

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

REGISTRO DE UM CASO

*OSVALDO J. M. NASCIMENTO **

*MARCOS R. G. FREITAS **

*ALEXANDRE A. AIENCAR ***

*BERNARDO H. N. COUTO ****

Embora seja uma afecção relativamente rara a leucodistrofia metacromática é a mais extensamente estudada das leucodistrofias, do ponto de vista clínico, anatomopatológico e bioquímico. Em 1933, Greenfield⁵ descreveu a forma infantil desta doença, caracterizando seus aspectos histopatológicos. Devido ao mérito desta descrição Jervis¹⁰ propôs o epônimo “doença de Greenfield” para esta entidade mórbida.

Esta afecção torna-se manifesta geneticamente devido a ausência da enzima aryl-sulfatase A (Jatzkemitz e Mehl⁹), que transforma os sulfatídios em cerebrosídeos, condição essencial no metabolismo da mielina. Quando esta enzima falta, grande quantidade de esteres sulfúricos destes cerebrosídeos acumula-se no sistema nervoso central e são levados pela corrente sanguínea para outros tecidos, vindo a formar depósitos nos nervos periféricos e vísceras (Austin^{1,2}, Hagberg e Suennerholm^{6,7}, Jatzkemitz e Mehl⁹). Estas observações possibilitaram o diagnóstico desta doença “in vivo” mediante biópsias que, submetidas às colorações metacromáticas, revelam os acúmulos de sulfatídios em perimeio ao tecido biopsiado. A urina pode ser igualmente examinada para verificação de corpos metacromáticos (Austin^{1,2}), como também o sangue, o líquido cefalorraqueano (Hagberg e Suennerholm^{6,7}) e a saliva (Canelas e col.³).

As alterações anatomopatológicas que ocorrem no sistema nervoso central são devidas ao depósito de corpos metacromáticos na substância branca, células gliais, fagócitos e neurônios (Hagberg e col.⁸). Esta última observação é de particular interesse, porque nenhuma explicação tem sido encontrada para a presença de substância metacromática dentro dos neurônios que, como sabido, não apresentam atividade fagocitária.

O exame do cérebro de uma paciente com a forma infantil da leucodistrofia metacromática revelou depósitos com metacromasia dentro dos neurônios. Acreditamos que o presente relato possa contribuir para a elucidação destes achados.

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto da U.F.R.J. (Serviço do Professor Bernardo Couto): * Professor Auxiliar de Ensino: ** Professor Adjunto (Neuropatologista); *** Professor Titular.

OBSERVAÇÃO

V.L.S.M. (Registro 21597). 3 anos de idade, sexo feminino, branca, natural do Rio de Janeiro, internada em 9-6-70. A doença começou aproximadamente há um ano e meio quando os pais notaram que a criança tornou-se hipotônica, deixando de andar e falar. Quatro meses após o início da afecção observaram ambliopia. Desde o começo do quadro a menor apresentou crises convulsivas. *Antecedentes pessoais* — A paciente nasceu cianótica. *Antecedentes familiares* — Seu irmão teve quadro clínico semelhante. *Exame neurológico* — Crânio e coluna vertebral sem alterações. Membros inferiores em extensão e os superiores com marcada tendência à flexão. Hipotonia generalizada. Reflexo tônico-cervical à direita. Sinal de Babinski bilateral. Reflexos profundos abolidos. Reage aos estímulos dolorosos. Presença de nistagmo e midríase bilateral. O exame do fundo de olho revelou atrofia de ambas as papilas. *Exames complementares* — Hemograma normal. Reações para sífilis negativas. Dosagens de glicose, uréia e creatinina normais. Exame do líquido cefalorraqueano normal. Eletrencefalograma (realizado em 4-1-71 pelo Prof. Ismar Fernandes) evidenciou-se anormal, taquirrítmico. *Evolução* — O quadro clínico evoluiu lentamente culminando com a morte em caquexia em 6-8-73.

