

Doença de Alexander. A Propósito de um Caso.

A. LEVY GOMES, TERESA MORENO, SOFIA QUINTAS

Clinica Universitária de Pediatria, Unidade de Neurologia Pediátrica, Hospital de Santa Maria.

Resumo

Os autores apresentam o caso de um doente com a forma infantil de Doença de Alexander que teve início aos três meses de idade com convulsões e aparecimento, em RM, de múltiplas áreas nodulares de predomínio frontal que deram posteriormente lugar a lesões de leucodistrofia. Foi encontrada uma mutação E373Q no gene GFAP.

Palavras-chave: D. Alexander, leucodistrofia, d. neurodegenerativa

Summary

Alexander's Disease. About a case.

The authors present a case of Alexander disease, infantile type, that began at three months old with convulsions and multiple round subependymal nodules in MRI. In a few months the lesions evolved to large demyelinating areas with frontal predominance. A E373Q mutation in GFAP gene has been found.

Key-words: Alexander's disease, leukodystrophie, neurodegenerative disease

As doenças neuro-metabólicas constituem hoje em dia um capítulo bem individualizado na neuropediatria moderna. Primeiramente a imagem por tomografia axial e depois a bioquímica, a ressonância magnética e por fim a genética vieram contribuir para um esclarecimento progressivo e rápido deste grupo de doenças. Estes métodos acrescentaram novas doenças às anteriormente conhecidas, e por outro lado reduziram a padrões a que podemos chamar

“genéticos”, as doenças diagnosticadas exclusivamente na clínica e nas imagens radiológicas. Decorre que muitos dos conhecimentos adquiridos até ao momento, e que pareciam definitivamente classificados, estão a sofrer em muitos casos modificações profundas no que respeita à taxonomia.

Apresentamos o caso clínico de uma criança com uma doença neurológica rara e que ilustra alguns dos aspectos atrás citados.

Caso Clínico

O JPF é uma criança do sexo masculino, de 3 meses de idade, que recorre ao nosso hospital por ter apresentado num espaço de tempo de dois dias, três convulsões parciais do hemisfério esquerdo. Estas crises tinham sido de duração inferior a um minuto, de tipo clónico, não deixando sequelas deficitárias.

Nos antecedentes pessoais e familiares desta criança nada havia a assinalar. A gestação tinha decorrido sem complicações e o bebé tinha nascido com um peso de 4000 gramas não tendo sido registadas quaisquer complicações neonatais. Até ao momento em que observámos a criança pela primeira vez, o desenvolvimento cognitivo decorria da melhor forma, existindo uma excelente interação social com o meio. Sorria desde o mês de idade.

O desenvolvimento motor tinha decorrido de forma progressiva mas lenta para a idade. A observação aos três meses revela que a criança sustém deficientemente a cabeça. Não apresenta quaisquer outros sinais neurológicos nomeadamente que façam suspeitar de uma síndrome piramidal, cerebelosa ou extrapiramidal. Não existe attingimento de qualquer par craneano e a restante observação médica é normal. O perímetro cefálico que a criança apresenta está no percentil 90 para a idade. O fenótipo não apresenta nenhum traço particular.

Foi realizado um electroencefalograma (EEG) que era normal e pedida uma ressonância magnética cerebral (RM) não executada de urgência por a criança se encontrar bem. Teve alta hospital ao fim de 5 dias, medicada com carbamazepina (15 mg/kg/dia), sem que se tivessem observado novas crises.

A criança é reinternada 3 semanas depois, pelo aparecimento de novas crises parciais, esquerdas, de curta duração. A terapêutica é modificada e adicionado o vigabatrim em dose de 70 mg/kg/dia. A criança realiza uma RM que estava entretanto programada que revela múltiplas áreas hiperintensas em T1 e hipointensas em T2, essencialmente frontais e parietais, subependimárias, nodulares, e intraparenquimatosas (Fig. 1), que captam contraste. É pedida uma tomografia axial (TAC) que revela que tais elementos hiperintensos não contêm cálcio. Existem ainda áreas de edema circundando as lesões, que poderiam sugerir uma reacção inflamatória local a lesões de provável origem infecciosa.

