



Data de Submissão: 05/11/2024
Data de Aprovação: 24/03/2025

RELATO DE CASO

Leucodistrofia metacromática e a importância do diagnóstico precoce

Metachromatic leukodystrophy and the importance of early diagnosis

Ana Letícia Souza Rezende¹, Débora Aline Grasel¹, Ester Passos Ratti¹, Isabel Cristina Schwarzer Spies¹, Simone de Menezes Karam², Carolina Fischinger Moura de Souza³

Palavras-chave:

Leucodistrofia
metacromática,
Desenvolvimento
infantil,
Doenças raras,
Doenças
desmielinizantes,
Encefalopatias.

Resumo

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença genética, de caráter autossômico recessivo, que se caracteriza pela deficiência de enzimas lisossômicas, levando à formação de depósitos lisossômicos. A desmielinização de fibras do sistema nervoso central e periférico que se segue leva a comprometimento motor e cognitivo progressivos. Este relato apresenta o caso de um paciente de 3 anos e 7 meses, afetado pela doença na forma infantil tardia, que apresentou, inicialmente, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor com 1 ano e 3 meses, mas foi diagnosticado com LDM apenas aos 3 anos, após descartados diagnósticos como encefalopatia crônica não progressiva e autismo. Nesse caso, houve evolução para encefalopatia progressiva, com perda de marcos motores, cognitivos e de linguagem já adquiridos, seguidos de perda de deambulação, GTT e TQT. O diagnóstico de LDM, majoritariamente, não ocorre no período pré-natal, mas perante as manifestações clínicas, como ataxia e fraqueza com arreflexia, seguido por análise genética, exames de imagem e testes bioquímicos. Entre os principais diagnósticos diferenciais figuram a doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander e doença de Pelizaeus-Merzbacher. O tratamento disponível para a doença é transplante de medula óssea ou cuidados paliativos, visando a gestão sintomática e desaceleração do curso clínico da doença. Como uma doença rara, o diagnóstico conclusivo tende a demorar para ocorrer, atrasando um tratamento que, idealmente, deveria ser instaurado de forma precoce. Tendo isso em vista, busca-se relatar um caso de LDM, apresentar diagnósticos diferenciais e relacionar com a importância do acompanhamento dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor.

¹ Universidade Federal de Rio Grande, Faculdade de Medicina - Rio Grande - Rio Grande do Sul - Brasil.

² Universidade Federal de Rio Grande, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina - Rio Grande - Rio Grande do Sul - Brasil.

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil.

Endereço para correspondência:

Ana Letícia Souza Rezende.

Universidade Federal de Rio Grande. Rua Visconde de Paranaguá, 102, Sala 411, Secretaria Geral da FaMed, Rio Grande, RS, Brasil. CEP: 96203-900. E-mail: analeticiadesouzarezende@gmail.com

Keywords:

Leukodystrophy,
metachromatic,
Child development,
Rare diseases,
Demyelinating diseases,
Brain diseases.

Abstract

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is an autosomal recessive genetic disease, characterized by lysosomal enzymes deficiency, leading to lysosomal deposits. The ensuing demyelination of fibers of the central and peripheral nervous system leads to progressive motor and cognitive impairment. This report presents a case of a 3 year 7-month-old patient, affected by the disease in its late infantile form, who initially presented delays in neuropsychomotor development at 1 year and 3 months, but was diagnosed with MLD only at 3 years of age, after several previous diagnoses such as chronic non-progressive encephalopathy and autism. In this case, it evolved into progressive encephalopathy, with loss of motor, cognitive and language milestones already acquired, followed by loss of ambulation, GTT and TQT. The diagnosis of MLD, in most cases, does not occur in the prenatal period, but based on clinical manifestations, such as ataxia and weakness with areflexia, followed by genetic analysis, imaging exams and biochemical tests. Among the main differential diagnoses are Krabbe disease, X-linked adrenoleukodystrophy, Alexander disease and Pelizaeus-Merzbacher disease. The available treatment is bone marrow transplantation or palliative care, aiming at symptomatic management and deceleration of the clinical course of the disease. As a rare disease, a conclusive diagnosis tends to take a long time to occur, delaying treatment that, ideally, should be started early. With this in mind, we seek to report a case of MLD, the differential diagnoses and the importance of monitoring neuropsychomotor development milestones.

