

CALCIFICAÇÕES DOS GANGLIOS DA BASE NA INFANCIA

MARI LISA M. GUERREIRO * — ANNA ELISA SCOTÓN I **

RESUMO — Apresentamos o estudo de quatro crianças com calcificações dos gânglios da base (CGB) ao exame tomográfico. Epilepsia foi a manifestação clínica presente em três casos, cuja investigação laboratorial revelou haver distúrbio do metabolismo do cálcio, pseudo-hipoparatiroidismo em um dos casos com certeza e, provavelmente, também nos outros dois pacientes. A primeira finalidade deste estudo é divulgar entidade potencialmente tratável, como causa de síndrome epiléptica na infância. O segundo objetivo é rever o assunto (CGB) em face da literatura, relacionando-a com a quarta, criança que apresentou encefalopatia com CGB.

PALAVRAS-CHAVE: calcificação de gânglios da base, infância, epilepsia, distúrbios do metabolismo do cálcio, doença de Hallervorden-Spatz.

Basal ganglia calcifications in children

SUMMARY — We report the study of four children with bilateral basal ganglia calcifications (BGC) visualized on CT scan. Epilepsy was the clinical manifestation of three patients whose laboratory investigation revealed abnormal calcium metabolism. The first aim of this paper is to call attention to a treatable entity that can cause epileptic syndromes in infancy and childhood. The second purpose is to review the literature comparing with our fourth child who presented encephalopathy with BGC

KEY WORDS: basal ganglia calcification, childhood, epilepsy, calcium metabolism disturbances, Hallervorden-Spatz disease

Sob a denominação de doença de Fahr são descritas calcificações bilaterais e simétricas dos gânglios da base (CGB) que se estendem por vezes aos núcleos denteados e sulcos cerebrais, associadas a manifestações neuropsiquiátricas variadas³. Delacour foi o primeiro a descrever tais calcificações em 1850⁴, porém a entidade passou a ser conhecida como doença de Fahr após o relato deste autor em 1930³. Surgiram então outros nomes que, conforme o quadro clínico ou sua etiopatogenia, tentaram especificar melhor esta afecção: calcificações cerebrais idiopáticas não arterioscleróticasⁿ, calcificações dos gânglios da base^{6,7,20,21}, calcificações cerebrais familiares idiopáticas⁵, ferocalcinose cerebrovascular³, calcificações do sistema estriopalidodentado¹⁴. Na realidade, não se trata de «doença» única mas, de um sinal radiológico que se associa a quadros etiopatogênicos diferentes: distúrbios do metabolismo do cálcio, afecções tóxicas, quadros infecciosos, doenças desmielinizantes, doenças degenerativas e fatores genéticos, entre outros. No Brasil existem poucos relatos sobre calcificações dos gânglios da base^{6,8,9,21}. O primeiro relato desta entidade na infância provavelmente foi feito por Galante e Diamant em 1979⁹. Nova descrição foi feita por Diamant et al.⁹, em 1984, ao relatar caso de criança com leucodistrofia, calcificações dos gânglios da base e linfocitose crônica do líquido cefalorraqueano (LCR).

Disciplina de Neurologia Infantil, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP): * Professor Assistente; ** Pós-Graduanda.

Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro — Departamento de Neurologia, FCM/UNICAMP - Caixa Postal 6111 - 13081 Campinas SP - Brasil.

Apresentamos três pacientes com epilepsia e com calcificações bilaterais e simétricas dos gânglios da base. A finalidade desta descrição é divulgar entidade potencialmente tratável como causa de síndrome epiléptica na infância. Outro objetivo do estudo é revisar a literatura, relacionando-a com nosso quarto paciente que apresentou encefalopatia com CGB.

