

PARALISIA BULBAR PROGRESSIVA JUVENIL

DOENÇA DE FAZIO-LONDE

Relato de caso

*Bianca Helena Brum Batista¹, Andrea Garcia de Almeida¹,
Magda Lahorgue Nunes², Paulo Márcio Condessa Pitrez³,
João Arthur Ehlers⁴*

RESUMO - A paralisia bulbar progressiva, também denominada doença de Fazio-Londe, caracteriza-se pelo acometimento degenerativo progressivo de nervos cranianos bulbares em crianças. Foi descrita primeiramente por Fazio em 1892 e até a presente data somente 30 casos foram relatados na literatura. Acomete ambos os sexos, assumindo dois padrões clínicos, um de início precoce (idade <6 anos, predomínio de comprometimento respiratório) e outro de início tardio (6-20 anos, predomínio de comprometimento motor nos membros superiores). Descrevemos o caso de um menino com 4 anos, cujo primeiro sintoma foi estridor e disfunção respiratória grave, tendo inicialmente recebido diagnóstico de asma brônquica. O quadro evoluiu progressivamente, em aproximadamente 12 meses, para paralisia do V, VII, VIII, IX e X nervos cranianos, comprovada por acompanhamento clínico, exame físico e estudo eletrofisiológico de tronco cerebral.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Fazio-Londe, paralisia bulbar progressiva, nervos cranianos, tronco cerebral, infância.

Progressive bulbar palsy (Fazio-Londe disease): case report

ABSTRACT - Progressive bulbar palsy, also called Fazio-Londe disease, is characterized by progressive impairment of cranial nerves in children. It was first reported by Fazio in 1892 and until now only 30 cases have been published in the literature. Both sexes can be affected and clinical course can be divided on early (< 6 years age, predominance of respiratory symptoms) and late course (6-20 years of age, predominance of motor symptoms on superior limbs). We report a 4 years old boy that started with intense stridor and respiratory distress, initially being diagnosed as an acute asthma attack. Clinical signs worsened and 12 months latter he already had impairment of cranial nerves V, VII, VIII, IX and X confirmed by clinical examination and neurophysiological evaluation.

KEY WORDS: Fazio-Londe disease, progressive bulbar palsy, cranial nerves, brainstem, childhood.

A paralisia bulbar progressiva, também denominada doença de Fazio-Londe, é uma doença degenerativa dos neurônios motores acometendo nervos cranianos de forma progressiva na infância¹. É patologia rara, com ocorrência em ambos os sexos e com dois padrões de herança genética. A maioria dos casos é esporádica com padrão autossômico recessivo; entretanto, alguns relatos sugerem a ocorrência de herança autossômica dominante¹. Existem até o momento cerca de 30 casos descritos na literatu-

ra, sendo o primeiro publicado em 1892². Menos da metade dos casos teve confirmação por autópsia, na qual observa-se histologicamente rarefação celular nos núcleos cranianos motores, sendo também possível o comprometimento das células do corno anterior da medula espinhal no nível cervical e torácico superior¹. A afecção costuma ter início por volta dos três anos de idade. Estridor é a característica inicial nos casos de início precoce (de 1 a 5 anos), mas também pode iniciar-se com paresia facial, dis-

Serviço de Neurologia (SN) do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre RS, Brasil: ¹Médica Residente; ²Professora Adjunta de Neurologia e Pediatria (HSL/PUCRS); ³Médico do Grupo de Pneumologia Pediátrica (HSL/PUCRS); ⁴Médico Neurofisiologista do Serviço de Neurologia(HSL/PUCRS).

Recebido 7 Fevereiro 2002, recebido na forma final 3 Maio 2002. Aceito 15 Maio 2002.

Dra. Magda Lahorgue Nunes - Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas, PUC RS - Avenida Ipiranga 6690 sala 220 - 90610-000 Porto Alegre RS, Brasil - FAX: 51 3339 4936. E-mail: nunes@pucls.br

fagia ou disartria². O diagnóstico apoia-se na presença de uma neuropatia motora pura, com ou sem o envolvimento dos tractos motores longos. Deve-se excluir tumores do sistema nervoso central, assim como miastenia gravis. Até a presente data não existe tratamento curativo.

