

Uma Forma Rara de Hepatoesplenomegália: Doença de Niemann-Pick Tipo B

CRISTINA TRINDADE, ANA GASPAR, TERESA TASSO, FILOMENA EUSÉBIO, AGUINALDO CABRAL

Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

Resumo

A doença de Niemann-Pick tipo B é uma doença lisossomática de armazenamento, por défice da actividade enzimática da esfingomielinase ácida, com conseqüente acumulação celular de esfingomielina. Doença rara, de transmissão autossómica recessiva.

Os autores descrevem o caso clínico de uma criança enviada à Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria para esclarecimento de hepatoesplenomegália.

Palavras-Chave: Doença de Niemann-Pick, hepatoesplenomegália, esfingomielinase ácida.

Summary

A Rare Form of Hepatosplenomegaly: Niemann-Pick Disease Type B

Niemann-Pick disease type B is a lysosomal storage disease due to deficient enzymatic activity of acid sphingomyelinase resulting in the accumulation of sphingomyelin in tissues. It is a rare autosomal recessive disease.

The authors present the case of a child referred to the Metabolic Diseases Unit at HSM for investigation of hepatosplenomegaly.

Key-Words: Niemann-Pick disease, hepatosplenomegaly, acid sphingomyelinase.

Introdução

A doença de Niemann-Pick foi inicialmente descrita com base na clínica e histologia, como uma reticulo-endoteliose, caracterizada pela existência de visceromegália e histiocitos com gotas lipídicas no seu interior ⁽¹⁾.

Actualmente a doença de Niemann-Pick pode subdividir-se de acordo com critérios bioquímicos e moleculares em duas classes distintas. O tipo A e B por défice da actividade da esfingomielinase ácida (ASM) e o tipo C por defeito no processamento e transporte intra-celular das lipoproteínas de baixa densidade derivadas do colesterol ^(1, 2). A infiltração celular e a visceromegália são comuns, o envolvimento neurológico grave ocorre apenas nos tipos A e C.

O diagnóstico diferencial entre o tipo A e B assenta em dados clínicos e é confirmado pela determinação da actividade da ASM e pesquisa das mutações ^(1, 2).

A doença de Niemann-Pick tipo A é uma doença neurológica degenerativa rapidamente progressiva com desfecho fatal até aos 3 anos de idade. Apresenta-se nos primeiros meses de vida com aumento das dimensões do fígado, baço e gânglios, seguido de má progressão ponderal e, entre os 6 e os 12 meses, regressão das aquisições e outras alterações neurológicas. Em cerca de metade dos doentes observa-se a mancha vermelho cereja na mácula («cherry red spot») ⁽¹⁾.

O tipo B tem um espectro clínico variável, mas normalmente é diagnosticado na infância devido à presença de hepatoesplenomegália. Alguns casos, porém, apenas são diagnosticados na idade adulta. Usualmente, os doentes não têm envolvimento neurológico e quando este ocorre é ligeiro. A mancha vermelho cereja na retina observa-se em menos de 10% dos casos.

Estes doentes apresentam doença hepática e pulmonar, cuja gravidade condiciona o prognóstico ^(1, 3, 4, 5, 6).

Não existe terapêutica específica para esta situação. O gene da ASM está totalmente codificado; espera-se que num futuro próximo esteja disponível a terapia de substituição enzimática e a terapia génica ⁽¹⁾.

A identificação de diferentes mutações do gene da ASM tornou possível a detecção de heterozigotos, o diagnóstico pré-natal e a tentativa de correlação entre o genótipo e o fenótipo ^(1, 2).

Correspondência: Dr. Aguinaldo Cabral
Unidade de Doenças Metabólicas
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
1699 Lisboa – Portugal

Aceite para publicação em 09/05/2001.

Entregue para publicação em 03/10/2000.

Caso Clínico

D.B.J., sexo feminino, segunda filha de pais jovens de etnia hindu, não consanguíneos. Antecedentes familiares de atopia, irmã de 6 anos saudável. A gestação foi vigiada sem intercorrências. Parto de termo, eutócico em meio hospitalar com Índice de Apgar 8/9, peso ao nascer 3400g, comprimento de 48 cm, perímetro cefálico de 33 cm, sem história de icterícia no período neonatal.

Refere antecedentes de pieira recorrente, rinite e estrófulo, sendo seguida na consulta de alergologia desde os 15 meses.

Nessa idade foi detectada hepatoesplenomegália. Tinha desenvolvimento estatural ponderal no percentil 50 e desenvolvimento psicomotor adequado.

Aos 22 meses foi enviada à Unidade de Doenças Metabólicas. Era uma criança com bom estado geral e de nutrição, peso 10,450 kg (percentil 25) e comprimento de 83 cm (percentil 25), anictérica, mucosas coradas. Exame neurológico normal e desenvolvimento psicomotor adequado. Auscultação cardiopulmonar normal, abdômen proeminente, sem circulação colateral, palpava-se baço e fígado, 9 e 5 cm, respectivamente, abaixo do rebordo costal, na linha médio-clavicular.

