

DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR

AVALIAÇÃO METABÓLICA

J. M. GODOY * — *M. SKACEL* ** — *S. L. BALASSIANO* ***
J. R. M. NEVES ***

RESUMO — Com base nos escassos dados da literatura médica internacional, os autores estudam os níveis séricos e urinários de cálcio e fósforo, bem como a existência de possíveis anormalidades na coluna vertebral de 30 enfermos com o diagnóstico de doença do neurônio motor. Os autores postulam a participação de múltiplos fatores na etiopatogenia da doença, fazendo menção aos aspectos tóxicos e metabólicos.

PALAVRAS CHAVE: doença do neurônio motor, cálcio, fósforo.

Motor neuron disease: a metabolic approach.

SUMMARY — The authors studied serum and urinary calcium and phosphorus levels, as well as abnormalities on the spine of 30 patients with motor neuron disease. The authors believe in multifactorial aspects in the pathogenesis of motor neuron disease, calling special attention to toxic and metabolic factors.

KEY WORDS: motor neuron disease, calcium, phosphorus.

A possível multiplicidade de fatores implicados na etiologia da doença do neurônio motor (DNM) sugeriu a vários pesquisadores a presença de disfunções metabólicas na gênese da enfermidade, já que estas podem induzir alterações neuromusculares extremamente semelhantes às da esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou suas variantes 1,14,19,20,23,30,33. Apesar da descrição de fraqueza muscular proximal, com padrão eletromiográfico indicativo de miopatia em pacientes com osteomalacia!²³ e hiperparatiroidismo²⁷, os estudos histoquímicos, em tecido muscular, comprovaram amiotrofia do tipo neurogênico^{14,18}. Patten et al.¹⁸ relataram três casos de pacientes com síndrome clínica idêntica à ELA e hiperparatiroidismo primário associado; todos os enfermos foram submetidos a paratiroidectomia, de tal procedimento resultando expressiva melhora das anormalidades neuromusculares. Mallette et al.¹⁴ observaram 6 enfermos com osteomalacia, mostrando redução da força muscular de caráter generalizado, de predomínio proximal nos membros inferiores e amiotrofia global com miofasciculações, inclusive da língua. Patten & Engel¹⁹ publicaram caso de paciente com sinais e sintomas característicos de DNM associados a anomalias no metabolismo do fósforo; o cálcio sérico era normal, porém o nível de fósforo estava abaixo dos limites de variação; após ministração diária de 3g de fosfato por via oral notou-se recuperação notável, com remissão total dos sintomas e sinais após 60 semanas de tratamento. Os mesmos autores¹⁹ ainda revisaram 39 casos de DNM, encontrando dados de extremo interesse: elevada incidência de anormalidades degenerativas da coluna vertebral (cerca de 40%) assim como proliferação óssea, desmineralização do

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ): * Professor Adjunto de Neurologia, UERJ; ** Professor Auxiliar de Neurologia, UERJ; *** Professor Assistente de Neurologia, UERJ.

Br. José Maurício Godoy — Rua Ozório Duque Estrada 74/902 B - 22451 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

esqueleto e presença de calcificações ectópicas vistas em maior frequência em nível de linfonodos (21%), além de concentração sérica de cálcio alterada (10%) sem oscilação anormal na taxa de fósforo no sangue. Yase³³ encontrou elevada quantidade de cálcio, como hidroxapatita» no cérebro e medula espinhal de pacientes com ELA em Guam; segundo o autor, o resultado poderia ser explicado pelas baixas concentrações de cálcio e magnésio e pelos altos níveis de manganês e alumínio no solo e na água da região. O mesmo fenômeno foi constatado em enfermos necropsiados nos Estados Unidos da América do Norte, Japão e Guam n. Segundo Yoshimasu, citado por Yanagihara³¹, houve aumento significativo nas concentrações de cálcio no tecido neural, principalmente na medula espinhal, cápsula interna e globus pallidus, de pacientes com ELA esporádica. Tais observações crescem em importância, levando-se em conta as pesquisas de Nakagawa et al.¹⁶ que, mantendo animais de experimentação sob regime dietético carente em magnésio e cálcio, demonstraram deposição não somente do último mas, também de alumínio na medula espinhal dos espécimens.

