

ESTADO ATUAL DO GARGULISMO

ANTONIO B. LEFÈVRE *

FERNANDO T. MENDES **

MARIA I. VALENTE ***

Uma revisão do estado atual dos conhecimentos sôbre o gargulismo esbarra de início com um obstáculo de difícil transposição. Nos últimos anos tem-se acumulado um número muito grande de trabalhos, visando não sômente a caracterização bioquímica da substância acumulada nas células nervosas, de sustentação ou viscerais, como também estudos hematológicos em que se procura analisar as alterações ocorridas nos leucócitos. Pode-se ter uma idéia da importância desta orientação moderna lembrando que em trabalho recente, como o de Campbell e Fried⁵, o gargulismo é definido como “uma aberração hereditária do metabolismo dos mucopolissacarídeos no homem”. A bibliografia tem-se acumulado de maneira notável nos últimos anos; o trabalho de Diezel⁷ sôbre as lipidoses do sistema nervoso central contém 260 referências das quais bem mais de metade publicadas depois de 1950. Como consequência da focalização dos aspectos bioquímicos e hematológicos, deve-se pôr em dúvida um número substancialmente grande de casos referidos na literatura anterior a esta fase bioquímica, pois os diagnósticos foram baseados principalmente em dados clínicos, muito influenciados pelo aspecto “característico” dos pacientes. Hoje podemos afirmar que êste “característico” do aspecto dos pacientes de gargulismo deixa muito a desejar, pois há possibilidade de se confundir com outras afecções, principalmente com o cretinismo, ou com outros tipos de lipidoses.

Notemos que o gargulismo vem sendo habitualmente descrito como caracterizado por um conjunto de sintomas e sinais dentre os quais se destacam a deficiência mental, nanismo e deformidade dos membros que conferem um aspecto grotesco aos pacientes, cifose e alterações das vértebras lombares, hepatosplenomegalia, abdome protruso e hérnia umbilical, opaci-

Trabalho da Clínica Neurológica e da Secção de Hematologia do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Docente-Livre de Neurologia; ** Chefe da Secção de Hematologia; *** Médico assistente de Clínica Neurológica.

dade corneana, enrijecimento das massas musculares que são descritas por alguns como de consistência lenhosa. Muitos pacientes apresentam problemas nutritivos, anemia hipocrômica e obstipação intestinal muito rebelde. A evolução psicomotora se faz com grande lentidão; raramente os pacientes chegam a falar e, quando o fazem, emitem sons roucos e mal articulados. A moléstia é familiar conforme demonstrou a revisão de 470 casos estudados geneticamente, em 1959, por Heinz (citado por Diezel⁷), na qual foi possível registrar 60 casos com êste caráter. Tem sido também chamada a atenção para uma forma sex-linked, afetando apenas os indivíduos de sexo masculino, sendo de notar que êstes casos são de evolução mais benigna, com opacidade de córnea e com pequeno retardo psicomotor. Numerosas observações de casos "atípicos" ou "frustrados" têm sido publicadas; a revisão de Heinx anotou 527 casos até 1959. Alguns dos sinais clínicos têm sido especialmente considerados; é o caso, por exemplo, da opacidade da córnea, que foi posta em destaque no relatório apresentado por Franceschetti e col.⁹ no XIX Congresso Internacional de Oto-Neuro-Oftalmologia (São Paulo, 1954). Acontece que entre os casos frustrados devem ter sido incluídos seguramente muitos que não merecem mais o diagnóstico de gargulismo; nós mesmos tivemos ocasião de apresentar no Congresso acima referido um caso em que o diagnóstico de gargulismo parecia seguro e no qual a necropsia mostrou haver aplasia da tireóide. Acreditamos que bastante se progrediu desde os relatórios apresentados no Congresso de São Paulo por Franceschetti e col. e por Diogo Furtado¹⁰.

Vamos procurar resumir os principais dados que podem auxiliar no diagnóstico do gargulismo. Por meio de técnicas químicas e histoquímicas tem sido analisada a substância depositada nas células nervosas bem como no tecido conjuntivo, no fígado, no baço, nos rins e em outros órgãos, tendo sido estabelecido que nas células nervosas há depósito de gangliosídeos. Lembremos que nas lipídoses encontra-se depósitos de esfingolípídeos que podem ser de três tipos — gangliosídeos, esfingomielina e cerebrosídeos — tendo de comum um ácido graxo ligado à esfingosina por um radical amídico. Os esfingolípídeos distinguem-se uns dos outros pela presença de ácido colino-fosfórico para as esfingomielinas, de hexose para os cerebrosídeos e de complexo de hidratos de carbono com elevado peso molecular e ácido neuramínico para os gangliosídeos. Os ácidos graxos predominantemente C18 são encontráveis nas esfingomielinas e gangliosídeos, ao passo que os predominantemente C24 caracterizam os cerebrosídeos. Os gangliosídeos são encontrados na substância cinzenta e os outros dois na branca. Desde 1942 Jersis¹¹ assinalou aumento de gangliosídeos nas células nervosas nos casos de gargulismo, o que foi confirmado por outros autores. Foi verificado também que tanto as células viscerais como conjuntivas apresentam, no gargulismo, depósito de mucopolissacarídeos que, eletroforética e cromatograficamente, correspondem ao ácido condroitinsulfúrico, substância encontrada também em fibrócitos possivelmente relacionados com a formação de substância fibrosa intercelular. No cérebro dos pacientes com gargulismo, além dos gangliosídeos encontrados nas células nervosas, existe acúmulo de mucopolissacarídeos nas células adventíciais, de maneira que no espaço perivasculoso pode ser encontrada proliferação de fibras conjuntivas ou colágenas. Uzzman (citado por Diezel⁷), analisando o material colhido em 4 casos de gargulismo (em 2 casos material obtido no baço mediante biópsia e em 2 outros obtido no baço e no fígado após necropsia), encontrou duas substâncias de depósito: um polissacarídeo composto de glicose, galactose, hexosamina e sulfatos que, ao azul de toluidina, apresentava metacromasia e um glicolípido contendo ácidos graxos, esfingosina, ácido neuramínico, ácido hexurônico, hexosamina, glicose e galactose.