CASUÍSTICA

Caso 1 — AG-SO, 14 anos, sexo feminino, raça branca. Trata-se da terceira filha de casal jovem e não consanguíneo. Gestação e parto sem anormalidades. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Aos 6 anos apresentou 2 crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas rápidas. Passou a apresentar crises parciais simples quando percebia que teria convulsões, imediatamente seguidas por generalização, com duração de aproximadamente 5 minutos e frequência variável. Tinha várias crises no mesmo dia e intervalos de semanas entre elas. Chegou a entrar em estado de mal convulsivo 2 meses após o início do quadro epiléptico. Logo após, passou a fazer uso regular de fenobarbital, adquirindo controle. No início do quadro epiléptico foram realizados raio-X de crânio e exame do LCR, que foram normais. Passaram-se 3 anos até que tomografia computadorizada craniana (TC) fosse realizada, a qual evidenciou calcificações intensas & simétricas em gânglios da base (Fig. 1A). A partir disso, exames detectaram distúrbio no metabolismo do cálcio. Cálcio 5,9 mg% (nl=8,8 a 10,8), fósforo 8,5 mg % (nl=4,5 a 6,5), paratormônio (PTH) 1,69 mg/ml (nb=0,29 a 0,85). Observou-se haver baixo rendimento escolar nessa época e a medicação foi trocada para carbamazepina. Apesar da troca, a queixa persistiu. Avaliação psicológica revelou condição intelectual educável e comportamento de introversão. Orientou-se para frequência escolar em classe especial. A criança não foi imediatamente tratada pelo distúrbio do cálcio, pois tentava-se chegar à etiologia, até que houve queixa de baixa acuidade visual em ambos os olhos, aos 10 anos. Detectou-se catarata subcapsular bilateral e então o tratamento específico foi instituído. Até hoje o caso não está solucionado do ponto de vista endocrinológico. As hipóteses são pseudohipoparatiroidismo ou resistência à vitamina D₃ ativa. Após a introdução de anticonvulsivantes, a criança não mais apresentou convulsões. Entretanto, ocorreram alguns episódios de parestesias em hemicorpo direito, inicialmente interpretados como manifestações epilépticas e que curiosamente, cederam com ajuste da dose de anticonvulsivante. Mais recentemente surgiu queixa de câimbras em membros inferiores. Seu exame neurológico sempre foi normal e o exame físico revelou face arredondada e presença do sinal de Chvostek. O anticonvulsivante está sendo retirado.

Caso 2 — RK, 13 meses, sexo masculino, raça amarela. Nascido de pais saudáveis e não consanguíneos. Gestação e parto sem intercorrências. Desenvolvimento neuropsicomotor dentro da normalidade. Aos 2 meses de idade apresentou crise tônico-clônica generalizada, que em 11 meses se repetiu por 4 vezes. Seu exame físico e neurológico revelaram-se normais. TC evidenciou calcificações em putamen e globo pálido. Eletrencefalograma (EEG) e exame do LCR resultaram sem anormalidades. Investigação metabólica mostrou valores diminuídos de cálcio (Ca=8,2 mg/dL; nl=8,8 a 10,6) e aumentados de fósforo (P=8,1 mg/dL; nlr=3,8 a 5,9). O nível de paratormônio encontrava-se normal (PTH=12 picomol/L; nl até 28). Não foi possível o esclarecimento do distúrbio metabólico, pois a criança não mais compareceu ao nosso Serviço. Entretanto, genericamente, podemos afirmar haver distúrbio no metabolismo do cálcio.

Caso 3 — IPIA 8 anos, sexo feminino, raça branca. É a segunda filha de casal jovem e não consanguíneo. Pais e 3 irmãos saudáveis. Gestação e parto sem intercorrências. Desenvolvimento neuromotor dentro da normalidade. Aos 2 anos apresentou a primeira crise tônico-clônica generalizada, com duração aproximada de 5 minutos e, até os 6 anos, teve 5 crises convulsivas espaçadas, sendo que após o primeiro episódio passou a fazer uso irregular de fenobarbital. Sua consulta inicial ocorreu aos 5 anos no Ambulatório de Pediatria da UNICAMP e havia queixa de crises convulsivas e dificuldade no aprendizado. Detectou-se, então, presença de face arredondada, nódulos calcificados subcutâneos, mãos e pés pequenos com encurtamento do 4º e 5º metacarpos bilateralmente, baixa estatura, obesidade e déficit intelectual leve. Aventou-se a hipótese de síndrome de Albright, confirmada pelos seguintes exames laboratoriais: cálcio 5,4 mg % (nl=8,8 a 10,8), fósforo 11,4 mg % (nl=4,5 a 6,5), paratormônio 6400 pg/mL (nl=400-1400). Iniciou-se pronta terapêutica específica para pseudohipoparatiroidismo e retirada progressiva do fenobarbital, sob a orientação do Serviço de Neurologia Infantil. O exame físico revelou, ainda, presença do sinal de Chvostek; o exame neurológico nada acrescentou. O EEG mostrou-se normal. A TC evidenciou calcificações intensas e simétricas dos gânglios da base, além de calcificações de núcleos cerebelares e de substância branca justa cortical (Fig. 1B).

