

Distrofia Neuroaxonal Infantil A Propósito de Um Caso Clínico

A. LEVY GOMES, CRISTINA MARÇAL DELGADO

*Serviço de Pediatria – Neurologia – Hospital de Santa Maria
Universidade de Lisboa*

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de distrofia neuroaxonal infantil. Esta doença tem início durante o primeiro ano de vida e o quadro clínico e os elementos obtidos pelos exames complementares são variados, estereotipados mas únicos de entre o número imenso de doenças degenerativas do sistema nervoso. A ressonância magnética vem facilitar o diagnóstico relegando para um plano secundário os exames anatomo-patológicos até aqui considerados indispensáveis.

Assim a regressão motora, os sinais piramidais, o electroencefalograma com sobrecarga de ritmos rápidos, o electromiograma com traçado neurogénico, a atrofia cerebelosa e o aspecto em «olho de tigre» dos globus pallidus detectados pela ressonância magnética são os elementos chave para o diagnóstico.

Palavras-chave: Distrofia neuroaxonal infantil; globus pallidus; ressonância magnética; electroencefalograma.

Summary

The authors present a case of a infantile neuroaxonal dystrophy. This disease began during the first year of life. The clinical picture and data obtained from exams are diverse, but stereotyped and unique among the degenerative nervous system diseases. The magnetic resonance imaging made diagnosis easier giving secondary importance to the anatomo-pathological exams necessary up to now.

Thus, motor regression, pyramidal signs, electroencephalogram with rapid rhythms, electromyogram with neurogenic pattern, cerebellar atrophy and a «tiger eye» image on globus pallidus on RMN are key elements for the diagnosis.

Key-words: Infantile neuro-axonal dystrophy; globus pallidus; magnetic resonance; electroencephalogram.

Introdução

A Distrofia Neuroaxonal Infantil (DNAI) foi descrita pela primeira vez em 1952 por Seitelberger como uma forma infantil da Síndrome de Hallervorden-Spatz ⁽¹⁾ (SHS), contudo Cowen e Olmstead mantiveram-na como uma entidade separada ⁽²⁾. A classificação precisa desta doença permanece no entanto controversa. A DNAI é uma doença degenerativa do sistema nervoso, de transmissão autossómica recessiva, cuja causa subjacente é desconhecida, não existindo actualmente nenhum marcador biológico que a caracterize ⁽³⁾.

Até à utilização sistemática dos exames neuroradiológicos os critérios usados para o diagnóstico da DNAI baseavam-se em achados neuropatológicos dos quais se destaca a presença de esferóides, que se sabe não serem exclusivos da DNAI. Novos elementos diagnósticos surgiram com a utilização da Tomografia Computorizada (TAC) e da Ressonância Magnética (RMN), permitindo fazer este diagnóstico com o doente ainda vivo ⁽⁴⁾.

Caso Clínico

A.S.J. é um rapaz da raça caucasiana, nascido num hospital de Lisboa de parto de termo eutócico. Trata-se de um primeiro filho de pais jovens, saudáveis e não consaguíneos. Os antecedentes familiares e pessoais são irrelevantes. As 42 semanas de gestação decorreram sem incidentes. O peso ao nascer foi de 4200 g e o índice de Apgar de 10 ao 5.º minuto. O desenvolvimento psicomotor foi considerado normal durante os primeiros nove meses de vida. Segurou a cabeça aos 4 meses, mantinha-se sentado aos 8 meses, nunca tendo no entanto gatinhado ou adquirido a estação de pé. A prensão voluntária foi adquirida aos 3-4 meses. Não parecia haver compromisso visual ou auditivo.

A criança é enviada aos 17 meses à consulta por regressão motora rápida evidenciada aos 10-11 meses, por perda da transferência de objectos, da pinça fina e da posição de sentado. Mantinha um bom contacto visual e interesse pelo meio circundante, compreendia ordens simples e dizia 3 palavras. Apresentava-se pouco activo, com uma hipotonia axial maciça, sinais piramidais bilaterais com Babinski e reflexos osteotendinosos simétricos mas diminuídos. Não eram evidentes movimentos anormais, não apresentava ataxia do tronco nem dismetria. Nunca teve convulsões.

