

GANGLIOSIDOSE GM₁ — TIPO 1

ESTUDO ANATOMO-CLÍNICO DE UM CASO

LIGIA MARIA BARBOSA-COUTINHO *
BEATRIZ MARIA ASSIS-BRASIL **
MARIA DE LOURDES DRACHLER ***
NEWRA TELLECHEA ROTTA ****
ROBERTO GIULIANI *****

A doença de Norman-Landing é tesarismose devida ao acúmulo visceral e no sistema nervoso de esfingolipídios, provocada por déficit severo de uma das hidrolases ácidas lisossomiais: a beta galactosidase ^{7,11}. É doença genética de caráter autossômico recessivo, como todas as demais doenças de depósito lisossômico. A gangliosidose GM₁ não apresenta prevalência racial, nem por sexo. Clinicamente manifesta-se precocemente nos primeiros anos de vida por regressão psicomotora, dismorfia facial, hepatoesplenomegalia e presença de mancha vermelho-cereja no fundo de olho, acompanhada de anomalias ósseas ⁷. A deteriorização neurológica é severa e evolutiva, associando-se com distúrbios do tono.

Por ser doença rara do metabolismo, os autores resolveram acrescentar à literatura o estudo de um caso de criança de 17 meses de idade, com confirmação diagnóstica clínica, laboratorial e anátomo-patológica.

OBSERVAÇÃO

J.R.C., 17 meses de idade, branco, natural de Santa Maria e residente em Roraima, hospitalizado com queixas de crises convulsivas de difícil controle e broncopneumonias de repetição. Foi o primeiro filho de um casal jovem, não consanguíneo. Após os 8 meses de idade começou a apresentar quadros de infecções respiratórias frequentes. Até então não sustentava a cabeça, mas sorria e segurava objetos. A partir dessa idade começou a regredir, comunicando-se muito pouco; não mais sorria. Com 14 meses começou a apresentar episódios apnéicos. Foi internado aos 17 meses, pesando 7300 gramas, com história de crises convulsivas de difícil controle e broncopneumonia de repetição. As crises convulsivas inicialmente eram focais em hemiface esquerda, com nistagmo, e posteriormente eram hemigeneralizadas à esquerda ou à direita e, após, eram generalizadas. Antecedentes obstétricos — Gestação e parto normais, Apgar 9 e peso ao nascer de 4090 gramas. Medida 53 cm de comprimento e apresentou dificuldade de sugar, recebendo aleitamento artificial. Hipotônico desde o nascimento, iniciou precocemente fisioterapia motora. Exame físico — Hipertelorismo, feições grosseiras, macroglossia, hipertrofia de gengivas, macrocefalia, com perímetro cefálico de 49,5 cm, hepatomegalia, hidrocele

Trabalho realizado nos Serviços de Anatomia Patológica, de Neuropediatria e de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS: * Professora-Adjunto e Pesquisadora do CNPQ; ** Residente do Serviço de Patologia; *** Residente da Neuropediatria; **** Professora-Adjunto e Neuropediatria; ***** Professor-Adjunto da UFRGS e responsável pelo Serviço de Genética.

escrotal e hipertrícose. Mantinha-se em decúbito dorsal, com cabeça rotada para a direita, sem movimentação espontânea, não contactando com o examinador. Prostado, com tiragem intercostal, murmúrio vesicular diminuído no hemitórax direito, no qual se escutavam estertores crepitantes. Exame neurológico — Hipotonia em flexão em membros superiores e tornozelos. Retirava simetricamente os membros inferiores quando estimulado. Reflexos cutâneo-plantares sem resposta. Demais reflexos vivos e simétricos. Exames complementares — Exame oftalmológico: observada mácula vermelho-cereja. Eletrencefalografia: evidenciadas alterações paroxísticas independentes nas áreas fronto-temporais do hemisfério direito e fronto-parietais, no esquerdo. Tomografia computadorizada: ventrículos levemente dilatados, assimétricos, maiores à esquerda, com hipodensidade difusa de substância branca; estruturas de linha média em posição usual. Cromatografia de oligossacarídeos na urina: presença de vários oligossacarídeos próximos ao ponto de partida, demonstrando o acúmulo de metabólito; padrão compatível ao diagnóstico de gangliosidose GM₁ (Fig. 1). Atividade da beta-galactosidase: os leucócitos do sangue periférico eram vacuolados e neles a atividade da beta-galactosidase era zero, confirmando o diagnóstico de gangliosidose GM₁. Evolução — Evoluiu com comprometimento respiratório progressivo e anasarca, ocorrendo o óbito em maio de 1983, aos 17 meses e 20 dias de idade. Autópsia — Cadáver de criança do sexo masculino, branca, facies anormal, macroglossia, dentes inclusos, hipertelorismo e anasarca. A configuração dos tecidos adiposo e muscular está alterada, mais volumosos no tronco e áreas laterais e hipotróficos na região glútea e membros inferiores (Fig. 2 a). A abertura das cavidades abdominal e torácica (Fig. 2 b), observa-se presença de líquido pleural e ascite. Os pulmões são volumosos (150 e 115g) e apresentam áreas mais consistentes, róseo-amareladas. Linfonodos aumentados de volume. Fígado volumoso

