

DOENÇA DE KRABBE (LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBÓIDES)¹

ALEXANDRE ALENCAR *

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara
(com 8 figuras)

SUMÁRIO: Apresentação de um caso de “doença de KRABBE” (leucodistrofia de células globóides). Tratava-se de uma criança do sexo feminino, com 3 anos de idade. Iniciaram-se seus padecimentos com a idade de 2 anos e meio, com apatia, irritabilidade e dificuldade progressiva no falar. Ao dar entrada no hospital apresentava-se tetraplégica, com “genun recurvatum”. Membros inferiores em extensão. Amaurose. Reflexos profundos exaltados. Morte após alguns meses, em caquexia.

O exame anátomo-patológico mostrou desmielinização completa da substância branca cerebral, com conservação das fibras subcorticais ditas “em U”. Dilatação uniforme e global do sistema ventricular. Atrofia cortical. Microscopicamente constatou-se a presença de grupos celulares especiais, constituídos por células arredondadas, volumosas, muitas vezes polinucleadas, formando grupos esparsos ou concentradas nos espaços perivasculares. Presença no citoplasma destas células de granulações P.A.S. positivas, insolúveis nos solventes de gorduras e coráveis pelos Sudans IV e B. Esta substância P.A.S. positiva foi também encontrada nos interstícios do tecido, nos espaços perivasculares (dentro e fora de histiocitos) e no interior de vasos sanguíneos.

A história familiar da paciente revelou a existência de um irmão, falecido com quadro semelhante, aproximadamente na mesma idade. Quatro outros irmãos, falecidos de causas várias, também crianças, possivelmente não eram normais.

NO grupo das leucodistrofias existe uma entidade mórbida isolada por **Krabbe** ⁽¹¹⁾ com quadro anátomo-patológico muito característico. Esta doença, que é rara, habitualmente apresenta caráter familiar, podendo começar na infância ou, mais tardiamente, na adolescência. Não há preferência quanto ao sexo, parecendo

ser devida a um gene autosômico recessivo. O quadro clínico é muito semelhante ao da “doença de **Schilder**” sendo quase impossível sua distinção com esta enfermidade. Auxilia muito no diagnóstico clínico a história familiar. **Krabbe** ⁽¹¹⁾ assim a descreveu: “rigidez universal da musculatura e violentos espasmos tônicos, provavel-

¹ Recebido para publicação a 30 de junho de 1972.

* Chefe da Seção de Anatomia Patológica do I.O.C. Chefe da Divisão de Neuropatologia do Instituto de Neurologia da U.F.R.J. Prof. Titular de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Vassouras, F.U.S.F.

mente causando dor, desencadeados por estímulos tácteis ou auditivos formam os principais sintomas. Via de regra está presente nistagmo e nas fases finais há atrofia dos nervos ópticos. Elevações periódicas da temperatura podem ocorrer sem causa perceptível fora do sistema nervoso. Finalmente, extensas paresias e pronunciada debilidade fecham a cena". Antes de **Krabbe** ⁽¹¹⁾, **Bullard** e **Southard** ⁽⁵⁾ em 1906 já haviam descrito um caso de leucodistrofia (esclerose cerebral difusa, como eles chamavam) em que a presença de volumosas células polinucleadas fora o principal componente do quadro histopatológico. Todavia, deve-se a **Krabbe** ⁽¹¹⁾ e a **Collier** e **Greenfield** ⁽⁶⁾ o reconhecimento desta doença como uma enfermidade diferente de todas as outras formas de leucodistrofias.

O exame do encéfalo destes pacientes mostra que o mesmo apresenta-se notavelmente diminuído de tamanho. Ao corte, sem coloração, vê-se que a substância branca tem consistência maior que o habitual, devido ao processo de gliose, particularmente visível nos locais onde o tecido nervoso parece estar em desintegração. As fibras nervosas subcorticais, ditas "em U", estão conservadas em sua maior parte. A substância cinzenta cortical mostra-se adelgada, em franca atrofia. As colorações específicas para evidenciar mielina mostram tratar-se de processo desmielinizante difuso, comprometendo toda a substância branca encefálica, porém respeitando as fibras subcorticais ditas "em U", aspecto este que, como dissemos, pode ser observado mesmo na peça a fresco, sem coloração.

O exame histopatológico destes casos revela a existência de células volumosas, globóides de um tipo especial, muitas vezes polinucleadas, com um diâmetro que varia de 15 a 20 micra. Estas células aparecem em conglomerados de 20 a 30 elementos, nas zonas onde é mais intenso o processo de desmielinização. O citoplasma é finamente granuloso, corando-se os grânulos em róseo de tonalidades várias pelo P.A.S. Estes grânulos são de natureza lipídica especial. Em presença dos Sudans IV e B apresentam características tintoriais diferentes das exibidas pelas gorduras neutras. Assim, pelo Sudan IV coram-se em alaranjado e pelo Sudan B em marrom claro ou escuro. Trata-se de um cerebrosídeo, diferente, portanto, das gorduras encontradas em outras leucodistrofias chamadas "sudanoófilas".

O interesse na "doença de **Krabbe**" ⁽¹¹⁾ tornou-se maior recentemente desde que **Austin** ^(1,2) conseguiu reproduzi-la experimentalmente mediante injeção intracerebral de cerebrosídios em ratos. As células epitelióides e globóides assim obtidas são praticamente indistinguíveis das observadas nos casos humanos.

Em nossos estudos rotineiros sobre as leucodistrofias, tivemos oportunidade de diagnosticar e estudar um caso desta enfermidade. Como se trata de doença rara e ainda mal conhecida, pensamos que se justifica sua publicação, sendo este o motivo do presente trabalho.

Material e Métodos

Este trabalho foi realizado em material de necrópsia de um paciente internado no Instituto de Neurologia

da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob número de registro 21.707, de 19/10/1970.

O material de necrópsia foi fixado em solução de formol a 10%, por imersão das peças no líquido fixador. O encéfalo e a medula espinhal tiveram sua solução fixadora renovada por três vezes durante a primeira semana, para assegurar uma fixação perfeita das peças. Foram retirados fragmentos de todas as vísceras para exame histopatológico, submetidos ao processo rotineiro de desidratação e inclusão em parafina. No encéfalo e medula as regiões de onde foram retirados os fragmentos obedeceram à sistematização recomendada por **Spielmeier**. Como técnicas histológicas empregamos a hematoxilina-eosina, para orientação inicial do estudo. Em seguida, as colorações pelos Sudans IV e B, para a evidenciação de lipóides, bem como a técnica do P.A.S. A coloração segundo Nissl, feita pelo cresil-violeta, também foi usada para o estudo citoarquitetônico. Empregamos também cortes em congelação, com 25 ou 30 micra de espessura, para a impregnação argêntica feita pela técnica do carbonato de prata de **Rio Hortega**.

RESULTADO

Descrição do caso:

Identificação — L.A.O. (Reg. n.º 21.707). Sexo feminino, de cor branca, com 3 anos, brasileira, natural do Estado da Guanabara. Internada a 19/10/1970.

História da doença atual — Informações prestadas pelos pais: doente há 8 meses, iniciando-se seus padeci-

mentos com a idade de 2 anos e 5 meses. Inicialmente apresentou-se apática, demonstrando grande irritabilidade e dificuldade em falar. Cerca de 20 dias após o início da doença, foi internada em serviço especializado sendo submetida a tratamento, cuja natureza os pais não sabem informar. O seu estado continuou piorando gradativamente, sem nenhuma melhora, tornando-se grabatária com diminuição de visão, autoflagelação e afasia. Relatam os pais que pouco tempo antes de adoecer sofreu uma queda sem conseqüências imediatas.

Antecedentes pessoais — Nascida a termo, de parto normal. Teve sarampo com 1 ano de idade. Tomou a série completa de vacinas sendo que a última (Sabin) dois meses antes de adoecer.

Antecedentes familiares — Teve um irmão com a mesma doença, que apareceu no curso de uma virose (sarampo), com a idade de 1 ano e 9 meses, falecendo aos 3 anos. Outros irmãos (4) faleceram de causas várias, (queda, infecção intestinal).

Exame clínico — O exame direto da paciente mostrou criança presa ao leito, chorando muito, com sonda nasográsica, dispnéica, com tiragem intercostal bilateral. Tetraplegia com "genum recurvatum" à esquerda. Equinismo bilateral. Membros inferiores em extensão. Faces amaurótica. A pesquisa da estática, marcha e força foi impossível de ser realizada. Hipertonia nos 4 membros. A flexão dos membros inferiores era impossível. Reflexos profundos exaltados. Sensibilidade: reagia aos estímulos dolorosos. O exame neuro-oftalmológico mostrou amaurose completa, com pupilas isocó-

ricas reagindo lentamente à luz. A paciente faleceu após 8 meses de internação, em um quadro de caquexia profunda.

Exames complementares —

- a) Hemograma:
 hematias: 4.500.000 /mm³
 hemoglobina: 12,5 g
 hematócrito: 45%
 leucócitos: 4.800 /mm³
 mielócitos: 0
 metamielócitos: 0
 neutrófilos
 bastões: 0
 segmentados: 34
 eosinófilos: 1%
 linfócitos: 65%
 monócitos: 0%
 basófilos: 0%
 Glicose: 95 mg%
- b) Líquido céfalo-raquiano:
 Volume retirado: 6 ml.
 Aspecto: turvo
 Cor: levemente hemorrágico.
 Presença de sangue. Ausência de coágulo fibrinoso.
 Citologia global prejudicada pelas hemátias.
 Proteínas totais: 45 mg%
 Ross-Jones: positivo
 Nonne: positivo
 Pandy: positivo
 Weichbrodt: fracamente positivo.
 Takata-Ara: fracamente positivo.
 Wassermann: negativo.

A eletroforese e o benjoin coloidal não foram feitos devido a pequena quantidade de líquido enviado para exame.

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

Necrópsia n.º A-570 (I.N.U.F.R.J.). Cadáver de criança do sexo feminino, de cor branca, aparentando a idade cronológica. Rigidez cadavérica presente nos quatro membros. Caquexia.

a) **Encéfalo:** Leptomeninges finas, lisas e transparentes, com os vasos bastante congestionados. As cir-

cunvoluções mostravam-se bem evidentes devido a um processo de atrofia cortical, o que provocou o alargamento dos sulcos cerebrais. O exame da base do cérebro mostrou aspecto semelhante ao da convexidade. Os vasos do polígono de Willys eram normais. Cortes vértico-frontais do encéfalo feitos pelos lobos frontais, pelo quiasma óptico, pelos tubérculos mamilares e pelos lobos occipitais mostraram substância cinzenta cortical adelgada, com os vasos bastante congestionados. A substância branca apresentava uma consistência mais firme do que a habitual (fig. n.º 1). Espalhadas pela substância branca verificavam-se áreas irregulares medindo geralmente 4 a 5 mm de largura, onde o tecido apresentava-se amolecido e com aspecto esponjoso (áreas de desmielinização). Algumas dessas placas mostravam-se localizadas nas proximidades das paredes ventriculares. O sistema ventricular apresentava-se bastante dilatado, porém de maneira uniforme. Os núcleos da base não apresentavam-se alterados macroscopicamente, a não ser quanto à congestão dos vasos sanguíneos.

b) **Tronco:** O mesencéfalo não se apresentava alterado, salientando-se apenas a congestão dos vasos, tanto meníngeos como parenquimatosos. Na ponte a intensidade da congestão dos vasos era bem maior. Corte do bulbo raquiano evidenciou nítida delimitação dos núcleos denteados e uma consistência do tecido bem maior do que a normal.

c) **Cerebelo:** Leptomeninges lisas, finas e brilhantes com os vasos congestionados. O órgão apresentava-se diminuído de tamanho. Corte equatorial evidenciou foliis cerebelares adelgaça-

dos e núcleos denteados bem limitados apresentando o tecido uma consistência endurecida.

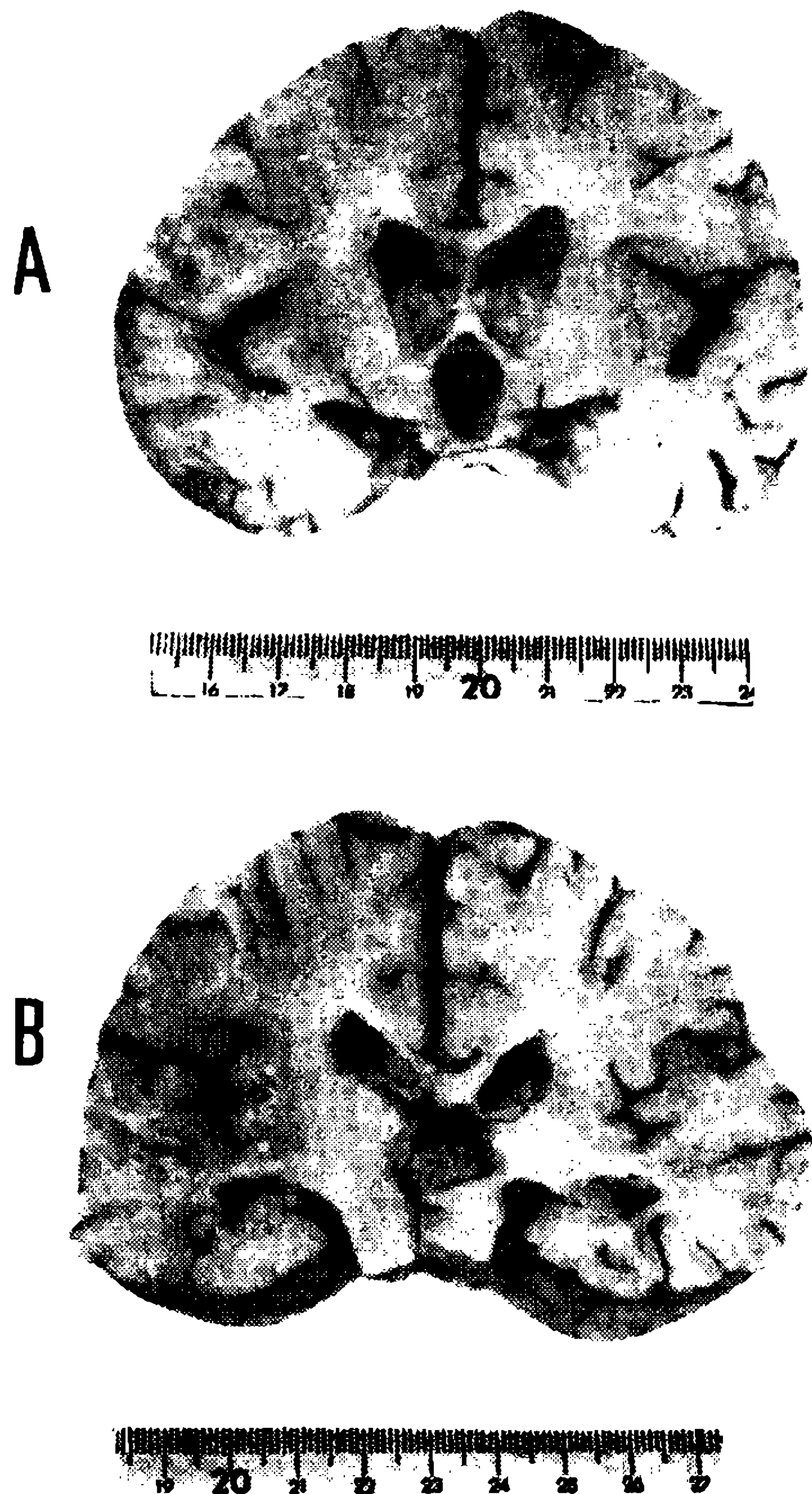


Fig. 1 — Corte frontal do encéfalo passando pelo quiasma óptico (A) e pelos pedúnculos cerebrais (B). Notar a atrofia cortical e a acentuada dilatação do sistema ventricular.

d) **Medula espinhal:** Vasos das leptomeninges ligeiramente congestionados. O parênquima medular apresentava-se quase sem anormalidades, salientando-se apenas duas pequenas áreas circulares, esbranquiçadas, correspondendo à localização das vias piramidais cruzadas.

e) **Cavidade tóraco-abdominal:** Sem anormalidades a registrar. Foram retirados fragmentos de todas as vísceras para exame histopatológico.

RESUMO DO LAUDO HISTOPATOLÓGICO

a) **Córtice cerebral:** Leptomeninges ligeiramente espessadas com pequeno grau de fibrose. Observava-se intensa congestão dos vasos sanguíneos e infiltração difusa, de pequena intensidade, por elementos inflamatórios mononucleares. Na substância cinzenta havia rarefação neuronal e gliose isomórfica da primeira camada cortical. As células nervosas encontradas encontravam-se quase todas em cromatólise, ou exibindo sinais de “lesão celular crônica”. Os vasos sanguíneos apresentavam-se extremamente congestionados. A atrofia cortical parecia secundária à alteração da substância branca, que se apresentava com intenso processo de desmielinização. O processo desmielinizante fazia-se, nas fases iniciais do processo, no interior de alguns feixes nervosos, poupando os demais, aspecto este curioso desta forma de leucodistrofia, já assinalado por outros autores (9). Havia grande gliose reacional. A desmielinização poupava as chamadas fibras subcorticais ditas “em U” (Fig. n.º 2). Os vasos sanguíneos da substância branca mostravam-se bastante congestionados e cercados por manguitos de elementos inflamatórios linfo-histiocitários. As células histiocitárias concentradas nos espaços perivascularares eram de um tipo especial, de citoplasma finamente granuloso e com os núcleos centrais ou deslocados para a periferia do corpo celular (Figs, n.ºs 3 e 4). Estes grânulos coravam-se em pardo pelo Sudan B (Fig. n.º 3, C e D) e em alaranjado, ou róseo pelo Sudan IV. Pelo método do P.A.S. exibiam uma coloração que variava desde o



Fig. 2 — Corte frontal do encéfalo passando pelos lobos temporais. Observar a desmielinização completa da substância branca, com a conservação das fibras subcorticais “em U”.

Col. HEIDENHAIN-WOELCKE.

rosa-claro até o vermelho vivo. Nas áreas de máxima desorganização do tecido, foram encontrados, ocasionalmente, alguns grupos de histiócitos com produto fracamente “sudanófilo” em seu interior. Eram, porém, excepcionais. Muitas das células histiocitárias tinham dois ou mais núcleos, sempre recalcados para a periferia celular (Fig. n.º 4, B e C). A coloração para evidenciar mielina corou também, intensamente, os grânulos intercelulares. As características morfológicas e citoquímicas permitiram identificá-los como elementos epitelióides da chamada “doença de Krabbe” (11). Alguns eram bastante volumosos, as chamadas células globóides. No tecido nervoso próximo aos vasos, notava-se grande mobilização microglial. Os elementos globóides e epitelióides pareciam derivar dos histiocitos perivascularares. Foram vistas todas as transições possíveis entre os elementos epitelióides e os globóides, os quais quase sempre estão contidos nos espaços perivascularares pela rede de fibras reticulares adventíciais, que se mostra-

Fig. 3 — A: Grupos de células globóides e epitelióides cercadas por proliferação de gliofibrilas.

Col.: Hematoxilina fosfotungstíca de MALLORY. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

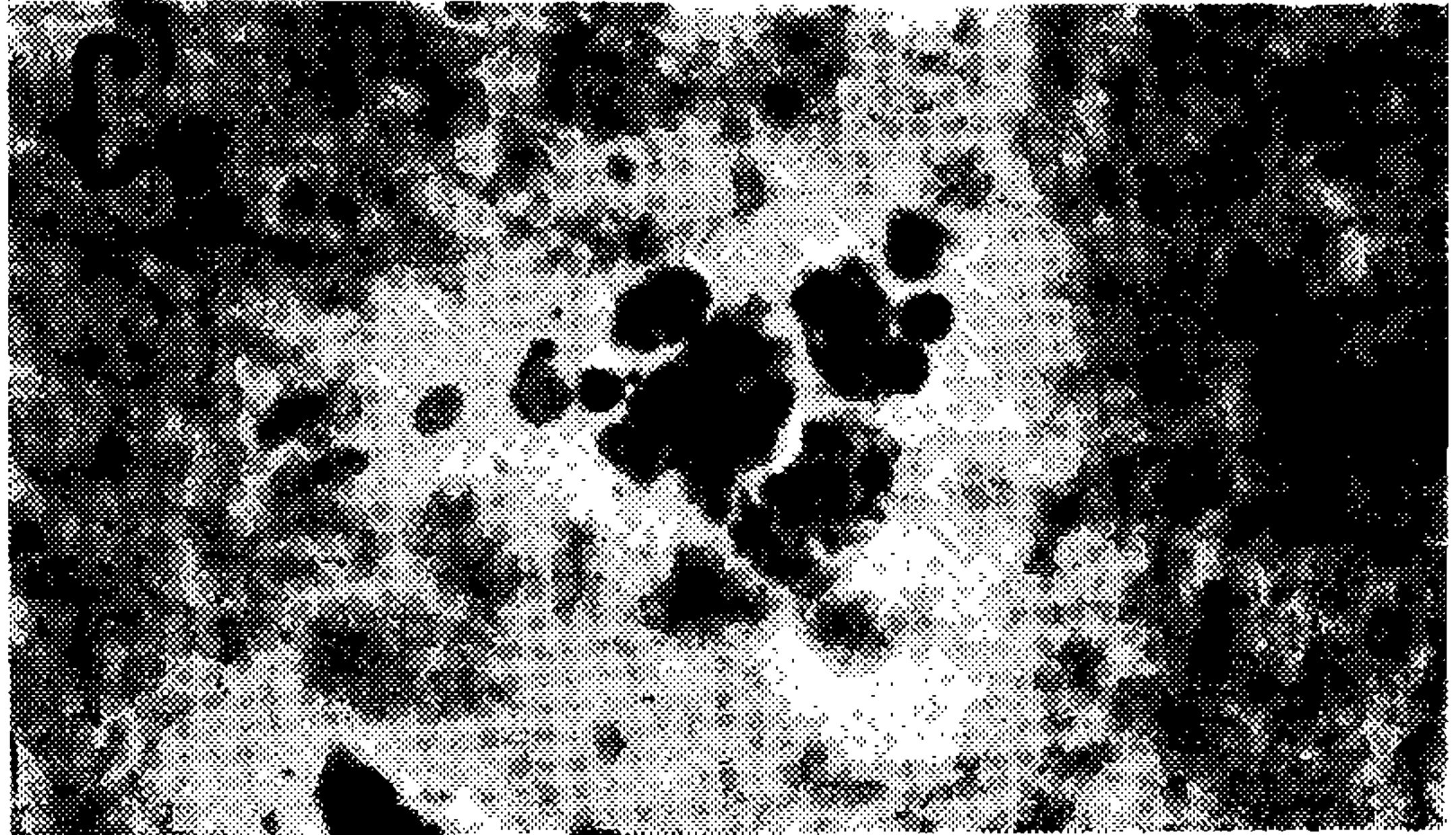
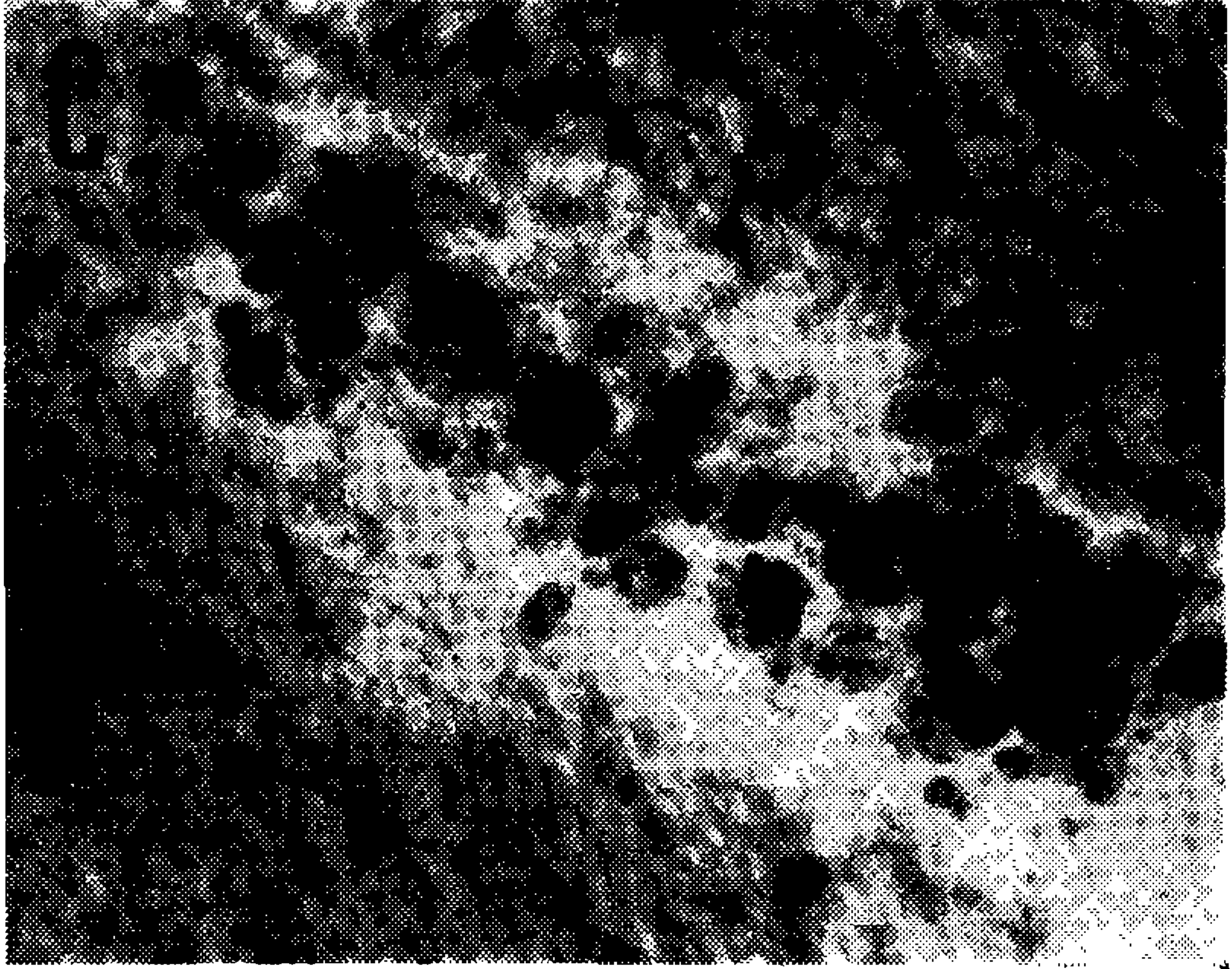
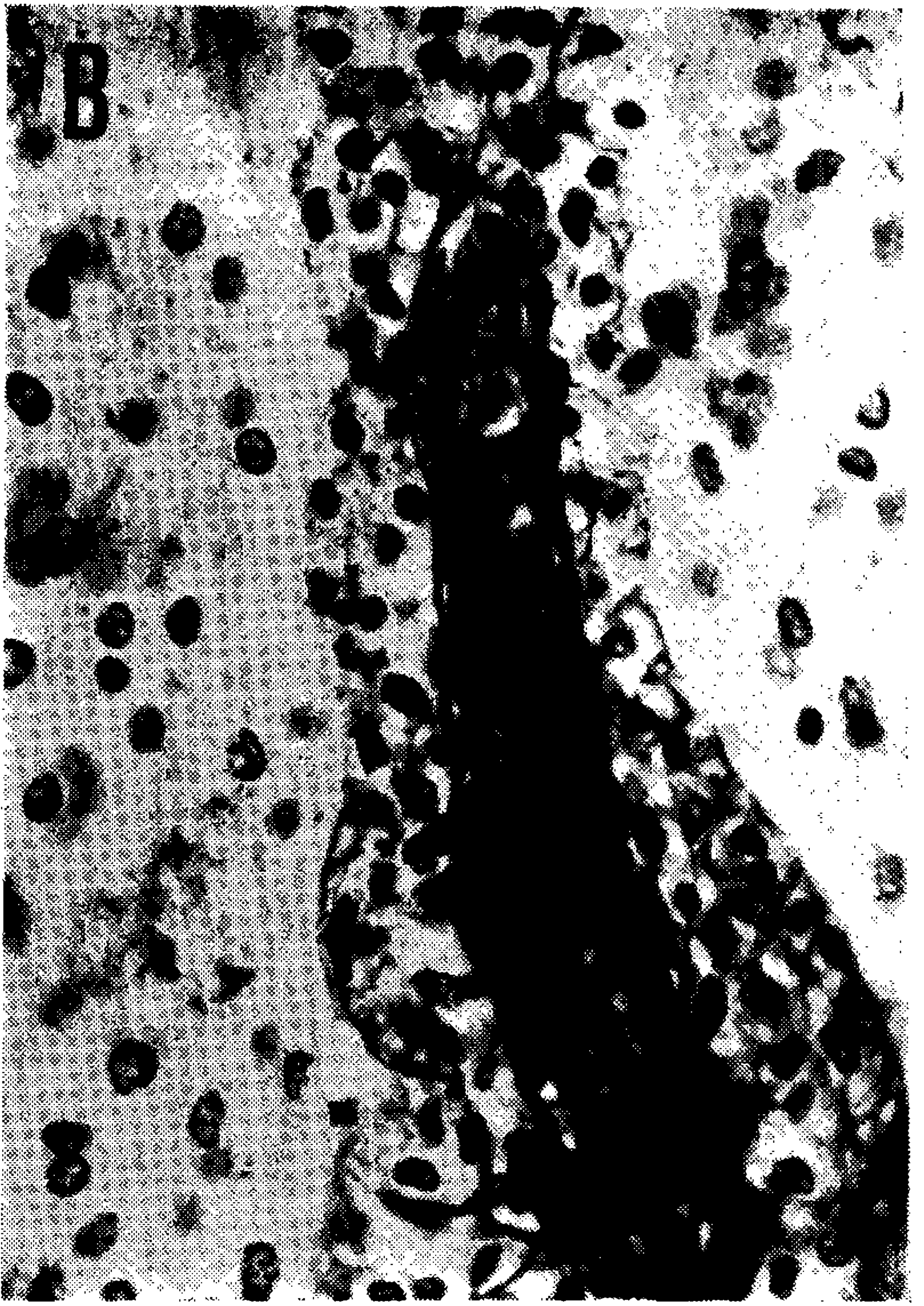
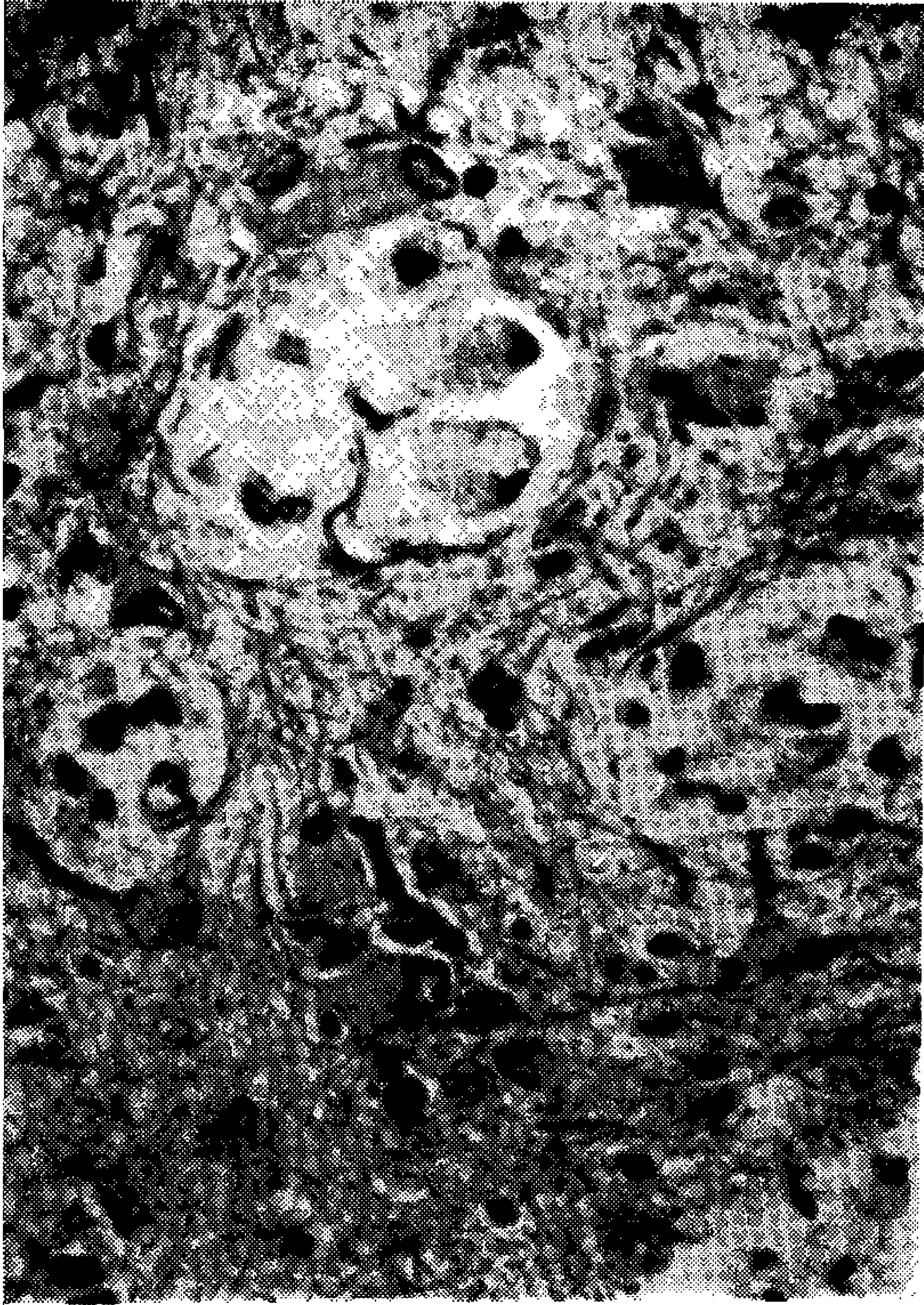
B: Células globóides e epitelióides concentradas no espaço perivascular. Observar a proliferação das fibras reticulares adventíciais, em cujas malhas prendem-se os elementos celulares.

Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

C e C': Coloração das granulações lipídicas de alguns grupamentos de células globóides e epitelióides em pardo-escuro pelo Sudan B. Col.: Sudan B. Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

D: Pormenor, em grande aumento, das células epitelióides e globóides presas nas malhas das fibras reticulares adventíciais das paredes vasculares.

Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.



va bastante hipertrofiada (Fig. n.º 3, B e D). As colorações para revelar gliofibrilas mostraram que os conjuntos de células globóides e epitelióides, que não se encontravam nos espaços perivasculares, e sim em pleno parênquima nervoso, estavam cercadas por uma verdadeira capa de fibras gliais (Figs. n.ºs 3A, 4A e 5, A e B), produzidas pelos elementos astrocitários próximos, que se mostravam hipertrofiados e em franca hiperplasia. Nas zonas de desorganização tissular máxima foram vistas formações globóides, de tamanhos vários, histoquimicamente idênticas às encontradas nas células histiocitárias perivasculares, nos interstícios das paredes vasculares, aparentemente atravessando-as, e em plena luz do vaso (Fig. n.º 6). Chamava a atenção, também, a extensa gliose subependimária.

b) **Núcleos da base:** Os aspectos histológicos encontrados, eram iguais aos descritos em relação ao córtice cerebral.

c) **Mesencéfalo:** O exame do mesencéfalo mostrou hiperplasia e hipertrofia astrocitária com a presença, nos espaços perivasculares, de infiltração linfocitária. A hiperplasia da glia astrocitária era pronunciada, vendo-se muitas vezes astrocitos com núcleos volumosos ou binucleados. As células globóides e epitelióides foram vistas raramente. Desmielinização das vias piramidais.

d) **Ponte:** Aspecto semelhante ao descrito para o mesencéfalo. Desmielinização das vias piramidais.

e) **Bulbo raquiano:** Tal como no mesencéfalo e na ponte, observava-se hipertrofia e hiperplasia da astrógia. Os núcleos bulbares apresentavam-se

muitas vezes envolvidos por gliose muito concentrada. Infiltração microglial difusa. Alguns neurônios vacuolizados, principalmente os do assoalho do IV ventrículo e os das olivas bulbares. Desmielinização das vias piramidais.

f) **Cerebelo:** Leptomeninges ligeiramente espessadas e com os vasos sanguíneos congestos. Camada molecular com discreta gliose. Camada das células de **Purkinge** apresentando extensas áreas de rarefação. Os grânulos mostravam-se atróficos. Na substância branca cerebelar proliferação da astrógia. Vasos sanguíneos congestionados. Não foram vistos infiltrados perivasculares. Núcleos denteados cerebelares com intenso processo de gliose, tendo suas células nervosas desaparecido em sua maior parte. As remanescentes mostravam-se com sinais de "lesão celular crônica". Mielina pouco alterada.

g) **Medula espinhal:** Cortes histológicos realizados em segmentos cervicais, dorsais, lombares e sacros mostraram substância cinzenta medular com discreta gliose difusa. As células nervosas motoras das pontas anteriores não se apresentavam alteradas. Nas regiões correspondentes às vias piramidais cruzadas observava-se desmielinização destas vias, com intensa gliose.

h) **Cavidade tóraco-abdominal:** Sem anormalidades dignas de registro.

Topografia das lesões: A distribuição topográfica das lesões deste caso, fazia-se esquematicamente da seguinte maneira (Figs. n.ºs 7 e 8):

a) **Córtice cerebral:** Extensas áreas de desmielinização na substância branca cerebral, com células glo-

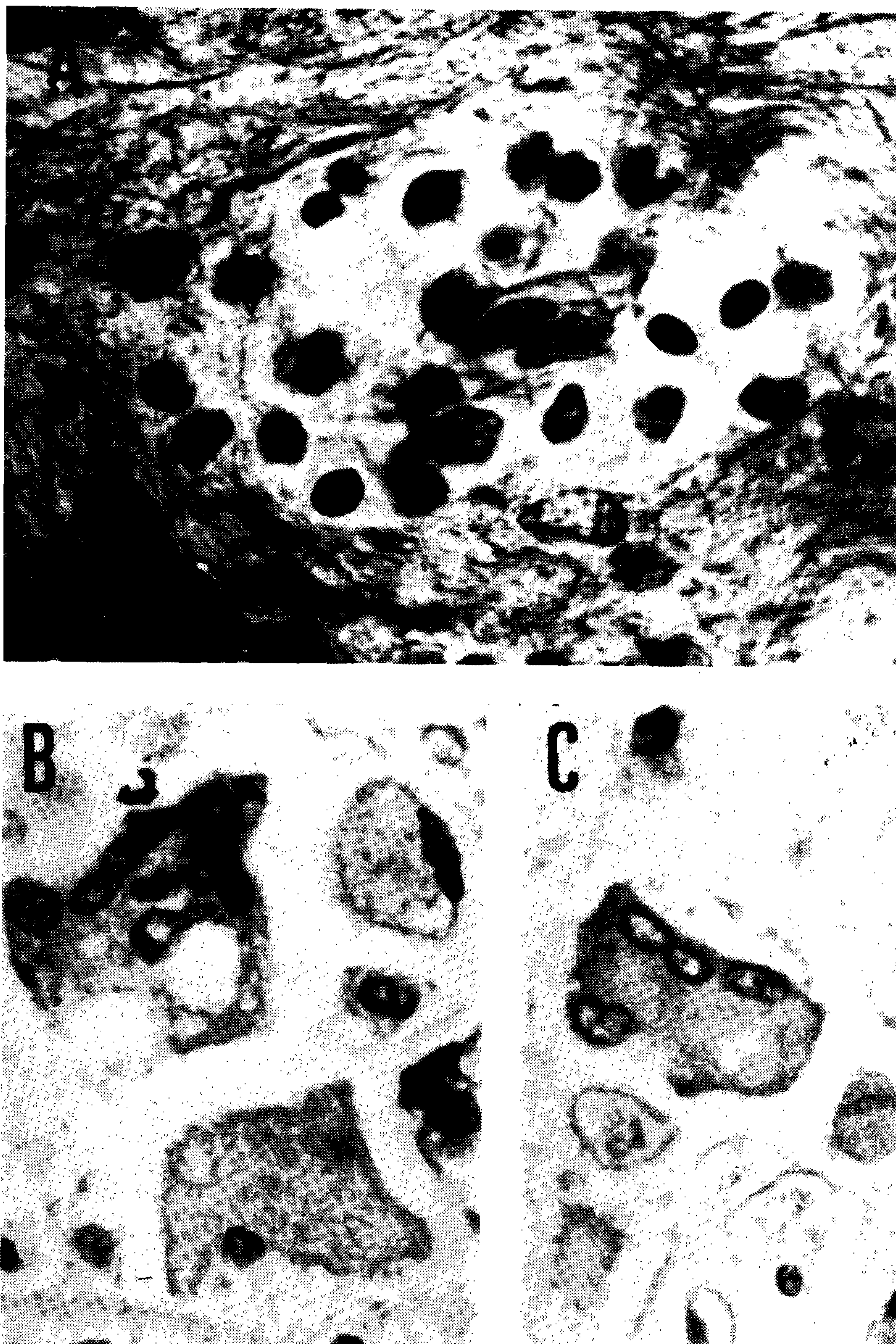
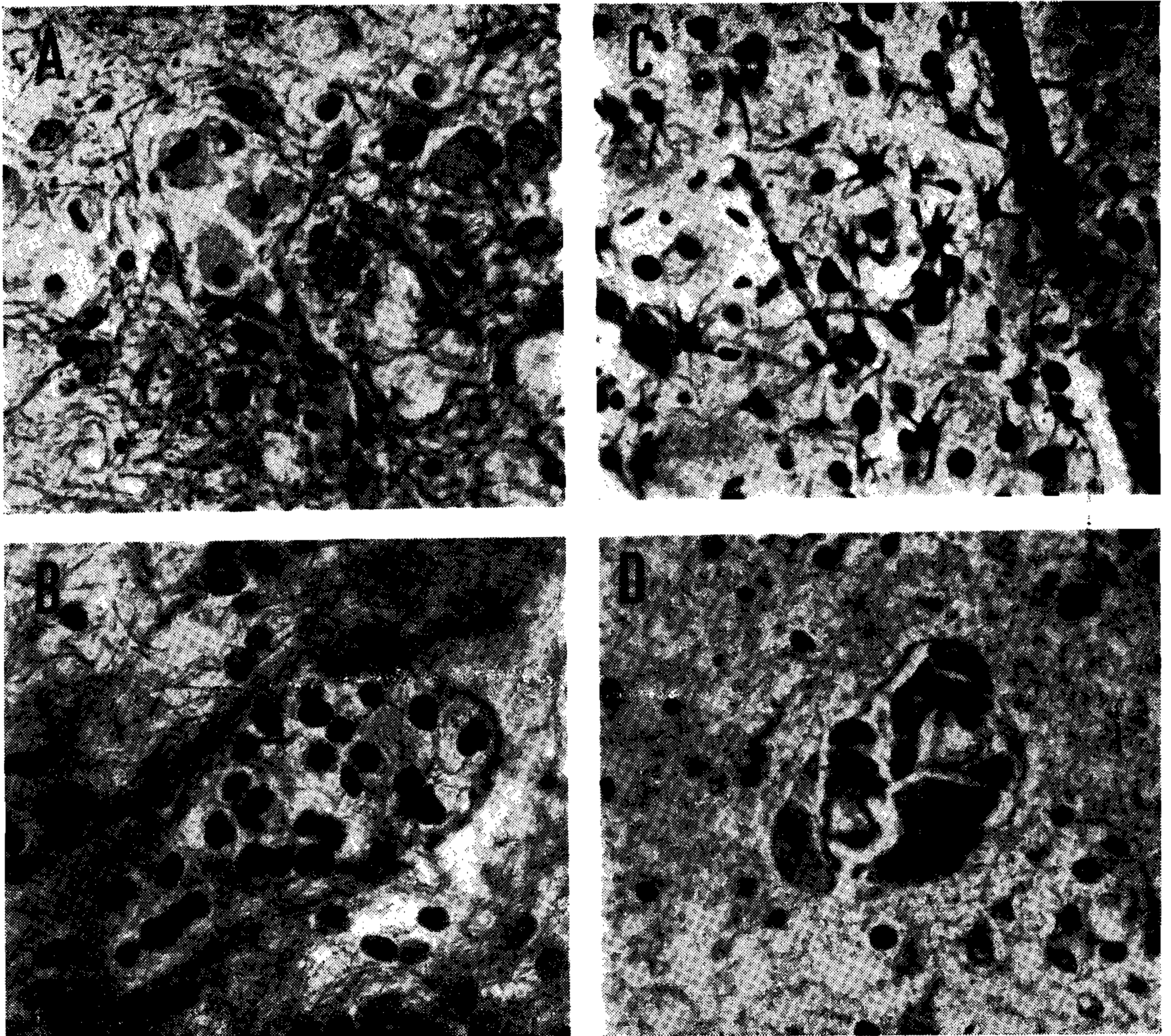


Fig. 4 — A: Grupo de células globóides e epitelióides cercadas por proliferação gliofibrilar.

Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA.
Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.

B e C: Células globóides polinucleadas. Observar o citoplasma finamente vacuolizado e com granulações PAS positivas.

Col.: PAS. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.



- Fig. 5 — A: Campo microscópico mostrando um grupo de células epitelióides, vendo-se grande proliferação de fibras gliais.
Col.: Hematoxilina fosfotungstica de MALLORY. Corte em parafina com 5 micra. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.
- B: Grupo de células epitelióides, vendo-se o seu citoplasma finamente vacuolizado, cercadas por feixes de fibrilas gliais.
Col.: Impregnação argêntica pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.
- C: Gliose anisomórfica da substância branca, em zonas afastadas da infiltração pelos elementos globóides e epitelióides.
Col.: Impregnação argêntica pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelação com 25 micra. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.
- D: Grupo de células globóides e epitelióides, algumas polinucleadas.
Col.: Hematoxilina-eosina. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

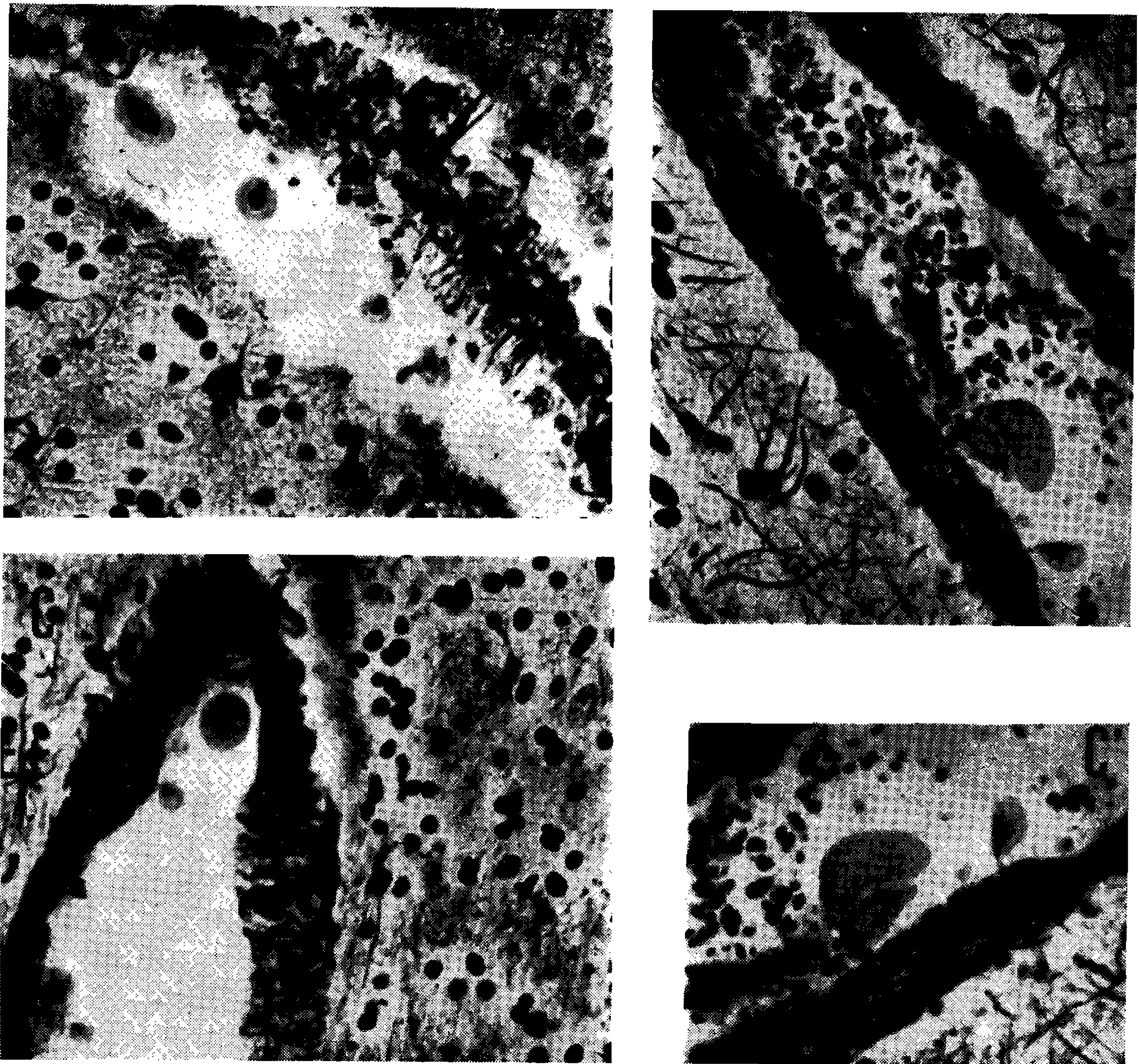


Fig. 6 — A: Campo microscópico mostrando algumas gotas de substância lipóide, com porção central mais densa, no espaço perivascular (coloração róseo-claro na preparação original).

Col.: Sudan IV e carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelação. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

B e C: Dois campos microscópicos mostrando gotas idênticas, no interior de vasos sanguíneos.

Col.: Sudan IV, carbonato de prata de RIO HORTEGA. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. O campo assinalado na fotomicrografia B aparece visto com maior ampliação na fotografia C'.

