

Leucodistrofia metacromática: Estudo de caso em paciente infanto-juvenil

Metachromatic leukodystrophy: Case study in a child-adolescent patient

Leucodistrofia metacromática: Estudio de caso en paciente infanto-juvenil

Recebido: 12/09/2025 | Revisado: 23/09/2025 | Aceitado: 23/09/2025 | Publicado: 26/09/2025

Ana Rubia Simão Morgan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1196-5840>

UniCesumar, Brasil

E-mail: anarubia.morgan@gmail.com.br

Michele Andressa Vier Wolski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0677-0626>

UniCesumar, Brasil

E-mail: michele.wolski@unicesumar.edu.br

Resumo

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença autossômica recessiva rara que afeta a substância branca do sistema nervoso, causada por mutações no gene ARSA, responsável pela produção da enzima arilsulfatase A. Essa condição provoca perda progressiva das funções motoras, cognitivas e sensoriais. O objetivo deste estudo é apresentar uma análise qualitativa, de caráter descritivo e exploratório, da LDM, fundamentada principalmente em um estudo de caso clínico de uma paciente infanto-juvenil, complementado por revisão bibliográfica. A pesquisa abrange aspectos genéticos, diagnóstico precoce, repercussões clínicas e terapêuticas, além dos principais desafios enfrentados no manejo da doença. Foram selecionados artigos das bases PubMed, Scielo e Google Acadêmico, com foco na evolução clínica e nas terapias disponíveis, além de entrevistas com familiares da paciente e análise de exames laboratoriais e de imagem. Espera-se esclarecer as dificuldades enfrentadas por pacientes e familiares, fornecendo dados relevantes para aprimorar estratégias de diagnóstico e tratamento. A análise do caso, diante do prognóstico grave e irreversível da paciente, evidencia a complexidade clínica e o impacto psicossocial da LDM juvenil, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce e acompanhamento multidisciplinar. Apesar dos avanços em terapia gênica e transplante de células-tronco, o manejo permanece limitado, destacando a importância de pesquisas que ampliem as opções terapêuticas e melhorem a qualidade de vida. Este estudo envolve pesquisa com seres humanos, sendo aprovado pelo comitê de ética conforme o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE): 87542425.0.0000.5539.

Palavras-chave: Deficiência de Arilsulfatase A; Cerebrosídeo Sulfatase; Neurodegeneração.; CID-10 (E75.2).

Abstract

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare autosomal recessive disorder affecting the white matter of the nervous system, caused by mutations in the ARSA gene, which encodes the enzyme arylsulfatase A. This condition leads to progressive loss of motor, cognitive, and sensory functions. The objective of this study is to present a qualitative analysis, of descriptive and exploratory nature, on MLD, primarily based on a clinical case study of a child-adolescent patient, complemented by a literature review. The research addresses genetic aspects, early diagnosis, clinical and therapeutic implications, as well as the main challenges faced in the management of the disease. Articles were selected from PubMed, Scielo, and Google Scholar, focusing on clinical progression and available therapies, along with interviews with the patient's family and analysis of laboratory and imaging exams. The study aims to clarify the difficulties faced by patients and families, providing relevant data to improve diagnostic and treatment strategies. The case analysis, given the patient's severe and irreversible prognosis, highlights the clinical complexity and psychosocial impact of juvenile MLD, emphasizing the need for early diagnosis and multidisciplinary follow-up. Despite advances in gene therapy and stem cell transplantation, current management remains limited, underscoring the importance of research to expand therapeutic options and improve patient quality of life. This study involves human research and was approved by the ethics committee under the Certificate of Presentation and Ethical Appreciation (CAAE): 87542425.0.0000.5539.

Keywords: Arylsulfatase A Deficiency; Cerebroside Sulfatase; Neurodegeneration; ICD-10 (E75.2).

Resumen

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso, causada por mutaciones en el gen ARSA, responsable de la producción de la enzima arilsulfatasa A. Esta condición provoca una pérdida progresiva de las funciones motoras, cognitivas y sensoriales. El

objetivo de este estudio es presentar un análisis cualitativo, de carácter descriptivo y exploratorio, sobre la LDM, fundamentado principalmente en un estudio de caso clínico de una paciente infanto-juvenil, complementado con una revisión bibliográfica. La investigación aborda aspectos genéticos, diagnóstico precoz, repercusiones clínicas y terapéuticas, además de los principales desafíos en el manejo de la enfermedad. Se seleccionaron artículos de PubMed, Scielo y Google Académico, con enfoque en la evolución clínica y las terapias disponibles, junto con entrevistas a familiares de la paciente y análisis de exámenes de laboratorio e imagen. Se espera clarificar las dificultades enfrentadas por pacientes y familias, aportando datos relevantes para mejorar estrategias de diagnóstico y tratamiento. El análisis del caso, frente al pronóstico grave e irreversible de la paciente, evidencia la complejidad clínica y el impacto psicosocial de la LDM juvenil, destacando la necesidad de diagnóstico temprano y seguimiento multidisciplinario. A pesar de los avances en terapia génica y trasplante de células madre, el manejo actual sigue siendo limitado, subrayando la importancia de investigaciones que amplíen las opciones terapéuticas y mejoren la calidad de vida. Este estudio involucra investigación con seres humanos y fue aprobado por el comité de ética según el Certificado de Presentación y Apreciación Ética (CAAE): 87542425.0.0000.5539.

Palabras clave: Deficiencia de Arisulfatasa A; Sulfatasa de Cerebrósido; Neurodegeneración; CIE-10 (E75.2).

1. Introdução

A Leucodistrofia Metacromática (LDM) é uma doença caracterizada como neurodegenerativa, de herança autossômica recessiva, sua causa está relacionada à uma deficiência na enzima arilsulfatase A (ARSA), uma hidrolase lisossomal, a qual converte glicolípídeos sulfatados, componente essencial da bainha de mielina, em galactosilceramidas, que estão localizados nos macrófagos e oligodentrócitos (Muraleedharan; Vanderperre, 2023). Esses sulfatídeos se constituem principalmente pelo cerebrosídeo-sulfato, que por sua vez constitui a bainha de mielina dos neurônios (Artigalas, 2009).

O polimorfismo autossômico recessivo responsável pela doença ocorre no gene ARSA (ou arylsulfatase A), localizado no braço longo do cromossomo 22q. Essa mutação genética resulta na deficiência da enzima ARSA, o que provoca o acúmulo de sulfatídeos. Esse acúmulo leva à desmielinização progressiva, afetando tanto o Sistema Nervoso Central (SNC) quanto o periférico (Alvarez-Pabon et al., 2019). Além do acúmulo no tecido nervoso, também pode ocorrer esse excesso nos lisossomos de outros tecidos, como fígado, vesícula biliar e rins, e também gera excreção urinária anormal (Bereepot et al., 2019).

Assim, devido à herança autossômica recessiva, a condição só se manifesta quando ambos os pais possuem o gene mutado. Nesse caso, a probabilidade de a criança desenvolver a doença é de 25%, enquanto 50% têm o gene mutado de forma assintomática e 25% não apresentam a mutação. Com base nesse padrão mendeliano de herança, estima-se que a leucodistrofia metacromática afete entre 1 em 40.000 e 1 em 160.000 nascidos vivos (Araújo et al., 2022; Alvarez-Pabon et al., 2019).