Relatamos o caso de um paciente com acometimento progressivo de nervos cranianos, cuja manifestação clínica inicial foi atribuída a disfunção respiratória de origem obstrutiva pulmonar (asma), ficando posteriormente estabelecido o diagnóstico de paralisia bulbar progressiva, após minuciosa avaliação clínica e complementar.

CASO

Paciente masculino, branco, com 4 anos de idade, compareceu à emergência com queixa de estridor. A criança apresentava há aproximadamente 7 meses estridor, no início discreto, ocorrendo quando realizava esforço físico ou se emocionava. Há aproximadamente 3 meses o estridor tornara-se mais intenso, principalmente durante a noite. Procurou atendimento médico tendo sido diagnosticada "crise asmática", recebendo tratamento hospitalar e orientado a evitar contato com alérgenos. Os sintomas, porém, não cessaram. Consultou novo médico, sendo reafirmado o diagnóstico de "asma". Recebeu tratamento composto por nebulizações com beta-2-agonista e xarope de corticóide VO, para uso durante 2 semanas. Após o tratamento houve persistência e intensificação do estridor. Procurou novo serviço de pronto atendimento; observou-se intenso estridor inspiratório associado a retração de fúrcula esternal, sendo então internado para investigação. Ao exame físico apresentava-se emagrecido e visualizava-se deformidade torácica, consequente ao esforço inspiratório realizado. Ao exame neurológico foi observado desvio da comissura labial para a esquerda, evidenciando paralisia facial à direita. Demais nervos cranianos, sensibilidade, motricidade, equilíbrio e coordenação preservados. Reflexos miotáticos e cutâneos preservados. Sem história de intercorrências gestacionais e perinatais, criança previamente hígida, com vacinas em dia. História familiar de asma, história de neoplasia de mama e de estômago em tios por parte materna.

Iniciada a investigação com a realização de broncoscopia flexível, evidenciou-se disfunção das cordas vocais, com adução subtotal à inspiração. Realizou tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM) de encéfalo, ambas normais. Exames laboratoriais (hemograma, leucograma, plaquetas, provas de função hepática, provas virais, líquor, enzimas musculares) sem alterações. Uma semana após a internação hospitalar o paciente foi submetido a traqueostomia, pois apresentou piora da disfunção respiratória e gasometrias com retenção de gás carbônico e acidose respiratória. Foi realizado exame de potencial evocado de tronco cerebral conforme protocolo da *American Electroencephalographic Society*³, que mostrou alterações bilaterais. À esquerda foi observada ausência do seg-

mento olivo-colicular, preservando os registros bulbares (onda III); à direita, registraram-se deflexões compatíveis com ondas I e II, ausentes na região olivar e colicular (Fig 1). Na sequência, aproveitando a sedação para o estudo, realizamos o registro do reflexo do piscamento com estimulação do nervo subpalpebral conforme a técnica de Kimura⁴. Este teste objetiva constatar alterações na integridade das vias aferente e eferente do reflexo do piscamento, constituídas dos nervos facial, trigêmio, seus respectivos núcleos no tronco cerebral e suas conexões. Os estímulos foram realizados com intensidade crescente de até 25 mA e duração de 0,2 ms constatando-se ausência de registros R1, R2 e R2 contralateral quando estimulamos o lado esquerdo. Os estímulos mais intensos à direita evocaram respostas R1 inconsistentes com ausência de respostas R2 ipsi e contralateral (Fig 2). Este padrão de resposta R1, R2 e R2 contralateral evidencia lesão nuclear do tronco cerebral. Os achados neurofisiológicos mencionados evidenciam o comprometimento bilateral e disseminado em forma assimétrica do tronco cerebral com repercussões clínicas evolutivas e sem tradução neurorradiológica através da RM empregando seus diferentes recursos (flair, contraste, difusão, T1, T2, espectroscopia). Realizada eletroneuromiografia apendicular, com neurocondução sensitiva e motora nos membros superiores e inferiores dentro de parâmetros normais.

