

DOENÇA DE NIEMANN-PICK FORMA DO ADULTO ASSOCIADA A SINDROME DE OSLER-RENDU-WEBER

REGISTRO DE UM CASO

J. LAMARTINE DE ASSIS *
MILBERTO SCAFF *
WALTER TAKAHASHI **

A doença de Niemann-Pick inclui afecções heterogêneas clínica e bioquimicamente, caracterizadas por acúmulo de esfingomielina e colesterol nas vísceras e no cérebro. Do ponto de vista clínico foram descritas desde formas assintomáticas até aquelas severas e rapidamente fatais^{2,9,11}. Atualmente são descritos cinco subtipos da doença com base nos aspectos clínicos e na atividade demonstrável da esfingomielinase^{5,9,13}.

O interesse deste registro reside na raridade da doença, especialmente a forma do adulto, nas alterações da retina como manifestações iniciais isoladas e na associação com a telangectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Osler-Rendu-Weber).

OBSERVAÇÃO

E.E., 22 anos de idade, sexo feminino (RG 1013146) Divisão de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, examinada em 07-12-1972. Início clínico há cinco meses com diminuição progressiva da visão em ambos os lados. A paciente referiu abalos musculares bruscos e paroxísticos nas extremidades distais dos membros há quatro anos, e tremor de ação nos membros superiores com parestesias na face palmar das mãos há 18 meses. Naquela época a paciente era sujeita a episódios de hemicrânia esquerda, latejante, às vezes acompanhada de náuseas e vômitos e escotomas cintilantes. Epistaxis recorrentes durante um mês aos nove anos de idade. Há cinco anos, aparecimento de manchas vermelhas nas polpas digitais das mãos e na face. Antecedentes heredofamiliares sem fatos de interesse maior. *Exame físico geral*: lesões purpúricas e telangectasias na pele e mucosas. A semiologia do coração é compatível com hipertensão pulmonar e insuficiência mitral. O fígado é palpável a 2 cm abaixo da reborda costal, sendo indolor e de superfície lisa. O baço não é palpável nem percutível. Restante do exame clínico normal, sendo as condições gerais da enferma satisfatórias. O exame neurológico é normal exceto em relação aos fundos oculares que mostram papilas ópticas com escavação fisiológica muito aumentada e máculas pálidas e com o centro de cor vermelho-cereja (Fig. 1).

* Do Departamento de Neuropsiquiatria (Prof. Horácio Martins Canelas) da Faculdade de Medicina da USP.

