

# **Doença de Krabbe do adulto: CASE-REPORT**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO  
PROFISSIONALIZANTE

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

NOME DO ALUNO: José Nuno Araújo Alves  
Nº ALUNO – 071001128

ORIENTADOR  
**Prof. DR. José Manuel Lopes Lima**

PORTO 2011 / 2012

# **Doença de Krabbe do adulto: CASE-REPORT**

O presente case-report foi redigido pelas normas do

Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de 1990

## ÍNDICE

### Conteúdo

|                     |    |
|---------------------|----|
| AGRADECIMENTOS..... | 4  |
| RESUMO .....        | 5  |
| ABSTRACT .....      | 6  |
| Introdução.....     | 7  |
| O Caso.....         | 12 |
| Discussão .....     | 17 |
| Conclusão.....      | 22 |
| Referências.....    | 23 |

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Lopes Lima, por toda a ajuda e disponibilidade.

À Marta, por tudo.

Ao meu Pai, Mãe e irmãs.

## RESUMO

*Introdução:* A Doença de Krabbe é uma patologia autossómica recessiva que resulta da deficiência da enzima galactocerebrosidase e faz parte do espectro das leucodistrofias. As alterações patológicas ao nível do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico parecem ser resultado da toxicidade causada pela acumulação de psicossina e galactoceramida. As manifestações clínicas são variadas e dependentes do tipo de apresentação. O “gold standard” para o diagnóstico é a medição da actividade da GALC em leucócitos isolados do sangue ou em fibroblastos cutâneos, apesar de outros exames como a RMN, a TC, os potenciais evocados e os estudos neurofisiológicos serem também de utilidade. O único tratamento existente é o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

*Caso:* Doente actualmente com 53 anos, com Síndrome Piramidal lentamente progressiva identificada em 1992 e, uma vez excluído o diagnóstico inicialmente atribuído, (Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva) ficou sem diagnóstico. À RMN de 2005, 2008 e 2011 apresentava áreas de hipersinal em T2, envolvendo a região subcortical perirrolândica e com predomínio na circunvolução pré-central, ao longo dos braços posteriores da cápsula interna, pedúnculos cerebrais e ponte, sendo estas alterações compatíveis com DK do adulto. O diagnóstico foi confirmado em 2011 com a medição da GALC nos leucócitos do sangue periférico.

*Conclusão:* O caso demonstra a dificuldade que se pode encontrar no diagnóstico de doenças raras, sobretudo quando é necessário um alto nível de suspeição para o atingir. O tratamento deste tipo de patologias torna-se complexo, uma vez que, dado o escasso número de doentes existentes, não é possível obter dados estatísticos que demonstrem inequívoco benefício de um tratamento em relação ao outro.

*Palavras-chave:* Doença de Krabbe, Galactocerebrosidase, Psicossina, Galactoceramida, Transplante Células Estaminais Hematopoiéticas

## ABSTRACT

*Introduction:* Krabbe disease (KD) is an autosomal recessive pathology resulting from galactocerebrosidase (GALC) deficiency and it is part of the leukodystrophy spectrum. Central Nervous System (CNS) and Peripheral Nervous System (PNS) pathological findings appear to result from the toxicity of psychosine and galactocerebroside accumulation. Clinical manifestations are many and related with the form of presentation. Measurement of GALC activity in blood leukocytes or skin fibroblasts is the gold standard of diagnostics, despite the usefulness of other tests such as MRI, CT, evoked potentials and neurophysiologic studies. The only available treatment is the allogenic hematopoietic stem cell transplantation.

*Case Presentation:* 53-year-old patient presenting with a slowly progressive Pyramidal Syndrome in 1992, which was imputed to Primary Progressive Multiple Sclerosis at the beginning, but not confirmed. The MRI 2005, 2008 and 2011 showed some foci of attenuation on T2 in the perirolandic sub cortical region, with precentral gyrus predominance, running along internal capsule's posterior arms, cerebral peduncles and pons, which was compatible with adult KD. This diagnosis was confirmed in 2011 after blood leukocyte GALC activity measurement.

*Conclusion:* This case demonstrates the diagnostic challenge rare conditions may present, particularly when an high index of suspicion is needed to establish it,. Treatment may also be challenging as so few patients exist and, as a result, no unquestionable statistic result can prove the benefit of a treatment in spite of the other.

*Key-words:* Krabbe disease, Galactocerebrosidase, Psychosine Galactocerebroside, Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

## Introdução

A doença de Krabbe é uma patologia autossômica recessiva que resulta da deficiência da enzima galactocerebrosidase e faz parte do espectro das leucodistrofias. <sup>[1]</sup>

As leucodistrofias são um grupo de doenças que se caracterizam por disfunção da substância branca e são causadas por alterações genéticas específicas que resultam em alterações no desenvolvimento da mielina <sup>[2]</sup>

Existem mais de 40 formas de leucodistrofias sendo as mais conhecidas a Adrenoleucodistrofia ligada ao X, a Leucodistrofia Metacromática e a Doença de Alexandre. <sup>[3]</sup>

O gene responsável pela codificação da GALC encontra-se no cromossoma 14q31 estando já identificadas mais de 60 mutações capazes de originar esta patologia. No entanto, cerca de 40% casos são o resultado de uma deleção de 30kb <sup>[4-7]</sup>.

