

LIPOFUSCINOSE CEROIDE INFANTIL PRECOCE

- o papel da Ressonância Magnética Nuclear no diagnóstico

ANA MAFALDA REIS, ZITA MAGALHÃES, CÉLIA BARBOSA, DÍLIO ALVES,
J. RESENDE PEREIRA.

Serviços de Neurorradiologia, Neurologia e Pediatria (Unidade de Neuropediatria). Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

RESUMO

A propósito de um caso de Lipofuscinose Ceroide Infantil Precoce os autores tecem algumas considerações sobre o papel da R.M.N. no diagnóstico e seguimento da doença, em que se evidencia uma importante atrofia encefálica com agravamento rapidamente progressivo. Referem ainda a apresentação clínica e dados laboratoriais, importantes para o diagnóstico, nomeadamente o doseamento de palmitoil tiosterase (PPT) nesta forma de lipofuscinose.

Palavras-chave: Lipofuscinose ceróide infantil precoce, Palmitoil tiosterase, Ressonância magnética nuclear

SUMMARY

Early infantile ceroid lipofuscinosis – the role of MRI in diagnosis

The authors report a case of Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and emphasize the role of MRI in the diagnosis and follow-up of the disease describing a severe progressive cerebral atrophy. Clinical findings and laboratory data were reviewed and the importance of palmitoyl-protein thioesterase activity is described

Key-words: Infantile ceroid lipofuscinosis, Palmitoyl-protein thioesterase, Magnetic resonance imaging

INTRODUÇÃO

A lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) é uma doença neurodegenerativa progressiva resultante da acumulação de lipopigmentos nos lisossomas dos neurónios e tecidos extraneuronais.

De acordo com a idade de início e a apresentação clínica são classificados em quatro grandes grupos:

I → LCN infantil (Santavuori)

II → LCN infantil tardia (Jansky-Bielschowsky)

III → LCN juvenil (Spielmeyer-Vogt ou D. de Batten)

IV → LCN adulto (Kufs)

Actualmente há subdivisões para a forma adulta (recessiva e dominante), para a forma juvenil (precoce e tardia) e formas atípicas.

A forma infantil precoce, cujo caso clínico descrevemos, resulta de um défice grave de PPT (palmitoyl protein thioesterase) e é de transmissão autossómica

recessiva, manifestando-se nos primeiros meses de vida, após um desenvolvimento psicomotor normal, com atraso global grave, microcefalia progressiva e alterações visuais (atrofia óptica e degenerescência retiniana), com evolução para a cegueira. Este agravamento ocorre sensivelmente até aos três anos de idade.

CASO CLÍNICO

Sexo masculino de seis anos de idade.

Desenvolvimento normal até aos oito meses, altura em que se instala uma regressão psicomotora acompanhada de mioclonias e défice visual.



Fig. 1 - Oito meses de idade, olhar inexpressivo, apenas se senta com apoio.

Iniciou programa de estimulação precoce e apoio social, sem evolução satisfatória.

Aos 12 meses é observado numa consulta de desenvolvimento, constatando-se um atraso global grave, hipertonia generalizada, olhar inexpressivo, uma curva descendente do perímetro cefálico (PC) e refluxo gastroesofágico.

Nessa altura é investigado, apresentando um cariótipo normal e estudo metabólico sem alterações relevantes. A TAC cerebral revelou atrofia cortico-subcortical.

Aos dois anos é avaliado por Neuropediatria. Apresenta-se nessa altura com microcefalia (PC abaixo do p5), hipotonia axial grave e epilepsia (crises mioclónicas ocasionais).

O EEG efectuado nessa ocasião mostrou um traçado de fraca amplitude, quase isoeléctrico, sem diferenciação regional, traduzindo sofrimento cerebral difuso.

A RMN mostrou atrofia global grave, hipointensidade dos tálamos e um hipersinal da substância branca periventricular na ponderação T2 SE.



Fig. 2 - RM cortes sagitais ponderados em T1 (2/96, 10/96, 3/97 e 3/00). Demonstra-se uma grave atrofia cerebral e cerebelosa, progressiva, com aumento dos espaços de liquor muito acentuado do primeiro para o último exame e particularmente evidente na fossa posterior.

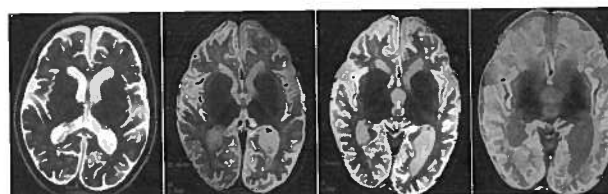


Fig. 3 - RM. Cortes axiais ponderados em T2 SE (2/96, 10/96, 3/97 e 3/00). Para além do agravamento progressivo da atrofia, observa-se um hipossinal dos tálamos e um hipersinal da substância branca periventricular. Os três primeiros exames foram realizados em RMN de 1.5T, o quarto em RMN de 0.5T

A biópsia de pele evidenciou inclusões lisossomais de tipo granular osmiofílico - GRODs (granular osmiophilic deposits), que são características da forma infantil precoce de LCN.

Neste contexto, a criança foi incluída num grupo de estudo molecular das LCN, tendo-se verificado, no estudo efectuado, um doseamento muito baixo de palmitoil tioesterase (7.3 n mol/h/mg), valor que confirma o diagnóstico de LCN infantil precoce.

Os estudos por RMN cerebral desde então efectuados mostraram um agravamento progressivo da atrofia encefálica.

DISCUSSÃO

Na forma infantil de LCN, a RMN demonstra precocemente alterações encefálicas antes da doença se evidenciar clinicamente, numa fase em que a única manifestação que pode motivar a execução do exame é um cruzamento do percentil cefálico e hipotonia axial^{1,6}.

Isto foi provado em estudos que demonstraram alterações de sinal nos tálamos e substância branca periventricular, muito antes dos sinais clínicos que caracterizam a doença.

A RMN revela nestes casos para além da hipointensidade talâmica e do hipersinal da substância branca em T2, uma atrofia cerebral e cerebelosa grave e progressiva. As alterações de sinal na substância branca estão relacionadas com atraso de mielinização na área subcortical e perda de mielina com gliose nas áreas periventriculares.

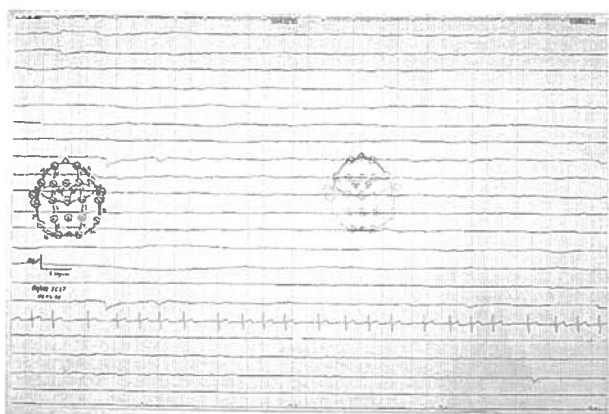


Fig. 4 - EEG 6 anos e três meses - traçado de muito baixa amplitude, quase isoelectrico, sem diferenciação regional.

A atrofia é, na forma infantil precoce, predominantemente cerebral, enquanto que na forma infantil tardia é de domínio cerebeloso.

O diagnóstico de LCN infantil precoce era, até há bem pouco tempo, confirmado pela biópsia de pele (presença de GRODs), sendo actualmente o doseamento de PPT a chave do diagnóstico. Este doseamento pode ser realizado no período pré-natal, em gravidezes de risco para a LCN, permitindo a detecção de doentes afectados, sendo também possível o rastreio de portadores heterozigóticos. Estes aspectos são fundamentais para o aconselhamento genético.

A RMN poderá precocemente constituir uma importante pista para orientar a investigação laboratorial no sentido do diagnóstico de LCN.

Poderá ainda ter um papel no diagnóstico diferencial com outras encefalopatias progressivas da infância, cuja clínica é similar, como a doença de Krabbe e a síndrome de Rett.

BIBLIOGRAFIASELECCIONADA

1. KNAAP MS, VALK J: Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders, 2nd ed. Berlin: Springer 1995;44:252-258
2. CHO S, DAWSON G: Enzymatic and molecular biological analysis of palmitoyl thioesterase deficiency in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. J Neurochem 1998; 7: 323-329
3. AUTTI T, RAININKO R, VANHANEN SL, SANTAVUORI P: MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis, I: cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neuroradiology 1996; 38: 476-482
4. AUTTI T, RAININKO R, SANTAVUORI P, VANHANEN SL, POUTANEN VP, HALTIA M: MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis, II Postmortem MRI and histopathological study of the brain in 16 cases of neuronal ceroid lipofuscinosis of juvenile or late infantile type. Pediatric Neuroradiology 1997; 39: 371-377
5. SEITZ D, GRODD W, SCHWAB A, SEEGER U, KLOSE U, NAGELE T: MR Imaging and Localized Proton MR Spectroscopy in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1373-1377
6. VANHANEN SL, RAININKO R, SANTAVUORI P: Early Differential

Diagnosis of Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Rett syndrome, and Krabbe Disease by CT and MR. AJNR Am J Neuroradiol 1994; 15: 1443-1453

7. DE VRIES BB, KLEIJER WJ, KEULEMANS JL, VOZNYI YV, FRANKEN PF, EURLINGS MC, GALJAARD RJ, LOSEKOOT M, CATSMAN-BERREVOETS CE, BREUNING MH, TASCHNER PE, VAN DIGGELEN OP: First-trimester diagnosis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL) using PPT enzyme assay and CLN1 mutation analysis. Prenat Diagn 1999; 19(6): 559-562

8. KENDALL BE: Disorders of lysosomes, peroxisomes, and mitochondria. AJNR Am J Neuroradiol 1992; 13: 621-653

9. OSBORNE AG: Inherited metabolic white matter, and degenerative diseases of the brain. In: Osborne AG, ed. Diagnostic Neuroradiology. St Louis: Mosby 1994; 716-746

10. CONFORT-GOUNY S, CHABROL B, VION-DURY J, MANCINI J, COZZONE PJ: MRI and localized proton MRS in early infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis. Pediatric Neurol 1993; 9: 57-60

11. BROCKMANN K, POUWELS PJW, CHRISTEN H-J, FRAHM J, HANEFELD F: Localized proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in children with neuronal ceroid lipofuscinosis. Neuropediatrics 1996; 27: 242-248

12. BARKOVICH AJ: Pediatric Neuroimaging. 2nd ed. New York: Raven Press 1995; 55-106

13. KUHN MJ, JOHNSON KA, KENNETH RD: Wallerian degeneration: evaluation with MR imaging. Radiology 1988; 168: 199-202

14. MEESE W, KLUGE W, GRUMME T, HOPFENMULLER W: CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. Neuroradiology 1980; 19: 131-136

15. GYLDENSTED C: Measurements of the normal ventricular system and hemispheric sulci of 100 adults with computed tomography. Neuroradiology 1977; 14: 183-192

16. BARKOVICH AJ: Normal brain development. In: Atlas SW, ed. Magnetic Resonance imaging of the Brain and Spine. New York: Raven Press, 1991; 129-142

17. BRAFFMAN BH, TROJANOWSKI JQ: Atlas SW. The aging brain and neurodegenerative disorders. In: Atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the brain and Spine. New York: Raven Press 1991; 567-618

18. RAPOLA J, SALONEN R, ÄMMÄLÄ P, SANTAVUORI P: Prenatal diagnosis of the infantile type of neuronal ceroid lipofuscinosis by electron microscopic investigation of human chorionic villi. Prenatal Diagn 1990; 10: 553-559

19. SAVOLAINE E, VOELLER K, GUNNING W, SMITH R: Computed tomography in neuronal ceroid lipofuscinosis: four case reports. CT J Comput Tomogr 1987; 11: 73-78

20. BOUSTANY RMR, ALROY J, KOLODNY EH: Clinical classification of neuronal ceroid-lipofuscinosis subtypes. Am J Med Genet 1998; 5: 47-58

21. VALAVANIS A, FRIEDER, SCHUBIGER O, HAYEK J: Computed tomography in neuronal ceroid lipofuscinosis. Neuroradiology 1980; 19: 35-38

22. RAININKO R, SANTAVUORI P, HEISKALA H, SAINIO K, PALO J: CT findings in neuronal ceroid lipofuscinosis. Neuropediatrics 1990; 21: 95-101

23. BROCKMANN K, POUWELS P.J., CHRISTEN H.-J., FRAHM J, HANEFELD F: Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Cerebral Metabolic Disturbances in Children with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. Neuropediatrics 1996; 27: 242-248

24. VANHANEN S-L., LIEWENDAHL K., RAININKO R., NIKKINEN P., AUTTI T., SAINIO K., SANTAVUORI P: Brain Perfusion SPECT in Infantile Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis (INCL) - Comparison with Clinical Manifestations and MR Findings. Neuropediatrics 1996; 27: 76-83

Hospital de S. Marcos