Existem três tipos de manifestação da doença: infantil tardia, juvenil e adulta. Na forma infantil tardia, a neuropatia periférica apresenta sinais antes mesmo dos sintomas no SNC, apresentando sinais de fraqueza muscular, danos aos reflexos, dificuldades motoras e sensoriais, além de um avanço mais rápido da condição, conforme progride começam os sintomas de tetraparesia espástica e outras manifestações relacionadas ao SNC, nos casos mais graves irá ocorrer disfunções na bexiga, dor neuropática e deformidades nos pés (Veldt et al., 2018). Já na variante juvenil, a neuropatia periférica é menos proeminente na maior parte dos casos e os primeiros sintomas geralmente são cognitivos e comportamentais. Na forma adulta as manifestações mais comuns são anormalidades psiquiátricas e de natureza comportamental (Bereepot et al., 2019).

A leucodistrofia metacromática continua a ser uma doença fatal, para a qual ainda não foi desenvolvido um tratamento curativo. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode corrigir a deficiência enzimática, desde que haja estabilidade após o procedimento, mas trata-se de um processo lento, tornando-o inadequado para pacientes com formas sintomáticas da doença (Bereepot et al., 2019). Estudos mostram que a terapia gênica apresenta melhores respostas no SNP em pacientes do que o transplante de CTH, possivelmente por conta da maior elevação dos níveis enzimáticos em comparação a esse método, gerando melhores resultados na ação em nervos periféricos (Sessa et al., 2016). Entretanto, para pacientes

sintomáticos, ainda não há um tratamento eficaz, nesses casos podem ser realizados tratamentos paliativos, como aplicação de toxina botulínica e aplicação intratecal de baclofeno podem auxiliar na espasticidade (Veldt et al., 2018).

Dessa forma, a LDM é uma doença rara e progressiva, com aspectos clínicos e prognósticos ainda pouco explorados pela literatura científica, sua grande variação fenotípica dificulta a padronização dos diagnósticos e das abordagens terapêuticas, (Bereepot et al., 2019). Assim, a complexidade da doença, somada ao seu caráter debilitante e à baixa frequência de registros, reforça a necessidade de estudos que contribuam para o aperfeiçoamento do diagnóstico, do acompanhamento clínico e de possíveis intervenções terapêuticas. Nesse sentido, o presente trabalho busca não apenas documentar a evolução da patologia em uma paciente específica como também fornecer subsídios que contribuam para o direcionamento de pesquisas futuras e para o desenvolvimento de estratégias de intervenções clínicas mais eficazes.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é apresentar uma análise qualitativa, de caráter descritivo e exploratório, da LDM, fundamentada principalmente em um estudo de caso clínico de uma paciente infanto-juvenil, complementado por revisão bibliográfica. Desta forma oferecer uma contribuição significativa à literatura científica e clínica, favorecendo o aprofundamento do entendimento sobre a doença e incentivando a busca por alternativas que possam minimizar o impacto da condição na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

2. Metodologia

A abordagem metodológica adotada foi a qualitativa, numa investigação mista envolvendo pesquisa social com entrevistas com responsável pela paciente, estudo de caso clínico de paciente infanto-juvenil diagnosticada com a leucodistrofia metacromática e revisão bibliográfica de apoio ao estudo de caso clínico (Toassi & Petry, 2021). Este estudo de caso, que constitui o eixo principal do trabalho, contou com caráter descritivo e exploratório (Pereira et al., 2018), buscando oferecer uma compreensão aprofundada do impacto clínico e psicossocial da doença sobre a paciente.

Este estudo seguiu critérios éticos com o responsável pela paciente assinando o termo de consentimento livre e esclarecido permitindo a divulgação de imagens e informações para fins científicos e como o estudo envolve pesquisa com seres humanos, sendo aprovado pelo comitê de ética conforme o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE): 87542425.0.0000.5539.

2.1 Revisão qualitativa da literatura

Foram efetuadas buscas através de literaturas e realizada uma revisão com as pesquisas encontradas em artigos sobre a leucodistrofia metacromática, publicados principalmente entre 2015 e 2025, sem, contudo, excluir publicações anteriores dos últimos dez anos que apresentassem relevância ou referencial teórico para o tema, por meio de dados encontrados na Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes descritores “Leucodistrofia Metacromática”, “deficiência de arilsulfatase A”, “estudo de caso”, “paciente infanto-juvenil”, além de buscas por descritores em inglês, como “Metachromatic leukodystrophy”, “Arylsulfatase A deficiency”, “pediatric patient”, em que cada um foi devidamente validado pelos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e MeSH Database. Além disso, foram realizadas combinação dos descritores com o booleano AND para a coleta de dados.

2.2 Estudo de caso

2.2.1 Participantes

O estudo foi conduzido com uma paciente infanto-juvenil diagnosticada com a forma juvenil de leucodistrofia metacromática, que foi acompanhada por um período determinado. A seleção foi feita a partir de critérios clínicos estabelecidos por profissionais médicos especializados no tratamento da doença.

2.2.2 Coleta de Dados

2.2.2.1 Entrevistas Semi-estruturadas

Foram realizadas entrevistas com a responsável da paciente. As entrevistas abordaram os seguintes aspectos:

- Relato das manifestações iniciais da doença;
- Experiência do diagnóstico (tempo até o diagnóstico, reações, estratégias de enfrentamento);
- Vivências ao longo do tratamento, incluindo terapias realizadas e a resposta a estas;
- Impacto da doença na qualidade de vida (mobilidade, socialização, aspectos emocionais e familiares).

As entrevistas foram realizadas em momentos apropriados, levando em consideração o estado de saúde da paciente e as condições de acessibilidade e conforto para a realização do estudo.

2.2.2.2 Análise de Documentos Clínicos

Foi feito um levantamento detalhado do histórico clínico da paciente, incluindo:

- Exames laboratoriais e de imagem realizados;
- Resultados de testes genéticos;
- Diagnóstico médico (incluindo data e detalhamento);
- Histórico de tratamentos realizados (medicações, terapias e intervenções médicas);
- Evolução clínica da paciente ao longo do tempo.

2.2.3 Análise de dados

A análise foi realizada utilizando a análise de conteúdo qualitativa, de acordo com Bardin (1977). Os dados das entrevistas e históricos clínicos foram analisados de forma temática, identificando padrões, desafios e implicações sobre o diagnóstico, manejo e qualidade de vida da paciente.

3. Resultados

Descrição do caso

A paciente, sexo feminino, foi encaminhada para investigação neurológica após início de sintomas em novembro de 2021, aos oito anos de idade, caracterizados por instabilidade da marcha, dificuldade para subir escadas, quedas repentinas sem tropeços prévios e fraqueza mais evidente no hemicorpo esquerdo. Ainda no final de 2021 e início de 2022, professores e familiares notaram também irritabilidade, choro frequente e queda de desempenho escolar, com dificuldades progressivas em matemática, interpretação e resolução de problemas.