Em indivíduos saudáveis, a GALC degrada a galactoceramida (produzida pelos oligodendrócitos e pelas células de Schwann) e a psicossina. As alterações patológicas ao nível do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso periférico (SNP), nomeadamente a formação de células globosas e a desmielinização por apoptose dos oligodendrócitos, parecem resultar da toxicidade causada pela acumulação de galactoceramida e psicossina, respectivamente <sup>[1, 5, 8]</sup>.

Existem quatro subtipos de DK, distinguidos clinicamente pela idade de desenvolvimento dos sinais e sintomas: tipo 1, infantil (3 aos 6 meses); tipo 2, infantil tardia (6 meses aos 3 anos); tipo 3, juvenil (3 aos 8 anos); tipo 4, forma adulta (superior a 8 anos) <sup>[8]</sup>. Estes subtipos podem ser agrupados em formas precoces (FPDK, tipos 1 e 2) e em formas tardias (FTDK, tipos 3 e 4).

A incidência é de 1 caso para 100 000, na população Europeia, não havendo predomínio de género ou raça (apesar de haver relatos que favoreçam o sul da Europa no que diz respeito ao tipo 4). <sup>[8]</sup>

As manifestações clínicas dependem do tipo da doença, sendo que 85-95% se desenvolvem antes dos 6 meses, estando as restantes formas (5-15%) associadas a uma progressão mais lenta, podendo o início das manifestações dar-se até à quinta década de vida<sup>[9]</sup>.

Assim, a maioria dos doentes com a forma precoce têm um desenvolvimento normal nos primeiros meses pós-parto. Hipotonia, hiporreflexia, microcefalia, atrasos no desenvolvimento, irritabilidade extrema e choro constante fazem parte das manifestações precoces.<sup>[1, 9]</sup> O desenvolvimento precoce (1 mês de vida) de nistagmo horizontal posicional, associado ao espessamento dos nervos ópticos, é advogado por alguns autores como possível manifestação inaugural da doença<sup>[10]</sup>. Posteriormente, é comum o desenvolvimento de convulsões, com espasmos extensores associados à estimulação visual, auditiva ou tátil<sup>[1, 8, 9]</sup>. Segue-se uma deterioração mental e motora severa (com neuropatia periférica já estabelecida) com subsequente surdez, cegueira e descerebração, sendo que a maioria morre antes de completar os dois anos<sup>[1, 8, 11]</sup>.

Os 5 a 15% de FTDK dividem-se na forma juvenil e na forma adulta<sup>[1, 9]</sup>: Na primeira, a clínica caracteriza-se pela perda de força muscular, atraso no desenvolvimento, deterioração psicomotora e cegueira sendo o ritmo de progressão imprevisível, acabando, no entanto, virtualmente todos os doentes severamente incapazes e com uma sobrevida que não ultrapassa os sete anos, após o diagnóstico<sup>[1, 9]</sup>; Na forma adulta, as manifestações iniciais são variadas e incluem a perda da destreza manual, parestesias, perda de sensibilidade periférica, atrofia muscular, pé cavo ou escoliose<sup>[1, 6, 12]</sup>. O desenvolvimento de atrofia óptica, cegueira, convulsões e tetraparésia espástica progressiva está também documentado, com mais de metade dos doentes a manter as capacidades cognitivas<sup>[8, 13]</sup>.

Os estudos neurofisiológicos revelam alterações em 96 a 100% dos casos de doença infantil, havendo casos de alterações que precedem as manifestações clínicas (incluindo casos entre o primeiro dia de vida e as três semanas), tanto na condução motora como na sensorial do Sistema Nervoso Periférico; no que diz respeito à forma de apresentação tardia, as alterações

neurofisiológicas estão presentes em cerca de 20% dos casos. Verificou-se que, em ambas as formas, o grau de desmielinização tem correlação com a gravidade clínica da doença [14-16].

O electro-encefalograma (EEG) apresenta alterações não específicas (65% das formas infantis e 33% das formas tardias), com um ritmo basal lentificado e desorganizado, podendo haver evidência de áreas com actividade epileptogénica [8, 15].

Os potenciais evocados visuais são anormais em cerca de 50% com FPK e em 0% das FTK; os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral são anormais 88% das FPK e em 40% das FTK [15].

Estudos de imagem como a Tomografia Computorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RMN) (sendo esta última mais sensível a detectar áreas de desmielinização no tronco cerebral e no cerebelo [2]), denotam diferenças significativas entre os atingimentos das formas precoce e tardia: na FPK 90% tinham envolvimento piramidal, 80% da matéria branca do cerebelo, 70% da matéria cinzenta profunda, 60% do corpo caloso posterior, 50% da matéria branca parieto-occipital e 40% tinham atrofia cerebral; na forma tardia 100% apresentavam atingimento piramidal e da matéria branca parieto-occipital, 89% do corpo caloso posterior e nenhum apresentava envolvimento da matéria branca cerebelar, da matéria cinzenta profunda ou atrofia cerebral [17].

Histologicamente, ao nível do SNP existe uma hipomielinização nas FPK e uma desmielinização segmentar no tipo tardio; em ambas é possível identificar a presença de células globóides que coram positivamente com o ácido periódico-Schiff (PAS). No SNC verifica-se uma perda generalizada de mielina e quase total da oligodendróglia [1].

O “*gold standard*” para o diagnóstico da DK baseia-se na medição da actividade da GALC em leucócitos isolados do sangue ou em fibroblastos cutâneos [5]. Em indivíduos afectados, os valores são inferiores a 5% da actividade normal [5].