Os seguintes exames complementares foram considerados normais: hemograma, ureia, glicemia, ionograma, provas de função renal, creatina-fosfoquinase, desidrogenase láctica, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase glutâmico-oxalacética, γ -glutamyl-transpeptidase, gasometria e urina II. Os valores do lactato, do piruvato, a cromatografia dos aminoácidos plasmáticos e dos ácidos orgânicos urinários também foram considerados normais. A citoquímica e o exame imunológico do líquido cefalo raquidiano eram normais. Os doseamentos da galactocerebrosidase, arilsulfatase A, hexosaminidase A e total e da maltase ácida também foram normais. O fundo do olho mostrava uma palidez papilar bilateral (atrofia óptica).

O EEG entretanto realizado evidenciava um ritmo de base em que predominavam os ritmos rápidos difusos a todo o cortex, na vigília e sono, que se acentuaram ainda nos exames que realizou posteriormente (Fig. 1 e 2).

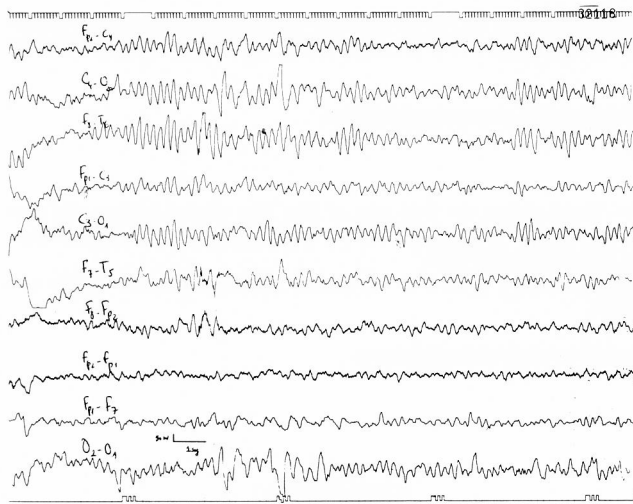


FIG. 1 – EEG de vigília: ritmo de base normal.

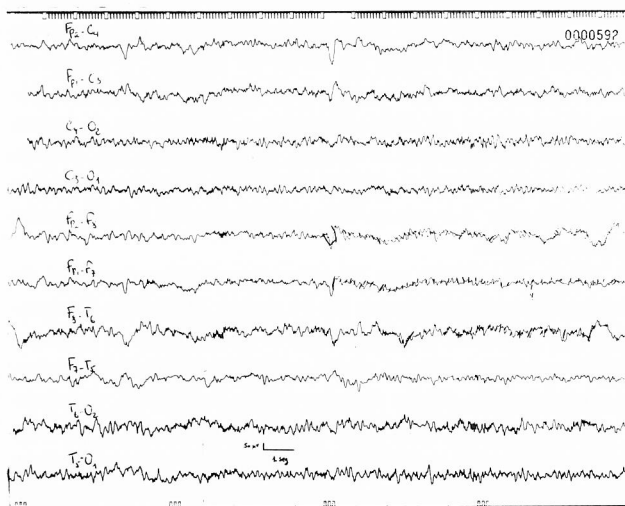


FIG. 2 – EEG aos 30 meses: sobrecarga difusa em ritmos rápidos.

O EMG evidenciava um padrão neurogênico. A biópsia muscular apresentava alterações compatíveis com uma atrofia neurogênica. A biópsia do nervo não revelou alterações, e não se evidenciavam esferóides.

Na TAC o aspecto relevante dizia respeito a uma atrofia cerebelosa não havendo contudo alterações supratentoriais.

Na RMN era bem patente para além da atrofia cerebelosa (Fig. 3 e 4), uma imagem hipodensa em T2, em ambos os *globus pallidus* e na substância branca periventricular correspondendo o todo à imagem descrita como olho de tigre (Fig. 5).

