

# SÍNDROME DE CALCIFICAÇÕES DOS GÂNGLIOS DA BASE LEUCODISTROFIA E PLEOCITOSE LINFOMONOCITÁRIA CRÔNICA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

REGISTRO DE UM CASO

*ARON J. DIAMENT \**

*LUIS R. MACHADO \*\**

*SAUL CYPEL \**

*JOSÉ L. A. RAMOS \*\*\**

O encontro de calcificações bilaterais e simétricas nos gânglios da base, núcleo denteado e sulcos cerebrais recebeu a denominação de doença de Fahr, embora tais tipos de calcificações já tivessem sido descritas por Delacour em 1850 e por Virchow em 1895, segundo Lowenthal e Bruyn<sup>6</sup> e Minkler<sup>9</sup>. Porém, foi Fahr que, em 1930, descreveu este tipo de calcificações idiopáticas de vasos cerebrais, sem arteriosclerose, num homem de 55 anos de idade<sup>6,11</sup>. Em 1950, Fahr tornou a apresentar casos semelhantes em irmãos com microcefalia e meningoencefalite. Em 1984, Lowenthal e Bruyn reviram 32 casos da literatura dos quais três eram familiares, e em alguns, havia hipoparatiroidismo<sup>6</sup>. Em 1954, Jervis descreveu dois casos de microcefalia com extensos depósitos de cálcio e desmielinização<sup>5</sup>. Em 1960, Melchior e col. descreveram duas famílias com irmãos afetados, três em 10 numa delas e dois em 4 na outra, cuja evolução clínica foi a de moléstia degenerativa em crianças, com deterioração neuropsicomotora, surgindo paralisia espástica e, algumas vezes, atose, progredindo para estado de descerebração; havia atrofia óptica; encontraram depósitos minerais no córtex cerebral, gânglios basais, núcleo denteado, subtálamo e núcleo rubro, com perda celular nessas regiões; as calcificações ocorreram em áreas de desmielinização e depósitos lipídicos<sup>8</sup>. Nesses depósitos foram encontrados íons de cálcio, fósforo e ferro em matriz proteica, sendo os depósitos de cálcio também encontrados em capilares, arteríolas e pequenas artérias, nos locais em que se detectavam radiologicamente as calcificações<sup>8,9,11</sup>. Em 1966, Norman e Tingey descreveram síndrome de micrencefalia, calcificações estriocerebelares, acompanhada de leucodistrofia, fato não referido nas condições descritas como doença ou síndrome de Fahr<sup>10</sup>. Em 1968, Lyon e col. descreveram síndrome semelhante à anterior, à qual acrescentaram nanismo<sup>7</sup>. As calcificações, entretanto, atingiam mais as regiões cerebelosas e parte dos putamens. Em 1969, Babbit e col.<sup>2</sup> descreveram o que chamaram ferrocalcinosose familiar idiopática (ou doença de Fahr) em três crianças, a saber: um menino

Departamento de Neuropsiquiatria (\* Livre Docente: \*\* Médico Assistente) e Departamento de Pediatria (\*\*\*) Livre Docente) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

de 5 meses e sua irmã de 5 anos, e um menino de 5 meses, de outra família; discutiram o diagnóstico das calcificações intracerebrais em criança de modo extenso, mas não relataram, no estudo anátomo-patológico, alterações da substância branca. Sugerem eles herança autossômica recessiva para a doença de Fahr, a exemplo do que fizeram Melchior e col.<sup>8</sup> e, segundo estes, Fritzsche, em 1935. O diagnóstico diferencial de calcificações devido a causas infecciosas é facilmente efetuado mediante exames complementares, principalmente sorologia para vírus e parasitoses. Quanto à síndrome de Cockayne, o diagnóstico diferencial é feito pelos autores citados mediante o fascies (progéria) e surdez<sup>6</sup>. Em 1979, apresentamos o caso de um menino com 5 anos de idade, aparentando ter síndrome de Fahr, pois apresentava calcificações dos gânglios de base à tomografia computadorizada (TC); a doença teve início aos dois anos de idade, com um curso de involução neuropsicomotora até o momento em que o atendemos, além de apresentar crises convulsivas generalizadas e de serem seus pais consangüíneos; não se observavam aparentemente, alterações da substância branca à TC<sup>3</sup>.

Recentemente, Aicardi e Goutières relataram 8 crianças com síndrome a que chamaram "encefalopatia familiar progressiva com calcificações dos gânglios basais e linfocitose crônica do líquido cefalorraqueano (LCR)"<sup>1</sup>. O propósito deste trabalho é descrever paciente semelhante aos descritos por Aicardi e Goutières e discutir, principalmente, os achados do LCR à luz de estudos de imunologia.