** Do Departamento de Oftalmologia (Prof. Paulo Braga Magalhães) da Faculdade de Medicina da USP.

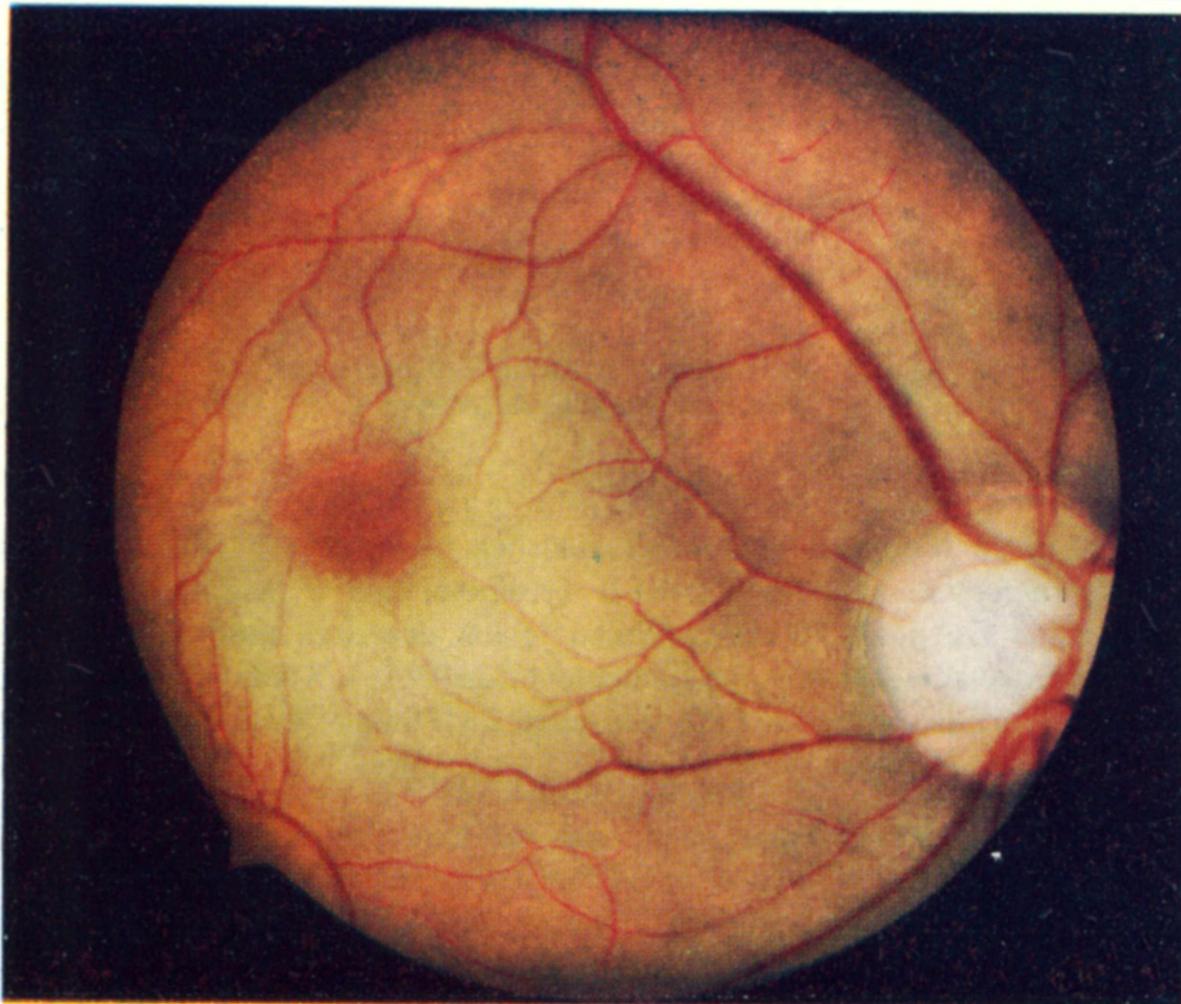


Fig. 1 — Caso E. E. Fundoscopia ocular: mancha de cor vermelho-cereja na mácula; papila óptica com escavação fisiológica muito aumentada.

Exames complementares — Eletroencefalograma normal. Líquido cefalorraqueano em punção sub-occipital normal. Hemograma: cerca de 5% dos linfócitos contém grânulos de cor róseo-arroxeadada, alguns dos quais são circundados por halo cromóforo. Miелоgrama: número apreciável de células de tipo histiocitário com citoplasma abundante; este exibe basofilia moderada, grânulos azurófilos ou metacromáticos e tendência à vacuolização (em algumas células há vacúolos bem definidos, caracterizando “células espumosas”). Exames radiológicos dos pulmões, coração e vasos da base, normais. Eletrocardiograma normal. Fonocardiograma: primeira bulha de pequena intensidade em áreas mitral e tricúspide; estalido protossistólico de baixa frequência em áreas mitral, aórtica acessória e aórtica; estalido protossistólico de vibrações muito intensas, no ramo ascendente do pulso carotídeo, ao qual se segue um sopro sistólico em decrescendo; a primeira bulha, o estalido e o sopro, na área registrada (3º espaço intercostal esquerdo), apresentam maior intensidade à prova do nitrito de amilo. Conclusão: sinais sugestivos de hipertensão pulmonar; não há elementos sugestivos de insuficiência mitral. Pneumencefalograma: sistema ventricular normal e acúmulo de ar no polo frontal e na região parietal posterior, sugerindo quadro de atrofia cortical cerebral localizada. Teste de Dorfman-Steiness negativo. DHL no soro (método de White modificado) = 35 U White (valores normais até 110 U White). Transaminases no soro: TGO = 19; TGP = 9 (método de Reitman e Frankel). Uréia no soro = 26 mg/100 ml.

Evolução — A paciente vem sendo acompanhada desde o exame inicial, e até o momento não apresentou quaisquer alterações clínicas ou neurológicas. Atualmente a enferma está com 28 anos de idade e mantém condições gerais bastante satisfatórias.

