

## DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL

### RELATO DE DOIS CASOS

*ROSANA HERMINIA SCOLA\**, *LINEU CESAR WERNECK\*\**,  
*CÁSSIO SLOMPO RAMOS\*\*\*\*\**, *LIZELOTE MENKE BAREA\*\*\**,  
*FRANCISCO M. BEZERRA DA CUNHA\*\*\*\**, *ÂNGELA M. SANDERSON\*\*\*\*\**

---

RESUMO - Descrevemos dois casos de distrofia neuroaxonal infantil ou doença de Seitelberger, que é doença rara, neurodegenerativa, com herança autossômica recessiva. O primeiro caso, sexo masculino, com 8 anos de idade, apresentava atraso do desenvolvimento psicomotor, ataxia e fraqueza muscular. Ao exame físico foi encontrado nistagmo horizontal e vertical com palidez do disco óptico, hipotonia e arreflexia profunda. O segundo caso, sexo masculino, com 1 ano e 6 meses de idade, apresentava atraso do desenvolvimento psicomotor e convulsões. No exame físico, apresentava atrofia de nervo óptico, hipertonia e hiperreflexia. A biópsia de nervo sural de ambos os pacientes mostrou aumento dos axônios, compatível com distrofia neuroaxonal. As características clínicas pleomórficas, bem como os achados neurofisiológicos variáveis tornam difícil firmar o diagnóstico, o qual é ajudado pela confirmação anatomopatológica dos esferóides neuroaxonais.

PALAVRAS-CHAVE: distrofia neuroaxonal, biópsia de nervo, esferóide neuroaxonal.

#### **Infantile neuroaxonal dystrophy: report of two cases**

ABSTRACT – We describe two cases of infantile neuroaxonal dystrophy, which is a rare, neurodegenerative disease, with autosomal recessive inheritance. The first case was an 8 year old boy, with arrested motor and mental development, ataxia and muscle weakness. On physical examination there was horizontal and vertical nystagmus, optic disc atrophy, hypotonia; deep tendon reflexes were absent. The second case was a 1.6 year old boy with arrested motor and mental development, and seizures. On physical examination there was optic atrophy, hypertonia and hyperreflexia. Both patients had on sural nerve biopsy neuronal enlargement, consistent with neuroaxonal dystrophy. Diagnosis without pathological confirmation with neuroaxonal spheroids is very difficult, because the clinical picture is variable and the neurophysiological findings are non specific.

KEY WORDS: neuroaxonal dystrophy, nerve biopsy, neuroaxonal spheroid.

---

A distrofia neuroaxonal infantil ou doença de Seitelberger é doença rara, neurodegenerativa, que possui herança autossômica recessiva<sup>1-3</sup>. Clinicamente, crianças com distrofia neuroaxonal infantil apresentam-se normais ao nascimento, porém desenvolvem déficits neurológicos iniciando no primeiro ou segundo ano de vida e, geralmente, morrem ao final da primeira década.<sup>4</sup> A característica anatomopatológica desta doença é a presença de esferóides neuroaxonais em vários níveis do sistema nervoso.<sup>5</sup>

Relatamos dois casos de distrofia neuroaxonal infantil, bem como salientamos os possíveis métodos diagnósticos para esta rara doença.

---

Serviço de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia e de Propeidêutica Médica do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre: \*Professor Assistente, \*\* Professor Titular, \*\*\*Professor Adjunto, \*\*\*\* Médico Neurologista, \*\*\*\*\* Médico. Aceite: 13-agosto-1999.