Exame anatomopatológico — Intensa broncopneumonia foi responsabilizada como causa da morte. As membranas leptomeníngicas estavam adelgadas e brilhantes com áreas de paquimeningite sobre a superfície convexa dos hemisférios. O córtice cerebral encontrava-se atrofico, em maior intensidade nos lobos frontal e temporal. O tronco cerebral e o cerebelo apresentavam aspecto semelhante. Aos cortes cerebrais observamos adelgamento da substância cinzenta e consistência endurecida da substância branca. Os núcleos da base exibiam-se levemente atrofiados e os ventrículos uniformemente dilatados. O tronco cerebral e o cerebelo também apresentaram consistência mais sólida aos cortes. A substância cortical do cerebelo estava atrofiada e a substância branca mais consistente. O exame histopatológico revelou processo de proliferação difusa dos astrócitos e microglia no córtice cerebral. Havia acentuada rarefação neuronal e os neurônios remanescentes apresentavam aspecto de contração celular. As células microgliais exibiam pigmentos fortemente P.A.S. positivos em seus citoplasmas. Alguns neurônios continham grânulos P.A.S. positivos (Fig. 1B) que coraram-se metacromaticamente em vermelho com o azul-toluidina. Na substância branca uma grande quantidade de material granular pode ser visto por entre as fibras nervosas (Fig. 1A), dissociando-as por vezes. Estes grânulos eram de vários tamanhos e tendiam a aglutinar-se em depósitos volumosos. Eles coraram-se intensamente com o P.A.S. e apresentaram reação metacromática com o azul-toluidina. A deposição de material metacromático ocorreu difusamente por toda a substância branca dos hemisférios cerebrais (Fig. 2A), nos núcleos da base, cerebelo (Fig. 2B), tronco cerebral e medula. Os vasos sanguíneos cerebrais estavam envolvidos por infiltrados constituídos principalmente por histiócitos que continham no citoplasma grânulos de substância metacromática. Havia intensa proliferação de astroglia na substância branca cerebral (Fig. 2C), e cerebelar, nos núcleos da base e tronco cerebral. Algumas células de Purkinje e granulares continham substância metacromática nos seus citoplasmas. As grandes vias nervosas exibiam-se com vários graus de desmielinização, ocorrendo depósitos metacromáticos por entre as fibras. Na medula observou-se desmielinização da via piramidal e acúmulos metacromáticos nos cordões laterais. Depósitos de sulfatídeos em alguns poucos neurônios

