

ADRENOLEUCODISTROFIA

ESTUDO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE UM CASO
ASSOCIADO AO USO DE ABORTIVOS NO SEGUNDO MÊS DE GESTAÇÃO

PAULO R. DE BRITO-MARQUES* — ROBERTO J. VIEIRA DE MELO**
LLUIS BARRAQUER i BORDAS***

RESUMO — Os autores descrevem um caso de adrenoleucodistrofia (ALD) em um paciente do sexo masculino, com 8 anos de idade, cuja genitora no primeiro trimestre da gravidez tomou miscelânea de drogas com fins abortivos. O curso da doença foi progressivo iniciando-se por distúrbios auditivos, visuais e mentais, seguindo-se alterações neurovegetativas, motoras, convulsivas e postura fetal. No estágio final o paciente tornou-se amaurótico, surdo, quadriplégico e demente. O óbito ocorreu por infecção respiratória. O diagnóstico foi confirmado pelos estudos do LCR, eletrofisiológicos, radiológicos e pelos achados de necrópsia (cérebro e glândulas adrenais).

PALAVRAS-CHAVE: adrenoleucodistrofia, drogas abortivas, hormônios esteróides, patogenia.

Adrenoleukodystrophy: clinical and pathological report of a case, associated with the use of abortive drugs in the second month of pregnancy.

SUMMARY — The authors report a case of adrenoleukodystrophy in a 8 years old male patient whose mother has taken several abortive drugs during the first three months of pregnancy. The disease was progressive starting with auditory, visual and mental disturbances, followed by neurovegetatives and motor changes with convulsion and fetal position. At the final stage the patient became blind, deaf, quadriplegic and dementiated. Death resulted from lung infection. The diagnosis was confirmed by the CSF, electrophysiological, radiological and necropsy findings. Necropsy changes in the brain and adrenal cortex are detailed.

KEY WORDS: adrenoleukodystrophy, abortive drugs, steroid hormones, pathogenesis.

Eis alguns dos nomes usados por vários autores para designar a entidade nosológica em lide^{1,5,6,11}: esclerose difusa com insuficiência adrenal, leucodistrofia melanodérmica, adrenoleucodistrofia, doença de Addison-Schilder, leucodistrofia sudanofílica com insuficiência adrenal. Usamos a terminologia adrenoleucodistrofia (ALD). Após a primeira guerra mundial, segundo Blaw⁵, Siemerling e Creutzfeldt em 1923 e Pfister em 1936, chamaram a atenção, em relatos anátomo-clínicos, para a associação de desmielinização cerebral progressiva e atrofia da adrenal, em dois pacientes de 7 e 8½ anos de idade, do sexo masculino, que cursavam com hiperpigmentação da pele durante a doença. No caso de Siemerling e Creutzfeldt, segundo Adams e Victor², o primeiro a ser publicado sobre ALD, a doença apareceu aos 4 anos, com bronzeamento das mãos, aos 7 anos instalou-se quadriparesia associada a disartria e

* Professor da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Fundação do Ensino Superior de Pernambuco (FESP); ** Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); *** Consultor-Diretor do Serviço de Neurologia do Hospital de La Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

disfagia devida a paralisia pseudobulbar, aos 8 anos teve convulsão e aos 9 anos, pouco antes do óbito, ficou descerebrado. Em 1959, segundo Blaw⁵, Fichtenstein e Rosenbluth, publicaram os achados patológicos de necrópsia de um paciente de 7 anos com desmielinização cerebral e melanoderma, não sendo localizadas as adrenais. Nesta época todos os casos envolvendo patologia da substância branca cerebral e córtex adrenal eram considerados como coincidência. Em 1960, segundo Blaw⁵, Brun e Voigt, e, dois anos depois, Nelson relataram, em pacientes com ALD, que a glândula adrenal não responde a estimulação com ACTH. Só a partir de 1963, Fanconi e col. (segundo Blaw⁵) estabeleceram o diagnóstico de insuficiência adrenal primária em portadores de ALD, relacionando-a a herança recessiva ligada ao sexo. Este distúrbio genético determinaria o aparecimento de alterações na mielina e no córtex adrenal, por disfunção de importante enzima comum ao metabolismo de ambas. Adrenoleucodistrofia é doença, bem definida clínica, genética e morfológicamente⁹, caracterizando-se por alterações patológicas da substância branca cerebral e do córtex adrenal⁵. Aproximadamente 25 casos com confirmação anatômica foram publicadas na literatura médica sendo todos do sexo masculino¹.