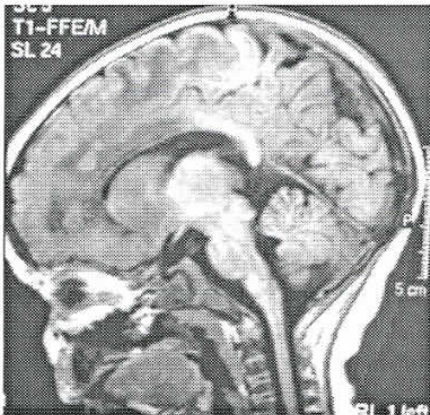


Fig. 1: RM. Corte sagital em T1. São visíveis imagens nodulares de localização subcortical profunda com hipotransparência perilesional (corresponde à figura 1 do CD)

Perante este aspecto radiológico e dada a repetição das crises é decidido fazer uma avaliação laboratorial extensa que incidisse sobre as causas mais frequentes de infecção do sistema nervoso central dada a forma arredondada e múltipla das lesões. O doente encontrava-se clinicamente bem sem que nunca tivesse ocorrido febre, retrocesso no desenvolvimento ou estado de mal epilético.

Assim realizamos uma avaliação hematológica e bioquímica extensa, punção lombar para estudo bioquímico, bacteriológico e outros (infecções TORCH, HIV, a rickettsia, a cisticercos, a toxocara e fungos). Foi realizada uma avaliação metabólica com cromatografias dos aminoácidos e ácidos orgânicos, doseamento do lactato e piruvato no sangue, potencial redox, amónia e sulfitest.

Os resultados destes exames encontravam-se dentro dos valores normais não havendo qualquer indício de infecção ou de doença metabólica. Foi repetido o EEG 6 semanas depois e revelava alterações difusas muito marcadas pela inscrição de pontas e ondas lentas amplas bilaterais e algumas polipontas difusas (fig.2). A actividade de base estava muito desorganizada.

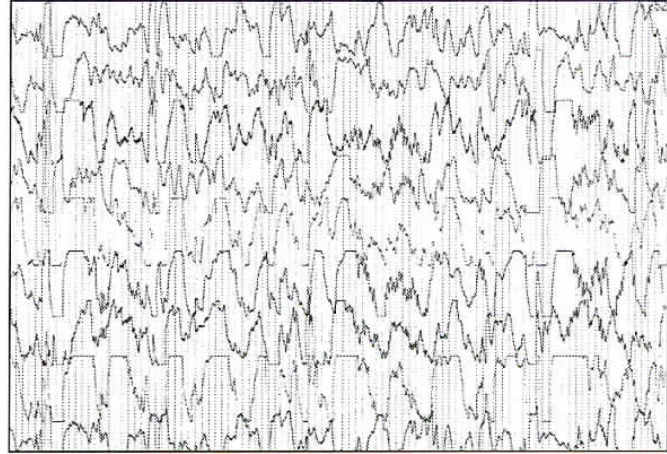


Fig. 2: EEG que revela alterações muito marcadas da electrogénese com elementos paroxísticos difusos. (corresponde à figura 6 do CD)

A RM foi repetida e mostrou um agravamento radiológico com aumento do número das lesões arredondadas, com um extenso atingimento da substância branca sobretudo frontal e uma extensão das lesões às regiões dos núcleos da base com relativa simetria e com particular atingimento dos núcleos caudados (fig.3).

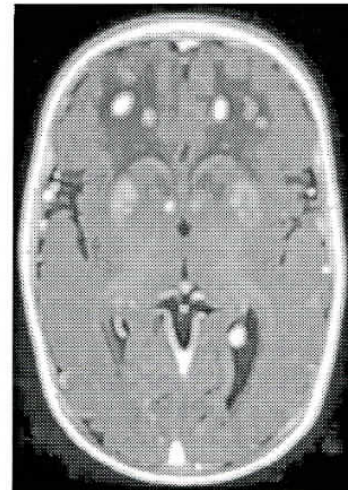


Fig. 3: RM. Corte axial T1. Imagens em maior número que atingem bilateralmente os núcleos da base.

Estes novos dados apontavam de forma franca para uma leucoencefalopatia neurometabólica e as investigações prosseguiram nesse sentido nomeadamente pela determinação dos seguintes enzimas: arilsulfatase, beta galactosidase e hexosaminidases A e B. Todos foram normais. Dada a localização preferencial na região frontal, dada a sua simetria e tendo sido excluídas as anteriores doenças da substância branca pedimos que fossem realizados os testes de DNA com vista ao diagnóstico da doença de Alexander. Este revelou uma mutação no gene GFAP (glial fibrillary acidic protein) estando o ácido glutâmico 373 substituído pela glutamina, não se tendo identificado qualquer mutação no DNA dos pais (Dp. of Pediatrics, University Hospital VU, Holanda).

Actualmente a criança tem 16 meses de idade e mantém as características iniciais, ou seja, o seu contacto social e nível cognitivo parece-nos de nível muito superior ao desenvolvimento motor que apresenta agora um atraso evidente. Neste momento a criança mantém-se sentada com dificuldade, com importante cifose lombar, sustentando a cabeça ainda de forma deficiente e pouco duradoura.

Discussão

A história clínica desta criança contrasta de forma marcada com a exuberância das anomalias radiológicas. O primeiro diagnóstico, aventado perante a normalidade do exame objectivo e do EEG aos três meses foi de se tratar de uma epilepsia parcial provavelmente benigna do 1º ano de vida. No entanto a ressonância magnética veio alterar de forma substancial esse diagnóstico provisório.

As imagens encontradas pelo seu aspecto arredondado, múltiplo e de localização frontal e subependimária, com intenso aparente edema perilesional fez-nos pensar, à falta de melhor explicação, de se poder tratar de uma noxa infecciosa. A normalidade de todos os exames laboratoriais inicialmente realizados e a evolução radiológica que em dois meses mostrou uma extensão às regiões dos gânglios da base das lesões e a identificação progressiva de áreas de doença da substância branca veio modificar o rumo das investigações orientando-as agora para a identificação de uma leucodistrofia. O doseamento enzimático das principais enzimas foi normal pelo que pudemos afastar entre outras a doença de Krabbe, doença de Tay-Sachs, e a Leucodistrofia Metacromática, e, na etapa seguinte, fomos analisar a possibilidade de se tratar de uma doença de Alexander o que veio a confirmar-se. As imagens neuroradiológicas eram distintas das observadas nestas doenças assim como na doença de van der Knaap⁽¹⁾.

A doença de Alexander é uma doença autosómica dominante, rara, desmielinizante e com degeneração dos astrócitos⁽²⁾. Actualmente o diagnóstico é feito mediante a detecção de mutações no gene responsável pela GFAP

cujas alterações originam modificações nas suas propriedades físicas e químicas⁽³⁾. Estas mutações induzem a acumulação de fibras de Rosenthal, que em microscopia electrónica se observam no corpo dos astrócitos, tendo um aspecto brilhar dado pelos depósitos granulares associados a filamentos gliais. São estas fibras que contêm GFAP. A presença de fibras de Rosenthal por todo o cérebro impede a função normal dos astrócitos no suporte à formação de mielina pelos oligodendroglíocitos. A mutação neste gene é fundamental no diagnóstico diferencial das situações em que também existem fibras de Rosenthal como sejam certos astrocitomas fibrilares e doenças sistémicas prolongadas e debilitantes⁽³⁾.

Até muito recentemente tentou-se definir esta doença por critérios clínicos e radiológicos^(4,5).