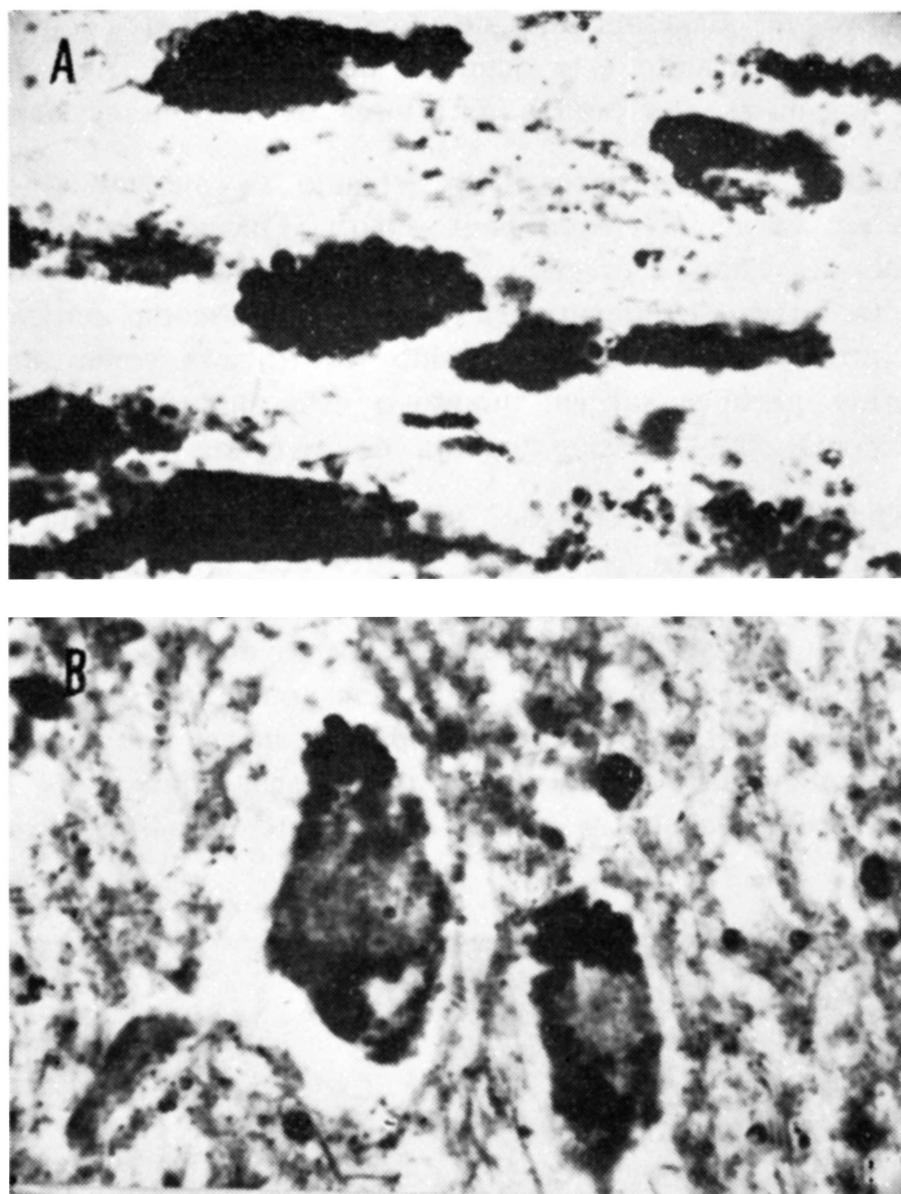


Fig. 1 — Caso V.L.S.M. Em A material metacromático granular depositado entre as fibras nervosas da substância branca (Sudan B, 450x); em B, neurônios do córtice cerebral contendo grânulos P.A.S. positivos (450x).

das pontas anteriores foi notado. Os nervos periféricos encontravam-se também envolvidos ocorrendo-lhes desmielinização e deposição de corpos metacromáticos em perimele às fibras em denervação.

COMENTARIOS

A nossa paciente apresentou quadro clínico e história familiar de leucodistrofia metacromática que foi confirmada pelos exames anatomopatológicos *post-mortem*. As características histológicas desta doença estão bem definidas com a deposição de material metacromático predominantemente na substância branca. O fato de que este material possa ser encontrado dentro do citoplasma dos neurônios foi assinalado pela primeira vez por Hagberg e col.⁸, que estu-

daram o cérebro de uma menina de 3 anos de idade com leucodistrofia metacromática, demonstrando este acúmulo de sulfatídeo. As células nervosas mais afetadas foram as das pontas anteriores da medula cervical.

Nossa paciente também apresentou depósito de substância metacromática nos neurônios em vários níveis do neuro-eixo. Tivemos o cuidado de afastar a possibilidade de estar ocorrendo o fenômeno de incrustação celular que poderia acarretar erros de interpretação com a microscopia óptica. Desde que a substância intracitoplasmática tenha sido identificada como um acúmulo de sulfatídeos várias questões surgem quanto a este modo de aparecimento deste material metacromático e a fisiopatogenia da afecção.