A documentação do caso relatado no presente artigo se faz necessária pela sua raridade e pela sua associação com administração de hormônios esteróides e outras substâncias com fins abortivos, usados até o segundo mês de gestação em um caso isolado, sem antecedentes familiares de insuficiência adrenal e/ou leucodistrofia. Não encontramos referências semelhantes na literatura e acreditamos que esse fato tenha relevância em sua patogênese.

OBSERVAÇÃO

MLUP, paciente com 8 anos de idade, do sexo masculino, mulato, estudante, natural de Recife-PE, admitido em junho-1987 em clínica privada. Sua genitora no decorrer do primeiro mês de sua gestação tomou, para fins abortivos, miscelânea de repetidas poções de ervas caseiras não obtendo resultado. No segundo mês gestacional tomou, como auto-medicação, solução venosa de: (1) metilestrenolona, metilestradiol, progesterona e butiril-acetato de estradiol (Ginecoside), (2) gonadotrofina sérica funcionando como FSH-símile (Maturon) e (3) medroxiprogesterona (Provera), por três dias consecutivos. Parto normal hospitalar. Pais não consanguíneos. Era o quarto filho de prole de quatro, sendo os demais saudáveis (Fig. 1). Do nascimento até os 6 meses de vida, o paciente sofreu de insônia e fez uso regular de pimetixeno, não obtendo resultado. Dos 6 aos 18 meses de idade, apresentou episódios de convulsões durante o sono. Aos 3 anos, durante vigília, teve convulsão tônico-clônica generalizada. O EEG foi normal. Iniciou fenobarbital. Recebeu vacinação completa. Viroses da infância e caso semelhante na família são negados. Escolaridade normal até os 6 anos. Comportamento com tendência ao isolamento. Nunca ficou com a pele bronzeada, mesmo sob períodos de intenso sol. Aos 6 anos queixou-se de visão dupla. Havia estrabismo divergente, olho esquerdo (E), e perda progressiva da visão, mesmo usando óculos corretivos (após 1 ano o exame de fundo de olho mostrou atrofia das células do tapete retiniano, bilateral, com degeneração vítrea e atrofia papilar E). Aos 7 anos fez estudo audiométrico que mostrou hipoacusia sensoneuronal bilateral progressiva (desde os 5 1/2 anos o paciente não atendia normalmente aos chamados de rotina) e distúrbios de comportamento. Fez EEG que mostrou discreta lentificação do ritmo de base no hemisfério cerebral E, mais evidente na região temporal posterior. A partir dos 7 anos passou a apresentar distúrbios de linguagem progressivo e convulsões tônicas generalizadas seguidas de vômitos. Reiniciou fenobarbital.

Na admissão o paciente encontrava-se em estado geral regular. Apresentava implantação dos cabelos sem retração temporal, testa pequena com a presença de sinofre. Afebril e sem alterações cardiorespiratórias. Pressão arterial 110x70 mmHg. Perceptividade diminuída. Falava frases curtas, com conversa algo ininteligível. Distúrbios de comportamento (inquieta, apresentando gritos intercalados com choro e riso espasmódicos intermitentemente). Amaurose à E e visão de vulto com o olho direito (D) a 30 cm. Atrofia óptica bilateral. Surdez cortical bilateral. Facial central D e quadriparesia espástica predominando à D. Marcha pareto-ataxo-espástica com tendência a cair para trás. Reflexos axiais da face vivos. Reflexos profundos vivos universalmente. Babinski bilateral. Clônus esgotáveis nos pés. Exames complementares — Hemograma, bioquímica, protidograma, sumário de urina e dosagens de cortisol plasmático às 8 e 16h todos normais. Parasitológico de fezes negativo. Líquido cefalorraquidiano lombar normotenso, com 52 mg/dl de proteínas e 17% de gama-globulinas. Tomografia cerebral computadorizada mostrou processo desmielinizante mais intenso nas regiões posteriores, do tipo leucodistrófico. Evolução — Aos 8 anos e 2 meses

