

AFECÇÕES NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA. FATORES BIOQUÍMICOS ATUANDO NO PERÍODO PRÉ-NATAL

HORACIO MARTINS CANELAS *

As afecções neurológicas da infância determinadas por fatores bioquímicos atuando no período pré-natal representam campo de investigação que se amplia dia a dia, despertando interesse crescente. Muitos fatores influem no desenvolvimento do sistema nervoso e os bioquímicos são dos mais importantes. Importa frisar, contudo, que a resposta do sistema nervoso a esses agentes varia com o grau de maturação (Richter, cit. por Holt³¹).

Em decorrência do extraordinário número de entidades clínicas abrangidas pela epígrafe, caberá a este relatório tentar uma classificação das mesmas, destacando os seus principais caracteres genéricos e analisando as de maior interesse clínico. Neste ponto, várias indagações assaltam o espírito: quais os fatores bioquímicos a considerar? apenas os comandados pela genética? incluir-se-ão também os fatores exógenos (carências nutritivas, por exemplo)? os distúrbios imunológicos, com evidente substrato bioquímico, serão considerados? os problemas ligados à hiperbilirrubinemia serão abrangidos pelo tema? e os chamados fatores tóxicos não atuam geralmente sobre os mecanismos bioquímicos ou não resultam, às vezes, de distúrbios bioquímicos?

No XVIII Congresso dos Neurologistas Escandinavos (Helsinki, 1967), Hagberg²⁸, encarregado do relatório sobre "Distúrbios neurometabólicos na infância e adolescência", restringiu-o, dadas a extensão e a heterogeneidade do tema, às moléstias metabólicas primárias, geralmente determinadas geneticamente, com manifestações de disfunção cerebral. Hagberg salienta que cada moléstia específica decorrente de defeito inato do metabolismo geralmente constitui raridade, mas o número total dessas moléstias é grande e aumenta constantemente. Ou, no dizer de Dent¹⁵, "as moléstias raras estão-se tornando muito comuns".

Como muitas dessas afecções podem ser evitadas mediante medidas dietéticas, o diagnóstico precoce é importante, sendo desejável que as crianças ainda assintomáticas sejam descobertas por métodos de triagem laboratorial aplicados a todos os recém-nascidos. Infelizmente, pouco laboratórios dispõem

Relatório apresentado ao IV Congresso Brasileiro de Neurologia (Porto Alegre, RS, 5 a 9 de julho de 1970).

* Professor Adjunto na regência da Disciplina de Clínica Neurológica do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

atualmente de capacidade para triar todos os recém-nascidos com bateria de testes adequada²⁸ e, além disso, nossos conhecimentos sôbre a bioquímica de muitas dessas afecções são insuficientes. Hagberg ressalta que, mesmo no campo das doenças neurometabólicas, nenhuma série rotineira de testes e medidas exaustivas pode substituir a abordagem clínica cuidadosa segundo os critérios tradicionais. Assim, é necessário primeiramente conhecer os sintomas e sinais e, depois, associá-los para o estudo bioquímico ou histoquímico.

Conscientes da precariedade de qualquer tentativa de classificação das afecções neurológicas da infância determinadas por fatores bioquímicos, somos, entretanto, obrigados, a fim de procurar ordenar o tema, a adotar uma, que é a seguinte:

- 1 DISTÚRBIOS DO MEIO FISIOLÓGICO
 - 1.1 Oxigênio
 - 1.2 Glicose
 - 1.3 Sódio. Cálcio.

- 2 FATORES BIOQUÍMICOS EXÓGENOS
 - 2.1 Carências nutritivas
 - 2.2 Sais minerais
 - 2.3 Hormônios

- 3 FATORES BIOQUÍMICOS ENDÓGENOS
 - 3.1 Determinados geneticamente
 - 3.1.1 Variedades gênicas
 - 3.1.1.1 Lípides
 - 3.1.1.2 Mucopolissacárides
 - 3.1.1.3 Carboidratos
 - 3.1.1.4 Aminoácidos
 - 3.1.1.5 Ácido úrico
 - 3.1.1.6 Metais
 - 3.1.2 Variedades cromossômicas
 - 3.2 Distúrbios em rotas metabólicas normais.

DISTÚRBIOS DO MEIO FISIOLÓGICO

OXIGÊNIO — Apesar de ser, como a glicose, uma fonte vital de energia para o sistema nervoso, o oxigênio não dispõe de um reservatório para utilização nas emergências.

O cérebro fetal é particularmente tolerante à anoxia, não obstante seja o encéfalo o órgão mais sensível ao déficit de oxigênio⁴⁴. Himwich e col. (cit. por Minkowski e col.⁴⁴) estudaram o metabolismo cerebral de fetos humanos, examinando fragmentos de córtex frontal, núcleo caudado, núcleo dorso-

mediano e bulbo, retirados imediatamente após a morte de fetos de 20 semanas, de prematuros e de recém-nascidos de termo. Verificaram que: 1) o consumo de oxigênio das quatro regiões aumenta com a idade fetal, exceto o do bulbo, que se mantém constante; 2) por outro lado, a anoxia afeta todas as regiões, exceto o bulbo, que é pouco comprometido; 3) o córtex do feto humano é mais maduro metabôlicamente ao nascimento do que o de outras espécies.

Experimentalmente, nos estádios precoces do desenvolvimento, a anoxia pode determinar malformações encefálicas²⁶. Apenas a presença de metabolismo anaeróbico no cérebro muito imaturo o protege da anoxia. O quadro clínico desta, tão conhecido dos pediatras, caracteriza-se por agitação, convulsões, rigidez, coma e morte.

O *abôrto iminente* é definido como o sangramento uterino que ocorre antes da 28.^a semana da gravidez, não seguido por abortamento dentro de uma semana. Turnbull e Walker⁶⁰ estudaram 472 pacientes que haviam dado à luz crianças vivas ou natimortas e constituíam cerca de 60% dos casos de abôrto iminente, pois nos demais a gravidez não prosseguiu após a 28.^a semana. Comparado com a população normal, houve cerca de 3 vezes mais mortes obstétricas ou perinatais nesse grupo, sendo que, em dois terços dos casos, não houve qualquer concausa; houve o triplo de partos prematuros; muitos recém-nascidos eram malformados e freqüentemente a época da hemorragia coincidia com a tabela cronológica de desenvolvimento da anomalia; houve dois casos, bem caracterizados, de paralisia cerebral.

GLICOSE — A glicose é outra das principais fontes energéticas do encéfalo, sendo sobretudo conhecida a relação entre glicemia e ocorrência de convulsões. O metabolito essencial do encéfalo em desenvolvimento é a glicose e o oxigênio consumido destina-se quase exclusivamente à sua transformação. O teor de glicogênio do fígado, pulmões e diafragma aumenta com a idade fetal; o do coração e o do rim mantêm-se constantes da 9.^a à 20.^a semana; o do córtex cerebral diminui com a idade (Villem, cit. por Minkowski e col.⁴⁴).