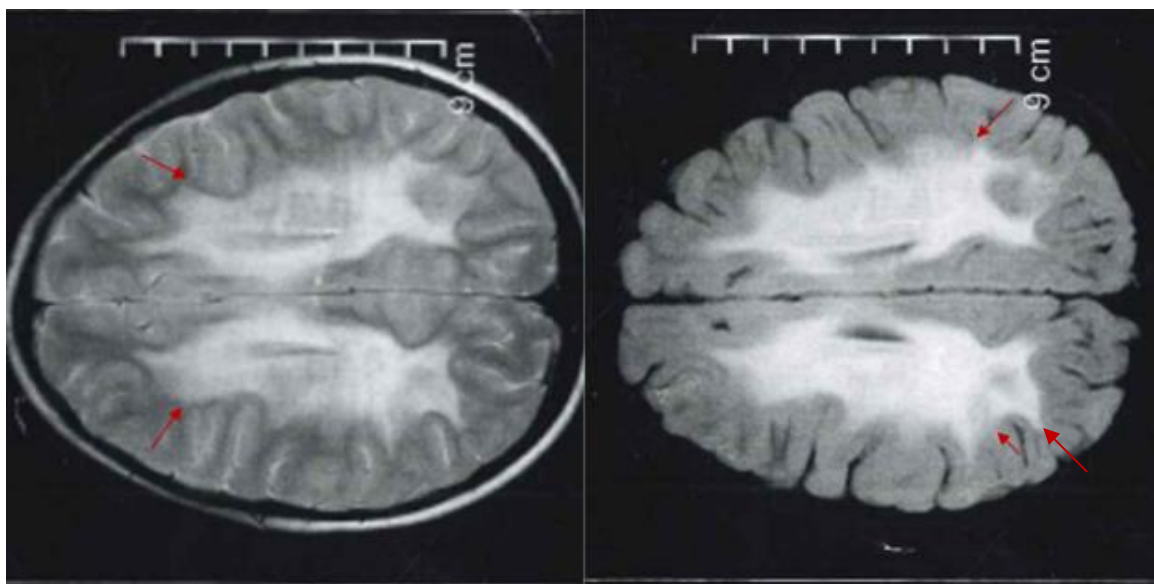
A gestação transcorreu sem intercorrências, o parto foi cesáreo, a termo, com peso de 3335 g, comprimento de 49 cm e Apgar 9/10, recebeu alta em bom estado. As triagens neonatais (teste do pezinho, orelhinha e olhinho) foram normais. A paciente é a segunda filha de pais não consanguíneos, irmão mais velho saudável. O desenvolvimento neuropsicomotor inicial foi

adequado: sustentação cefálica aos 3 meses, sentou aos 6 meses, engatinhou aos 11 meses, caminhou independentemente aos 14 meses e iniciou a fala aos 18 meses, ingressou em escola regular aos 5 anos de idade sem dificuldades.

Com o surgimento dos primeiros sintomas motores, iniciou-se investigação por ortopedia, sem anormalidades estruturais, o que levou ao encaminhamento à neuropediatria para avaliação neurológica pela espasticidade. Assim, foram realizados exames que, em conjunto, apontaram para leucodistrofia metacromática (LDM).

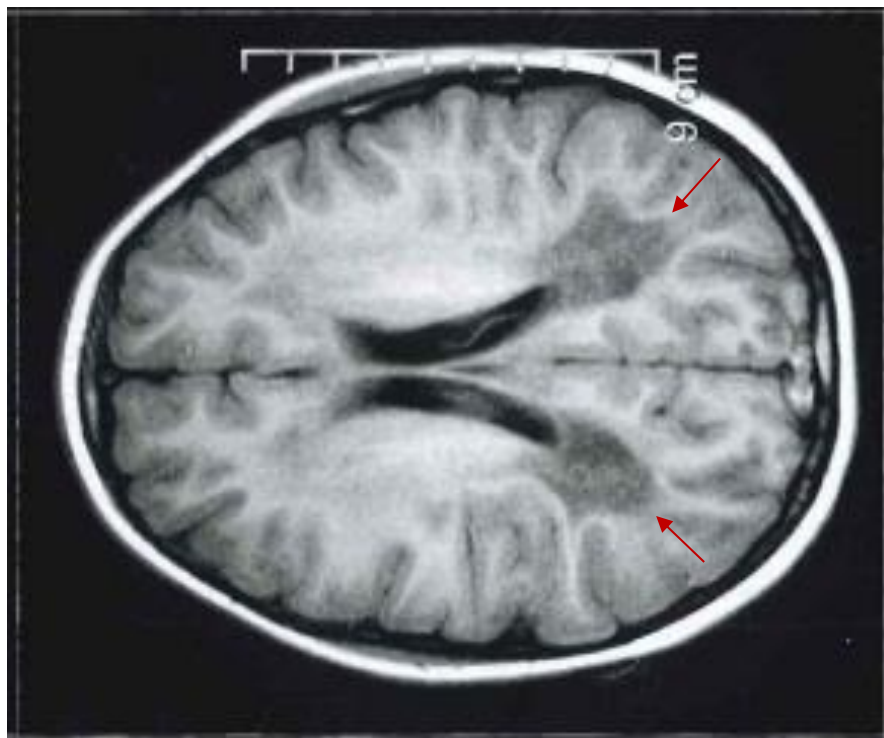
Os principais exames confirmatórios do diagnóstico foram a eletroneuromiografia (ENMG), ressonância magnética de encéfalo, sequenciamento do exoma e ensaio enzimático da Arilsulfatase-A. Desse modo, a ENMG (13/01/2022) evidenciou polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante (afecção simultânea de múltiplos nervos periféricos, geralmente de forma simétrica e distal, caracterizada pela perda da bainha de mielina). Em sequência, a ressonância magnética de encéfalo (28/01/2022) mostrou alterações de sinal, hiperintensidade em T2/FLAIR (Figura 1) e hipointensidade em T1 (Figura 2), da substância branca profunda dos hemisférios cerebrais e periventricular, com aspecto “ tigróide” (sem realce pelo meio de contraste), porém com diversas áreas de restrição e difusão (Figura 3). Além disso, lesões envolvendo corpo caloso (Figura 4) e perno posterior da cápsula interna (Figura 5), achados compatíveis com leucodistrofia.

Figura 1. Hipersinal em T2 e FLAIR, com aspecto “tigróide”, no plano axial (indicados pelas setas).



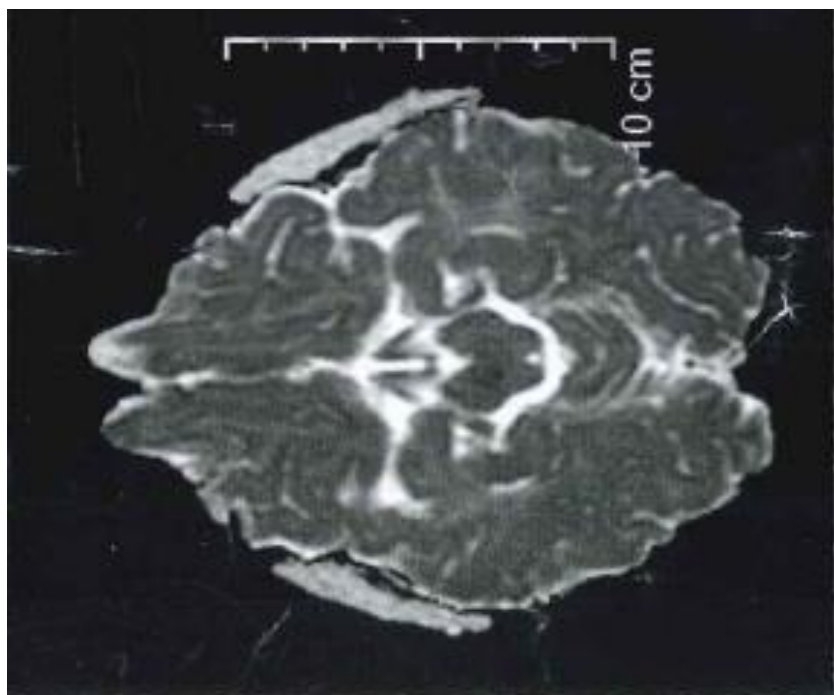
Fonte: Imagens cedidas pela responsável da paciente.

Figura 2. Hipossinal em T1, no plano axial (indicado pelas setas).