apresentou, durante 30 dias, desproporção entre a ingestão de líquido e a pouca eliminação de urina ainda às custas de diuréticos. Concomitantemente, havia choro espasmódico seguido por longos gritos eufóricos, gargalhadas paroxísticas intercaladas por períodos de profunda apatia e disfagia (demência pseudobulbar). Aos 8 anos e 3 meses deixou de deambular. Foi feita a segunda dosagem do cortisol plasmático às 8 e 16h, com resultado normal. Aos 8 anos e 4 meses apresentou crises paroxísticas espontâneas de atitude de descerebração. Encontrava-se com atrofia muscular generalizada e apresentava algumas contraturas com tendência às retrações tendinosas. Aos 8 anos e 5 meses apresentou mioclonias localizadas na língua e perna E, com duração de 1 minuto, várias vezes ao dia. Ainda havia crises cerebelares (cerebellar fits) com postura em opistótono, com duração de 5 minutos. Aos 8 anos e 8 meses passou a ter crises de respiração neurogênica central, durando 1 minuto, com repetidos bocejos longos, seguidos por sonolência várias vezes ao dia. Neste período, o paciente estava demente, amaurótico, surdo, com quadriplegia espástica, retrações tendíneas, em postura fetal, apresentando distúrbios neurovegetativos e convulsivos. Viveu até os 9 anos e 4 meses, falecendo por intercorrências infecciosas.

Exame anátomo-patológico — Causa mortis: broncopneumonia. As principais alterações anatômicas estão relacionadas às glândulas supra-renais e ao sistema nervoso. Glândulas supra-renais — Sem alterações evidentes ao exame macroscópico, porém ao exame histológico observa-se hipertrofia das células corticais das camadas reticulada e fasciculada; as células são volumosas («aspecto de balão»), com citoplasma granular fino; há congestão vascular e focos de hemorragia predominando na junção córtico-medular (Fig. 2). Sistema nervoso — O cérebro, examinado após fixação em formalina a 10%, revelou meninges com leve opacificação; as artérias superficiais eram tortuosas, esbranquiçadas; havia atrofia difusa das circunvoluções e conseqüente alargamento dos sulcos, os hemisférios cerebrais tinham consistência amolecida; atrofia pontina pronunciada. Cortes axiais do cérebro mostraram intensa desmielinização da substância branca, mais acentuada nas regiões posteriores; córtex preservado, bem como as fibras arqueadas da região frontal; núcleos da base atrofícos; dilatação ventricular. Cortes do tronco cerebral apresentavam áreas de desmielinização na ponte, bulbo e medula cervical (Fig. 3). O exame histológico de vários fragmentos de cérebro, utilizando colorações por HE, sudan e azul de toluidina, confirmou a intensa lesão da substância branca, que se apresentava espongiótica, com intensa gliose fibrilar, observando-se material sudanofílico em células dos espaços perivasculares; em todos os fragmentos era evidente o infiltrado perivascular de células mononucleares (Fig. 3); córtex sem alterações significativas.

COMENTARIOS

As alterações histopatológicas descritas nas glândulas supra-renais e no sistema nervoso, associadas ao quadro clínico e à incidência do sexo masculino, permitiram no presente caso fazer o diagnóstico de ALD, mesmo sendo um caso isolado na família e não tendo sido encontrados sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência adrenal.