A espectrometria de massa em *tandem* é já utilizada para o diagnóstico

de várias doenças no recém-nascido (Fabry, Hunter, Hurler, Pompe, Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs) utilizando manchas de sangue seco e foi já utilizado com bons resultados no diagnóstico precoce de DK <sup>[18]</sup>.

O diagnóstico pré-natal pode ser efectuado através da medição da GALC em vilosidades coriônicas ou em cultura de amniócitos <sup>[5]</sup>, ou através de análises genéticas, se ambas as mutações responsáveis forem conhecidas. <sup>[19]</sup>

No que diz respeito ao tratamento, são poucas as opções disponíveis <sup>[5]</sup>. O recurso ao transplante de células estaminais hematopoiético (TCEH) alogénico, precedido por quimioterapia meduloablativa, parece ser útil em alguns casos <sup>[5, 19, 20]</sup>, sendo que as recomendações actuais defendem o TCEH em doentes com FPKD antes do desenvolvimento da sintomatologia <sup>[1]</sup>. Neste grupo, *Escolar et al* verificaram uma mielinização central progressiva com ganhos contínuos ao nível das capacidades, sendo que a maioria dos doentes transplantados apresentava cognição e linguagem adequadas à idade <sup>[20]</sup>. Pelo contrário, adiantam que pouco ou nenhum interesse tem este tipo de tratamento, quando realizado em doentes com FPKD pós desenvolvimento sintomático, uma vez que o benefício neurológico adquirido é mínimo e a sobrevida semelhante à do grupo controlo <sup>[20]</sup>.

Em doentes com FTDK, o mesmo autor relata resultados compatíveis com a reversão dos danos ao nível do SNC, com diminuição da intensidade do sinal na ressonância magnética, normalização das proteínas do líquido cefalo-raquidiano (LCR), bem como melhoria de parâmetros não-analíticos como a capacidade verbal, não-verbal, fluência de discurso entre outros <sup>[2]</sup>.

Assim sendo, há indicação para realização de TCEH em FTDK mesmo após o desenvolvimento de sintomas, ao contrário do que acontece na FPKD. Com este tratamento existem benefícios no atraso da progressão da doença e na sobrevida. No entanto, as taxas de mortalidade do TCEH rondam os 15% e existem dados que sugerem défices neurológicos persistentes (como espasticidade, atrasos de crescimento e do desenvolvimento verbal e motor) ou mesmo falta de efeito curativo <sup>[1, 8, 21]</sup>.

Existem tratamentos disponíveis para algumas das sequelas neurológicas sem que, no entanto, algum deles tenha efeito no curso clínico.

[8]

## O Caso

Trata-se de um doente do sexo masculino, actualmente com 53 anos, que foi internado no serviço de Neurologia do HSA entre 09/11/1992 e 16/11/1992 (aos 34 anos) por apresentar queixas de diminuição progressiva da força dos membros inferiores, com predomínio ao descer escadas. Estas queixas tiveram início por volta dos 25 anos (apesar de “sempre lhe terem dito que mancava” e que era “mais desengonçado que os outros meninos”), tiveram evolução incidiosa e mantiveram-se estacionárias nos últimos dois anos. Pelos 30 anos inicia quadro caracterizado por episódios frequentes de urgência miccional, disúria, períodos de retenção urinária e incontinência ligeira no final da micção; desde a mesma altura apresentava queixas em relação à actividade sexual, por dificuldade na obtenção e sustentação da erecção. Não apresentava queixas em relação aos membros superiores e não se objectivavam alterações sensitivas. Foi atropelado aos 29 anos, resultando daí uma fractura mandibular que não deixou sequelas. É filho de pais não consanguíneos, tem dois irmãos e um filho saudável e uma irmã com atraso mental desde os 3 anos, pós meningite. A gravidez, o parto e o desenvolvimento psicomotor até à adolescência foram normais. Não fazia nenhuma medicação crónica.

Ao exame objectivo apresentava-se vigil, com funções cognitivas preservadas, apirético, normotenso e com auscultação cardio-pulmonar sem alterações; não apresentava alterações nos pares craneanos; tinha volumes e contornos musculares normais, sem atrofia ou fasciculações; verificava-se hipotonia distal dos membros superiores e inferiores, com predomínio à direita; paraparesia ligeira, com predomínio dos músculos flexores, mais acentuada à esquerda; hiperreflexia osteo-tendinosa bilateral (incluindo o masseterino e clónus esgotável do MID), com alargamento da base de C5 a C8 e nos rotulianos; o reflexo cutâneo-plantar era em extensão, bilateralmente; as provas cerebelosas não apresentavam alterações além da hipotonia referida; a marcha era possível sem apoio e em pontas dos pés, mas não em calcanhares e apresentava base alargada; o restante exame era normal, não havendo alterações noutros arcos-reflexos ou perdas de

sensibilidade termo-álgica ou postural.

Realizou hemograma com contagem de plaquetas e análises bioquímicas que se encontravam normais; a RMN mostrou áreas de hipersinal bilaterais em T2, com atingimento quase exclusivo das áreas motoras e apenas da substância branca; realizou punção lombar (PL) (traumática, 150 eritrócitos/ $\mu$ L) que revelou uma elevação das proteínas totais (85 mg/dl) e da IgG (8 mg/dl), mas com índice de IgG normal; leucócitos 0 cel/ $\mu$ L; não foi pesquisada a existência de bandas oligoclonais neste internamento.

