



---

## RELATO DE CASO

---

### *Doença de Krabbe - relato de caso*

#### *Krabbe's disease - case report*

Lúcia de Noronha<sup>1</sup>, Jorge S. Reis-Filho<sup>2</sup>, Mário R. Montemór-Netto<sup>2</sup>, Leonardo N. Faoro<sup>2</sup>,  
Emerson L. Gasparetto<sup>2</sup>, Sérgio Antoniuk<sup>3</sup>, Gilberto Sampaio<sup>1</sup>, Gilda Kasting<sup>1</sup>,  
Isac Bruck<sup>1</sup>, Luiz F. Bleggi-Torres<sup>4</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** relatar um caso de doença de Krabbe com estudo de necrópsia.

**Métodos:** Revisão de prontuários e laudos de necrópsia.

**Resultados:** Paciente masculino, 8 meses, apresentou tremores de extremidades, dificuldade para a deglutição e salivação excessiva há 4 meses, evoluindo com vômitos e picos febris noturnos. O exame físico demonstrou microcefalia e dispersão pigmentar difusa da retina. Ao exame neurológico, evidenciou-se flexão e hipertonia espástica dos membros superiores, com abdução dos polegares, hiperreflexia simétrica generalizada com sinal de Babinski bilateral, nistagmo rotatório, bem como espasmos espontâneos. O exame eletroencefalográfico demonstrou atividade irritativa multifocal. Houve ainda proteinorraquia com aumento da gamaglobulina. O paciente evoluiu com hipertermia transitória, vômitos e pneumopatia, indo a óbito no 23º dia de internação. A necrópsia demonstrou microcefalia com encéfalo apresentando giros alargados. Microscopicamente evidenciaram-se numerosas células globóides na porção profunda da substância branca, gliose reacional e desmielinização.

**Conclusões:** Estes achados foram semelhantes aos da literatura mundial, indicando um prognóstico sombrio devido a lesões cerebrais substanciais.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(1): 79-82: doença de Krabbe, galactosilceramidase, leucodistrofia de células globóides.*

#### Introdução

A doença de Krabbe, leucodistrofia de células globóides, é um distúrbio enzimático de transmissão hereditária

#### Abstract

**Objective:** Report a case of Krabbe's disease with necropsy.

**Methods:** Review of medical and necropsy records.

**Results:** An 8 months-old male patient developed tremors, swallowing difficulty and excessive salivation for 4 months prior to admission, evolving with vomiting and fever. Physical examination showed microcephaly and diffuse pigmentation of the retinae. Neurological examination showed flexion of upper limbs with spastic hyperthony, symmetrical global hyperreflexia, nystagmus and spontaneous spasms. EEG showed multifocal irritative activity. There was increase in both CSF protein and gamaglobulin. The patient evolved with transitory hyperthermia, vomiting and pneumopathy, dying on the 23<sup>rd</sup> day after admission. *Post mortem* studies revealed microcephaly with widening of brain sulci. Histological examination revealed several globoid cells in the deep portion of the white matter, reactive gliosis and demyelination.

**Conclusions:** These findings were similar to those in the world literature, indicating a poor prognosis due to substantial brain damage.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(1): 79-82: Krabbe's disease, galactosylceramidase, globoid cell leukodystrophy.*

autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de galactocerebrosideo e psicossina no sistema nervoso central e periférico, decorrente da disfunção da enzima lisossomal galactocerebrosideo b-galactosidade, também chamada de galactosilceramidase ou galactocerebrosidease (GALAC). Foi inicialmente descrita em 1916, quando Krabbe relatou uma forma incomum de esclerose familiar difusa do cérebro<sup>1</sup>. Os autores apresentam um caso de doença de Krabbe sendo, até o presente momento, um dos raros relatos com necrópsia na literatura brasileira<sup>2</sup>.