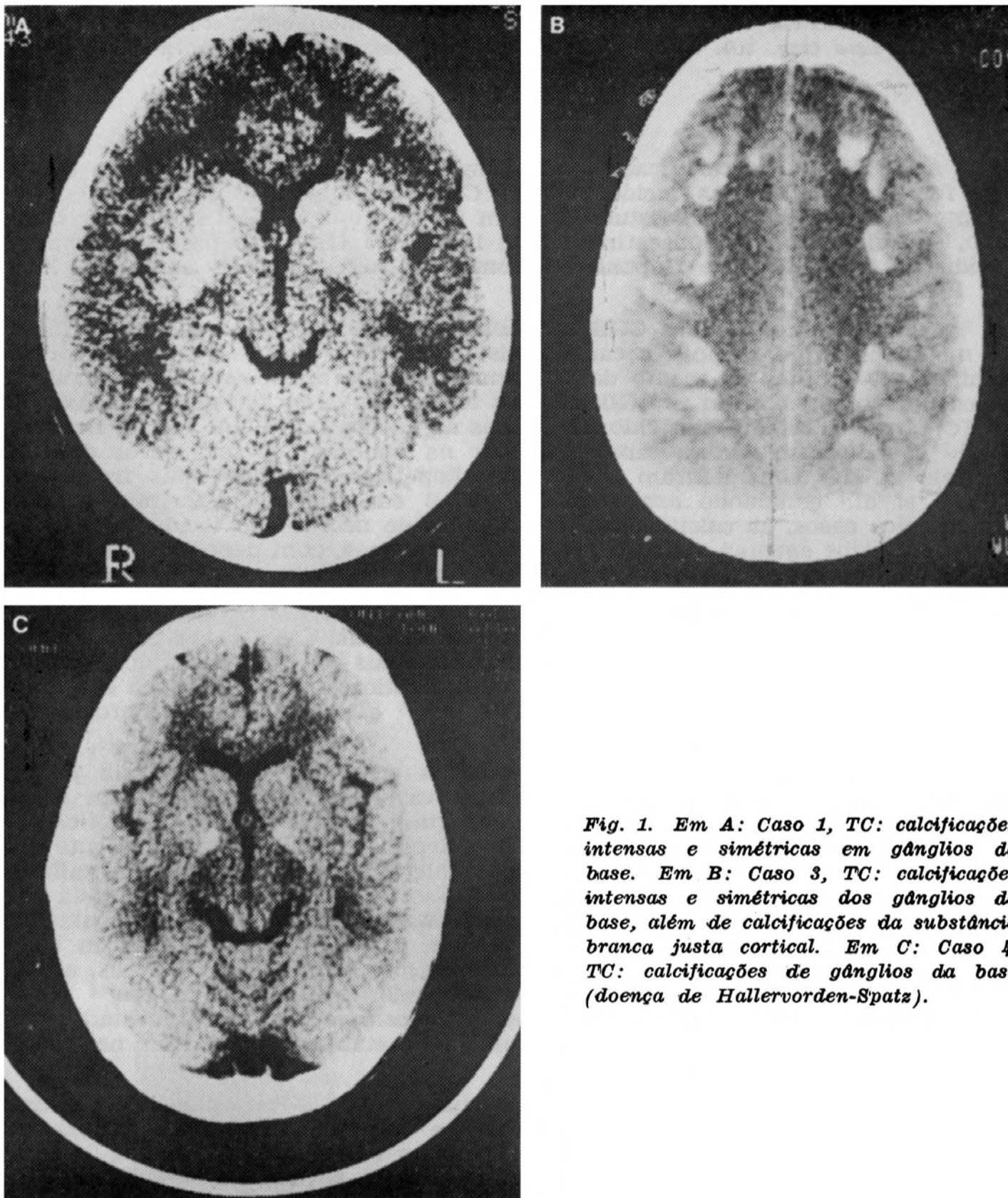


Fig. 1. Em A: Caso 1, TC: calcificações intensas e simétricas em gânglios da base. Em B: Caso 3, TC: calcificações intensas e simétricas dos gânglios da base, além de calcificações da substância branca justa cortical. Em C: Caso 4, TC: calcificações de gânglios da base (doença de Hallervorden-Spatz).