COMENTARIOS

O caso presente se inclui muito provavelmente no tipo V ou tipo E de Fredrickson da doença de Niemann-Pick, restrito a poucos adultos neurologicamente normais e incidentalmente tendo acúmulo visceral de esfingomielina^{6,8,11}. Esta forma da doença tem início mais tardio do que nos demais tipos. A sintomatologia dependente da doença no presente caso, começou aos 22 anos de idade com distúrbios visuais. As desordens motoras que apareceram bem antes desta sintomatologia não parecem relacionadas à doença, uma vez que os exames neurológicos repetidos até o momento foram sempre normais. A paciente exibia fortes traços neuróticos o que fazia supor que aquelas manifestações seriam de ordem funcional. A hemicrânia e os demais sintomas episódicos que a acompanhavam sugeriam fortemente enxaqueca. Nos últimos cinco meses a contar da data do primeiro exame (07-12-72) surgiram os sintomas visuais com caráter progressivo e que marcaram realmente o início da doença.

Outro aspecto que deve ser realçado no caso é a pobreza das manifestações clínicas decorrentes da participação visceral e neurológica. Realmente, até o momento não apareceram outras manifestações de ordem clínica ou neurológica: os exames neurológicos continuam normais e o psiquismo se mantém íntegro; os exames clínicos e complementares mostraram apenas hipertensão pulmonar sem sintomas clínicos e hepatomegalia moderada desacompanhada de insuficiência hepática; não havia sinais radiológicos de comprometimento dos pulmões. A participação pulmonar na doença por vezes é importante e foi salientada em alguns trabalhos^{2,3,8,13}. No caso registrado por Terry e col.¹³ a sintomatologia começou aos 53 anos de idade com participação visceral, e o comprometimento pulmonar foi particularmente severo. Até o momento, no caso em estudo, não há esplenomegalia clinicamente evidenciável e os gânglios linfáticos aparentemente são normais. É possível que a participação visceral, nesta forma seja anterior à data em que a doença se manifestou do ponto de vista clínico, pois o comprometimento dos órgãos e sistemas evidenciam-se somente na vida adulta no tipo V ou E. Ao contrário, nos outros tipos da doença, mesmo naqueles cujo início é um pouco mais tardio e a sobrevida mais longa (tipo III), as desordens neurológicas e principalmente mentais são precoces e importantes; os pacientes que vivem mais e chegam até a adolescência sofrem progressiva deterioração mental que se torna proeminente ao redor dos 10 anos de idade^{2,9,10}.

Está estabelecido que o tipo V da doença de Niemann-Pick tem, em geral, evolução benigna e progressão quase imperceptível com pouco ou nenhum comprometimento cerebral⁷. Inicialmente o tipo V foi estabelecido com base em apenas três casos⁷. O caso em estudo preenche todas as características até agora estabelecidas para o tipo V da doença de Niemann-Pick.

Outro aspecto de interesse no caso é o comprometimento visual. A participação ocular na doença não é constante, sendo mais freqüente na forma clássica (tipo I ou tipo A de Crocker¹) em que a mancha vermelho-cereja com amaurose é encontrada em 25 até 50% dos pacientes². No grupo de Crocker e Farber² (18 casos) havia: mancha vermelho-cereja em três pacientes; atrofia óptica bitemporal em um; paralisia vertical do olhar em um. Videbaek, citado

por Crocker e Farber², referiu a presença da lesão macular em 20 de um grupo de 33 pacientes. A mancha cereja macular em nossa paciente é bilateral e não se acompanha de comprometimento dos nervos ópticos. A lesão dos nervos ópticos com preservação das áreas maculares também foi registrada^{2,6}.

Dentre os exames bioquímicos da doença de Neimann-Pick, a determinação dos níveis de atividade da esfingomielinase constitui o parâmetro mais importante para o diagnóstico do tipo clínico^{4,5,9,12}. Na forma do adulto os níveis de atividade dessa enzima são normais ou ligeiramente diminuídos, em contraste com o tipo I em que há acentuada redução dessa atividade^{9,10}. A atividade enzimática pode variar com o tipo clínico e/ou com o tecido em que foi determinada. Em um caso referido por Nausieda⁹, com esplenomegalia assintomática, o nível de atividade estava normal em fibroblastos da pele e diminuído em fibroblastos da medula óssea. Infelizmente no caso atual não foi possível a determinação dos níveis de atividade da esfingomielinase.

