

POSSÍVEIS ETIOLOGIAS DA SÍNDROME DE WEST

Avaliação de 95 pacientes

André Palma da Cunha Matta¹, Soraya Vilani Bonacorsi Chiacchio², Marcio Leyser³

RESUMO - Objetivo: Descrever as etiologias da síndrome de West (SW) em um grupo de crianças atendidas no ambiente de um centro de reabilitação. **Método:** Análise retrospectiva, avaliando-se os seguintes itens: gênero, idade por ocasião da definição do diagnóstico da SW e sua etiologia. Esta foi dividida em três categorias: sintomática, criptogênica e idiopática. Os casos sintomáticos foram divididos em pré, peri e pós-natais. **Resultados:** Noventa e cinco pacientes foram incluídos, sendo 59 do gênero masculino (62%). A idade do diagnóstico variou entre 1 e 24 meses, com média de 4,9 ($\pm 5,0$) meses. Vinte e cinco casos foram considerados criptogênicos (26,3%) e apenas um idiopático (1,1%). Os demais foram classificados com sintomáticos (72,6%), sendo predominantemente casos perinatais. **Conclusão:** Nossos achados se assemelham aos da literatura. Conforme se ampliam o conhecimento acerca da SW e os métodos complementares de diagnóstico, haverá tendência à diminuição dos casos hoje considerados criptogênicos ou idiopáticos.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de West, epilepsia, etiologia.

Possible etiologies of West syndrome: evaluation of 95 patients

ABSTRACT - Objective: To describe the etiologies of West syndrome (WS) among children followed in a rehabilitation center. **Method:** Retrospective study with emphasis in the following items: gender, age at the diagnosis of WS and its etiology. The etiologies were divided into three categories: symptomatic, cryptogenic and idiopathic. Symptomatic cases were classified as follows: pre, post and perinatal. **Results:** Ninety-five patients were included. Fifty-nine were boys (62%). Mean age at the diagnosis was 4.9 (± 5.0) months. There were 25 cryptogenic (26.3%), one idiopathic (1.1%) and 69 (72.6%) symptomatic cases, most of them of perinatal origin. **Conclusion:** Our findings are in agreement with the literature. In the future, as our knowledge in the field of WS and its diagnostic methods increase, there will be a small number of cryptogenic and idiopathic cases.

KEY WORDS: West syndrome, epilepsy, etiology.

Em 1841, o médico inglês William James West descreveu em seu próprio filho uma síndrome caracterizada por salvas de espasmos, durante as quais sua cabeça era projetada anteriormente em direção aos joelhos. Em seguida, havia um relaxamento, voltando-se à posição normal. Havia três ou mais ataques como esse ao longo do dia, durando cerca de dois a três minutos cada¹. Cerca de 100 anos mais tarde, a correspondência eletrencefalográfica destas crises foi descrita, recebendo o nome de hipsarritmia. Esta se define como uma atividade elétrica cerebral caótica, polimórfica, de grande amplitude e baixa frequência (ritmos delta e teta) e com espículas multifocais superimpostas². O epônimo síndrome de West (SW) foi criado por Gastaut e colaboradores, na década de 1960², para descrever esta condição, que hoje é uni-

versalmente reconhecida como uma tríade composta por espasmos em salvas, atraso ou declínio psicomotor e hipsarritmia^{3,4}. A incidência da SW é estimada em 0,25 a 0,60 casos por 1000 nascidos vivos e sua prevalência alcança valores entre 0,15 e 0,20 casos por 1000 crianças abaixo de 11 anos de idade³.

Conforme a etiologia, a SW pode ser classificada em três categorias: sintomática, criptogênica e idiopática^{3,5}. Sintomáticos são aqueles casos com causa bem definida (hipóxia neonatal, por exemplo). Criptogênicos são aqueles com forte suspeita de terem causa orgânica, identificados por anormalidades ao exame neurológico, sem êxito em se obter uma etiologia. Idiopáticos são os casos em que não se define uma doença de base, estando o desenvolvimento psicomotor algumas vezes normal^{3,5}. Alguns autores

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação-Centro de Reabilitação Infantil Evandro Carlos de Andrade, Rio de Janeiro RJ, Brasil: ¹Neurologista; ²Anestesiologista; ³Pediatra.

Recebido 6 Novembro 2006, recebido na forma final 14 Fevereiro 2007. Aceito 9 Abril 2007.

Dr. André Palma da Cunha Matta - Rua Antonio Callado 175 / 106 - 22793-084 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: andrepcmatta@sarah.br

consideram casos idiopáticos e criptogênicos como uma mesma categoria². Dentre os casos sintomáticos, podemos ainda classificar as causas da SW como pré, peri ou pós-natais^{2,5}.