Parece ser certo que a substância de depósito não é exatamente a mesma nas várias vísceras, e esta verificação é importante para se compreender o conceito patogênico moderno tanto do gargulismo como de outras lipidoses. A deposição anormal de substâncias decorre de distúrbio enzimático de natureza congênita e a variação da composição química da substância depositada nas células das várias vísceras está relacionada com o metabolismo celular específico. No gargulismo o distúrbio enzimático não está apenas exercendo seu efeito no esfingolípideo mas também no polissacarídeo. O fato de que possa ser acumulado apenas um produto intermediário do metabolismo, decorre da interrupção de uma cadeia metabólica que era auxiliada pela enzima. Como o metabolismo das várias células, sob a ação das enzimas, tem velocidades diferentes, pode-se compreender que a substância depositada será diferente nas células nervosas, nas células do parênquima hepático ou esplênico. Kobayashi¹⁴, estudando o rim de um paciente com gargulismo, encontrou depósito de grânulos no epitélio glomerular; posteriormente estudou mais 7 casos, tendo podido demonstrar que estes grânulos eram constituídos por mucopolissacarídeo ácido similar ao condroitinsulfato. Estes grânulos são considerados como um suporte adicional para a patogenia enzimática do gargulismo, pois admite-se que eles não são depositados e sim originem-se "in situ", como manifestação da disfunção celular associada com a enzimopatia que afetaria as células epiteliais dos glomérulos. Aos corpos de Reilly e às granulações de Alder pode ser atribuída a mesma significação, pois são constituídos por um polissacarídeo complexo contendo ácido hialurônico, presumivelmente um mucopolissacarídeo ácido. A frequência e abundância dos grânulos no epitélio glomerular, levaram Kobayashi a sugerir a biópsia renal como meio auxiliar para o diagnóstico, pois é provável que os grânulos glomerulares sejam encontrados com mais frequência que os corpúsculos de Reilly nos leucócitos.

Isto exposto pode-se inquirir quais os recursos paraclínicos que podem ser utilizados atualmente para auxiliar o diagnóstico do gargulismo. Além da punção-biópsia do fígado e baço, outros exames de mais simples realização vêm sendo utilizados, principalmente visando a detecção de substâncias anormais na urina. O diagnóstico laboratorial do gargulismo ainda é incerto e cheio de dúvidas; não obstante, o raciocínio clínico deve ser baseado muito mais no resultado de exames de laboratório do que nos aspectos morfológicos.

O teste de Dorfman-Steiness que consiste na turbidimetria de urina dialisada em presença do reativo de albumina em tampão de citrato-fosfato, foi feito por Steiness²² visando comparar os resultados obtidos em casos de gargulismo com aqueles de indivíduos normais ou padecendo de afecções em que não há aumento da excreção urinária de mucopolissacarídeos; o número de casos de gargulismo era pequeno (apenas 3), mas foi possível observar que os resultados eram significativos, permitindo considerar este teste como útil para o diagnóstico. A comparação com o grupo de indivíduos normais também ofereceu resultados interessantes, principalmente no sentido de demonstrar que, nas crianças, a excreção de mucopolissacarídeos é três vezes maior que nos adultos. Um de nós (F. T. Mendes) já tem alguma experiência com relação a este teste: foi utilizado um grupo de 19 indivíduos, alguns dos quais apresentavam moléstias passíveis de confusão com gargulismo; em três casos, nos quais o diagnóstico de gargulismo foi confirmado por outros exames, a transmissão óptica era significativamente inferior (quadro 1).

<i>Caso</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>T%</i>
1	Normal	97
2	Câncer da próstata	100
3	Gestante	99
4	Normal	100
5	Insuficiência cardíaca	96
6	Insuficiência cardíaca	100
7	Normal	98
8	Normal	97
9	Normal	98
10	Normal	98
HLM	Gargulismo	59
EMG	Gargulismo	34
FV	Gargulismo	70
MDC	Hipotireoidismo	100
RRS	Hipotireoidismo	100
NA	Leucodistrofia	98
MAR	Leucodistrofia	95
WOC	Hipotireoidismo	94
JS	Hipotireoidismo	98

Quadro 1 — Resultado do teste de Dorfman-Steiness em um grupo de pacientes dos quais três portadores de gargulismo.