Iniciou-se investigação no sentido de excluir causa infecciosa, hematológica, metabólica e neoplásica. Do estudo analítico e exames complementares realizados há a realçar: hemograma, VS, electroforese das proteínas, bilirrubina, estudo da coagulação, cuprémia, cuprúria, ceruloplasmina, α -fetoproteína, prova de suor normais. TGO: 77 UI, TGP: 70 UI, fosfatase alcalina: 468 UI, colesterol total: 388 mg/dl, HDL: 22 mg/dl, LDL: 346 mg/dl, triglicéridos: 291,4 mg/dl.

Serologia para toxoplasmose, vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite B e C e herpes tipo 1 e 2 foi negativa.

Da investigação metabólica realizada destaca-se: pesquisa de linfócitos vacuolizados e substâncias reductoras na urina negativa; cromatografia dos aminoácidos no sangue e urina, cromatografia dos ácidos orgânicos na urina, succinilacetona, doseamento da actividade enzimática da lipase ácida e glucocerebrosidade normais.

A ecografia abdominal revelou fígado de dimensões aumentadas com ecoestrutura homogénea e baço com eixo longitudinal de 8,7 cm.

O exame oftalmológico efectuado foi normal, não se observando a mancha vermelho cereja na retina.

A biópsia medular revelou a existência de células de Niemann-Pick (figura 1). A actividade da esfingomielinase ácida doseada nos leucócitos e fibroblastos estava reduzida, respectivamente: 0,2 nmol/h/mg (normal 8,3-2,8 nmol/h/mg) e 14 nmol/h/mg (normal 82-216 nmol/h/mg). A actividade da ASM, entre 5 a 10% do valor normal, o

quadro clínico e a ausência de compromisso neurológico confirmou o diagnóstico de Doença de Niemann-Pick tipo B.

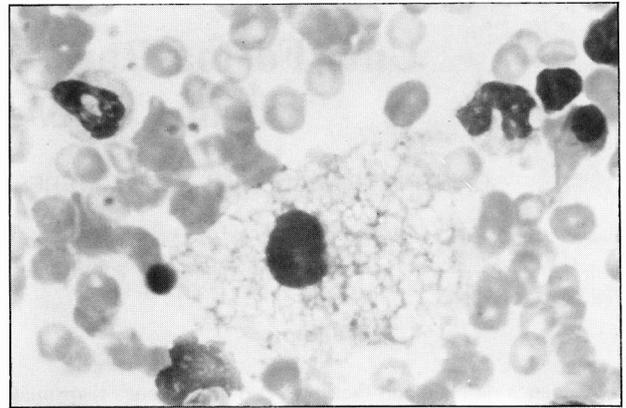


FIG. 1 – Célula de Niemann-Pick. Histiocito com gotas lipídicas no seu interior observado no mielograma.

Actualmente, a criança tem 3 anos de idade, mantém desenvolvimento psicomotor adequado à idade, sem alterações no exame neurológico. Não apresenta estigmas de doença hepática, nem de hiperesplenismo. As transaminases estão elevadas, cerca do dobro do normal, e tem hiperlipidémia. Ecograficamente tem sido documentado o aumento gradual do baço e do fígado. A radiografia de tórax apresenta um infiltrado pulmonar intersticial difuso bilateral.

Foi feito aconselhamento genético à família e doseamento da actividade da ASM, nos leucócitos dos pais, cujo valor é compatível com heterozigotia (mãe: 2,9 nmol/h/mg, pai: 1,9 nmol/h/mg).

O estudo mutacional, da família, está em curso.

Discussão

A hepatoesplenomegália na criança pode ser de causa infecciosa, hematológica, metabólica ou neoplásica.

A ausência de sintomatologia acompanhante, nomeadamente febre, e de parâmetros laboratoriais de hemólise ou infecção, permitiu afastar a etiologia infecciosa bacteriana e hematológica.

As serologias para vírus hepatotóxicos (EBV, CMV, VHB, VHC) foram negativas. A imagem ecográfica de fígado homogéneo e α -fetoproteína normal tornou pouco provável a existência de tumores primitivos hepáticos e a infiltração hepática por células neoplásicas (doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas). Ficou como hipótese diagnóstica mais provável a doença metabólica lisosomá-

tica de armazenamento com depósitos a nível hepático e esplénico.

A obtenção de valores normais ou negativos de: prova de suor, α 1-antitripsina, cuprémia, cuprúria, ceruloplasmina, succinilacetona, glucocerebrosidade e lipase ácida – permitiu excluir as seguintes hipóteses diagnósticas: fibrose quística, défice de α 1-antitripsina, doença de Wilson, tirosinémia tipo I, doença de Gaucher e doença de Wolman/doença de armazenamento de ésteres de colesterol.

A biópsia medular foi fundamental para o diagnóstico, ao revelar a existência de células de Niemann-Pick.