Pelos quadros clínico e imagiológico compatíveis com lesões desmielinizantes do SNC e pelo perfil temporal de evolução, foi feito o diagnóstico de forma progressiva primária de Esclerose Múltipla (EMPP) tendo existido algum benefício clínico após tratamento com metilprednisolona, 1g/dia, endovenosa durante 5 dias. O doente teve alta, encaminhado para a consulta externa (CE) de Neurologia, tendo iniciado em Fevereiro de 1993 Baclofeno, com vista a melhorar a espasticidade da marcha.

O doente reformou-se por invalidez em 1995 e manteve-se estável até Junho de 2005, altura em que iniciou lombalgia simétrica que o “impedia de endireitar-se” e iniciar a marcha. Estava medicado com Baclofeno 25 mg (1+1+1), Hidroxizina (0+0+1) e Valproato de sódio 500mg (1+0+1) e iniciou medicação analgésica, sem que houvesse diminuição na dificuldade da marcha, sobretudo ao descer escadas (“tropeçava frequentemente”). Refere sensação de “pernas presas”, necessitando de recorrer ao apoio de muletas para se poder deslocar, e agravamento progressivo da disfunção erétil. Nesta altura não apresentava disúria, episódios de retenção ou incontinência urinária. Realizou fisioterapia e corticoterapia endovenosa, relatando uma melhoria parcial, e foi internado em Dezembro de 2005 (entre 19 e 21) para novo estudo da sua paraparésia espástica.

À data deste exame físico, encontrava-se colaborante, orientado, sem défices cognitivos aparentes e o exame neurológico era sobreponível ao realizado no internamento de 1992, à excepção da incapacidade em

caminhar nas pontas dos pés e de não se fazer referência a áreas de hipotonia.

Voltou a realizar hemograma e análises bioquímicas sendo que estas apresentavam apenas uma ligeira dislipidemia (CT: 221 mg/dl e LDL: 137 mg/dl) e uma elevação das proteínas totais (8 mg/dl).

A RMN apresentava hipersinal difuso ao nível da via piramidal. Repetiu a PL, que foi traumática (600 eritrócitos/ $\mu$ L) mas sem alterações de relevo, incluindo bandas oligoclonais (glicose 0.62 g/L; proteínas 0.4 g/L; leucócitos 2 cel/ $\mu$ L; índice de IgG 0.45). Realizou potenciais evocados auditivos, visuais, dos nervos medianos e tibiais posteriores, relatando-se compromisso periférico e central de ambos os nervos medianos e tibiais, com diminuição das velocidades de condução. A restante investigação laboratorial (aminoácidos, vitamina B12, função tiroidea, auto-anticorpos, serologias para HTLV 1 e 2, HIV, Borréia e Sífilis, ácidos gordos de cadeia muito longa) foi normal.

O doente foi encaminhado para a CE de Neurologia e Fisiatria para aprofundamento da investigação e tentativa de melhoria do *status* funcional.