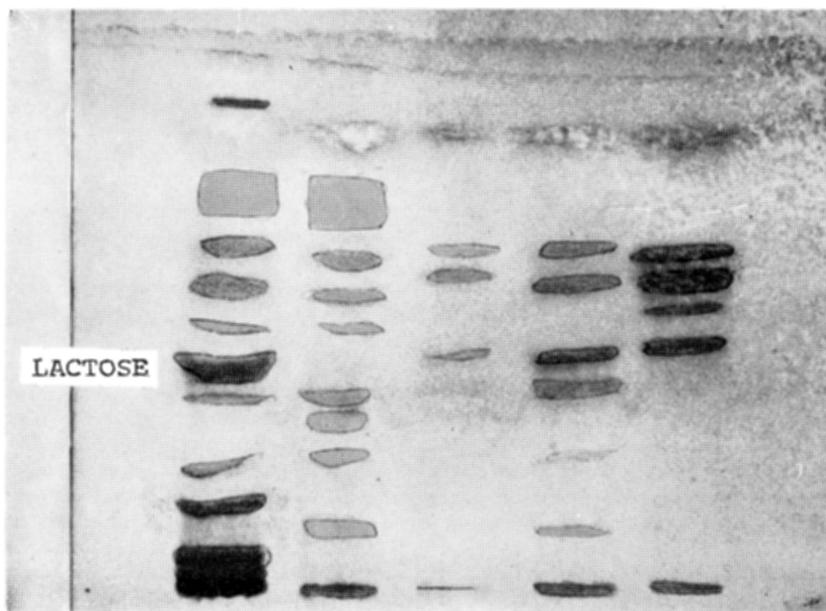


Fig. 1 — Caso J.R.C.: Cromatografia da urina. Na amostra da esquerda (do paciente em estudo) observa-se a presença de vários oligossacarídeos próximos ao ponto de partida, enquanto nas demais amostras, pertencentes a pacientes controle, não se visualizam as bandas características de oligossacarídeos na metade inferior da placa. As bandas observadas na metade superior da placa correspondem a mono e dissacarídeos normalmente encontrados na urina de pacientes normais.

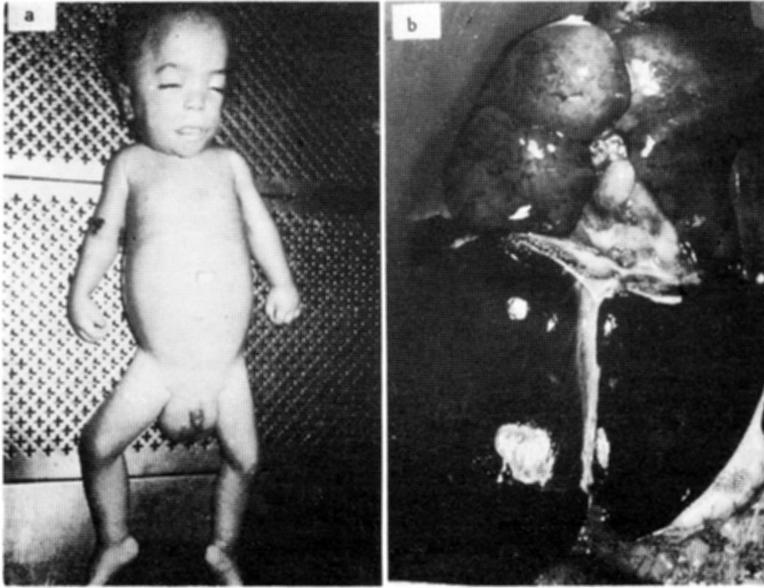


Fig. 2 — Caso J.R.C.: Em a, vê-se a criança do sexo masculino, apresentando anasarca, hipertelorismo e macroglossia; a calota craniana mostra, na região frontal, área abaulada e macrocefalia. O tecido adiposo e muscular apresentam configuração alterada, sendo mais volumoso no tronco e nas partes laterais e hipotróficos na região glútea e membros. Em b, vê-se o bloco visceral, em que pode-se observar a hepatomegalia a infiltração pulmonar e os linfonodos mediastinais aumentados de volume.

