



RELATO DE CASO

Doença de Krabbe (leucodistrofia célula globóide): relato de um caso

Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): a case report

Luiz C.P. Vilanova¹, Lúcia M.G. Santos²

Resumo

Objetivo: Os autores relatam um caso da Doença de Krabbe.

Métodos: Os autores relatam um caso de um paciente com involução psicomotora e irritabilidade logo nos primeiros meses de vida sendo suspeitada e confirmada a hipótese de Leucodistrofia de células globóides através dos exames subsidiários e dosagem enzimática.

Resultados: O caso apresentava sinais e sintomas compatíveis com a forma infantil precoce da Doença de Krabbe sendo confirmado pela dosagem de enzima galactosilceramida beta galactosidase em cultura de fibroblastos.

Conclusões: A doença de Krabbe é uma patologia rara de carácter autossômico recessivo sendo que a suspeita muitas vezes não chega a ser levantada, não chegando ao especialista para diagnóstico. Apesar de não haver tratamento específico, a orientação genética é necessária.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(2):153-156: Krabbe, leucodistrofia, galactosilceramida betagalactosidase.

Introdução

A doença de Krabbe ou Leucodistrofia de células globóides é uma patologia rara, de carácter autossômico recessivo, causada pela deficiência da enzima lisossomal galactosilceramida beta galactosidase, mapeada no cromossomo 14q 31^{1,2}. Essa enzima faz parte do metabolismo da mielina, clivando a molécula de galactosilceramida em galactose e ceramida. Quando essa enzima é deficiente, ocorre o acúmulo de um metabólito denominado psicossina, que é

Abstract

Objective: The authors report a case of Krabbe disease.

Methods: The authors report a case of patient with motor deterioration and irritability in first months of life being suspected and confirmed the hypothesis of Globoid Cell Leukodystrophy through the subsidiary exams and enzymatic dosage.

Results: The case presented signs and symptoms compatible with the early onset type of Krabbe Disease, being confirmed by dosage of the enzyme galactosylceramide beta galactosidase in fibroblasts culture.

Conclusions: The Krabbe Disease is a rare autosomal recessive disorder and the suspicion many times don't arrive to be lifted up, not arriving to the specialist for diagnostic. In spite of there not being specific treatment, the genetic orientation is necessary.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(2):153-156: Krabbe, leukodystrophy, galactosylceramide beta galactosidase.

tóxica para os oligodendrócitos, ocasionando desmielinização do sistema nervoso central e periférico². Essa enzima é especialmente importante durante o período perinatal até dezoito meses de vida, quando a mielinização é mais intensa, com altas taxas de formação e *turnover* de mielina^{2,3}.

A doença deve ser suspeitada em crianças com desenvolvimento previamente normal, que comecem a apresentar choro imotivado, perda de interesse pelo meio e irritabilidade excessiva. A forma infantil precoce é a mais freqüente e, usualmente, começa entre três e seis meses de vida. A confirmação diagnóstica é necessária para que se possa fazer uma adequada orientação genética aos pais, pois é uma patologia de carácter autossômico recessivo, e a cada gestação há 25% de chance de recorrência da doença.

1. Professor adjunto e chefe do Setor de Neurologia Infantil da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

2. Médica residente da Neurologia Infantil da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.

Setor de Neurologia Infantil da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Os autores relatam um caso desta rara patologia em nosso meio, na forma infantil precoce com evolução típica e confirmação do diagnóstico através da deficiência, na dosagem em leucócitos, da enzima lisossomal galactosilceramida beta galactosidase.

Relato de Caso

IBV, 4 meses, masculino, branco, natural e procedente de São Paulo, nasceu fruto de gestação e parto cesáreo sem intercorrências. Aos dois meses de idade sustentava a cabeça e apresentava sorriso social quando foi submetido a herniorrafia inguinal, sob anestesia geral. Evoluiu bem no pós-operatório, mas após três dias da cirurgia, passou a apresentar episódios, inicialmente raros e após mais frequentes, de espasmos tônicos e irritabilidade importante, chorando quando manipulado. Aos três meses de idade apresentava-se apático, sem interesse pelo meio, com movimentação espontânea diminuída, deixando de sustentar a cabeça. Evoluiu com piora progressiva do quadro, sendo que, aos quatro meses, apresentava-se cada vez mais apático, com movimentação espontânea muito diminuída, irritabilidade intensa, chorando aos estímulos, hipotonia axial associada a hipertonia apendicular, hiporreflexia global e palidez de papila bilateral.