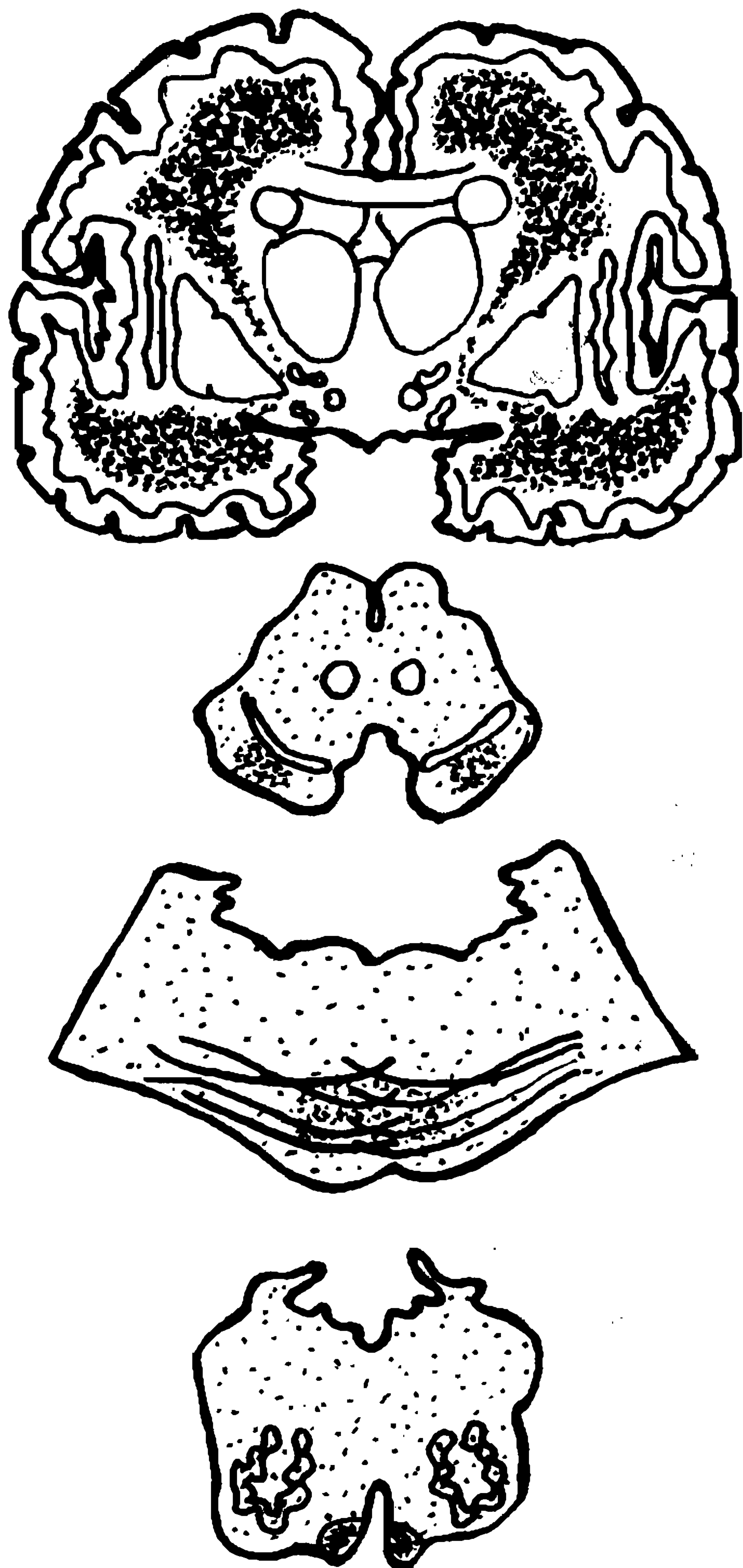


Fig. 7 — Distribuição das lesões no encéfalo. Processo desmielinizante difuso da substância branca.

bóides e epitelíoides e grande gliose reacional.

b) **Núcleos da base:** Gliose difusa com áreas de desmielinização.

c) **Mesencéfalo:** Gliose difusa. Desmielinização da via piramidal.

d) **Ponte:** Gliose difusa. Desmielinização da via piramidal.

e) **Bulbo raquiano:** Gliose difusa. Vacuolização dos neurônios das olivas. Desmielinização das pirâmides.

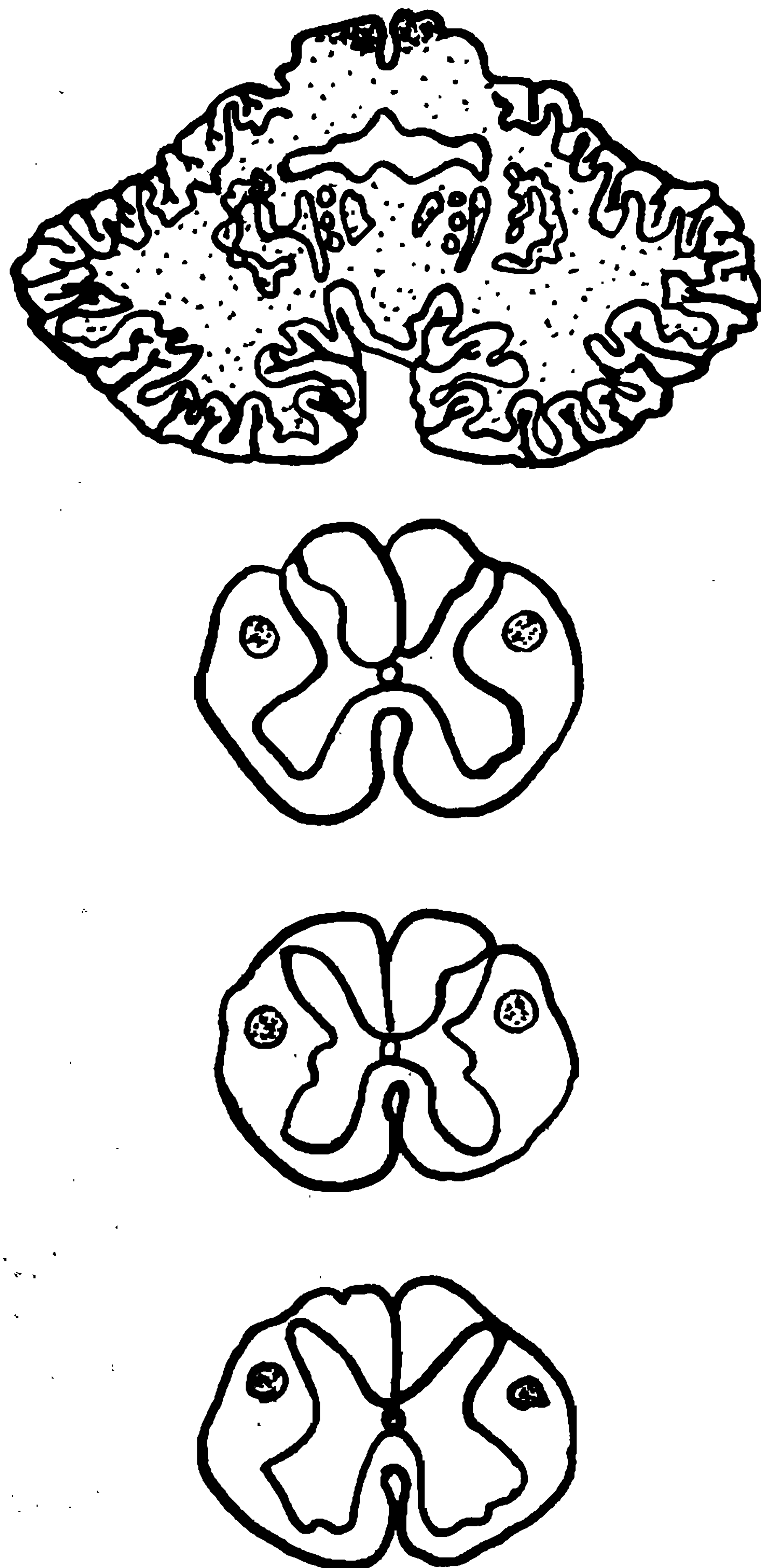


Fig. 8 — Distribuição das lesões no cerebelo e medula espinhal. A desmielinização da substância branca cerebelar era discreta. Na medula, apenas as vias piramidais mostravam-se comprometidas.

f) **Cerebelo:** Gliose da substância branca e dos núcleos denteados.

g) **Medula espinhal:** Gliose discreta da substância cinzenta. Desmielinização das vias piramidais.

Diagnóstico anátomo-patológico: Leucodistrofia do tipo **Krabbe** (doença de **Krabbe**).

Correlação anátomo-clínica: A disseminação das lesões encontradas no exame histopatológico, explica perfei-

tamente o quadro apresentado pela paciente. Clinicamente era impossível fazer-se a suspeita diagnóstica de “doença de **Krabbe**”, pois o quadro clínico muito se assemelhava ao da panencefalite subaguda esclerosante (SSPE), diagnóstico que prevaleceu durante toda a internação da paciente.

DISCUSSÃO DIAGNÓSTICA

Constitui a “doença de **Krabbe**” uma forma de leucodistrofia que, por suas características muito especiais, desperta grande interesse entre os neuropatologistas. Realmente, o processo de desmielinização, praticamente de toda a substância branca encefálica, associado à presença das células globóides e epitelióides polinucleadas, conferem a esta leucodistrofia um caráter único.

A substância contida nas células globóides são cerebrosídeos e cerasina, em associação com pequenas quantidades de outros glicolipídios e, em alguns casos, esfingomielina (4).

A origem dos glicolipídios ainda não foi determinada. Sabe-se que a substância branca normal possui certa quantidade de cerebrosídeos (80 a 95 mg/g). São estes cerebrosídeos normais, encontrados na mielina, os responsáveis pela presença, em alguns casos, de leucodistrofias do tipo “sudánófilo”, de algumas células polinucleadas, pois como se sabe, os cerebrosídeos têm a propriedade de provocar o aparecimento, no parênquima nervoso, de células do tipo globóide polinucleadas. Todavia, nestes casos, o encontro de tais células é ocasional, diferindo radicalmente do quadro da “doença de **Krabbe**”, em que estas cé-

lulas são abundantes, predominando no quadro histopatológico.

Pensa-se que na “doença de **Krabbe**” as células epitelióides e globóides, que são específicas desta doença no quadro das leucodistrofias, contenham em seu interior, cerebrosídeos resultantes não somente da degradação mielínica, como também cerebrosídeos alterados, anormais, que por defeito metabólico não chegaram a se incorporar à mielina. Em alguns casos foi verificado bioquimicamente uma considerável redução nas quantidades de fosfolipídios e de colesterol na substância branca (4). Em recente estudo bioquímico, afirma **Austin** (4) que é constante uma redução absoluta dos cerebrosídeos residuais em extratos lipídicos purificados de substância branca. Contudo, todos apresentam um aumento nas proporções relativas de cerebrosídeos e sulfatídios, revelável tanto por técnicas colorimétricas como cromatográficas. Por exemplo, enquanto que nos controles normais de substância branca de criança existiam 3 vezes mais cerebrosídeos que sulfatídios, na “doença de **Krabbe**” esta relação ia de 5 a 10 vezes.