---

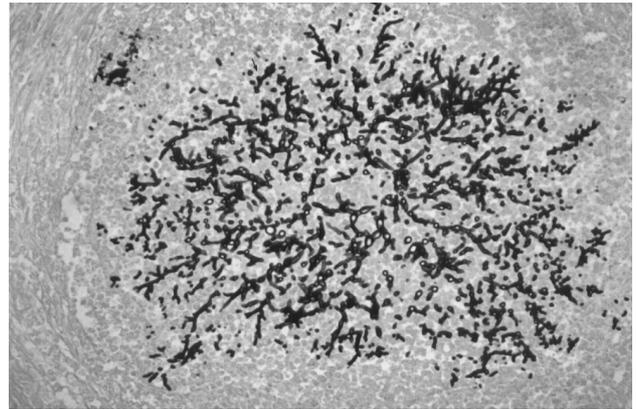
1. Patologistas Pediátricos do Hospital de Clínicas - UFPR.  
2. Bolsistas de Iniciação Científica PIBIC/CNPq da Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia do Hospital de Clínicas - UFPR.  
3. Neuropediatra do HC - UFPR, Professor do Departamento de Pediatria - UFPR.  
4. PhD em Neuropatologia, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas - UFPR.  
Realizado na Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas, UFPR, Curitiba, PR.

### Relato do Caso

Paciente masculino, 8 meses, apresentou tremores de extremidades, dificuldade para a deglutição e salivação excessiva há 4 meses, evoluindo com vômitos e picos febris noturnos. O desenvolvimento neuro-psicomotor apresentou-se normal até metade do segundo mês de vida, quando o paciente deixou de sustentar a cabeça e acompanhar os objetos, bem como apresentou desinteresse pelo ambiente e irritabilidade. O exame físico demonstrou microcefalia, palato ogivóide e dispersão pigmentar difusa da retina. Ao exame neurológico, evidenciou-se flexão e hipertonia espástica dos membros superiores, com abdução dos polegares, hiperreflexia simétrica generalizada com sinal de Babinski bilateral, nistagmo rotatório, bem como espasmos espontâneos e desencadeados por estímulos sonoros, tácteis e luminosos. O exame eletroencefalográfico demonstrou atividade irritativa multifocal. A punção líquórica demonstrou líquido céfalo-raquidiano límpido, 5 células/cm<sup>3</sup> (100% leucócitos), 161mg/dl de proteínas, sendo 55,36% albumina e 12,43% gamaglobulinas. O paciente evoluiu com hipertermia transitória e vômitos, com roncocal e estertores de médias e grossas bolhas difusos, indo a óbito no 23º dia de internação.

À necrópsia, foi constatada microcefalia, encéfalo apresentando os giros alargados, sulcos superficializados e congestão venosa discreta. Microscopicamente havia numerosas células globóides, principalmente na porção profunda da substância branca, de citoplasma volumoso, por vezes binucleadas, com núcleos dispostos periféricamente, fracamente corados pelo ácido periódico de Schiff (Figura 1). Havia ainda reação astrocitária moderada, desmielinização e pequena quantidade de células mononucleares. No lobo superior do pulmão direito evidenciaram-se áreas de necrose com numerosos fungos, constituídos por esporos

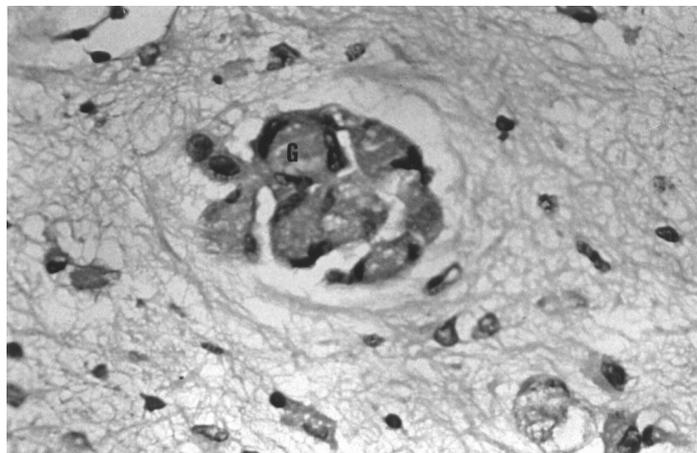
ovalados e hifas com septações grosseiras que se dividem predominantemente em ângulo agudo, caracterizando um quadro de aspergilose pulmonar (Figura 2).