A glicólise em anaerobiose é um dos fatores primordiais da vida fetal. O desdobramento da glicose em ácido láctico é, filogeneticamente, um processo mais primitivo, mais precoce e menos eficaz que o da oxidação. É necessário que cerca de 9 a 12 moléculas de glicose sejam desdobradas em ácido láctico para que se libere a mesma quantidade de energia que a proporcionada pela oxidação de uma só molécula de glicose em água e gás carbônico. Mas é a capacidade do encéfalo fetal de funcionar em anaerobiose que condiciona a integridade futura do cérebro em via de desenvolvimento⁴⁴. O bulbo, que é o setor menos vulnerável ao nascimento, contém o maior teor de ácido láctico (Himwich, cit. por Minkowski e col.⁴⁴). Este ácido, se não fôr eliminado por oxidação e excreção, não pode ser indefinidamente formado, o que explica porque, no feto e no recém-nascido, a anoxia prolongada termina por lesar o encéfalo, mas somente após um intervalo muito maior que no adulto.

May (cit. por Hagbard²⁷) verificou que as mulheres com hiperêmese durante o primeiro trimestre da gravidez têm mais filhos malformados (6%) que as demais, e concluiu que a depleção de glicogênio na mãe e no feto durante esse período interfere nos processos de oxidação e determina distúrbios na morfogênese.

SÓDIO E CÁLCIO — Hipernatremia, especialmente determinada pelo diabetes insípido, pode ocasionar retardo mental; a mesma relação tem sido descrita na hipercalcemia de várias causas (Holt³¹).

FATORES BIOQUÍMICOS EXÓGENOS

A suscetibilidade do ovo e do embrião às influências do meio é maior durante a fase de maior atividade de diferenciação, isto é, no período embrionário (2.^a à 9.^a semana). A atividade dos agentes mórbidos está sujeita a variações segundo a espécie e o indivíduo. Por outro lado, é por vezes impossível distinguir entre um defeito hereditário e uma afecção determinada por fator ambiente (Delascio¹⁴).

CARÊNCIAS NUTRITIVAS — Experimentalmente, as carências de riboflavina, ácido pantotênico, ácido fólico, ou vitamina E determinam anencefalias e exencefalias¹⁴. A falta de vitamina B₁₂ poderia provocar hidrocéfalo em animais (Giroud²⁶).

São excepcionais as fetopatias determinadas por carências alimentares. Couvreur¹¹ refere o beribéri congênito, observado no Extremo Oriente. Thiersch (cit. por Giroud²⁶) observou que a aminopterina, antagonista do ácido fólico, utilizada para provocar abortamentos, determinara, em 2 de 10 fetos não expulsos, um caso de hidrocéfalo e um de encefalomeningocele. Ulteriormente observou 6 outros casos de malformações, entre os quais um de anencéfalo.

A formação do ácido γ -aminobutírico a partir do ácido glutâmico é controlada pela coenzima piridoxina, cuja deficiência determina o aparecimento de convulsões. A síndrome de carência de piridoxina após o nascimento foi descrita em 1954; nela o teste de sobrecarga ao triptofânio é anormal (Hagberg²⁸). Por outro lado, a síndrome de piridoxina-dependência (Hunt e col.³⁴), transmitida por gene recessivo (Bray⁸), se caracteriza por convulsões repetidas ocorrendo já nos primeiros dias de vida, acentuada resistência aos anticonvulsivantes comuns e resposta imediata à vitamina B₆ intravenosa. Estas crianças não apresentam carência nutricional da vitamina, os valores plasmáticos de piridoxal-5-fosfato são normais, porém elas dependem de uma oferta supranormal de piridoxina a fim de evitar as convulsões; a prova de sobrecarga ao triptofânio é sempre normal. Em 1966 Hagberg e col.^{29, 30} descreveram uma terceira síndrome em uma série de crianças com epilepsia criptogênica e prova do triptofânio anormal, a qual é sempre normalizada mediante a suplementação de 100 a 200 mg de piridoxina diários; contudo, parece não haver carência real de vitamina B₆ nestes casos, a concentração

plasmática de piridoxal-5-fosfato é normal e o efeito terapêutico sobre a epilepsia só é verificado em poucos casos.

Sarma admite o possível efeito teratogênico da carência materna em vitamina A na produção de microcéfalo e microftalmo (Giroud ²⁶).

A deficiência nutritiva geral, além de interferir nos mecanismos de defesa do organismo, poderia ser responsabilizada pela determinação de anencéfalo (Giroud ²⁶).

SAIS MINERAIS — O déficit de iôdo materno pode condicionar cretinismo no produto conceptual. Nas regiões bocígenas da Suíça a proporção de anomalias é de 1,45%, contra 0,40% nas demais áreas (Eggenberger, cit. por Delascio ¹⁴).

Hurley e Svenerton (cit. por Delascio ¹⁴) produziram, em ratas prenhes submetidas a dieta carente em zinco, vários tipos de malformações.

HORMÔNIOS — O *diabetes mellitus* materno pode determinar malformações do sistema nervoso do produto conceptual (Giroud ²⁶). As lesões dos recém-nascidos se classificam, segundo Hagbard ²⁷, em três tipos principais: malformação cerebral, hemorragia cerebral e kernicterus. Na série de 559 crianças geradas por mães diabéticas, 33 (6%) eram gravemente malformadas, sendo que as anomalias encefálicas (acrania, hidrocéfalo, meningocele e monstros), representaram 25% do total. É possível que desordens do balanço de carboidratos materno, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez, possuam efeito teratogênico. Por outro lado, como a insulina também possui tal efeito, uma superdosagem nesse período da prenhez poderia lesar o feto, devendo-se ainda salientar o possível agravamento determinado pela hipoglicemia. A hemorragia cerebral em filhos de diabéticos resulta de prematuridade, hiper maturidade e/ou parto demorado ou traumático.

Hiperbilirrubinemia é mais freqüente em filhos de mães diabéticas, mesmo em nascidos a termo, e estaria relacionada à imaturidade funcional do fígado, ao aumento da eritropoese e/ou à isoimunização ABO, que poderia ter origem na prematura degeneração da placenta. Dentre 51 recém-nascidos vivos de mães diabéticas, Hagbard ²⁷ observou níveis de bilirrubina superiores a 15 mg/100 ml em 43% dos casos e maiores que 20 mg em 27%; 7 daquelas crianças receberam uma ou mais exanguetrasfusões.

Segundo Job ³⁸, a freqüência e a gravidade dos distúrbios encefálicos em crianças com *insuficiência tireóidea* congênita bastam para mostrar que um dos fatores determinantes da maturação dos centros nervosos é a secreção dessa glândula. Contudo, as relações entre afecções neurológicas infantis e distireoses fetais ou maternas ainda não estão bem esclarecidas. As lesões encefálicas de origem distireóidea costumam manifestar-se após algumas semanas por uma redução das atividades motoras; somente depois do terceiro mês a apatia, a inércia e o retardo do desenvolvimento neuropsicomotor se tornam evidentes. O comprometimento cerebral é essencialmente de ordem bioquímica, desde que os hormônios tireóideos regulam a atividade de várias enzimas celulares (Jost, cit. por Job ³⁸).