Este estudo tem como objetivo descrever as principais etiologias da SW em um grupo de crianças acompanhadas no ambiente de um centro de reabilitação voltado para o atendimento de pacientes de até 16 anos, portadores de doenças que afetam o desenvolvimento psicomotor.

MÉTODO

Foi realizada uma análise retrospectiva, com base em dados obtidos dos prontuários de pacientes admitidos no Centro de Reabilitação Infantil Evandro Carlos de Andrade (Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação), entre janeiro de 2002 e maio de 2006, na cidade do Rio de Janeiro. Investigamos os seguintes itens: gênero, idade por ocasião da definição do diagnóstico da SW e sua etiologia. Esta foi dividida em três categorias: sintomática, criptogênica e idiopática. Os casos sintomáticos foram divididos em pré, peri e pós-natais.

Para serem incluídos no estudo, os pacientes tiveram que apresentar os critérios da SW recomendados pelo órgão oficial da *International League Against Epilepsy* (ILAE), publicados em 2004⁶. Em resumo, todos deveriam apresentar espasmos de natureza epiléptica, em salvas, de início antes dos 2 anos de vida e hipsarritmia.

Todos os pacientes foram avaliados por meio de história clínica, com ênfase em eventos da gravidez, do parto e da fase neonatal, e tiveram exames neurológico e clínico completos. Informações também foram colhidas com os serviços que atenderam a mãe e a criança durante a gestação e o parto, através de relatórios médicos. Com base em uma rotina de investigação já estabelecida no serviço, que antecede o protocolo deste estudo, todos os pacientes tiveram avaliação por videoeletrencefalograma e por neuroimagem. A decisão sobre realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de encéfalo seguiu bases individuais, respeitando-se dados da história clínica e levando-se em consideração possíveis riscos relacionados à sedação para execução dos exames de imagem. Outros exames de neurofisiologia, como potenciais evocados e eletroneuromiografia, bem como a análise líquórica e a fundoscopia também foram empregados em alguns casos, por exemplo, naqueles em que houve suspeita de mitocondriopatia. Demais exames complementares incluíram triagem para erros inatos do metabolismo (com cromatografia de aminoácidos), triagem para doenças lisossomiais de depósito, sorologias para o grupo TORCH, sífilis e HIV, dosagem da biotinidase e da tirosina, glicemia, lactato, amônia, hemograma, perfil eletrolítico, cortisol, hepatograma, funções renal e tireoideana, cobre e ceruloplasmina, gasometria venosa, teste diagnóstico com piridoxina, dosagem de ácidos graxos de cadeia longa, perfil de ácidos orgânicos urinários, focalização isoeletrica da transferrina, cariótipo, FISH para síndrome de Angelman e análise molecular para síndromes NARP/Leigh. Aqueles com diagnóstico de

acidente vascular cerebral (AVC) seguiram uma rotina de exames complementares previamente publicada por nosso grupo⁷. A indicação dos exames laboratoriais também seguiu bases individuais, respeitando-se dados da história clínica, do exame físico e da neuroimagem.

Quanto ao tratamento estatístico, os dados obtidos foram analisados utilizando-se distribuição de frequências e percentuais e médias aritméticas.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação.

RESULTADOS

Noventa e cinco pacientes foram incluídos no estudo, sendo 59 do gênero masculino (62%). A idade por ocasião do diagnóstico variou entre 1 e 24 meses, com média de 4,9 ($\pm 5,0$) meses. Os pacientes foram acompanhados por período médio de 18 (± 12) meses. Vinte e cinco casos foram considerados criptogênicos (26,3%) e apenas um idiopático (1,1%). Os demais 69 foram classificados com sintomáticos (72,6%). Entre estes, houve predomínio de causas perinatais. A Figura 1 resume os principais achados do estudo no que diz respeito à classificação das etiologias nestas categorias.

Foi bastante amplo o espectro de possíveis etiologias encontrado. Como causas pré-natais, predominaram as malformações encefálicas (9,4% da amostra), sendo seis casos de esquizencefalia bilateral, dois de esquizencefalia unilateral e um de malformação de Dandy-Walker com heterotopia cortical subependimária, e as infecções do grupo TORCH (4,2%), sendo um caso de rubéola e três casos de citomegalovirose congênitas. No grupo perinatal, a anóxia (15,7%) e a prematuridade (8,4%) isoladas foram as causas mais encontradas. Já entre os casos pós-natais, prevaleceu a hipoglicemia isoladamente (4,2%) ou em combinação com outras etiologias. Houve casos em que causas pré, peri e pós-natais foram simultaneamente encontradas. A Figura 2 mostra as principais etiologias da SW na amostra. Nesta figura, a categoria outras causas representa 11 pacientes, cada qual com uma etiologia ou uma combinação distinta de etiologias.