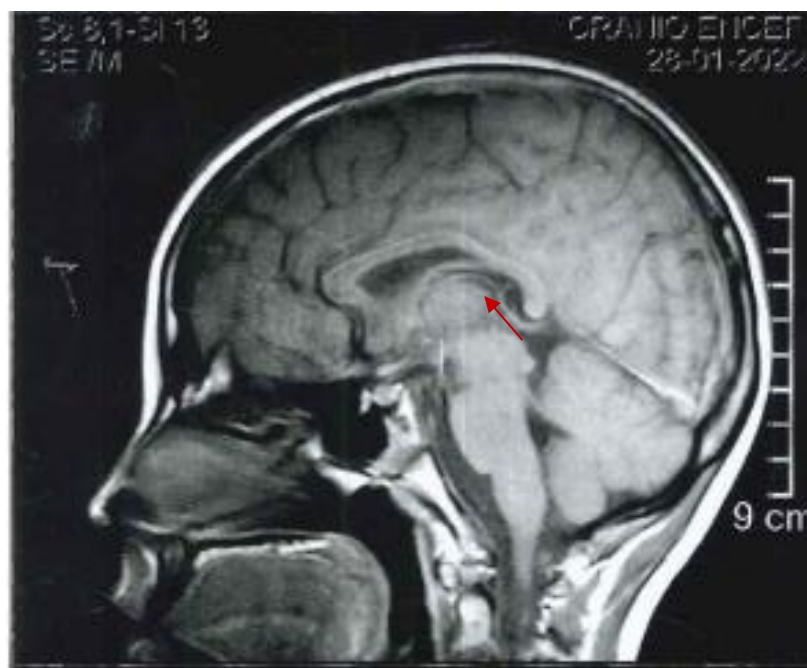
Fonte: Imagens cedidas pela responsável da paciente.

Figura 3. Áreas com restrição a difusão, no plano axial (áreas em branco).



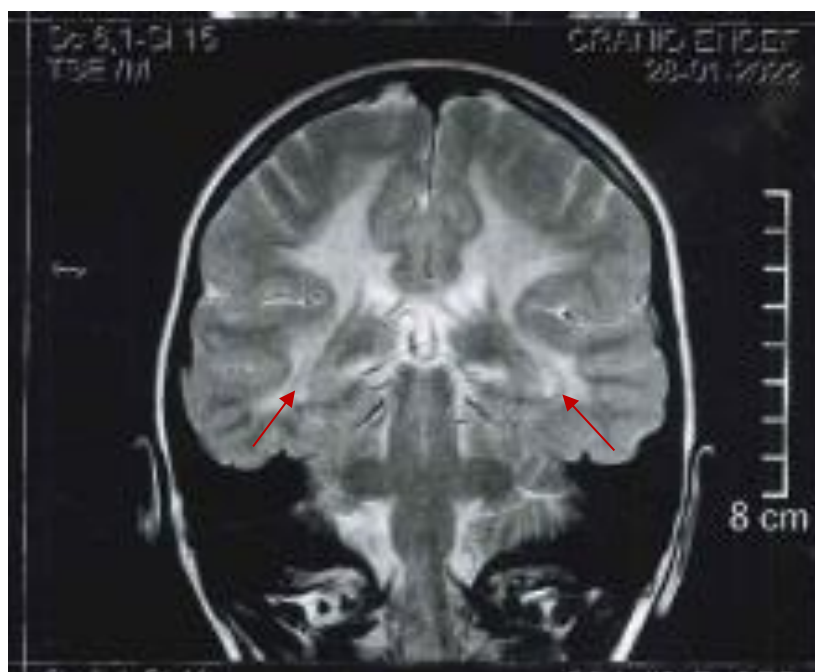
Fonte: Imagens cedidas pela responsável da paciente.

Figura 4. Lesão no corpo caloso, em T1, no plano sagital axial (indicada pela seta).



Fonte: Imagens cedidas pela responsável da paciente.

Figura 5. Lesão no perno posterior da cápsula interna, além do hipersinal em T2, no plano coronal (lesão indicada pelas setas).



Fonte: Imagens cedidas pela responsável da paciente.

A paciente foi submetida à análise molecular por sequenciamento completo do exoma (09/02/2022) com o objetivo de investigar variantes genéticas potencialmente patogênicas relacionadas ao quadro clínico apresentado. Foram identificadas duas

variantes em heterozigose no gene ARSA (Arylsulfatase A, OMIM* 607574), ambas previamente descritas na literatura médica e em repositórios de variantes como ClinVar, e associadas à leucodistrofia metacromática.

A primeira variante, Chr22:50.625.392 G>A (ou alternativamente c.1283C>T - ENST00000216124) resulta na substituição do aminoácido prolina no códon 428 por leucina, sugerindo substituição deletéria patogênica. A segunda variante, Chr22:50.627.165 C>T (ou alternativamente c.465+1G>A - ENST00000216124), localiza-se em um sítio canônico de splicing e provavelmente conduz à formação de RNA mensageiro anômalo, também sendo classificada como patogênica. Não foi possível determinar, com este exame, se as duas variantes estão no mesmo alelo (cis) ou em alelos distintos (trans), embora a probabilidade de estarem em trans seja elevada, o que justificaria o fenótipo observado. O sequenciamento foi realizado por captura de regiões-alvo utilizando sondas e tecnologia de nova geração (Illumina), com alinhamento e análise bioinformática baseada na referência GRCh38. Além disso, foram utilizados métodos para detecção de variações no número de cópias e a frequência alélica foi comparada com bases populacionais como gnomAD.

Ademais, foi realizada a análise bioquímica, por meio de ensaio enzimático da atividade de arilsulfatase A em leucócitos, iduronato sulfatase e β -glicosidase (28/04/2022), com o objetivo de investigar os distúrbios lisossomais relacionados à LDM. A atividade da arilsulfatase A, apresentou-se significativamente reduzida (0,36 nmol/h/mg proteína), enquanto a atividade das demais enzimas encontrava-se dentro dos valores de referência. Essa análise indicou deficiência enzimática compatível com leucodistrofia metacromática.

Em fevereiro de 2022, a paciente apresentou intercorrências clínicas (vômitos, diarreia e infecção urinária) que motivaram internação, os quais foram requeridos exames complementares e confirmatórios da LDM e a progressão da doença. Destaca-se que a maior parte dos exames foi realizada de forma particular, por conta de sua complexidade e indisponibilidade/tardança pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A partir daí, observou-se aceleração da regressão neurológica: piora da deambulação, espasticidade com hemiparesia predominante à esquerda, alterações comportamentais (agressividade) e declínio cognitivo com disfunção executiva e dificuldade de compreensão de comandos. Iniciou-se sulpirida, vitamina B12 e vitamina D gotas (1000), que se estendeu durante o primeiro ano da doença, com resposta clínica discreta. Além disso, a paciente não apresentou crises convulsivas em nenhum momento do acompanhamento.

Em suma, obteve-se diagnóstico definitivo em aproximadamente três meses, entre novembro de 2021 e fevereiro de 2022. No exame neurológico em seguimento (junho de 2022) encontrava-se em bom estado geral pôntero-estatural (peso 24,6 kg; estatura 122 cm; perímetro cefálico 53 cm), deambulando com hemiparesia, pior à esquerda. Observou-se pé cavo direito com restrição da extensão do tendão de Aquiles, reflexos osteotendíneos diminuídos em membros inferiores com cutâneo-plantar extensor (sinal de Babinski) e reflexos vivos em membros superiores, além de dismetria e disdiadococinesia. A fala era inicialmente preservada, porém com dificuldade de compreensão, seguimento de ordens complexas e disfunção executiva, alimentação lenta e limitada, sem queixas de engasgos nesse período.

