

LEUCODISTROFIA METACROMATICA

RELATO DE DOIS CASOS COM HISTOQUIMICA DE NERVOS E MUSCULOS

*LINEU CESAR WERNECK **
*JOSÉ LUIZ PINTO PEREIRA ***
*ISAC BRUCK ****

Greenfield, em 1933, relatou os casos de duas crianças que evoluíram normalmente até o segundo ano de vida e que, progressivamente, perderam a capacidade para deambular, acompanhada de déficit intelectual, arreflexia, hipotonia muscular, sinais de envolvimento de tratos longos com atitudes de descerebração no final da vida, cuja característica patológica era o desaparecimento da oligodendroglia interfascicular³³.

Em 1938, Einarson e Neel notaram que esta forma de esclerose cerebral se corava metacromaticamente com corantes básicos da anilina e, em 1942, utilizaram pela primeira vez o termo leucoencefalopatia metacromática⁴¹. Em 1950, Brain e Greenfield sugeriram que a metacromasia da leucoencefalopatia metacromática era devida ao acúmulo de ésteres do ácido sulfúrico²⁰, mas foi somente Jatskewitz, em 1958, que demonstrou serem na verdade sulfatídeos⁴². Austin, em 1957, revelava que estas substâncias também estavam presentes em outros órgãos fora do sistema nervoso, como, por exemplo, o rim^{3,4}. Em 1963, Austin e col.^{7,9,10} e Mehl e Jatskewitz⁴⁰, demonstraram que na leucodistrofia metacromática existia deficiência de arilsulfatase A, uma enzima que regula o metabolismo dos sulfatídeos, transformando-os em cerebrosídeos, o que seria a causa da doença.

Tivemos a oportunidade de estudar dois pacientes que apresentavam leucodistrofia metacromática. Pela raridade de casos descritos no Brasil e para difundir os métodos empregados no diagnóstico, julgamos válido este relato.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — IFB, sexo feminino, cor branca, 2 anos e 10 meses. Nascida de gestação e parto normais, controlou a cabeça aos três meses, sentou aos cinco meses e engatinhou aos oito meses. Andou com dezoito meses e falou com 24 meses. Não chegou a controlar os esfínteres. Logo após iniciar a marcha sem auxílio passou a ter dificuldade

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia, do Departamento de Clínica Médica, da Universidade Federal do Paraná (Curitiba, PR): * Professor Assistente de Neurologia; ** Médico Residente de Neurologia; *** Professor Assistente de Neuropediatria, do Departamento de Pediatria.

progressiva à deambulação, necessitando de apóio. Ulteriormente deixou de andar, voltando a engatinhar e atualmente não permanece sentada, mesmo com apóio. Com 2 anos e 5 meses, iniciou com disartria progressiva e atualmente emite apenas alguns monossílabos. Foi notado nistagmo e sialorréia. Recentemente, dificuldades à movimentação dos membros superiores e disfagia, passando a assumir atitude de decorticação quando estimulada. *Antecedentes* — traqueobronquites de repetição e gastroenterite aguda aos 10 meses de idade. Pais sadios e uma irmã de sete anos de idade sem anormalidades. *Exame físico* — Peso 11.450 gr; perímetro cefálico 48,0 cm; frequência cardíaca 100 bpm; frequência respiratória 28 mpr; temperatura 36,5°C. *Exame físico segmentar* sem anormalidades. *Exame neurológico* — Paciente vigil, contactuando com o meio através da visão, audição, balbuciando apenas alguns monossílabos, labilidade emocional acentuada e chorndo facilmente. *Nervos cranianos* — Mácula vermelha cereja à fundoscopia. Nistagmo bilateral do tipo sensorial. *Sistema motor* — Atitude de decorticação, hipotrofia muscular generalizada, hipertonia universal variável aos estímulos e diminuição da força muscular nos quatro membros. Tremor intencional e dismetria nos membros superiores. *Sensibilidade* — Dor e tato aparentemente conservados. Senso de posição e vibração prejudicados pela falta de colaboração. *Reflexos* — Hiperreflexia patelar e aquiliana com clonus. Sinal de Babinski bilateralmente e reflexos cutâneo-abdominais diminuídos.

Investigação — Hemograma, vHS, transaminases oxaloacética e pirúvica, bilirrubinas, eletroforese de proteínas no soro, lipidograma e eletrencefalograma, normais. Líquido cefalorraquidiano lombar com 2 leucócitos/mm³, glicose 65mg/dl, cloretos 801mg/dl, proteínas totais 84,5mg/dl, com pré-albumina 9,09%, albumina 60,1%, alfa-1, 6,57%, alfa-2 4,54%, beta 6,57%, tau 2,02% e gama 11,11%. Reações de Pandy, Wassermann, V.D.R.L., F.T.A. e Weimberg não reagentes. Medula óssea com relação leucoeritoblástica 2,3:1; eritropoiése e leucopoiése normais, porém foram visualizados alguns vacúolos no citoplasma e nos núcleos dos mielócitos. Testes de triagem para erros inatos do metabolismo através das provas para substâncias redutoras, corpos cetônicos, Sulkowitch, ácido sulfossalicílico, nitroso-naftol, nihidrina, cloreto férrico, cianeto nitroprussiato, isatina, brometo de C.T. amônio e azul de toluídina foram negativas, Determinação da atividade enzimática da *arilsulfatase A* na urina foi negativa (atividade enzimática: zero unidades) durante três determinações, em dias diferentes, pelo método de Baum, Dodgson e Spencer¹² (normal acima de 5,0 U; limitrofe 3,0 a 5,0 U; baixo 0,0 a 2,9 U)*. Concomitantemente foram feitas dosagens na mãe (7,05 U), pai (3,3 U) e irmã (11,75 U). *Tomografia axial computadorizada* revelou dilatação de todas as cavidades ventriculares, aumento das fissuras silvianas, cisternas da base e sulcos corticais. *Eletromiografia* evidenciou, no músculo quadriceps direito, duração média de 8 ms, voltagem média dos potenciais de 1500 uV, excesso de polifásicos curtos, sem fibrilações ou qualquer outra atividade em repouso. No músculo gastrocnêmio direito foram registrados potenciais de duração média com 15ms, voltagem média de 2000uV e excesso de polifásicos longos, sugerindo denervação. *Velocidade de condução nervosa motora* muito reduzida nos nervos mediano direito (16,0 m/s), ulnar direito (10,0 m/s) e peroneiro direito (10,0 m/s).