O paciente, no final do primeiro ano de sua doença, fez uso de corticóide por vários meses, indiscriminadamente. Isto não mudou a velocidade de degeneração do sistema nervoso central (SNC), assim como a evolução progressiva da doença. A falência adrenal pode preceder em meses e anos ou acompanhar paralelamente o quadro neurológico e, em vários casos de ALD, pode ser assintomática, representando duas expressões fenotípicas de um único complexo genotípico, já descrito^{6,10}. Segundo Poser¹², tem-se tornado complexo o problema do diagnóstico diferencial clínico-laboratorial entre esclerose difusa mielinoelástica de Schilder tipo 1912 e ALD. Para Chusid⁷, apesar das características neurológicas e da lesão cerebral serem semelhantes às da doença de Schilder, a hereditariedade masculina ligada ao sexo e, como relatam Gilroy e Holliday⁸, a atrofia adrenal com células balonadas são características distintas que permitem firmar o diagnóstico de ALD. Na descrição de Poser¹¹, à ultra-estrutura revela-se presença de inclusões no citoplasma dos macrófagos, consistindo corpúsculos curvilíneos formados por folhetos pares de material eletronicamente denso, encontrados apenas na ALD. Com relação à etiopatogenia, descrita por Johnson⁹, o defeito básico consiste em uma beta-oxidação nos peroxissomos, em que ocorre quebra dos ácidos graxos de cadeia muito longa e, conseqüentemente, estes ácidos acumulam-se no tecido e plasma; quanto ao seu mecanismo existem duas enzimas envolvidas no processo: (1) acetil-CoA-sintetase e (2) uma enzima bifuncional (CoA-enol-hidratase/3-hidroxiacetil-CoA-desidrogenase), esta última mapeada em segmento do cromossomo X (Xq26-Xqter).

Em nosso caso chamamos a atenção para o uso de hormônios esteróides, gonadotrofina sérica e substâncias ignoradas, utilizados por sua genitora até o segundo mês de gestação (período em que se inicia a formação do córtex supra-renal: sexta semana fetal), administrados por via venosa em três aplicações sucessivas de 24/24h, com fins abortivos. Acreditamos que esta intoxicação exógena tenha relevância na patogênese da ALD, especificamente neste paciente. As alterações encontradas na substância branca do cérebro, tronco cerebral e medula mostram intensa desmielinização do tipo leucodistrófico, acompanhada de gritante atrofia das circunvoluções cerebrais, gânglios basais e ponte, como já fora descrito⁴. Esta topografia corresponde à sede da síndrome clínica progressiva, que evoluiu em cerca de 3 anos e 4 meses, iniciando-se com distúrbios auditivos do tipo cortical e terminando com surdez