(730g) e baço aumentado (60g). À abertura da cavidade craniana, o cérebro é grande, pesando 1100g, e de consistência aumentada. O córtex cerebral apresenta-se mais esbranquiçado. Os achados microscópicos significativos foram a presença de células espumosas no sistema nervoso central e periférico, pulmões, fígado, rins, baço, pâncreas, timo, medula óssea, linfonodos, tireóide, lâmina própria do tracto gastro-intestinal (Fig. 3 c) e testículos. As células espumosas («foam cells») foram encontradas nos espaços alveolares e, em número menor, no interstício pulmonar. Observou-se ainda processo brônquio-pneumônico. Essas mesmas células, no fígado, estavam localizadas no interior dos sinusóides e na área peri-portal. Os hepatócitos mostravam marcada vacuolização. Essa mesma alteração era vista nas células epiteliais e glomerulares renais, bem como a presença de células espumosas no interstício tubular. Também pôde-se evidenciar a presença dessas células nos sinusóides da polpa vermelha e na área perivascular, assim como, nos centros germinativos do baço. No timo, elas se encontravam difusamente distribuídas. As fibras miocárdicas mostraram vacuolização difusa (Fig. 3 d). Os neurônios dos plexos de Auerbach do tracto gastro-intestinal revelaram marcado edema e microvacuolização do citoplasma. Os gânglios simpáticos mostraram neurônios aumentados de volume, com citoplasma granular e abundante (Fig. 3 b). No encéfalo foram evidenciados neurônios semelhantes, difusamente distribuídos (Fig. 3 a) e gliose reacional. Os plexos coróides apresentam também aumento de volume de suas células, com citoplasma igualmente granular. Observou-se ainda diminuição das células de Purkinje e dos grânulos do cerebelo. As primeiras, quando presentes, mostravam citoplasma abundante e granular. O diagnóstico foi de gangliosidose GM₁ — tipo 1.

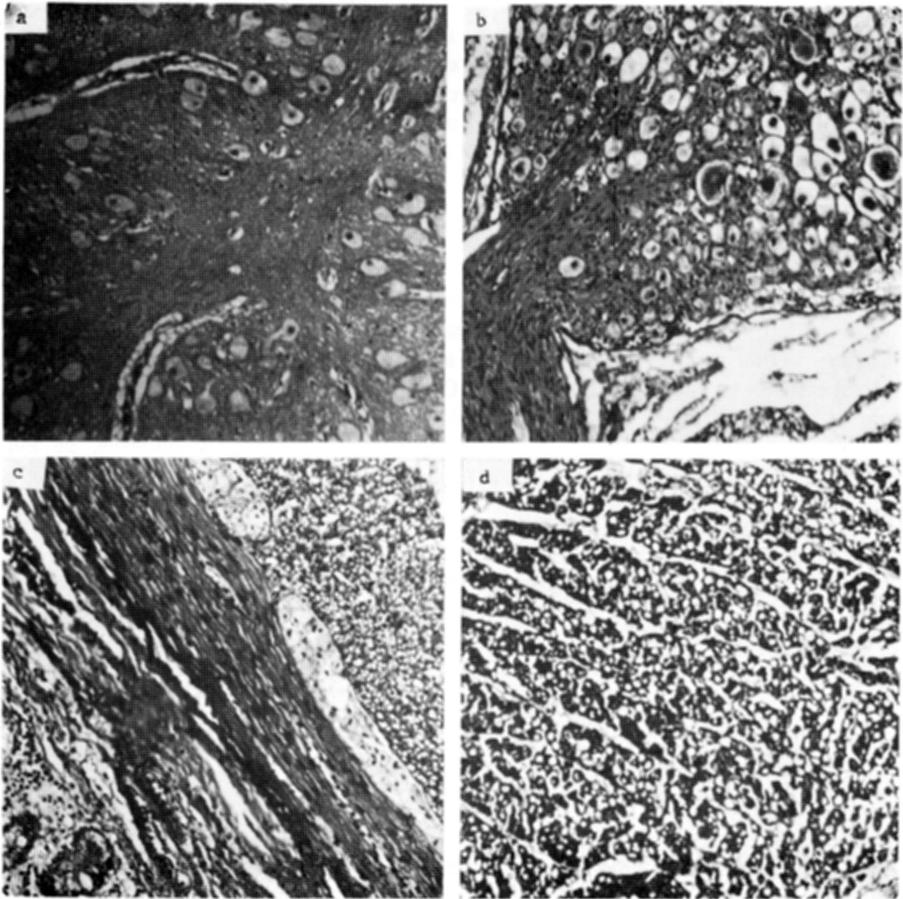


Fig. 3 — Caso J.R.C.: Em a, vêem-se as células nervosas cerebrais aumentadas de volume, com citoplasma claro e ligeiramente granular. Em b, observam-se as células ganglionares, em um gânglio simpático, aumentadas de volume e com citoplasma repleto de gangliosídeo. Em c, à direita, células do plexo de Auerbach da parede intestinal, aumentadas de volume, contendo gangliosídeo no seu interior. Em d, podem ser observadas as fibras miocárdicas vacuolizadas.