Dra. Rosana Herminia Scola – Serviço de Doenças Neuromusculares, Hospital de Clínicas da UFPR - Rua General Carneiro 181, 3º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. Fax: 041 264 3606. E-mail: scola@hc.ufpr.br

## RELATO DOS CASOS

Caso 1, HNS, 8 anos de idade, sexo masculino, apresentando desenvolvimento neuro psicomotor normal. Aos 5 anos de idade iniciou com dificuldade para deambulação e incoordenação motora. Houve piora progressiva, sendo que aos 6 anos de idade não conseguia mais deambular e começou a apresentar dificuldade para falar. Ausência de complicações na gestação e no parto. Tinha uma irmã hígida e outra falecida no primeiro ano de vida devido a meningite e um primo de terceiro grau materno com doença semelhante.

Ao exame apresentava pouco contato com o meio e ausência de qualquer expressão verbal. Dados vitais e o exame segmentar eram normais. Ao exame neurológico apresentava nistagmo às miradas horizontais e verticais, bem como palidez do disco óptico, bilateralmente. Demais nervos cranianos normais. Sistema motor com atrofia muscular predominantemente distal. Hipotonia generalizada. Força muscular grau III (MRCM) nos membros superiores e inferiores, proximal e distal. Dismetria apendicular e axial. Reflexo cutâneo plantar em flexão, bilateralmente. Reflexos profundos com hiperreflexia generalizada e simétrica. Sensibilidade normal. Paciente não deambulava.

Hemograma, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, uréia, glicemia, transaminase glutâmica oxalacética, lactato desidrogenase, creatino quinase, mucoproteínas, ácido láctico e líquido cefalorraquidiano (LCR) eram normais.

A eletromiografia de agulha sob esforço mostrou potenciais de ação da unidade motora (PAUM) polifásicos longos em biceps e diminuição do recrutamento em quadriceps e tibial anterior em que, sob esforço máximo, se observavam potenciais de unidade motoras isolados. Condução nervosa apresentando ausência de potenciais de ação muscular compostos nos nervos tibial posterior e fibular à direita (D), com ausência de potenciais de ação sensitivos nos nervos ulnar, mediano e sural à D. A latência distal estava aumentada no nervo mediano motor à D e diminuída a velocidade de condução em ulnar motor à D. Estes achados sugeriam polineuropatia sensitivo-motora axonal.

A tomografia computadorizada de crânio mostrou redução volumétrica cerebelar. A ressonância magnética nuclear revelou redução volumétrica do cerebelo e do tronco cerebral. Foram vistas lesões difusas em substância branca sugestivas de leucoencefalopatia inespecífica.

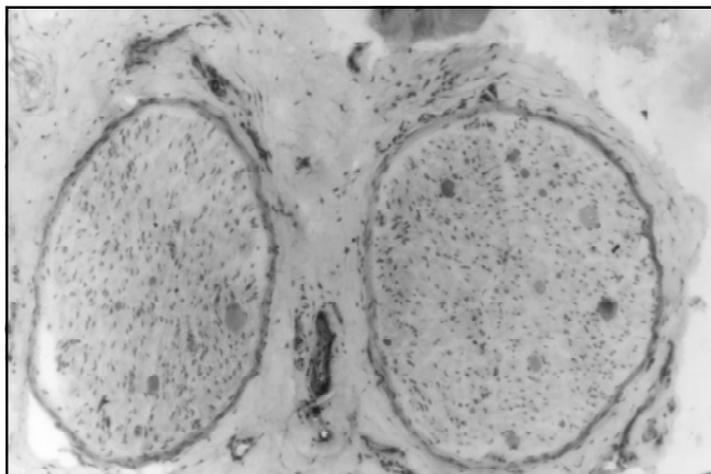
A biópsia de músculo mostrou ausência de infiltração por tecido adiposo, com variação moderada no diâmetro das fibras, tendo fibras atroficas de formato angulado ou poliédrico, dispersas entre fibras normais. Os núcleos eram múltiplos, localizados na periferia e algumas fibras pareciam anucleadas pelo nível de corte. Foi encontrado predomínio de fibras do tipo 2, deficiência de fibras do tipo 1 e atrofia de fibras do tipo 1 e 2. A biópsia foi compatível com denervação crônica e recente.