INTRODUÇÃO

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença genética, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da enzima lisossomal arilsulfatase A (ARSA) e da proteína B ativadora de esfingolípides (SapB ou saposina B), decorrentes de mutações nos genes ARSA e PSAP, respectivamente. Essas alterações causam desequilíbrios no ambiente celular, levando a depósitos de macromoléculas não clivadas em lisossomos e, com o tempo, em outros espaços celulares, que se apresentam como grânulos metacromáticos. Dentre as leucodistrofias, a LDM figura entre as mais comuns com prevalência de 1 em 40.000-160.000 no mundo. Clinicamente, essa doença se manifesta com comprometimento motor e cognitivo progressivo, proveniente da desmielinização de fibras dos sistemas nervoso central (SNC) e periférico (SNP)¹.

Como uma doença rara, geralmente o tempo entre a apresentação dos primeiros sintomas e o diagnóstico se estende excessivamente². Nesse sentido, pretende-se, com este trabalho, relatar um caso de LDM, apresentar os diagnósticos diferenciais de quadros semelhantes e relacionar com a importância do acompanhamento dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) no reconhecimento de enfermidades cujo diagnóstico precoce é crucial. Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética da instituição local sob o CAAE nº79359524.0.0000.5324.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, branco, 4 anos de idade. Filho de pais hígidos, não consanguíneos e sem história familiar de doenças genéticas. Nasceu de parto cesáreo, com idade gestacional de 40 semanas, pesando 4890g, com 51 cm de comprimento, Apgar 8 e 9, sem intercorrências ou alterações no exame do recém-nascido e nas triagens neonatais. A mãe tinha 37 anos, vive com HIV desde 2012 e realizou o pré-natal adequadamente desde o primeiro trimestre, utilizando tenofovir, lamivudina e raltegravir, com carga viral indetectável

durante toda a gestação. Feitos os devidos acompanhamentos, constatou-se que não houve transmissão vertical do vírus HIV.

O paciente apresentou DNPM adequado para a idade até 15 meses, quando passou a ter dificuldade para deambulação. Causas ortopédicas foram descartadas e houve o “diagnóstico” de hipotonia nos membros inferiores. Com 19 meses, foi submetido à avaliação neurológica, a qual percebeu, além da hipotonia, dificuldade de interação social e atraso na evolução da fala e diagnosticou-o como autista. Esse mesmo profissional solicitou, quando o paciente completou 2 anos, pesquisa molecular de cromossomo X frágil, cariótipo e ressonância magnética (RM), todos sem alterações.

Com dois anos e meio, teve início uma piora progressiva da hipotonia em todo o corpo, juntamente com um quadro de constipação intestinal e ataxia. Levantada a suspeita de paralisia cerebral com 2 anos e 9 meses pelo neurologista, foi realizada uma tomografia computadorizada que apontou alteração na substância branca, caracterizando lesões desmielinizantes cerebrais, além de uma leve redução da espessura do tecido hipofisário. A partir desses resultados, houve o diagnóstico de doença de Pelizaeus-Merzbacher (PMD).

Com 3 anos, apresentou 3 episódios de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas com intervalo de dias, precedidos por febre e acompanhados por vômito, sialorreia e perda do controle esfinteriano anal. Posteriormente, o paciente deixou de ter sustento cefálico e evoluiu para tetraparesia espástica. Após encaminhamento para geneticista clínico, foi realizado exoma, que detectou variante em homozigose no gene ARSA e variante em heterozigose no gene DHCR7, ambas classificadas como patogênicas. Mediante esses resultados, foi refutado o diagnóstico de PMD, bem como todos os anteriores, e feito o de LDM.

Com 3 anos e 3 meses, desenvolveu disfagia, que evoluiu para aspiração traqueal em um período de 3 meses. Por conseguinte, foi realizada uma Radiografia do Esôfago, Estômago e Duodeno, que não evidenciou alterações anatômicas ou refluxo gastroesofágico, e uma gastrostomia endoscópica sem fundoplicatura.