Demonstrar a participação de alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo na etiopatogenia de algumas variantes de DNM caracteriza a essência do presente estudo.

CASUÍSTICA B METODOLOGIA

1. Pacientes — Foram estudados 30 pacientes acompanhados no ambulatório ou internados no Serviço de Neurologia do HUFE-UERJ. Todos os enfermos apresentavam fraqueza muscular apendicular, com exceção dos de números 18, 19 e 20, que referiam disfagia como queixa inicial. Do total de pacientes com DNM, 17 eram do sexo masculino, com predominância da raça branca. A idade de início dos sintomas oscilou entre 20 e 76 anos e a história familiar era negativa em todos os casos. O diagnóstico de DNM foi baseado nos seguintes critérios, adotados pelos autores: (a) presença de sinais de comprometimento do 1^o e/ou 2^o neurônios motores; (b) ausência de anormalidades objetivas das sensibilidades superficial e profunda; (c) raquicentese com prova de Stookey sem alterações; (d) ausência de achados no líquido cefalorraquidiano sugestivos de enfermidade infecciosa ou inflamatória; (e) eletromiografia evidenciando fibrilações e miofasciculações em pelo menos três membros; (f) velocidade de condução nervosa (VCN) normal; (g) para os enfermos com VCN discretamente lentificada, imunoeletroforese das proteínas séricas (devendo ser normal).

As características dos pacientes podem ser encontradas na Tabela 1.

2. Exames Complementares — (1) Análises laboratoriais: os níveis séricos de cálcio e fósforo, bem como os valores destes elementos na urina de 24 horas foram determinados nos 30 pacientes. (2) Estudo radiográfico: foi realizado em todos os casos e utilizamos as incidências padronizadas pelo Serviço de Radiologia do HUFE-UERJ, para avaliação da coluna vertebral dos pacientes.

RESULTADOS

Notamos, em nossa pesquisa, que somente o enfermo de n^o 20 apresentava nível de cálcio sérico anormal. Todavia, após repetição por duas vezes do exame, observamos valores do metal dentro dos limites normais de variação. O mesmo se deu com os pacientes n^{os} 19 e 24 em relação ao fósforo sérico. Novas amostras de sangue foram coletadas, acusando valores normais do elemento.

A calciúria, bem como a fosfatúria de 24 horas mostraram-se dentro da normalidade.

Quanto aos achados radiográficos, nada digno de nota foi detectado, exceto por evidente escoliose tóraco-lombar nos enfermos n^{os} 11 e 12. Tal fato se devia, indiscutivelmente, à variante clínica apresentada por eles.

Anormalidades degenerativas, não tão exuberantes, foram desprezadas nos pacientes com mais de 50 anos de idade.

COMENTÁRIOS

Segundo Patten & Engel¹⁹, quadro clínico sugestivo de DNM pode ser percebido em pessoas com disfunções no metabolismo do cálcio e do fósforo. Yanagihara et al.³² também anotaram variação anormal no cálcio sérico em enfermos com diag-

Tabela 1 — Características dos pacientes com DNM estudados.

