

## LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA INFANTIL EM GÊMEOS

*EHRENFRIED OTHMAR WITTIG \**

*FRANCISCO ANTONIO MARÇALLO \*\**

*RUI FERNANDO PILOTTO \*\*\**

*LUIZ RENATO MELLO \*\*\*\**

A leucodistrofia metacromática (LDM) é esfingolipidose na qual o quadro clínico predominante se traduz por degeneração progressiva do sistema nervoso, em geral condicionada por gene autossômico<sup>6</sup>.

Este registro tem por objeto relatar a enfermidade em um par de gêmeas monozigóticas, que parece representar o segundo caso em gêmeos na literatura pertinente 2, 3, 5, 8, 10.

### OBSERVAÇÕES

S.H. (caso 1) e S.H. (caso 2), gêmeas com dois anos e meio de idade, brancas, naturais e residentes em Gaspar, SC. História da doença atual — Informa a mãe que até a idade de aproximadamente 18 meses as duas gêmeas desenvolveram-se normalmente. Após quadro febril acentuado, começaram gradativamente a apresentar involução psicomotora. Inicialmente apresentavam quedas frequentes e dificuldades para falar. Estas dificuldades foram se acentuando até há uns 6 meses, desde quando já não falam e nem deambulam. Há cerca de 4 meses, começou a instalar-se espasticidade progressiva nos 4 membros, levando ambas a um estado constante de extensão dos 4 membros, limitando-as ao leito. O nível de contactação com o meio ambiente sofreu deterioração progressiva, não se conseguindo atualmente quase nenhuma comunicação com as pacientes. O choro é constante, com irritabilidade como forma reacional a qualquer solicitação. Emagrecimento acentuado, com anorexia, bem como hipotrofia muscular, surgiram nos últimos meses. Antecedentes — Nasceram de parto cesáreo, em gestação a termo, apresentando 1800 g de peso, com placenta e anexos embrionários únicos; choraram logo após o nascimento e não apresentaram cianose. O desenvolvimento psicomotor no primeiro ano de vida foi praticamente normal, iniciando o falar

---

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia, do Departamento de Clínica Médica, do Curso de Medicina e na Unidade de Genética Médica, do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal do Paraná: \* Professor Assistente de Neurologia; \*\* Professor Titular de Genética Clínica; \*\*\* Professor Adjunto de Genética Clínica; \*\*\*\* Neurocirurgião do Hospital Santa Catarina, em Blumenau, SC. *Agradecimentos* — Os autores agradecem ao Dr. Noboro Miasaki, do Departamento de Pediatria, as determinações da arilsulfatase-A e ao Dr. Lineu C. Werneck, da Especialidade de Neurologia, a realização e análise das biópsias musculares e de nervos periféricos.

e o deambular com 12 meses. Pais relatam consangüinidade em segundo grau (Fig. 1).  
**Exame Físico** — Pacientes sem qualquer atividade voluntária, limitadas ao leito, dominadas por intensa hipertonia extensora de todos os membros, em decerebração e apresentando crises tônicas de extensão dos membros e tronco. Não sustentam a cabeça em posição sentada; reflexos de Magnus-Kleiy, preensão palmar, plantar e sinal de Babinski, presentes. Reflexos cutâneo-abdominais ausentes. A coordenação não pode ser avaliada; reagem a estímulos sensitivos e dolorosos. Regressão mental profunda. Nenhuma das duas pacientes apresenta comunicação com o meio ambiente, seja por fala, sorriso ou resposta motora, embora reconheçam de alguma forma os pais, em cuja presença são capazes de ficar sem chorar. Fundo de olho apresentando papilas pálidas com hipopigmentação de retina. Exames complementares — *Caso 1*: Eletrencefalografia (EEG) em sono induzido mostra moderadas irregularidades de ritmo. Líquido cefalorraqueano (LCR), punção lombar: células 0,6mm<sup>3</sup>; glicose 64mg%; proteínas 92mg%; reação de Pandy positiva (+). Testes de triagem para erros inatos do metabolismo na urina (mucopolissacarídeos, aminoácidos e glicídios), negativos. Biópsia muscular (estudo histoquímico): anormal limítrofe, com suspeita de atrofia muscular secundária a lesão de neurônio motor periférico. Biópsia de nervo maleolar (estudo histoquímico): presença de importante metacromasia nos filetes nervosos. *Caso 2*: EEG em sono induzido, evidencia moderada lentificação. LCR, punção lombar: células 1mm<sup>3</sup>; glicose 62mg%; proteínas 104mg%; reação de Pandy positiva (+). Pesquisa de erros inatos do metabolismo na urina (mucopolissacarídeos, aminoácidos e glicídios), negativa. Tomografia axial computadorizada: área em substância branca, nas regiões fronto-parieto-temporais, bilateralmente, com baixos valores de atenuação, que não acumulam contraste. Eletromiografia: velocidade de condução motora reduzida (peroneiro direito 28 m/s e ulnar direito, 27 m/s). Biópsia muscular (estudo histoquímico): anormal limítrofe, sugestiva de atrofia por deservação. Determinações da atividade enzimática de arilsulfatase-A na urina nos dois casos foram negativas, com atividade enzimática em zero unidades (método de Baun, Dodgson e Spencer, com atividade normal acima de 5 U., limítrofe entre 3 e 5, baixa, de 0 a 2,9 U. <sup>11</sup>). Concomitantemente