Os casos EMG e FV fazem parte deste trabalho; o caso HLM fez parte do trabalho de Franceschetti e col.⁹. Pode-se observar que no caso EMG (caso 4 do presente trabalho) a percentagem era muito baixa enquanto que no caso RRS, de hipotireoidismo, que incluímos neste trabalho (caso 1), havia uma transmissão de 100% embora esta menina tivesse idade aproximadamente semelhante à do caso 4 quando o teste foi executado.

Outro teste, utilizando o azul de toluidina (Berry e Spinanger, citados por Steiness²²), foi submetido a controle com um grupo de indivíduos normais mostrando-se bastante específico para o gargulismo. Teller e col.²³ estudaram quantitativamente a excreção de mucopolissacarídeo na urina de pacientes com gargulismo, tanto de tipo autossômico como sex-linked, demonstrando haver maior excreção de mucopolissacarídeos na urina dos pacientes com gargulismo. Verificação interessante destes autores, que estudaram 11 casos de gargulismo, foi a de que não havia relação entre a gravidade da moléstia e a quantidade de mucopolissacarídeos na urina de uma família de pacientes bem típica da forma sex-linked. Foi possível demons-

trar, entretanto, que os doentes apresentam uma taxa 3 vezes maior que os normais, e que os portadores, não doentes, não podem ser distinguidos dos indivíduos normais não portadores; assim sendo, o teste mostrou-se sensível e bastante específico para a detecção da doença, porém não foi capaz de revelar os portadores de gens anormais sem quadro clínico de gargulismo.

Também estão sendo feitos estudos eletroforéticos das proteínas do sangue e do líquido cefalorraqueano, porém não temos conhecimento de trabalhos que permitam avaliar, com precisão, a importância destes exames. Sande, Karcher e Lowenthal²¹, mediante eletroforese das proteínas do soro, verificaram aumento da alfa₂-globulina não apenas nas várias formas de idiotia amaurotica, moléstia de Niemann-Pick e gargulismo, como em outras com características clínicas e patogenia muito diferentes, como sejam a moléstia de Schilder e a amiotonia de Werdnig-Hoffmann. Sugerem estes autores que o aumento de alfa₂-globulina, embora seja inespecífico, é mais francamente evidente no gargulismo que nas outras doenças estudadas.

Em 1939 Alder¹ descreveu uma anomalia das granulações dos leucócitos em dois irmãos (um do sexo masculino e outro, feminino); a anomalia consistia em alteração do tamanho das granulações dos neutrófilos (prêto-avermelhada), dos eosinófilos (violeta-esverdeado) e a presença, nos linfo e monócitos, de granulações "azurrófilas" muito grandes. Nesses casos, que na ocasião nada apresentavam sob o ponto de vista clínico, desenvolveu-se posteriormente doença óssea (Alder²). Reilly¹⁹ (1941) descreveu tais anomalias em 4 de 8 pacientes com gargulismo, parecendo ter sido este o primeiro relato em que foram correlacionados o gargulismo e a anomalia de Alder. Daí os autores de língua inglesa freqüentemente usarem o nome de "Reilly granules". Reilly e Lindsay²⁰ (de 1948 a 1950) descreveram 8 casos com esta anomalia em 16 pacientes de gargulismo. A mesma associação foi descrita por Brugsch⁴, Wiedmann²⁵, Ulrich e Wiedemann²⁴ e Eichenberger⁵. É interessante notar que, de 1950 em diante, a anomalia passou a ser estudada sistematicamente de maneira a desvendarem-se formas completas e incompletas, simples e mistas. Gasser¹¹, por exemplo, descreveu um caso em que as granulações limitavam-se aos linfócitos, sendo normais os demais leucócitos.

Ulteriormente alguns autores procuraram estabelecer a incidência da anomalia dentro do quadro de gargulismo. Para Mac Kusick¹⁵ somente pequena percentagem dos pacientes apresenta alterações dos leucócitos circulantes. Griffiths e Findlay¹² não encontraram alterações nos leucócitos em dois casos, verificando, porém, a presença de numerosas células anômalas na medula óssea (células de grande tamanho contendo massas de cor púrpura escura). Mittwoch¹⁷ verificou a presença de alterações linfocitárias em 6 pacientes sem alterações granulocíticas; a anomalia era, portanto, semelhante à observada por Gasser; em 2 casos foram observados apenas vacúolos em 20 a 30% das células. Esta ocorrência é muito semelhante à verificada na idiotia amaurotica por von Bagh e Hortling³, Rayner¹⁸, Cummings⁶ e Teglbjaers e Plum (cit. por Cummings⁶) e na doença de Niemann-Pick por Cummings e Goodbody (cit. por Cummings⁶). Mitt-

woch¹⁷ afirma que se o teste do azul de toluidina fôsse sempre usado segundo seu método, grânulos corados metacromaticamente apareceriam em todos os pacientes substituindo parte dos vacúolos, uma vez que êstes se formam por remoção da substância que constitui os grânulos. O encontro de vacúolos vem contribuir para o que se conhecia de anômalo nos leucócitos nos casos de gargulismo, permitindo complementar o esquema de Marinone¹⁶. Segundo êste autor a "anomalia de granulação" (e êle só considera a de granulação, pois a vacuolização só foi descrita mais tarde) pode ser classificada em: 1) disgenesia granular global que pode ser completa quando atinge todos os granulócitos e mononucleares, ou incompleta, quando atinge parte de todos os tipos leucocitários; 2) disgenesia granular parcial que pode ser simples (só em neutrófilos ou eosinófilos ou basófilos ou mononucleares) ou mista (parcial em mais de um tipo celular). A estes itens adicionaríamos: 3) "vacuolização" nos mononucleares (no sentido de artefato provavelmente).

Parece-nos não haver dúvida que, pelo menos parte dos constituintes químicos dos grânulos anômalos, é de natureza polissacarídica (PAS e prata) com radicais ácidos (metacromasia com azul de toluidina). É importante lembrar que o teste do azul de toluidina é positivo em numerosos elementos, mesmo naqueles que em lugar de grânulos apresentam vacúolos (pela percentagem de positividade). É igualmente importante notar que os testes do PAS e da prata são positivos nos grânulos grandes, nas inclusões e nos blocos de material metacromático das células de Gasser-Buhot. Muito embora isto possa revelar um artefato, parece-nos que o denominador comum é o tamanho da partícula corável e, talvez, o grau de polimerização dos seus constituintes químicos.

CASUÍSTICA

Vamos expor os dados clínicos colhidos nas observações de 4 casos, dois dos quais seguramente de gargulismo, um em que havíamos feito êste diagnóstico há alguns anos atrás e que mudamos afastando o gargulismo e, um outro, em que ficamos na dúvida entre o diagnóstico de gargulismo e de moléstia de Niemann-Pick, optando mais para esta última.

CASO 1 — Rita RS. Esta menina, atualmente com 8 anos, vem sendo acompanhada desde os 11 meses, quando foi levada à consulta por apresentar retardo no desenvolvimento psicomotor. A história familiar era destituída de interesse e a história tanto da gestação como do parto nada ofereciam de anormal. O exame clínico mostrou déficit muito grande no desenvolvimento psicomotor, que persistiu durante todo o tempo de observação. Dos dados patológicos destacamos os seguintes: nanismo, facies grotesco, hipertelorismo, lábios grossos, macroglossia (fig. 1), cifose dorso-lombar, massas musculares de consistência aumentada, hepatomegalia. Não apresentava opacidade de córnea. Radiografias da coluna vertebral mostraram deformidade do corpo das vértebras lombares, principalmente de L₂, que apresentava protrusão em forma de gancho. A eletroforese das proteínas do sôro mostrou discreto aumento das alfa-globulinas. A prova de captação de iôdo radioativo mostrou tireóide hipocaptante com avidez pelo iôdo. Inicialmente fizemos o diagnóstico de gargulismo e hipotireoidismo. Ulteriormente revimos o caso, fazendo exame hematológico, que foi repetidamente normal, nunca sendo encontradas granulações

anormais ou vacúolos. O teste de Dorfman-Steiness foi também repetido, com uma transmissão óptica de 100%. Em vista desses achados o caso ficou com diagnóstico final de *hipotireoidismo*.

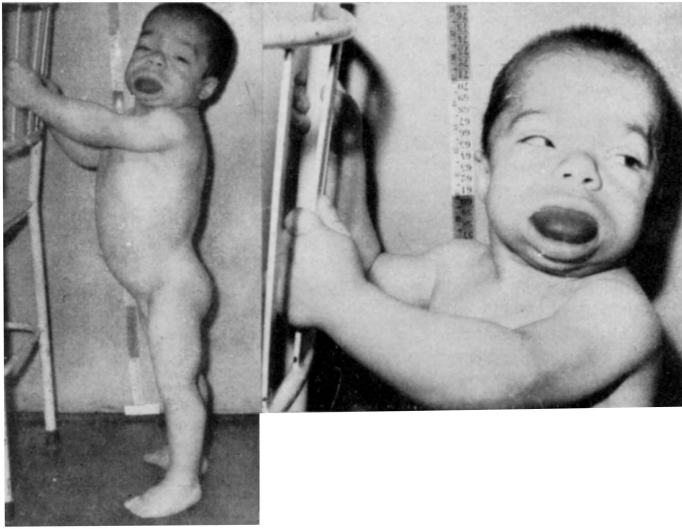


Fig. 1 — Caso 1 (RRS). Caso de hipotireoidismo confundível com gargulismo.

Caso 2 — Irineu LJ. Este menino foi acompanhado dos 6 aos 16 meses de idade, tendo falecido aos 18 meses de causa que ignoramos, pois não foi possível fazer o exame necroscópico. A criança fora levada à consulta por apresentar retardo psicomotor. Os antecedentes familiares bem como as histórias de gestação e parto nada apresentavam de anormal. O exame clínico mostrou: acentuado retardo psicomotor aliado a distrofia bastante grave, que se manifestou desde os primeiros tempos de vida; facies grotesca, com hipertelorismo, lábios grossos e macroglossia; hepatosplenomegalia e hérnia umbilical; massas musculares de consistência bastante aumentada e cifose dorso-lombar. Não tinha nanismo nem opacidade de córnea. Radiografias da coluna vertebral mostraram deformidade da porção anterior dos corpos de D_{12} , L_1 , L_2 e L_3 , com protrusão em gancho. A eletroforese das proteínas do soro mostrou diminuição discreta de albumina, acentuada diminuição de gama-globulina, aumento discreto de α_2 -globulina e aumento acentuado de beta-globulina. O teste de captação de iodo radioativo mostrou tireóide hipocaptante. Do exame hematológico deve-se destacar: eritrócitos 3.300.000 por mm^3 ; hemoglobina 5,4 g/100 ml (34%); leucócitos 36.400 por mm^3 (bastonetes 7%, segmentados 13%), eosinófilos 11%, linfócitos 65%, monócitos 4%; anisocitose, poiquilocitose, policromasia, microcitose; linfócitos atípicos; foram encontrados 8 eritroblastos policromatófilos e 2 ortocromáticos no decorrer da contagem de 100 leucócitos.

Foi feito o teste de Baker para fosfolípidos, o qual resultou positivo nas células de Buhot, diferindo nisto dos demais casos e aproximando-se do quadro encontrado na doença de Niemann-Pick. Lembremos que nesta última os linfócitos também são vacuolizados. Não foi feito o teste de Dorfman-Steiness, pois o mesmo ainda não estava sendo empregado.

O quadro hematológico era grave, com anemia acentuada, presença de eritroblastos circulantes. O quadro leucocitário foi sempre o de um processo infeccioso

mas com eosinófilos acima do normal. Qualitativamente observou-se anomalia que se caracterizava principalmente por vacuolização linfocitária; alguns linfócitos com grânulos anômalos metacromáticos e mesmo inclusões; cerca de 47% dos eosinófilos apresentavam alterações de citoplasma fundamental (restos de basofilia que comunicavam ao citoplasma a cor acinzentada) e de granulações (coloração deficiente dos grânulos eosinófilos e presença de raros grânulos metacromáticos). Além destas alterações, raros neutrófilos e basófilos apresentavam típicas granulações de Alder. Daí o caso ser classificável como de anomalia granulocitária parcial mista (com o componente de vacuolização descrito por Mittwoch em linfócitos). A medula óssea apresentava número apreciável de células histiocitárias vacuolizadas cujos caracteres muito se assemelhavam aos descritos na doença de Niemann-Pick.

Caso 3 — Francisco VJ. Este menino foi levado à consulta aos 7 anos de idade por apresentar déficit psíquico. A história familiar era destituída de interesse, não havendo casos semelhantes nos parentes próximos. O parto e a gestação tinham sido normais, porém a evolução psicomotora sempre se fez com retardo. Nasceu com macrocefalia, hérnias umbilical e inguinal. Ao exame observou-se desenvolvimento pândero-estatural praticamente dentro dos padrões da idade; havia desproporção entre o volume do crânio e o restante do corpo, com predomínio da cabeça; facies grotesca, com hipertelorismo e macroglossia; músculos endurecidos; cifose lombar discreta; discreta hepatosplenomegalia. A radiografia da coluna mostrou deformidade em gancho da parte anterior da vértebra L₅. A eletroforese das proteínas do soro mostrou aumento de alfa₂-globulina. A prova de captação do iodo radicativo mostrou tireóide hipocaptante. O teste de Dorfman-Steinss foi francamente positivo, com transmissão de 70%.

Hemograma — Eritrócitos 4.800.000 por mm³. Hemoglobina 13 g em 100 ml (81%). Hematócrito 39 ml de eritrócitos em 100 ml de sangue. Hemoglobina corpuscular média 27 microgramas. Volume corpuscular médio 81 micra cúbicos. Valor globular 0,99. Índice de saturação (índice de cor/índice de volume) 1,04. Anisocitose discreta com predominância de micrócitos. Leucócitos 12.300 por mm³. Neutrófilos 38,0% (bastonetes 6,8%, segmentados 31,2%), eosinófilos 7,2%, basófilos 0,4%, linfócitos 47,6%, monócitos 6,8%. Granulações tóxicas grosseiras pouco abundantes em poucos neutrófilos; as demais alterações constam do quadro 3.

Mielograma — Células reticulares 2,0%; hemoistioblastos 1,2%; hemocitoblastos 0,4%; mieloblastos 2,0%. Neutrófilos 44,4% (promielócitos 3,2%, mielócitos 6,0%, metamielócitos 16,8%, bastonetes 14,4%, segmentados 4,0%); eosinófilos 2,8% (promielócitos 1,2%, mielócitos 0,4%, metamielócitos 0,8%, bastonetes 0,4%); basófilos 2,0% (mielócitos 1,6%, segmentados 0,4%); linfócitos 12,4%; monócitos 1,6%; plasmócitos 2,4%. Megacariócitos 0,4%; proeritroblastos 1,2%; eritroblastos basófilos 5,6%; eritroblastos policromatófilos 20,0%; eritroblastos ortocromáticos 1,6%. Relação grânulo-eritroblástica: 1,8 para 1,0. Foi encontrada uma célula reticular vacuolizada e um elemento suspeito de ser "célula de Buhot"; não foram encontradas células com anomalia de Alder típica.

Testes citoquímicos — *Para lípidos*: sudan black B e sulfato de azul do Nilo negativos tanto nos grânulos como nos vacúolos. *Para polissacarídes*: nos elementos linfóides e monócitos os grânulos pequenos e médios forneceram resultados positivos ao PAS, enquanto que os grandes grânulos e a maioria das inclusões forneceram resultados negativos; as poucas células de Buhot observadas exibiam PAS fracamente positivo nos grânulos, sendo que o "citoplasma fundamental" também mostrava cor levemente rósea. Com o método da prata de Gomori modificado os resultados podem ser considerados idênticos aos do PAS; as células de Buhot apresentam poucos grânulos prata-positivos. O teste do azul de toluidina resultou positivo na maioria dos elementos com grânulos e inclusões; nas células de Buhot a coloração é extremamente fraca e, como o número de células encontradas (5) foi pequeno, o resultado deve ser considerado como inconcludente.

Células examinadas	Sem anomalias (%)	Grânulos metacromáticos			Inclusões metacromáticas (%)	Grânulos "vacuolizados" (%)	Vacúolos (%)	Desarranjos morfológicos (%)
		pequenos (%)	médios (%)	grandes (%)				
Neutrófilos	81	—	15	4	—	—	—	—
Eosinófilos	53	—	5	—	—	—	—	42
Linfócitos:								
pequenos	32	—	13	11	3	—	41	—
médios	18	20	12	11	—	6	33	—
grandes	70	12	13	1	—	—	4	—
Monócitos	68	12	15	5	—	—	—	—

Quadro 2 — Distribuição dos diversos tipos de alterações por tipo de célula em hemograma do paciente Irineu Lj (caso 2).

Células examinadas	Sem anomalias (%)	Grânulos metacromáticos			Inclusões metacromáticas (%)	Grânulos "vacuolizados" (%)	Vacúolos (%)
		pequenos (%)	médios (%)	grandes (%)			
Neutrófilos	100	—	—	—	—	—	—
Eosinófilos	100	—	—	—	—	—	—
Linfócitos:							
pequenos	22	21	23	3	28	—	3
médios	20	8	27	10	29	2	4
grandes	4	20	56	—	20	—	—
Monócitos	21	15	35	7	20	3	—

Quadro 3 — Distribuição dos diversos tipos de alteração por tipo de célula em hemograma do paciente Francisco VJ (caso 3).

Este caso, do ponto de vista hematológico e histoquímico, comporta-se como uma forma parcial simples, em que se observam grânulos anômalos quase que exclusivamente nos linfócitos e em raros neutrófilos. O quadro hematológico era extremamente benigno, sem anemia e sem grandes alterações quantitativas dos leucócitos e plaquetas. A medula óssea evidencia raras células de Gasser-Buhot e foi observada uma célula vacuolizada. Nada havia digno de menção nos precursores dos granulócitos. Em um primeiro exame do sangue periférico, o número de linfócitos com anomalias de granulações era pequeno; entretanto, o exame da medula óssea revelando células anômalas, aliado ao teste de Dorfman-Steiness, obrigou a uma revisão mais detalhada. O exame do sangue periférico, cerca de um mês depois, revelou a presença de numerosos linfócitos com os caracteres já mencionados. O teste de Dorfman-Steiness na urina resultou positivo (transmissão de 70%).

CASO 4 — Elisete MG. Esta paciente foi examinada pela primeira vez com 5 anos e 10 meses de idade, tendo sido acompanhada durante 11 meses; faleceu aos 6 anos e 9 meses, em conseqüência de processo broncopneumônico. O exame mostrou retardo acentuado no desenvolvimento somatopsíquico, nanismo, facies grotesco, hipertelorismo, macroglossia e opacidade de córnea, cifose dorso-lombar, endurecimento das massas musculares, hérnia umbilical e hepatosplenomegalia. O teste de captação do iodo radioativo e a eletroforese das proteínas do soro foram normais. A radiografia de coluna evidenciou deformidade na porção anterior dos corpos vertebrais dorso-lombares, mais evidentes em L₁ e L₂. O estudo citoquímico dos elementos do sangue e medula óssea, assim como o teste de Dorfman-Steiness na urina, foram positivos para gargulismo. A eletroforese do líquido cefalorraqueano mostrou discreto aumento no teor de gama-globulinas (16%).

Exame hematológico — Eritrócitos 4.000.000 por mm³. Hemoglobina 11,7 g em 100 ml (73%). Índice de côr 0,91. Leucócitos 9.600 por mm³. Neutrófilos 69% (metamielócitos 1%, bastonetes 16%, segmentados 52%), eosinófilos 1%, basófilos 1%, linfócitos 27%, monócitos 2%. Anisocitose, macrocitose, policromasia. Granulações tóxicas. Linfócitos atípicos. Foram encontradas granulações metacromáticas em neutrófilos e em linfócitos, relacionadas no quadro 4.

Este caso apresenta um tipo de anomalia granular parcial mista, que se manifesta nos neutrófilos e mononucleares. Encontramos células de Gasser-Buhot na medula óssea, geralmente com inclusões metacromáticas de grande tamanho. O baço da paciente foi estudado "in vivo", sendo encontrada a anomalia (quadro 5). Os caracteres das células histiocitárias é um tanto diferente dos da medula, pois há predomínio das células sem inclusões, mas com grânulos metacromáticos grandes, homogêneamente distribuídos.

O teste de Dorfman-Steiness foi positivo (transmissão de 34%).

COMENTARIOS GERAIS SÓBRE A CASUÍSTICA

Os quatro casos relatados foram selecionados para apresentação pelo que tem de demonstrativo no sentido de traduzir a importância dos dados fornecidos pelo laboratório químico e pela hematologia. O caso 1 (Rita RS) foi por nós durante algum tempo considerado como uma forma de gargulismo associada ao hipotireoidismo, associação esta que não é incomum, pois a temos encontrado em outros casos; entretanto, a negatividade do teste de Dorfman-Steiness e a falta de alterações das células sangüíneas, fizeram com que o diagnóstico de gargulismo fôsse afastado. Já no caso 2 (Irineu LJ), em que havia também hipotireoidismo e que nos pareceu inicialmente semelhante ao de Rita (caso 1), veio a ter seu diagnóstico pôsto em dúvida sem se poder distinguir da moléstia de Niemann-Pick, principalmente com

Células examinadas	anomalias Sem (%)	Grânulos metacromáticos			Inclúções meta-cromáticas (%)
		pequenos (%)	médios (%)	grandes (%)	
Neutrófilos	89	4	6	1	—
Eosinófilos	100	—	—	—	—
Linfócitos:					
pequenos	40	26	20	10	1
médios	51	25	21	4	—
grandes	53	20	10	17	—
Monócitos	65	10	11	5	9

Quadro 4 — Distribuição dos diversos tipos de alteração por tipo de célula em hemograma da paciente Elisete MG (caso 4).

Células examinadas	Sem anomalias (%)	Grânulos metacromáticos			Inclúções meta-cromáticas (%)	Vacúolos (%)	Grânulos grandes sem periferia corada (%)
		pequenos (%)	médios (%)	grandes (%)			
Células reticulares	21	—	—	11	5	10	53
Linfoblastos	100	—	—	—	—	—	—
Linfócitos:							
pequenos	64	3	20	8	—	1	4
médios	13	10	28	16	—	—	33
grandes	30	2	8	3	—	17	40
Mono e histiócitos	42	13	8	5	10	—	12
Plasmócitos	100	—	—	—	—	—	—
Células de Buhot	—	—	—	79	21	—	—

Quadro 5 — Distribuição dos diversos tipos de alteração por tipo de célula em esplenograma da paciente Elisete MG (caso 4).

base no achado de numerosas células histiocitárias vacuolizadas na medula óssea com caracteres que muito se assemelham aos descritos na moléstia de Niemann-Pick; ao exame hematológico encontramos anomalia caracterizada principalmente por vacuolização linfocitária, encontrando-se também linfócitos com grânulos anômalos metacromáticos. Infelizmente não pudemos fazer neste caso o teste de Dorfman-Steiness, pois o mesmo ainda não havia sido divulgado na época em que acompanhamos este paciente. Os casos 3 e 4 (Francisco VJ e Elisete MG) são dois casos típicos de gargulismo, confirmados por exames de laboratório. O caso 3 (Francisco VJ) apresentava tireóide hipocaptante, enquanto que o caso 4 (Elisete MG) não apresentava qualquer alteração tireoidiana.

RESUMO

Os autores expõem os recentes progressos no diagnóstico do gargulismo, chamando a atenção para os elementos fornecidos pela bioquímica e pela hematologia capazes de permitir confirmação do diagnóstico. A seguir apresentam quatro casos; um em que havia sido feito o diagnóstico de hipotireoidismo e gargulismo antes que os recentes métodos de diagnóstico fôssem empregados e que foram definidos depois como hipotireoidismo; um segundo caso em que não foi possível distinguir gargulismo de moléstia de Niemann-Pick (ainda não estava sendo empregado o teste de Dorfman-Steiness); dois casos típicos de gargulismo confirmados por exames de laboratório, completam a casuística. Os autores destacam o valor do estudo citoquímico do sangue e do teste de Dorfman-Steiness, sendo este último de técnica simples e de resultados bastante seguros.

SUMMARY

Gargoylism: current diagnostic tests.

The authors relate the recent advances on the diagnosis of gargoylism emphasizing the value of biochemic and hematologic tests. Four cases are presented. The first one was considered as gargoylism plus hypothyroidism before employment of the recent methods of diagnosis; afterwards however it showed to be hypothyroidism only. In the second case it was impossible to distinguish whether it was gargoylism or Nieman-Pick disease, as the Dorfman-Steiness test was not then available. The other two were actually gargoylism confirmed by laboratory tests. The authors enhance the importance of the citochemical blood analysis and the Dorfman-Steiness test.

REFERENCIAS

1. ALDER, A. — Ueber konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen der Leukozyten. Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 183:372, 1939. 2. ALDER, A. — Konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen des Leukozyten und Knochenveränderungen

- gen. Schw. Med. Wsch., 80:1095, 1950. 3. BAGH, K. von & HORTLING, H. — Blodfynd vid juvenil amaurotisk idioti. Norf. Med., 38:1072, 1948. 4. BRUGSCH, H. — Die Reillysche Granulazionsanomalie der Leukozyten bei familiar disostotischen Zwergwuchs, Typ Pfaundler-Hurler (Gargoylismus). Z. ges. inn. Med., 4:1, 1949. 5. CAMPBELL, T. N. & FRIED, M. — Urinary mucopolysaccharide excretion in the sex-linked form of the Hurler syndrome. Proc. Soc. Exp. Biol., 108:529, 1961. 6. CUMMINGS, J. N. — Abnormalities of lipid chemistry in cerebral lipidoses and demyelinating conditions. In Modern Scientific Aspects of Neurology. Ed. por J. N. Cummings. Edward Arnold, Londres, 1960. 7. DIEZEL, P. B. — Lipidoses of the central nervous system. In Modern Scientific Aspects of Neurology. Edit. por J. N. Cummings. Edward Arnold, Londres, 1960. 8. EICHENBERGER, K. — Kann die Disostosis Morquio als selbstständiges Krankleithild von Gargoylismus abgetrennt werden? Ann. Ped. (Basel), 182:107, 1954. 9. FRANCESCHETTI, A.; KLEIN, D. & BABEL, J. — Les manifestations oculaires des troubles primitifs du métabolisme des lipides. Étude clinique, génétique et anatomo-pathologique. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 13:69, 1955. 10. FURTADO, D. — Lipidoses nervosas. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 13:161, 1955. 11. GASSER, C. — Discussion de l'article d'Alder. Schw. Med. Wsch., 80:1097, 1950. 12. GRIFFITHS, S. B. & FINDLAY, M. — Gargoylism: clinical, radiological and haematological features in two siblings. Dis. of Child., 33:229, 1958. 13. JERVIS, G. A. — Familial mental deficiency akin to amaurotic idiocy and gargoylism. Arch. Neurol. & Psychiat., 47:943, 1942. 14. KOBAYASHI, N. — Acid mucopolysaccharide granules in the glomerular epithelium in gargoylism. Amer. J. Pathol., 35:591, 1959. 15. Mac KUSIK, V. A. — Heritable disorders of connective tissue: VII. The Hurler syndrome. J. chron. Dis., 3:360, 1956. 16. MARINONE, G. — Una rarità ematologica: mielose leucemica cronica in soggetto affetto da disgenesia costituzionale globale dei granuli dei leucociti (varietà Alder). Haematologica 36:783, 1952. 17. MITTWOCH, M. — Abnormal lymphocytes in gargoylism. Brit. J. Haemat., 5:365, 1959. 18. RAYNER, S. — Juvenile amaurotic idiocy in Sweden. Monografia Inst. Med. Genetics, Uppsala, 1962. 19. REILLY, W. A. — The granules in the leucocytes in gargoylism. Am. J. Dis. Child., 62:489, 1941. 20. REILLY, W. A. & LINDSAY, S. — Gargoylism (lipochondrodystrophy). Am. J. Dis. Child., 75:595, 1948. 21. SANDE, M.; KARCHER, D. & LOWENTHAL, A. — Examens électrophorétiques du sérum et du liquide céphalo-rachidien chez des patients atteints d'idiotie amaurotique du type juvenile. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 58:889, 1958. 22. STEINESS, I. — Acid mucopolysaccharide in urine in gargoylism. Pediatrics 27:112, 1961. 23. TELLER, W.; BURKE, E.; ROSEVEAR, J. & MCKENZIE, B. — Urinary excretion of acid mucopolysaccharide in normal children and patients with gargoylism. J. Lab. & Clin. Med., 59:95, 1962. 24. ULRICH, O. & WIEDEMANN, H. R. — Zur Frage der konstitutionellen Granulazionsanomalie der Leukozyten in ihrer Beziehung zu encondralen Dysostosen. Klin. Woch., 31:107, 1953. 25. WIEDEMANN, H. R. — Beiträge zur Pfaundler-Hurleschen Krankheit. Z. Kinderkeilk., 70:81, 1951.