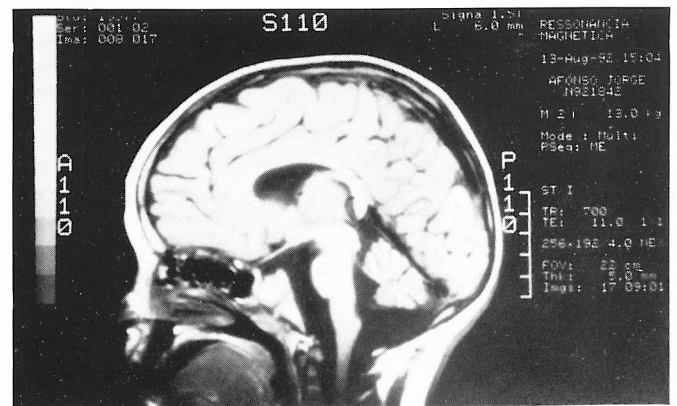


FIG. 3 – RMN: atrofia cerebelosa evidente em corte sagital.

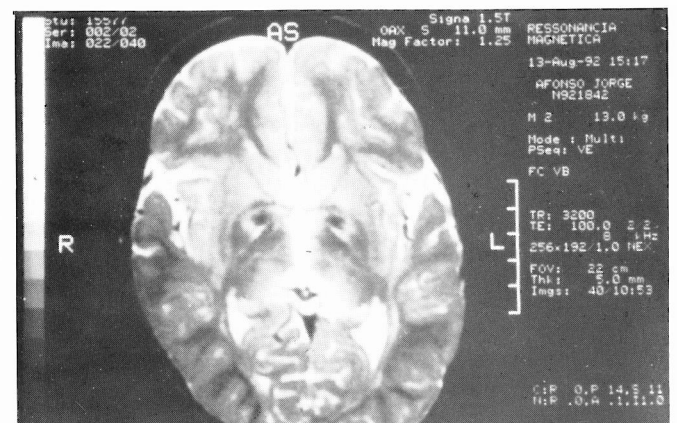


FIG. 4 – RMN: atrofia cerebelosa em corte axial.



FIG. 5 – RMN com imagem em «olho de tigre».

A conjugação dos dados positivos, pleomórficos e estereotipados, a saber: a idade de início da doença, a história evidente de regressão, os dados neurofisiológicos trazidos pelo EEG e EMG, e os achados neuroradiológicos somados à normalidade dos exames neurometabólicos efectuados levou-nos a fazer o diagnóstico de Distrofia Neuroaxonal infantil.

A criança frequentou a nossa consulta até aos 32 meses de idade e assistimos à constante deterioração motora (segurava cada vez pior a cabeça, tinha deixado de transferir objectos) que cursava com algumas aquisições cognitivas.

Discussão

O extenso artigo de Aicardi e Castelein ⁽⁵⁾ publicado na prestigiada Revista Brain em 1979 constituiu um ponto de viragem no diagnóstico desta doença. De facto até aí o diagnóstico desta doença ou deste grupo de doenças era feito a partir de exames necrópsicos.

Esses autores tiveram o mérito de individualizar um quadro clínico e um perfil evolutivo preciso que corresponde em tudo à criança que apresentámos. Decorre que a DNAI é assim uma doença com início entre os 6 e 18 meses que se apresenta com uma regressão motora maciça e relativamente rápida e com a consequente perda das aquisições nessa área. A regressão intelectual é menos evidente inicialmente e faz-se mais lentamente. A regressão pode nalguns casos ser lenta e serem necessários vários meses para a constatar. O quadro clínico é monótono e estereotipado, e, a combinação de sinais piramidais com reflexos diminuídos, com uma hipotonia cuja intensidade é raramente observada noutras doenças degenerativas, fazem evocar este diagnóstico. Se esta regressão motora pode ser observada noutras doenças degenerativas do sistema nervoso central, o facto de se acompanhar de atrofia óptica, de um EEG com ritmos rápidos difusos, e de EMG com potenciais de desnervação conferem-lhe características únicas que facilitam o diagnóstico ⁽⁵⁻⁹⁾.