Bray⁸ classifica o hipotireoidismo congênito em três formas: 1) cretinismo atireóxico esporádico, provavelmente determinado por uma anomalia congênita; 2) cretinismo locígeno familiar, com quatro variantes e relacionado a um defeito congênito do metabolismo; 3) cretinismo endêmico, por déficit dietético de iodo. Job³⁸ não acredita, porém, que os distúrbios da função tireóidea da mãe possam perturbar o desenvolvimento do sistema nervoso fetal.

Do ponto de vista experimental, os resultados são pouco demonstrativos, particularmente porque os animais utilizados são roedores, com sistema nervoso pouco desenvolvido, e se baseiam na pesquisa de alterações histológicas do encéfalo, que são geralmente incaracterísticas e inconstantes. É possível que futuras experiências com macacos forneçam indicações mais precisas e, especialmente, que a pesquisa de alterações enzimáticas, e não apenas morfológicas, esclareça o problema (Job³⁸).

FATORES BIOQUÍMICOS ENDÓGENOS

GENÉTICAMENTE DETERMINADOS

Variedades gênicas — Embora as manifestações clínicas difiram amplamente entre os chamados “defeitos inatos do metabolismo”, certos postulados comuns a todos podem ser estabelecidos (Crome¹², Hagberg²⁸, Holt³¹):

1) As afecções são bastante raras. 2) O quadro clínico é geralmente do tipo “tudo ou nada”, não se observando graduação dos efeitos clínicos, como se observa nas alterações do meio fisiológico. 3) Em grande parte dessas moléstias *mais de um órgão é comprometido*; por isso, a investigação clínica não deve limitar-se ao sistema nervoso, mas incluir todo o organismo. Constituem importantes exemplos de acometimento sistêmico a disfunção hepática e/ou renal e as anormalidades hematológicas. 4) A alteração bioquímica é permanente e está presente antes da instalação do quadro clínico, de modo que, em muitos casos, é possível o diagnóstico pré-clínico. 5) Já existem condições para detectar os familiares heterozigotos mediante análises bioquímicas, o que é de suma importância seja quanto à eventual prevenção da moléstia, seja em relação ao aconselhamento genético. 6) Geralmente a evolução é progressiva. Em muitos casos o período de deterioração é relativamente curto e limita-se à infância enquanto, em outros, o lento sofrimento do sistema nervoso pode ser parcialmente mascarado pelo contemporâneo desenvolvimento natural. De regra, a evolução se torna tanto mais lenta quanto mais tardio o início da moléstia. 7) Em algumas dessas doenças os efeitos clínicos podem ser reversíveis, como demonstra a resposta ao tratamento da fenilcetonúria e da degeneração hepatolenticular, por exemplo. 8) O diagnóstico é facilitado pelo fato de que diversas condições apresentam quadro clínico e época de instalação relativamente constantes. 9) A manifestação predominante é o retardo mental. O sistema nervoso seria propenso a reagir aos distúrbios bioquímicos por meio de alterações que determinariam, como principal efeito, a disfunção psíquica. 10) Frequentes são as convulsões que, geralmente, se associam ao retardo mental e/ou diferentes manifestações neurológicas. 11) A ataxia cerebelar é também manifestação comum e pode dominar o quadro clínico, como se verifica na abetalipoproteinemia, na doença de Hartnup e na leucodistrofia metacromática. 12) A unidade de estrutura e função é muito mais evidente no sistema nervoso que em outros tecidos, e o cérebro não permanece morfológicamente normal se sua atividade meta-

bólica fôr gravemente comprometida. 12) Com exceção de algumas entidades (fenilcetonúria, galactosemia), o patologista ainda não está em condições de expressar uma opinião quanto à *reversibilidade de alterações estruturais incipientes*, porquanto seu material de estudo provém quase exclusivamente de casos avançados ou fatais. 13) Nesses casos as *alterações estruturais são quase sempre inespecíficas*: o mesmo tipo de patologia, seja lipidose, atrofia sistêmica ou leucodistrofia, por exemplo, pode resultar de diferentes falhas em rotas bioquímicas. Cada um dos processos anátomo-patológicos poderia ser considerado como uma "via normal comum", que pode ser atingida por várias causas metabólicas convergentes. Não se nega, porém, a existência de certos traços morfológicos próprios a determinadas moléstias; assim, no gargulismo, a par da lipidose neuronal comum, há um acúmulo mais específico de mucopolissacárides nas meninges e tecidos conectivos somáticos.

Holt³¹ aponta três maneiras para se conseguir o *diagnóstico bioquímico*: 1) demonstração de quantidades excessivas de metabolitos proximalmente ao bloqueio enzimático, que transparecem na urina, sangue ou líquido cefalorraqueano — tal é o caso da fenilcetonúria; 2) demonstração de uma deficiência de metabolitos normalmente presentes distalmente ao bloqueio enzimático — assim se explica a hipoglicemia na doença por acúmulo de glicogênio; 3) demonstração da ausência da própria enzima, o que se verifica, por exemplo, na galactosemia.

As finalidades do *diagnóstico pré-clínico*, em fase assintomática, são as seguintes: a) orientar os pais quanto ao prognóstico da doença e quanto a futuros filhos antes que transcorra um tempo muito longo; b) possibilitar a instituição precoce de tratamento; c) estabelecer se a doença está presente em certos grupos de indivíduos, especialmente nos irmãos da criança afetada, em crianças com quadros clínicos sugestivos, e em crianças adotivas. Entretanto, uma triagem completa de crianças assintomáticas tem duvidoso valor porque as moléstias são raras, porque muitos resultados negativos podem ser registrados e erros frequentemente ocorrem. Holt³² assinala que se deve decidir que criança testar, quando testá-la, como testá-la e que afecções testar.

A *classificação* das afecções neurológicas da infância determinadas por fatores bioquímicos de origem genética constitui sempre uma tentativa provisória, em virtude do extraordinário incremento da neuroquímica, cujos progressos têm levado a profundas transformações de conceitos etiopatogênicos. Atualmente, o diagnóstico dessas moléstias é fundamentalmente laboratorial e acessoriamente clínico, violando um dos mais arraigados dogmas da Neurologia. Cita-se, como exemplos, a abetalipoproteinemia e a heredopatía atáxica polineurítiforme, cujas semelhanças clínicas são marcantes, mas que diferem profundamente do ponto de vista bioquímico. Mesmo este critério, aparentemente tão rigoroso, não basta para dirimir todas as dúvidas, pois formas de transição existem, em que o quadro clínico e o defeito bioquímico quase se equivalem. Tal é o caso da gangliosidose generalizada de Landing e do gargulismo: ambas se caracterizam por sinais neurológicos, esqueléticos e outras manifestações clínicas estreitamente aparentadas, e, do ponto de vista bioquímico, por acúmulo neuronal de gangliosidos e visceral de mucopolissacárides^{51, 59}.