* Determinações da arilsulfatase A realizadas pelo Dr. Dinarte Giraldi, do Departamento de Pediatria, ao qual agradecemos.

Biópsia de músculo quadriceps esquerdo, processado a fresco e submetido às colorações de Gomori modificado por Engel e Cuningham, hematoxilina eosina, ATPases pH 4,3, 4,6 e 9,4, DPNH-diaforase, esterase inespecífica, miofosforilase, fosfatase alcalina, fosfatase ácida, "oil red O", P.A.S., desidrogenase succínica e cresil-violeta. A histologia mostrou atrofia de fibras do tipo 1 e excesso de fibras angulares escuras (Fig. 1). Os nervos e filetes nervosos intramusculares apresentavam ocasionais falhas nas bainhas de mielina e presença de infiltrado inflamatório no interstício dos mesmos. Grande atividade de fosfatase ácida nos nervos e filetes nervosos (Fig. 2). Na coloração pelo cresil-violeta a 1%, presença de grânulos metacromáticos marrons na bainha de mielina e no infiltrado inflamatório do endoneuro (Fig. 3 e 4). A biópsia sugere atrofia por denervação, atrofia de fibras do tipo 1 e metacromasia de nervos. *Biópsia de nervo sural esquerdo*, corado pelo azul de toluidina, revelou granulações metacromáticas nos mesmos, de cor vermelha.

Evolução — Seis meses após a alta hospitalar, a paciente prosseguiu deteriorando, ficando totalmente dependente, não se comunicando com o meio e só pronunciando monossílabos. Já sofreu dois episódios de crises convulsivas generalizadas, sendo medicada com fenobarbital. A espasticidade dos quatro membros se acentuou e a hipotrofia muscular generalizada progrediu, ficando permanentemente em atitude de descerebração e agora está com atrofia óptica bilateral.

Caso 2 — RSV, 2 anos e 10 meses, sexo masculino, cor branca, dextro. Produto de gestação normal e parto por cesariana eletiva. Pesou 3450 gr. ao nascer, chorou na hora, sendo negada cianose. Dificuldade para sugar nos primeiros dias. Controle da cabeça com 2 meses, sentou sem apóio aos 4 meses, andou com 13 meses, falou aos 9 meses e tem controle de esfínteres durante o dia. Com 18 meses, notaram os pais que a criança apresentava dificuldades para correr, com falta de equilíbrio e tinha quedas frequentes. Desde então a marcha vem piorando, andando agora com dificuldades, virando o pé para dentro ao andar e desenvolveu genuvalgo. Quando cai, necessita de apóio em algum objeto para se levantar. Sobe escadas com dificuldades, mas só consegue descer sentado. Pai normal. Mãe esplenectomizada por púrpura trombocitopênica. Um irmão nascido de parto prematura no 8º mês, que morreu 30 dias após, com diagnóstico de meningoencefalite aguda. *Exame físico* — Perímetro cefálico 51cm; frequência cardíaca 120bpm. Exame físico segmentar sem anormalidades. *Exame neurológico* — Paciente irritado, chorando o tempo todo do exame. *Nervos cranianos* normais. *Sistema motor* — Discreta diminuição da força em todas as extremidades, tanto proximal como distal, mais importante nos músculos proximais dos membros inferiores. Ausência de atrofia muscular. Aumento generalizado do tônus. *Marcha* com base aumentada e discreta ataxia de tronco. Escoliose dorsal. *Sensibilidade* normal. *Reflexos* — Reflexos profundos hipotativos nos membros superiores e dificuldade em obtê-los nos membros inferiores. Cutaneo-plantar em flexão.

Investigação — VHS, desidrogenase láctica, creatinafosfokinase, transaminases oxaloacética e glutâmico pirúvica, T3, T4 e urina para erros inatos do metabolismo normais. *Eletromiografia* de músculos bíceps, primeiro interósseo dorsal, quadríceps e tibial anterior, revelaram aumento da atividade de inserção, fibrilações, fasciculações e ondas positivas. Durante a atividade voluntária, foi notado aumento da duração dos potenciais (10ms), voltagem de 2000uV, grande quantidade de polifásicos longos, redução de potenciais durante o recrutamento, evidenciando denervação difusa. *Velocidade de*