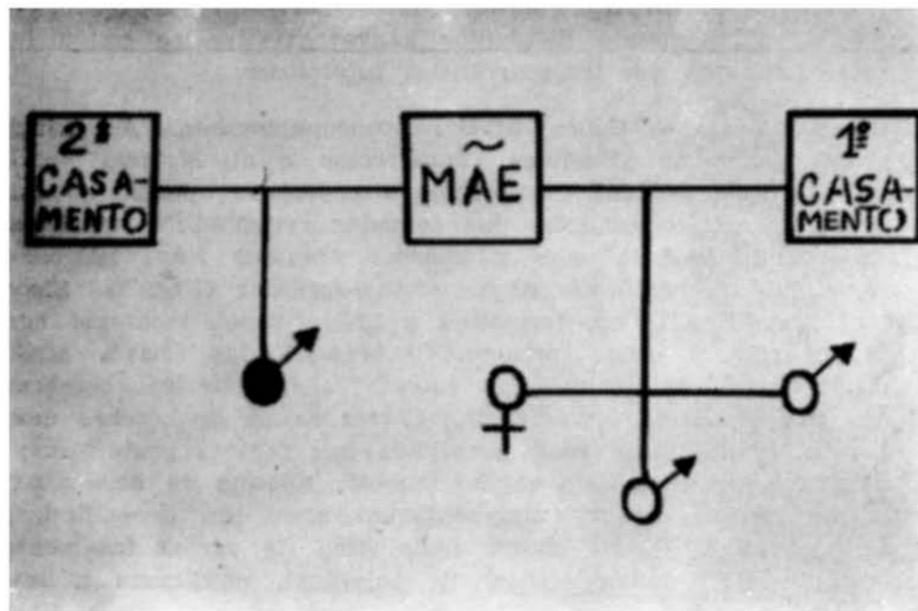


Fig. 1. Família do paciente MLUP: seus três irmãos são saudáveis

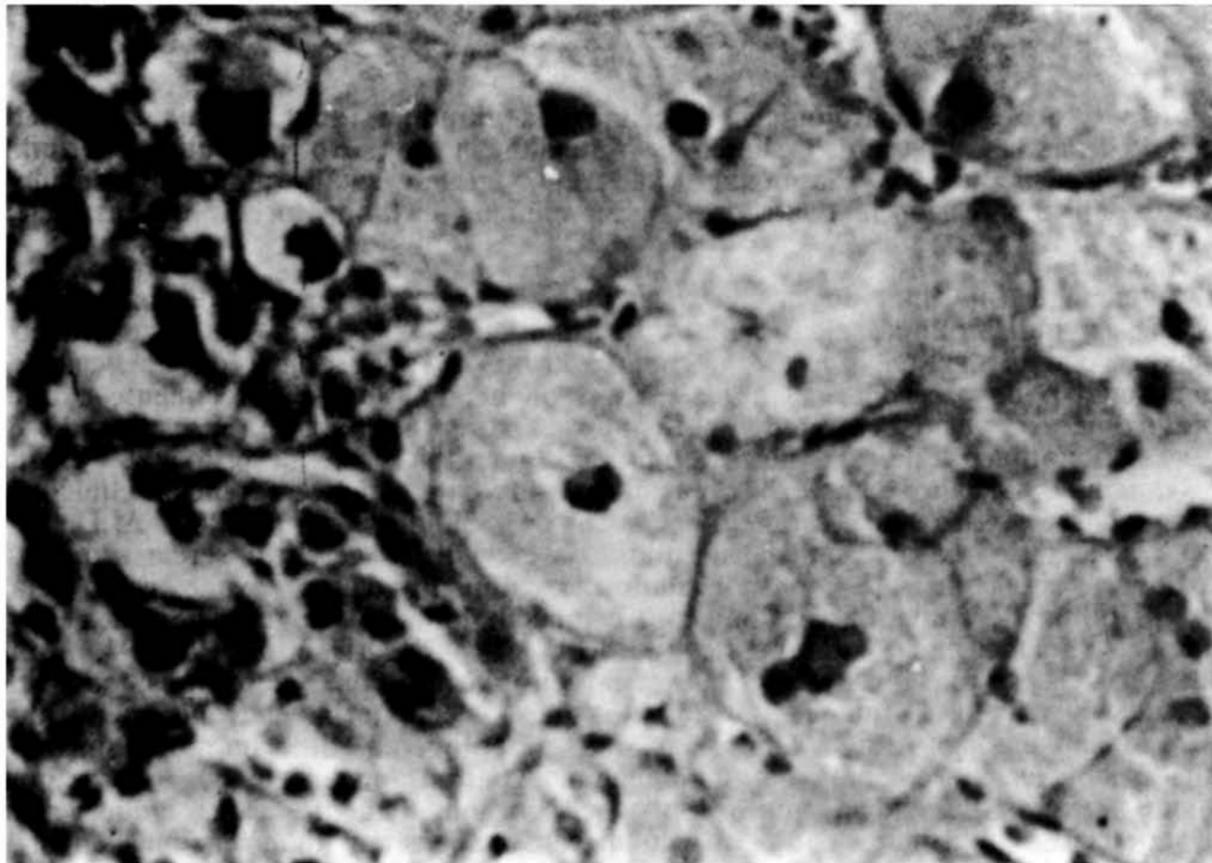


Fig. 2. Caso MLUP. Células baloniformes do córtex adrenal (HE, 250X).