A biópsia do nervo sural mostrou aumento discreto do tecido conjuntivo endoneural. Foi encontrada redução do número de fibras mielinizadas grandes, com a presença de fibras mielinizadas gigantes, às custas do aumento importante do diâmetro dos axônios, compatível com esferóides neuroaxonais. As bainhas de mielina desses axônios eram de espessura normal e noutros, com redução. Havia a presença de raros ovóides de mielina e aumento da distância internodal (fibras C). Existia aumento do número de núcleos, sugestivo de proliferação de células de Schwann. Na reação para esterase inespecífica, foi encontrada atividade aumentada em alguns axônios pequenos, em toda a sua extensão, e discreta em algumas bainhas de mielina, na face interna dos axônios gigantes. A fosfatase ácida mostrou aumento focal em algumas bainhas de mielina. Esses dados são sugestivos de distrofia neuroaxonal. (Fig 1).

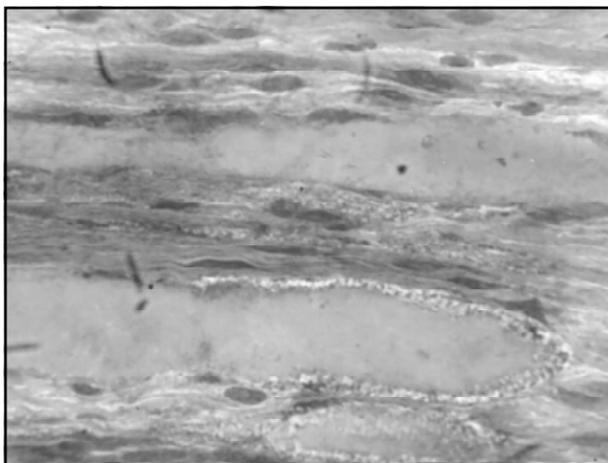
Caso 2, AJF, 1 ano e 6 meses, sexo masculino. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 11 meses de idade, quando iniciou com dificuldade para sustentar a cabeça e sentar, e começou a apresentar crises convulsivas generalizadas tônico-clônicas. História progressiva com broncopneumonia há 2 meses. Parto normal sem intercorrências.

Ao exame físico apresentava-se em mau estado geral, hidratado, taquipneico, afebril. Apresentava pescoço em hiperextensão. O tórax mostrava tiragem intercostal e supra-esternal, tendo roncos difusos no pulmão. O abdômen estava distendido, porém sem visceromegalias. Ao exame neurológico apresentava-se sonolento, e a fundoscopia mostrava borramento das bordas papilares à D. Demais nervos cranianos normais. O sistema motor apresentava atrofia muscular predominantemente distal, hipertonía de membros superiores e redução da força muscular globalmente. Reflexos profundos com hiperreflexia generalizada +++/IV, reflexo do paraquedas, prensão palmar e plantar ausentes. Reflexos superficiais com cutâneo plantar em extensão à esquerda e cutâneo abdominal ausente. Sensibilidade superficial não testada.

Hemograma, sódio, potássio, cálcio, uréia, creatinina, aldolase, ácido láctico, transaminase glutâmico oxalacética, colesterol total, triglicérides, creatino quinase, mucoproteínas, eletroforese de proteínas e LCR eram normais. Desidrogenase láctica 516,5 UI (normal 88 – 230).



*Fig 1. Paciente HNS. Biópsia de nervo demonstrando esferóide neuroaxonal. Coloração tricromo de Gomori (Aumento 400 x).*



*Fig 2. Paciente AJF. Biópsia de nervo demonstrando esferóide neuroaxonal. Coloração tricromo de Gomori (Aumento 400 x).*

Eletrencefalograma mostrou lentificação difusa para a idade em sono induzido, sugerindo quadro pós- crise.