COMENTARIOS

A gangliosidose GM₁ — tipo 1 é lipídose caracterizada por alteração genética que implica na deficiência de uma enzima, a GM₁-beta-galactosidase, que determina acúmulo de um GM₁-gangliosídeo. Isto ocorre porque a alteração enzimática está localizada na via catabólica dos lipídeos, mantendo-se inalterada a via anabólica. Conseqüentemente produz-se aumento anormal da biomolécula correspondente ao escalão metabólico afetado pela enzimopatia⁵.

A GM_1 -beta galactosidase dos tecidos normais remove cataliticamente a beta-D-galactose de muitos substratos, incluindo gangliosídeo GM_1 , núcleos oligossacarídeos de muitas glicoproteínas e queratan-sulfato⁸. Ela atua catalisando a passagem de mono-NANA tetrassacarídeo a mono-NANA trissacarídeo, com conseqüente acúmulo do primeiro ao nível da substância cinzenta cerebral e medular. Também aparecem lesões degenerativas nos plexos de Auerbach e de Meissner, assim como outros gânglios simpáticos. O gangliosídeo total do cérebro pode ser algumas vezes maior que o normal e o GM_1 gangliosídeo vai constituir 80 a 90% dos gangliosídeos totais. Como a beta-galactosidase também hidrolisa partículas de beta-galactose a partir de oligossacarídeos das glicoproteínas, os fragmentos destas parcialmente hidrolisados (oligossacarídeos e queratan-sulfato) se acumulam nos tecidos dos pacientes⁸. O figado e outros tecidos periféricos demonstram menos acúmulo de GM_1 e grande acúmulo de glicopeptídeos e oligossacarídeos^{4,7,9}. Ocorre, por esta razão, aumento da excreção de oligossacarídeos urinários. Assim, pelo seu armazenamento misto, a doença de Landin ocupa lugar intermediário entre as esfingolipidoses, de um lado, e as mucopolidoses e outras oligossacaridoses, de outro⁷.

A gangliosidose GM_1 apresenta três formas clínicas: a forma infantil (tipo 1), a forma juvenil (tipo 2) e a forma adulta (crônica). Entretanto, sua distinção não é nítida, havendo casos que podem ser considerados como intermediários². Estudo genético e bioquímico sugeriu que a variação fenotípica encontrada na gangliosidose GM_1 resultaria de diferentes mutações alélicas afetando o locus da GM_1 -beta galactosidase e que diferentes combinações dessas mutações contribuiriam para a heterogeneidade clínica desta doença¹⁻⁹. A existência de duas formas clínicas distintas da doença dentro da mesma família suporta a noção de que esta doença é alélica.

A dismorfia facial, pseudo-Hurleriana, está presente entre 55 a 65% dos casos. Nos casos típicos a face é grosseira, a testa é cheia, a ponte nasal deprimida, ocorre hipertelorismo e aumento da distância entre o nariz e o lábio^{2,7,12}, epicanto, macroglossia e implantação baixa das orelhas. Em 60 a 65% dos casos observa-se associação entre essas anomalias faciais e infiltração cutâneo-mucosa por edema⁷. A hepatomegalia é constante, precoce e evolutiva, mais que a esplenomegalia. Os sinais oculares são inconstantes (nistagmo, movimentos anormais dos globos oculares e estrabismo) e acompanhados de alteração precoce da visão. A mancha vermelho-cereja do fundo do olho está presente em 60% dos casos⁷. Ela ocorre porque as células ganglionares da retina estão também repletas com gangliosídeo, particularmente nas bordas da mácula. Esta permanece de cor vermelho-cereja, contrastando com a palidez do resto da retina, na qual se encontram as células ganglionares inchadas. À medida que as células da retina morrem, em conseqüência do acúmulo de lípidos, a mácula vermelha pode desaparecer. As alterações pulmonares são constantes e inevitáveis e são responsáveis pela morte de grande número de casos.