As leucodistrofias, por definição, são doenças que afetam predominantemente a substância branca. Todavia, a presença de material metacromático dentro dos neurônios parece indicar que eles possam participar na patogênese desta entidade. As intensas lesões sistêmicas desta afecção, devidas a deposição de sulfatídeos em vários órgãos ^{1,2,3,6,7,8,10}, bem como seus aspectos bioquímicos como elevação da concentração de aminoácidos na urina, líquido cefalorraqueano, saliva e urina também são características de doenças como a de Niemann-Pick, a degeneração cerebromacular e outras (Escalante e col.⁴). Nestas enfermi-

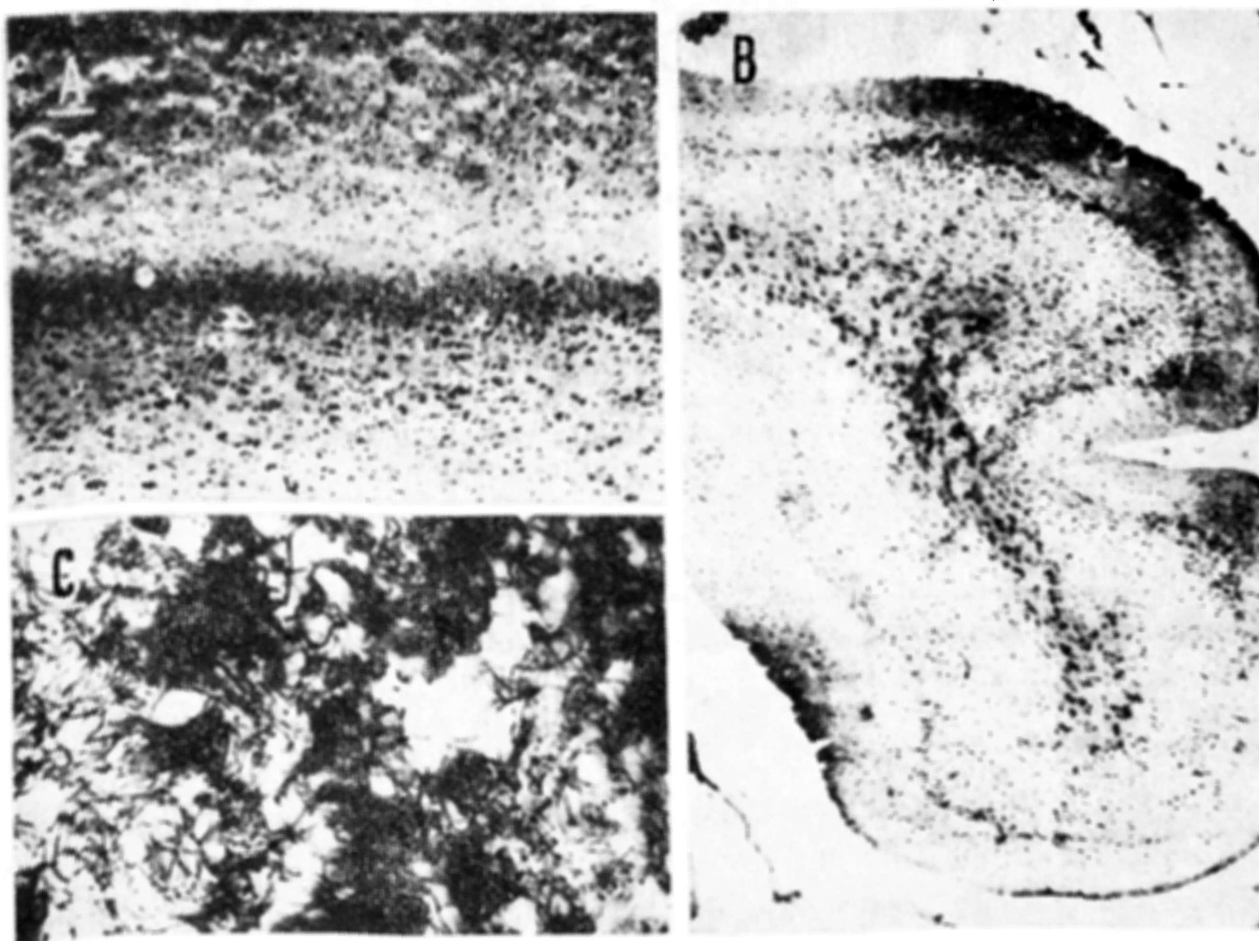


Fig. 2 — Caso VLSM. Em A, material metacromático no córtice e na substância branca cerebral (Sudan B, 240x); em B, depósitos metacromáticos no córtice e substância branca cerebelar (Sudan B, 30x); em C, intensa proliferação astrocitária na substância branca cerebral (impregnação argêntica, 450x).

dades existem, portanto, lesões em vários órgãos, além do sistema nervoso. Acreditamos, assim, que a origem dos sulfatídios no citoplasma dos neurônios estará sendo elucidada à medida que se explora a fisiopatogenia da doença em apreço e que estes depósitos bem como as perturbações sistêmicas justificam situá-la entre as lipidoses.

RESUMO

É relatado um caso de leucodistrofia metacromática em paciente com três anos de idade. O exame histopatológico revelou inclusões metacromáticas dentro do citoplasma dos neurônios, o que permite comentar sobre a fisiopatogenia desta doença, grupando-a entre as lipidoses.

SUMMARY

Metachromatic leucodystrophy: a case report.

A case of metachromatic leucodystrophy in a three years old female patient is reported. Histopathological examination revealed metachromatic inclusions within the cytoplasm of the neurons, which led the authors to comment on the physiopathogenesis of this disease, grouping it in category of the lipidoses.