A atrofia óptica está presente em 40% dos casos e os sinais visuais são precoces e do tipo estrabismo ou de nistagmo pendular ^(5, 6, 10-12).

Em poucas situações o EEG tem um padrão semelhante. De facto na intoxicação por benzodiazepinas e nas anomalias de migração tipo lisencefalia o EEG pode manifestar um padrão com ritmos rápidos difusos, mas no primeiro, esse padrão desaparece quando se interrompe a medicação e na segunda a anomalia é habitualmente visível na TAC e os ritmos rápidos existem desde os primeiros meses de vida. De facto, os autores ^(5, 8, 13, 14) são unânimes em afirmar que os ritmos rápidos da DNAI, para além de não serem reactivos têm a particularidade de serem adquiridos após os 24 meses de idade o que nós pudemos comprovar no nosso doente cujo EEG se enriqueceu nesses ritmos do primeiro para o segundo exame, este executado aos 30 meses de idade. Para alguns, as actividades rápidas resultam de actividades espontâneas do cortex desconectado de influências subcorticais ao passo que para outros são devidas à degenerescência selectiva e lenta dos neurónios ⁽¹⁴⁾.

O achado electromiográfico no contexto de uma doença degenerativa do sistema nervoso é também único. De facto a existência de sinais de desnervação com velocidades de condu-

ção sensitivas e motoras mantidas, (como se de uma Doença de Wernig-Hoffman se tratasse, sendo esse aliás o diagnóstico do electrofisiologista), é mais um dado de peso para o diagnóstico e já é objectivável entre os 2 e os 3 anos de idade. A maioria das leucodistrofias cursam com velocidades de condução nervosas diminuídas. No mesmo sentido vão os achados dos doseamentos das proteínas do líquido cefálo-raquidiano cujos valores são normais da DNAI e aumentados em muitas outras doenças degenerativas, nomeadamente nas leucodistrofias ⁽⁵⁾.

Foi reconhecido num grupo de doenças entre as quais a DNAI, a SHS, a atresia biliar congénita, a mucoviscidose, a gangliosidose tipo GM2 infantil, a doença de Niemann-Pick tipo C, a glicogenose tipo V, a doença de Menkes, a doença de Wilson, a leucodistrofia espongiiforme infantil e no déficit de vitamina E ⁽⁸⁾, a presença dos chamados esferóides, que são estruturas ultramicroscópicas tubulo-vesiculares em favo de mel que se localizam na porção distal dos axónios e nas suas terminações pré-sinápticas ⁽¹⁵⁾, e que podem obter-se a partir de biópsia da pele, da conjuntiva ou de biópsias cerebrais ou musculares ^(5, 16-20).

Por poderem existir unicamente com uma ou outra localização e com uma distribuição aleatória, a presença de esferóides não é obrigatória para o diagnóstico. Há casos descritos em que só a biópsia cerebral demonstrou a presença de esferóides quando a biópsia do nervo, ou da pele ou do músculo tinham sido negativas para estas estruturas. No nosso doente a biópsia muscular e do nervo não revelaram a presença de esferóides.

Até Aicardi e Castelein ⁽⁵⁾ o diagnóstico era feito a partir de elementos fornecidos pela anatomo-patologia. Posteriormente o perfil clínico e evolutivo da doença veio a assumir igual relevo para o diagnóstico. Este artigo é anterior à utilização da TAC e da RMN que vieram dar um contributo decisivo ao diagnóstico da DNAI ⁽²²⁻²⁴⁾. De facto, aliás como verificamos no nosso doente, a atrofia cerebelar é a alteração mais frequentemente encontrada na DNAI e pode ser facilmente identificada na TAC crâneo-encefálica desde os 6 meses de idade e que pode mostrar uma hiperdensidade difusa ao nível do cortex por gliose extensa ^(6, 25). A RMN não permite distinguir a DNAI da SHS. Em ambas ^(26, 29) de facto dos aspectos são idênticos e caracterizados, como já vimos, pela existência de uma hipodensidade bilateral e simétrica do pálido (atribuído a um armazenamento de um metal ⁽²⁶⁻³²⁾, possivelmente ferro acumulado nas regiões dos gânglios da base), onde existe muitas vezes na região central uma zona hiperdensa que poderia traduzir uma gliose intensa ou um aumento no conteúdo de água devido a perda secundária de elementos celulares ⁽³³⁾. Chama-se olho de tigre à região onde contrastam as estruturas hipointensas com as hiperintensas. As imagens hipodensas nos *globus pallidus* em T2 sugerem uma acumulação de ferro que actua como substância paramagnética. Na DNAI a evolução para a morte é inexorável e esta na maioria das crianças ocorre antes dos 10 anos de idade.