#### OBSERVAÇÃO

A.D., branco, atendido aos três meses de idade, em meados de março de 1984, nascido de pais sadios e não consangüíneos. Gestação normal, com realização de exames complementares pré-natais, todos normais. Pais de origem judia asquenazim. Mãe médica e trabalhando em hospital infantil até o 9º mês de gestação; única referência estranha na gestação: no 6º mês, a mãe referiu não ter sentido os movimentos fetais durante três dias, após o que voltou a sentir normalmente. Ultrassonografia às 24 semanas de gestação: diâmetro biparietal revelando idade gestacional de 22 semanas e meia. Parto normal. Ao nascer: peso 2460g, estatura de 45cm, perímetro craniano de 32cm, idade gestacional (escala de Capurro) 41 semanas, Apgar normal aos 1 e 5 minutos. Icterícia neonatal no segundo dia, durando dois dias. Sucção e deglutição dificultosas até agora, a criança estando sempre irritadíssima e chorando muito. Com dois meses de idade apresentou temperatura de 37,5°C, com aumento da irritabilidade; em poucos dias a temperatura normalizou e não se achou foco infeccioso (exames de urina, sangue e radiológicos normais). Com pouco menos de três meses (aos 88 dias de vida) teve novamente febrícula, aumento da irritabilidade e da dificuldade em se alimentar; descobriu-se anemia severa, foco infeccioso (otite aguda) e foi feito o diagnóstico de septicemia. Tratada com antibioticoterapia endovenosa, a criança foi considerada curada após 10 dias de tratamento (ver exames complementares). Aos três meses o exame neurológico mostrava: perímetro craniano de 37cm; espasticidade difusa, com redução dos movimentos espontâneos e membros superiores flexionados; reflexos miotáticos, reação de apoio plantar automático e reflexo tônico-cervical assimétrico, facilmente