Vinte dias após a internação hospitalar, observou-se o aparecimento de fasciculações na língua, com discreta paresia bilateral. Em aproximadamente 1 mês após a internação hospitalar o paciente evoluiu clinicamente para diplegia facial, observando-se, também, abolição do reflexo corneano à esquerda.

Em revisão ambulatorial, 34 dias após a alta hospitalar, observou-se pouco ganho de peso e piora da audição bilateral, esta última observada e relatada pela mãe do paciente. A constatação do déficit auditivo ao exame físico ficou prejudicado devido ao baixo nível de cooperação do paciente. Os demais aspectos do exame físico encontravam-se inalterados em relação ao exame anterior. O paciente não retornou para seguimento; entretanto, por contato telefônico com a mãe e a avó, houve relato de estabilização do quadro respiratório e, provável piora na audição bilateral nos últimos meses. Não foi possível a realização de audiometria para confirmação da suposta piora clínica da audição.

DISCUSSÃO

Em 1892, Fazio relatou o caso de mulher com 22 anos de idade e de sua filha, de 4 anos, ambas apresentando paralisia bulbar progressiva³. Posteriormente, Londe relatou 2 irmãos com quadro clínico semelhante². O diagnóstico histopatológico desta doença foi estabelecida em 1962 por Gomez². Até a presente data, há registro de somente 30 casos na literatura.

McShane e col.¹ sugerem que há pelo menos três subtipos distintos de paralisia bulbar progressiva:

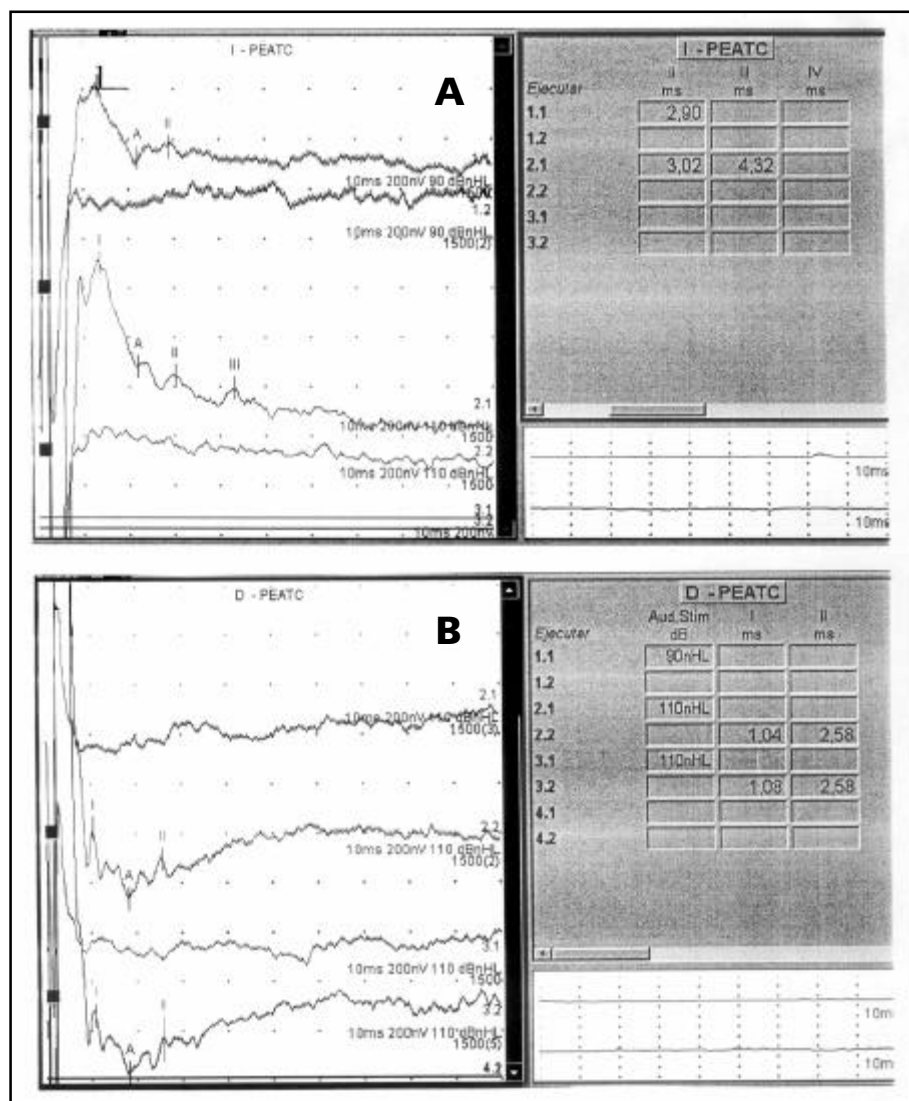


Fig 1. Potencial evocado de tronco cerebral evidenciando alterações bilaterais no segmento olivo-colicular: a) lado esquerdo, b) lado direito.

uma forma muito rara autossômica dominante, e duas variantes com provável herança autossômica recessiva, de início precoce e tardio. Schulze e col.⁵ observaram um caso de paralisia bulbar progressiva com êxito letal em um paciente de 20 anos de idade, cuja mãe havia falecido aos 29 anos de idade com curso similar da doença.

Embora o comprometimento predomine nos nervos cranianos bulbares (X e XII), pode ocorrer também o envolvimento dos III, IV, VI e VII nervos. O nervo oculomotor geralmente é poupado. A característica inicial pode ser paresia facial, disfagia ou disartria. Neste caso, o primeiro sintoma percebido foi o estridor, evoluindo com paralisia facial à direita e posteriormente com fasciculações na língua e hipoaúscia. Foi relatado um caso de início tardio da doença com envolvimento progressivo dos nervos cranianos IX, X, XI, XII, e V, que, após exclusão de outras etiologias, o diagnóstico foi realizado pelo exame ele-

tromiográfico⁶. No caso descrito evidenciamos anormalidades nos V, VII, VIII, X e XII nervos cranianos, sendo o diagnóstico efetuado, após exclusão de outros fatores etiológicos, através de anormalidades eletrofisiológicas nos potenciais evocados do tronco cerebral. Há o relato de uma criança de 9 anos e meio que apresentou os primeiros sintomas ao nascimento, evoluindo com progressão lenta da doença, evidenciando eletrofisiologicamente lesões nos núcleos motores dos V, VII, IX, XII nervos cranianos⁷.

No presente caso, em uma criança de 4 anos, foi evidenciado estridor respiratório associado ao desvio da comissura labial para a esquerda, como sintomas iniciais relatados pelos familiares, sendo este o comportamento observado nos casos de início precoce. Os sintomas respiratórios são menos comuns nos casos de início tardio (de 6 a 20 anos). Em alguns casos ocorrem fasciculações e atrofia dos membros superiores, com reflexos profundos e força das