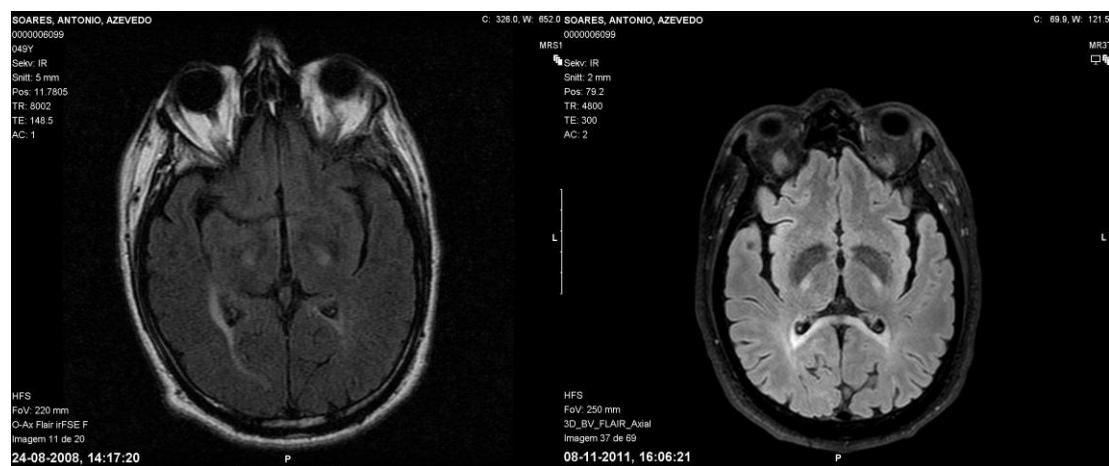
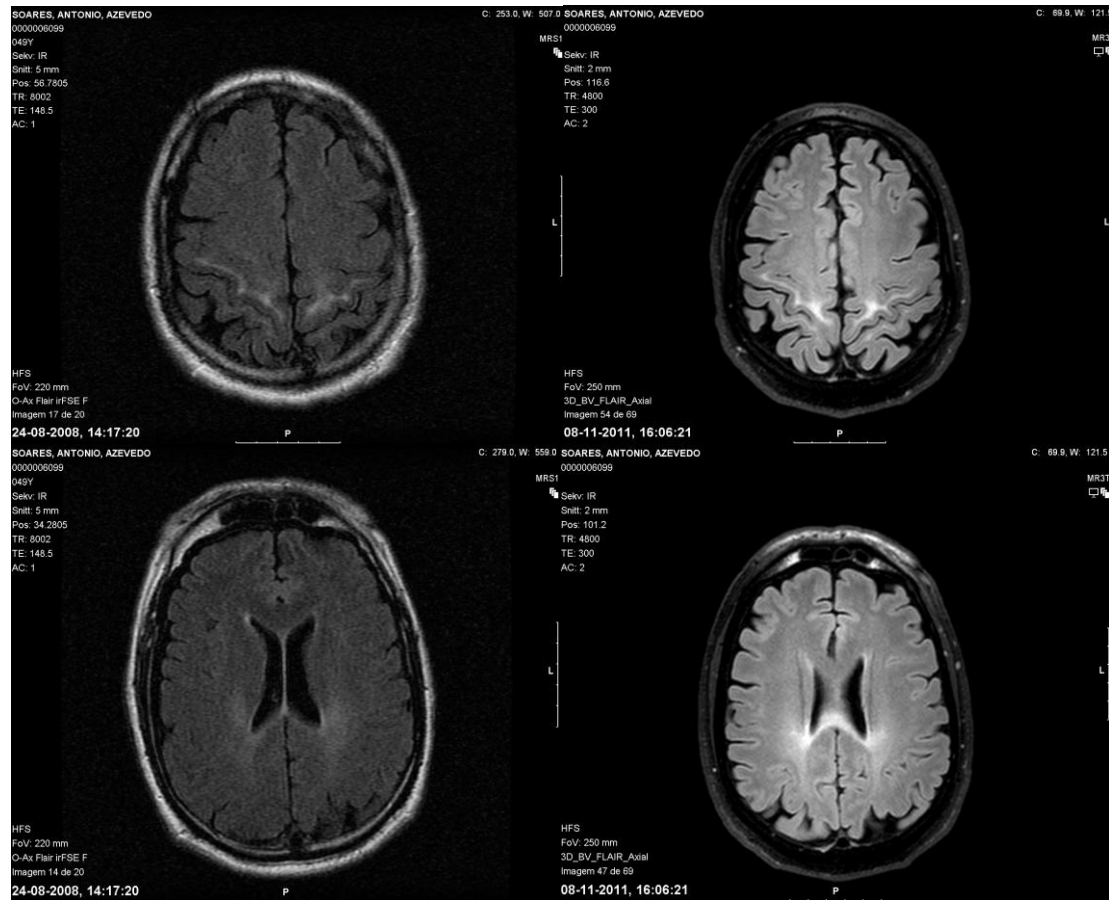
Nos anos subsequentes manteve as mesmas queixas, apesar destas se irem agravando de forma lentamente progressiva. Passou a ter dificuldade em adormecer, que foi inicialmente medicada com Atarax (R) e posteriormente com Diazepam. Realizou sessões de fisioterapia 2 a 3 vezes por semana, às quais atribuiu melhoria parcial do quadro, havendo, no entanto, agravamento das queixas nos membros inferiores, caracterizadas por fortes dores quando se encontrava em decúbito dorsal.

Repetiu estudo por RMN em 2008 e 2011, com resultados sobreponíveis, que incluíam: alteração de sinal na via piramidal bilateralmente, desde a substância branca subcortical perirrolândica e com predomínio na circunvolução pré-central, ao longo dos braços posteriores da cápsula interna, pedúnculos cerebrais e ponte; atrofia ligeira das regiões parietais, com alargamento do sulco central; hipersinal de diminuição de volume do esplénio da parte posterior do corpo caloso, com extensão do hipersinal ao fórceps major; hipersinal do tegmento envolvendo os

pedúnculos cerebelosos superiores.

2008

2011



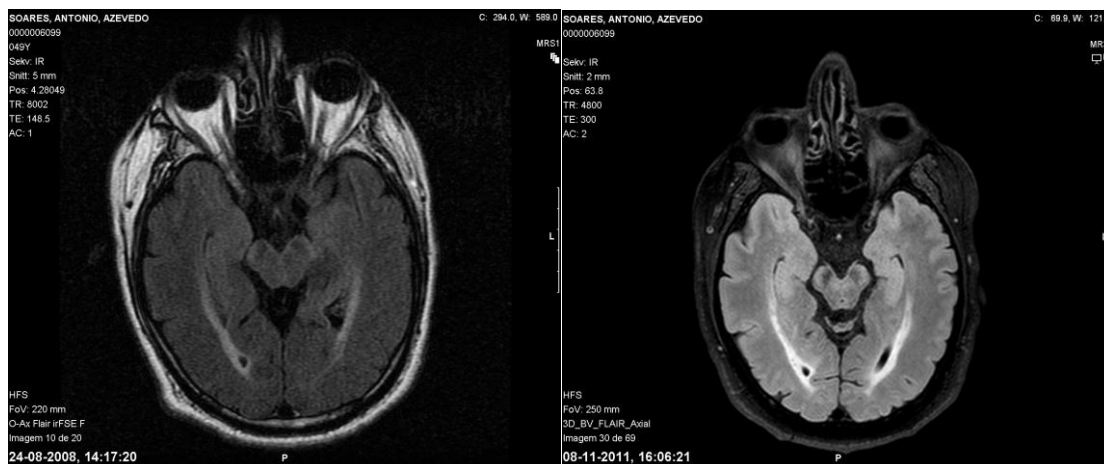


Figura 1: RMNs referentes a 2008

Figura 2: RMNs referentes a 2011

Desta forma, e em concordância com os exames imagiológicos mais recentes, colocou-se a hipótese de Doença de Krabbe na forma tardia. Foi pedido estudo metabólico em Julho de 2011 (medição da GALC nos leucócitos do sangue periférico) que confirmou esta hipótese.

## Discussão

O caso previamente exposto demonstra como o diagnóstico diferencial do Síndrome Piramidal pode ser complexo e moroso.

O doente em questão foi internado, inicialmente, em 1992 com queixas ao nível da marcha, disfunção erétil e episódios de retenção urinária, sendo que ao exame físico foi identificado um síndrome piramidal bilateral e uma hipotonia nos membros superiores identificada em 1992 e que deixa de ser mencionada em exames objectivos subsequentes. As alterações nos meios complementares de diagnóstico (MCDT) incluíam áreas de hipersinal bilaterais em T2, com atingimento quase exclusivo das áreas motoras (na RMN), e um aumento das proteínas totais na PL. Teve alta com o diagnóstico de EMPP.

A EM é uma das doença mais frequentes do SNC e caracteriza-se por uma tríade de inflamação, desmielinização e gliose, não contínuas no tempo ou local <sup>[22]</sup>. É mais comum nas mulheres (cerca de 3 vezes) e a idade típica para o início da doença situa-se entre os 20 e os 40 anos, podendo ir do ano de vida até à oitava década <sup>[22]</sup>.

A clínica pode ser abrupta ou incidiosa, ligeira a severa e também muito variada em termos de sinais e sintomas <sup>[22]</sup>. Fraqueza muscular, perda de destreza manual, disfunção vesical e erétil, alterações da marcha com espasticidade e sinal de Babinsky fazem parte do espectro desta doença <sup>[22]</sup> e enquadram-se na apresentação inicial do doente. O curso da doença é variável e inclui 4 tipos clínicos: EM recorrente/remitente (EMRR, 85% dos casos à apresentação inicial); EM secundariamente progressiva (EMSP; progride da EMRR à taxa de 2.5% ao ano); EM primariamente progressiva (EMPP, cerca de 10% casos); EM remitente/progressiva (EMRP, 5% dos casos). <sup>[22, 23]</sup>

O tipo EMPP caracteriza-se por uma ausência de surtos propriamente ditos, havendo um declínio funcional mais rápido e gradual, uma manifestação inicial mais tardia e um pior prognóstico do que a EMRR <sup>[22-24]</sup>. Em qualquer tipo de EM o diagnóstico é clínico, apesar de existirem achados laboratoriais e imagiológicos que podem corroborar, ou não, o diagnóstico. <sup>[23]</sup>

Na RMN contrastada com gadolínio, 95% dos doentes evidenciam hipersinal em T2, frequentemente com orientação perpendicular à superfície dos ventrículos, sendo lesões superiores a 6 mm localizados no corpo caloso, matéria branca periventricular, tronco cerebral, cerebelo e medula particularmente favoráveis ao diagnóstico, existindo correlação entre a “gravidade” imagiológica e clínica [22].

As alterações do LCR na EM incluem pleocitose mononuclear discreta e uma elevação da produção de IgG intra-tecal, traduzida por uma elevação do *ratio* de IgG e pela presença de bandas oligoclonais (duas ou mais bandas estão presentes em 75-90% dos doentes com EM). [22]

O quadro clínico e imagiológico parecia ter enquadramento no doente, à data do primeiro internamento, apesar de não estarem presentes sinais e sintomas como neurite óptica, fenómeno de Lhermitte, vertigens ou sintomas paroxísticos; o LCR não apresentava pleocitose e, apesar de um aumento da IgG, o *ratio* encontrava-se normal e não foi realizada a detecção de bandas oligoclonais.

Entre o primeiro e o segundo internamento (1992-2005), o doente foi seguido na CE, não se tendo verificado o curso esperado para a EMPP. A mediana de tempo para que se atinja o grau 6.0 de incapacidade da *Expanded Disability Status Scale* é de 14 anos [25] e durante os 13 anos que se sucederam ao primeiro internamento, constatou-se apenas um discreto agravamento da paraparesia dos membros inferiores, o que colocava em causa o diagnóstico de EMPP e, ainda mais, o de esclerose lateral primária (ELP).

Esta última é uma doença dos neurónios motores superiores, caracterizada por uma progressão lenta e com desenvolvimento tardio de sinais de lesão motora inferior (que podem não chegar a ocorrer). [26] Apesar disso, o quadro de progressão do doente em causa era “demasiado” lento e não se parecia enquadrar no diagnóstico de ELP.

Foi com o objectivo de esclarecimento diagnóstico que o doente foi novamente internado em 2005. No entanto, não foi possível chegar a

nenhuma conclusão definitiva, apesar de ter sido posta a hipótese do quadro ter começado na infância (sendo resultado de uma paralisia sequelar estática).

O doente teve alta com diagnóstico de Síndrome Piramidal de etiologia desconhecida e continuou a ser acompanhado em CE.