É interessante assinalar que nesta doença, o sistema nervoso periférico é poupado. Não tem sido relatada a presença, em nervos, das células globóides características. Da mesma maneira a ocorrência destas células, em outras vísceras, fora do sistema nervoso central, é negada pela imensa maioria dos Autores. Há apenas uma referência do encontro, em caso de “doença de **Krabbe**”, de células polinucleadas nos pulmões, baço e gânglios linfáticos (3, 10). Todavia, parece que em um dos casos, se tratava de células do tipo corpo estranho, encontradas em um

pulmão com processo broncopneumônico terminal, e não elementos globóides do tipo **Krabbe**.

Deve-se recordar que em um caso de “doença de **Krabbe**” verificou-se no sedimento urinário a presença de algumas células descamativas contendo em seu citoplasma um material que se corava em azul-acinzentado pelo método do azul de toluidina ⁽²⁾. Esta substância era suficientemente abundante para fazer hérnia através da membrana citoplasmática. Em outros 3 casos desta enfermidade as células descamativas do sedimento urinário apresentavam granulações muito finas azul-acinzentadas, quando coradas pela toluidina ⁽³⁾, porém sem nenhuma substância “herniando” através da membrana celular. O significado da presença destas células ainda está para ser esclarecido. Quanto a nós, não constatamos nenhuma alteração renal, embora tenhamos visto no cérebro, claramente, a passagem de material anormal (cerebrosídios) através das paredes vasculares (Fig. n.º 6). O material concentrado no interior das células histiocitárias perivasculares era visto entre os elementos histológicos constitutivos das paredes vasculares e também em plena luz do vaso, aparentemente já livres de seu envoltório celular. É possível que, levados pela corrente circulatória, venham a ser encontrados nos glomérulos ou túbulos renais.

Até o ano de 1967, de acordo com a revisão feita por **Pratt** ⁽¹³⁾ existiam descritos, cerca de quarenta casos de “doença de **Krabbe**”. No estudo de casos semelhantes devem ser eliminados aqueles como os de **Ferraro** ⁽⁸⁾ em que foram vistas células polinucleadas, porém, contendo substâncias “su-

danófilas” em seu interior. Na “doença de **Krabbe**” é imprescindível caracterizar-se histoquimicamente os “lipóides” contidos nas células globóides como substâncias que não se dissolvem pelos solventes habituais para gorduras, que se coram pelo método do P.A.S., e que em presença dos Sudans IV e B comportam-se de maneira diferente das gorduras neutras, isto é, coram-se em alaranjado ou róseo pelo Sudan IV e em pardo claro, ou escuro, pelo Sudan B.

Qual a origem das células globóides e epitelióides? **Krabbe** ⁽¹¹⁾ interpretou-as como sendo derivadas da astrógliã. Hoje tem-se como certo serem elas derivadas da micrógliã e dos histiócitos perivasculares. Estas células, quando em presença de cerebrosídios resultantes da degradação mielínica, ou de cerebrosídios anormais, ainda não incorporados à mielina por defeito metabólico, alteram-se ao fagocitar o material anômalo transformando-se nos elementos globóides e epitelióides. Em muitos casos de “doença de **Krabbe**” ⁽¹¹⁾ a mobilização microglial parece muito evidente ⁽¹²⁾. Em nosso caso vimos, nas zonas de desmielinização recente, grande infiltração do tecido por elementos microgliais mobilizados. Os histiócitos perivasculares mostravam acentuada argentofilia, o que também se observava em muitos elementos globóides e epitelióides menores, sugerindo uma relação íntima entre estes tipos celulares.

Diezel ⁽⁷⁾ em um estudo comparativo de 3 casos de “doença de **Krabbe**” e um caso de doença de **Gaucher** mostrou que havia dissemelhanças profundas entre as duas doenças, atribuindo uma origem microglial, mesen-

química perivascular e também astrogliosa aos elementos globóides característicos da enfermidade.

A “doença de **Krabbe**” é uma leucodistrofia resultante de um metabolismo anormal da mielina no qual, devido à deficiência de uma enzima especial (galactocerebrosidase), resultam cerebrosídios (galactocerebrosídios) fagocitados pelas células histiocitárias perivasculares. Trata-se de doença de caráter nitidamente familiar. O caso que observamos, aparentemente, não foi o único, pois na história familiar da paciente existem referências a um irmão com a mesma doença surgida, segundo relato dos pais, no decurso de uma virose (sarampo), o que provavelmente foi uma associação ocasional. Os outros 4 irmãos, falecidos na infância de causas várias, também possivelmente não eram normais, pois é estranho que todos tenham morrido na infância em consequência de quedas ou complicações intestinais.

RESUMÉ

Maladie de **Krabbe**

Présentation d'un cas de “maladie de **Krabbe**” (leucodistrophie de cellules globoides). Il s'agissait d'une enfant de 3 ans. Sa maladie a commencé à l'âge de deux ans et demi avec apa-

thie, irritabilité et difficulté progressive de parler. À son entrée à l'hôpital, elle était tétraplégique, avec “genun recurvatum”. Membres inférieurs en extension. Amaurose Réflexes profonds vifs. Cachéxie. Mort quelques mois après.

L'examen anatomo-pathologique a montré une démyélinisation complète de la substance blanche cérébrale, avec conservation des fibres souscorticales (fibres “en U”). Dilatation uniforme et globale du système ventriculaire. Atrophie corticale. Microscopiquement on a vérifié la présence de groupements cellulaires spéciaux, constitués par cellules arrondies, volumineuses fréquemment polynuclées, forment des groupements épars ou concentrés dans les espaces perivasculaires. Présence, dans le cytoplasme, de granulations P.A.S. positives, insolubles dans les solvants des graisses et se colorant par le Sudan IV et B. Cette substance P.A.S. positive a été aussi rencontrée dans les interstices du tissu, dans les espaces perivasculaires (dans les histiocytes e en dehors d'eux) et à l'intérieur des vases sanguins.

L'histoire familiale de la malade a montré l'existence d'un frère, mort avec un quadre pareil, presque en même âge. Quatre frères, morts d'autres maladies, en bas âges, n'étaient peut-être pas normaux.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — AUSTIN, J. H., 1961. Experimental “Globoid Bodies” in white matter and chemical analysis in Krabbe's disease. *J. Neuropath. & Exp. Neurol.* 20: 284-285.
- 2 — AUSTIN, J. H., 1963. *In Recent Advances in Degenerative Diseases of the C.N.S. in Infants and Children.* Report of the 42º Ross Confe-

rence on Pediatric Research, G. M. Owen (Ed) Ross Lab. Columbus, pg. 60.

- 3 — AUSTIN, J., 1968. *Trans Am. Neurol. Ass.* In “Globoid (Krabbe) leukodistrophy”, in “*Pathology of the Nervous System*”, Vol. 1, p. 848, Jeff Minckler, Ed., McGraw Hill Book Company, New York.

- 4 — AUSTIN, J. H., 1968. Globoid (Krabbe) Leukodystrophy. In *"Pathology of the Nervous System"*, Vol. 1, pp. 843-858, Jeff Minckler, Ed., McGraw-Hill Book Company, New York.
- 5 — BULLARD, W. N. & SOUTHARD, E. E., 1906. Difuse gliosis of the cerebral white matter in a child. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 33: 188-193.
- 6 — COLLIER, J. & GREENFIELD, J. G., 1924. The encephalitis periaxialis of Schilder. A clinical and pathological study, with an account of two cases, one of which was diagnosed during life. *Brain* 47: 489-519.
- 7 — DIEZEL, P. B., 1955. Histochemische Untersuchungen an den Globoidzellen der familiären infantilen diffusen Sklerose vom Typus Krabbe. *Virchow's Arch. f. Path. Anat. und Physiol.* 327, 2; 206-228.
- 8 — FERRARO, A., 1927. Familiar form of encephalitis periaxialis difusa. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 66:329-354.
- 9 — GREENFIELD, J. G., 1958. Demyelinating Diseases. In *"Neuropathology"*, J. G. Greenfield et cols. pg. 463, Edward Arnold (Ed.) Ltd.
- 10 — HAGGER, H. & OEHLERT, W., 1968. *Med. & Hyg.* (Geneve) 16: 84, 1958. In AUSTIN, J. "Globoid (Krabbe) leukodystrophy", in *Pathology of the Nervous System*, Jeff Minckler, Ed., McGraw-Hill Book, New York.
- 11 — KRABBE, N., 1916. A new familial, infantile form of diffuse brainsclerosis. *Brain* 39; 74-114.
- 12 — PFEIFFER, J., 1957. Zur formalen Genese der Globoidzellen bei der diffusen Sklerose vom Typus Krabbe. *Arch. Psychiat. Nervenk.* 195:445-465.
- 13 — PRATT, R.T.C., 1967. The Genetic of Neurological Disorders. p. 23. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford University Press.