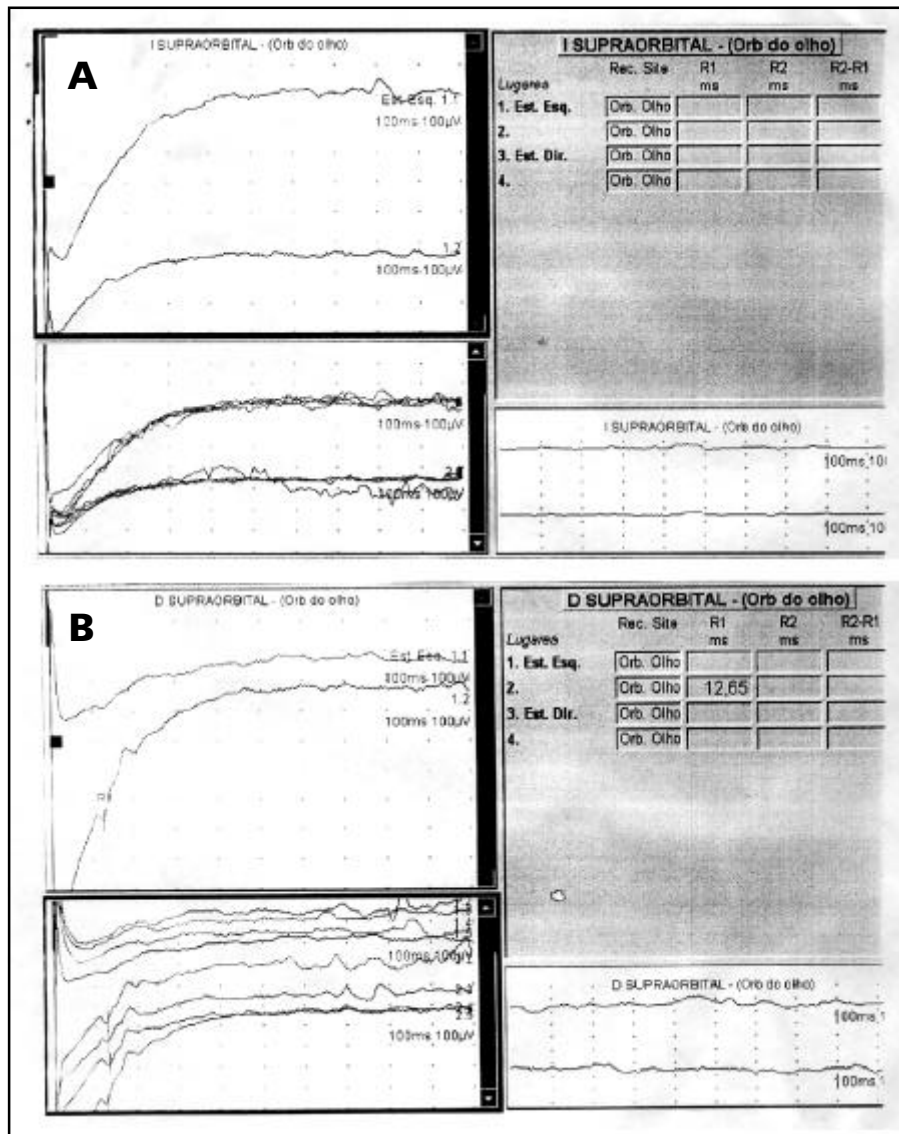


Fig 2. Reflexo do piscamento com ausência de resposta R2 ipsi e contralateral ao estímulo: a) estímulo em supraorbital esquerdo, b) estímulo em supraorbital direito.

extremidades geralmente poupados. Boel e col.⁸ relatam o caso de menino de 8 anos de idade com paralisia bulbar progressiva e com sinais piramidais, associando o diagnóstico de atrofia muscular espinhal ao envolvimento bulbar.

Os principais diagnósticos diferenciais são a miastenia gravis e o glioma de tronco cerebral. A eletro-neuromiografia é útil para mostrar desnervação ativa dos músculos faciais, poupando as extremidades e com estimulação repetitiva dos nervos normal. A RM de encéfalo pode demonstrar desmielinização. O estudo neurofisiológico do presente caso demonstrou comprometimento bilateral, disseminado e assimétrico do tronco cerebral, assim como atestou a normalidade das vias sensitivas e motoras em membros inferiores e superiores. O estudo pela RM do encéfalo foi normal, não evidenciando sinais de desmielinização.

O comprometimento respiratório causa a morte no decorrer de dois anos. Há evolução para incapacidade de falar e deglutir, sendo necessária gastrostomia. No caso descrito, o paciente evoluiu para insuficiência ventilatória, com acidose respiratória, sendo necessária a realização de traqueostomia devido à incapacidade de adução das cordas vocais à inspiração.

