

ACHADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS E ULTRAESTRUTURAIS NA MUCOPOLISSACARIDOSE

RELATO DE CASO

LUIZ FERNANDO BLEGGI TORRES*, LÚCIA DE NORONHA**,
GRACIELA VANESSA VICELLI JACOB***, SÉRGIO ANTONIUK****

RESUMO - As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças de acúmulo lisossomal em que ocorre defeito enzimático específico com consequente acúmulo de glicosaminoglicanos nos tecidos. Os autores relatam o caso de necrópsia de paciente do sexo masculino, com 10 anos de idade, com diagnóstico clínico e laboratorial de MPS. O exame de necrópsia revelou espessamento acentuado de meninges e das valvas cardíacas e hepatomegalia. O exame microscópico do encéfalo evidenciou acúmulo de histiócitos espumosos ao redor dos vasos e nas meninges, assim como neurônios contendo material citoplasmático condizente com gangliosídeo. Alterações sistêmicas como acúmulo de histiócitos espumosos em valvas cardíacas e fígado também foram evidenciados. O exame ultra-estrutural do encéfalo, fígado e baço demonstrou acúmulo de material grumoso no interior de vacúolos em histiócitos e hepatócitos, além de acúmulo de gangliosídeo nos neurônios.

PALAVRAS-CHAVE: mucopolissacaridoses, doença de acúmulo, doenças neurodegenerativas.

Anatomo-pathological and ultrastructural features in mucopolysaccharidosis: case report

ABSTRACT - The mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage diseases in which a specific enzyme defect causes glycosaminoglicans storage in tissues. The authors present a necropsy case of a 10 years old boy with clinical and laboratorial diagnosis of MPS. The necropsy revealed thickening of meninges, cardiac valves and hepatomegaly. The microscopical examination of the brain showed finely vacuolated histiocytes around blood vessels and meninges. Systemic deposits of vacuolated histiocytes in cardiac valves and liver were also detected. The ultrastructural examination of the brain, liver and spleen showed filamentous material accumulated in vacuolated histiocytes and hepatocytes and features neuronal storage disease.

KEY WORDS: mucopolysaccharidoses, storage diseases, neurodegenerative diseases.

Estudo realizado na Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPr). * Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFPr; ** Residente do Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFPr; *** Estagiária da Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia, HC-UFPr. **** Professor do Serviço de Neuropediatria do HC-UFPr. Projeto realizado com apoio do CNPq e Centro de Microscopia Eletrônica da UFPr. Registro BANPESP-UFPr 93003184. Aceite: 30-outubro-1996.

Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres - Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas - Rua General Carneiro 181 - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. Fax 041 264 2513.

As mucopolissacaridoses (MPS) representam um grupo de doenças de acúmulo lisossomal caracterizadas por deficiência enzimática específica que conduz a distúrbio na degradação dos mucopolissacarídeos, normalmente presentes no tecido conjuntivo, com consequente acúmulo de glicosaminoglicanos nos tecidos. Os pacientes evoluem com deformidades somáticas, deterioração neurológica e graus variados de retardo mental^{3,4,5}. Em 1917 Hunter descreveu pela primeira vez esta doença em dois pacientes com características faciais semelhantes, hepatomegalia, baixa estatura, surdez e alterações cardíacas. Mais tarde, as mucopolissacaridoses foram divididas por Mc Kusick em 6 tipos, usando-se a síndrome de Hurler (MPS I) como protótipo clínico da doença e a presença de mucopolissacarídeo específico na urina como fator de separação^{1,9,11}.