Os critérios clínicos para o diagnóstico de doença de Alexander eram variáveis consoante a idade de início dos sintomas. Apesar de terem sido definidas formas de início neonatal, infantil, juvenil e mesmo na idade adulta, só a forma neonatal parece ter uma evolução unívoca e de mau prognóstico⁽⁴⁾. De facto, esta decorre com o aparecimento e desenvolvimento rápido de convulsões, sinais de hipertensão intracraniana e hidrocefalia por estenose do aqueduto. Esta forma é mortal a breve prazo de tempo. A forma infantil inicia-se, em média, aos seis meses de idade e é aquela a que o nosso doente pertence, e evidencia-se por uma lentificação do desenvolvimento motor, hipotonia axial, e convulsões acompanhadas por ataxia do tronco, espasticidade e uma macrocefalia. A macrocefalia é um elemento distintivo de grande valor diagnóstico por estar sempre presente no início da doença (a microcefalia é especialmente frequente nas doenças degenerativas do sistema nervoso) e traduz a hiperplasia generalizada da substância branca nalguns casos com um componente de hidrocefalia obstrutiva. A macrocefalia vai dar lugar à desaceleração do crescimento do perímetro cefálico seguido da morte progressiva dos astrócitos dando lugar a uma atrofia cerebral secundária⁽²⁾. A espasticidade e ataxia, pelo contrário, são sinais tardios ocorrendo na fase de degeneração quística e atrofia da substância branca. O cortex cerebral que contém numerosas Fibras de Rosenthal é o responsável pelas crises de natureza epiléptica que estas crianças apresentam^(5,6). O diagnóstico pela sintomatologia clínica é por si só difícil já que os sintomas são inespecíficos. O prognóstico vital nesta forma de doença de Alexander é variável havendo crianças que faleceram ao ano, outras no fim da primeira década. Em média, nas formas infantis, a idade de início da doença é aos seis meses de idade e a sobrevivência, após o diagnóstico, é em média de 2 anos e 4 meses⁽⁷⁾. Na forma juvenil a deterioração da substância branca faz-se de forma muito lenta podendo decorrer vários anos entre o atingimento frontal e a progressão para a região parieto-occipital^(4,5), não havendo uma correlação clara entre a deterio-

ração clínica e os achados radiológicos.

Ainda na fase anterior à identificação do gene, van der Knaap *et al*⁽⁵⁾ estabeleceram os critérios neuroradiológicos que segundo eles, eram compatíveis com o diagnóstico de doença de Alexander a saber, existência de alterações marcadas e extensas da substância branca de predomínio frontal, a presença de hiperdensidades em T1 (que traduzem a hiperplasia e hipertrofia dos astrócitos e a deposição de elevado número de fibras de Rosenthal) e hipodensidades perilesionais em T2, anomalias nos gânglios da base e tálamos, anomalias no tronco cerebral e tomada de contraste numa ou mais das seguintes estruturas: quiasma óptico, fornix, gânglios da base, tálamo, núcleo dentado e estruturas do tronco cerebral. Eram necessárias quatro das cinco características para que o diagnóstico fosse possível. As alterações da substância branca são habitualmente simétricas e poupam segundo certos autores o cerebelo, a região anterior do corpo caloso e as Fibras em U⁽⁶⁾, pelo menos de início. Na criança de poucos meses de idade pode ser difícil identificar a presença e extensão das alterações na substância branca. No nosso doente verificava-se este facto. A anomalia de sinal da substância branca deve-se à hiperplasia dos astrócitos e à deposição de Fibras de Rosenthal. A evolução a prazo tende à cavitação da substância branca da região frontal para a região occipital como observámos noutro doente cuja evolução acompanhamos. As imagens por RM são específicas e diferentes do que se encontra nas outras leucomatias^(5,6).