| Paciente | Sexo | Raça | Id. In. D. | E. M. P. | Variante clínica |
|----------|------|------|------------|----------|---|
| 01 | M | B | 59 | (—) | Vulpian-Bernhardt |
| 02 | M | B | 63 | (+) | Vulpian-Bernhardt |
| 03 | F | B | 58 | (—) | Vulpian-Bernhardt |
| 04 | M | P | 47 | (—) | Vulpian-Bernhardt |
| 05 | M | N | 63 | (—) | Aran-Duchenne |
| 06 | M | P | 46 | (—) | Aran-Duchenne |
| 07 | F | B | 54 | (—) | Aran-Duchenne |
| 08 | F | N | 38 | (—) | Aran-Duchenne |
| 09 | F | N | 42 | (—) | Raymond-Cestan |
| 10 | F | B | 25 | (—) | Raymond-Cestan |
| 11 | M | B | 20 | (—) | Mills |
| 12 | M | B | 25 | (+) | Mills |
| 13 | M | B | 29 | (—) | Patrikios |
| 14 | F | B | 65 | (—) | Patrikios |
| 15 | M | B | 58 | (—) | Patrikios |
| 16 | M | B | 41 | (—) | Patrikios |
| 17 | M | B | 67 | (—) | Patrikios |
| 18 | F | B | 76 | (—) | Par. bulb. progr. |
| 19 | F | B | 64 | (—) | Par. bulb. progr. |
| 20 | M | B | 49 | (+) | Par. bulb. progr. |
| 21 | F | B | 58 | (—) | Atf. musc. progr. |
| 22 | F | B | 57 | (—) | Atf. musc. progr. |
| 23 | F | B | 46 | (—) | Atf. musc. progr. |
| 24 | F | B | 42 | (—) | Atf. musc. progr. + Par. bulb. progr. |
| 25 | M | B | 66 | (+) | Vulpian-Bernhardt + Par. bulb. progr. |
| 26 | M | N | 36 | (—) | Patrikios + Par. bulb. progr. |
| 27 | F | B | 64 | (—) | Raymond-Cestan + Par. bulb. progr. |
| 28 | M | N | 62 | (—) | Aran-Duchenne + Par. bulb. progr. |
| 29 | M | B | 55 | (—) | Aran-Duchenne + Par. bulb. progr. |
| 30 | M | B | 31 | (—) | Aran-Duchenne + Par. bulb. progr. |

Id. In. D., idade de início da doença; E. M. P., exposição a metais pesados; Par. bulb. progr., paralisia bulbar progressiva; Atf. musc. progr., atrofia muscular progressiva; DNM, doença do neurônio motor.

nóstico de DNM, estreitando ainda mais os laços que ligam a doença ao metabolismo do metal.

O cálcio participa de inúmeras funções biológicas importantes, sendo uma delas a liberação de neurotransmissores, em especial a acetilcolina (ACh), no fenômeno da condução nervosa^{2&}. Da mesma forma, é amplamente conhecido que os motoneurônios alfa da haste anterior da medula espinhal contêm altas concentrações de colina acetiltransferase, empregando a ACh como seu agente transmissor principal⁹. O cálcio também atua, de forma dinâmica, no metabolismo dos neurofilamentos²², estruturas protéicas de capital importância na manutenção da arquitetura neuronal e do transporte axonal. Alguns autores referiram-se ao acúmulo de neurofilamentos¹⁷ ou seus subprodutos⁷ como os maiores componentes em lesões anatômicas indicativas de várias doenças, dentre elas a DNM.

Anormalidades no metabolismo do cálcio, de modo isolado, parecem não contribuir tanto para o desencadeamento da DNM. Porém, diversas variáveis, ligadas principalmente a fatores nutricionais e ambientais, poderiam contribuir para o aparecimento da enfermidade.

A deposição de manganês¹⁵, alumínio^{16»14}, cobre²⁸, mercúrio²⁸ e chumbo¹¹ no sistema nervoso central (SNC) de pacientes com ELA ocorreria como fenômeno secundário à baixa ingestão alimentar de cálcio, com mobilização desses metais dos ossos para o tecido neural³¹, contribuindo para o aparecimento de alterações estruturais³⁴.

O chumbo, substância extremamente neurotóxica, pode induzir síndrome clínica bastante semelhante a DNM^{2»1»12»6}. Em pacientes com ELA, os níveis séricos de chumbo foram significativamente maiores em comparação ao grupo controle⁵ e a concentração do metal na medula espinhal dos enfermos foi três vezes maior em relação à população normalⁿ. Apesar de, na forma de sais inorgânicos, o chumbo penetrar facilmente na barreira hematoencefálica⁵, ele poderia entrar no SNC por transporte axonal retrógrado⁶, agindo como agente neurotóxico.

Hipótese extremamente interessante seria a de que a DNM constituiria um grupo de doenças da era moderna.

