

Doença de Krabbe – A Propósito de Dois Casos Clínicos

VIRGÍNIA SAMPAIO, EMÍLIA BELO, SIMÃO FRUTUOSO, RUI CERQUEIRA,
SÉRGIO MENDANHA, IDALINA MACIEL

Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo – Serviço de Pediatria

Resumo

A doença de Krabbe também designada por leucodistrofia de células globoides é uma doença autossómica recessiva rara causada por um défice de um enzima, o galactosilceramidase. Os autores apresentam dois casos clínicos da forma de apresentação desta leucodistrofia no lactente.

Palavras-chave: Doença de Krabbe; leucodistrofia de células globoides, défice de galactosilceramidase, forma do lactente.

Summary

Krabbe disease or globoid cell leukodystrophy is a rare autosomal recessive disease caused by enzyme deficiency of galactocerebroside. The authors present two cases of the infantile form.

Key-words: Krabbe disease; globoid cell leukodystrophy, galactocerebroside deficiency, infantile form.

Introdução

Em 1916 Krabbe descreve pela primeira vez a leucodistrofia de células globoides ⁽¹⁾ uma doença causada por um défice de um enzima interveniente na mielinização, o galactosilceramidase ^(1a,9). Esta deficiência causa a acumulação de dois metabolitos tóxicos: o galactocerebrosideo que induz a formação de corpos globoides e a psirosina que destrói os oligodendrócitos ^(1,7). Estas alterações acarretam deste modo uma paragem precoce na mielinização, uma destruição da substância branca do sistema nervoso central e uma neuropatia periférica ^(1,2).

A doença de Krabbe é uma patologia rara com uma incidência elevada em algumas comunidades como a Druze israelita e a escandinava ⁽¹⁾. Atinge de igual modo ambos os sexos ^(1a,9) transmitindo-se de um modo autossómico recessivo ^(1a,9) estando o seu gene localizado no cromossoma 14 ^(1,3).

Caso clínico 1

CSMPD lactente de sexo feminino, de raça caucasiana, natural e residente em Valença foi internada aos sete meses de idade devido a regressão psicomotora e hipertonia.

Nos primeiros cinco meses de idade foram referidos alguns episódios de irritabilidade apresentando contudo um desenvolvimento psicomotor adequado e uma razoável evolução estatoponderal. A partir desta idade surge uma rápida e progressiva

perda de aquisições associada a uma hipertonia global marcada, desaceleração do perímetro craniano e uma má progressão do peso e da estrutura.

Foi fruto de uma primeira gestão de termo, vigiada, sem intercorrências. Nasceu de parto eutócico com choro ao 1.º minuto e antropometria adequada ao nascer. O período neonatal decorreu sem problemas.

Tratava-se de uma primeira filha de pais jovens, saudáveis e primos em primeiro grau. Tinha um Avó paterno com epilepsia, uma tia com abortamentos de repetição e prima com deficiência mental de causa não esclarecida.

No exame objectivo era notório um desinteresse pelo ambiente e pessoas, não fixando nem seguindo e uma hipertonia global acentuada.

Os exames analíticos efectuados foram normais com excepção de elevação das proteínas do liquor. A primeira tomografia axial computadorizada cranioencefálica (TAC) efectuada aos sete meses mostrou uma hiperdensidade dos núcleos talâmicos e corpos caudados. O doseamento enzimático dos fibroblastos da pele revelou um profundo défice em galactosilceramidase do tipo observado na doença de Krabbe.

Aos oito meses surgiram convulsões tónico-clónicas generalizadas ou por vezes focalizadas no membro superior esquerdo, pelo que se instituiu com fenobarbital a que se associou posteriormente valproato de sódio. O electroencefalograma realizado foi normal. Repetiu a TAC cranioencefálica aos 13 meses que mostrou atrofia corticosubcortical.

CSMPD faleceu com 13 meses de idade. Os seus pais estavam devidamente informados sobre esta patologia a sua transmissão. Foram portanto encaminhados para o Instituto de Gené-

tica Médica tendo efectuado o respectivo doseamento enzimático um procedimento indispensável para futuros doseamentos em diagnósticos pré-natais.

Caso clínico 2

F.D.A.C., 2.º filho de um casal jovem não consanguíneo em que a primeira filha foi afectada por Doença de Krabbe e que havia já falecido à data da presente gravidez. Após o adequado esclarecimento sobre esta patologia e modo de transmissão foram informados que podiam dispor de diagnóstico pré-natal através do doseamento de galatossilceramidase nas células do líquido amniótico. Foi frisado que este procedimento tinha risco de abortamento e que deveria ser solicitado apenas se fosse decidido o abortamento terapêutico num feto afectado. Contudo após a confrontação com a evidencia de défice enzimático na segunda gestação o casal decidiu levar a gestação a termo.

Nascido de parto eutócico com somatometria adequada à idade gestacional e índice de Apgar de 10 ao 5.º minuto. Apresentava-se sem qualquer alteração na primeira observação. Foi feito novo doseamento enzimático em fibroblastos da pele que confirmou o défice em galatossilceramidase.