De referir que outros diagnósticos como a adrenoleucodistrofia, na forma de adrenomielineuropatia, seriam também possibilidades diagnósticas, atendendo à clínica e perfil cronológico da doença.

A adrenoleucodistrofia é uma doença recessiva ligada ao X e, portanto, caracteriza-se por atingir sobretudo homens. Tem início entre os 20 e os 40 anos de vida e resulta de uma mutação no gene ABCD1 e consequente acumulação de ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCFA) em todos os tecidos. Em termos neurológicos, há a promoção de uma desmielinização inflamatória que origina, frequentemente, quadros de paraparésia espástica, alteração do controlo dos esfíncteres e disfunção sexual <sup>[27]</sup>, como no caso em estudo. A maioria destes doentes tem insuficiência adrenal, e virtualmente todos os homens têm concentrações séricas elevadas de VLCFA <sup>[27]</sup>, ao contrário do doente em questão, o que, associado à ausência de história familiar, torna mais improvável esta hipótese diagnóstica.

Assim, na sequência de uma RMN de controlo realizada em 2011, foram observadas alterações que, em conjunto com o estudo metabólico, levaram ao diagnóstico de DK do adulto.

O longo tempo decorrido entre o primeiro internamento do doente no serviço de Neurologia e o diagnóstico final (cerca de 19 anos) é compreensível tendo em conta a raridade da DK, a sua manifestação preferencial até aos 6 meses de idade (85-95%) <sup>[9]</sup> e o diagnóstico de EMPP parecer adequado até ao momento em que a progressão da doença não se enquadrou no esperado.

A DK do adulto tem uma clínica heterogénea e uma progressão mais lenta do que a forma infantil. <sup>[28]</sup> A clínica e os exames imagiológicos são

muito inespecíficos, o que faz deste um diagnóstico difícil e que exige elevado grau de suspeição. Alguns sintomas que podem estar presentes incluem paraparesia espástica, hipertonia/hiperreflexia, polineuropatia periférica e Babinsky <sup>[28, 29]</sup> (em concordância com o caso apresentado) e outros como deterioração intelectual, escoliose, pé cavo, atrofia óptica <sup>[8, 13]</sup> que o doente não apresentava. A RMN mostrava a característica hipersinalidade em T2, com atingimento preferencial dos tractos corticoespinais que, embora não sendo específica, é defendida por alguns autores como factor de inclusão da DK no diagnóstico diferencial da paraparesia espástica do adulto. <sup>[28]</sup>

A ausência de alterações nos potenciais evocados auditivos e visuais estão de acordo com a literatura para da FTDK <sup>[15]</sup> e as alterações electromiográficas verificadas neste doente fazem parte do espectro das manifestações da demielinização periférica, ocorrendo 20% das FTDK. <sup>[15]</sup>

No entanto, o diagnóstico definitivo de DK faz-se através da medição da actividade da GALC em leucócitos do sangue periférico ou em fibroblastos cutâneos. <sup>[1]</sup> Actividades menores que 5% do esperado são virtualmente patognomónicas de DK e foi com um valor da ordem de grandeza de 0,13 (valores de referência entre 0,71-3,59  $\mu\text{mol/L h}$ ), correspondente a 4.5% do valor médio normal de 2.891  $\mu\text{mol/L h}$  <sup>[30]</sup> que foi feito o diagnóstico definitivo em Julho de 2011.

Como hipóteses de tratamento, o TCEH é advogado para crianças com formas tardias e precoces de DK, (estas se pré-sintomáticas) <sup>[1, 2, 19, 20]</sup>, mas verifica-se uma ausência de resultados e *guidelines* no que diz respeito ao tratamento dos adultos.

Neste caso particular, ficou decidido que o doente realizaria sessões de fisioterapia para melhoraia do *status* funcional, não se tendo recorrido ao TCEH, atendendo que a morbidade desta, acima referida, é demasiado alta e a possibilidade de modificar o percurso da incapacidade, relativamente benigno neste doente, está por demonstrar.

De realçar que o tratamento com corticóides em altas doses, realizado

ainda quando o doente tinha o diagnóstico de EMPP, pareceu ter tido razoáveis resultados sintomáticos, apesar de não ter ocorrido melhoria funcional. No entanto, e visto o tratamento com corticóides não estar recomendado na DK, importará investigar esta modalidade terapêutica de forma a averiguar se resultados como este resultam das propriedades farmacológicas dos corticóides ou apenas do efeito placebo.

## Conclusão

Atendendo ao perfil cronológico evidenciado pelas manifestações clínicas e imagiológicas deste doente, foi possível estabelecer o diagnóstico de FTDK recorrendo à medição da actividade da GALC nos leucócitos do sangue periférico (0,13  $\mu\text{mol/L h}$ , 4.5% do valor médio normal.)

Este foi um diagnóstico demorado e dificultado por uma série de factores: a EMPP, patologia mais frequente e sem teste diagnóstico definitivo, poderia explicar o quadro inaugural e lentamente progressivo. Foi preciso permitir à cronologia clínica excluir esta hipótese; a DK, como já referido, resulta de uma alteração genética rara, tem largo predomínio na sua forma infantil (cerca de 90% dos casos), não apresenta características clinico-imagiológicas específicas na sua forma tardia e, no caso presente, teve um curso particularmente indolente comparativamente aos dados apresentados na literatura; a medição da actividade da GALC nos leucócitos do sangue periférico é um teste com bastante especificidade mas implica um alto nível de suspeição clínico para que seja pedido, nível este que só se conseguiu atingir passados 19 anos desde o primeiro internamento no serviço de Neurologia do HSA.

O único tratamento potencialmente curativo da DK é o TCEH alogénico, tratamento este com taxas de morbi/mortalidade consideráveis. Assim, atendendo à idade, curso clínico e falta de dados referentes aos resultados do TCEH em fases tão avançadas da doença, concluiu-se que os riscos deste procedimento não justificariam potenciais benefícios e o doente teve alta da consulta de Neurologia.

## Referências

1. Cruse, R. *Krabbe disease* 2010.
2. Krivit W, S.E., Peters C, *Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy* N Engl J Med, 1998. 338:1119.
3. Lotze, T.E. *Differential diagnosis of acute central nervous system demyelination in children.* 2010.
4. Wenger DA, R.M., Luzi P, et alWenger DA, Rafi MA, Luzi P, et al, *Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications.* Hum Mutat, 1997. 10:268.
5. Wenger DA, R.M., Luzi P, et alWenger DA, Rafi MA, Luzi P, et al, *Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy.* Mol Genet Metab 2000; 70:1. Mol Genet Metab, 2000. 70:1.
6. Rafi MA, L.P., Chen YQ, Wenger DA, *A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease.* Hum Mol Genet, 1995. 4:1285.
7. De Gasperi R, G.S.M., Sartorato EL, *Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy.* Am J Hum Genet 1990. 59:1233.
8. Tegay, D. *Krabbe Disease* 2010.
9. Tappino, B., et al., *Identification and Characterization of 15 Novel GALC Gene Mutations Causing Krabbe Disease.* Human Genome Variation Society, 2010. 31: p. 1894-1914.
10. Brodsky, M., Hunter, J, *Positional ocular flutter and thickened optic nerves as sentinel signs of Krabbe disease.* American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus., 2011. 15: p. 596-597.
11. Dunn HG, L.B., Dolman CL, Wilson J, *The neuropathy of Krabbe's infantile cerebral sclerosis (globoid cell leucodystrophy).* Brain 1969. 92:329.
12. Marks HG, S.M., Kolodny EH, *Krabbe's disease presenting as a peripheral neuropathy.* . Muscle Nerve, 1997. 20:1024.
13. Kolodny EH, R.S., Krivit W, *Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): clinical and biochemical features of 15 cases.* Dev Neurosci, 1991. 13:232.
14. Miller RG, G.L., Lewis RA, Sumner AJ, *Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children.* Muscle Nerve, 1985. 8:205.
15. Husain AM, A.M., Aldosari M, *Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations.* Neurology, 2004. 63:617.
16. Siddiqi ZA, S.D., Massey JM, *Peripheral neuropathy in Krabbe disease: electrodiagnostic findings.* Neurology 2006. 67:263.
17. Loes DJ, P.C., Krivit W, *Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method.* AJNR Am J Neuroradiol, 1999. 20:316.
18. Li Y, B.K., Turecek F, *Tandem mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: application to newborn screening for Krabbe disease.* Clin Chem 2004. 50:638.
19. Kleijer WJ, K.J., van der Kraan M, *Prevalent mutations in the GALC gene of patients with Krabbe disease of Dutch and other European origin.* J Inher Metab Dis, 1997. 20:587.

20. Escolar ML, P.M., Provenzale JM, *Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease*. N Engl J Med, 2005. 352:2069.
21. Duffner PK, C.M., Orsini JJ, *Newborn screening for Krabbe disease: the New York State model*. *Pediatr Neurol*, 2009. 40:245.
22. Kasper DL, B.E., Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, *Harrison's principles of internal medicine*. 17 ed2008, New York: McGraw- Hill Medical Publishing Division.
23. Olek, M. *Diagnosis of multiple sclerosis in adults*. 2012.
24. Olek, M. *Epidemiology and clinical features of multiple sclerosis in adults*. 2012.
25. Koch M, K.E., Rieckmann P, Tremlett H., *The natural history of primary progressive multiple sclerosis*. *Neurology*, 2009: p. 1996-2002.
26. Elman, L.M., L *Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease*. 2011.
27. Percy, A.W., R *Adrenoleukodystrophy*. 2011.
28. Laura Farinaa, A.B., Gaetano Finocchiaroa, Davide Pareysona, Angelo Sghirlanzonia, Barbara Bertagnolioa, Mario and Savoiaroda, and SakkuBai Naidua, Bhim S. Singhala and David A. Wengera, *MR Imaging and Proton MR Spectroscopy in Adult Krabbe Disease*. *American Journal of Neuroradiology*, 2000(21): p. 1478-1482.
29. Fiumara A, B.R., Arena A, Filocamo M, Lissens W, Pavone L, Sorge G., *Krabbe leukodystrophy in a selected population with high rate of late onset forms: longer survival linked to c.121G>A (p.Gly41Ser) mutation*. John Wiley & Sons, 2010. 80: p. 452-458.
30. R.L. Puckett a, J.J.O.b., G.M. Pastores c, R.Y. Wang a, R. Chang a, C.A. Saavedra-Matiz b, P.A. Torres c, B. Zeng c, M. Caggana b, F. Lorey d, J.E. Abdenur, *Krabbe disease: Clinical, biochemical and molecular information on six new patients and successful retrospective diagnosis using stored newborn screening cards*. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011.