Esta interessante questão foi recentemente discutida por Suzuki e col.⁵⁷ O acúmulo de dois compostos diversos (gangliosidos GM₁ e ceratossulfatos) na gangliosidose generalizada não invalidaria a teoria de falha de um gene e uma enzima. Poderia haver deficiência de uma enzima com ampla especificidade atuando sobre ambas as substâncias, que se depositariam em órgãos diversos, ou então duas enzimas diferentes atuando sobre cada composto poderiam ter em comum uma cadeia polipeptídica governada por um só gene. Contudo, Suzuki e col.⁵⁷ ainda não descartam a possibilidade de que o acúmulo visceral de ceratossulfato na gangliosidose generalizada seja um fenômeno secundário e não manifestação primária do defeito metabólico.

Suzuki e col.⁵⁷ assinalam, porém, a semelhança de estrutura molecular entre os ceratossulfatos e os gangliosidos GM₁; como a fração galactose de ambos apresenta

uma configuração β , a enzima que romperia essas ligações deveria ser a galactosidase β . A evidenciação da ausência dessa enzima em casos de gangliosidose generalizada, feita por Sacrez e col.⁴⁹, Seringe e col.⁵⁴ e Okada e O'Brien⁴⁶, parece ter comprovado essa teoria. Por outro lado, a demonstração da deficiência da mesma enzima na moléstia de Hurler (MacBrinn e col.⁴²) veio ratificar a quase identidade nosológica entre a moléstia de Landing e o gargulismo.

Ainda a este propósito, cabe referir que o depósito de gangliosidos GM₂ no fígado e baço em casos de moléstia de Tay-Sachs (Eeg-Ologsson e col.⁵⁷, Suzuki e col.⁶⁷), demonstra que também a idiotia amaurotica infantil constitui uma gangliosidose generalizada (Schneck e col.⁵¹).

Lípides — As neurolipidoses podem ser assim classificadas:

1. *Tesaurismoses lípidicas*
 - 1.1 Gangliosidoses
 - 1.1.1 Comprovadas
 - 1.1.1.1 GM₁ — Gangliosidose generalizada (Landing)
 - 1.1.1.2 GM₂ — Idiotia amaurotica infantil (Tay-Sachs)
 - 1.1.2 Prováveis
 - 1.1.2.1 Idiotia amaurotica infantil tardia (Bielschowsky)
 - 1.1.2.2 Idiotia amaurotica juvenil (Batten-Mayou, Spielmeyer-Vogt)
 - 1.1.2.3 Idiotia amaurotica do adulto (Kufs)
 - 1.2 Esfingomielinoses (Niemann-Pick)
 - 1.3 Glicocerebrosidoses (Gaucher)
 - 1.4 Sulfatidoses (leucodistrofia metacromática, de Scholz)
 - 1.5 Cerebrosidoses (Krabbe)
2. *Distúrbios generalizados do metabolismo lipídico*
 - 2.1 Alipoproteinoses
 - 2.1.1 Analfalipoproteinemia
 - 2.1.2 Abetalipoproteinemia (Bassen e Kornzweig)
 - 2.2 Ácido fitânico (Refsum)
 - 2.3 Triexosidoceramidos (Fabry)

Seria fastidioso entrar em minúcias sobre os quadros clínicos dessas moléstias, certamente já de sobejo conhecidos. É, entretanto, necessário frisar a frequência com que a retina é comprometida nesse grupo de moléstias, podendo a mancha vermelho-cereja ser encontrada também na gangliosidose generalizada (20% dos casos⁵¹), na moléstia de Niemann-Pick (50% dos casos²³) e na leucodistrofia metacromática (raramente¹⁰). Nelas predomina o comprometimento encefálico, embora nesta última, nas alipoproteinemias^{19, 20} e nas moléstias de Refsum^{16, 55} e de Fabry³⁹ ocorra importante acometimento de nervos periféricos.

Em algumas das lipidoses os exames paraclínicos podem contribuir decisivamente no esclarecimento diagnóstico (Tabela 1).

Exames paraclínicos	TS	B	IAJ	GG	NP	MG	LM	MK	MR	A α	A β	MF
<i>Hematológico</i>												
Linfócitos vacuolizados	.	+	+	+	+
Granulações de Alder-Reilly	.	.	.	+
Acantocitose	+	.
<i>Sangue</i>												
Lípides das hemácias	D
Colesterol	A	D	D	.
Triglicéridas	A
Fosfatase ácida	A
TGO	A	.	.	.	A
Frutose-1-fosfato aldolase	o
Ácido fitânico	A	.	.	.
Lipoproteínas α	D	.	.
Lipoproteínas β	o	.
Lipoproteínas D < 1063	D	.
Lipoproteínas D > 1063	o	.	.
<i>Líquido cefalorraqueano</i>												
Dissociação proteinocitológica	+	+	+	.	.	+
Ácido fitânico	A	.	.	.
TGO	A
<i>Urina</i>												
Mucopolissacarídes	.	.	.	A*
Lípides birrefringentes	+	+
Proteinúria, hematuria	+
Ácido fitânico	A	.	.	.
Sulfatidos	A
<i>Fezes</i>												
Esteatorréia	+	.
<i>Heterozigotos</i>												
Frutose-1-fosfato aldolase	o
Ácido fitânico	A	.	.	.
Ariilsulfatase	o/D
Acantocitose	+	.
Lipoproteínas D < 1063	D	.

Tabela 1 — Neurolipídeos: diagnóstico laboratorial. * Um caso de Attal e col.¹; A = aumento; D = diminuição; o = ausente; + = presente; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TS = Tay-Sachs; B = Bielschowsky; IAJ = idiotia amaurotica juvenil; GG = gangliosidose generalizada; NP = Niemann-Pick; MG = moléstia de Gaucher; LM = leucodistrofia metacromática; MK = moléstia de Krabbe; MR = moléstia de Refsum; A α = analfalipoproteinemia; A β = abetalipoproteinemia; MF = moléstia de Fabry.

As gangliosidoses primárias compreendem apenas a moléstia de Tay-Sachs e a de Landing. Contudo, alterações quantitativas e/ou qualitativas dos gangliosídeos têm sido observadas em outras neuropatias dismetabólicas e até na panencefalite esclerosante subaguda (Schneck e col.⁵¹). Por outro lado, enquanto na forma de Tay-Sachs o distúrbio bioquímico já é bem conhecido, nas demais formas de idiotia amaurotótica ainda persistem dúvidas, parecendo, porém, haver sempre acúmulo neuronal de gangliosídeos⁴¹.

