

DOENÇA DE NIEMANN-PICK COM ACOMETIMENTO DO PLEXO COROIDE

**Bianca Carla Azevedo de Souza¹, Diogo Lago Morberck,²
Suelen Cunha Santana¹, Aristides Cheto Queiroz³**

RESUMO

OBJETIVO: Relatar um raro caso de paciente portadora de doença de Niemann-Pick que evoluiu com acometimento do SNC, em especial do plexo coroide, e, desse modo, chamar atenção para esta entidade nosológica. **RELATO DE CASO:** Lactente, sexo feminino, 6 meses de idade, previamente hígida, procedente do hospital Municipal de Salvador, com história de que em 12/06, passou a cursar com taquidispneia intensa. Em 13/06, procurou assistência médica em uma UPA de onde foi transferida imediatamente para o hospital da criança em Juazeiro, onde ficou internada em uso de Oxacilina e oxigenioterapia por cerca de 20 dias. A criança evoluiu com piora do padrão respiratório, quedas da saturação de oxigênio, necessitando maior aporte de oxigênio. Paciente faleceu aos 8 meses de idade, após 63 dias internada na UTIP do HUPES por parada cardiorrespiratória. O laudo da autópsia descreve que foram encontrados macrófagos com citoplasmas esponjosos em baço, pulmões, timo, linfonodos, agregados linfoides do trato gastrointestinal, fígado e Sistema Nervoso Central, bem como no plexo coroide. A resistência à ação da diástase, indica que o material intracelular acumulado trata-se de lipídios, uma vez que esta enzima digere carboidratos complexos. A análise genético-molecular para os genes NPC1 e NPC2 (associado à doença de Niemann-Pick C) identificou a variante possivelmente benigna (c.-32C>T) em heterozigose no gene NPC 1 e NPC2. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Assinala-se que esta doença, apesar de rara, pode ser uma das causas de doença do sistema nervoso central, e deve ser diagnosticada precocemente, visto que a expectativa de vida do paciente depende da importância e repercussão dos sintomas.

NIEMANN-PICK DISEASE WITH CHOROID PLEXUS DISEASE

ABSTRACT

OBJECTIVE: To report a rare case of a patient with Niemann-Pick disease that evolved with CNS involvement, especially of the choroid plexus, and, thus, draw attention to this nosological entity. **CASE REPORT:** Infant, female, 6 months old, previously healthy, from the Municipal Hospital of Salvador, with a history that on 06/12, started to develop with intense tachydyspnea. On 06/13, she sought medical assistance at a UPA where she was immediately transferred to the child's hospital in Juazeiro, where she was hospitalized using Oxacillin and oxygen therapy for about 20 days. The child evolved with worsening of the breathing pattern, decreases in oxygen saturation, requiring greater oxygen supply. The patient died at 8 months of age, after 63 days admitted to the pediatric intensive care unit of HUPES due to cardiorespiratory arrest. The autopsy report describes that macrophages were found with spongy cytoplasm in the spleen, lungs, thymus, lymph nodes, lymphoid aggregates of the gastrointestinal tract, liver and central nervous system, as well as in the choroid plexus. Resistance to the action of diastasis indicates that the accumulated intracellular material is lipids, since this enzyme digests complex carbohydrates. The genetic-molecular analysis for the NPC1 and NPC2 genes (associated with Niemann-Pick C disease) identified the possibly benign variant (c.-32C> T) in heterozygosity in the NPC 1 and NPC2 genes. **FINAL CONSIDERATIONS:** It should be noted that this disease, although rare,

¹ Médico residente de patologia Hospital universitário Edgard Santos, Salvador, Bahia. E-mail: bianca_arla@hotmail.com

² Professor efetivo do serviço de anatomia patológica da Universidade Federal da Bahia

³ Professor Doutor efetivo do serviço de anatomia patológica da Universidade Federal da Bahia

can be one of the causes of disease of the central nervous system, and must be diagnosed early, since the patient's life expectancy depends on the importance and repercussion of the symptoms.

Palavras-chave: Doenças de Niemann-Pick; Esfingomielina Fosfodiesterase; Plexo coroide.