Caso 4 — CAT, 10 anos, sexo feminino, raça branca. Trata-se de filha de pais consanguíneos (primos em primeiro grau) com prole de 10 filhos, 7 dos quais normais, 1 menina natimorta, 1 menina falecida aos 7 anos com quadro semelhante ao da criança aqui descrita e a nossa paciente. Houve retardo do desenvolvimento neuromotor, iniciando a marcha aos 2 anos e sempre tendo quedas frequentes. Aos 8 anos começou a apresentar dificuldade para falar e mastigar, além de movimentos distônicos de mãos. Esse quadro foi lentamente progressivo e a paciente passou a empurrar os alimentos dentro da boca para degluti-los. Sua fala tornou-se progressivamente ininteligível e, à tentativa de abertura da boca, a musculatura ficava hipertônica, impedindo o movimento adequado. Sua marcha passou a ser distônica. Havia também queixa de dificuldade para enxergar à noite e exame oftalmológico revelou acúmulo de pigmento em ambos os olhos, compatível a retinose pigmentar. O exame físico acusou baixa estatura (105,5 cm). O exame neurológico evidenciou perímetro craniano de 50 cm e reflexos exaltados, além do quadro distônico já descrito. Exames laboratoriais

mostraram: dosagem de ceruloplasmina normal, cálcio e fósforo normais, EEG normal, UJR com discreta pleocitose (9,33 leucócito», com 100% de linfócitos) e TC com calcificações em gânglios da base (Fig. 1C). Nosso diagnóstico foi de doença de Hallervorden-Spatz.

COMENTARIOS

A frequência de calcificações dos gânglios da base varia segundo o estudo e a fonte de dados. As incidências de CGB, detectadas a partir de exames tomográficos em diferentes estudos, foram 0,36%⁷, 0,32%¹², 1,4%²⁰. Por outro lado, considerando o hipoparatiroidismo idiopático (HI) e o pseudo-hipoparatiroidismo (PH), Illum e Dupont¹⁰ encontraram, 69% de CGB em HI e 100% em PH.

Quanto à etiologia das CGB a maioria dos autores concorda que distúrbio do metabolismo do cálcio é a causa mais frequente^{3,5,6,7,12}, seguida por formas familiares^{3,14}. Antes do evento da TC, pensava-se que distúrbios do metabolismo do cálcio acompanhassem as CGB em dois terços dos casos¹⁸. Desde a introdução da TC, outras entidades têm sido implicadas na gênese das CGB. Assim, Brannan et al.⁷ encontraram doença cerebrovascular na maioria dos seus casos de CGB e Ogata et al.¹⁹ consideraram as formas idiopáticas como as mais frequentes. Billard et al.⁴ estudando exclusivamente CGB em crianças, referiram que, na maioria dos casos, as calcificações se originam de necrose do tecido neural causada por vários agentes tóxicos, infecciosos ou físicos, com deposição secundária de cálcio. Belman et al.² encontraram calcificação de vasos dos gânglios da base em várias crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Em relação às manifestações clínicas associadas, descrevem-se, mais comumente: epilepsia^{3,12,14,19}, síndromes extrapiramidais^{5,13,15,18}, distúrbios psiquiátricos²³. São também referidas formas assintomáticas¹². A epilepsia é a manifestação mais comum para alguns autores^{3,12,19}, a encefalopatia, progressiva ou não, em crianças, para outros autores

Três dos nossos pacientes apresentaram epilepsia: um, epilepsia parcial com generalização secundária e os outros, provável epilepsia generalizada. Ogata et al.¹⁹ estudaram especificamente o comportamento do quadro epiléptico em 28 pacientes com CGB, verificando que a epilepsia parcial é mais frequente que a epilepsia secundariamente generalizada; epilepsia primariamente generalizada ocorreu em apenas um de seus pacientes. Nosso caso 1 apresentou epilepsia parcial com generalização secundária; talvez os casos 2 e 3 também apresentassem epilepsia parcial secundariamente generalizada. Entretanto, em função da baixa idade, com impossibilidade de fornecer informações e com EEG normais, a classificação precisa ficou dificultada. Por outro lado, Lowenthal e Bruyni⁴ salientaram ser errôneo diagnosticarmos como epilepsia as crises apresentadas por estes pacientes pois geralmente, há distúrbio metabólico implicado na gênese das crises.