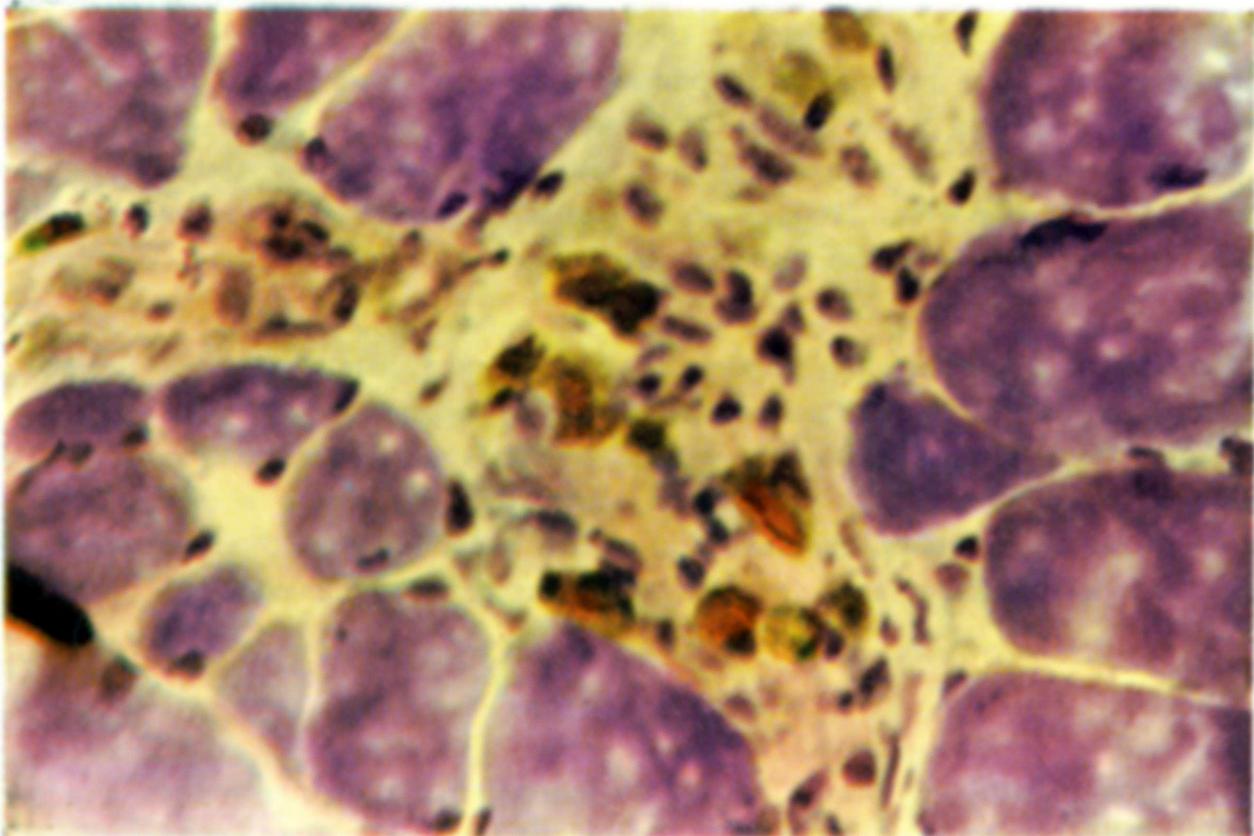


Fig. 1 — Caso 1 — Biopsia de músculo quadriceps esquerdo, mostrando atrofia de fibras do tipo I (claras) e tipo II normais (escuras) (ATPase pH 9,4, 100x).

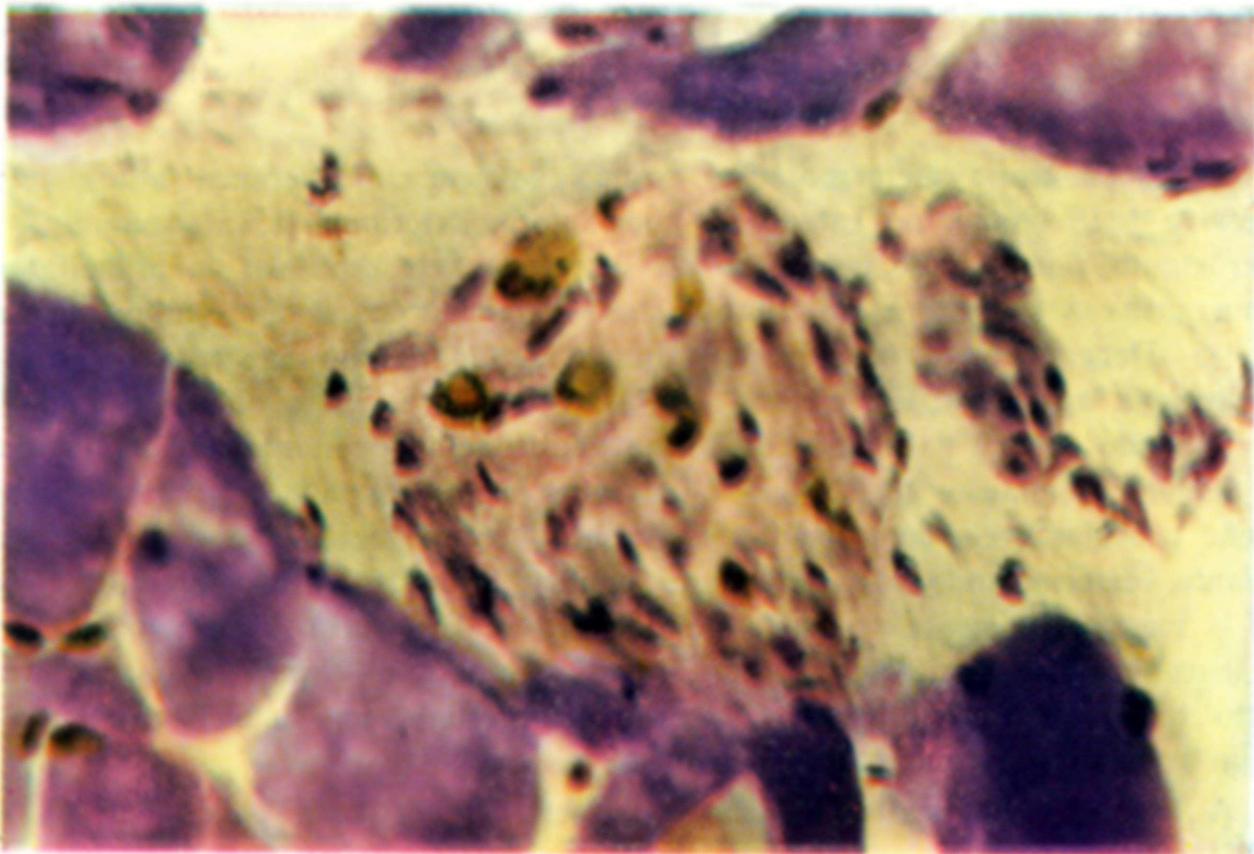


Fig. 2 — Caso 1. Biopsia de músculo quadriceps esquerdo, mostrando grande atividade de fosfatase ácido (vermelho), em um filete nervoso intramuscular (fosfatase ácida, 400x).