Com 4 anos, realizou uma nasofibrolaringoscopia que evidenciou cornetos inferiores hipertróficos, hiperplasia adenoideana ocupando 80%-90% da rinofaringe e hipotonia muscular de faringe. Indicada traqueostomia pelo serviço de otorrinolaringologia, que foi realizada sem complicações. No momento do exame físico, o paciente estava acordado, porém não manteve contato visual ou obedeceu a comandos. Pesava 12,74kg, apresentava nistagmo, hipotonia generalizada e um leve movimento involuntário espástico no membro superior direito. Suas pupilas eram isocóricas e fotorreagentes, com abertura ocular espontânea. O paciente se encontra totalmente dependente dos responsáveis.

DISCUSSÃO

A LDM é uma doença autossômica recessiva, logo, cada irmão de um indivíduo com LDM terá 25% de chance de ser afetado, 50% de chance de ser portador assintomático e 25% de não ser afetado e não ser portador. Diversas mutações no ARSA, gene que codifica a proteína arilsulfatase A, resultam em uma baixa atividade dessa enzima responsável por catalisar a hidrólise de glicolípideos sulfatados. Nesse sentido, a deficiência de arilsulfatase A resulta não só em uma excessiva excreção urinária, mas também em um acúmulo intralisossomal desses sulfatídeos no tecido nervoso, rins, fígado e outras vísceras. Sobretudo, esse acúmulo tanto no SNC quanto SNP sucede em uma desmielinização progressiva responsável pelos sintomas neurológicos característicos dessa condição clínica³.

A LDM pode se manifestar, de forma heterogênea, em diversas idades, sendo, a partir disso, subdividida em: infantil tardia (antes dos 30 meses), juvenil (3 a 16 anos) e adulta (após os 16 anos)⁴. O presente caso encaixa-se como forma infantil tardia, visto que aos 15 meses iniciou o quadro progressivo de hipotonia, alterações de marcha e de fala. Essa subclassificação é caracterizada por uma rápida regressão psicomotora. Os pacientes inicialmente desenvolvem sintomas como ataxia e fraqueza com arreflexia, já que ainda não há acometimento do SNC e por isso, até esse momento, não costumam apresentar alteração na RM⁵. Dessa forma, acompanhamento frequente dos marcos de DNPM das crianças torna-se ferramenta-chave para perceber os primeiros sinais de doenças como a LDM, que são rapidamente avassaladoras e apresentam-se primeiramente com atraso ou regressão desses parâmetros. À medida que a enfermidade progride, os pacientes começam a sofrer de disfagia e alimentar-se por gastrostomia geralmente se torna necessário. Além disso, comumente apresentam convulsões e espasmos dolorosos⁴.

O diagnóstico da LDM é realizado pelas manifestações clínicas, seguido por análise genética nos genes ARSA e PSAP, RM do cérebro e testes bioquímicos⁵. Todavia, a LDM tem manifestações iniciais, curso clínico, achados laboratoriais e de exames de imagem muito semelhantes aos de outras doenças neurodegenerativas (que cursam com leucodistrofia).

Clinicamente, as alterações neurológicas da LDM ocorrem tanto devido a processos de dismielinização (que cursam com formação inadequada da bainha de mielina) quanto de desmielinização (perda da mielina previamente formada), com predominância da última. A RM na LDM demonstra desmielinização de forma simétrica e confluenta, o que facilita o diagnóstico diferencial⁶. Portanto, tão logo sejam observadas alterações de sinal na substância branca (leucodistrofia), é necessário considerar o diagnóstico de LDM e seus principais diagnósticos diferenciais: doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander e PMD⁷. No caso do paciente relatado, foi realizada tomografia computadorizada que apontou alteração na substância branca com lesões desmielinizantes cerebrais, mas o diagnóstico de LDM foi realizado apenas após o exoma.