Ao longo de 2022 e 2023, a paciente evoluiu com perda progressiva da marcha, redução de força em membros superiores (dificuldade para carregar materiais escolares), declínio do rendimento acadêmico e, posteriormente, comprometimento da fala até mutismo. Sobreveio disfagia com interrupção da via oral e instituição de alimentação por sonda, a comunicação tornou-se não verbal, restrita a expressões faciais reconhecidas pela mãe e familiares.

Em 2025, a paciente encontra-se estável, acamada, dependente integral para todas as atividades, realizando fisioterapia, hidroterapia, terapia ocupacional, psicoterapia (com foco em estímulos cerebrais cognitivos, utilizando ferramentas de música e leitura de histórias, as quais a paciente responde com expressões faciais, sorrisos e olhares), acompanhamento nutricional e fonoaudiológico, cuidados paliativos domiciliares, com mudança de decúbito programada e manejo de sonda e medicações. Quanto aos tratamentos, não houve elegibilidade para terapias de intenção modificadora de doença, devido ao estágio já

sintomático/avançado no momento da avaliação especializada. A família buscou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e terapia gênica ex vivo no exterior, embora tenham sido providenciadas avaliações e documentação para coleta de medula por familiar para eventual compatibilidade, além da tentativa de submissão ao projeto de terapia gênica na Itália, o encaminhamento foi negado pela presença de neurodegeneração ativa no período da triagem, tanto para o transplante como para a terapia gênica. O manejo atual é paliativo e multidisciplinar, alimentação pela sonda GGT gastrostomia, utiliza suplemento alimentar Fortini Plus e dieta artesanal (sucos naturais, água e sopa de legumes). Os medicamentos administrados são Baclofeno e Artane (12/12 h), Gabapentina (8/8h, 2x ao dia), Clobazam (12/12 h), Bactrim F (10 ml ao dia), 3 gotas de óleo de Cannabis ao dia (via oral), vitaminas (10 gotas ao dia): Ad-til (A e D) e Redoxon C.

No âmbito genético e de aconselhamento familiar, segundo a mãe da paciente, foi explicado o padrão autossômico recessivo da LDM e o risco de recorrência em futuras gestações. Também não foram realizados exames de exoma em outros membros da família, assim como não há outros casos confirmados de LDM no núcleo familiar, há relato remoto de óbito infantil no lado paterno por quadro rotulado como paralisia cerebral (sem diagnóstico etiológico definido à época) e, no ramo materno, história de doença de Alzheimer (também caracterizada como uma neuropatia desmielinizante), condições sem relação causal conhecida com LDM.

Em entrevista com a mãe da paciente, relatou que o processo para compreender a doença foi extremamente desafiador, dado seu caráter raro e pouco conhecido. O diagnóstico precoce, quando os sintomas ainda se manifestavam principalmente por alterações na marcha, irritabilidade, vômitos e diarreia, causou grande impacto emocional à família, sendo um choque diante da gravidade inesperada do quadro clínico. A rotina familiar foi, então, reorganizada para cuidados em tempo integral, com redução/abandono de atividades laborais pela genitora, aumento de demandas assistenciais, logísticas e financeiras e sofrimento emocional significativo no período de adaptação ao diagnóstico e à progressão. A responsável destacou que, no início, sentiu um desespero intenso, comparando a sensação à de “ver a filha morrer em conta gotas”, mas ao longo do tempo a família conseguiu adaptar-se ao diagnóstico. Ela relatou ainda ter buscado suporte psicológico, o qual se mostrou fundamental para enfrentar o impacto emocional e organizar os cuidados de forma mais estruturada, procurando também uma rede de apoio com outros cuidadores de pessoas com LDM, o que favoreceu o enfrentamento e a tomada de decisões rápidas diante de intercorrências. Vale ressaltar que a procura para possível participação da paciente em tratamento com terapia gênica foi da responsável e que desde o diagnóstico busca se informar sobre os estudos da condição.

Em relação ao suporte da equipe médica, embora o diagnóstico tenha sido obtido em tempo relativamente rápido, nenhum dos profissionais inicialmente consultados — ortopedista, pediatra ou neuropediatra — havia suspeitado da possibilidade de leucodistrofia metacromática. Mesmo diante dos achados da ressonância magnética, que evidenciaram alterações compatíveis com lesões na substância branca, os médicos não possuíam familiaridade prévia com a doença. Ainda assim, demonstraram empenho em se informar e buscar conhecimento sobre a condição, a fim de oferecer suporte adequado à família durante todo o processo. A médica geneticista, responsável pelo acompanhamento do caso, prestou orientação detalhada sobre a doença, suas implicações genéticas e possibilidades terapêuticas, garantindo suporte contínuo e participando ativamente do seguimento clínico da paciente.

Em suma, a paciente apresenta forma juvenil de LDM em estágio avançado, porém estável desde o final de 2023, sua expectativa de vida é de 10 a 20 anos, com cuidados paliativos e reabilitação constante. A família está ciente do prognóstico reservado e das possibilidades de sobrevida prolongada condicionada a suporte multidisciplinar, mantendo, entretanto, foco em conforto e qualidade de vida dentro das limitações impostas pela doença. A seguir, a Figura 6 apresenta, em linha do tempo, os principais marcos da doença, desde o surgimento dos primeiros sintomas até a condição atual.

Figura 6. Cronograma da evolução do quadro da paciente.



Fonte: Autoria Própria (2025).

4. Discussão

A leucodistrofia metacromática possui três formas de variação, de acordo com a idade em que surgem os primeiros sinais clínicos: forma infantil tardia (antes dos 3 anos), forma juvenil (entre 3 e 16 anos) e forma adulta (após os 16 anos). A manifestação mais frequente é a infantil tardia, caracterizada principalmente por comprometimento motor, como fraqueza, atrofia e rigidez muscular, além de alterações da marcha. Ressalta-se que nos casos de início infantil tardio e juvenil precoce, a evolução costuma ser acelerada, levando ao óbito em poucos anos após o surgimento dos sintomas (Thibert et al., 2016). Assim, o caso

relatado se enquadra na forma juvenil da doença, pois os sintomas se iniciaram aos 8 anos de idade, com a alteração na marcha sendo o primeiro sintoma característico da doença.

Segundo a literatura, diferente da forma infantil tardia da LDM, a variante juvenil costuma iniciar-se com alterações cognitivas ou comportamentais. Nesse subtipo, os sinais de neuropatia periférica, como a arreflexia, tendem a ser menos marcantes e a progressão clínica é mais lenta, geralmente acompanhada por manifestações piramidais e ataxia – correspondendo aos sintomas iniciais relatados pela família da paciente deste caso, que após a falha na marcha, apresentou irritabilidade, nervosismo, crises de choro e dificuldade cognitiva. Ainda assim, pacientes com início juvenil precoce podem apresentar comprometimento importante do sistema nervoso periférico, mesmo após o transplante de células hematopoéticas (Beerepoot et al., 2019).

Atualmente, o diagnóstico da LDM baseia-se principalmente na avaliação clínica, associada à identificação de mutações nos genes *ARSA* e *PSAP* por meio de testes genéticos. Exames complementares incluem a ressonância magnética cerebral e a análise da atividade enzimática da arilsulfatase A em fibroblastos cutâneos, leucócitos ou na urina dos pacientes (Shaimardanova et al., 2020).

O exoma completo (WES) consiste na análise dos exons, regiões do DNA que codificam proteínas, esse processo envolve o sequenciamento dessas regiões e sua interpretação por meio de ferramentas computacionais e programas específicos. Idealmente, a investigação é realizada com amostras do paciente e também de seus genitores, o que possibilita identificar a origem materna ou paterna das variantes e facilita a interpretação, uma vez que o padrão herdado pode ser comparado com o dos familiares (Gomes et al., 2020). Na paciente em questão, como citado anteriormente, o exame de exoma completo foi realizado por meio de coleta de sangue periférico e trouxe como resultado as mutações Chr22:50.625.392 G>A (ou alternativamente c.1283C>T - ENST00000216124), a substituição do aminoácido prolina por leucina na posição 428 da proteína arilsulfatase A, e a mutação Chr22:50.627.165 C>T (ou alternativamente c.465+1G>A - ENST00000216124).