A partir do segundo trimestre de vida surge uma má evolução estatoponderal e desaceleração do perímetro craniano. Foi-se evidenciando uma progressiva regressão com hipertonia e espasticidade generalizadas. A TAC cerebral realizada aos seis meses foi considerada normal e posteriormente repetida aos 10 meses mostrava áreas de hiperdensidade dos núcleos talâmicos e corpos caudados com moderada atrofia cerebral.

Necessitou de dois internamentos hospitalares por infecções respiratórias superiores e desidratação. Esta família abandonou a consulta e rejeitou todas as tentativas de contacto posterior.

Discussão

A Doença de Krabbe é uma patologia rara que importa considerar no diagnóstico diferencial de uma encefalopatia progressiva de início precoce portanto responsável por um quadro clínico de regressão, de progressiva deterioração neurológica após um intervalo livre em que são considerados normais. Nestes casos a não existência de macrocefalia exclui as GM2 Gangliosidoses (Tay-Sachs e Sandhoff), doença de Alexander e doença de Canavan-Van Boegaert, a não existência de organomegalias exclui as doenças de Gaucher e Niemann-Pick enquanto que a não existência de movimentos involuntários dos olhos e de transmissão ligada ao cromossoma X excluem a doença de Pelizaus-Merzbacher. O diagnóstico diferencial com a leucodistrofia metacromática pode ser mais difícil apesar de esta se manifestar habitualmente no segundo ano de vida existem alguns casos com início mais precoce e o diagnóstico diferencial deve fazer-se laboratorialmente pelo doseamento da arilsulfatase A.

A Doença de Krabbe tem início mais frequentemente entre os 3 e os 6 meses embora possa surgir desde o período neonatal até à idade adulta (1,2).

No Serviço de Pediatria do Hospital de Viana do Castelo surgiram três casos nos últimos anos. Os casos apresentados são formas do lactente típicas: pela idade de início, os episódios de irritabilidade característicos, a regressão psicomotora, a hipertonia e má progressão estatoponderal (1 a 9). Um destes lactentes teve convulsões o que não é excepcional podendo apresentar-se por vezes como um síndrome de West (1 a 3).

Surge caracteristicamente uma elevação das proteínas do liquor documentado no primeiro caso (1 a 9). A TAC cerebral inicialmente pode ser normal ou mostrar áreas hiperdensas simétricas na substância cinzenta dos hemiférios cerebrais, tálamo, cápsula interna e substância branca periventricular e capsular (1, 2, 10) alterações estas visíveis nestes dois lactentes. Contudo o achado mais frequente é atrofia corticosubcortical por vezes com hipodensidade da substância branca (1, 2, 10). O diagnóstico definitivo é feito através do doseamento enzimático da galatossilceramidase nos leucócitos ou fibroblastos (1 a 9).

A sua evolução é rápida e a sobrevida geralmente não ultrapassa os 2 anos (1 a 9). Salientamos a importância de aconselhamento genético com a possibilidade de diagnóstico pré-natal (efectuado no 2.º caso) realizado através do doseamento enzimático nas células do líquido amniótico ou das vilosidades coriônicas (1 a 9).

Agradecimento: Ao Departamento de Enzimologia do Instituto de genética Médica Jacinto Magalhães e especialmente à Dra. Clara Sá pela sua colaboração nestes casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Suzuki K, Suzuki Y. Globoid-cell leukodystrophy (Krabbe disease). In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7 th. edition. International edition: McGraw-Hill, 1995: 2671-2686.
2. Aicardi J. Globoid-cell leukodystrophy (Krabbe disease). In: Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 1st. edition. London: Mac Keith Press, 1992: 390
3. Matalon R. Krabbe disease. In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. et al. Nelson-Textbook of Pediatrics. 15 th edition. Philadelphia: Saunders, 1996:375.
4. Haslam R. Krabbe disease (Globoid cell leukodystrophy). In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. et al. Nelson-Textbook of Pediatrics. 15 th edition. Philadelphia: Saunders, 1996: 1725.
5. Lyon G, Evrard P. Leukodystrophy de Krabbe. In: Lyon G, Evrard P. Neuropédiatrie. 1st edition. Paris: Masson, 1987: 222.
6. Libert J, Vamos-Hurtiz, Loeb H. Les sphingolipidoses. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris. 4059M, 9-1980.
7. Fenichel G. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe Disease). In Clinical Pediatric Neurology. 2nd edition. Saunders. Philadelphia, 1993: 129.
8. Moe Paul, Alan Seay. central Nervous System degenerative disorders of infancy. In: Hay W, Groothuis J, Hayward A et al. Current. 12th edition, 1995: 756-58.
9. Swaiman. Krabbe disease. In: Swaiman. Pediatric Neurology. 1994: 1113.
10. Baram T, Goldman A, Percy A. Krabbe disease: specific MRI and CT findings. Neurology 1986; 36: 111-115.

Correspondência: Virgínia Sampaio
Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo
Estrada de Santa Luzia
4900 Viana do Castelo