Em relação aos diagnósticos diferenciais, cabe destacar que, por exemplo, a encefalopatia crônica não progressiva (ECNP) é um grupo de condições que afeta a habilidade do movimento, de manter o balanço e a postura e é predominantemente congênita, diferentemente do caso relatado. Quando não presente ao nascimento, é dita adquirida e, quase sempre, associada a infecções⁸. A ECNP pode apresentar-se de forma espática, com quadro de hipertonia, hiperreflexia, clônus e reflexo cutâneo plantar em extensão (compatível com lesão de primeiro neurônio motor), sinais e sintomas completamente diferentes da hipotonia e arreflexia do caso relatado. Além disso, quando a ECNP envolve acometimento cerebelar e/ou dos núcleos da base, pode se evidenciar hipotonia, mas não apresentará arreflexia. A arreflexia remete a doenças do segundo neurônio motor ou mistas (acometendo tanto SNC quanto SNP), como é o caso da LDM. Com relação ao Transtorno do Espectro Autista, deve-se levar em conta um desenvolvimento absolutamente normal até 1 ano e 3 meses, incluindo a comunicação e a regressão em curto espaço de tempo, em todos os domínios do desenvolvimento, também não condizente.

Logo, o presente caso evidencia a dificuldade de se obter um diagnóstico definitivo quando se trata de doenças raras. A demora em chegar ao diagnóstico conclusivo, como ocorreu nesse caso, com 21 meses de investigação, atrasa um tratamento precoce que é fundamental para a qualidade de vida do enfermo, além de dificultar o acesso aos auxílios governamentais e trazer enorme angústia para a família. Cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, muitas vezes hereditárias, logo não se trata somente de um indivíduo, mas da família como um todo, permitindo diagnósticos de outros familiares e afetando decisões reprodutivas. Ademais, as doenças raras em sua maioria são crônicas e degenerativas, necessitando de cuidados extenuantes com as pessoas afetadas até o fim de suas vidas, algo que também demanda tempo e planejamento das famílias². Dessa forma, o debate e conhecimento sobre tais doenças e seus diagnósticos diferenciais é essencial para tentar acelerar, auxiliar e facilitar a vida das famílias acometidas.

No que tange ao tratamento, ainda não existe um suficientemente eficaz para LDM, principalmente devido à dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica. Entre as terapêuticas direcionadas ao mecanismo subjacente específico da causa da doença, destaca-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas, que visa tratar as manifestações primárias da LDM no SNC⁹. Em particular, a forma infantil tardia, como observado no paciente em questão, apresenta um prognóstico particularmente desfavorável. O tratamento disponível é predominantemente paliativo, visando uma abordagem direcionada para os sintomas e a desaceleração do curso clínico da doença. Nesse sentido, intervenções multidisciplinares são essenciais, envolvendo profissionais como médicos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e psicólogos⁶. Essa abordagem tem como objetivo mitigar as complicações associadas à doença, maximizar as funções intelectuais e neuromusculares e proporcionar conforto ao paciente. A terapia sintomática, atualmente empregada, inclui administração de varfarina, terapia anti-inflamatória, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, fármacos que não atuam na progressão da doença, já que não interferem na fisiopatogenia da leucodistrofia metacromática¹.

REFERÊNCIAS

1. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, et al. Metachromatic leukodystrophy: Diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020; [cited 2024 Sep 18]; 7:576221. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2020.576221/full>.
2. Aureliano W de A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Cien Saúde Colet* [Internet]. 2018; [citado 2024 Set 18]; 23(2):369-80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/jz3TPMVKdg4FbbRzNRKTSBq/?lang=pt>.
3. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, Lindemans C, Bugiani M, Wolf NI. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019; [cited 2024 Sep 18]; 14(1):240. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1220-4>.
4. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015; [cited 2024 Sep 18]; 29(2):261-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987178/>.
5. Bonkowsky JL. Metachromatic leukodystrophy [Internet]. UpToDate. 2024; [cited 2024 Sep 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/metachromatic-leukodystrophy?source=history_widget.
6. Berto MH, Cervelin JC, Frizon R, Berto J. Metachromatic leukodystrophy: case report of child with late infantile form. *Rev Pediatr SOPERJ* [Internet]. 2020; [cited 2024 Sep 18]; 20(3):106-110. Available from: http://revista-depediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1133.
7. Artigalás OAP. Leucodistrofia metacromática: caracterização epidemiológica, bioquímica e clínica de pacientes brasileiros [Internet]. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009 [citado 2024 Set 18]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/29560/000703450.pdf>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. About cerebral palsy [Internet]. Atlanta: CDC; 2024; [cited 2024 Sep 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/cerebral-palsy/about/index.html>.
9. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2024; [cited 2024 Sep 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>.