Relatamos os achados anátomo-patológicos e ultraestruturais observados em necrópsia de paciente com MPS.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, de 1 ano e 7 meses, encaminhado ao Serviço de Neuropediatria do Hospital de Clínicas, Curitiba, apresentando retardo do desenvolvimento psicomotor (DPM), crises convulsivas e infecções de repetição das vias aéreas superiores. Ao exame deambulava com dificuldade, pronunciava dissílabos e apresentava irritabilidade extrema. Havia desproporção crânio-facial com base nasal alargada, língua protrusa e lábios engrossados configurando facies grotesca característica do "gargoilismo". Observava-se, ainda, giba lombar, hipertonicidade com hiperreflexia e alterações esqueléticas como membros encurtados e desvio valgo dos joelhos e pés. As convulsões revelaram-se de fácil controle e o eletroencefalograma era lento para a idade. O DPM permaneceu inalterado até os 3 anos de idade quando o paciente retornou andando normalmente e falando frases. Aos 4 anos e 6 meses controlava esfínteres e começou a frequentar a escola. Nesta época apresentava hepatomegalia e a tomografia axial computadorizada (TC) revelou diminuição do volume dos hemisférios cerebrais. Aos 5 anos apresentava opacidade corneana e hepatoesplenomegalia acentuada. Evoluiu com hidrocefalia e, aos 6 anos de idade, foi submetido a derivação ventrículo-peritoneal, com melhora temporária do quadro. Apresentou tetraparesia espástica aos 7 anos e 7 meses e, como complicação, desenvolveu hérnia tóraco-lombar por cifose acentuada. Apresentou luxação de atlas, falecendo aos 10 anos de idade com quadro de coma e insuficiência respiratória progressiva.

O exame de necrópsia revelou as características faciais e esqueléticas já descritas, hepatoesplenomegalia acentuada, espessamento de valvas átrio-ventriculares e derivação ventrículo-peritoneal em boas condições.

O exame do sistema nervoso mostrou espessamento acentuado de meninges (Fig 1), estreitamento de giros e alargamento discreto de sulcos em região temporo-parietal. Substância branca com alargamento acentuado de espaços perivasculares (Fig 1).

Fragmentos teciduais de todas as vísceras e sistema nervoso foram processados segundo técnicas histológicas convencionais² e fragmentos de fígado, cérebro, pele e baço foram processados para microscopia eletrônica¹⁴⁻¹⁶ e observados em microscópio JEOL. A análise dos cortes histológicos de todas as vísceras e do encéfalo, corados com hematoxilina-eosina (HE), luxol fast blue (LFB) e ácido periódico de Schiff (PAS) revelaram acúmulo de histiócitos espumosos contendo material grumoso e escasso, PAS positivo no fígado e valvas cardíacas (Fig 4), leptomeninges (Fig 3) e ao redor dos vasos do sistema nervoso central (SNC) (Fig 2). Observou-se também material PAS e LFB positivo no interior dos neurônios do SNC e do tubo digestivo, à semelhança do que é visto nas gangliosidoses.

O estudo por microscopia eletrônica mostrou a presença de material elétron-denso granular no interior de vesículas lisossomais de hepatócitos (Fig 5), células de Kupffer, histiócitos e células endoteliais do SNC. Havia gangliosídeo no interior dos neurônios do SNC (Fig 6).

Não foi realizada a tipagem enzimática neste paciente, a fim de se classificar corretamente o tipo de mucopolissacaridose. Realizou-se apenas a dosagem do mucopolissacarídeo na urina, sendo encontrado o dermatan-sulfato.

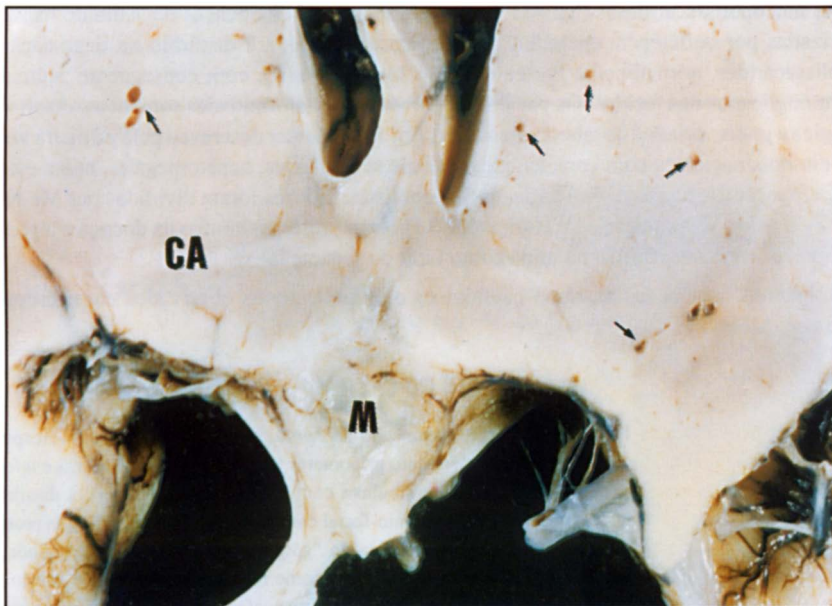


Fig 1. Corte coronal de cérebro a nível de comissura anterior (CA) demonstrando espessamento acentuado de meninges basais (M). Observar, ainda, inúmeros espessos perivasculares (setas) alargados por deposição de mucopolissacárides.

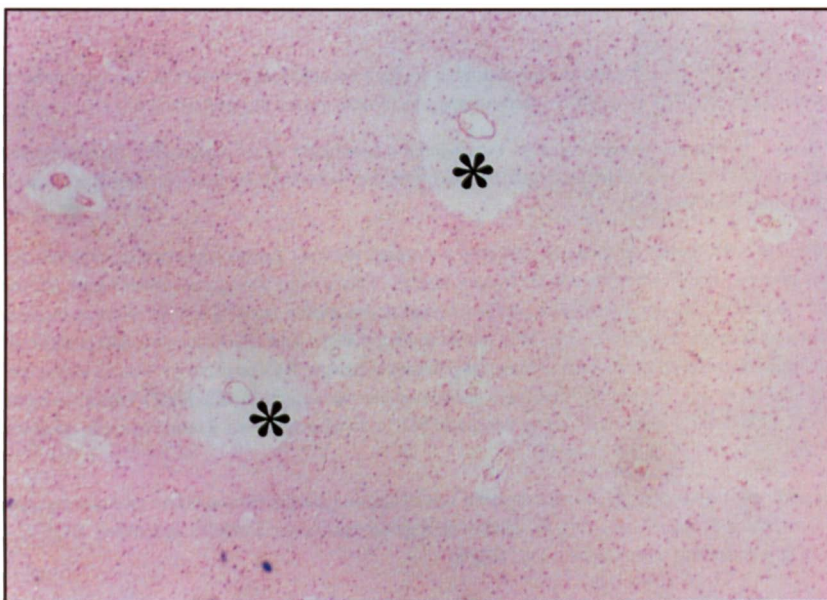


Fig 2. Corte histológico de cérebro demonstrando espessos perivasculares () alargados por deposição de mucopolissacárides. HE x 40.*