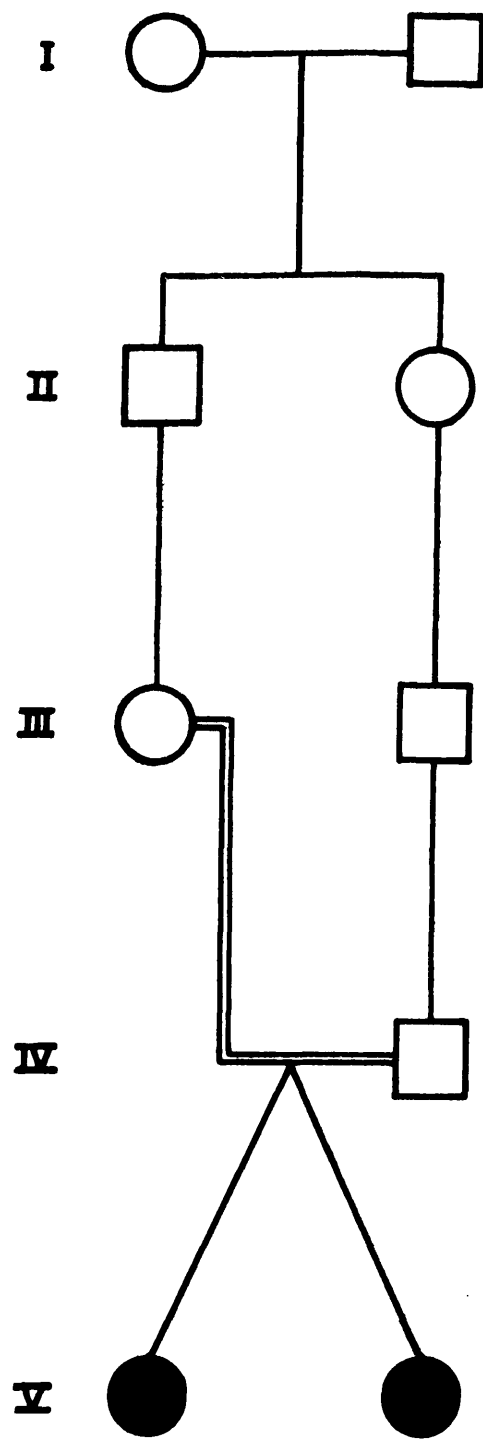


Fig. 1 — Quadro genealógico da família das gêmeas estudadas.

foram realizadas dosagens na mãe, que apresentou taxa de atividade de 6,55 U. e no pai, de 5,64 U.

*Estudo genético* — a determinação da zigosidade pode ser observada na tabela 1, com os marcadores genéticos encontrados em ambas as gêmeas, em seu pai e mãe. Os achados obstétricos, de conformidade com os marcadores genéticos determinados no par de gêmeas, nos permitem concluir pela monozigosidade das pacientes.

Sistema testado	Gêmea 1	Gêmea 2	Pai	Mãe
ABO	A	A	A	A
MNSs	Ns	Ns	Ns	MNs
Rh (*)	CDe/cde	CDe/cde	CDe/cde	cDe/cde
DUFFY	Fy (a+b+)	Fy (a+b+)	Fy (a-b+)	Fy (a+b+)
KELL	K-k+	K-k+	K-k+	K-k+
HLA	A1,—	A1,—	A24,—	A1,—
	B8,13	B8,13	B13,—	B8,16

Tabela 1 — Determinação de alguns marcadores genéticos na família "H" para o estudo da zigosidade das gêmeas, casos 1 e 2. Legenda: (\*), genótipos mais prováveis.