O primeiro paciente ainda não tem diagnóstico endocrinológico definitivo. Apresenta face arredondada («moon face») e catarata, traços esses sugestivos de PH¹⁴. Porém, existe a hipótese de que tenha resistência à vitamina D, como causa de seu distúrbio metabólico. Alguns autores sugerem a possibilidade de que o metabolismo alterado da vitamina D pode ser causado por anticonvulsivantes^{6,7,17}. Fenitoína e fenobarbital podem influenciar no metabolismo do cálcio e na atividade da fosfatase alcalina e, talvez, isto pudesse levar às CGB. O estudo metabólico do nosso segundo caso não foi concluído, porém é provável que também apresentasse PH, pois tinha valores normais de paratormônio. No PH existe resistência aos efeitos do paratormônio e os níveis hormonais são normais ou aumentados, ao contrário do hipoparatiroidismo, em que os níveis são sempre baixos. O terceiro paciente tem diagnóstico endocrinológico de síndrome de Albright (PH) há dois anos. Estes casos, se confirmada a hipótese mais provável de PH nos dois primeiros, ilustram exemplo de entidade passível de tratamento como causa de quadro epiléptico na infância.

Nosso quarto paciente recebeu o diagnóstico de doença de Hallervorden-Spatz (DHS). Apresentou progressivo quadro extrapiramidal de distonia, a partir de 8 anos de idade. O LCR revelou discreta pleocitose, com 100% de linfócitos. Aicardi e Goutières*, Mehta et al.¹⁶ e Diamant et al.⁹ descreveram casos de encefalopatia progressiva com calcificações dos gânglios da base e linfocitose

no LCR. Todos os 8 casos descritos por Aicardi e Goutières e o caso descrito por Diament et al. apresentaram as primeiras manifestações neurológicas precocemente, nos primeiros meses de vida. Nisto difere nossa criança, que iniciou sintomatologia evidente aos 8 anos de idade. Além disso, ela apresentava características típicas de DHS: disartria, movimentos distônicos, dificuldade para se alimentar e retinose pigmentar.

A maior revisão sobre CGB na infância foi apresentada por Billard et al.⁴ que descreveu 14 casos pessoais e 35 de literatura, delineando 4 grupos. O primeiro grupo inclui encefalopatia, microcefalia, retinite ou atrofia óptica e pequena estatura; provável herança autossômica recessiva; alguns casos tem início precoce e evolução rápida; outros têm início tardio, curso mais longo e degeneração retiniana. O segundo grupo consta de encefalopatia congênita ou paralisia cerebral, sem evidente deterioração e sem pequena estatura, comprometimento ocular ou alteração do LCR. O terceiro grupo compreende a associação de encefalopatia precoce e severa, microcefalia e linfocitose persistente no LCR; não há pequena estatura ou degeneração retiniana. O quarto grupo é caracterizado por CGB autossômicas dominantes com ou sem anormalidades neurológicas.

A criança por nós descrita não se encaixa exatamente em qualquer dos grupos citados. Talvez o mais próximo fosse o primeiro grupo, pois apresentava encefalopatia, retinite, pequena estatura, herança autossômica recessiva (da prole de 10 filhos de pais consaguíneos, apenas ela e uma irmã foram acometidas) e início mais tardio com curso mais longo, se considerarmos o atraso na aquisição da marcha como manifestação inicial. Entretanto, não tinha microcefalia, descrita no primeiro grupo, e a linfocitose do LCR não ocorreu nas crianças do primeiro grupo de Billard e seus colaboradores.

O exame histoquímico das CGB, realizado por outros autores^{11,22}, revelou tratar-se de depósitos compostos por glicoproteínas, mucopolissacárides, sais de cálcio, ferro, magnésio, chumbo e zinco. Fatores vasculares locais provavelmente desempenham importante papel na deposição desses materiais¹⁷.

Finalmente, convém salientar que CGB são encontradas raramente em crianças e, especialmente, em lactentes⁴. Esperamos com este estudo contribuir para a divulgação da existência desse achado, que pode orientar para terapêutica correta de certos quadros epilépticos na infância.