obtidos; fundos oculares normais, apesar de não se demonstrar que a criança seguisse foco luminoso, objetos ou o examinador. Pesava nessa ocasião 4550g. Antecedentes familiares — nada digno de nota. Exames complementares — Hemograma (25-2-84): 21000 leucócitos/mm<sup>3</sup> (neutrófilos bastonetes 4%; neutrófilos segmentados 57%; eosinófilos 1%; linfócitos típicos 33%; linfócitos atípicos 3%; monócitos 2%), eritrócitos 4050000/mm<sup>3</sup>. Testes de triagem para erros inatos do metabolismo: leve aumento de aminoácidos em geral (durante febre). Exames em 3-3-84: hemograma revelando leucocitose (17900/mm<sup>3</sup>: Nbt 1%, N.sg. 46%, eosinófilos 1%, linfócitos típicos 45%, linfócitos atípicos 1%, monócitos 6%); eritrócitos 3900000/mm<sup>3</sup>, Hb. 10g%; urina negativa, inclusive cultura; glicemia normal; LCR (punção lombar) levemente turvo, após centrifugação límpido e incolor, 168 eritrócitos/mm<sup>3</sup> íntegros, leucócitos 10,6/mm<sup>3</sup> (100% de linfomonócitos), 103mg% de proteínas, 70mg% de glicose, bacterioscopia e cultura negativas. Excesso de base-7,0; pH sanguíneo 7,45; lactato sérico 155mg% (normal: 5 a 20mg%), piruvato sérico 4,3mg% (normal: 0,3 a 0,9mg%). Ultrassonografia do crânio negativa. Imunoglobulinas séricas: IgA 60mg%, IgG 729mg%, IgM 208mg% (normais para a idade). Reações sorológicas para toxoplasmose, herpes simples e citomegalovírus negativas. Reações para rubéola 1/192; após 2-mercaptoetanol 1/96. Paratormônio menor que 400 pg/ml (normal até 900 pg/ml). Cálcio 4,85 mEq/l. Dosagem de aminoácidos sanguíneos: leve aumento de todos os aminoácidos, excluindo cistina, ornitina, prolina, fenilalanina, leucina e isoleucina. Tomografia computadorizada do crânio: calcificações dos gânglios de base; leucodistrofia e zona de infarto na região occipital direita (infarto recente?). Exames repetidos a 5-3-84: lactato 52,7mg%; piruvato 2,7mg%. EEG (7-3-84) normal. LCR de 21-3-84 (punção lombar) límpido e incolor, 25,0 leucócitos/mm<sup>3</sup> (linfócitos 59%, reticulomonócitos 34%, plasmócitos 3%, macrófagos 4%), 96mg% de proteínas, 62mg% de glicose, reações imunológicas para sífilis, cisticercose e toxoplasmose negativas, transaminase oxalacética (TGO) 22U Frankel (normal até 22), desidrogenase láctica (DHL) 73mUI/ml, creatinofosfoquinase (CPK) 8mUI/ml; eletroforese de proteínas: pré-albumina 5,4%, albumina 60% e globulinas alfa-1 4,0%, alfa-2 8,2%, beta 8,8%, tau 4,6%, gama 9,0%; imunoglobulinas (LCR) IgG 8,0mg% (normal até 3,6mg%); IgA 0,4mg% (normal até 0,7mg%); IgM não detectada; determinação das subpopulações de linfócitos: linfócitos-B 9,3% (normal 4 a 10%), linfócitos-T 73,1% (normal 70 a 80%), T-ativas 28,1% (normal 47 a 60%), T-sensibilizadas 45,0% (normal 14 a 30%), T-ávidas para T-total 17,3% (normal 11 a 28%), T-ávidas para T-ativas 4,2% (normal 7 a 15%) (conclusão: subpopulação diminuída de T-ativas; aumento da subpopulação de T-sensibilizados; T-ávidas diminuídas, sugerindo sinalização local). LCR de 4-5-84 (punção lombar) límpido e incolor, 27,0 leucócitos/mm<sup>3</sup> (linfócitos 75%, reticulomonócitos 21%, plasmócitos 2%, macrófagos 2%), 54mg% de glicose, 66mg% de proteínas, eletroforese de proteínas com perfil de tipo misto, porém com dados numéricos dentro do normal; dosagem de imunoglobulinas: IgG 6,0mg% (aumentada), relação IgG/PT e IgG/PA+A normais; linfócitos-B 5,0%, linfócitos-T 25,3%; subpopulações de linfócitos-T: T-ativas 2,7%, T-sensibilizadas 22,6%, T-ávidas para T-total 8,1%, T-ávidas para T-ativas 5,0% (conclusão: diminuição das subpopulações de linfócitos-T, T-ativa e T-ávidas, caracterizando predomínio de linfócitos não-B e não-T, isto é, linfócitos nulos). LCR de 24-5-84 (punção lombar) límpido e incolor, 15,0 leucócitos/mm<sup>3</sup> (linfócitos 78%, reticulomonócitos 20%, plasmócitos 1%, macrófagos 1%), 61mg% de glicose, 66mg% de proteínas; dosagem das imunoglobulinas: somente aumento de IgG (5,8%); linfócitos-B 7,7%, linfócitos-T 20,8%; subpopulações de linfócitos-T: T-ativas 5,0%, T-sensibilizadas 15,8%, T-ávidas para T-total 5,0%.