A leucodistrofia metacromática é uma doença genética caracterizada pela deficiência da enzima lisossomal arilsulfatase A (*ARSA*) e/ou da proteína ativadora de esfingolípídeos B (*SapB* ou saposina B) que remove o sulfato das 3-sulfo-galactosilceramidas (sulfatídeos). Essa deficiência é resultado de mutações nos genes *ARSA* e *PSAP*, respectivamente, que codificam essas proteínas. Até o momento, foram identificadas aproximadamente 261 mutações distintas no gene *ARSA* e 64 no gene *PSAP* que contribuem para o desenvolvimento da LDM. Vale ressaltar que a ausência ou baixa atividade da *ARSA* não pode ser compensada por outras enzimas no organismo. Assim, o gene *ARSA* está situado no cromossomo 22, na posição 22q13.33, e é composto por 9 exons, a proteína *ARSA* é inicialmente produzida como uma pré-proteína. Após a clivagem do peptídeo sinal no retículo endoplasmático, forma-se a proteína *ARSA* madura, que possui 489 aminoácidos. Por fim, esta enzima atua nos lisossomos, onde, em conjunto com a proteína ativadora de esfingolípídeos B (*SapB*), hidrolisa os sulfatídeos, prevenindo a sua acumulação. A atividade normal da *ARSA* é essencial para a integridade da bainha de mielina, tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no periférico (SNP) (Cesani et al., 2016).

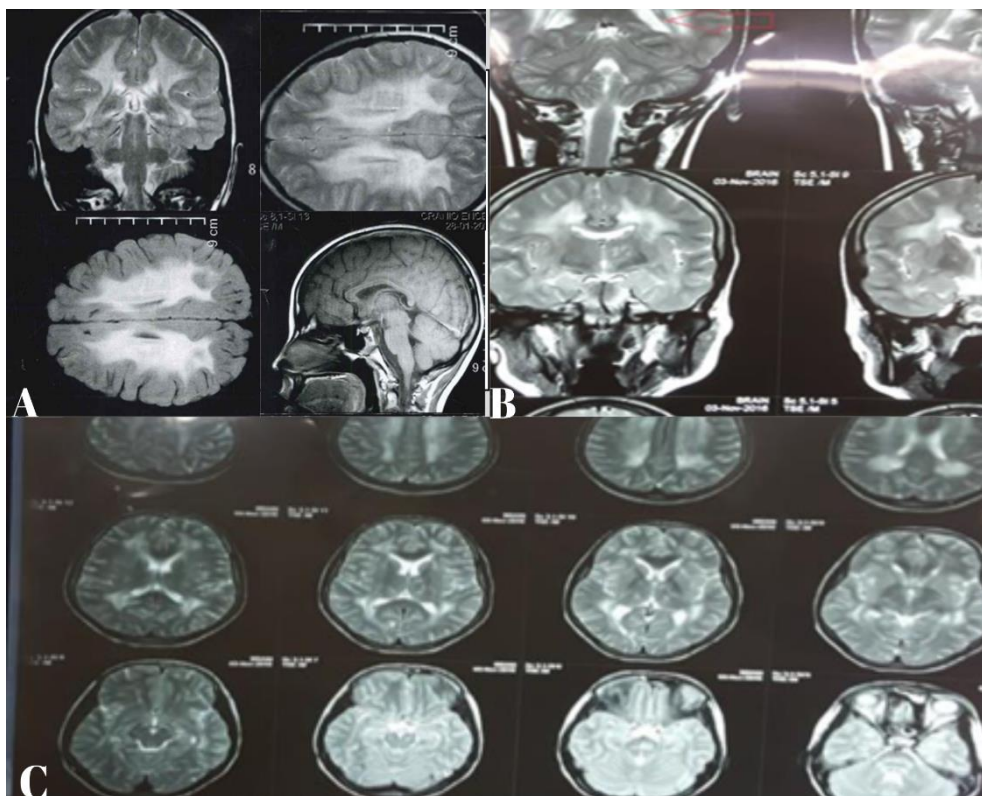
O sulfatídeo (3-O-sulfo-galactosilceramida) é produzido pelas enzimas UGT8 e GAL3ST1 e degradado pela arilsulfatase A (*ARSA*). Destaca-se que o intervalo de referência considerado normal é de 5–20 nmol/h/mg de proteína. Dessa forma, alterações nessa enzima comprometem o metabolismo do sulfatídeo, afetando funções essenciais em diferentes tecidos, incluindo o sistema nervoso, imunológico, secreção de insulina, coagulação e resposta a infecções. No sistema nervoso central, os sulfatídeos representam cerca de 4% dos lipídios da mielina e exercem papéis fundamentais, como regular a diferenciação e a sobrevivência de oligodendrócitos, iniciar a mielinização por células de Schwann, controlar o crescimento axonal, participar da sinalização axônio-glial e garantir a manutenção da mielina (Kubaski et al., 2022). No estudo de caso, a paciente apresentou atividade enzimática de *ARSA* de 0,36 nmol/h/mg de proteína, valor muito inferior aos limites de referência descritos para

indivíduos saudáveis. Esse resultado confirma a deficiência enzimática característica da LDM e explica o acúmulo patológico de sulfatídeos observado na doença.

Nas doenças da substância branca (DNMHs), um dos principais achados radiológicos é a localização do acometimento, que ocorre predominantemente de forma supratentorial e frequentemente é bilateral. O padrão pode ser confluyente, multifocal, periventricular, subcortical ou difuso, com possíveis variações dependendo da fase evolutiva da doença. Em fases crônicas, os achados podem se sobrepor, dificultando a avaliação. Um sinal característico é o padrão “tigróide” ou “pele de leopardo”, decorrente da desmielinização com preservação de fibras perivenulares, típico da doença, mas também observado em outras patologias, como a doença de Krabbe e na leucoencefalopatia com substância branca evanescente (Pedri et al., 2021). Segundo Raina et al. (2019), em estudo com pacientes portadores de leucodistrofia metacromática, na forma juvenil, foi identificado o início médio dos sintomas por volta dos sete anos, predominando em indivíduos do sexo masculino. Além disso, as manifestações mais comuns incluíram dificuldade de marcha, comprometimento cognitivo e sinais piramidais, frequentemente associados à arreflexia (também relatados na paciente), ademais foram observadas alterações extrapiramidais, como distonia, além de ataxia em alguns casos. No que concerne os exames de ressonância magnética, nas sequências ponderadas em T2, todos os pacientes apresentaram hiperintensidades densas na substância branca periventricular e central, abrangendo regiões frontal, parieto-occipital e temporal. O acometimento das fibras U subcorticais foi mais frequente nas regiões frontal e parieto-occipital, enquanto a região temporal foi raramente afetada. Houve comprometimento do corpo caloso em todos os casos, predominando no esplênio e, em menor proporção, no joelho. O ramo posterior da cápsula interna esteve envolvido na maioria, ao passo que o ramo anterior foi raramente atingido. A DWI evidenciou restrição à difusão principalmente na substância branca periventricular e central, com extensão para o cerebelo em um caso. Na espectroscopia por ressonância magnética, observou-se presença de pico de lactato em todos os pacientes avaliados e redução da relação N-acetilaspártato/creatina em três deles. Já a SWI revelou florescimento bilateral do globo pálido em parte da amostra, achado associado à manifestação clínica de distonia generalizada.