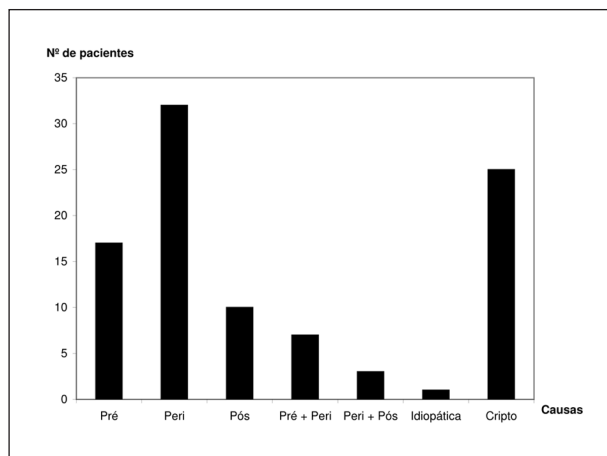


Fig 1. Gráfico da distribuição dos pacientes com SW em casos sintomáticos (pré, peri e pós-natais), idiopáticos e criptogênicos.

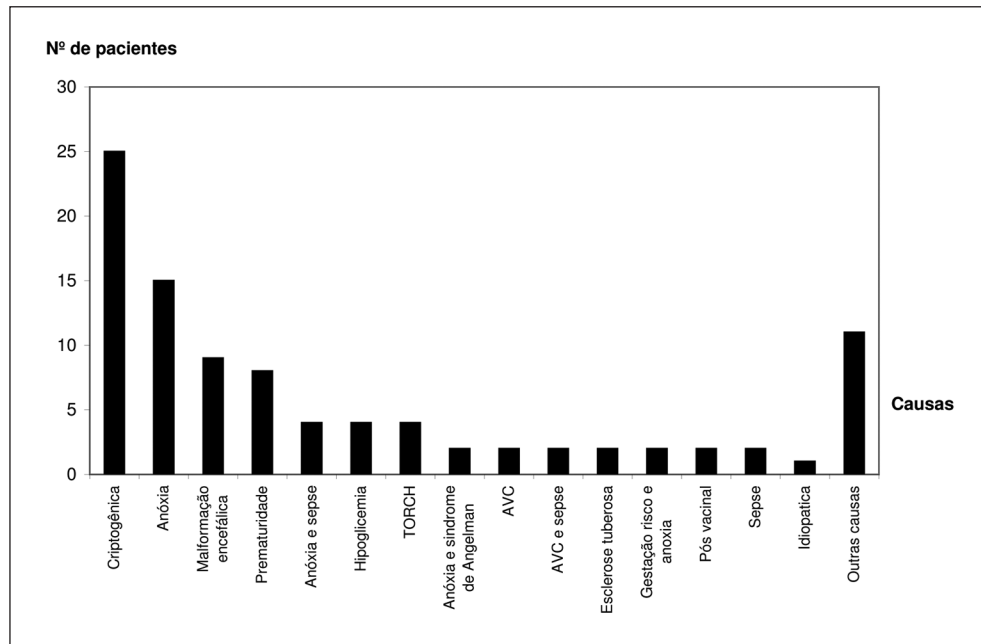


Fig 2. Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com as etiologias da SW. Outras causas: anóxia + citomegalovirose congênita, anóxia + hipoglicemia + sepse, AVC intraútero, cardiopatia congênita, acidemia metilmalônica, hipoglicemia + anóxia, hipoglicemia + meningite, hipoxemia materna + hipoglicemia, prematuridade + sepse, prematuridade + deleção 22q, prematuridade + insuficiência cardíaca.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo apontam para uma ampla variedade de possíveis etiologias na SW. É importante, portanto, estabelecer um protocolo de abordagem dos pacientes no sentido de se obter uma etiologia precisa. Este protocolo deve começar por anamnese detalhada e pela análise dos eventos da gravidez, do parto e da fase neonatal. Em alguns casos, os relatórios emitidos por serviços que acompanharam a mãe e a criança antes da admissão em nossa Instituição trouxeram informações relevantes. Estes dados ajudaram a guiar o pedido de exames complementares pertinentes. Ainda assim, restou um significativo grupo de pacientes sem causa definida.