T-ávidas para T-ativas 1,9% (conclusão: diminuição das subpopulações de linfócitos T, T-ativa e T-ávidas, caracterizando predomínio de linfócitos não-B e não-T, isto é, linfócitos nulos). Tomografia computadorizada do crânio (27-12-84) atrofia córtico-subcorticais (alargamento das fissuras silvianas, inter-hemisféricas e dos sulcos corticais), aumento de volume do sistema ventricular supratentorial (maior à esquerda), áreas de lesões isquêmicas (áreas hipodensas mais evidentes no hemisfério cerebral esquerdo), nódulos calcificados periventriculares e na região talâmica. LCR de 20-12-84 (lomboar, L4-L5) límpido e incolor, 19 células/mm<sup>3</sup> (linfócitos 50%, reticulomonócitos 43%, plasmócitos 3% e macrófagos 4%), 55mg% de glicose; 54mg% de proteínas totais, reações positivas para globulinas (Pandy e Nonne-Appelt), reações de Wassermann, VDRL e Weinberg negativas, imunofluorescência para toxoplasmose, sífilis, esquistossomose e Chagas não reagentes; eletroforese de proteínas: préalbumina 2,6%, albumina 70%, alfa-1 3,5%, alfa-2 4,4%, beta 9,6%, tau 2,5%, gama 7,4% (conclusão: perfil de tipo misto, com aumento de teor de albumina); IgG 3,6mg%; IgG/PT 0,7 e IgG/PA+A 0,9 (normais). Linfócitos-B 7,5%; linfócitos-T 23,8%; subpopulações de linfócitos T: T-ativa 8,6%, T-sensibilizada: 15,2%, T-ávida para T-total 6,0%, T-ávida para T-ativa 2,1% (conclusão: diminuição das subpopulações de linfócitos T, T-ativa, T-sensibilizada e T-ávidas, caracterizando predomínio de linfócitos não-T e não-B, isto é, linfócitos nulos). LCR de 3-4-85 (lomboar, L4-L5) límpido e incolor, 16 células/mm<sup>3</sup> (linfócitos 55%, reticulomonócitos 36%, plasmócitos 5% e macrófagos 4%), 63mg% de glicose, 54mg% de proteínas totais, reações imunológicas (para sífilis, toxoplasmose, cisticercose, esquistossomose) não reagentes, DHL 18U/ml (normal até 33U/ml); eletroforese de proteínas: pré-albumina 3,1%, albumina 70%, alfa-1 3,4%, alfa-2 4,4%, beta 7,7%, tau 3,2%, gama 8,2mg%; IgG 3,6mg% (conclusão: perfil de tipo albumínico); linfócitos-T 7,8%, linfócitos-B 18,4%; subpopulações de linfócitos T: T-ativa 5,0%, T-sensibilizada 12,5%, T-ávida para T-total 3,0%, T-ávida para T-ativa 1,0% (conclusão: diminuição das subpopulações T-ativa, T-sensibilizada e T-ávidas, caracterizando predomínio de linfócitos não-T e não-B, isto é, linfócitos nulos). Evolução — a criança foi curada da septicemia, não teve mais febre, não apresentou outros processos infecciosos, alimentando-se melhor, tendo engordado, mas mantendo o peso e estatura nos limites inferiores da normalidade; mantém-se microcéfala e com exame neurológico inalterado, isto é, sem contato com o meio ambiente, alheada (visão nula?), retardo acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor, com presença de reflexos arcaicos e sinais bilaterais de liberação piramidal.

#### COMENTARIOS

A presença de calcificações em gânglios da base faz pensar imediatamente em "síndrome de Fahr", e doenças da paratiróide (pseudo-hipoparatiroidismo e pseudo-pseudohipoparatiroidismo)<sup>4</sup>. Entretanto, em nosso caso, assim como nos descritos por Aircardi e Goutières<sup>1</sup>, a hipótese de moléstia ligada à paratiróide pode ser afastada em vista do grupo etário, forma de início, ausência de alterações do paratormônio e cálcio e dos aspectos radiológicos<sup>4</sup>. Embora tenhamos descrito e apresentado o caso de um menino com "síndrome de Fahr", ele se aproxima do quadro do nosso propósito atual, pelo menos quanto à involução neuropsicomotora; porém, a idade de início foi diversa, a partir do segundo ano de vida, não apresentava microcefalia e nem alterações do LCR<sup>3</sup>. É interessante observar que, dos 8 casos de Aircardi e Goutières<sup>1</sup>, dois não

apresentavam calcificações (casos 2 e 4), todos apresentavam alterações do LCR. Porém, não há estudo das subpopulações de linfócitos-T, embora tenham feito pesquisa de linfócitos OKT3, OKT4 e OKT8 somente no caso 2, no qual descrevem predomínio de linfócitos T (todos marcados por OKT3, metade marcados por OKT4 e um terço, por OKT8). Embora relacionem seus 8 casos com mais 9 da literatura, é necessário lembrar que neste 9 não se descreveu nanismo (afora os casos de Lyon e col.<sup>7</sup>) e nem alterações persistentes do LCR, além das calcificações que nem sempre predominaram em alguma estrutura dos gânglios de base e, sim, no cerebelo. Levantam esses autores a hipótese de ser essa moléstia herdada como autossômica recessiva, em vista de incidir familiarmente em ambos os sexos, não dependendo de consangüinidade. O que fica difícil de explicar é o estudo das subpopulações de linfócitos-T em nosso paciente, que se demonstraram em evolução, com diminuição de linfócitos-T-ativos no primeiro exame e predomínio de linfócitos nulos (não-B e não-T) nos exames subseqüentes, sugerindo sinalização local ao nível do SNC, isto é, particularização da resposta imunológica a este nível, com conseqüente produção local de anticorpos. Difícilmente tal fato se explicaria por doença autossômica recessiva, inclusive a pleocitose persistente. A pesquisa de vírus em nosso caso, teve resultados negativos, o que não exclui hipótese infecciosa a vírus persistentes, os quais, sabidamente, são difíceis de serem isolados.