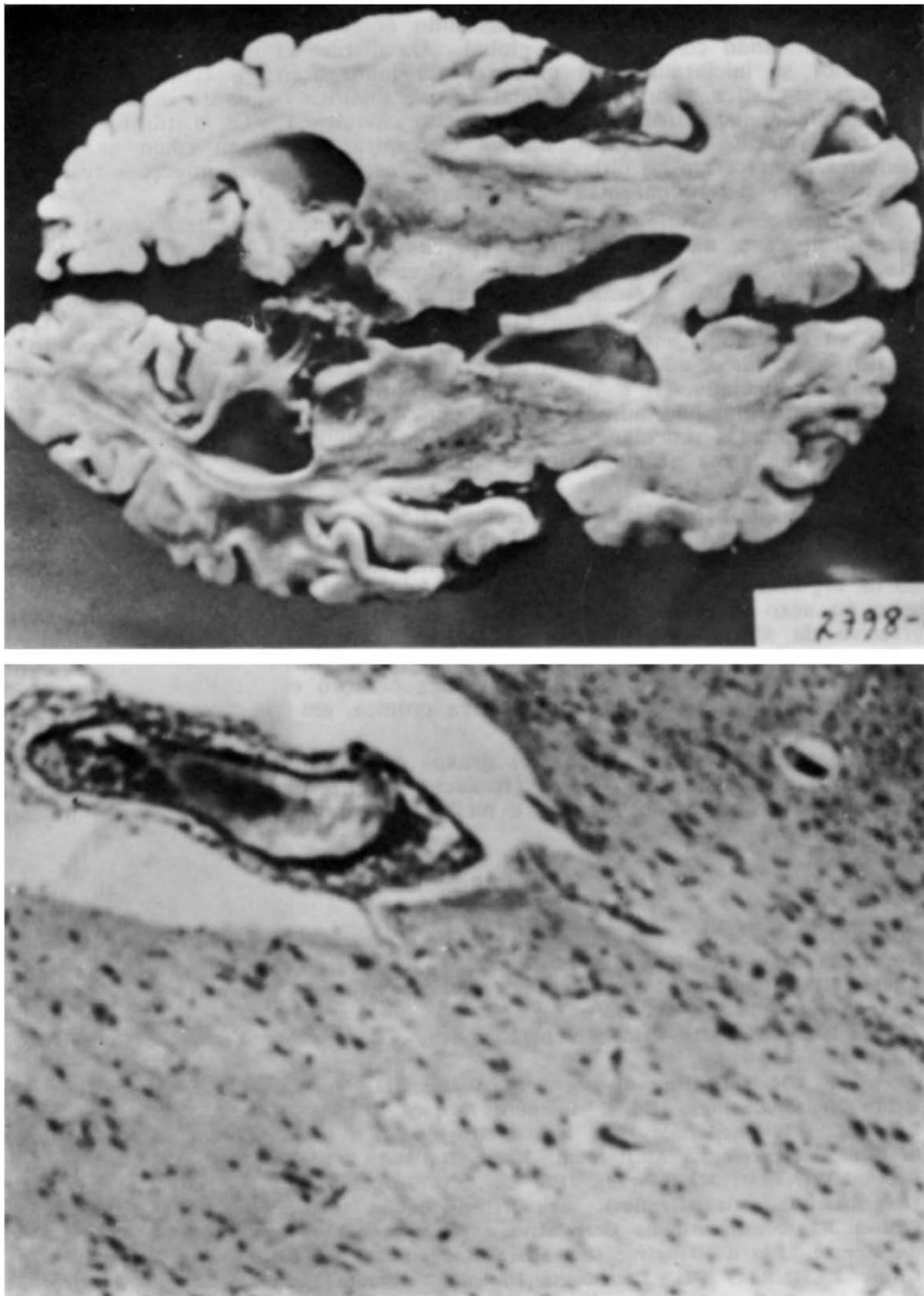


Fig. 3. *Caso MLUP. No alto, corte axial do cérebro mostrando intensa desmielinização, principalmente na substância branca posterior. Em baixo, gliose fibrilar com infiltrado mononuclear perivascular na substância branca (azul de toluidina, 35X).*

bilateral. Segundo Brotto e col.⁶, são raros os distúrbios auditivos e convulsivos iniciando precocemente o quadro clínico. Os distúrbios visuais do tipo cortical evoluíram até amaurose bilateral, com atrofia óptica primária. Houve alterações comportamentais e deterioramento mental progressivo passando antes por demência do tipo pseudobulbar e terminando com demência global. Os distúrbios da marcha associados ao déficit motor se iniciaram pelos membros do lado direito e evoluíram até atingir quadriplegia espástica, com postura fetal (o que justifica o quadro de demência pseudobulbar com intensa atrofia frontal, incluindo cavitação). Os distúrbios neurovegetativos com relação à regulação hídrica e respiratória, assim como as mioclonias segmentares, apareceram no último ano de vida, associadas com infecções respiratórias de repetição que determinaram a causa mortis.