Na fase inicial da doença, precisamente devido à idade da criança, a identificação da natureza das lesões é difícil. A cavitação frontal que se observa nas fases mais tardias da doença não é patente nas primeiras fases. No nosso doente, as primeiras imagens confundiram-nos pela apresentação de focos hiperintensos múltiplos frontais subependimários que nos fizeram inicialmente pensar numa doença infecciosa do sistema nervoso central. O desenvolvimento da técnica de ressonância magnética veio a colocar em lugar secundário a tomografia computadorizada por menor definição dos locais preferencialmente atingidos e incapacidade de distinguir entre si processos patológicos com a mesma expressão radiológica^(2,8).

As mutações genéticas até agora encontradas são múltiplas R239C, R79C, R79H, N77Y, L76F, L97P, R88C, R41. 6W, E373Q R239P, R239H, R258P, mas as prevalentes até ao momento são as duas primeiras^(3,9). No nosso caso, a sequência ADN revelou a substituição do ácido glutâmico pela glutamina. Esta mutação (E373Q) foi encontrada numa outra criança com doença de Alexander⁽¹⁾. No passado foi muito discutido o facto de se a doença de Alexander era uma doença genética e que padrão hereditário estaria subjacente. Actualmente sabe-se que é uma doença genética causada por mutações heterozigotas no gene

GFAP, como se deve aliás esperar num traço autosómico dominante. Todas as mutações são habitualmente mutações *de novo* dada a pouca possibilidade destes doentes se reproduzirem. Não existe qualquer relação estável entre o genótipo e o fenótipo clínico⁽⁸⁻¹⁰⁾. No nosso caso não foi encontrada a mesma mutação no ADN dos pais não podendo no entanto excluir-se completamente que não exista essa mutação nas células germinativas de um dos pais, donde a probabilidade de se contrair a mesma doença, numa futura gestação, não possa ser completamente afastada. Na era anterior à possibilidade do diagnóstico genético o diagnóstico da doença de Alexander era feito mediante biópsia cerebral o que está hoje posto de parte.

Agradecimentos

Agradecemos às Dras G. Salomons e van der Knaap toda a colaboração prestada.

Bibliografia

1. Osborne AG: Inherited metabolic, white matter and degenerative diseases of the brain. Osborne AG(ed): Diagnostic Neuroradiology. St Louis, Mosby, Inc, 1994, 722-43
2. Pridmore CL, Baraitser M, Harding B, Boyd SG, Kendall B, Brett EM: Alexander's Disease: clues to diagnosis. *J Child Neurol*; 1993: 134-44
3. Brenner M, Johnson A, Boesflug-Tanguy O, Rodriguez D, Goldman JE, Messing A. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat. Genet* 2001; 27: 117-20
4. Springer S, Erlewein R, Naegle T, Becker I, Auer D, Grodd W et al. Alexander Disease- Classification revisited and isolation of a neonatal form. *Neuropediatrics* 2000; 31: 86-92
5. Van der Knaap M, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S et al. Alexander Disease: diagnosis with MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 541-52
6. Ni Q, Johns GS, Manepalli A, Martin DS, Geller TJ. Infantile Alexander's Disease: serial neuradiologic findings. *J Child Neurol* 2002; 17: 463-66
7. Gordon N. Alexander Disease. *Eur J Paed Neurol* 2003; 7: 395-99
8. Shihara T, Kato M, Honma T, Ohtaki S, Sawaishi Y, Hayasaka K. Flutuations of computed tomographic findings in white matter in Alexander's Disease *J Child Neurol* 2002; 17: 227-30
9. Meins M, Brockman K, Yadav S, Haupt M, Sperner J, Stephan U, Hanefeld F. Infantile Alexander Disease: A GFAP mutation in monozygotic twins and novel mutations in two other patients. *Neuropediatrics* 2002; 33: 194-8
10. Gorospe JR, Naidu S, Johnson AB, Puri V, Raymond GV, Jenkins SD et al. Molecular findings in symptomatic and pre-symptomatic Alexander disease patients. *Neurology* 2002; 58:1494-500