**Figura 2** - Corte de tecido pulmonar com extensa necrose e grande quantidade de hifas de *Aspergillus sp* (Grocott x 100)

### Discussão

A doença de Krabbe é uma doença de acúmulo autossômica recessiva, caracterizada pelo déficit da enzima GALAC, a qual é responsável pela transformação catabólica do galactosilceramídeo, resultando em acúmulo de galactocerebrosídeos na micróglia e macrófagos do sistema nervoso central e periférico<sup>2</sup>. Essa disfunção enzimática também determina a presença de psicossina<sup>3</sup>, a qual acarreta a destruição dos oligodendrócitos e das células de Schwann, levando a uma desmielinização maciça do sistema nervoso central e periférico.



**Figura 1** - corte histológico de cérebro demonstrando em substância branca presença de agregado de células globóides (G) características de Doença de Krabbe (HE x 400)

A incidência da doença de Krabbe pode atingir 6 casos para cada 1.000 nascidos vivos<sup>4</sup>. No Brasil, raros casos desta entidade são relatados<sup>5-7</sup>.

A doença de Krabbe acomete predominantemente lactentes, sendo que 25% dos quadros desenvolvem-se antes dos 3 meses de idade; 80% entre os 3 e 6 meses e menos de 10% após o primeiro ano de vida, apresentando um curso clínico rapidamente progressivo<sup>8,9</sup>. Casos da variante infantil tardia, entre os 2 e 6 anos de idade, e acima dos 6 anos foram descritos<sup>10</sup>, contudo não apresentam curso clínico bem estabelecido, dada a escassez de casos.

As manifestações clínicas da doença de Krabbe são inespecíficas e progressivas, sendo a sintomatologia inicial caracterizada pela parada ou regressão do desenvolvimento psicomotor. Hagberg *et al.*<sup>11</sup> propuseram a divisão dos sintomas em três fases distintas: na primeira observa-se deterioração neuro-psicomotora, febre de origem indeterminada e irritabilidade; na segunda fase, pode ser evidenciado nítido distúrbio neurológico, hipertonia e tendência ao opistótono, evoluindo à vida vegetativa na fase terminal. Outros sinais e sintomas observados consistem em múltiplos espasmos espontâneos, caracterizados pela hiperextensão dos membros e da cabeça, presença do sinal de Babinski, ausência de reflexos profundos, vômitos e redução da velocidade de crescimento da cabeça, resultando em microcefalia, como observado no presente caso.

O diagnóstico de certeza da doença de Krabbe, bem como o diagnóstico pré-natal, está vinculado à dosagem de GALAC em cultura de fibroblastos e leucócitos<sup>12</sup>, a qual não é realizada comumente em nosso meio. Contudo, a análise do quadro clínico, associada à dosagem de proteínas no líquido céfalo-raquidiano, eletromiografia e análise ultraestrutural de nervo periférico<sup>10</sup>, são de importância no auxílio diagnóstico. Foi demonstrada a heterogeneidade molecular na variante infantil tardia, indicando que mutações em pontos diferentes resultam na mesma doença<sup>13</sup>.

A análise do líquido céfalo-raquidiano demonstra aumento da taxa de proteínas, que pode variar de 70 a 450mg/dl. Ao estudo eletromiográfico, observa-se uma redução importante da velocidade de condução neural, a qual se acentua com a evolução da doença. O eletroencefalograma pode demonstrar achados inespecíficos, compatíveis com sofrimento cerebral difuso. À análise ultraestrutural da biópsia de nervo periférico observam-se inclusões cristaliniformes, quadrangulares ou espiculares e agregados lamelares densos nos citoplasmas das células de Schwann e células mesenquimais do nervo<sup>2</sup>.

Nos casos com estudo por necrópsia a análise neuropatológica evidencia a presença de atrofia cerebral, desmielinização difusa e calcificações em substância branca. Intensa gliose pode ser demonstrada no córtex e nos núcleos da base, especialmente nos espaços perivasculares da substância branca. As células glóbóides constituem o achado patognomônico da doença de Krabbe, sendo representadas

por células com a 15 a 20µm de diâmetro, mono ou binucleadas, derivadas da micróglia e macrófagos distendidos pelo acúmulo central de galactocerebrosideo, nas quais se evidencia a forte coloração por Sudan e ausência de reatividade para proteína glial fibrilar ácida<sup>14</sup>.

O prognóstico dos pacientes acometidos por essa entidade é sombrio devido à desmielinização progressiva ocasionada pela toxicidade da psicossina. Entretanto, com o advento das técnicas de bioquímica e genética molecular, o diagnóstico pode ser estabelecido precocemente<sup>15</sup>. Isso enfatiza a importância do médico, patologista ou pediatra, na confirmação diagnóstica e conseqüente aconselhamento genético para a família, pois o risco de recorrência dessa entidade é de 25% para gerações posteriores.

#### Referências bibliográficas

- Hagberg B, Sourander P, Svennerholm L. Diagnosis of Krabbe's infantile leukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963; 26:195-8.
- Percy AK. Krabbe continuum or clinical conundrum. *Neurology* 1997; 49:1203-4.
- Suzuki K, Suzuki Y. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galacto-cerebroside-galactosidase in serum, leukocytes, and fibroblasts. *Science* 1971; 171:73-5.
- Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, Iancu TC, Bach G. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet* 1985; 21:765-70.
- Jardim LB, Pires RF, Haussen S, Burin M, Giugliani R, Rafi MAE, Wenger DA. Krabbe's disease – report of an adult case with molecular studies. *J Neurol Sci*, 1997; 150 (suppl) S91.
- Jardim LB, Giugliani RE, Fensom AH. Thalamic and basal ganglia hyperdensities – a CT marker for globoid cell leukodystrophy? *Neuropediatrics* 1992; 23: 30-1.
- Rosemberg S, Kliemann SE, Arita FN. Krabbe's disease (globoid cell leukodystrophy). Apropos of 5 cases. *Arq Neuro-Psiquiat* 1992; 50:334-42.
- De Gasperi R, Gama Sosa MA, Sartorato EL *et al.* Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1996; 59:1233-42.
- Suzuki K. Twenty five years of the "psychosine hypothesis": a personal perspective of its history and present status. *Neurochem Res* 1998; 23:251-9.
- Arvidsson J, Hagberg B, Mansson JE *et al.* Late onset globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease) – Swedish case with 15 years of follow-up. *Acta paediatr* 1995; 84:218-21.
- Farrell D, Swedberg K. Clinical and biochemical heterogeneity of globoid cell leukodystrophy. *Ann Neurol* 1981; 10:364-368.
- Verdru P, Lammens M, Dom R, Van Elsen A *et al.* Globoid cell leukodystrophy: a family with both late-infantile and adult types. *Neurology* 1991; 41:1382-4.

13. Bleggi-Torres LF, Jacob GVV, Noronha L et al. Estudo por microscopia eletrônica em doenças neurodegenerativas na infância. *Arq Neuro-Psiquiat* 1997; 55: 788-94.
14. Krabbe K. A new familial infantile form of diffuse brain sclerosis. *Brain* 1916; 39:74-114.
15. Lyon G, Jardin L, Aicardi J. Etude au microscope électronique d'un nerf périphérique dans un cas de leucodystrophie de Krabbe. *J Neurol Sci* 1971; 12:263-74.

Endereço para correspondência:

Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres

Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia, Serviço de Anatomia Patológica. Departamento de Patologia Médica Hospital de Clínicas

Rua General Carneiro, 181 - Curitiba - PR - CEP 80060-900

Fone: (41) 362.2028 - Fax: (41) 264.1304.

E-mail: bleggi@hc.ufpr.br / lftorres@uol.com.br