Laboratorialmente não apresentava alterações aos exames sangüíneos gerais, incluindo hemograma, ionograma, gasometria venosa e transaminases. O exame de líquido cefalo-raquidiano (LCR) aos 4 meses mostrava-se límpido, incolor, com 6 células de predomínio linfomonocitário com proteínas e reações sorológicas normais. A triagem urinária para erros inatos do metabolismo não revelou alteração significativa.

A ressonância nuclear magnética mostrava proeminência do espaço subaracnóideo frontal, da porção anterior da fissura inter-hemisférica e fissuras sylvianas, diminuição das dimensões do corpo caloso e dilatação do quarto ventrículo e cisterna quadrigeminal, além de hiperintensidade de sinal do braço posterior da cápsula interna e em cerebelo junto aos núcleos denteados em ponderação T2 (Figura 1).

A eletroneuromiografia evidenciava redução importante na velocidade de condução sensitivo-motora, sugerindo comprometimento da bainha de mielina.

A dosagem leucocitária da enzima galactosilceramida beta galactosidase era de 2,0 mU/g de proteína, sendo os valores de referência de 21,5 a 59,2 mU/g de proteína.

O paciente evoluiu com dificuldades progressivas alimentares e infecções intercorrentes, indo a óbito com um ano de idade.

Discussão

A Doença de Krabbe é causada pela deficiência da enzima lisossomal galactosilceramida beta galactosidase.

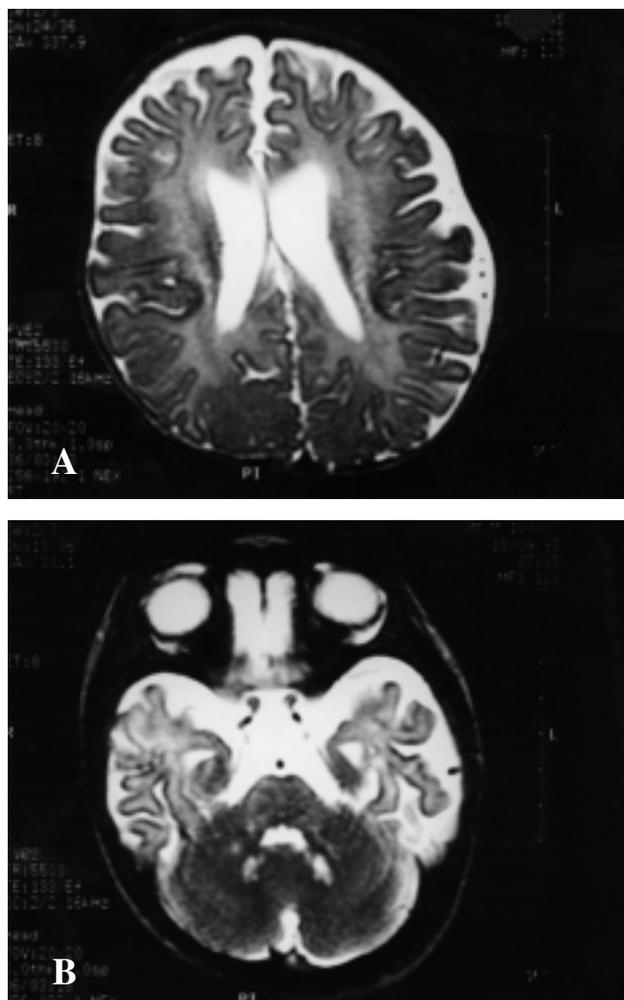


Figura 1 **A** - Ressonância nuclear magnética da crânio mostrando atrofia frontoparietal e hiperintensidade de sinal na ponderação T2 do braço posterior da cápsula interna
B - Ressonância nuclear magnética da crânio mostrando hiperintensidade de sinal na ponderação T2 em cerebelo

Esta deficiência altera o metabolismo da mielina, levando ao acúmulo da galactosilceramida que se deposita nos macrófagos, principalmente no sistema nervoso central, formando as células globóides, patognomônicas desta patologia. Essas células se acumulam nas regiões mais profundas da substância branca, associadas a áreas de gliose. Os neurônios corticais geralmente são bem preservados, entretanto, graus variados de degeneração neuronal são encontrados na ponte, tálamos e núcleos denteados². O acúmulo da galactosilceramida nas células de Schwann e células mesenquimais do nervo periférico formam estruturas lamelares cristaliformes, que podem ser visualizadas à microscopia eletrônica; recentemente também foram visualizadas tais estruturas em biópsias de conjuntiva e glândulas sudoríparas écrinas⁴.

São descritas formas clínicas distintas de acordo com início dos sintomas, sendo que 80% dos casos começam antes dos seis primeiros meses, período importante na mielinização do sistema nervoso.

Segundo dados de literatura, a forma infantil precoce usualmente começa entre três e seis meses de vida. A criança desenvolve-se normalmente até o início dos sintomas, quando começa a apresentar choro imotivado, perda de interesse pelo meio e irritabilidade excessiva, que piora aos estímulos tácteis, respondendo com sobressalto ou espasmos tônicos aos mesmos. Febre de origem não determinada, vômitos e dificuldades alimentares podem acompanhar o quadro. A criança evolui com movimentação espontânea pobre, irritabilidade intensa, chorando ao ser manipulada, hipertonia apendicular com postura de pernas em tesoura, flexão dos membros superiores e hipotonia axial evoluindo para postura em opistótono. Os reflexos profundos podem estar hiperativos inicialmente; entretanto, com a evolução, tornam-se hipoativos ou abolidos. A atrofia óptica geralmente está presente com resposta pupilar pobre a estímulos luminosos e nistagmo pendular, mostrando falência visual. Surdez também tem sido observada. O perímetro cefálico pode ser normal no início, mas tende a ficar diminuído. Convulsões podem ocorrer, porém não são sinal cardinal⁵⁻⁸.

O caso apresentado teve início dos sintomas aos dois meses de vida, com quadro de irritabilidade excessiva, espasmos tônicos, chorando ao ser manipulado, evoluindo com diminuição da movimentação espontânea e apatia após ter sido submetido à cirurgia sob anestesia geral. O exame físico mostrava espasticidade apendicular e sinais de comprometimento de sistema nervoso periférico através da diminuição dos reflexos profundos, sendo confirmada a hipótese pela dosagem enzimática da galactosilceramida beta galactosidase em cultura de fibroblastos. Embora a história clínica e o exame físico fossem sugestivos da forma infantil precoce da Doença de Krabbe, poderia ter passado por quadro seqüelar secundário a um processo hipóxico isquêmico, que pudesse ter ocorrido durante o procedimento cirúrgico, levando a um erro diagnóstico de conseqüências importantes para a família do paciente. As demais formas são menos freqüentes, sendo que a forma infantil tardia se inicia dos quinze meses aos dez anos de idade, usualmente antes dos cinco anos de idade. O quadro se inicia com dificuldade progressiva na marcha, espasticidade em membros inferiores e ataxia, algumas vezes começando de forma assimétrica. Os sinais de comprometimento periférico são encontrados em aproximadamente 50% dos casos no início dos sintomas, porém tendem a tornar-se mais óbvios durante a evolução. Cegueira cortical e atrofia óptica são vistas na maioria dos pacientes. A deterioração mental, alterações comportamentais e demência aparecem progressivamente, após o início dos sintomas motores. A maioria dos pacientes torna-se tetraplégico e demente dentro de dois a cinco anos do início da doença, porém sobrevivem até a segunda década⁶⁻¹¹. Diante de um

quadro clínico sugestivo da doença de Krabbe, a investigação inicial deve incluir o exame do líquido cefaloraquiano e eletroneuromiografia. Demais exames gerais como ionograma, gasometria venosa, avaliação hematológica e triagem urinária para erros inatos do metabolismo usualmente são normais. No LCR podemos encontrar, na maioria dos pacientes, hiperproteínoorraquia com valores entre 70 a 450 mg/dl¹². No caso apresentado, a proteínoorraquia estava dentro dos limites da normalidade, entretanto, com a forte suspeita clínica e eletroneuromiografia mostrando diminuição nas velocidades de condução sensitivo-motora, a dosagem enzimática foi realizada, confirmando o diagnóstico. O eletroencefalograma é inespecífico, colaborando pouco para o diagnóstico. A tomografia de crânio, geralmente, mostra redução da substância branca e aumento da densidade em tálamos, substância branca periventricular e cápsula interna. A ressonância nuclear magnética de crânio mostra lesões de atrofia, principalmente em áreas onde a mielinização é mais precoce. Lesões simétricas na substância branca com envolvimento do corpo caloso e atrofia cerebral progressiva também são descritas¹²⁻¹⁶.

A ressonância nuclear magnética do paciente mostrava sinais de atrofia frontoparietal e lesões desmielinizantes pericapsulares compatíveis com as descrições da literatura (Figura 1). A biópsia de nervo periférico pode mostrar inclusões cristaliformes e agregados densos de estrutura finamente lamelar no interior de células de Schwann e no citoplasma de células mesenquimais⁵. O diagnóstico de certeza em vida pode ser firmado pela dosagem enzimática da galactosilceramida beta galactosidase em cultura de fibroblastos ou em leucócitos; a dosagem em cultura de leucócitos do paciente mostrava valor muito inferior aos valores de referência, confirmando a deficiência suspeitada³.