#### COMENTÁRIOS

A leucodistrofia metacromática constitui grupo de doenças metabólicas que têm como principal característica degeneração progressiva da mielina, devida a defeito na atividade da enzima arilsulfatase A (ASA), uma sulfatase de cerebrosideo<sup>7</sup>. Em geral, várias formas clínicas<sup>4,7</sup> são reconhecidas, de acordo com a idade de início do quadro clínico: forma congênita; forma infantil, com início do quadro clínico entre o primeiro e o segundo ano de vida; forma juvenil, com início entre três e 15 anos de idade; forma adulta, com início do quadro neurológico após os 16 anos de idade. Essas quatro formas clínicas são geneticamente distintas, sendo, pelo menos as formas infantil e juvenil, condicionadas por variantes alélicas mutantes<sup>4,6</sup>. Um outro grupo de formas clínicas pode ser reconhecido, apresentando valores intermediários de ASA ou, mesmo, comprometendo a função de múltiplas sulfatases<sup>10</sup>. Este último grupo se mostra altamente heterogêneo constituindo, possivelmente, diferentes entidades nosológicas<sup>1,7,9</sup>.

A evolução clínica dos casos relatados apresenta o mesmo comportamento dos casos de forma infantil relatados na literatura.

#### RESUMO

Os autores descrevem um par de gêmeas monozigóticas, filhas de pais consanguíneos em segundo grau ( $f=1/32$ ), com leucodistrofia metacromática,

forma infantil. A zigosidade foi determinada pelos achados obstétricos e por marcadores genéticos eritrocitários.

#### SUMMARY

##### *Infantil metachromatic leucodystrophy in twins.*

The authors report two cases of infantil metachromatic leucodystrophy in monozygotic female twins, born from a second cousin marriage ( $f=1/32$ ). The zygosity was determined by means of obstetrics and genetics marker findings.

#### REFERÊNCIAS

1. ADAMS, R.D. & LYON, G. — Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. Hemisphere Publ. Co., 1982.
2. CANELAS, H.M.; ESCALANTE, O.D.; IRIYA, K. & De JORGE, F.B. — Leucodistrofia metacromática: estudo clínico-laboratorial de cinco casos na mesma família. Rev. paul. Méd. 63:355, 1963.
3. CANELAS, H.M.; ESCALANTE, O.D.; IRIYA, K. & De JORGE, F.B. — The diagnosis of metachromatic leukodystrophy during life. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 22:122, 1964.
4. CHANG, P.L.; ROSA, N.E. & DAVIDSON, R.G. — Somatic cell hybridizations studies on the genetic regulation and allelic mutations in metachromatic leukodystrophy. Hum. Genet. 61:231, 1982.
5. ESCALANTE, O.D.; AMARAL, A.D. & CANELAS, H.M. — Metachromatic leukodystrophy: study of the free aminoacid in blood, urine, saliva and cerebrospinal fluid. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 22:194, 1964.
6. FARRELL, D.F. — Heterozygote detection in MLD. Allelic mutations at the ARA locus. Hum. Genet. 59:129, 1981.
7. KOLODNY, E.H. & MOSER, H.W. — Sulfatide lipidosis: metachromatic leukodystrophy. In J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Frederickson, J.L. Goldstein & M.S. Brown (eds.): The Metabolic Basis of Inherited Disease. Ed. 5. McGraw-Hill Inc., New York, 1983, pg. 881.
8. NASCIMENTO, O.J.M.; FREITAS, M.R.G.; ALENCAR, A.A. & COUTO, B.H.N. — Leucodistrofia metacromática. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 38:287, 1980.
9. PEIFFER, J. — Metachromatic leucodystrophy. In P.J. Vinken & G.W. Bruyn (eds.): Handbook of Clinical Neurology. North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1970, vol. 10.
10. YATZIV, S. & RUSSEL, A. — Unusual form of metachromatic leukodystrophy in three siblings. Clin. Genetics 19:222, 1981.
11. WERNECK, L.C.; PEREIRA, J.L.P. & BRUCK, I. — Leucodistrofia metacromática. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 38:237, 1980.

*Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas — Rua General Carneiro, 181, 13º andar - 80.000, Curitiba, PR - Brasil.*