais¹⁴.

Quando associada ao ACTH no início do tratamento, pode diminuir seu tempo de uso para 2 semanas e, portanto, seus efeitos colaterais¹⁵. Outra droga nova que tem sido utilizada em Epilepsias de difícil controle é o topiramato¹⁶. Em nosso serviço estamos iniciando o seu uso e os resultados, numa análise inicial, nos parecem promissores.

Quanto à evolução de nossos pacientes, não diferente dos demais, houve retardo do DNPM em todos os casos, o que vem confirmar a gravidade destas crises. A intervenção e estimulação destas crianças tem o seu valor, mas, indubitavelmente tem melhor resposta nos pacientes com crises controladas.

Conclusões

Os espasmos infantis ainda representam um desafio para a Neurologia Infantil, pois trata-se de síndrome epilética grave, que acomete crianças numa fase crítica do seu DNPM, levando a retardo inevitável e muitas vezes irreversível. Deve-se sempre tentar estabelecer uma etiologia para estas crises e procurar abordá-las e suprimi-las o mais precocemente possível, na tentativa de evitar maiores danos ao SNC. Apesar da hipssarrítimia ser um padrão típico dos EI, sua presença não é obrigatória no EEG ou vídeo-EEG, este último um bom exame para avaliar os períodos crítico e intercrítico. O ACTH é um tratamento bastante eficaz no abortamento das crises, a despeito de seus efeitos colaterais, mas com alto índice de recorrência delas. A vigabatrina se mostrou superior na manutenção do controle das crises, o que a torna uma droga de primeira escolha no tratamento dos EI. Em nossa opinião, naqueles casos graves em que existe a necessidade imediata do controle das crises deve-se associar as duas drogas e manter o tratamento posteriormente com a vigabatrina. Muitas outras drogas estão em estudo, com bons resultados e perspectivas para um futuro próximo.

REFERÊNCIA

1. Commission on the Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
2. Diamant A, Cypel S. *Neurologia Infantil*. São Paulo, Atheneu, 1996:972-976.
3. Dulac O, Plouin P, Jambaqué I. Predicting favorable outcome in idiopathic West Syndrome. *Epilepsia* 1999;34:747-756.
4. Mikati M A, Kramer U, Sue WC. Hypsarhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology* 1997;48:197-203.
5. Sorel L, Desauvy-Baloye A. A propos de 21 cas d'hypsarhythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol. Psych. Belg* 1958;58:130.
6. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Horton EJ. High dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective randomised blinded study. *Pediatrics*, 1996;97:375-379.
7. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first line treatment for infantile spasms: a randomised prospective study. *Epilepsia* 1997;38:1270-1274.
8. Masatoshi I. Antiepileptic drug treatment of West Syndrome. *Epilepsia* 1998;39(Suppl)5:38-41.
9. Aicardi J. *Epilepsy in children*. New York: Raven Press, 1986:23-29
10. Chiron C, Dulac O, Beaumont D et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:2552-2558.
11. Granstron ML, Gaily E, Liunkkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug of spasms. *Epilepsia*, 1999;40:950-957.
12. Wohlrab G, Boltshauser E, Scimit B, Schriever S, Landau K. Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin. *Neuropediatrics* 1999;30:130-132.
13. Van Engelen BGM, Strenges PFW, Weemaes CMR. High dose Intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox Gastaut syndromes. *Eur J Ped* 1994;153:762-769.
14. Pietz J, Benninger C, Scafer H, Sontheimer D, Rating D. Treatment of infantile spasms with high dosage of vitamin B6. *Epilepsia* 1993;34:757-763.
15. Takuna Y. ACTH therapy for Infantile Spasms: a combination therapy with high dose pyridoxal phosphate and low dose ACTH. *Epilepsia* 1998;39(Suppl)5:42-45.
16. Uldall P, Buchholt JM. Clinical experiences with Topiramate in children with intractable epilepsy. *Eur J Paed Neurol* 1999;3:105-111.