REFERENCIAS

1. AUSTIN, J. H. — Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis, diagnosis during life by urine sediment examination. *Neurology (Minneapolis)* 7:415, 1957.
2. AUSTIN, J. H. — Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: diagnosis during life by isolation of metachromatic lipide from urine. *Neurology (Minneapolis)* 7:716, 1957.
3. CANELAS, H. M.; ESCALANTE, O. D.; ISIDYA, K. & De JORGE, F.B. — The diagnosis of metachromatic leucodystrophy during life: metachromatic lipids in saliva and cerebrospinal sediments and in the parotid glands. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 22:122, 1964.
4. ESCALANTE, O. D.; AMARAL, A. D. & CANELAS, H. M. — Metachromatic leucodystrophy: study of the free aminoacids in blood, urine, salive and cerebrospinal fluid. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 22:195, 1964.
5. GREENFIELD, J. C. — A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia. *J. Neurol. & Psychiat.* 13:289, 1933.
6. HAGBERG, B. & SUENNERHOLM, L. — Laboratory diagnostic tests in metachromatic leucodystrophy. *Acta paediat. (Uppsala)* 48:632, 1959.
7. HAGBERG, B. & SUENNERHLM, L. — Metachromatic leucodystrophy, a generalized lipidosis: determination of sulfatide in urine, blood plasma and cerebrospinal fluid. *Act. paediat. (Uppsala)* 49:690, 1960.

8. HAGBERG, B.; SOURANDER, P. & SUENNERHOLM, L. — Sulfatide lipidosi in childhood: report of a case investigated during life and autopsy. *Am. J. Dis. Child.* 104:644, 1962.
9. JATZKEMITZ, H. & MEHL, E. — Cerebroside-sulphatase and aryl-sulphatase: a deficiency in metachromatic leucodystrophy. *J. Neurochem.* 16:19, 1969.
10. JERVIS, G. A. — Infantile metachromatic leucodystrophy (Greenfield's disease) *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 19:323, 1960.

Instituto de Neurologia Deolindo Couto — Av. Venceslau Brás 95, Botafogo — 22290 Rio de Janeiro, RJ — Brasil.