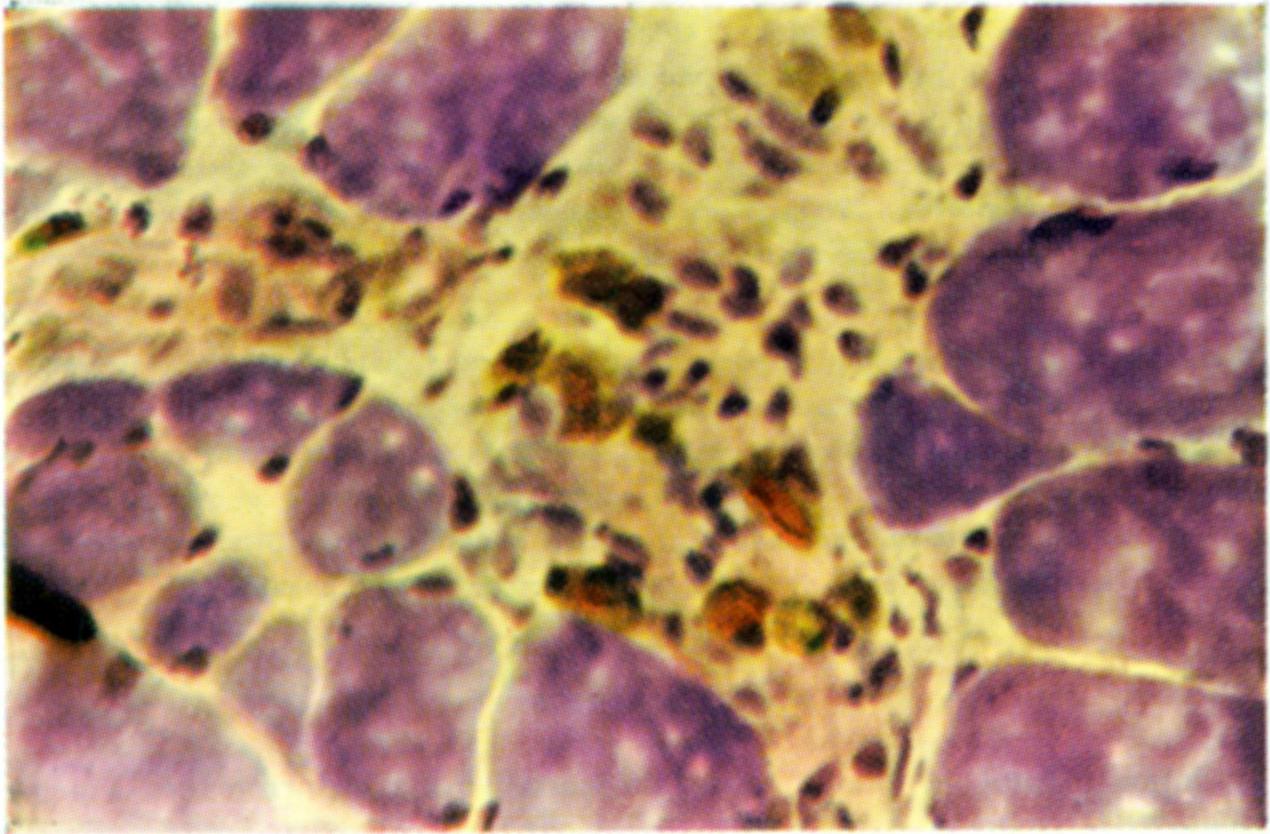


Fig. 3 — Caso 1. Biópsia de músculo quadriceps esquerdo, revelando metacromasia (marron) em um filete nervoso intramuscular. (cresil-violeta, 400x).

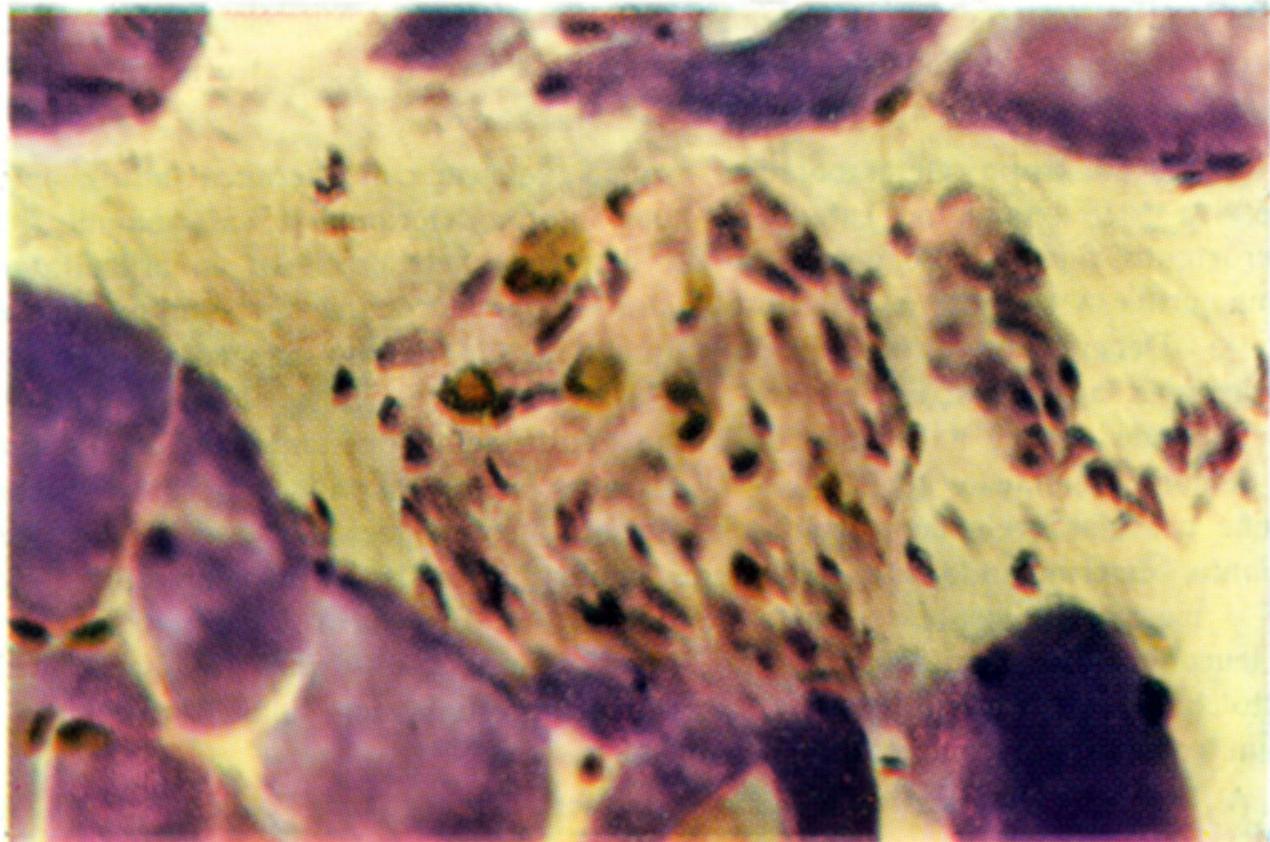


Fig. 4 — Caso 1. Biópsia de músculo quadriceps esquerdo, revelando metacromasia (marron) em um nervo intramuscular (cresil-violeta 400x).

condução nervosa motora muito reduzida nos nervos ulnar direito (36,66 m/s), mediano direito (15,0 m/s) e peroneiro direito (16,84 m/s). *Biópsia de músculo quadríceps*, realizadas as colorações pelas mesmas técnicas do caso anterior, revelou também predomínio de fibras do tipo 1 com atrofia das mesmas, sugestivo de denervação. Presença de inúmeros grânulos metacromáticos nos filetes nervosos intramusculares, quando corados pelos cresil-violeta. *Biópsia de nervo sural*, corado pelo azul de toluidina, revelou diversas massas metacromáticas dispostas ao longo dos cilindros eixos, de cor vermelha.

Evolução — Gradativamente o paciente foi perdendo habilidade para deambular, passando a engatinhar e ulteriormente deixou de se locomover por conta própria. O tonus aumentou, ficando espástico, apesar da arreflexia generalizada. Parou de falar, gradativamente foi perdendo o controle da musculatura do tronco e cabeça. Passou para uma apatia progressiva, chorando sem motivo o dia inteiro. Ulteriormente surgiu hiperreflexia generalizada, com disfagia. Foi perdido o seguimento.

COMENTARIOS

A forma infantil ou infantil tardia da leucodistrofia metacromática é a mais frequente^{20,44}, embora existam formas juvenis^{38,54} e adultas^{6,19,44}. Existem relatos de diagnóstico intra-útero^{18,45,55}, ao se constatar a baixa atividade da arilsulfatase A nas células do líquido amniótico. O paciente mais velho foi um homem de 63 anos de idade, com sinais de demência e polineurite¹⁹. A forma adulta, com estabelecimento dos sintomas após os 21 anos de idade, compreende somente 15% dos casos¹⁹. Além dos sintomas clássicos, eventualmente podem ocorrer mácula vermelha-cereja à fundoscopia, semelhante a que ocorre na doença de Tay-Sachs¹, envolvimento da retina com atrofia óptica^{30,47}, crises convulsivas¹⁷ e até psicose¹⁵.

A leucodistrofia metacromática é uma doença com herança autossômica recessiva^{44,49}, a qual, no estado de homocigoto, determina a enfermidade. O heterocigoto, portador do gen, pode ser detectado pela dosagem da arilsulfatase A na urina^{19,11}, cultura de fibroblastos²² ou leucócitos do sangue periférico¹³. Dependendo da gravidade e qualidade do defeito enzimático, teremos as diversas apresentações clínicas^{19,34,38,44,54}, embora tenha sido levantada a possibilidade de que a herança da forma adulta seja dominante, ligada ao sexo ou devida a mutação gênica⁶. No entanto, já foi relatado um caso em que a mãe possuía níveis de arilsulfatase A para heterocigocidade e o pai um gen variante, determinando uma atividade muito baixa da enzima no filho, sem que o mesmo apresentasse sinais de doença²². Em outra família, com casos de leucodistrofia metacromática, os irmãos normais e o pai possuíam níveis muito baixos de arilsulfatase A, mas não apresentavam sinais da doença e foram considerados mutação dominante²⁵.

A leucodistrofia metacromática pode ser diagnosticada pela presença de lipídios metacromáticos no sedimento urinário³, material metacromático nas células epiteliais da urina³⁷, baixa atividade da arilsulfatase A na urina^{8,10,31}, aumento do conteúdo de ácidos polissacarídeos na urina e tecidos¹⁶, atividade

de arilsulfatase A diminuída ou ausente nas células cultivadas do líquido amniótico^{18,45,55}, deficiência de arilsulfatase A em fibroblastos cultivados da medula óssea¹⁴, grânulos metacromáticos no sedimento da saliva²⁵, diminuição da condução nervosa^{29,49}, biópsia cerebral revelando metacromasia ou inclusões lamelares nos oligodendrócitos^{2,28}, biópsia de nervos periféricos onde são facilmente demonstrados os grânulos metacromáticos^{24,35,38,39,43} e na biópsia de músculos, quando é detectada a presença de material metacromático nas terminações nervosas⁴⁶. A tomografia axial computadorizada é anormal, mas não permite o diagnóstico²¹. Sob o ponto de vista prático, para o diagnóstico, além dos sinais e sintomas, é de utilidade a dosagem da atividade da arilsulfatase A na urina, a condução nervosa motora e a biópsia do nervo sural e/ou músculos, para confirmar a presença dos corpúsculos metacromáticos.