No presente caso ocorreu associação incomum da esfingolipidose com a telangectasia hemorrágica hereditária (Osler-Rendu-Weber), cujas primeiras manifestações clínicas ocorreram aos nove anos de idade e foram representadas por epistaxis recorrentes que duraram um mês. Entretanto, a presença das lesões cutâneas somente foi constatada cinco anos antes do início clínico da doença de Niemann-Pick. Não há referências de casos familiares. Não encontramos na literatura compulsada associação idêntica. Norman e col.¹¹ fizeram o diagnóstico retrospectivo de púrpura de Henoch em um caso de doença de Niemann-Pick forma juvenil.

RESUMO

É relatada a doença de Niemann-Pick forma de adulto em uma mulher de 28 anos de idade. A doença começou aos 22 anos de idade. Foram discutidas as características atualmente estabelecidas para essa forma clínica de lipidose. A visão foi comprometida desde o início mas exames clínico e neurológico repetidos foram sempre normais. A fundoscopia ocular mostrou mancha vermelho-cereja na mácula. Foram encontradas as células espumosas na medula óssea. No presente caso ocorreu associação incomum da esfingolipidose com a doença de Osler-Rendu-Weber. A evolução, até o momento, tem sido extraordinariamente benigna, com pobre participação cerebral representada por moderada atrofia cortical localizada e vista ao pneumencefalograma.

SUMMARY

The adult form of Niemann-Pick disease associated with Osler-Rendu-Weber syndrome: a case report.

The case of a 28-year-old female with an adult form of Niemann-Pick disease is described. The illness started at the age of 22 years. The characteristics actually established in the adult form of this lipidosis were discussed. Vision was impaired but there was no clinical evidence of important visual involvement.

Neurologic and psychiatric examinations were always normal. The bone marrow contained foam cells. A cherry red spot was present in the macula. An uncommon association with Osler-Rendu-Weber disease was described. The patient maintained normal clinical and neurological conditions, that is, she continues to show an extraordinarily benign course with poor cerebral participation represented by a moderate localized cortical atrophy seen at the pneumoencephalogram.

REFERENCIAS

1. CROCKER, A. C. — The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J. Neurochem.* 7:69, 1961.
2. CROCKER, A. C. & FARBER, S. — Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *In* TABOTT, J. H. ed. — *Medicine*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1958. p. 1-95.
3. GRÜNEBAUM, M. — The röntgenographic findings in the acute neuronopathic form of Niemann-Pick disease. *Brit. J. Radiol.* 49:1018, 1976.
4. KAMOSHITA, S.; ARON, A. M.; SUZUKI, K. & SUZUKI, K. — Infantile Niemann-Pick disease: a chemical study with isolation and characterization of membranous cytoplasmic bodies and myelin. *Amer. J. Dis. Child.* 117:379, 1969.
5. KAMPINE, J. P.; BRADY, R. O. & KANFER, J. N. — Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. *Science* 155:86, 1967.
6. KNUTTI, E. R. — Niemann-Pick's disease and its relationship to the lipoidoses. *Calif. Med.* 72:60, 1950.
7. LYNN, R. & TERRY, R. D. — Lipid histochemistry and electron microscopy in adult Niemann-Pick disease. *Amer. J. Med.* 37:987, 1964.
8. LACHMAN, R.; CROCKER, A.; SHULMAN, J. & STRAND, R. — Radiological findings in Niemann-Pick disease. *Pediat. Radiol. (Detroit)* 108:659, 1973.
9. NAUSIEDA, P. A. & KLAWANS, H. L. — Lipid storage disorders. *In* VINKEN, P. J. & BRUYN, G. W. eds. — *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland Publ. Co. Amsterdam, 1977. Vol. 29, III parte, p. 353-356.
10. NORMAN, R. M. — Niemann-Pick disease. *In* VINKEN, P. J. & BRUYN, G. W. eds. — *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland Publ. Co. Amsterdam, 1970. p. 484-508.
11. NORMAN, R. M.; FORRESTER, R. M. & TINGEY, A. H. — The juvenile form of Niemann-Pick disease. *Arch. Dis. Childh. (London)* 42:91, 1967.
12. OPPENHEIMER, D. R.; NORMAN, R. M.; TINGEY, A. H. & AHERNE, W. A. — Histological and chemical findings in juvenile Niemann-Pick disease. *J. Neurol. Sci. (Amsterdam)* 5:575, 1967.
13. TERRY, R. D.; SPERRY, W. M. & BRODOFF, B. — Adult lipidosis resembling Niemann-Pick's disease. *Amer. J. Path.* 30:263, 1954.

Departamento de Neuropsiquiatria, Divisão de Neurologia — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.