Esta é uma patologia rara, entretanto, muitas vezes não suspeitada, com a criança indo a óbito pelas complicações subseqüentes. No Brasil há poucos relatos desta patologia⁵, entretanto, acreditamos que haja, na verdade, casos que não foram investigados, pela falta de conhecimento desta patologia pelo generalista que atende inicialmente a criança, e pelas dificuldades que encontramos no sistema de saúde atual. Diante de um quadro clínico sugestivo, com alterações laboratoriais compatíveis e na impossibilidade de exame estrutural ou da dosagem enzimática, pode-se inferir o diagnóstico⁵. No caso apresentado, a história clínica e o exame neurológico eram sugestivos, embora o líquido não apresentasse níveis aumentados de proteína, a eletroneuromiografia mostrava sinais de comprometimento de bainha de mielina, e a ressonância mostrava lesões condizentes com dados da literatura. A dosagem enzimática confirmou a suspeita diagnóstica, e a orientação aos pais quanto a prognóstico e possibilidade de recorrência familiar foi realizada. Não há, ainda, tratamento específico para esta patologia, entretanto, há tentativas experimentais, em animais, de correção da deficiência enzimática com transplante gênico². Atualmente, o objetivo do diagnóstico é a

orientação familiar e o aumento da casuística mundial, para levar a um conhecimento mais profundo desta doença.

Referências bibliográficas

- Zlotogora J, Chakraborty S, Knowlton RG, Wenger DA. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am J Hum Genet* 1990; 47:37-44.
- Gama Sosa MA, Gasperi R, Undevia S, Yeretsian J, Rouse SC et al. Correction of galactocerebrosidase deficiency in globoid cell leukodystrophy-cultured cells by SL3-3 retroviral mediated gene transfer. *Biochemical and biophysical research communications* 1996; 218:766-771.
- McKelvie P, Vine P, Hopkins I, Poulos A. A case of Krabbe Leukodystrophy without globoid cells. *Pathology* 1990; 22:235-238.
- Ceuterick C, Martin JJ. Krabbe globoid cell leukodystrophy. Electron microscopy shows characteristic inclusions in eccrine sweat glands. *Path Res Pract* 1993;189:384-386.
- Rosemberg S, Kliemann SE, Arita FN. Doença de Krabbe (leucodistrofia a células globóides). A propósito de cinco observações. *Arq Neuro-Psiquiat* 1992; 50:334-342.
- Swaiman KF. Lysosomal diseases. *Pediatric neurology principles and practice* 1994; 1275-1334.
- Barone R, Bruhl K, Stoeter P, Fiumara A, Pavone L, Beck M. Clinical and neuroradiological findings in classic infantile and late onset globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). *American Journal of Medical Genetics* 1996;63:209-217.
- Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Early Infantile progressive metabolic encephalopathies. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children* 1996; 67-70.
- Grewal RP, Petronas N, Barton NW. Late onset globoid cell leukodystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991;54:1011-1012.
- Cruz-Sanches FF, Martos JA, Rives A, Ribalta T, Ferrer I, Cardesa A. Adult type of leukodystrophy. Krabbe disease? *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93:217-222.
- Verdru P, Lammens M, Dom R, Van Elsen A, Carton H. Globoid cell leukodystrophy: A family with both late infantile and adult type. *Neurology* 1991;41:1382-1384.
- Tada K, Taniike M, Ono J, Tsukamoto H, Inui K, Okada S. Serial magnetic resonance imaging studies in a case of late onset globoid cell leukodystrophy. *Neuropediatrics* 1992; 23:306-309.
- Demaerel P, Wilms G, Verdru P, Carton H, Baert AL. MR findings in globoid cell leukodystrophy. *Neuroradiology* 1990; 32: 520-522.
- Vanhanen SL, Raininko R, Santavuori P. Early differential diagnosis of Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Rett Syndrome, and Krabbe Disease by CT and MR. *AJNR* 1994; 15:1443-1453.
- Finelli DA, Tarr RW, Sawyer RN, Horwitz SJ. Deceptively normal MR in early infantile Krabbe disease. *AJNR* 1994; 15:167-171.
- Percy AK, Odrezin GT, Knowles PD, Rouah E, Armstrong DD. Globoid cell leukodystrophy: comparison of neuropathology with magnetic resonance imaging. *Acta Neuro-pathol* 1994;88:26-32.

Endereço para correspondência:

Dr. Luiz C.P. Vilanova
Rua Botucatu, nº 740 - Vila Clementino
CEP 04023-900 - São Paulo, SP
Fone/Fax: (011) 575.5240 / 844.4671