Os grânulos metacromáticos observados nos nervos ou nos filetes nervosos intramusculares, que se coram em marrom pela técnica de Hirsch e Preiffer, localizam-se no citoplasma das células de Schwann e fagócitos existentes no endoneuro ou perivasculares^{43,53}. Utilizando técnicas de microdissecção de fibras nervosas, foi possível demonstrar desmielinização segmentar e remielinização secundária²⁴. As bainhas de mielina geralmente são delgadas, com a presença de ovóides de mielina e corpos metacromáticos paranucleares nas células de Schwann^{24,38}. Estes corpos metacromáticos paranucleares correspondem aos citossomas lamelares observados na microscopia eletrônica^{38,43,53}. Os corpúsculos lamelares são idênticos aos observados no sistema nervoso central, localizados principalmente dentro dos oligodendrócitos. A microscopia eletrônica revelou que estas inclusões têm uma organização lamelar, com uma periodicidade de 60 a 70 Å, concentricamente dispostas ou em camadas, limitadas por uma única membrana^{2,28,50}. A demonstração da fosfatase ácida nos grânulos metacromáticos da leucodistrofia, sugere que os mesmos têm origem lisossomal^{30,50,51,52}, sendo que o principal local da deficiência da arilsulfatase A é nos lisossomas^{30,51}, embora tenha sido constatada a sua deficiência em outras estruturas celulares^{2,5}. Como no sistema nervoso os sulfatídeos estão em dois compartimentos distintos (uma parte de rápido "turnover" fora da mielina e associada aos microssomas e mitocôndrias, e a outra estável, ligada às bainhas de mielina), foi levantada a hipótese que o defeito enzimático da leucodistrofia metacromática teria sua expressão maior nas organelas intracelulares e, secundariamente, nas bainhas de mielina^{24,36}. O distúrbio do metabolismo proteico, detectado por aminoacidúria, é provavelmente secundário ao desmembramento dos componentes lipoproteicos da mielina²⁶. A deficiência da arilsulfatase A determina um desequilíbrio metabólico com alteração no "turnover" dos sulfatídeos, acúmulo dos mesmos, insuficiência de membranas, insuficiência das membranas, insuficiência das organelas celulares, insuficiência de células gliais e de Schwann, determinando então a leucodistrofia⁷.

Ulteriormente foi descoberto que existem três tipos de arilsulfatases, denominadas A, B e C, determinando formas variantes da doença. Alguns dos casos descritos nas formas variantes, apresentam associado um distúrbio no metabolismo dos mucopolissacarídeos, sugerindo clinicamente uma síndrome de Hurler e Sanfilippo, levando a possibilidade de que as arilsulfatases intervenham também no metabolismo dessas substâncias^{7,16,27,28,48}.

Foram realizadas tentativas terapêuticas utilizando dieta com baixa concentração de vitamina A⁵⁴ e injeção parenteral de arilsulfatase A heteróloga³², sem qualquer resultado.

Os presentes casos, ambos na forma infantil tardia, demonstram deficiência de arilsulfatase A, têm condução nervosa motora muito reduzida, revelam sinais de denervação difusa na eletromiografia e apresentam metacromasia nos nervos estudados. Além disso, verificamos que é possível fazer o diagnóstico de leucodistrofia metacromática a partir da biópsia muscular, quando existem nervos ou filetes nervosos na mesma, com aumento da atividade da fosfatase ácida, e que quando corados pelo cresil-violeta revelaram metacromasia. Também notamos que nos dois casos a fibra muscular especificamente atrófica é a do tipo 1, mas pelo reduzido número de casos é impossível tirar conclusões definitivas.

RESUMO

Relato de dois casos de leucodistrofia metacromática, forma infantil tardia, em um paciente do sexo feminino e outro do masculino, que se desenvolveram normalmente nos primeiros anos de vida e que lentamente passaram a apresentar dificuldades para deambular, retardo mental e motor progressivo, sinais de envolvimento de tratos longos e sobrevivendo em forma vegetativa. A investigação revelou sinais de denervação nos músculos estudados. A velocidade de condução nervosa motora estava muito reduzida, não apresentavam qualquer atividade de arilsulfatase A na urina, possuíam grânulos metacromáticos na biópsia de nervos periféricos, tinham atrofia de fibras do tipo 1 na biópsia muscular e presença de material metacromático nos filetes nervosos intramusculares. É realizada revisão sobre a transmissão da doença, patogenia, métodos de diagnóstico e formas variantes.

SUMMARY

Metachromatic leukodystrophy: report of two cases with histochemistry of nerves and muscles.

Two cases of metachromatic leukodystrophy, of the late infantile form are reported. The patients were a girl and a boy of 2 years 10 months old, with initial normal development, but by the age of 18 months began with gait disturbances, difficulty to speak and developed progressive mental deterioration, with signs of long tract involvement, absence of deep tendon reflexes, spasticity, blindness, muscle atrophy and finished in a vegetative state. The diagnosis was made by electromyography (signs of denervation), motor nerve conduction velocity (very decreased), assay of arylsulfatase A in the urine (absence of activity), sural nerve biopsy (demyelination and presence of metachromatic granules by the cresyl-violet and toluidine blue) and muscle biopsy (atrophy

of type I fibers and presence of metachromatic material in the intramuscular nerve fibers). A quick revision about diagnostic methods, transmission, pathogenesis and variant forms is made.