INTRODUÇÃO

A doença de Niemann-Pick (NPD), que é uma doença de armazenamento lisossomal, causada pela deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD), a qual catalisa a hidrólise da esfingomielina (SM) em ceramida e fosfocolina. Como resultado, esfingomielina e seus lipídeos precursores se acumulam nos lisossomos, principalmente nos macrófagos, que são responsáveis por fagocitar substâncias restos celulares, agentes estranhos e partículas inertes. Esses macrófagos carregados de lipídios se depositam em alguns órgãos como fígado, baço, pulmões e cérebro, causando hepatoesplenomegalia, citopenias, doenças pulmonares e sintomas neurológicos. (1)

Niemann-Pick (NPD) tipos A e B afetam 1 em 250.000 indivíduos. A prevalência maior ocorre nos judeus Asquenazita, afetando 1 em 40.000 indivíduos. NPD tipo C afeta 1 em 150.000 pessoas, que é mais prevalente na descendência franco-acadêmica na Nova Escócia. (2)

Mutações no gene da esfingomielina fosfodiesterase 1 (SMPD1), geram uma atividade diminuída da esfingomielinase ácida (ASM), levam a doença do tipo A e B. A enzima ASM está presente principalmente nos lisossomos e é responsável por converter a esfingomielina (SM) em ceramida e fosfocolina.

O tipo C da doença de Niemann Pick (NPC) é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações em *NPC1*, habitualmente encontrada no gene *NCL*, ou *NPC2*. As proteínas codificadas por *NPC1* e *NPC2*, estas são responsáveis pelo tráfego intracelular de colesterol. *NPC1* ou *NPC2*, com alteração na sua função, geram um erro, levando a um acúmulo endolisossômico de colesterol e glicoesfingolipídeos (3)

Cerca de dois terços dos pacientes com doenças de armazenamento lisossomal apresentam algum comprometimento neurológico (4), mas os sintomas são heterogêneos e surgem em idades diferentes. Em crianças, essas manifestações podem incluir convulsões, perda auditiva, deficiência intelectual, regressão neuromotora, atraso no desenvolvimento e sinais extrapiramidais. No LSD neurológico de início tardio, os adultos podem experimentar depressão, demência, psicose e outros déficits neurológicos, é importante ressaltar a

associação genética e compartilha vários mecanismos fisiopatológicos com outras doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson e outras.

RELATO DE CASO

Lactente, sexo feminino, 6 meses de idade, foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva do departamento de pediatria do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), devido quadro de desconforto respiratório que evoluiu para insuficiência respiratória aguda grave.

A criança nasceu a termo, parto cesáreo, sem intercorrências, pesando 2.880g e teve alta hospitalar junto com a mãe. Era saudável e amamentada exclusivamente até os 5 meses. Os pais são consanguíneos e irmã mais velha iniciou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor aos 3 anos de idade, falecendo aos 5 anos de idade, sem diagnóstico confirmado.

Aos 5 meses de idade, apresentou desconforto respiratório súbito, o que levou a busca ao serviço de emergência, onde foi hospitalizada. Fez uso de antibioticoterapia venosa e oxigenoterapia sob cateter nasal durante 20 dias, mas devido a piora do quadro respiratório foi transferida para UTIP após 22 dias do início do quadro, sendo entubada e iniciada ventilação mecânica. Posteriormente, foi transferida para o HUPES.

Ao exame físico da admissão, paciente estava em ventilação mecânica, com parâmetros ventilatórios altos, o fígado era palpável a 2cm do rebordo costal direito e baço a 5 cm do rebordo costal esquerdo, ausculta respiratória era normal, sem outras alterações nos demais aparelhos.

Os resultados das contagens de sangue completas à admissão foram os seguintes: hemoglobina 7,8g/d, hematócrito 26%, contagem de leucócitos $5.110/mm^3$, 53,3% neutrófilos segmentados, 5% monócitos, 31% linfócitos e 10,4% eosinófilos, proteína C reativa 25,9 mg/L. Função renal e transaminases hepáticas normais. A hemocultura e urocultura foram negativas durante todo o internamento. Pesquisa para infecções congênicas por *Toxoplasma gondii*, *Rubeolla vírus*, *Citomegalorivus*, *Herpes simplex vírus* e HIV e VDRL também foram negativos. Ecocardiograma da admissão foi normal. Foi afastado fibrose cística, após resultado normal no teste do suor. As dosagens das imunoglobulinas estavam normais.

A radiografia de tórax, à admissão, demonstrou opacidade bilateral difusa e a tomografia computadorizada de tórax revelou extensas opacidades em “vidro fosco” acometendo difusamente os campos pulmonares, por vezes em concomitância com

espessamento liso de septos interlobulares (padrão de pavimentação em mosaico), mais evidentes em lobos inferiores. A tomografia computadorizada do crânio mostrou redução volumétrica encefálica supra-tentorial. O ecocardiograma foi repetido após 2 meses da admissão e mostrava forame oval patente com shunt E>D, com sinais sugestivos de hipertensão pulmonar.

Devido a gravidade do quadro e aos riscos de realização de um exame invasivo foi optado por não realizar broncoscopia e biópsia pulmonar.

Durante o internamento, fez uso de vários esquemas de antibióticos. A cultura da secreção traqueal foi positiva para *Stenotrophomonas maltophilia*. A dieta alimentar foi feita por via nasointestinal desde a admissão.

Apresentou um episódio de convulsão tônico-clônica, que foi atribuída ao desmame das medicações sedativas, pois o eletroencefalograma era normal.

Foi extubada após 2 meses, porém não tolerou o desmame de oxigênio mantendo uso de O₂ 5L/min sob cateter nasal diurno e ventilação não-invasiva noturna.

A criança evoluiu com piora do padrão respiratório, quedas da saturação de oxigênio, necessitando maior aporte de oxigênio. Paciente faleceu aos 8 meses de idade, após 63 dias internada na UTIP do HUPES por parada cardiorrespiratória.

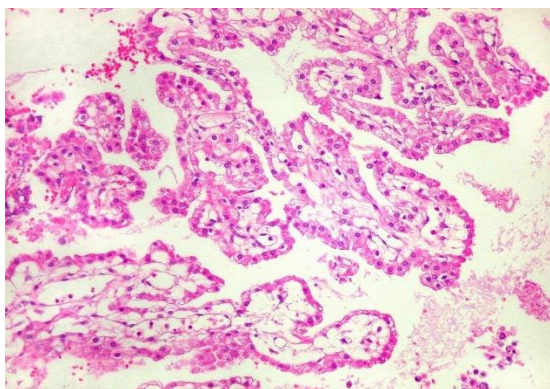
O laudo da autópsia descreve que foram encontrados macrófagos de citoplasmas esponjosos em baço, pulmões, timo, linfonodos, agregados linfoides do trato gastrointestinal, fígado e Sistema nervoso central. No plexo coroide observa-se arquitetura geral mantida, vendo-se no eixo principal congestão vascular acentuada em grandes agrupamentos de células macrofágicas com citoplasma vacuolizado e finamente esponjoso. A resistência à ação da diástase, indica que o material intracelular acumulado trata-se de lipídios, uma vez que esta enzima digere carboidratos complexos.

A análise genético-molecular pelo técnica de sequenciamento paralelo em massa para os genes NPC1 e NPC2 (associado à doença de Niemann-Pick C) identificou a variante possivelmente benigna (c.-32C>T) em heterozigose no gene NPC.

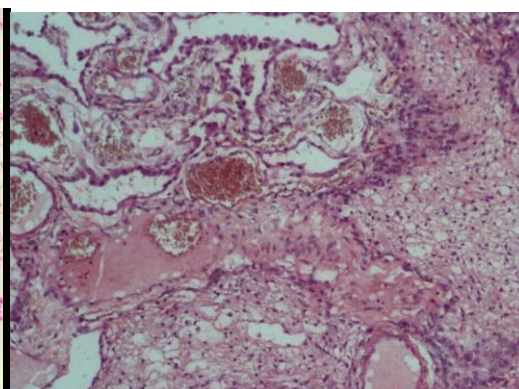
CONCLUSÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é sintetizado e secretado pelo plexo coroide (5). O plexo coróide está localizado no sistema ventricular do cérebro. É composto por uma única camada de células epiteliais que repousam sobre uma membrana basal e têm microvilosidades bem desenvolvidas projetando o líquido cefalorraquidiano no lúmen ventricular