Aran, citado por Campbell et al.⁴, descreveu, pela primeira vez, no século passado, três casos de ELA e oito de atrofia muscular progressiva. O autor levantou a questão do envenenamento pelo chumbo, já que três enfermos tinham antecedentes de exposição ao metal.

O homem sempre esteve exposto ao chumbo. Entretanto, a concentração ambiental deste vem aumentando gradativamente como subproduto da industrialização³. Ele pode ser encontrado em alimentos enlatados, tintas, água canalizada em tubulações de chumbo, combustíveis e fundições, entre outros¹⁰. O chumbo se acumula nos ossos sob a forma de fosfato terciário¹⁰ e estudos comparando as concentrações deste em ossos humanos antigos com aqueles do homem contemporâneo evidenciaram níveis 500 vezes maiores nos últimos. Esta diferença acentuada reforça os achados de Spencer²⁸, que se referiu à presença de chumbo na medula espinhal de indivíduos com DNM, independentemente de história de exposição a esse metal. O chumbo interfere na homeostase do cálcio, alterando seus mecanismos de depuração, acumulando-se nos capilares cerebrais⁸ e sinapses²⁴. O metal pesado se liga aos receptores muscarínicos do SNC⁵, agindo nos sítios sinápticos sensíveis ao cálcio^{2&} e, segundo Whitehouse et al.³⁵, estes receptores encontram-se reduzidos em quantidade nas células da haste anterior da medula espinhal de enfermos com DNM.

Considerando os estudos de Patten et al.¹⁸, Patten & Engelis, Klaassen¹⁹ e Conradi et al.⁶, encontramos um ponto de associação bastante curioso. O hormônio da paratiróide mobiliza o chumbo dos ossos, elevando a concentração do metal no sangue. Desta forma, este poderia penetrar no SNC pelo transporte axonal retrógrado.

Outro dado que correlaciona o metabolismo do cálcio com o efeito neurotóxico do chumbo é que a redução na ingestão alimentar do primeiro aumenta a absorção intestinal do último^{13,21}.

Se a deposição de cálcio e outros metais no tecido nervoso de pacientes com diagnóstico de DNM representa um dos agentes primários da doença ou apenas reação

secundária a «fator/es etiológico/s desconhecido/s», não dispomos de conhecimentos atuais para defender qualquer das hipóteses.

A despeito da negatividade dos resultados de nosso estudo, fica a nosso ver, cada vez mais forte a corrente que postula a idéia de múltiplos fatores na gênese da DNM.