Mais interessante parece ser tentar-se fazer um diagnóstico diferencial entre DNAI e a SHS que têm pelo menos como pontos em comum o aspecto neuroradiológico, a presença de esferóides, mas a distingui-las a idade de aparecimento da doença (mais tardio na SHS), o quadro clínico (essencialmente distónico na SHS), o predomínio de degenerescência retiniana na SHS ⁽¹¹⁾. Para alguns autores seriam aspectos diferentes da

mesma doença consubstanciados na distribuição dos esferóides. Assim Gilman⁽²¹⁾ divide este grupo de doenças em 3 categorias: num extremo há casos associados com acumulação de pigmento nos gânglios da base e esferóides nessas mesmas regiões. A evolução nestes casos é lenta com sintomatologia essencialmente distónica e com movimentos anormais (corresponderia à SHS). No outro extremo há doentes com esferóides distribuídos difusamente sem grande acumulação de pigmento nos gânglios da base. Neste grupo a progressão da doença é rápida conduzindo à morte. Corresponderia ao doente aqui descrito com DNAI.

Entre os dois há formas de transição com acumulação de pigmento e distribuição de esferóides variável produzindo uma sintomatologia predominantemente piramidal ou extra-piramidal com sobrevida intermédia.

Conclusão

Achámos que era útil a publicação deste caso já que se trata de uma criança com uma doença degenerativa rara mas em que é possível fazer o diagnóstico conjugando os elementos da história com alguns exames complementares pouco traumatizantes. O quadro é estereotipado mas por isso mesmo o diagnóstico torna-se fácil. Dados os aspectos imageológicos aqui definidos a biópsia parece-nos um exame inútil pelas razões atrás expostas.

O diagnóstico preciso permite-nos considerá-la uma doença de transmissão autossómica recessiva com as consequências que daí advêm no aconselhamento genético.