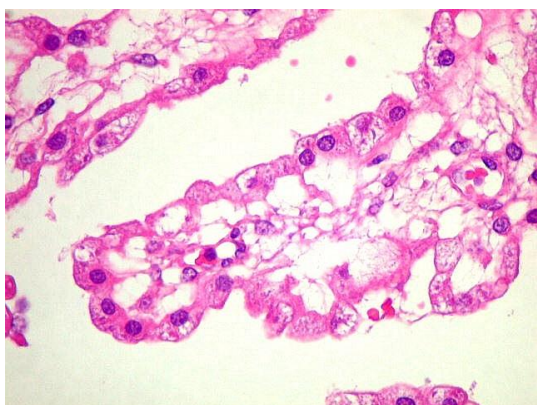
(figura1)(5,6,7). Os macrófagos associados ao plexo coróide são denominados "Células Epiplexus" Alguns macrófagos de flutuação livre também estão presentes no LCR. Em condições patológicas do SNC, a função da barreira hematoencefálica é alterada ao longo com mudanças no epêndima, levando à infiltração de fluido para o sistema ventricular, gerando edema e entrada de células inflamatórias no parênquima (8). No seguinte caso, foi visto infiltração por macrófagos espumosos (figura 2), presentes em outros órgãos, também no plexo coróide, o que possivelmente gerou clinicamente os achados neurológicos descritos, acima, com repercussão no achados de imagem, com redução volumétrica encefálica supratentorial. Até o momento não foram achados artigos com a esta descrição. Assinala-se que esta doença, apesar de rara, pode ser uma das causas de doença do sistema nervoso central, e deve ser diagnosticada precocemente, visto que a expectativa de vida do paciente depende da importância e repercussão dos sintomas.



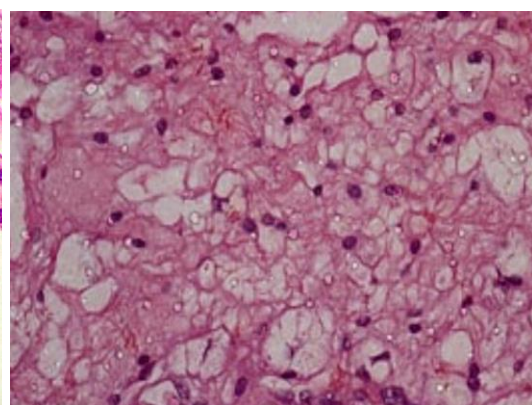
Plexo coróide normal (9)



Plexo coróide alterado (5x)



Plexo coróide normal (9)



Plexo coróide alterado (40x)

REFERÊNCIAS

1. Thurm A, Chlebowski C, Joseph L, Farmer C, Adedipe D, Weiss M, et al. Neurodevelopmental Characterization of Young Children Diagnosed with Niemann-Pick Disease, Type C1. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*. 2020;41(5):388.
2. Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, Do AD, Jenkins K, Cougnoux A, et al. Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;126(4):466–469.
3. Bonatto MP. Análise de alterações de sequência nos genes associados à Doença de Niemann-Pick tipo C e avaliação de genes candidatos a modificadores de fenótipo. 2019.
4. Boustany R-MN. Lysosomal storage diseases—the horizon expands. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(10):583.
5. Stopa EG, Berzin TM, Kim S, Song P, Kuo-LeBlanc V, Rodriguez-Wolf M, et al. Human choroid plexus growth factors: What are the implications for CSF dynamics in Alzheimer’s disease? *Experimental neurology*. 2001;167(1):40–47.
6. Redzic ZB, Segal MB. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. *Advanced drug delivery reviews*. 2004;56(12):1695–1716.
7. Sturrock RR. A morphological study of the development of the mouse choroid plexus. *Journal of anatomy*. 1979;129(Pt 4):777.
8. Schwerk C, Tenenbaum T, Kim KS, Schrotten H. The choroid plexus—a multi-role player during infectious diseases of the CNS. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:80.
9. CARCINOMA de plexo coróide [Internet]. [place unknown]; 2020 Jun 06 [cited 2020 Dec 7]. Available from: <http://anatpat.unicamp.br/nptcaplexo1d.html>