REFERÊNCIAS

1. Baker LRI, Ackrill P, Cattel WR, Stamp TCB, Watson L. Iatrogenic osteomalacia and myopathy due to phosphate depletion. *Br Med J* 1974, 3:150-152.
2. Boothby JA, de Jesus PV, Rowland LP. Reversible forms of motor neuron disease (lead neuropathy). *Arch Neurol* 1974, 31:18-23.
3. Browder AA, Joselow MA, Louria DB. The problem of lead poisoning. *Medicine* 1973, 52:121-139.
4. Campbell AMG, Williams ER, Barltrop D. Motor neuron disease and exposure to lead. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970, 33:877-885.
5. Conradi S, Ronnevi L-O, Norris FH. Motor neuron disease and toxic metals. In Rowland LP (ed.): *Human Motor Neuron Diseases*. New York: Raven Press, 1982, p 201-231.
6. Conradi S, Ronnevi L-O, Vesterberg O. Abnormal tissue distribution of lead in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol Sci* 1976, 29:259-265.
7. De Lisle MB, Carpenter S. Neurofibrillary axonal swellings and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1984, 63:241-250.
8. Goldstein GW, Wolinsky JS, Csejtev J. Isolated brain capillaries: A model for the study of lead encephalopathy. *Ann Neurol*, 1977, 1:235-249.
9. Houser CR, Crawford GD, Barber RP, Salvaterra PM, Vaughn JE. Organization and morphological characteristics of cholinergic neurons: an immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. *Brain Res.*, 1983, 97:266-269.
10. Klaassen CD. Metais pesados e seus antagonistas. In Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F (eds): *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987, p 1053-1068.
11. Kurlander HM, Patten BM. Metals in spinal cord tissue of patients duing of motor neuron disease. *Ann Neurol* 1979, 6:21-24.
12. Livesley B, Sissons CE. Chronic lead intoxication mimicking motor neuron disease. *Br Med J* 1968, 4:387-388.
13. Mahaffey KR, Rader JI. Metabolic interactions: lead, calcium and iron. *Ann NY Acad Sci* 1980: 355:285-297.
14. Mallette LE, Patten BM, Engel WK. Neuromuscular disease in secondary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1975, 82:474-483.
15. Miyata S, Nakamura S, Nagata H, Kameyama M. Increased manganese level in spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis determined by radiochemical neutron activation analysis. *J Neurol Sci* 1983, 61:283-293.
16. Nakagawa S, Yoshida S, Suematsu C, Shimizu EI, Hirohata T, Kumamoto T, Yase Y, Kawai K, Iwata S. The calcium-magnesium deficient rat: a study on the distribution of calcium in the spinal cord using the electron probe microanalyser. *Experientia* 1977, 33:1225-1226.
17. Nakano Y. Changes in cell bodies and proximal axons of large motor neurons (LMN) and argentophilic neurofilament (NF) accumulation in the anterior horn of ALS patients (Abstr). *J Neuropath Exp Neurol* 1987, 46:341.
18. Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, Prince A, Engel WK, Aurbach GD. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1974, 80:182-193.
19. Patten BM, Engel WK. Phosphate and parathyroid disorders associated with the syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. In Rowland DP (ed), *Human Motor Neuron Diseases*. New York: Raven Press, 1982, p 181-200.
20. Prineas JW, Mason AS, Henson RA. Myopathy in metabolic bone disease. *Br Med J* 1965, 1:1034-1036.
21. Schanne FAX, Kane AB, Young EE, Farber JD. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 1979, 206:700-702.
22. ScElaepfer WW. Neurofilaments: structure, metabolism and implications in disease. *J Neuropath Exp Neurol* 1987, 46:117-129.
23. Schott GD, Wills MR. Myopathy in hypophosphataemic osteomalacia presenting in adult life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975, 38:297-304.

24. Silbergeld EK, Adler HS. Subcellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Brain Res* 1978, 148:451-457.
25. Silbergeld EK, Fales IT, Goldberg AM. The effects of inorganic lead on the neuromuscular junction. *Neuropharmacology* 1974, 13:795-801.
26. Simpson JA, Seaton DA, Adams JF. Response to treatment with chelating agents of anaemia, chronic encephalopathy and myelopathy due to lead poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974, 37:536-541.
27. Smith R, Stern G. Myopathy, osteomalacia and hyperparathyroidism. *Brain* 1967, 90:593-602.
28. Spencer PS. ALS: toxic hypothesis old and new. *Muscle & Nerve* 1986, 9 (suppl):56.
29. Thesleff S. Different kinds of acetylcholine release from the motor nerve. In Smythies JR, RJ Bradley RJ (eds): *International Review of Neurobiology*, vol 28. London: Academic Press, 1986, p 59-62.
30. Vioale CT. Diagnostic features of muscular syndrome resulting from hyperparathyroidism, osteomalacia owing to renal tubular acidosis and perhaps to related disorders of calcium metabolism. *Trans Am Neurol Assoc* 1949, 74:143-147.
31. Yanagihara R. Heavy metals and essential minerals in motor neuron diseases. In Rowland LP (ed): *Human Motor Neuron Diseases*. New York: Raven Press, 1982, p 233-247.
32. Yanagihara R, Garruto RM, Gajdusek DC. Calcium and vitamin D metabolism in Guamanian Chamorros with ALS and parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 1984, 15:12-18.
33. Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1972, 2:292-296.
34. Yase Y, Yano I, Uebayashi Y, Yoshida S, Yoshimasu F. Pathogenetic role of aluminium in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 1986, 9 (suppl):109.
35. Whitehouse PJ, Wamsley JK, Zarbin MA, Price DL, Tourtellotte WW, Kuhar MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: alterations in neurotransmitter receptors. *Ann Neurol* 1983, 14:8-16.