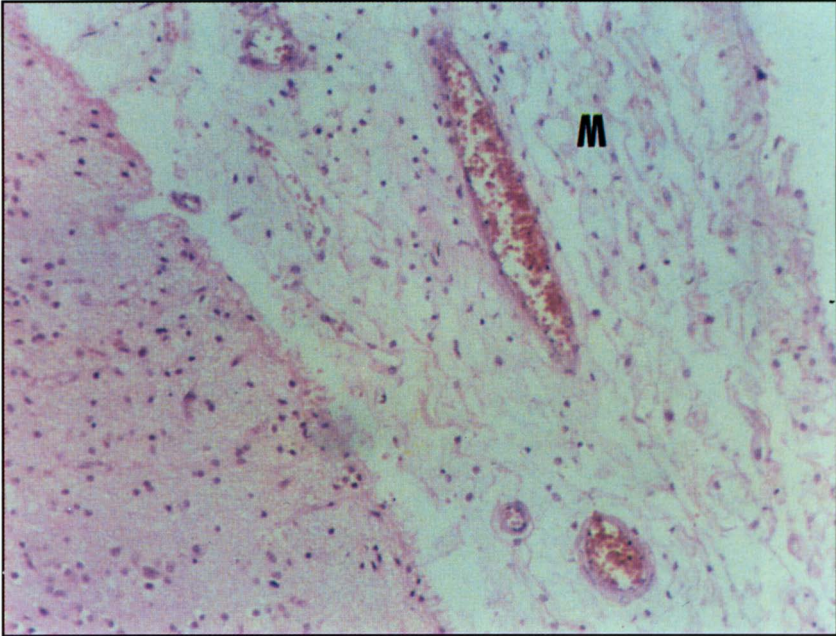


Fig 3. Corte histológico de cérebro demonstrando espessamento de meninge (M) por deposição de mucopolissacárides. HE x 100.

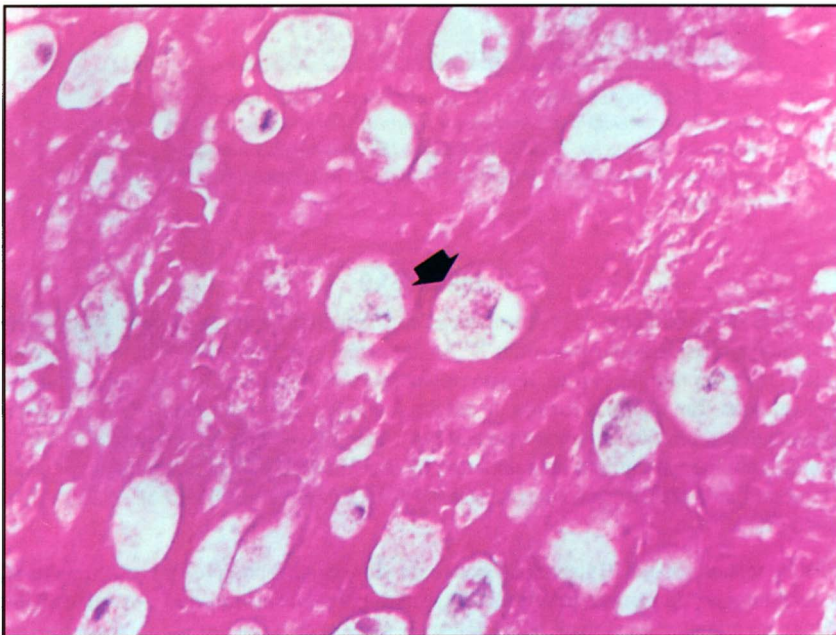


Fig 4. Corte histológico de valva cardíaca demonstrando grande quantidade de macrófagos espumosos (seta) infiltrando colágeno valvar. PAS x 400.