A biópsia muscular mostrava discreta proliferação de tecido conjuntivo endomisial, com mínima infiltração por tecido adiposo. Os filetes nervosos presentes tinham bainhas de mielina de volume reduzido. Existia variação discreta no diâmetro das fibras, com duas populações, distribuídas ao acaso, com fibras atroficas de formato arredondado ou angular. Os núcleos eram múltiplos, localizados na periferia das fibras. Foi encontrada atrofia de fibras do tipo 2.

A biópsia de nervo sural mostrou bainhas de mielina de diâmetro e aspecto normais, com visualização de internodos normais. Ausência de ovóides ou áreas de desmielinização. Notou-se que nos axônios existiam estruturas alongadas, como ovos ou em forma de salsicha, localizadas nas fibras nervosas, de permeio a mielina ou separadas, compatíveis com esferóides neuroaxonais, que se coravam com cor rosa violeta na hematoxilina eosina e com cor verde no tricromo de Gomori. Esses dados sugeriam distrofia neuroaxonal (Fig 2).

Tabela 1. Dados Clínicos: distrofia neuroaxonal.

	Caso 1	Caso 2
Sexo	M	M
Idade de início	5 anos	11 meses
História Familiar	Sim	Não
Sintomas iniciais	Distúrbio na marcha	Piora do desenvolvimento psicomotor
Deterioração psicomotora	Sim	Sim
Hipotonia	Sim	Não
Desordem visual	Nistagmo horizontal e vertical	Borramento de papila
Evolução neurológica	Hiperreflexia	Hiperreflexia
Convulsões	Não	Sim
Confirmação do diagnóstico	Biópsia de nervo e músculo	Biópsia de nervo e músculo

## DISCUSSÃO

A distrofia neuroaxonal infantil foi descrita pela primeira vez em 1952 por Seitelberger. É processo geneticamente determinado, sendo autossômico recessivo; sua etiologia é desconhecida<sup>1,4,6</sup>.

Os sintomas típicos iniciam-se entre os 6 meses e 2 anos de idade com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alterações visuais precoces, como diminuição da acuidade visual e atrofia óptica, hiperreflexia, atrofia, hipotonia e fraqueza muscular. As crises convulsivas são raras, porém, quando presentes, podem indicar um estado terminal da doença. A deterioração é progressiva com demência, evoluindo para estado de descerebração; a morte usualmente ocorre antes dos 10 anos de idade<sup>1,2,7</sup>.

A investigação laboratorial e o LCR geralmente são normais. A eletromiografia frequentemente mostra evidência de doença dos neurônios do corno anterior da medula, porém pode ser normal em um estágio inicial da doença. Outra apresentação eletroneuromiográfica relatada é a de uma neuropatia periférica<sup>2,6</sup>.

Os achados neuropatológicos compreendem esferóides neuroaxonais com distribuição tanto no sistema nervoso central quanto nos nervos periféricos<sup>2,8</sup>. Porém, esferóides neuroaxonais não são patognomônicos da distrofia neuroaxonal infantil, visto que ocorrem em outras afecções como doença de Hallervorden-Spatz, mucoviscidose, doença de Niemann-Pick tipo C, glicogenose tipo V e doença de Wilson. Assim sendo, entende-se que o diagnóstico deve ser firmado somando-se os achados neuropatológicos com as alterações clínicas, pois nenhum dos dois fatores isoladamente é característico dessa doença.

O diagnóstico pode ser feito através de biópsia de pele, conjuntiva, músculo ou nervo. Os achados da biópsia de nervo consistem em axônios com estruturas globulares, ovóides ou fusiformes, geralmente com aumento de diâmetro maior que duas vezes o normal. Nenhuma atividade inflamatória está presente. A biópsia do músculo biceps braquial, o qual é frequentemente acessado para o diagnóstico de doenças neuromusculares, geralmente possui nervos periféricos e junções neuromusculares abundantes, podendo desta forma contribuir para o diagnóstico<sup>7-10</sup>.