REFERENCIAS

1. ALLEN, R. J.; McCUSKER, J. & TOURTELLOTTE, W. — Metachromatic leukodystrophy: clinical, histochemical and cerebrospinal fluid abnormalities. *Pediatrics* 30:629, 1962.
2. AUREBECK, G.; OSTERBERG, K.; BLAW, M.; CHOU, S. & NELSON, E. — Electron microscopic observations on metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 11:273, 1964.
3. AUSTIN, J. H. — Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: diagnosis during life by isolation of metachromatic lipids from urine. *Neurology* (Minneapolis) 7:716, 1957.
4. AUSTIN, J. H. — Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: significance of sulfatide and other lipid abnormalities in white matter and kidney. *Neurology* (Minneapolis) 10:470, 1960.
5. AUSTIN, J. H.; ARMSTRONG, D. & BISCHEL, M. — Patterns of sulphatase deficiency in 4 patients with metachromatic leukodystrophy: histochemical and biochemical correlations. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 25:139, 1966.
6. AUSTIN, J. H.; ARMSTRONG, D.; FOUCH, S.; MITCHELL, D.; STUMPF, D.; SHEARES, L. & BRINER, O. — Metachromatic leukodystrophy in adults: diagnosis and pathogenesis. *Arch. Neurol.* (Chicago) 18:225, 1968.
7. AUSTIN, J. H.; ARMSTRONG, D.; SHEARER, L. & McAFEE, D. — The metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: the nature and significance of low sulfatase activity: a controlled study of brain, liver and kidneys in four patients with metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 13:593, 1965.
8. AUSTIN, J. H.; ARMSTRONG, D.; SHEARER, L. & McAFEE, D. — Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: a rapid test for the sulfatase A deficiency in M.L.D. urine. *Arch. Neurol.* (Chicago) 14:259, 1966.
9. AUSTIN, J. H.; BALASUBRAMANIAN, A. S.; PATTABIRAMAN, T. N.; SARAWATHI, S.; BASU, D. K. & BACHHAWAT, B. K. — A controlled study of enzymic activities in three human disorders of glycolipid metabolism. *J. Neurochem.* 10: 805, 1963.
10. AUSTIN, J. H.; McAFEE, D. & SHEARER, L. — The metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis: low sulfatase activity in the urine of nine living patients with metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 12:447, 1965.
11. BASS, N. H.; WITMER, E. J. & DREIFUSS, F. E. — A pedigree study of metachromatic leukodystrophy: biochemical identification of the carrier state. *Neurology* (Minneapolis) 20:52, 1970.
12. BAUM, H.; DODGSON, K. S. & SPENCER, B. — The assay of arylsulphatase A and B in human urine. *Clin. Chim. Acta* 4:453, 1959.
13. BERATIS, N. C.; DANESINO, C. & HIRSCHHORN, K. — Detection of homozygotes and heterozygotes for metachromatic leukodystrophy in lymphoid cell lines and peripheral leukocytes. *Ann. Hum. Genet.* (London) 38:485, 1975.

14. BERATIS, N. G.; FLEICHER, L. D.; DANESINO, C. & HIRSCHHORN, K. — Arylsulphatase A deficiency in bone marrow fibroblasts of two different forms of metachromatic leukodystrophy. *J. Lab. Clin. Med.* 84:49, 1974.
15. BETTS, T. A.; SMITH, W. T. & KELLY, R. E. — Adult metachromatic leukodystrophy (sulphatide lipidosis) simulating acute schizophrenia. *Neurology (Minneapolis)* 18:1140, 1968.
16. BISCHHEL, M. AUSTIN, J. H. & KEMENY, M. — Metachromatic leukodystrophy: elevated sulfated acid polysaccharide levels in urine and post-mortem tissues. *Arch. Neurol. (Chicago)* 15:13, 1966.
17. BLOM, S. & HAGBERG, B. — EEG findings in late infantile metachromatic and globoid cell leukodystrophy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 22:253, 1967.
18. BORRESEN, A. L. — Metachromatic leukodystrophy: pre-natal diagnosis. *Helv. aediat. Acta* 30:553, 1975.
19. BOSCH, E. P. & HART, M. — Late adult-onset metachromatic leukodystrophy: dementia and polyneuropathy in a 63-years old man. *Arch. Neurol. (Chicago)* 35:475, 1978.
20. BRAIN, W. R. & GREENFIELD, J. G. — Late infantile metachromatic leukoencephalopathy with primary degeneration of the interfascicular oligodendroglia. *Brain* 73:291, 1950.
21. BUONANNO, F. S.; BALL, M. R.; LASTER, D. W.; MOODY, D. M. & McLEAN, W. T. — Computed tomography in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Ann. Neurol.* 4:43, 1978.
22. BUTTERWORTH, J.; BROADHEAD, D. M. & KEAY, A. J. — Low arylsulphatase A activity in a family without metachromatic leukodystrophy. *Clin. Genet.* 14:213, 1978.
23. CANELAS, H. M.; ESCALANTE, O. D.; IRIYA, K. & JORGE, F. B. — The diagnosis of metachromatic leukodystrophy during life: metachromatic lipids in saliva and cerebrospinal fluid sediments and in the parotid glands. *Arq. Neuro-Psiquiatr. (São Paulo)* 22:122, 1964.
24. DAYAN, A. D. — Peripheral neuropathy of metachromatic leukodystrophy: observations on segmental demyelination and remyelination and the intracellular distribution of sulphatide. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30:311, 1967.
25. DUBOIS, G.; HARZER, K. & BAUMANN, N. — Very low arylsulphatase A and cerebrosidase activities in leukocytes of healthy members of metachromatic leukodystrophy family. *Am. J. Hum. Genet.* 29:191, 1977.
26. ESCALANTE, O. D.; AMARAL, A. D. & CANELAS, H. D. — Metachromatic leukodystrophy: study of the free amino acids in blood, urine, saliva and cerebrospinal fluid. *Arq. Neuro-Psiquiatr. (São Paulo)* 22:195, 1964.
27. ETO, Y.; WIESMANN, U. N.; CARSON, J. H. & HERSCHKOWITZ, N. — Multiple sulfatase deficiencies in cultured skin fibroblasts: Occurrence in patient with a variant form of metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 30:153, 1974.
28. FOGELSON, H.; GONATAS, N.; RORKE, L. B. & SPIRO, A. — Oligodendroglial lamellar inclusions in a probable variant of metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 19:150, 1968.