Quanto ao tipo de lípide cujo metabolismo se encontra alterado: na moléstia de Tay-Sachs é o gangliosídeo GM₂ (Schneck e col.⁵¹); na moléstia de Landing, o GM₁ (Suzuki e col.⁵⁷); na de Niemann-Pick, a esfingomiéline e o colesterol (Fredrickson²³); na de Gaucher, os glicocerebrosídeos (Fredrickson²²); na leucodistrofia metacromática, os sulfatídeos (Austin e col.²); na moléstia de Krabbe, os cerebrosídeos, com deficiência dos sulfatídeos e inversão do quociente entre ambos (Cumings¹³); na moléstia de Refsum, o ácido fitânico (Dumas¹⁶); na moléstia de Fabry, um glicolípide neutro, constituído principalmente por um triexosídiceramídeo (Kocen e Thomas³⁹). Por outro lado, nas moléstias de Bassen-Kornzweig e de Tangier há *deficiência*, respectivamente, de lipoproteínas α e β e de lipoproteínas de baixa e de alta densidade¹⁹.

No estado atual (1970) dos conhecimentos são as seguintes as enzimas provavelmente implicadas: na moléstia de Tay-Sachs, a galactosiltransferase (Cumings¹³); na de Landing, a galactosidase β (Okada e O'Brien⁴⁶); na de Niemann-Pick, a esfingomiélinase (Brady⁵); na de Gaucher, a glicocerebrosídeo-hidrolase (Brady e col.⁷); na leucodistrofia metacromática, a aril-sulfatase (Austin e col.², Mehl e Jatzkewitz⁴³); na moléstia de Fabry, a ceramido-triexosídicase (Brady e col.⁶).

A herança nas neuropilidoses é geralmente do tipo autossômico recessivo, exceto na moléstia de Fabry, em que é recessiva ligada ao sexo.

Não se dispõe de terapêutica específica para qualquer dessas afecções. Excetua-se a moléstia de Refsum, onde têm sido utilizadas dietas sem clorofila, com resultados controvertidos (Cumings¹³, Dumas¹⁶).

Mucopolissacárides — A gangliosidose generalizada (GM₁), como vimos, estabelece uma ponte entre as lipidoses e as mucopolissacarídeos. Entre estas incluem-se o gargulismo e suas variantes (Tabela 2).

No gargulismo, segundo vários autores, o acúmulo neuronal de gangliosídeos (GM₁, GM₂, GM₃) seria secundário e a ligação entre eles e os mucopolissacárides seria feita pela hexosamina (Ionasescu³⁵). Na moléstia de Hurler o defeito enzimático primário parece ser a deficiência da galactosidase β (MacBrinn e col.⁴²).

Os heterozigotos apresentam aumento da excreção urinária de mucopolissacárides (Teller e col., cit. por Ionasescu³⁵).

Carboidratos — Nas numerosas formas de *glicogenose* são essencialmente acometidos os músculos esqueléticos e cardíaco (Bray⁸). No tipo 2 de Cori (doença de Pompe), entretanto, o glicogênio é encontrado em grandes quan-

Caracteres clínico-laboratoriais	Hurler	Hunter	Sanfilippo	Morquio	Scheie	Maroteaux
<i>Manifestações clínicas</i>						
Dismorfia craniofacial	+	+	o/+	+	o/+	+
Lesões ósseas	++	+	+	++	+	+
Opacidade da córnea	+	o	o	+	+	+
Hepatosplenomegalia	+	++	+	o	o/+	+
Hérnias	+	+	o	o	+	o
Cardiopatia	o/+	+	o	o	+	o
Surdez	o/+	+	+	+	+	+
Degradação mental	++	+	++	o	o/+	o
<i>Herança</i>						
Autossômica recessiva	+	.	+	+	+	+
Ligada ao sexo	.	+
<i>Hematologia</i>						
Células de Alder-Reilly	+	+	o	o	o	+
Células de Gasser	+	+	+	o	?	o
Células de Buhot	+	+	+	o	o	o
<i>Mucopolissacárides</i>						
Sulfato de condroitina B	+	+	o	o	+	+
Sulfato de ceratina	o	o	o	+	o	o
Sulfato de heparitina	+	+	+	o	+	o

Tabela 2 — Gargulismo e suas variantes (apud Rosenberg ⁴⁹): o = ausente; + = presente; o/+ = inconstante.

tidades nos neurônios da medula e do encéfalo. Nas formas hepáticas de glicogenose, especialmente no tipo 1 (doença de Von Gierke), o sistema nervoso pode ser indiretamente lesado pelas crises de hipoglicemia e acidose. A doença de McArdle (tipo 5) se caracteriza por crises de mialgia e fraqueza muscular provocadas pelo exercício. Contudo, aquela em que o sistema nervoso é mais afetado é o tipo 8, descrito em 1966 por Hug e col.³³, e que se caracteriza por espasticidade, ataxia e retardo mental.

As *hipoglicemias idiopáticas* formam um grupo nosológico complexo, no qual vários tipos foram individualizados, entre os quais a hipoglicemia sensível à leucina (Cochrane e Payne) e as hipoglicemias tipo McQuarrie, com hipersensibilidade à insulina (Lamy e col.⁴⁰). Embora a melhora espontânea seja freqüente, muitas crianças vêm a apresentar lesões cerebrais irreversíveis, responsáveis por debilidade mental, convulsões rebeldes, desordens da conduta e mesmo sinais neurológicos focais (Bray⁸).

A *intolerância hereditária à frutose* é semelhante à *galactosemia*, embora as anomalias bioquímicas sejam inteiramente diversas (Wilson⁶²): na primeira falta a 1-fosfofruto-aldolase e, na segunda, a galactose-1-fosfato-uridiltransferase. Nestas afecções a galactose e a galactose-1-fosfato acumulam-se nos tecidos e líquidos orgânicos, exercendo um efeito tóxico sobre o encéfalo (Bickel⁴), que só é reconhecido após terem decorrido várias semanas; por isso o tratamento precoce é tão importante quanto na fenilcetonúria. Hagberg²⁸ chama a atenção para a importância da hipoglicemia e das convulsões.

Na *epilepsia mioclônica progressiva, forma de Lafora*, verifica-se a presença de corpúsculos intracelulares, não só nos neurônios, como nas vísceras e músculos. A exata natureza bioquímica dessas inclusões ainda não está inteiramente esclarecida (Janeway e col.³⁶). Os estudos mais recentes tendem a considerá-las constituídas por polímeros de glicose; as pequenas quantidades de proteínas, ou de mucoproteínas ou mucopolissacárides, que nelas existem, poderiam representar constituintes secundários (Sakai e col.⁵⁰, Yokoi e col.⁶⁵).

Uma rara afecção atualmente incluída neste grupo é a *encefalomielite necrosante infantil*^{12, 13, 62}, descrita por Leigh em 1951 e caracterizada clínica e anátomo-patologicamente por um quadro semelhante ao da encefalopatia de Wernicke (Crome¹²). Do ponto de vista bioquímico haveria, segundo alguns, uma deficiência de tiamina, com alteração do metabolismo dos piruvatos (Cumings¹³).