As células de Niemann-Pick são o marco histopatológico da doença e podem ser observadas na medula óssea, baço, fígado, gânglios linfáticos, pulmão e SNC; são histiocitos com gotas lipídicas no seu interior. Estas células podem surgir noutras doenças, como na Doença de Wolman, não sendo patognomónicas ⁽¹⁾. O diagnóstico foi confirmado laboratorialmente através da medição da actividade enzimática da ASM, que estava diminuída em duas linhas celulares distintas (leucócitos e fibroblastos da pele). Estes resultados, a ausência de alterações neurológicas e de má progressão estatura-ponderal, permitiram o diagnóstico de Doença de Niemann-Pick tipo B.

O prognóstico desta criança será determinado pelo hiperesplenismo e o envolvimento pulmonar e hepático.

O hiperesplenismo pode condicionar pancitopénia grave ⁽¹⁾. Estão descritos casos de morte por ruptura accidental de esplenomegália maciça.

O envolvimento pulmonar traduz-se radiologicamente por infiltrado pulmonar intersticial difuso, com predomínio na base e, do ponto de vista funcional, por uma diminuição da capacidade de difusão ^(1, 6). Inicialmente é bem tolerado, mas a diminuição progressiva da capacidade de difusão pode condicionar defeito ventilatório restritivo e cor pulmonale ⁽⁵⁾. A nossa doente apresenta radiologicamente infiltrado pulmonar intersticial difuso. De acordo com a literatura o melhor método de imagem para avaliação da acumulação de esfingomiélinina no interstício pulmonar é contudo a TAC torácica de alta resolução ⁽⁶⁾.

Esta doente apresentou precocemente elevação das transaminases mas sem sinais de falência hepática. O envolvimento hepático normalmente traduz-se por hepatomegália com ligeiro aumento das transaminases e fosfatase alcalina, mas estão descritos casos com evolução para cirrose e insuficiência hepática ^(3, 4).

A progressão da disfunção hepática determina o prognóstico e alguns autores defendem que o grau de actividade enzimática residual se correlaciona com a gravidade das complicações ⁽³⁾.

Num caso grave de Niemann-Pick tipo B, com envolvimento hepático e infiltrado pulmonar intersticial difuso

grave e precoce, tentou-se o transplante de medula óssea (TMO) aos 3 anos de idade ⁽⁷⁾. Com melhoria clínica satisfatória, regressão das dimensões do fígado e baço, diminuição dos depósitos de esfingomiélinina, melhoria da função hepática, normalização da hematopoiese (com diminuição considerável do número de células de Niemann-Pick na medula óssea), aumento da actividade da ASM leucocitária e regressão definitiva das lesões pulmonares ⁽⁷⁾.

O transplante de medula óssea está assim, reservado aos doentes com tipo B (sem envolvimento neurológico) e com doença hepática grave e precoce ^(7, 8).

Apesar do gene da ASM estar totalmente codificado e muitas das mutações já serem conhecidas, ainda não está disponível a terapêutica de substituição enzimática, nem a terapêutica génica, pelo que o TMO constitui a única terapêutica possível em casos seleccionados ^(7, 8).

Agradecimentos:

À Doutora Clara Sá Miranda (Instituto de Genética Médica do Porto) pela determinação da actividade enzimática da ASM nos leucócitos e fibroblastos.

À Doutora Margarida Carneiro de Moura (Laboratório de Hematologia do Hospital de Santa Maria) pela realização do mielograma.

Bibliografia

1. Shuchman ED, Desnick RJ. Niemann-Pick disease types A and B: Acid sphingomyelinase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 2601-24.
2. Kolodny EH. Niemann-Pick disease. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(1): 48-52.
3. Takahashi T, Akiyama K, Tomihara M, Tokudome T, Nishinomiya F, Tazawa Y et al. Heterogeneity of liver disorder in type B Niemann-Pick disease. *Hum Pathol* 1997; 28(3): 385-8.
4. Labrune P, Bedossa P, Huguet P, Roset F, Vanier MT, Odie M. Fatal liver failure in two children with Niemann-Pick disease type B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 104-9.
5. Lever AML, Ryder JB. Cor pulmonale in an adult secondary to Niemann-Pick disease. *Thorax* 1983; 38: 873-4.
6. Ferretti GR, Lantuejoul S, Brambilla E, Coulomb M. Case report. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease subtype B: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(6): 990-2.
7. Vellodi A, Hobbs JR, O'Donnell NM, Coulter BS, Hugh-Jones K. Treatment of Niemann-Pick disease type B by allogeneic bone marrow transplantation. *Br Med J* 1987; 295: 1375-6.
8. Miranda SR, Erlich S, Visser JM, Gatt S, Dagan A, Friedrich VL, Schuchman EH. Bone marrow transplantation in acid sphingomyelinase deficient mice: engraftment and cell migration into the brain as a function of radiation, age, and phenotype. *Blood* 1997, 90(1): 444-52.