29. FULLERTON, P. M. — Peripheral nerve conduction in metachromatic leukodystrophy (sulphatide lipidosis). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 27:100, 1964.
30. GOEBEL, H. H.; SHIMOKAWA, K.; ARGYRAKIS, A. & PILZ, H. — The ultrastructure of the retina in adult metachromatic leukodystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 85:841, 1978.
31. GREENE, H.; HUG, G. & SHUBERT, W. — Arylsulfatase-A in the urine and metachromatic leukodystrophy. *J. Pediatr.* 71:709, 1967.
32. GREENE, H. L.; HUG, G. & SHUBERT, W. K. — Metachromatic leukodystrophy: treatment with arylsulfatase A. *Arch. Neurol. (Chicago)* 20:147, 1969.
33. GREENFIELD, J. G. — A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia. *J. Neurol. Psychopath.* 13:289, 1933.
34. GUSCO, A.; DEAK, G. & SZIRMAI, I. — An adult case of metachromatic leukodystrophy: light, polarization and electron microscopic study. *Acta Neuropath. (Berlin)* 32:333, 1975.
35. HAGBERG, B.; SOURANDER, P. & HOLM, L. S. — Sulfatide lipidosis in childhood: report of a case investigated during life and at autopsy. *Amer. J. Dis. Child.* 104:644, 1962.
36. JATZKEWITZ, H. & MEHL, E. — Cerebroside-sulphatase and arylsulphatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy *J. Neurochem.* 16:19, 1969.
37. LAKE, B. D. — A reliable rapid screening test for sulphatide lipidosis. *Arch. Dis. Childh.* 40:284, 1965.
38. MARTIN, J. J. & JORIS, C. — The sciatic nerve in juvenile metachromatic leukodystrophy: a quantitative evaluation. *Acta Neurol. Belg.* 73:175, 1973.
39. MASTERS, P. L.; MACDONALD, W. B.; RYAN, M. M. P. & CUMINGS, J. N. — Familial leukodystrophy. *Arch. Dis. Childh.* 39:345, 1964.
40. MEHL, E. & JATZKEWITZ, H. — Ueber ein Cerebrosid — eschwefelsaureester spaltendes Enzym aus Schweineniere. *Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem.* 331:292, 1963.
41. NORMAN, R. M. — Diffuse progressive metachromatic leucoencephalopathy: form of Schilder's disease related to the lipidoses. *Brain* 22:234, 1947.
42. NORMAN, R. M.; URICH, H. & TINGEY, A. H. — Metachromatic leucoencephalopathy: form of lipidosis. *Brain* 83:369, 1960.
43. OLSSON, Y. & SOURANDER, P. — The reliability of the diagnosis of metachromatic leukodystrophy by peripheral nerve biopsy. *Acta Paediat. Scand.* 58:15, 1969.
44. PERCY, A. K.; KABACK, M. M. & HERNDON, R. N. — Metachromatic leukodystrophy: comparison of early and late onset forms. *Neurology (Minneapolis)* 27:933, 1977.
45. PODUSLO, S. E.; TENNEKOON, G.; PRICE, D.; MILLER, K.; & MCKHANN, G. M. — Fetal metachromatic leukodystrophy: pathology, biochemistry and a study of in vitro enzyme replacement in central nervous system tissue. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35:622, 1976.
46. POSER, C. M. — Diseases of the myelin sheath. In Merrit, H. H. — *A Textbook of Neurology*, 5th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1975.

47. QUIGLEY, H. A. & GREEN, R. — Clinical and ultrastructural ocular histopathologic studies of adult-onset metachromatic leukodystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 82:479, 1976.
48. RAYNAUD, E. J.; ESCOURALLE, R.; BAUMANN, N.; TURPIN, J. C.; DUBOIS, G.; MALPUECH, G. & LAGARDE, R. — Metachromatic leukodystrophy: ultrastructural and enzymatic study of a case of variant O form. *Arch. Neurol. (Chicago)* 32:834, 1975.
49. ROSSI, L. N.; VASSELLA, F.; BISCHOFF, A.; WIESMANN, U. & HERSCHKOWITZ, N. — Late infantile metachromatic leucodystroph: clinical and diagnostic evaluation in a typical case. *J. Neurol.* 210:291, 1975.
50. SUZUKI, K.; SUZUKI, K. & CHEN, G. — Metachromatic leucodystrophy: isolation and chemical analysis of metachromatic granules. *Science* 151:1231, 1966.
51. SUZUKI, K.; SUZUKI, K. & CHEN, G. C. — Isolation and chemical characterization of metachromatic granules from a brain with metachromatic leucodystrophy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 26:537, 1967.
52. TERRY, R. D.; SUZUKI, K. & WEISS. — Biopsy study in 3 cases of metachromatic leucodystrophy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 25:141, 1966.
53. THOMAS, P. K.; KING, R. H. M.; KOCEN, R. S. & BRET, E. M. — Comparative ultrastructural observations on peripheral abnormalities in the late infantile, juvenile and late onset forms of metachromatic leukodystrophy. *Acta Neuropath. (Berlin)*. 39:237, 1977.
54. WERNER, J. O. — Juvenile onset metachromatic leukodystrophy: failure of response on a low vitamin A diet. *Arch. Dis. Child.* 50:735, 1975.
55. WIESMANN, U. N.; MEIER, C.; SPYCHER, M. A.; BISCHOFF, A. GAUTIER, HERSCHKOWITZ, N. — Prenatal metachromatic leukodystrophy. *Hev. Paediat. Acta* 30:31, 1975.

Disciplina de Neurologia — Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná — Hospital de Clínicas — Rua General Carneiro 180 — 80000 Curitiba, PR — Brasil.