O metabolismo dos hidratos de carbônio foi também estudado na *moléstia de Friedreich*, tendo sido assinalada a elevada freqüência de curvas glicêmicas do tipo diabético (Cumings¹³), bem como a existência de alterações enzimáticas no tecido cerebral levando de uma rota glicolítica a uma via oxidativa direta no metabolismo dos carboidratos (Robinson⁴⁷).

Aminoácidos — Os distúrbios do metabolismo dos aminoácidos se enquadram estritamente no conceito de “erros inatos do metabolismo”, introduzido por Garrod²⁵ em 1908: todos envolvem uma deficiência geneticamente determinada em uma enzima ou em um mediador protéico necessário ao transporte de certos aminoácidos para dentro ou fora das células (como na moléstia de Hartnup)¹⁸. Todas as enzimas são proteínas e são codificadas por cadeias de ácido desoxirribonucléico que constituem os genes. Uma alteração em um desses genes — mutação — poderá ou evitar a formação do polipeptídeo em causa ou produzir uma proteína destituída de propriedades catalíticas, isto é, uma variante inativa da enzima (Woolf⁶³).

Há 9 aminoácidos essenciais ao organismo humano que devem ser fornecidos pela alimentação; outros 12 ocorrem em proteínas do organismo e têm origem endógena; outros, ainda, são biossintetizados e funcionam como metabolitos intermediários. Cada um destes aminoácidos não essenciais é normalmente catabolizado por uma série de reações catalisadas por enzimas específicas. A falta de uma enzima acarretará o acúmulo de seu substrato. Nesses casos a restrição dietética será inútil, pois o organismo sintetiza rapidamente o aminoácido.

As aminoacidúrias primárias são divididas em dois grupos^{8, 18}: nas aminoacidúrias por transbordamento, um defeito enzimático determina o acúmulo de um ou mais aminoácidos nos tecidos e no sangue, resultando aminoacidúria por aumento da filtração glomerular, ao passo que nas aminoacidúrias de transporte há defeito na absorção intestinal, ou na reabsorção tubular, ou na transposição das membranas celulares, de um ou mais aminoácidos, cuja concentração sanguínea é normal ou baixa.

Distúrbios primários de aminoácidos essenciais — Dentre as afecções descritas, foram verificadas manifestações neurológicas na fenilcetonúria, doença da urina com odor de xarope de bordo, hipervalinemia, homocistinúria, triptofanemia, hiperlisinemia, intolerância congênita à lisina.

Distúrbios primários de aminoácidos não essenciais — Há comprometimento do sistema nervoso na tirosinose, cistationinúria, hiperglicinemia, acidúria argininossuccínica, citrulinemia, ornitinemia, histidinemia, carnosinúria, hiperbetaalaninemia, hiperprolinemia. Os tipos de defeitos metabólicos e os órgãos em que foram demonstrados constam da tabela 4.

Aminoacidúrias de transporte — Há manifestações neurológicas na doença de Hartnup, na síndrome de disabsorção de metionina, na prolinúria.

Woolf⁶⁴ considera as seguintes manifestações neurológicas sugestivas de alteração congênita do metabolismo dos aminoácidos: retardo mental, convulsões, ataxia e desordens da fala.

Hiperuricemia — Descrita em 1959 por Catel e Schmidt (cit. por Wilson⁶²), a hiperuricemia constitui estranha entidade clínica caracterizada por uma síndrome extrapiramidal (geralmente coreatetose), retardo mental e automutilação. Os valores sanguíneos do ácido úrico geralmente são supe-

Moléstia	Defeito enzimático (órgão) (Efron e Ampola ¹⁸)	Anormalidade em heterozigotos (Hsia e col. ³²)
Fenilcetonúria	Hidroxilase da fenilalanina (fígado)	—
Urina com odor de xarope de bórdo	Descarboxilase dos cetoácidos de cadeia ramificada (leucócitos)	Redução do quociente leucina/ácido isovalérico
Hipervalinemia	Transaminase da valina (leucócitos)	—
Homocistinúria	Sintetase da cistationina (fígado)	Diminuição da sintetase da cistationina
Intolerância congênita à lisina	Desidrogenase da lisina (fígado)	—
Tirosinose	Oxidase do ácido para-hidroxifenilpirúvico (fígado)	—
Cistationinúria	Cistationinase (fígado)	Aumento da cistationina urinária
Acidúria argininossuccínica	Argininossuccinase (fígado, eritrócitos)	Redução da argininossuccinase
Citrulinemia	Sintetase do ácido argininossuccínico (fígado)	—
Histidinemia	Histidase (pele)	Redução da histidase
Hiperprolinemia	Oxidase da prolina (fígado)	—

Tabela 3 — Aminoacidúrias primárias: defeitos bioquímicos.

riores a 10 mg/100 ml. O defeito bioquímico consiste na ausência de fosforibosiltransferase da hipoxantina e guanina (Seegmiller e col. ⁵³). A afecção é transmitida por gene ligado ao sexo.

Metals — A *degeneração hepatolenticular* é, sem dúvida, uma das afecções neurológicas de etiopatogenia melhor conhecida ⁹. A alteração do metabolismo do cobre é a desordem bioquímica fundamental, e a enzima não sintetizada é a cobre-oxidase, a ceruloplasmina. No soro sanguíneo nota-se ausência desta enzima, redução dos valores do cobre total e elevação dos do cobre livre, não-ceruloplasmínico. Na urina observa-se elevação da concentração de cobre e de aminoácidos. A dosagem de cobre no fígado revela valores superiores a 30 mg/100 g, pêsô sêco (Cumings ¹³).

A *hemocromatose idiopática* é extremamente rara na infância. Entretanto, Finch e Finch ²⁰, fazendo a determinação dos valores de ferro plasmático em 23 crianças descendentes de pacientes com hemocromatose, verificaram níveis elevados (superiores a 150 µg/100 ml) em 2. As manifestações

neurológicas geralmente assumem o caráter de polineuropatia periférica, mesmo que não haja coexistência de diabetes; sinais de comprometimento do sistema nervoso central são raros e provavelmente não possuem nexos etiológico com a hemocromatose.

Variedades cromossômicas — Das anomalias numéricas ressalta a trissomia 21 do mongolismo. Dentre as anomalias dos cromossomos sexuais o comprometimento do sistema nervoso é mais grave e mais freqüente na síndrome de Klinefelter e na triploidia X (Turpin e Lejeune⁶¹).

No mongolismo, Jerome e col.³⁷ observaram um distúrbio do metabolismo do triptofânio, não existindo, porém, como na fenilcetonúria, bloqueio da transformação do ácido 5-hidroxiindolacético.

Stern⁵⁶ salienta que não há razão para esperar que as alterações bioquímicas no mongolismo se assemelhem às causadas por modificações mutacionais puntiformes, sendo mais provável que haja maior variabilidade dos parâmetros metabólicos. O autor afirma que ainda estamos longe de compreender como a trissomia afeta o metabolismo e como esses distúrbios metabólicos afetam o psiquismo.