Depois de alguns meses, outras manifestações de esclerose lateral amiotrófica (ELA) tornam-se evidentes. Crianças com a face e as extremidades comprometidas devem ser consideradas como tendo a forma infantil de ELA. Robain e col.⁹ relataram o caso de menina de 16 anos de idade, com paralisia bulbar progressiva e fraqueza muscular, predominante nas extremidades superiores. O exame anátomo-patológico demonstrou grave perda neuronal dos núcleos motores do VII, IX e XII nervos cranianos e desmielinização dos tractos cortico-espinhais da medu-

la cervical e torácica. Larbrisseau e col.¹⁰, descreveram um caso de neuropatia axonal gigante com curso progressivo rápido e envolvimento predominante das funções do tronco cerebral, formulando a hipótese de que esta entidade pode estar relacionada com a doença de Fazio-Londe. Alexander e col.¹¹ descrevem um caso de paralisia bulbar progressiva em criança de 2 anos de idade e sugerem que a doença de Fazio-Londe pertence ao espectro de doenças progressivas que afetam o neurônio motor inferior, tendo como diagnóstico diferencial, em crianças de pouca idade, a doença de Wernig-Hoffmann.

Johnson¹² descreveu que gangliosidose GM2 ou deficiência de hexosaminidase tem sido encontrada com diferentes fenótipos, incluindo doença de Fazio-Londe. A afecção geralmente ocorre depois dos 2 anos de idade, costuma haver tremor, distonia, paraparesia espástica e psicose. O autor refere que poucas causas são encontradas para explicar a atrofia de sistemas, sendo recomendada, nestes pacientes, a dosagem da atividade de alfa e beta-hexosaminidases nos fibroblastos ou a demonstração de depósito neuronal de gangliosídeo por biópsia retal. Outro relato descreve a síndrome de Brown-Viatetto-Van Laere associada a elevação de anticorpos anti-gangliosidose GM1; a afecção teve início na infância com hipoacusia bilateral, evoluindo na vida adulta para paralisia bulbopontina¹³.

O prognóstico é reservado, varia na dependência dos núcleos acometidos e da velocidade de progres-

são da doença, apresentando menor sobrevida quando ocorre comprometimento respiratório. Não existe tratamento curativo. Objetiva-se oferecer suporte psicológico e medidas de conforto ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. MacShane MA, Boyd S, Harding B, Brett EM, Wilson J. Progressive bulbar paralysis of childhood: a reappraisal of Fazio-Londe disease. *Brain* 1992;115:1889-1900.
2. Gomez MR. Progressive bulbar paralysis of childhood: Fazio-Londe disease. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of clinical neurology*. Vol 22. New York: Elsevier-North Holland, 1975:103-109.
3. American Electroencephalographic Society. Guidelines for clinical evoked potential studies. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:60-66.
4. Kimura J, Powers JM, Van Allen MW. Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: study in normal subjects and in peripheral facial paresis. *Arch Neurol* 1969;21:193-199.
5. Schulze HA, Zschenderlein R, Engel E, Janisch W, Planitzer J. Nosologic classification of Fazio-Londe disease. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1989;41:596-604.
6. Drozdowski W, Czerwimska-Cicchan K, Jankowicz E, Smigielska J. A case of progressive bulbar paralysis in a child (Fazio-Londe disease). *Neurol Neurochir Pol* 1992;26:723-728.
7. Perticoni GF, Cantisani TA, Fischer H. Progressive bulbar paralysis in childhood: a case report. *Ital J Neurol Sci* 1983;4:107-111.
8. Boel M, Cock P, Casteels-Van daele M, Casaer P. Progressive bulbar paralysis in childhood with pyramidal signs. *Arch Fr Pediatr* 1981;38:777-779.
9. Robain O, Ponsot G, Hulin R, Arthuis M. Progressive bulbar paralysis: report of a juvenile case. *Arch Fr Pediatr* 1981;38:19-24.
10. Larbrisseau A, Jasmin G, Hausser C, Brochu P, Geoffroy G. Generalized giant axonal neuropathy: a case with features of Fazio-Londe disease. *Neuropadiatrie* 1979;10:76-86.
11. Alexander MP, Emery ES 3rd, Koerner FC. Progressive bulbar paresis in childhood. *Arch Neurol* 1976;33:66-68.
12. Johnson WG. The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency diseases. *Neurology* 1981;31:1453-1456.
13. Sztajzel R, Kohler A, Reichart M, Djientcheu VP, Choflon M, Magistris MR. Brown-Vialletto-Van laere syndrome: a case with anti-ganglioside GM1 and literature review. *Rev Neurol* 1998;154:51-54.