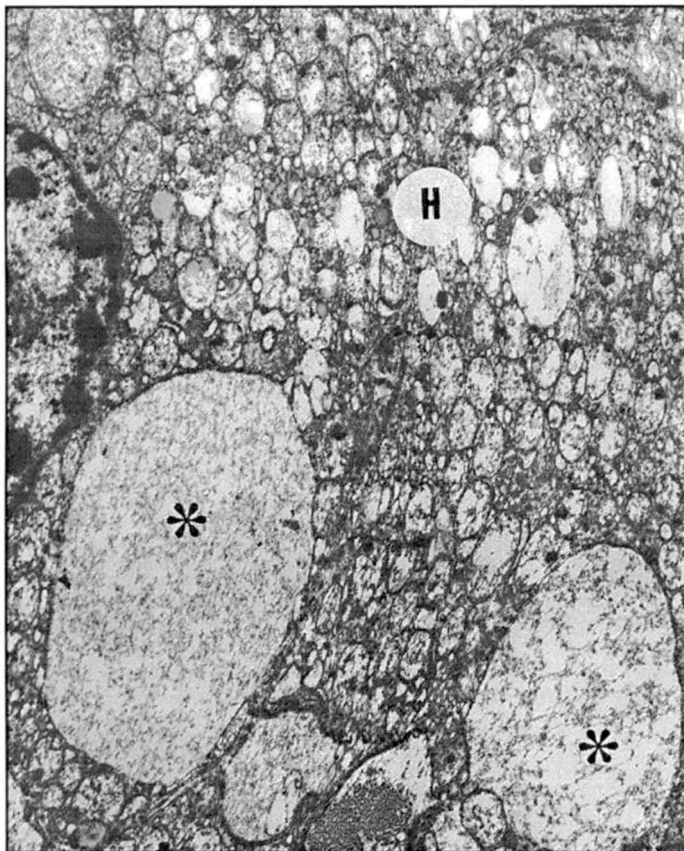


Fig 5. Microscopia eletrônica de fígado demonstrando hepatócitos (H) com citoplasma contendo mitocôndrias e vacúolos () ora vazios, ora com conteúdo reticulado ou lamelar. Células de Kupffer (K) com núcleos periféricos, intensamente vacuoladas cujos vacúolos apresentam-se ora vazios, ora com conteúdo reticulado.*

DISCUSSÃO

As MPS são geralmente de herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II (Hunter), a qual é condição ligada ao cromossomo X⁴. As alterações clínicas incluem defeitos esqueléticos, incompetência valvar mitral e aórtica, hepatoesplenomegalia, opacificação corneana e retardo mental em graus variados. Em algumas formas de MPS a inteligência é preservada^{3,7,10}. As características clínicas desta desordem são superponíveis entre os vários tipos, com algumas alterações marcantes que, quando presentes, permitem uma tentativa de classificação clínica da entidade. No entanto, é válido lembrar que a classificação correta das MPS só é possível por meio da tipagem do defeito enzimático (Tabela 1).

O diagnóstico pré-natal, através do exame do vilo-corial, é possível em cada um dos tipos. O exame do esfregaço de sangue periférico de recém-natos ou mesmo de fetos pode demonstrar neutrófilos com granulações violetas na coloração de Giemsa ou linfócitos vacuolados com inclusões basofílicas. Esfregaços de medula óssea corados pelo mesmo método podem demonstrar histiócitos espumosos^{1,4,13}.



Fig 6. Microscopia eletrônica de cérebro demonstrando células gliais (G) com citoplasma preenchido por estruturas revestidas por membrana única contendo em seu interior material lamelar em disposição ora concêntrica, ora paralela constituindo corpos membranáceos citoplasmáticos (M).

A análise anátomo-patológica e ultra-estrutural não permite a classificação das MPS, pois as alterações são iguais em todos os tipos. A principal alteração encontrada é o acúmulo de mucopolissacárides em histiócitos, assim como gangliosídeos em neurônios centrais e periféricos. Os mucopolissacárides são substâncias extremamente solúveis em água, o que faz com que tecidos fixados em formol e processados de maneira habitual tenham o material quase que totalmente removido. Por esta razão, os histiócitos aparecem com seu citoplasma claro de aspecto espumoso, sendo os espaços claros a imagem negativa do material estocado, removido pelo processamento conforme evidenciado no presente caso. Observações revelaram que a fixação em ácido pícrico e cortes em criostato do material congelado podem facilitar a preservação dos mucopolissacárides no interior dos histiócitos. O gangliosídeo, porém, não é solúvel em água pois é formado pela ligação dos mucopolissacárides com lipídeos presentes nos neurônios. Sendo assim, não é removido no processamento e se mostra PAS e LFB positivo. Não há estoque de mucopolissacárides no interior dos neurônios; já o gangliosídeo pode ser visto ocasionalmente no interior dos hepatócitos e células de Kupffer.

As alterações vistas na microscopia eletrônica são idênticas em todos os órgãos, em qualquer tipo de MPS. Há acúmulo de material granular elétron-denso dentro de vacúolos rodeados por membrana única, semelhantemente ao encontrado nas doenças de acúmulo lisossomal. Isto é observado mais frequentemente em histiócitos, linfócitos, hepatócitos, células endoteliais e fibroblastos. Os neurônios apresentam acúmulo de material lamelar ("zebra body") ou concêntrico semelhante ao visto nas gangliosidoses^{1,2,6,13}.

O alargamento do espaço de Virchow-Robin devido ao acúmulo de histiócitos espumosos perivascularares é manifestação clássica; entretanto, em alguns casos o SNC pode ter aparência

Tabela 1. Mucopolissacaridoses.

Tipo	Facies	Alt. ósseas	Giba	Opac. córnea	Ret. mental	Urina	Defeito enzimático
Hurler	XX	XX	XX	XX	XX	dermatan heparan	α -L-iduronidase
H-Scheie	XX	XX	XX	XX	-	dermatan	α -L-iduronidase
Scheie	-	-	-	XX	-	dermatan	α -L-iduronidase
Hunter	XX	XX	X	-	X / -	dermatan heparan	iduronato sulfatase
Sanfilippo	X	X	X	X	XX	heparan	heparan-sulfato (A) α -N-acetilglucosaminidase (B) α -glucosaminidase acetiltransferase (C) N-acetilglucosamina G sulfatase (D)
Morquio	X	XX	X	X	X	keratan condroitin	galactose G-sulfatase (A) e β -galactosidase (B)
M- Lamy	XX	XX	XX	XX	X	dermatan	arilsulfatase
Sly	XX	XX	X	XX	XX	condroitin heparan dermatan	β -glucuronidase

Alt. ósseas, alterações ósseas; Opac. córnea, Opacificação da córnea; Ret. Mental, retardo mental; H-Scheie, Hurler-Scheie; M-Lamy, Maroteaux-Lamy; X, presente e leve; XX, presente e acentuada; -, ausente; X / -, presente ou ausente.

microscópica normal. Esta alteração pode ser vista na TC de pacientes com MPS e não parece ter qualquer relação com o grau de retardo mental, pois são também observadas em casos com ausência de retardo mental. Estudos recentes têm revelado que o retardo mental está relacionado com o gangliosídeo, pois a atrofia cerebral com deterioração das funções mentais é uma consequência do acúmulo desta substância no interior dos neurônios com perda neuronal progressiva e gliose. Isto foi observado no nosso caso, de forma discreta, sendo que a atrofia cerebral e o retardo mental, embora presentes, não eram muito pronunciados. As alterações motoras observadas nesta entidade parecem ser consequência do espessamento das meninges devido ao acúmulo de histiócitos espumosos com aparecimento de hidrocefalia obstrutiva, paralisias e parestesias. Nosso paciente apresentou hidrocefalia obstrutiva e tetraparesia espástica devido provavelmente a acentuado espessamento das meninges^{1,6,13}.

O acúmulo de mucopolissacarídes em hepatócitos e células de Kupffer ocorre em todos os tipos de MPS e pode levar a variados graus de hepatomegalia, até a fibrose hepática nas formas mais severas. A incompetência valvar mitral é achado comum nos pacientes com MPS, devido ao acúmulo de histiócitos espumosos no tecido conjuntivo valvar com conseqüente espessamento de folhetos. O nosso paciente não apresentava sopros cardíacos ou qualquer evidência clínica de incompetência valvar. Porém, a análise histológica das valvas átrio-ventriculares revelou acentuado espessamento de folhetos pelo acúmulo de histiócitos espumosos. Outros locais como pele, córnea, conjuntiva, vasos e medula óssea podem apresentar acúmulo de mucopolissacarídes em fibroblastos, histiócitos, células endoteliais, linfócitos e leucócitos. A opacificação corneana está presente apenas em alguns tipos de MPS e é consequência do acúmulo de mucopolissacarídes em fibroblastos da córnea (Tabela 1)^{1,6,13}.