BIBLIOGRAFIA

- Seitelberger E. Eine unbekannte form von infantiler lipoidspeicher Krankheit des Gehirns. *Proc. First Internat. Congr. Neuropath* (Rome, September 1952). Vol 3 Turim; Rosenberg and Sellier, 1952, 323.
- Cohen D, Olmstead E V. Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *J. Neuropathol Exp Neurol* 1963; 22: 175-336.
- Jean Aicardi. Diseases of the Nervous System in Childhood. London Mac Keith Press, 1992.
- Ostergaard J R, Christensen T, Hansen K N. In vivo diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 37: 827-33.
- Aicardi J, Castelein P. Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *Brain* 1979; 102: 727-48.
- Dooling E C, Schoene W C, Richardson E P, et al. Hallervorden-Spatz Syndrome. *Arch Neurol* 1974; 30: 70-83.
- Dorfman L J, Pedley T A, Tharp B R, et al. Juvenile Neuroaxonal Dystrophy: Clinical, Electrophysiological, and Neuropathological Features. *Ann Neurol* 1978; 3: 419-28.
- Ramaekers V Th, Lake B D, Harding B. Diagnostic Difficulties in Infantile Neuroaxonal Dystrophy. A Clinicopathological Study of eight cases. *Neuropediatrics* 1987; 18: 170-5.
- Ferrer I, Fabregues I, Pineda M, et al. Diagnosis of infantile Neuroaxonal Dystrophy by conjunctival biopsy. *Neuropediatrics* 1983; 14: 53-5.
- Farmer T W, Wingfield M S, Lynch S A. Ataxia, Chorea, Seizures, and dementia. *Arch Neurol* 1989; 46: 774-779.
- Indrvasu S, Dexter R A Infantile Neuroaxonal Dystrophy and its relationship to Hallervorden-Spatz disease. *Neurology* 1968; 18: 693-9.
- Nagashima K, Suzuki S, Ichikawa E. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Perinatal onset with symptoms of diencephalic syndrome. *Neurology* 1985; 35: 735-8.
- Radermecker J, Martin J J. Dystrophie neuroaxonale et maladie de Hallervorden-Spatz infantiles. Aspects électrocliniques et anatomopathologiques, diagnostic différentiel. *Bull Acad R Belg* 1972; 12: 459-501.
- Ferris G S, Happel L T, Duncan M C. Cerebral cortical isolation in Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *EEG Clin Neurophysiol* 1977; 43: 168-82.
- Gonatas N K, Evangelista I, Walsh G O Axonal and synaptic changes in a case of psychomotor retardation: an electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967; 26: 179-99.
- Arsenio-Nunes M L, Goutières F. Diagnosis of Infantile Neuroaxonal Dystrophy by conjunctival biopsy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 511-5.
- Heddley-white E T, Gilles F H, Uzman B. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: a disease characterized by altered terminal axons and synaptic endings. *Neurology* 1968; 18: 891-906.
- Sandbank U, Lerman P, Geifman M. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: cortical axonic and presynaptic changes. *Acta Neuropathol* 1970; 16: 342-52.
- Herman M N, Hutten Locher P R, Bensch R G. Electron microscopic observation in Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *Arch Neurol* 1969; 20: 19-33.
- Kimura S. Terminal Axon Pathology in Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 116-20.
- Gilman S, Barrett R E. Hallervorden-Spatz Disease and Infantile Neuroaxonal Dystrophy. Clinical characteristics and nosological considerations. *J Neurol Sci* 1973; 19: 189-205.
- Dooling E C, Richardson E P, Davis K R. Computed tomography in Hallervorden-Spatz disease. *Neurology* 1980; 30: 1128-30.
- Littrup P J, Gebarski S S. MR Imaging of Hallervorden-Spatz Disease. *Computer Assisted Tomography* 1985; (9) 3: 491-3.
- Boltshauser E, Lang W, Janzer R, et al. Computed tomography in Hallervorden-Spatz Disease. *Neuropediatrics* 1987; 18: 81-3.
- Barlow J K, Sims K B, Kolodny E H. Early cerebellar degeneration in twins with infantile neuroaxonal dystrophy. *Ann Neurol* 1989; 25(4): 413-5.
- Maccario M, Mena H, Weir M R, et al. A Sibship with Neuroaxonal Dystrophy and Renal Tubular Acidosis: A New Syndrome? *Ann Neurol* 1983; 13: 608-15.
- Tennison M B, Bouldin T W, Whaley R A. Mineralization of the basal ganglia detected by CT in Hallervorden-Spatz syndrome. *Neurology* 1988; 38: 154-5.
- Sethi K D, Adams R J. Hallervorden-Spatz Syndrome: clinical and Magnetic Resonance Imaging Conditions. *Ann Neurol* 1988; 24: 692-4.
- Schaffert D A, Johnsen S D, Johnson P C, et al. Magnetic resonance imaging in pathologically proven Hallervorden-Spatz disease. *Neurology* 1989; 39: 440-2.
- Sewaiman K F, Smith S A, Trock G L. Sea-blue histiocytes, lymphocytic cystosomes, movement disorder and 59 Fe-uptake in basal ganglia: Hallervorden-Spatz disease or ceroid storage disease with abnormal isotope scan? *Neurology* 1983; 33: 301-5.
- Zupanc M L, Chun R W M, Gilbert-barnes E F. Osmiophilic deposits in Hallervorden-Spatz disease. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 349-52.
- Swaiman K F. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991; 48: 1285-93.
- Braddley W G. Pathophysiological correlates of signal alterations. In: Brant-Zwadzki M, Norman D, eds. *Magnetic resonance imaging of the Central Nervous System*. New-York: Raven Press, 1987: 29.

Correspondência: Cristina Marçal Delgado
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa