

Atraso mental de causa metabólica

MARIA DE LOURDES LEVY *

Neste artigo iremos tratar fundamentalmente da deficiência mental de causa metabólica, geneticamente determinada.

As doenças metabólicas de base genética, correspondem ao conceito de Erro Congénito do Metabolismo, emitido por Garrod (1909), conceito tanto mais genial quanto antecedeu o conhecimento do papel dos genes na hereditariedade do indivíduo.

Este conceito veio a demonstrar ser verdadeiro e aplicável a muitas situações que foram sucessivamente descritas para lá das quatro consideradas inicialmente por este autor (alcaptonúria, albinismo, pentosúria e cistinúria).

Podemos definir erros congénitos do metabolismo como perturbações bioquímicas geneticamente determinadas, devidas a defeitos congénitos, específicos, na estrutura e função da molécula proteica.

Conhecem-se, hoje, mais de uma centena de doenças incluídas no conceito de erro congénito do metabolismo (Morrow e Anerbach, 1979). Esse erro vai traduzir-se por uma incapacidade transmitida geneticamente para metabolizar certas substâncias (prótidos, lípidos, hidratos de carbono, etc.). Os produtos intermediários

do metabolismo acumulam-se no organismo e perturbam a bioquímica do organismo, nomeadamente das células nervosas.

Estas doenças, também chamadas enzimopatias, têm tradução clínica em quase todos os aparelhos e sistemas do organismo.

Trataremos aqui apenas aquelas que levam a deficiência mental e, entre estas, as que, pela frequência ou por certos aspectos particulares, possam ter interesse para o público ao qual esta publicação se destina. Assim, aquelas extremamente graves que não permitem uma sobrevivência para lá de alguns dias ou semanas, ou aquelas que levam a atrasos tão graves que são incompatíveis com qualquer reabilitação, não serão tratadas pois têm apenas um interesse estritamente médico. Muitas delas são ainda mal conhecidas e difíceis de diagnosticar.

De uma maneira geral, a sintomatologia a que estas situações dão lugar é polimorfa, dependendo largamente do metabolismo alterado e dos órgãos afectados mas, de uma maneira geral, podemos dizer que, nestas situações, se verificam, com grande frequência, alterações do sistema nervoso, central e periférico, que se manifestam por uma deficiência mental global e progressiva acompanhada por vezes de alterações visuais, tais como hepatomegália e esplenomegália.

* Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina de Lisboa. Directora do Serviço de Pediatria da mesma Faculdade.

Alterações cardíacas ou vasculares, lesões ósseas, alterações da pele e das fâneras, alterações oculares, tais como cataratas, opacidade da córnea, luxação do cristalino e alterações auditivas são também frequentes. Como já acentuámos, os erros inatos do metabolismo podem ter efeitos clínicos importantes em quase todos os sistemas do organismo pelo que, como é óbvio, se podem manifestar em muitas situações de prática pediátrica corrente (Morrod e Anerbach, 1979). Embora nalgumas destas situações exista uma alteração enzimática que pode, geralmente, ser posta em evidência por processos bioquímicos, nem sempre se pode pôr em evidência o enzima alterado ou concluir se essa alteração se fez no sentido de uma ausência de actividade, ou apenas de uma deficiência.

Na impossibilidade, actual, de se fazer uma classificação enzimática para estas doenças, pode utilizar-se para fins práticos e numa tentativa de simplificação uma classificação referida ao metabolismo alterado.

Assim, consideraremos erros congénitos do metabolismo dos aminoácidos, dos hidratos de carbono, dos lípidos, bem como outros, incidindo em metabolismos diversos.

No quadro seguinte (quadro I), estão reunidas algumas doenças correspondentes às alte-

QUADRO I

ERROS CONGÉNITOS DO METABOLISMO

(Classificação segundo o metabolismo alterado)

Metabolismo dos Aminoácidos	→	Fenilcetonúria Prolinémia Histidinémia Homocistinúria Leucínose
Metabolismo dos Hidratos de Carbono	→	Galactosémia Mucopolissacaridoses
Metabolismo dos Lípidos	→	G M1 Gangliosidoses G M2 Gangliosidoses G M3 Esfingolipodistrofia Fucosidose Leucodistrofia metacromática Lipofuscínose
Metabolismos diversos	→	Doença de Wilson Doença de Crigler-Najjar Doença de Lesch-Nyhan

rações do metabolismo referido e que serão incluídas na nossa exposição.

A escolha das situações a incluir dentro de cada uma das alíneas baseou-se não só no facto de serem doenças já suficientemente conhecidas e, portanto, já existir uma experiência sobre os múltiplos problemas a elas ligados, mas também porque a maioria delas já foi descrita por nós próprios e nossos colaboradores em Portugal*, o que significa que elas representam, em maior ou menor grau, um problema que nos diz respeito e com o qual, certamente, estaremos muitas vezes confrontados. Porque se as situações que cabem dentro do conceito de erros congénitos do metabolismo são individualmente raras, no seu conjunto formam um grupo importante e bem individualizado, cujo traço comum é o de serem devidas a defeitos enzimáticos específicos, determinados geneticamente, o que vai exigir uma abordagem muito especial destas doenças.

1. ERROS CONGÉNITOS DO METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

Dedicaremos uma especial atenção à fenilcetonúria (PKU) por ser, talvez, o erro congénito do metabolismo mais estudado até hoje e a doença que entra hoje obrigatoriamente nos esquemas de detecção (*screening*) de todos os países.

Fenilcetonúria (PKU)

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença metabólica cujo erro enzimático incide no metabolismo de um aminoácido (AA) essencial, a fenilalanina. Esta aminoacidopatia é uma doença grave que, se não for diagnosticada e tratada precocemente, leva a um profundo atraso psicomotor, evidenciável logo nos primeiros meses de vida. O atraso mental é severo e progressivo. Se não for instituído o tratamento correcto, durante o primeiro ano de vida, as crianças com

* Centro de Metabolismo e Genética das Universidades de Lisboa (I.N.I.C.).

PKU perdem aproximadamente 50 pontos do seu QI (Tourian e Sidbury, 1978).

Mais de 90% dos doentes com PKU não tratados ficam com o QI abaixo de 50 (Tourian e Sidbury, 1978; Boisse, 1972).

Esta doença tão grave foi durante muito tempo encarada como uma entidade única e bem definida, do ponto de vista clínico, biológico e genético (Boisse, 1972; Bickel, 1970; Menkes e Holtzman, 1970). Hoje admite-se a existência de um largo espectro de hiperfenilalaninémias com graus variáveis de deficiência não só do enzima — fenilalanina hidroxilase — como também de outras deficiências enzimáticas, o que levou a considerar que hoje hiperfenilalaninémia não é sinónimo de PKU.

O diagnóstico desta situação baseia-se em critérios bioquímicos bem standardizados, que são:

1. Phe, no sangue, superior ou igual a 20 mg/100 ml. Valores normais: 1-2 mg/100 ml. Há uma subida rápida dos valores de Phe, na primeira semana, que podem, em certos casos, atingir os 40-60-80 mg/100 ml.
2. A tirosina no sangue está normal ou baixa. Valor normal: 2,5 mg/100 ml.
3. Metabolitos da Phe presentes na urina, em especial o ácido fenilpirúvico e o o-hidroxifenilacético.
4. O retorno à dieta normal reproduz rapidamente as alterações referidas.
5. A prova de sobrecarga com fenilalanina não produz aumento de tirosina no sangue.

A razão destas alterações bioquímicas está na existência de um bloqueio primário na via principal do metabolismo da fenilalanina. Existe um défice total da fenilalanina hidroxilase pelo que a fenilalanina não é hidroxilada em tirosina e acumula-se no sangue e tecidos forçando vias alternativas do seu metabolismo, o que explica o aparecimento dos metabólitos na urina.

Além da fenilcetonúria, conhecem-se hoje outros tipos de hiperfenilalaninémias que importa conhecer pois põem problemas particulares de diagnóstico e tratamento.

As alterações bioquímicas encontradas na PKU estão na base das particularidades clínicas e sintomáticas desta doença.

O cérebro é, sem dúvida, o órgão que mais sofre com a hiperfenilalaninémia.

O metabolismo cerebral está profundamente alterado, com graves anomalias nas estruturas mielínicas, o que, como é óbvio, é profundamente nocivo para o cérebro imaturo em via de mielinização (Menkes e Holtzman, 1970).

Perfil clínico

A criança parece normal nos primeiros meses de vida, embora alguns autores afirmem existir já um deficiente desenvolvimento intra-uterino que se reflecte no peso de nascença mais baixo dos PKU quando comparado com o dos seus irmãos normais.

Uma anamnese cuidadosa detecta desde muito cedo anomalias importantes: trata-se de recém-nascidos ou lactentes excitados, com tremor frequente e que vão apresentar um progressivo atraso do desenvolvimento psicomotor. Seguram tardiamente a cabeça, não sorriem, não se sentam nem andam na idade própria, não palram, não falam. As alterações do comportamento são quase constantes — agitação, irritabilidade, desinteresse pelo ambiente, por vezes, apatia profunda. As convulsões podem surgir nos primeiros meses, particularmente após o primeiro trimestre de vida. São frequentes (80, 95%) as alterações do EEG. Quando esta sintomatologia surge numa criança loura de olhos azuis, o diagnóstico de PKU é altamente sugestivo. Contudo, o fenómeno clássico completo, ainda que frequente, é inconstante.

O quadro II resume os traços mais comuns do perfil da criança com PKU.

Já atrás deixámos exposto que na fenilcetonúria existe um défice total de fenilalanina hidroxilase. A doença não é, até ao momento actual, possível de detecção pré-natal. A transmissão é de carácter mendeliano simples, autosómico recessivo. O aconselhamento genético é, portanto, de fundamental importância. À medida que mais se vai estudando esta doença

novos problemas vão surgindo. Com a possibilidade actual de tratamento dietético em boas condições de crianças com PKU, muitas raparigas chegaram já à idade de elas próprias terem filhos. Conhecem-se já os efeitos nefastos da hiperfenilalanina materna sobre o feto, efeitos proporcionais aos valores sanguíneos de fenilalanina, o que vai exigir um controle dietético muito rigoroso das mulheres fenilcetonúricas grávidas, controle que se deve iniciar ainda antes de engravidarem, com o fim de evitar aquilo a que já se chama «embriofetopatia da hiperfenilalaninémia».

QUADRO II

FENILCETONÚRIA (PKU) CLÁSSICA

Perfil clínico

- a) A criança «parece» normal nos primeiros meses. Microcefalia frequente;
- b) Alterações importantes e quase constantes do comportamento e da linguagem: agitação, hiperactividade, irritabilidade, negativismo ou por vezes autismo. O atraso da fala pode ser dominante.
- c) Atraso motor e da adaptação social;
- d) Manifestações neurológicas frequentes: espasticidade com hiper-reflexia, tremor. Instabilidade da marcha. Gestos desajeitados. Convulsões em 25-47 % dos casos;
- e) Alterações EEG muito frequentes (80-95 %): padrões de hipsarritmia nos lactentes; posteriormente complexos ponta-onda a 2 ciclos/s; acima dos 3-4 anos a 2,5-3 ciclos/s;
- f) Fenótipo clássico: cabelos louros, olhos azuis, pele clara. É importante quando diferente do fenótipo familiar ou étnico, mas inconstante;
- g) Lesões cutâneas frequentes: eczema, intolerância aos raios solares;
- h) Anomalias radiológicas;
- i) Odor particular: cheiro a bafio, a rato;
- j) Injeções repetidas.

Quanto à frequência do PKU clássica na população, ela é variável de país para país (até de região para região) mas é estimada em 1:10 000, com variações de 1:4500 (Irlanda, Belfast) e 1:64 000 (Dinamarca) (Veale, 1980). Em Portugal só agora se introduziu a detecção precoce desta doença (*screening*), não havendo

ainda dados que permitam concluir qual a sua frequência. Na Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (Cabral *et al.*, 1979) diagnosticámos até 1979 23 casos (13 do sexo masculino e 10 do sexo feminino), dos quais apenas 13 beneficiaram de um diagnóstico precoce (abaixo de 1 mês). Posteriormente mais 4 casos foram diagnosticados. Como é óbvio, a não existência de rastreios e o conseqüente diagnóstico tardio faz que a grande parte das crianças por nós diagnosticadas apresentem atrasos mentais de grau variável, mas geralmente profundo, que põem problemas importantes de reabilitação e inserção social.

Diagnóstico

O diagnóstico desta doença tão grave não é difícil. A detecção sistemática nos recém-nascidos, por um lado, e o melhor conhecimento da doença, por outro, bastariam para evitar os quadros dramáticos de deficiência mental existente nos doentes não diagnosticados a tempo.

A detecção pode ser feita por vários métodos:

QUADRO III

1. Métodos químicos
— teste do cloreto férrico
2. Métodos microbiológicos
— teste de Guthrie
3. Métodos cromatográficos
— cromatografia em papel
— cromatografia em camada fina

O método talvez hoje mais usado em todo o mundo é o método microbiológico de Guthrie (método de inibição bacteriana, usando uma cultura de bacilos subtilis) (Guthrie e Susi, 1963).

Entre nós usámos, primeiramente, embora de uma maneira não sistemática, o teste químico do cloreto férrico e, actualmente, usamos a cromatografia dos aminoácidos no sangue, em papel (método de Sriver) que permite avaliar (por comparação com um padrão) o nível

sanguíneo de fenilalanina, assim como o de outros aminoácidos, particularmente a tirosina, o que traz vantagens óbvias. É um método rigoroso, embora moroso. Os testes urinários são pouco seguros, passíveis de resultados falsamente negativos.

De qualquer modo e seja qual for o método usado, devem evitar-se as detecções excessivamente precoces — convirá executá-las por volta do 6.º dia de vida, altura em que o defeito metabólico já se torna bem patente. Entre nós, dado que os recém-nascidos não permanecem mais de 2-3 dias na maternidade, o rastreio torna-se particularmente difícil.

Tratamento

Feito o diagnóstico de PKU, deve o doente iniciar, de imediato, o tratamento, que consiste, fundamentalmente, numa dieta especial pobre em fenilalanina. O objectivo inicial da terapêutica é o de baixar a hiperfenilalaninémia para valores inferiores a 10 mg/100 ml, se possível, no espaço de uma semana.

O controle dietético destas crianças é tarefa difícil, que exige dietistas treinados especialmente para este fim, porquanto a dieta tem que ser rigorosamente calculada de modo a que o aporte de fenilalanina, proteínas, calorias e água, seja constantemente ajustado às necessidades de crescimento.

Se inicialmente a dieta pode ser feita com base num alimento dietético apropriado (hidrolisado de caseína ao qual se retirou por métodos laboratoriais quase toda a fenilalanina), à medida que a criança cresce devem ser introduzidos como para qualquer outra criança alimentos de consistência apropriada à idade, de modo a estimular o desenvolvimento da dentição e as funções da mastigação e fonação.

Há que conhecer bem quais os alimentos permitidos e com eles tentar confeccionar dietas equilibradas e o mais variadas possível. Como é óbvio, o controle bioquímico destas crianças terá que ser regular; uma vez por semana durante o 1.º ano, quinzenal no 2.º ano e mensal a partir dos 3 anos.

O êxito do tratamento da PKU, ou seja a possibilidade de evitar a profunda deficiência mental, passa não só pelo diagnóstico precoce (1.º mês de vida) mas também pelo início pronto da dieta (até aos 3-4 meses de vida) (Tourian e Sidbury, 1978; Boisse, 1972).

No entanto, mesmo nas crianças diagnosticadas tardiamente, a dieta pode levar a uma melhoria do comportamento que possibilita uma melhor inserção sócio-familiar e facilita a tentativa de levar a cabo medidas educacionais e de reabilitação.

A dieta deve ser contínua até aos 6-8 anos, havendo, no entanto, uma tendência actual para a prolongar pelo menos até à puberdade (Smith *et al.*, 1978).

Ainda que fundamental, o tratamento das crianças com PKU não se resume à dieta; achamos de interesse sublinhar aqui que reeducação motora, terapia da fala, educação especial são outros tantos meios que poderão ajudar à recuperação do doente.

Gostaríamos de terminar aqui com a seguinte reflexão (Gomes Pedro *et al.*, 1979), exposta em trabalho baseado nos casos por nós diagnosticados: parece ser necessária a existência de uma equipa interdisciplinar que diagnostique, vigie, auxilie e oriente, em apoio unificado, as crianças com os problemas crónicos inerentes à fenilcetonúria e que promova uma integração social e educacional completa e adequada a cada caso.

Dentro do grupo das Aminoacidopatias podemos ainda citar as ligadas à alteração do metabolismo da tirosina, metionina, cistina, triptofano, ácidos aminados de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina), glicina, prolina e hidroxiprolina, ciclo da ureia, histidina, etc.

Seria uma fastidiosa enumeração de quadros clínicos raros que porventura nunca seriam diagnosticados e que, portanto, na prática seria destituída de interesse.

Diremos, no entanto, uma palavra sobre a *Histidinémia* (Hug *et al.*, 1980) e *Hiperprolinémia* (Cordeiro *et al.*, 1977) que se consideram

hoje como podendo estar relacionadas com atrasos mentais ligeiros e, portanto, ser susceptíveis de ser encontradas até em crianças frequentando escolas normais e mostrando dificuldades de aprendizagem.

Prolinémia — Existem duas formas distintas de prolinémia; nelas existe um aumento de prolina no sangue e urina. Na prolinémia do tipo I existe defeito enzimático na prolina-oxidase, enquanto que na do tipo II o enzima alterado seria uma desidrogenase que actua numa outra fase do metabolismo.

Em ambos os casos existe um atraso ligeiro mas na do tipo I existem também anomalias renais, surdez e epilepsia fotogénica. Tivemos ocasião de observar e seguir uma criança com hiperprolinémia que, actualmente com 7 anos, tem um ligeiro défice mental e dificuldade de aprendizagem.

Histidinémia — Nesta doença existe uma deficiência do enzima histidase que normalmente converte a histidina no ácido urocânico. A frequência deste erro congénito do metabolismo é de 1:17 000 e pode ser detectada em rastreios sistemáticos.

A situação é caracterizada por alteração do comportamento, dificuldades escolares, alteração da fala e ligeiro atraso mental. Geralmente, a criança parece normal na altura do nascimento, e, na primeira infância, existe tendência para infecções, estatura baixa, convulsões e EEG alterado.

Um diagnóstico de certeza faz-se pelo estudo da avaliação da actividade enzimática (La Du Test) em amostra de pele ou córnea.

Referem alguns autores que este erro congénito do metabolismo representa um excelente modelo para estudo das relações entre a bioquímica e o comportamento.

Homocistinúria — Doença devida a uma deficiência de cistatianina sintase, ocorre em 1:50 000 a 1:150 000 da população, sendo, pois, mais frequente do que inicialmente se julgava. Os indivíduos com esta doença podem ter inteligência normal ou um atraso variável e o

dado clínico mais importante desta situação é a luxação do cristalino (Pullon, 1980).

Doença passível de detecção precoce e de diagnóstico pré-natal; pode beneficiar de um tratamento dietético adequado, respondendo, por vezes, também à piridoxina.

Maple syrup disease (leucinose) — É uma doença metabólica grave caracterizada por uma urina com um odor especial idêntico a um xarope (*maple syrup*) largamente consumido nos Estados Unidos e Canadá, odor que se assemelha ao do açúcar caramelizado (Naylor, 1980).

Esta doença é caracterizada por manifestações graves do sistema nervoso central que se exteriorizam precocemente a partir das primeiras semanas de vida.

Na forma clássica, a criança é normal na altura do nascimento, mas no fim da primeira semana verifica-se geralmente perda de apetite, vómitos, letargia, alternando períodos de hipertonia com períodos de hipotonia, convulsões e hipoglicémia, situação que leva a criança, invariavelmente, à morte num período de tempo variável mas, geralmente, curto.

Esta doença pode aparecer sob a forma de três variantes de gravidade variável. É de transmissão autossómica recessiva e é susceptível de ser detectada em programas de rastreio.

A *maple syrup disease*, actualmente mais designada por leucinose, é uma das afecções geneticamente determinadas que se enquadra nos erros congénitos que atingem o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), aminoácidos essenciais, como é bem conhecido.

O diagnóstico desta doença faz-se pela presença destes aminoácidos no plasma e na urina, com especial relevo para a leucina, em quantidades muito superiores ao normal.

O mencionarmos aqui esta doença grave e rara, como já o acentuámos (Naylor, 1980), provém do facto de, além de poder ser detectada em programas de rastreio, ser passível de uma terapêutica que tem como objectivo diminuir a concentração dos aminoácidos de cadeia ramificada no sangue, o que se consegue quer

por ex-sanguino transfusão, quer por diálise peritoneal, quer por alimentação parentérica usando preparados de aminoácidos com exclusão dos de cadeia ramificada, aos quais se junta um suplemento de hidratos de carbono, gorduras, vitaminas e sais minerais.

Entre nós (Silveira *et al.*, 1979), foi descrito e publicado um caso desta doença, numa criança do sexo feminino, que a partir do 7.º dia de vida começou com prostração progressiva, gemido e dificuldade de sucção.

Os sintomas sugestivos de leucinose levaram a pôr em prática um certo número de determinações bioquímicas, nomeadamente cromatografia monodimensional do sangue e urina, electrocromatografia da urina em camada fina para melhor identificação dos aminoácidos, que permitiram a confirmação do diagnóstico.

Como dado de interesse a referir na história desta criança, havia a existência de um irmão falecido com um mês e meio de idade, com um quadro semelhante. Se tivesse sido possível fazer o diagnóstico desse caso, talvez o aconselhamento genético tivesse evitado o nascimento desta criança, ou apesar de nascida a instituição precoce de uma terapêutica adequada, sempre difícil mas não impossível, como já vimos, poderia ter evitado a sua morte e poupado todo o sofrimento que a repetição destas situações inevitavelmente causa aos pais e familiares.

2. ERROS CONGÉNITOS DO METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO

Dentro dos erros congénitos do metabolismo dos hidratos de carbono escolhemos a galactosémia clássica como a mais representativa das alterações deste metabolismo e portanto como aquela mais apta a ilustrar este grupo de doenças neurometabólicas.

Galactosémia clássica — É uma doença grave com início precoce dos sintomas, e devida a uma deficiência da galactose-1-fosfato-uridil-transferase. O recém-nascido, em condições normais, recebe cerca de 20 % das calorias

em lactose, que, como se sabe, consiste em glucose + galactose. Dada a inexistência de transferase a criança é incapaz de metabolizar a galactose-1-fosfato. Assim, a acumulação deste metabólito é prejudicial para a criança, admitindo mesmo alguns autores que pode já ser prejudicial durante a vida fetal quando o seu aumento, no sangue da mãe heterozigótica, pode, ao atravessar a placenta, lesar o feto (Hug, 1979).

O diagnóstico de galactosémia pode ser posto em face de um recém-nascido ou de um lactente nos quais coexistam alguns dos seguintes sintomas: icterícia, hepatomegália, vômitos, hipoglicémia, convulsões, letargia, irritabilidade, dificuldades alimentares, má progressão de peso, aminoacidúria, cataratas, cirrose hepática, ascite, esplenomegália, e atraso mental. O quadro clínico no recém-nascido é bastante sugestivo e pode levar a um diagnóstico precoce, indispensável para a instituição de um tratamento adequado (dieta com exclusão de galactose) que pode evitar o atraso mental a que esta doença quando não tratada precocemente invariavelmente conduz.

O diagnóstico preliminar desta doença pode fazer-se facilmente pela administração de uma substância redutora em vários espécimens de urina obtidos da criança, alimentada com um leite contendo galactose (humano ou de vaca). O diagnóstico definitivo terá de ser feito por cromatografia ou por um teste enzimático específico para a galactose (nos eritrócitos).

Esta doença é susceptível de detecção precoce (*screening*) e pode beneficiar de um diagnóstico pré-natal (deficiência de galactose-1-fosfato-uridil-transferase nas culturas de células do líquido amniótico).

É uma doença autossómica recessiva e a sua incidência é de 1:50 000. Já foram descritos vários casos desta doença em Portugal.

Neste artigo falaremos ainda de outro grupo de doenças devidas a alteração do metabolismo de hidratos de carbono complexos — os mucopolissacáridos. Trata-se das mucopolissacaridoses.

Mucopolissacaridoses — Estas doenças, ou melhor, síndromas, merecem a nossa especial atenção, pois embora consideradas doenças raras (4:100 000 nascimentos) têm sido por nós observadas com uma relativa frequência (Tasso *et al.*, 1979).

Mais frequentes na bacia mediterrânica, apresentam-se sob vários tipos, caracterizados por aspectos fenotípicos semelhantes, provocados por causas metabólicas distintas.

As mucopolissacaridoses são um grupo de doenças hereditárias e progressivas em que há acumulação de mucopolissacaridos e de glicolípidos em vários tecidos devido a deficiências enzimáticas que impedem a sua degradação.

A doença é progressiva, a criança é aparentemente normal ao nascer, verificando-se na evolução alteração do seu aspecto físico e do seu desenvolvimento psicomotor.

Estas situações afectam vários órgãos e caracterizam-se por um fáceis particular, macroglossia, opacificação da córnea e degenerescência pigmentar da retina, surdez, alterações cardíacas, hepatoesplenomegalia, alterações ósseas, rigidez articular, hérnias.

Trata-se de doenças de armazenamento e as inclusões celulares, que resultam da acumulação das substâncias armazenadas, são intraliosómicas (o que se pode verificar em microscopia electrónica).

Os mucopolissacaridos ácidos, hidratos de carbono complexos presentes no tecido conjuntivo, hoje denominados glicosaminoglicanos, são o sulfato de heparano, o sulfato de dermatano e o sulfato de keratano. Normalmente os mucopolissacaridos são degradados por enzimas lisosómicas. Na ausência destas (geralmente devido a uma mutação genética que leva a uma perda de actividade enzimática das hidrolases específicas) existe um bloqueio na sua degradação com consequente acumulação dos mucopolissacaridos residuais nos lisosomas. Nos vários órgãos, os lisosomas distendidos levam a uma distorção da arquitectura celular que obviamente interfere na sua função. Esta incompleta degradação leva a uma excreção uri-

nária aumentada de mucopolissacaridos parcialmente degradados.

A classificação das mucopolissacaridoses tem sofrido modificações através dos tempos, sobretudo porque o melhor conhecimento da bioquímica destas situações levou à descrição de um número crescente de síndromas.

A classificação que apresentamos é a proposta por McKusick (1972); nela se incluem os vários síndromas até hoje descritos e, para cada um, o tipo de mucopolissacarido excretado pela urina e a deficiência enzimática à qual se atribui a doença.

Um grupo de situações aparentadas com estas, as mucopolipidoses sem mucopolissacaridúria, não será por nós considerado, dada a sua raridade.

Na impossibilidade de descrever em pormenor todos estes síndromas, salientaremos apenas alguns dos aspectos que caracterizam um ou outro dos síndromas e que ajudam ao seu diagnóstico.

A acumulação dos mucopolissacaridos nos vários tecidos do organismo dá lugar a uma série de manifestações clínicas, das quais as mais aparentes são o aspecto grotesco da face, a opacidade da córnea, alterações esqueléticas e o atraso mental.

Como já deixámos antever, cada um dos tipos de mucopolissacaridose tem a sua própria expressão clínica, havendo tipos em que predominam sintomas que lhes conferem uma indiscutível gravidade e outros em que, pelo contrário, a vida é possível embora com algumas limitações.

No síndrome de Hurler a opacidade da córnea aparece precocemente, acompanhada por disostose múltipla, atraso mental, lesões valvulares, por vezes surdez, mais ou menos severa, perturbações respiratórias, provocadas pelas deformações dos ossos do nariz e da face, macroglossia, etc. A morte vem geralmente antes dos 10 anos.

No síndrome de Scheie nota-se rigidez articular, lesões valvulares, opacidade da córnea, não há atraso mental e a duração da vida pode atingir os padrões normais.

QUADRO IV
MUCOPOLISSACARIDOSES
 Com mucopolissacaridúria

Designação		MPS excretado	Enzima deficiente
MPS I H	Síndrome de Hurler	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	α -L-iduronidase
MPS I S	Síndrome de Scheie (antiga MPS V)	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	α -L-iduronidase
MPS I H/S	Síndrome de Hurler-Scheie	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	α -L-iduronidase
MPS II, grave	Síndrome de Hurler grave	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Iduronato sulfatase
MPS II, ligeira	Síndrome de Hurler ligeiro	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Iduronato sulfatase
MPS III, A	Síndrome de Sanfilippo A	Sulfato de heparano	Heparano N-sulfatase
MPS III, B	Síndrome de Sanfilippo B	Sulfato de heparano	N-acetil- α -D-glucosaminidase
MPS IV	Síndrome de Morquio	Sulfato de keratano	Hexosamino-6-sulfatase
MPS V	Vago (antigo Síndrome de Scheie)		
MPS VI, grave	Síndrome de Maroteaux-Lamy forma grave	Sulfato de dermatano	Arilsulfatase β (N-acetil- galactosamina-4-sulfatase)
MPS VI, intermédia	Síndrome de Maroteaux-Lamy forma intermédia	Sulfato de dermatano	Arilsulfatase β (N-acetil- galactosamina-4-sulfatase)
MPS VI, ligeira	Síndrome de Maroteaux-Lamy forma ligeira	Sulfato de dermatano	Arilsulfatase β (N-acetil- galactosamina-4-sulfatase)
MPS VII	Deficiência em β -glucuronidase	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	β -glucuronidase

Do mesmo modo, o síndrome de Hurler-Scheie, ao mostrar um fenótipo intermédio entre os dois, mostra um doente em que as características do síndrome de Hurler estão minorados e onde não existe o atraso mental.

Também no síndrome de Hunter a sintomatologia não é tão grave como no de Hurler; o atraso mental é menos severo e a duração de vida pode ser um pouco maior, atingindo os doentes, por vezes, os 30 anos ou mais. Neste síndrome há nanismo, perturbações respiratórias e cardíacas, rigidez articular, hérnias inguinais, alterações da pele e, como sintoma quase constante, a surdez. Não há opacidade da córnea.

No síndrome de Sanfilippo há alterações neurológicas importantes, tais como convulsões, atetose e atraso mental muito grave. Não há opacidade da córnea nem implicações cardíacas e o nanismo não é frequente.

No síndrome de Morquio notam-se alterações ósseas muito importantes, com nanismo, encurtamento do tronco e dos membros, e opacidade da córnea; as perturbações neurológicas e complicações cardíacas que surgem poderão ser consecutivas às deformações e distorções esqueléticas. Não há atraso mental, ou se aparece não é severo.

No síndrome de Maroteaux-Lamy existem alterações esqueléticas graves, com um atraso do crescimento e lesões valvulares; não há atraso mental.

A deficiência em β -glucuronidase aparece com hetaoesplenomegalia, disostose múltipla e atraso mental variável.

Antes de terminar não gostaríamos de deixar de mencionar a importância excepcional que atingem as lesões ósseas em quase todas as mucopolissacaridoses. É de especial interesse

para o diagnóstico o estudo radiográfico do crânio, grelha costal, coluna, bacia e mãos.

A nossa experiência e dos nossos colaboradores (Tasso *et al.*, 1979) refere-se a um total de 24 casos, repartidos pelos vários grupos e que têm posto problemas importantes e difíceis não só de diagnóstico como de integração social.

As mucopolissacaridoses são doenças autosómicas recessivas com excepção da doença de Hunter que é de transmissão recessiva ligada ao cromossoma X.

Apesar de várias tentativas, não existe até agora qualquer tratamento que se tenha revelado eficaz em casos de mucopolissacaridose. Tudo o que de momento se pode fazer em relação a estes doentes é uma terapêutica de reabilitação, fomentar a integração social de cada caso e de acordo com as suas limitações, e procurar através de um diagnóstico correcto e da inventariação dos casos existentes, instituir um aconselhamento genético, que faça diminuir o aparecimento de novos casos.

A detecção pré-natal é possível principalmente a partir da determinação do conteúdo em mucopolissacaridos das culturas de células do líquido amniótico.

3. ERROS CONGÉNITOS DO METABOLISMO DOS LÍPIDOS

As lipidoses ou doenças por armazenamento dos lípidos são doenças de origem genética em que existe acumulação de lípidos em um ou mais órgãos, devido a um defeito no seu catabolismo. Grande parte destas doenças acompanham-se de lesões do sistema nervoso e de uma deterioração mental progressiva (Wenger, 1920).

Nos últimos anos tem-se avançado muito no conhecimento destas doenças complexas e raras e o estudo enzimático único que permite um diagnóstico de certeza é já hoje possível em grande número destas situações.

Devido ao facto de serem doenças raras e os estudos enzimáticos serem morosos e dispendiosos, estes estudos estão concentrados em um número restrito de laboratórios aos quais se terá de recorrer sempre que exista um caso

suspeito. Esse estudo poderá ser feito, conforme as doenças, ou no sangue (soro, leucócitos) ou em espécimens de pele ou outros órgãos obtidos por biopsia, que convenientemente acondicionados poderão ser enviados para laboratórios experimentados, como já atrás referimos.

Sempre que se faz um diagnóstico de uma destas doenças numa criança, deve fazer-se um rastreio nos restantes membros da família, pois só assim se colherá informação genética, que poderá permitir um útil aconselhamento genético.

Em algumas destas doenças é possível fazer-se a identificação dos portadores (Doença de Tay-Sachs, ou G M2 Gangliosidose Tipo I), enquanto que noutras pode fazer-se já um diagnóstico pré-natal.

Dentro deste grupo estão incluídas doenças tais como as gangliosidoses (G M1, G M2), as esfingolipodistrofias (G M3), a Fucosidose, leucodistrofia metacromática, lipofuscinoze, entre outras.

Todas são doenças raras, progressivas, que põem problemas difíceis de diagnóstico. Entre nós, um caso de fucosidose e um de lipofuscinoze foram recentemente descritos e aguardam publicação.

Apresentamos alguns quadros de doenças correspondentes a erros congénitos do metabolismo dos aminoácidos, hidratos de carbono e lípidos, sublinhando, sempre que possível, a experiência do Centro de Metabolismo e Genética, em que estamos integrados.

Muitas outras doenças metabólicas foram por nós detectadas e diagnosticadas, entre as quais gostaríamos de referir a doença de Wilson (Cabral *et al.*, 1978) (doença autossómica recessiva do metabolismo do cobre), a doença de Crigler-Najjar (Levy *et al.*, 1965) (défice congénito de glucuronil transferase), e a doença de Lesch-Nyhan (Levy *et al.*, 1969) (ausência da enzima hipoxantina-guanina fosforibosil transferase).

Cada uma destas doenças apresenta a sua sintomatologia particular e cada uma põe pro-

blemas particulares de diagnóstico e de orientação, que transcendem o âmbito deste trabalho.

As doenças metabólicas de base genética, em geral, mas particularmente as que se acompanham de compromisso cerebral (doenças neurometabólicas), embora raras individualmente, representam no seu conjunto uma parcela não desprezível na etiologia da deficiência mental.

Devemos pensar nelas sempre que estivermos em face de um atraso mental geralmente grave e para o qual não encontramos factor causal, mas sobretudo quando existe uma história de consanguinidade, ou de irmãos ou outros familiares falecidos ou sofrendo de uma doença semelhante.

A importância de um diagnóstico correcto destas situações é enorme, porque mesmo que esse diagnóstico não se traduza por um benefício directo para a criança doente, pode permitir, por um aconselhamento genético ou por uma terapêutica adequada, evitar o aparecimento de novas casos da doença.

Antes de terminarmos este trabalho não gostaríamos de deixar de fazer uma referência à possibilidade que existe de detecção precoce (*screening*) de algumas destas doenças. Verdadeiro problema de Saúde Pública, Veale (1980) em um recente artigo diz: «a não existência, num país civilizado, de um programa de rastreio da fenilcetonúria, deve ser encarada como um sinal de que nesse país não se atingiram os melhores níveis de medicina preventiva».

Actualmente em prática, na quase totalidade dos países da Europa, América do Norte, Canadá e Japão, esses rastreios devem ser criteriosamente seleccionados para que o custo/benefício de tais medidas não exceda as possibilidades económicas de um país.

A O.M.S., em 1978, codificou bem as premissas, a que deve obedecer uma doença para que deva ser incluída num plano nacional de rastreio.

Cada país, às vezes mesmo com diferenças regionais, adopta um programa particular e, embora cerca de 20 doenças possam ser incluídas em programas de rastreio (Bickel, 1980), raramente se faz a detecção em cada programa de mais de 3 ou 4 doenças.

mente se faz a detecção em cada programa de mais de 3 ou 4 doenças.

A fenilcetonúria está incluída em todos os programas de rastreio e é a doença que melhor corresponde às exigências da O.M.S. (Wilson e Yungen, 1970).

Não cabe aqui falar nos métodos de rastreio (fundamentalmente o método de Guthrie e a cromatografia), mas apenas sublinhar que entre nós se está iniciando um plano de rastreio que engloba a Fenilcetonúria e o Hipotiroidismo Congénito. Esta situação, que leva, invariavelmente, a um atraso mental grave, pode ser detectada precocemente por determinação de T4 (tiroxina) ou de T.S.H. (hormona estimulante da tiroideia). Entre nós, o método usado é este último. Uma só colheita de sangue (gota que impregna um papel de filtro) serve para rastreio das duas doenças e pode ser enviada pelo correio, por volta do 6.º dia de vida.

Estamos certos que os rastreios iniciados agora em Portugal irão contribuir não só para um melhor conhecimento da frequência destas situações, mas também para a prevenção da deficiência mental entre nós.

RESUMO

Numa breve exposição são apresentadas as situações mais demonstrativas de deficiência mental de causa metabólica e genética, com um especial relevo para as mais frequentes, sobretudo para aquelas já diagnosticadas em Portugal.

*Na impossibilidade de um tratamento eficaz para a sua maioria, todo o esforço actual se deve orientar no sentido da sua prevenção, com base em rastreios (*screening*), diagnóstico pré-natal e aconselhamento genético.*

RÉSUMÉ

Dans un court exposé sont présentées les situations les plus démonstratives de déficience mentale de cause métabolique et génétique.

Un special relief est donné à celles qui s'avèrent les plus fréquentes, mais surtout à celles déjà diagnostiquées au Portugal.

Dans l'impossibilité d'un traitement efficace pour sa grande majorité, tous les efforts actuels

doivent s'orienter dans le sens d'une prévention, axée soit en des programmes de dépistage précoce (screening) soit dans le diagnostique prénatal (lorsque possible), sans oublier tout le rôle qui peut jouer le conseil génétique.

REFERÊNCIAS

- BICKEL, H. (1970) — «Phenylalaninaemia or classical phenylketonuria (PKU)», *Neuropädiatrie*, 1:379.
- BICKEL, H. (1980) — «Rationale of neonatal screening for inborn errors of metabolism», in *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, Springer-Verlag, Berlin.
- BOISSE, V. (1972) — *Enzymopathies-II*, Masson & Cie, Paris.
- CABRAL, A., LEVY, M. L., PORTELA, R., BATISTA, A., TASSO, T. e PAIS, M. V. (1978) — «Uma família com doença de Wilson», *Rev. Port. Ped.*, 9:102.
- CABRAL, A., PORTELA, R., TASSO, T., SILVEIRA, C., LEVY, M. L., FERNANDES, M. C. F. (1979) — «Fenilcetonúria», *Port. Ped.* — número extraordinário dedicado aos trabalhos do Centro de Metabolismo e Genética da Universidade de Lisboa (INIC).
- CORDEIRO, M., LEVY, M. L., SILVEIRA, C., PORTELA, R., FORMOSINHO, M. C., FERREIRA, C. (1977) — «A propósito de um caso de hiperprolinémia», *Rev. Port. Ped.*, 8:480.
- GARROD, A. E. (1909) — *Inborn Errors of Metabolism*. Oxford University Press.
- GOMES PEDRO, J., FERNANDES, M. J. L., LACERDA, N. (1979) — «Algumas perspectivas do desenvolvimento em crianças com fenilcetonúria», *Actas do I Encontro Nacional de Educação Especial*, p. 77, Lisboa.
- GUTHRIE, R., SUSI, A. (1963) — «A single phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants», *Pediatrics*, 32:338.
- HUG, G. (1979) — «Defects in metabolism of carbohydrates», in Nelson (Ed.), *Textbook of Pediatrics*, p. 420, W. B. Saunders Company, N. Y.
- ITO, F., AOKI, K. e ETO, Y. (1980) — «Histidinemia», *Am. J. Dis. Child*, 136:227.
- LEVY, M. L. e PORTELA, R. (1965) — «Mais um caso de doença de Crigler-Najjar», *Rev. Port. Ped. e Puer.*, 28:25.
- LEVY, M. L. e PORTELA, R. (1969) — «Uma encefalopatia metabólica com possibilidades de prevenção», *Rev. Port. Def. Ment.*, 1:35.
- LEVY, M. L. e SANTOS, H. G. (1972) — «Hiperuricemia com uricosúria (a propósito de um caso)», *Rev. Port. Def. Ment.*, 1:501.
- MCKUSICK, V. A. (1972) — *Heritable Disorders of Connective Tissues*, 4.^a ed., Mosby, St. Louis.
- MENKES, J. H. e HOLTZMAN, N. A. (1970) — «Neonatal hyper phenylalaninaemia: a differential diagnosis», *Neuropädiatrie*, 1:434.
- MORROW, G. e ANERBACH, V. H. (1979) — «Inborn errors of metabolism», in Nelson (Ed.) *Textbook of Pediatrics*, W. B. Saunders Company, N. Y.
- NAYLOR, E. W. (1980) — «Newborn screening for maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria)», in *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, p. 19, Springer-Verlag, Berlin.
- PULLON, D. H. H. (1980) — «Homocystinuria and other Methioninemias», in *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, p. 29, Springer-Verlag, Berlin.
- SILVEIRA, C., FERNANDES, M. C. F., PORTELA, R., SANTOS, I., CABRAL, A., TASSO, T. e LEVY, M. L. (1979) — «Um caso de leucínose», *Rev. Port. Ped.* — número extraordinário dedicado aos trabalhos do Centro de Metabolismo e Genética da Universidade de Lisboa (INIC), p. 82.
- SMITH, I., LOBASCHER, M. E., STEVENSON, J. E., WOLFF, O. H., SCHMIDT, H., GRUBELKAISSER, S., BICKEL, H. (1978) — «Effect of Stopping low phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonurias», *Brit. Med. J.*, 2:723.
- TASSO, T., CABRAL, A., PORTELA, R., SILVEIRA, C., SANTOS, M. H. M., LEVY, M. L. e MENDONÇA, J. (1979) — «Mucopolissacaridoses», *Rev. Port. Ped.* — número extraordinário dedicado aos trabalhos do Centro de Metabolismo e Genética da Universidade de Lisboa (INIC), p. 122.
- TOURIAN, A. e SIDBURY, J. B. (1978) — «Phenylketonuria», in *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, p. 480, Mc Graw-Hill Book Company, N. Y.
- VEALE, A. M. O. (1980) — «Screening for phenylketonurias», in *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, Springer-Verlag, Berlin.
- WENGER, D. (1979) — «Defects in metabolism of lipids», in Nelson (Ed.), *Textbook of Pediatrics*, p. 556, W. B. Saunders Company, N. Y.
- WILSON, J. M. e YUNGEN, G. (1970) — «Principes et pratique du dépistage des maladies», *Cahiers de Santé Publique* (34), O. M. S., Genève.