As MPS não apresentam tratamento específico. Porém, o transplante de medula óssea parece ter algum benefício, pois pode reverter alterações viscerais e oculares causadas pelo acúmulo de

substâncias anormais. Entretanto, as alterações neurológicas responsáveis pelo prognóstico reservado da doença permanecem irreversíveis^{5,8,10,12}.

Agradecimentos - Os autores agradecem às biólogas Fádua Alessandra Queiroz e Maria Iolanda Neves pelas preparações de microscopia eletrônica e ao técnico Marcos Alves pelas preparações histológicas.

REFERÊNCIAS

1. Adams JH, Duchon LW. Greenfield's neuropathology. Ed. 5. Edward Arnold. London: Edward Arnold, 1992:753-758.
2. Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. Ed. 2. New York: Churchill Livingstone, 1982.
3. Bax MCO, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. Arch Dis Child 1995;73:77-81.
4. Bergstrom SK, Quinn JJ, Greenstein R, Ascensao J. Long-term follow-up of a patient transplanted for Hunter's disease type IIB: a case report and literature review. Bone Marrow Transpl 1994;14:653-658.
5. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH. Acta Paediatr 1995;84:337-339.
6. Duckett S. Pediatric neuropathology. Malvern, USA: Willians & Wilkins 1995:525-539.
7. Fang-Kicher SG, Böck A, Fetschak W, Schwägerl W, Paschke E. Morquio disease in a patient diagnosed as having Perthes disease for 38 years. J Inher Metab Dis 1995;18:94-95.
8. Field RE, Buchanan JAF, Coplemans MGJ, Aichroth PM. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. J Bone Joint Surg 1994;76-B:975-981.
9. Hood AF. Ivory-colored papules in a young boy. Arch. Dermatol 1995;131:81-84.
10. Kreidstein A, Boorin MR, Crespi P, Lebowitz P, Barst S. Can J Anaesth 1994;41:423-426.
11. Petruschka L, Zschiesche M, Bielicki J, Seidlitz G, Machill G, Hopwood JJ, Herrmann FH. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): characterization of the iduronate-2-sulphatase in MPS II skin fibroblasts. J Inher Metab Dis 1994;17:89-92.
12. Poorthuis BJHM, Romme AE, Willemsen R, Wagemaker G. Bone marrow transplantation has a significant effect on enzyme levels and storage of glycosaminoglycans in tissues and in isolated hepatocytes of mucopolysaccharidosis type VII mice. Pediatric Res 1994;36:187-193.
13. Resnick JM, Whitley CB, Leonard AS, Krivit W, Snover DC. Light and electron microscopic features of the liver in mucopolysaccharidosis. Human Pathol 1994;25:276-286.
14. Torres LFB, Bruck I, Antoniuk S, Oliva L, Noronha L, Pereira LP. Lipofuscinose ceróide neuronal: relato de quatro casos com estudo por histoquímica retal, microscopia eletrônica de conjuntiva e necrópsia. Arq Neuropsiquiatr 1994;52:52-57.
15. Torres LFB, Coutinho L, Bruck I, Antoniuk S, Costa JC, Gugelmin ES. Microscopia eletrônica e histoquímica retal no diagnóstico de doenças de acúmulo em crianças. Arq Neuropsiquiatr, 1990;48(Suppl):233A.
16. Torres LFB, Queiroz F. Microscopia eletrônica diagnóstica em doenças degenerativas do sistema nervoso. Abstratos do XIII Colóquio da Sociedade Brasileira de Microscopia Eletrônica 1991;2:465-466.