A ressonância nuclear magnética não possui sensibilidade nem especificidade para o diagnóstico, porém descreve-se o achado de hiperintensidade difusa do córtex cerebelar, devido a astrogliose e a perda neuronal extensa que ocorre nessa doença<sup>11</sup>.

Os dois casos descritos mostram as manifestações clínicas comumente encontradas, como o atraso do desenvolvimento psicomotor, atrofia com fraqueza muscular, hiperreflexia e desordem visual<sup>1</sup>. A hipertonia de membros superiores, descrita no Caso 2, não é um achado comum. A idade de início dos sintomas também foi um dado discrepante, pois caracteristicamente a doença inicia-se nos seis primeiros meses de vida e em um dos nossos casos, a idade de início foi após os 2 anos. Porém, a idade de início após os 2 anos não afasta o diagnóstico, pois existem casos relatados de distrofia neuroaxonal com início tardio<sup>1</sup>.

Deve-se notar que a ausência de um marcador molecular ou bioquímico faz com que o diagnóstico se baseie na combinação dos achados neuropatológicos e clínicos já descritos<sup>12</sup>. Todavia, nenhum dos casos apresentados foi submetido a exame necroscópico, o que torna possível que futuramente a colocação nosológica de ambos os casos sofra modificação.

Em conclusão, dois casos de distrofia neuroaxonal infantil foram relatados, sendo feito o diagnóstico baseado nos achados clínicos característicos, exceção feita à ausência de hipertonia em um dos casos, e na biópsia de nervo e músculo compatível com esferóides neuroaxonais. Portanto, o conjunto de achados clínicos característicos e o achado de esferóides neuroaxonais típicos na biópsia cortical ou periférica permite que o diagnóstico presuntivo seja feito ainda durante a vida<sup>11</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 1979;102:727-748.
2. Ramaekers VT, Lake BD, Harding SB, et al. Diagnostic difficulties in infantile neuroaxonal dystrophy: a clinicopathological study of eight cases. *Pediatr Neurosurg* 1987;18:170-175.
3. Tanabe Y, Lai M, Ishii M, et al. The use of magnetic resonance imaging in diagnosing infantile neuroaxonal dystrophy. *Neurology* 1993;43:110-113.
4. Wisniewski K, Czosnek H, Wisniewski H, et al. Reduction of neuronal specific protein and some neurotransmitters in the infantile neuroaxonal dystrophy (INAD). *Pediatr Neurosurg* 1981;13:123-129.
5. León GA, Mitchell MH. Histological and ultrastructural features of dystrophic isocortical axons in infantile neuroaxonal dystrophy (Seitelberger's disease). *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;66:89-97.
6. Seitelberger F. Eine unbekannte Form von infantiler Lipoidspeicher-Krankheit des Gehirns. Proc. 1<sup>st</sup> Congr Neuropathol, 3:323-333. Rome: Rosenberg and Sellier, 1952.
7. Duncan C, Strub R, McGarry P, et al. Peripheral nerve biopsy as an aid to diagnosis in infantile neuroaxonal dystrophy. *Neurology* 1970;20:1024-1032.
8. Miike T, Ohtani Y, Nishiyama S, Matsuda I. Pathology of skeletal muscle and intramuscular nerves in infantile neuroaxonal dystrophy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986;69:117-123.
9. Arsénio-Nunes ML, Goutières F. Diagnosis of infantile neuroaxonal dystrophy by conjunctival biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:511-515.
10. Wisniewski K, Wisniewski H. Diagnosis of infantile neuroaxonal dystrophy by skin biopsy. *Ann Neurol* 1980;7:377-379.
11. Rees H, Ang L, Casy R, George DH. Association of infantile neuroaxonal dystrophy and osteopetrosis: a rare autosomal recessive disorder. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:321-327.
12. Nardocci N, Zorzi G, Farina L, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. *Neurology* 1999;52:1472-1478.
13. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: HSMO, 1976: Memorandum 45.