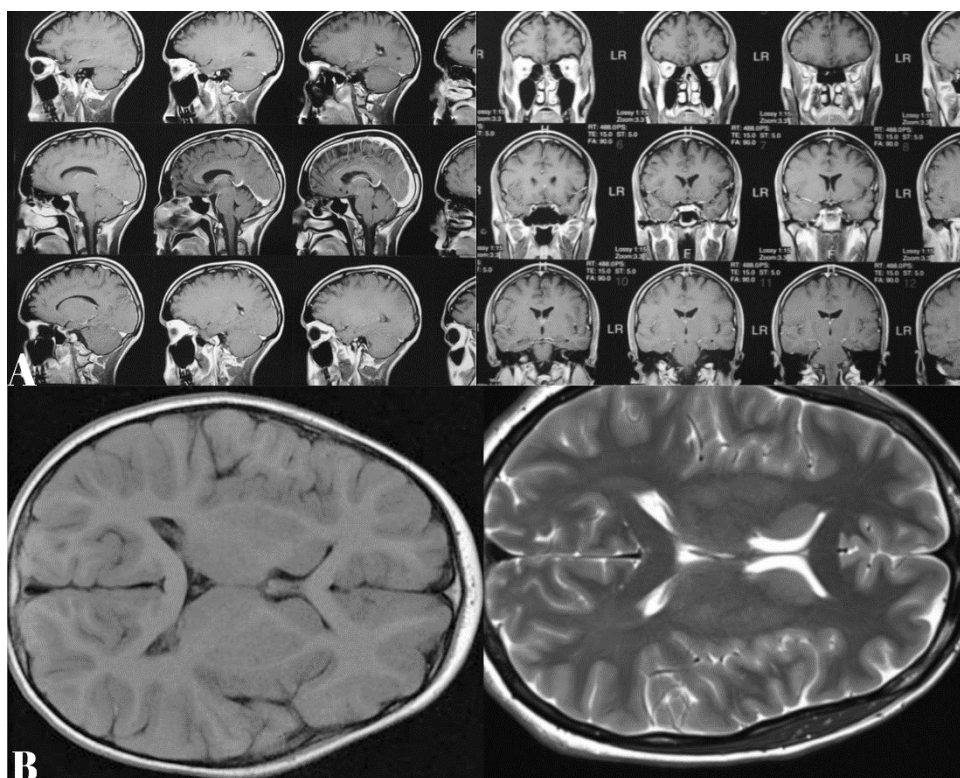
O laudo da paciente analisada nesse estudo descreveu extensas alterações de sinal em substância branca profunda e periventricular, envolvendo ainda corpo caloso e cápsula interna, com aspecto “tigroide”, além de áreas de restrição à difusão, achados compatíveis com leucodistrofia metacromática em atividade. Dessa forma, esses resultados se alinham diretamente à literatura, que aponta essas alterações como marcadores radiológicos característicos da LDM, confirmando que o quadro clínico-radiológico da paciente segue o padrão descrito para essa doença. Segue abaixo quadro comparativo das imagens de ressonância magnética da paciente contraposto com outro paciente com LDM juvenil (Figura 7), em comparação com um exame saudável (Figura 8).

Figura 7. Exames da paciente em A, com áreas de alteração de sinal em substância branca, sugestivas de leucodistrofia metacromática. Observam-se alterações periventriculares, subcorticais, nos centros semiovais e no corpo caloso, com hiperintensidade em T2 e FLAIR e hipointensidade em T1. Exames de outro paciente, em B e C, com leucodistrofia na forma juvenil também demonstram alterações de sinal simétricas e bilaterais na substância branca profunda periventricular.



Fonte: Imagens cedidas pela responsável da paciente; Sajjad; Yousaf (2021).

Figura 8. Imagens de ressonância de crânio normais em A e B.



Fonte: Anatpat UNICAMP (2016); Tadeclinicagem (2024).

Relatos recentes de pacientes com leucodistrofia metacromática juvenil reforçam a heterogeneidade clínica dessa forma da doença. Em Bangladesh (Uddin et al., 2018) foi descrito um caso confirmado por clínica compatível, ressonância magnética característica, estudo de condução nervosa e baixa atividade de ARSA, destacando o diagnóstico precoce pela associação entre imagem e ensaio enzimático. Outro relato (Estejo; Espriella; Hernandez, 2017), na Colômbia, descreveu um adolescente de 16 anos cuja manifestação inicial foi predominantemente psiquiátrica e comportamental, chamando atenção para a necessidade de considerar a LDM no diagnóstico diferencial de distúrbios neuropsiquiátricos em adolescentes. Já em um caso de 15 anos (Sajad; Yousaf, 2021), na Irlanda, a evolução foi marcada por déficits motores, prejuízo escolar e distúrbio da marcha, confirmados por achados de ressonância magnética (Figura 7, B e C), eletroneuromiografia e estudos bioquímicos. Assim, os relatos da literatura dialogam com o quadro da paciente desse estudo, a qual apresentou início dos sintomas aos 8 anos, com quedas frequentes, dificuldades para subir escadas, desequilíbrio e espasticidade, evoluindo rapidamente para o prejuízo da deambulação, alterações comportamentais e crises de agressividade, além de disfunção executiva e dificuldades de compreensão, sintomas descritos nesses casos e na bibliografia disponível. Esses relatos evidenciam que, apesar do fenótipo juvenil geralmente cursar com progressão mais lenta que a forma infantil tardia, o início pode ser marcado por sintomas variados (motores, cognitivos ou psiquiátricos), exigindo integração entre clínica, exames de imagem, estudos eletrofisiológicos e confirmação genética/enzimática para o diagnóstico definitivo.

Em relação aos tratamentos, não há intervenção conhecida plenamente eficaz para a leucodistrofia metacromática. Um dos maiores desafios terapêuticos em doenças que comprometem o sistema nervoso central é a limitada permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), a qual dificulta a passagem de agentes medicamentosos quando administrados de forma sistêmica, reduzindo, assim, a efetividade de grande parte das estratégias propostas (Bellettato; Scarpa, 2018). Segundo a literatura, entre as possibilidades terapêuticas, destacam-se a terapia gênica e o transplante de células hematopoiéticas (TCTH),

em estudo utilizando uma das formas de terapia gênica, com o vetor AAVrh.10-hARSA, que introduz o gene funcional da arilsulfatase A (ARSA) diretamente no cérebro demonstraram segurança em testes iniciais em animais, com boa distribuição do vetor e aumento da atividade enzimática, reforçando o potencial dessa abordagem para aplicação futura em pacientes pediátricos com LDM (Zerah et al., 2015).

Já o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) vem sendo utilizado há décadas como alternativa terapêutica para algumas doenças de depósito lisossomal, incluindo a leucodistrofia metacromática. Essa abordagem possibilita que células do enxerto funcionem como fonte contínua da enzima deficiente, o que pode modificar a progressão da doença quando o procedimento é realizado em fases iniciais. No entanto, a eficácia é limitada em quadros neurológicos avançados, já que a enzima administrada por via intravenosa não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Dessa forma, o momento do transplante é determinante para os desfechos clínicos, sendo observados melhores resultados em pacientes submetidos precocemente ao TCTH (Orchard; Tolar, 2010).

A paciente deste estudo de caso, como descrito anteriormente, passou pelas fases iniciais de avaliação para transplante de medula óssea por familiares e o processo para entrada em programa de terapia gênica na Itália, porém não obteve aprovação em decorrência dos sintomas neuropatológicos em progressão. Dessa forma, a principal lacuna em relação às pesquisas sobre a leucodistrofia é a possibilidade de tratamento após o surgimento dos sintomas. Então, apesar dos avanços, permanece evidente a necessidade de estudos mais amplos e de longo prazo que validem a eficácia e segurança das estratégias (tanto pré como pós-sintomáticas), permitindo ampliar as opções terapêuticas disponíveis.

5. Conclusão

A leucodistrofia metacromática representa uma condição de elevada complexidade clínica e científica, cujo caráter raro e progressivo impõe barreiras significativas tanto ao diagnóstico quanto ao manejo terapêutico. O estudo de caso aqui descrito, envolvendo uma paciente infanto-juvenil, em condição grave e imutável, evidenciou a trajetória desafiadora vivida pela família desde o aparecimento dos primeiros sinais motores até a confirmação diagnóstica, da forma juvenil da doença, ressaltando a importância da suspeição precoce diante de sintomas neurológicos inespecíficos.

O acompanhamento da paciente demonstrou não apenas a gravidade da evolução neurológica, mas também a dimensão psicossocial da doença, que afeta profundamente a rotina familiar e impõe demandas contínuas de cuidados especializados. Tal realidade reforça a necessidade de estratégias de suporte multidisciplinar, que contemplem não apenas intervenções clínicas e paliativas, mas também o acolhimento psicológico e social da família.

Do ponto de vista científico, este trabalho contribui para a ampliação do conhecimento sobre a variante juvenil da LDM, ainda pouco explorada na literatura, fornecendo dados relevantes sobre manifestações clínicas, trajetória diagnóstica e limitações terapêuticas atuais. Além disso, diante da raridade e da gravidade da leucodistrofia metacromática, torna-se evidente a necessidade de intensificação das pesquisas voltadas à compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos, ao desenvolvimento de terapias inovadoras e à ampliação do acesso a recursos diagnósticos. A escassez de estudos, especialmente em âmbito nacional, limita o avanço do conhecimento científico e a criação de protocolos clínicos mais eficazes. Portanto, estimular investigações multicêntricas, fomentar registros de casos e investir em tecnologias de diagnóstico e tratamento não apenas contribui para o progresso da ciência em relação à LDM, mas também representa uma oportunidade real de oferecer melhor prognóstico e qualidade de vida aos pacientes e suas famílias.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Álvarez, P.; Jiménez, J.; et al. (2019). Leucodistrofia Metacromática Infantil-tardía. Presentación de um caso. Laurence. *Sociedad Argentina de Pediatría*, 117, 52-55.
- Araujo, C. B.; Teixeira, C. A.; Galvão, B. P.; Tan, B. C.; Nogueira, C. N.; Pesquero, B. O.; & Vargas, N. C. M. (2022). Ataxias hereditárias autossômicas recessivas: uma revisão narrativa. *Jornal Paranaense de Pediatria*, 23 (1), 01-09.
- Artigalas, O. A. P. (2009). Leucodistrofia metacromática: caracterização epidemiológica, bioquímica e clínica de pacientes brasileiros. *Repositório digital LUME, UFRGS*.
- Bardin, L. (1977). *Análise de conteúdo*. 2. ed. Lisboa: Edições 70.
- Beerepoot, S.; et al. (2019). Neuropatia periférica na leucodistrofia metacromática: situação atual e perspectiva futura. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 240.
- Belletato, C. M., & Scarpa, M. (2018). Possible strategies to cross the blood-brain barrier. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(2), 131.
- Cesani, M.; Liorioli, L.; Grossi, S.; Amico, G.; Fumagalli, F.; Spiga, I.; et al. (2016). Atualização de mutação dos genes ARSA e PSAP causando leucodistrofia metacromática. *Human Mutation*, 37, 16–27.
- Espejo, L. M.; de la Espriella, R.; & Hernández, J. F. (2017.). Metachromatic leukodystrophy: Case presentation. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 46 (1): 44-49
- Kubaski, F.; Herbst, Z.; Burin, M.; Michelin-Tilleri, K.; et al. (2022). Dosagem de sulfatídeos no sobrenadante do líquido amniótico: Uma ferramenta útil no diagnóstico pré-natal da leucodistrofia metacromática. *JIMD Reports*, 63(2), 161–167.
- Muraleedharan, A.; & Vanderperre, B. (2023). The endo-lysosomal system in Parkinson's disease: expanding the horizon. *Journal of Molecular Biology*, 435 (12), 168140.
- Orchard, P. J., & Tolar, J. (2010). Transplant outcomes in leukodystrophies. *Seminars in Hematology*, 47(1), 70–78.
- Pedri, A. F.; Guedes, M. S.; & Castro, C. C. (2022). Classificação das doenças neurometabólicas hereditárias baseada em aspectos radiológicos: Ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*, 55(2), 113–119.
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Raina, A., Nair, S. S., Nagesh, C., Thomas, B., Nair, M., & Sundaram, S. (2019). Electroneurography and advanced neuroimaging profile in pediatric-onset metachromatic leukodystrophy. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 14(2), 70–75.
- Sajjad, M. M.; & Yousaf, S. (2021). A case report of juvenile form of metachromatic leukodystrophy. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 71(6), 2255–2256.
- Shaimardanova, A. A.; Chulpanova, D. S.; Solovyeva, V. V.; Mullagulova, A. I.; Kitaeva, K. V.; Allegrucci, C.; & Rizvanov, A. A. (2020). Metachromatic leukodystrophy: Diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 7, 576221.
- Sessa, M.; et al. (2016). Terapia genética com células-tronco hematopoiéticas lentivirais na leucodistrofia metacromática de início precoce: uma análise ad-hoc de um ensaio clínico não randomizado, aberto, de fase 1/2. *The Lancet*, 388 (10043), 476-487.
- Tade Clínica Gem. (2024). *Como reconhecer as principais sequências da ressonância magnética*. <https://www.tadeclinikagem.com.br/blog/como-reconhecer-as-principais-sequencias-da-ressonancia-magnetica/>
- Thibert, K. A.; Raymond, G. V.; Tolar, J.; Miller, W. P.; Orchard, P. J.; & Lund, T. C. (2016). Cerebral spinal fluid levels of cytokines are elevated in patients with metachromatic leukodystrophy. *Scientific Reports*, 6, 24579.
- Toassi, R. F. C. & Petry, P. C. (2021). *Metodologia científica aplicada à área de saúde*. (2.ed). Editora da UFRGS.
- Uddin, M. A.; Islam, A.; Hoque, S. K. A.; & Saha, N. (2018). Juvenile metachromatic leukodystrophy: A case report from Bangladesh. *Journal of National Institute of Neurosciences Bangladesh*, 4(2), 154–157.
- Universidade Estadual de Campinas. (2017). *RPG Metacromática*. <https://anatpat.unicamp.br/rpgmeta20.html>
- Veldt, V.; Rappard, V.; et al. (2019). Intrathecal baclofen in metachromatic leukodystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61, 232-235.
- Zerah, M., Piguet, F., Colle, M. A., Raoul, S., Deschamps, J. Y., Deniaud, J., Gautier, B., Toulgoat, F., Bieche, I., Laurendeau, I., Sondhi, D., Souweidane, M. M., Cartier-Lacave, N., Moullier, P., Crystal, R. G., Roujeau, T., Sevin, C., & Aubourg, P. (2015). Intracerebral gene therapy using AAVrh.10-hARSA recombinant vector to treat patients with early-onset forms of metachromatic leukodystrophy: Preclinical feasibility and safety assessments in nonhuman primates. *Human Gene Therapy Clinical Development*, 26(2), 113–124.