A definição clara de uma etiologia para a SW é de grande relevância na medida em que orienta o tratamento. Um bom exemplo são as displasias corticais com possibilidade de abordagem cirúrgica⁸. Outro exemplo é a constatação de que pacientes com SW e esclerose tuberosa se beneficiam da vigabatrina para o controle dos espasmos^{4,8}. Podemos citar ainda a boa resposta com o uso da piridoxina em pacientes com epilepsia dependente de piridoxina, entidade esta presente no amplo espectro de possíveis causas da SW^{5,9}. A identificação da etiologia da SW também é importante na medida em que nos permite estimar

um prognóstico. Embora haja exceções, considera-se que os casos sintomáticos têm evolução menos favorável, enquanto que os criptogênicos e os idiopáticos têm prognóstico melhor, com maior probabilidade de resposta ao tratamento e menor risco de evolução para síndrome de Lennox-Gastaut^{5,8,10}. Crianças com SW idiopática podem inclusive ter boa performance cognitiva⁵.

Nosso estudo se assemelha à literatura no que diz respeito ao percentual de casos criptogênicos. Conforme ressalta Riikonen, em um artigo de atualização sobre a SW, a determinação da etiologia está se tornando cada vez mais possível⁸. Campistol e Garcia-Cazorla, em um trabalho de revisão, lembram que, com os avanços no campo do diagnóstico, até 80% dos casos de SW têm etiologia elucidada⁵. Estes autores afirmam que uma ampla investigação com exames metabólicos e de neuroimagem deve ser realizada em todos os pacientes com SW.

Com relação aos casos sintomáticos, ao contrário do que foi observado na literatura⁵, tivemos em nossa casuística uma elevada ocorrência de hipoglicemia (isolada ou acompanhada de outras etiologias, Figura 2). Apesar de ampla investigação metabólica, apenas um paciente com erro inato do metabolismo foi encontrado. Trata-se de um caso grave de acide-

mia metilmalônica. Estes achados podem refletir um viés de seleção da nossa pesquisa. A maior parte da nossa amostra constou de crianças com atraso no desenvolvimento psicomotor relacionado a fatores de risco para lesão cerebral pré, peri ou pós-natal. Estes fatores podem ser detectados através de minuciosa história clínica e confirmados por neuroimagem. Além disso, não há, em nossa unidade de atendimento, serviço especializado em doenças metabólicas. O mesmo viés explica a baixíssima ocorrência de casos idiopáticos. Uma vez que estes pacientes cursam com bom desempenho motor e cognitivo, é natural que a demanda por reabilitação seja muito baixa neste grupo.

Em conclusão, nossos achados são semelhantes aos da literatura, respeitando-se algumas diferenças metodológicas. Conforme se amplia o conhecimento acerca da SW e dos métodos complementares de diagnóstico, haverá tendência à diminuição dos casos hoje considerados criptogênicos ou idiopáticos. Um exemplo claro disso é a descoberta recente da mutação no gene *Aristaless-related homeobox* (ARX) como causa de SW ligada ao cromossomo X¹¹. O exame que detecta a mutação no gene ARX ainda não é disponível em nosso meio. Embora os métodos de diagnóstico laboratorial das possíveis etiologias SW tenham evoluído dramaticamente nos últimos anos, dados da anamnese combinados com a neuroima-

gem ainda são significativamente importantes na determinação do diagnóstico etiológico.

Agradecimentos – Os autores agradecem ao estatístico Marcelo Barbosa Anzanello pela colaboração na análise dos dados coletados.

REFERÊNCIAS

1. West WJ. Infantile spasm. Lancet 1841;1:724.
2. URL: <http://www.emedicine.com/neuro/topic171.htm>. Última consulta: 15.05.2006.
3. Mackay MT, Weiss SK, Adams Weber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004;62:1668-1681.
4. Moraes MH, Montenegro MA, Franzone RC, Ávila JQ, Guerreiro MM. Avaliação da eficácia e tolerabilidade da vigabatrina na síndrome de West. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:469-473.
5. Campistol J, Garcia-Cazorla A. West's syndrome. Analysis, aetiological factors and therapeutic options. Rev Neurol 2003;37:345-352.
6. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia 2004;45:1416-1428.
7. Matta APC, Galvão KRF, Oliveira BS. Acidente vascular cerebral na infância: etiologia, apresentação clínica e achados de neuroimagem em um estudo de série de casos. Arq Neuropsiquiatr 2006;64:181-185.
8. Riikonen R. The latest on infantile spasms. Curr Opin Neurol 2005;18:91-95.
9. Ohtsuka Y, Ogino T, Asano T, Hattori J, Ohta H, Oka E. Long-term follow-up of vitamin B(6)-responsive West syndrome. Pediatr Neurol 2000;23:202-206.
10. Antoniuk SA, Bruck I, Spessatto A, et al. West syndrome: clinical and electroencephalographic follow up of 70 patients and response to its treatment with adrenocorticotrophic hormone, prednisone, vigabatrin, nitrazepam and valproate. Arq Neuropsiquiatr. 2000;58:683-690.
11. Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gecz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in *Aristaless-related homeobox* gene, ARX. Brain Dev 2002;24:266-268.