REFERÊNCIAS

1. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 1984, 15:49-54.
2. Belman AL, Lantos G, Horoupian D, Novick BE, Ultmann MH, Dickson DW, Rubinstein A. AIDS: calcification of the basal ganglia in infants and children. *Neurology* 1986, 36:1192-1199.
3. Ben Hamida M. *Maladie de Fahr. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris)* 17062 M10-7-1972. Paris: Ed. Techniques, 1972.
4. Billard C, Dulac O; Bouloche J, Echenne B, Lebon P, Motte J, Robain O, Santini J J. Encephalopathy with calcifications of the basal ganglia in children: a reappraisal of Fahr's syndrome with respect to 14 new cases. *Neuropediatrics* 1989, 20:12-19.
5. Boiler F, Boiler M, Gilbert J. Familial idiopathic cerebral calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977, 40:280-285.
6. Braga FM, Zukerman E, Ferraz FAP, Vittuzzo R. Calcificações intensas e simétricas dos gânglios da base e cerebelo visualizadas na tomografia computadorizada. *Arq Bras Neurocirurg* 1985, 4:115-122.
7. Brannan TS, Burger AA, Chaudhary MY. Bilateral basal ganglia calcifications visualised on CT scan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980, 43:403-406.
8. Delgado-Rodrigues RN. Neurocisticercose associada a hipoparatiroidismo e doença de Fahr (?): registro de um caso. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1984, 42:388-391.
9. Diament AJ, Machado LR, Cypel S, Ramos JL#A. Síndrome de calcificações dos gânglios da base, leucodistrofia e pleocitose linfomonocitária crônica do líquido cefalorraqueano. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1986, 44:185-190.
10. Illum F, Dupont E. Prevalence of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology* 1985, 27:32-37.

11. Kobayashi S, Yamadori I, Miki H, Omori M. Idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcification (Fahr's disease): an electron microscopic study. *Neuropathol (Berlin)* 1987, 73:62-66.
12. Koller WC, Cochran JW, Klawans L. Calcification of the basal ganglia: computerized tomography and clinical correlation. *Neurology* 1979, 29:328-333.
13. Larsen TA, Dunn HG, Jan JE', Gaine DB. Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology* 1985, 35:533-537.
14. Lowenthal A, Bruyn GW. Calcification of the striopallidodentate system. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology: Diseases of the Basal Ganglia*. Amsterdam: North-Holland, 1968, Vol 6, p 703-725.
15. Margolin D, Hammerstad J, Orwoll E, McClung M, Calhoun D. Intracranial calcification in hyperparathyroidism associated with gait apraxia and parkinsonism. *Neurology* 1980, 30:1005-1007.
16. Menta L, Trounce JO, Moore JR, Young ID. Familial calcification of the basal ganglia with cerebrospinal fluid pleocytosis. *J Med Genetics* 1986, 23:157-160.
17. Morgante L, Vita G, Meduri M, Di Rosa AE, Galatioto S, Coraci MA, Di Perri R. Fahr's syndrome: local inflammatory factors in the pathogenesis of calcification. *J Neurol* 1986, 233:19-22.
18. Muentner MD, Whisnant JP. Basal ganglia calcification, hypoparathyroidism, and extrapyramidal motor manifestations. *Neurology* 1968, 18:1075-1083.
19. Ogata A, Ishida S, Wada T. A survey of 37 cases with basal ganglia calcification (BGC): CT-scan findings of BGC and its relationship to underlying diseases and epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1987, 75:117-124.
20. Puvanendran K, Low CH, Boey HK, Tan KP. Basal ganglia calcification on computer tomographic scan: a clinical and radiological correlation. *Acta Neurol Scand* 1982, 66:309-315.
21. Queiroz AC, Malbouisson AMB. Calcificação de núcleos da base do cérebro: estudo anatomopatológico de 4 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1981, 39:321-326.
22. Smeyers-Verbeke J, Michotte Y, Pelsmaeckers J, Lowenthal A, Massart DL, Dekegel D, Karcher D. The chemical composition of idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcifications. *Neurology* 1975, 25:48-57.
23. Trautner RJ, Cummings JL, Read SL, Benson DF. Idiopathic basal ganglia calcification and organic mood disorder. *Am J Psychiatry* 1988, 145:350-353.