DISTÚRBIOS EM ROTAS METABÓLICAS NORMAIS

Trata-se de alterações bioquímicas conseqüentes à insuficiência hepática e/ou renal, sobressaindo entre elas a encefalopatia portossistêmica. As disordens bioquímicas são numerosas e complexas, não cabendo no âmbito deste relatório.

C O N C L U S Ã O

Ainda são oportunas as palavras de Holt³¹, ao tratar dos aspectos bioquímicos da Neurologia Infantil: "O rápido progresso dos últimos anos criou uma situação em que é fácil o clínico atemorizar-se e então mandar realizar testes bioquímicos na esperança de que uma destas condições seja encontrada. Devemos conhecer as limitações dos testes bioquímicos, que são mais fáceis de requisitar do que de realizar. Eles são dispendiosos e demorados e geralmente só demonstram o estado de uma substância em determinado momento. É preciso estar certo de que os testes bioquímicos foram selecionados cuidadosamente, realizados no momento adequado e de maneira correta e, para tanto, o clínico e o bioquímico devem entrosar-se estreitamente em todas as ocasiões".

R E F E R Ê N C I A S

1. ATTAL, C.; FARKAS-BARGETON, E.; EDGAR, G. W. F.; PHAN-HUU-TRUN, G. F. & MOZZICONACCI, P. — Idiotie amaurotique infantile familiale avec surcharge viscérale. *Ann. Pédiat.* 14:457, 1967.
2. AUSTIN, J. H.; ARMSTRONG, D. & SHEARER, L. — Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. The nature and significance of low sulfatase

- activity: a controlled study of brain and kidney in four patients with metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 13:593, 1965.
3. BACHAWAT, B. K.; AUSTIN, J. & ARMSTRONG, D. — A cerebroside sulphotransferase deficiency in a human disorder of myelin. *Biochem. J.* 104:15, 1967.
 4. BICKEL, H. — The prevention of cerebral lesions due to enzymopathies. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:63, 1963.
 5. BRADY, R. O. — Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin. Chem.* 13:565, 1967.
 6. BRADY, R. O.; KANFER, J. N. & SHAPIRO, D. — Metabolism of glucocerebrosides: Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 18:221, 1965.
 7. BRADY, R. O.; GAL, A. E.; BRADLEY, R. M.; MARTENSSON, E.; WARSHAW, A. L. & LASTER, L. — Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 276:1163, 1967.
 8. BRAY, P. F. — *Neurology in Pediatrics*. Year-Book Publ., Chicago, 1969.
 9. CANELAS, H. M.; DE JORGE, F. B.; ESCALANTE, O. D. & ROCHA-QUINTAO, E. C. — Hepatolenticular degeneration: clinical and biochemical study of three cases. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 21:229, 1963.
 10. CANELAS, H. M.; ESCALANTE, O. D.; IRIYA, K. & DE JORGE, F. B. — Leucodistrofia metacromática: estudo clínico e laboratorial de cinco casos na mesma família. *Rev. paul. Med.* 63:355, 1963.
 11. COUVREUR, J. — Foetopathies. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:105, 1963.
 12. CROME, L. — Neuropathological changes in diseases caused by inborn errors of metabolism. *In* Holt, K. S. & Milner, J.: *Neurometabolic Disorders in Childhood*. Livingstone, Edinburgh, 1964.
 13. CUMINGS, J. N. — Genetically determined neurological diseases of children. *In* Cumings, J. N. & Kremer, M.: *Biochemical Aspects of Neurological Disorders*, III Series. Blackwell, Oxford, 1968.
 14. DELASCIO, D. — Fatores etiológicos das ovopatias. *Ginec. Obstet. (São Paulo)* 3:59, 1969.
 15. DENT, C. E. — Concluding remarks. *In* Holt, K. S. & Milner, J.: *Neurometabolic Disorders in Childhood*. Livingstone, Edinburgh, 1964.
 16. DUMAS, J. R. — La maladie de Refsum. *Presse méd.* 77:2085, 1969.
 17. EEG-OLOFSSON, O.; KRISTENSSON, K.; SOURANDER, P. & SVENNERHOLM, L. — Tay-Sachs disease: a generalized metabolic disorder. *Acta. paediat. scand.* 55:546, 1966.
 18. EFRON, M. L. & AMPOLA, M. G. — The aminoacidurias. *Pediat. Clins N. Am.* 14:881, 1967.
 19. FARQUHAR, J. W. & WAYS, P. — Abetalipoproteinemia. *In* Stanbury, J. B.; Wyngarden, J. B. & Fredrickson, D. S.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, ed. 2, 1966.
 20. FINCH, S. C. & FINCH, C. A. — Idiopathic hemochromatosis: an iron storage disease. *Medicine (Baltimore)* 34:381, 1955.
 21. FREDRICKSON, D. S. — Familial high-density lipoprotein deficiency: Tangier disease. *In* Stanbury, J. B.; Wyngarden, J. B. & Fredrickson, D. S.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, ed. 2, 1966.
 22. FREDRICKSON, D. S. — Cerebroside lipidosis: Gaucher's disease. *In* Stanbury, J. B.; Wyngarden, J. B. & Fredrickson, D. S.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, ed. 2, 1966.
 23. FREDRICKSON, D. S. — Sphingomyelin lipidosis: Niemann-Pick disease. *In* Stanbury, J. B.; Wyngarden, J. B. & Fredrickson, D. S.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, ed. 2, 1966.
 24. FREDRICKSON, D. S. & TRAMS, E. G. — Ganglioside lipidosis: Tay-Sachs disease. *In* Stanbury, J. B.; Wyngarden, J. B. & Fredrickson, D. S.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, ed. 2, 1966.