#### RESUMO

Em 1966 Norman e Tingey descreveram síndrome de micrencefalia, calcificações estrio-cerebelares e leucodistrofia, síndrome esta que, em 1968, acrescida de nanismo, Lyon e col. tornaram a relatar. Esses autores não descreveram alterações do LCR. Em 1984, Aicardi e Goutières descreveram 8 crianças pertencentes a 5 famílias, com a síndrome antes referida, porém com a diferença de as calcificações serem dos gânglios de base, além de haver pleocitose do LCR crônica linfomononuclear. Todos os pacientes tiveram evolução progressiva e caráter familiar, com provável herança autossômica recessiva.

É propósito deste registro relatar caso semelhante, num paciente branco do sexo masculino, com 6 meses e meio de idade e que apresentou quadro semelhante, diagnosticado aos 3 meses de idade: nanismo e microcefalia limiars, calcificações dos gânglios de base e leucodistrofia à TC. Seis exames de LCR sucessivos mostraram pleocitose de predomínio linfomononuclear. Fez-se estudo das subpopulações de linfócitos T-ativos e T-ávidos, o qual sugeriu sinalização local no sistema do LCR. São discutidos o diagnóstico diferencial e a estranha combinação de provável etiologia genética associada a mecanismo imunitário, revelando processo inflamatório local. Processaram-se pesquisas no intuito de afastar etiologia a vírus, as quais se revelaram negativas, o que não afasta esta hipótese.

#### SUMMARY

*Syndrome of calcifications of basal ganglia, leucodystrophy, and chronic lymphocytosis of cerebrospinal fluid: a case report.*

Norman & Tingey (1966) reported a new syndrome of micrencephaly, strio-cerebellar calcifications and leucodystrophy and in 1968, Lyon & col.

reported the same syndrome plus dwarfism. These authors did not describe cerebrospinal fluid (CSF) alterations. In 1984, Aicardi & Goutières described 8 children from 5 different families with a syndrome like above referred to but with chronic CSF lymphocytosis; all patients had a progressive evolution, with familial character, with probable autosomic recessive heritage.

It is the purpose of this report to relate a case similar to Aicardi & Goutières' cases in a male caucasian patient of jewish ashkenazim origin with 6 and a half month of age, but with a study of CSF lymphocytes T and B. Diminished T-subpopulations of active and avid-T were found suggesting local signalization of antibodies in the central nervous system. The differential diagnosis and that strange combination of a probable genetic etiology and an immunitary process revealing a local inflammatory process are discussed.

#### REFERÊNCIAS

1. AICARDI, J. & GOUTIÈRES, F. — A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann. Neurol.* 15:49, 1984.
2. BABBIT, P.P.; TANG, T.; DOBBS, J. & BERK, R. — Idiopathic familial cerebrovascular ferrococalcinos (Fahr's disease) and review of differential diagnosis of intracranial calcifications in children. *Amer. J. Roentgenol.* 105:352, 1969.
3. GALANTE-NASSIF, M.R. & DIAMENT, A.J. — Síndrome de Fahr: estudo clínico, laboratorial e tomográfico. Resumos. 5º Congresso Brasileiro de Neuropsiquiatria Infantil, Salvador, setembro, 1979.
4. HARWOOD-NASH, D.C. & FITZ, C.R. — *Neuroradiology in Infants and Children.* Volume 1. C.V. Mosby, Saint Louis, 1976, pg. 162.
5. JERVIS, G.A. — Microcephaly with extensive calcium deposits and demyelination. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 13:318, 1954.
6. LOWENTHAL, A. & BRUYN, G.W. — Calcification of the striopallidodental system. In P.J. Vinken & G.W. Bruyn (eds.). *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 6. North-Holland, Amsterdam, 1975, pg. 703.
7. LYON, G.; ROBAIN, O.; PHILIPPART, M. & SARLIEV, I. — Leucodystrophie avec calcifications strio-cerebelleuses, microcephalie et nanisme. *Rev. neurol. (Paris)* 119:199, 1968.
8. MELCHIOR, J.C.; BENDA, C.E. & YAKOVLEV, P.I. — Familial idiopathic cerebral calcifications in childhood. *Amer. J. Dis. Child.* 99:787, 1960.
9. MINKLER, J. — *Pathology of the Nervous System.* Blakiston Division, McGraw-Hill, New York, 1968, pg. 804, pg. 1348.
10. NORMAN, R.M. & TINGEY, A.H. — Syndrome of micrencephaly, strio-cerebellar calcifications, and leucodystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:157, 1966.
11. WECHSLER, W. — Progressive symmetrische Pseudokalk-und kalkablagerungen bei «maligner» hypertonischer Hirnerkrankung. *Arch. Psychiat. Zeitsch. Neurol.* 202: 634, 1962.