O diagnóstico desta doença é feito pela história clínica, pela dosagem da atividade enzimática ou identificação bioquímica do metabólito acumulado. A identificação bioquímica do metabólito poderá ser realizada através de biópsias

viscerais, podendo-se comprovar a presença intracelular de glicoproteínas e oligossacarídeos. Essa confirmação diagnóstica também poderá ser feita mediante exame da urina, identificando-se o aumento da excreção dessas mesmas substâncias por cromatografia. O armazenamento específico do gangliosídeo GM₁ pode ser verificado por biópsia cerebral; entretanto, este método está sendo substituído pela dosagem da concentração desta substância no líquido céfalo-raquidiano³. A dosagem da atividade enzimática é feita preferencialmente em leucócitos do sangue periférico¹¹ ou cultura de fibroblastos da pele. Experiências genéticas recentes de hibridação celular evidenciaram dois locus responsáveis pela atividade da beta-galactosidase, sobre os cromossomos 3 e 22^{1,7,10}. A única forma de tratamento é a preventiva, pelo aconselhamento familiar, com identificação de prováveis heterozigotos e diagnóstico ante-natal^{5,6,7}.

RESUMO

Registro da observação de um caso de gangliosídeo GM₁ — tipo 1 (doença de Norman-Landing). O caso é típico, apresentando todos os principais sinais clínicos e biológicos da doença. O diagnóstico foi estabelecido pela demonstração de déficit severo da atividade de beta-galactosidase em leucócitos, pela demonstração de oligossacarídeos na urina e pelo exame histológico feito após a morte, que ocorreu antes de dois anos de idade, com comprometimento respiratório severo.

SUMMARY

GM₁ — type 1 gangliosidosis: anatomo-clinic study of a case.

The observation of generalized GM₁ gangliosidosis type 1 (Norman-Landing disease) is reported. The case is typical, featuring all the main clinical and biological signs of the disease. Diagnosis was established by the demonstration of a severe deficit in beta-galactosidase activity in leucocytes, by the demonstration of oligosacarides in the urine, and by the histological examination after the fatal outcome before the age of two with severe respiratory distress.

REFERENCIAS

1. FARRELL, D.F. & MacMARTIN, M.P. — GM₁ gangliosidose enzymatic variation in a single family. *Ann. Neurol.* 9:232, 1981.
2. FRIEDE, R.L. — *Developmental Neuropathology*. Springer Verlag, Wien, 1975, pg. 385.
3. GINNS, E. & JOSEPH, F.A. — Radioassay for ganglioside concentration in cerebrospinal fluid. *J. Neurochem.* 35:977, 1980.
4. KOBAYASHI, T. & SUZUKI, K. — Chronic GM₁ gangliosidosis presenting as dystonia: II — Biochemical studies. *Ann. Neurol.* 9:476, 1981.
5. MORENO MARTINEZ, J.M. & GARRIDO CARRION, A. — Transtornos neurológicos por alteraciones en el metabolismo de los gangliosídeos. *Fren. méd. argent.* 68:54, 1981.
6. NAUSIEDA, P.A. & KLAWANS, H.L. — Lipid storage disorders. In: P.J. Vinken & G.W. Bruyn (eds.): *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 29. North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1977.

7. PONET, D.; SAINT-JACQUES, I. & BOISSIERE, H. — La maladie de Landring ou gangliosidose généralisée à GM₁, type I. Ann. Pédiatr. 29:691, 1982.
8. SUZUKI, K. — Gangliosidoses and disease: a review. Adv. exp. Med. Biol. 174:407, 1984.
9. TAKETOMI, T.; HARA, A. & KASAMA, T. — Cerebral and visceral organ gangliosides and related glycolipids in GM₁-gangliosidoses type 1, type 2 and chronic type. Adv. exp. Med. Biol. 174:419, 1984.
10. VAN DIGGELEN, O.P.; HOOGEVEEN, A.T.; SMITH, P.J.; REUSER, A.J.J. & GALJAARD, H. — Enhanced proteolytic degradation of normal beta-galactosidase in the lysosomal storage disease with combined beta galactosidase and neuroaminidase deficiency. Biochem. biophys. Acta 703:69, 1982.
11. WIEDERSCHAIN, G. — Detection of generalised GM₁ gangliosidose. Lancet 19:881, 1980.
12. WEISSEBLUT, M.; ESTERLY, N.B. & CARO, W.A. — Report of an infant with GM₁ gangliosidosis type I and extensive and unusual mongolian spots. Brit. J. Dermatol. 104:195, 1981.

Eua Carvalho Monteiro, 414 — 90430, Porto Alegre, RS — Brasil.