As alterações histológicas características da doença, encontradas nas glândulas adrenais deste caso, não apresentaram repercussões clínicas e laboratoriais de insuficiência adrenal, como já foi descrito⁵. Segundo Blaw⁵, a glândula adrenal está atrofiada e às vezes não é encontrada, como ocorreu no caso descrito por Lichtenstein e Rosenbluth (1959) e Brun e Voigt (1969) e, dois anos depois, por Nelson. Quando presente, sua histologia mostra células balonadas com a presença de depósito citoplasmático eosinofílico, núcleo excêntrico e hipocrômico¹¹, principalmente nas camadas fasciculada e reticulada. A medula adrenal é normal. Em nosso paciente, o aspecto macroscópico da glândula adrenal foi normal, encontrando-se hipertrofia das células corticais das camadas reticulada e fasciculada; as células eram volumosas (aspecto de balão), com citoplasma granular fino e pouco eosinofílico, com alguns núcleos excêntricos.

Sabemos que são várias as síndromes clínicas que podem representar uma entidade nosológica. Seguindo este corolário, Moser e col. (segundo Adams e Victor³) estudando a adrenoleucodistrofia e usando critérios bioquímicos e clínicos têm identificado os seguintes subtipos: (1) doença de Addison familiar, sem envolvimento neurológico no sexo masculino, com paraparesia espástica moderada; (2) degeneração progressiva da substância branca cerebral no sexo masculino, frequentemente com cegueira cortical; (3) uma forma intermediária juvenil ou do adulto jovem masculino, com envolvimento cerebral e medular; (4) degeneração espinhal em adultos masculinos; (5) desordem espinhal não progressiva crônica, em mulheres heterozigotas; (6) uma forma infantil masculina.

Atualmente, a restrição de ácidos graxos de cadeia muito longa é recomendada, assim como a adição de ácido oleico (trioleato de glicerol) precocemente, por reduzir o nível plasmático de ácidos graxos e melhorar o quadro clínico⁹. Não utilizamos essa terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Adams RD, Lyon G. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. New York: Mc Graw-Hill, 1982, p 237-242.
2. Adams RD, Victor M. Principios de Neurología. Antonio Fernández de Molina. Barcelona: Reverté, 1981, p 792-793.
3. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. Ed 4. New York: Mc Graw-Hill, 1989, p 811-812.
4. Allen JV. Demyelinating diseases. In Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW: Greenfield's Neuropathology. Ed 4. London: Edward Arnold, 1984, p 338-384.
5. Blaw ME. Melanodermic type leukodystrophy. In Vinken PJ, Bruyn GW: Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland, 1970, Vol 10, p 128-133.
6. Broto MWI, Scaff M, Nóbrega JPS, Curi CG, Salum J, Canelas HM. Adrenoleudistrofia (leucodistrofia melanodérmica). Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 1979, 37:169-178.
7. Chusid JG. Neuroanatomia Correlativa e Neurologia Funcional. Ed 18. Carlos Floriano de Moraes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985, p 406.
8. Gilroy J, Holliday PL. Neurologia Básica. Fernando Pompeu. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985, p 164-165.
9. Johnson WG. Adrenoleukodystrophy. In Rowland LP: Merritt's Textbook of Neurology. Ed 8. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989, p 536-538.
10. Poser CM. Doenças da bainha de mielina. In Merritt HH: Textbook of Neurology. Ed 5. Michel Pierre Lison. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977, p 565-602.
11. Poser CM. Adrenoleukodystrophy. In Rowland LP: Merritt's Textbook of Neurology. Ed 7. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984, p 464.
12. Poser CM. Myelinoclastic diffuse sclerosis. In Koetsier JC: Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 1985, Vol 3, p 419-428.