25. GARROD, A. E. — Inborn errors of metabolism. *Lancet* ii:1, 1908.
26. GIROUD, A. — Prévention des embryopathies. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:77, 1963.
27. HAGBARD, L. — Diabetes and prediabetes. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:221, 1963.
28. HAGBERG, B. — Neurometabolic disorders in infancy, childhood and adolescence. *Acta neurol. scand., Supl.* 31:13, 1967.
29. HAGBERG, B.; HAMFELT, A. & HANSSON, O. — Tryptophan load tests and pyridoxal-5-phosphate levels in epileptic children: non-progressive brain damage and degenerative brain disorders. *Acta paediat. scand.* 55:363, 1966.
30. HAGBERG, B.; HAMFELT, A. & HANSSON, O. — Tryptophan load tests and pyridoxal-5-phosphate levels in epileptic children: cryptogenic epilepsy. *Acta paediat. scand.* 55:371, 1966.
31. HOLT, K. S. — The biochemical aspects of child neurology. *In* Holt, K. S. & Milner, J.: *Neurometabolic Disorders in Childhood*. Livingstone, Edinburgh, 1964.
32. HSIA, D. Y.; BERMAN, J. L.; JUSTICE, P.; NADLER, H. L. & O'FLYNN, M. E. — Metabolic disorders associated with mental retardation. *Pediat. Clins N. Am.* 15:839, 1968.
33. HUG, G.; GARANCIS, J. C.; SCHUBERT, W. K. & KAPLAN, S. — Glycogen storage disease, type II, III, VIII, and X. *Am. J. Dis. Child.* 111:457, 1966.
34. HUNT Jr., A. D.; STOKES Jr., J.; McCROXY, W. W. & STROUD, H. H. — Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 13:140, 1954.
35. IONASESCU, V. — Tulburari Metabolice in Boli Neuro-psihice. Edit. Academiei Republicii Socialiste Romania, Bucarest, 1967.
36. JANEWAY, R.; RAVENS, J. R.; PEARCE, L. A.; ODOR, D. L. & SUZUKI, K. — Progressive myoclonus epilepsy with Lafora inclusion bodies: clinical, genetic, histopathologic and biochemical aspects. *Archs. Neurol. (Chicago)* 16:565, 1967.
37. JEROME, H.; LEJEUNE, J. & TURPIN, R. — Étude de l'excrétion urinaire de certains métabolites du tryptophane chez des enfants mongoliens. *C. r. Acad. Sci.* 251:474, 1960.
38. JOB, J. C. — Atteintes cérébrales et troubles thyroïdiens anté- et périnataux. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:231, 1963.
39. KOCEN, P. S. & THOMAS, P. K. — Peripheral nerve involvement in Fabry's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)* 22:81, 1970.
40. LAMY, M.; FREZAL, J. & REY, J. — Les encéphalopathies génétiques. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:45, 1963.
41. LEVY, J. A.; CANELAS, H. M.; JULIAO, O. F.; MANISSADJIAN, A.; PILEGGI, F. L.; MATTOSINHO-FRANÇA, L. C.; TENUTO, R. A. & DE JORGE, F. B. — Idiotia amaurotica: estudo clínico, bioquímico e histopatológico de quatro casos. *Rev. paul. Med.* 67:171, 1965.
42. MacBRINN, M.; OKADA, S.; WOOLLACOTT, M.; PATEL, V.; HO, M. W.; TAPPEL, A. L. & O'BRIEN, J. S. — Beta-galactosidase deficiency in the Hurler syndrome. *N. Engl. J. Med.* 281:338, 1969.
43. MEHL, E. & JATZKEWITZ, J. — Evidence for the genetic block in metachromatic leukodystrophy. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 19:407, 1965.
44. MINKOWSKI, A.; SPEARS, E. & SWIERCZEWSKI, E. — L'oxygénation foetale: ses relations avec le système nerveux central. *In* Hottinger, A. & Berger, H.: *Moderne Probleme der Pädiatrie*. Karger, Basel, 8:129, 1963.
45. O'DELL, B. L.; WHITLEY, J. R. & HOGAN, A. C. — Vitamin B₁₂, a factor in prevention of hydrocephalus in infant rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 76:349, 1951.
46. OKADA, S. & O'BRIEN, J. S. — Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency. *Science* 160:1002, 1968.

47. ROBINSON, N. — Friedreich's ataxia: a histochemical and biochemical study. Enzymes of carbohydrate metabolism. Acta neuropath. (Berlin) 6:25, 1966.
48. ROSENBERG, S. — Contribution à l'étude des mucopolysaccharidoses. Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger. Faculté de Medecine de l'Université de Paris, 1968.
49. SACREZ, R.; JUIF, J. G.; GIGONNET, J. M. & GRUNER, J. E. — La maladie de Landring, ou idiotie amaurotique infantile précoce avec gangliosidose généralisée de type GM₁. Pédiatrie 22:143, 1967.
50. SAKAI, M.; AUSTIN, J.; WITMER, F. & TRUEB, L. — Studies in myoclonus epilepsy (Lafora body form): polyglucosans in the systemic deposits of myoclonus epilepsy and in corpora amylacea. Neurology (Minneapolis) 20:160, 1970.
51. SCHNECK, L.; VOLK, B. W. & SAIFER, A. — The gangliosidoses. Am. J. Med. 46:245, 1969.
52. SCOTT, C. R.; LAGUNOFF, D. & TRUMP, B. F. — Familial neurovisceral lipidos. J. Pediat. 71:357, 1967.
53. SEGMILLER, J. E.; ROSEMBLOOM, F. M. & KELLEY, W. N. — Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. Science 155:1682, 1967.
54. SERINGE, P.; PLAINFOSE, B.; LAUTMAN, F.; LORILLOUX, J.; CALAMY, G.; BERRY, J. P. & WATCHI, J. M. — Gangliosidose généralisée du type Norman-Landing, à GM₁: étude à propos d'un cas diagnostiqué au vivant du malade. Ann. Pédiat. 15:165, 1968.
55. SPINA-FRANÇA, A.; ANGHINAH, A. & MATTOSINHO-FRANÇA, L. C. — Heredopatia atática polineurítica. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 26:165, 1968.
56. STERN, J. — Biochemical aspects of intelligence. In Holt, K. S. & Milner, J.: Neurometabolic Disorders in Childhood. Livingstone, Edinburgh, 1964.
57. SUZUKI, K.; SUZUKI, K. & KAMOSHITA, S. — Chemical pathology of GM₁-gangliosidosis (generalized gangliosidosis). J. Neuropath. exp. Neurol. 28:25, 1969.
58. SWEELEY, C. C. & KLIONSKY, B. — Glycolipid lipidos: Fabry's disease. In Stanbury, J. B., Wyngarden, J. B. & Fredrickson, D. S.: Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, ed. 2, 1966.
59. TAGHAVY, A.; SALSMAN, K. & LEDEEN, R. — An abnormal ganglioside pattern from a gargoyle brain. Fed. Proc. 23:128, 1964.
60. TURNBULL, E. P. N. & WALKER, J. — The outcome of pregnancy complicated by threatened abortion. J. Obstet. Gynec. Br. Empire 63:553, 1956.
61. TURPIN, R. & LEJEUNE, J. — Consequences psycho-pathologiques des aberrations chromosomiques humaines. In Hottinger, A. & Berger, H.: Moderne Probleme der Pädiatrie. Karger, Basel, 8:33, 1963.
62. WILSON, J. — Genetically determined neurological diseases in children. In Cummings, J. N. & Kremer, M.: Biochemical Aspects of Neurological Disorders, III Series. Blackwell, Oxford, 1968.
63. WOOLF, L. I. — Biochemical aspects of neurological disorders associated with abnormal aminoacid metabolism. In Cumings, J. N. & Kremer, M.: Biochemical Aspects of Neurological Disorders, III Series. Blackwell, Oxford, 1968.
64. WOOLF, O. H. — Neurological disorders associated with abnormal amino acid metabolism. In Cumings, J. N. & Kremer, M.: Biochemical Aspects of Neurological Disorders, III Series. Blackwell, Oxford, 1968.
65. YOKOI, S.; AUSTIN, J.; WITMER, F. & SAKAI, M. — Studies in myoclonus epilepsy (Lafora body form). Arch. Neurol. (Chicago) 19:15, 1968.