

AMINOACIDOPATIAS DE INTERESSE NEUROLÓGICO

ARON J. DIAMENT *

As aminoacidopatias constituem extenso capítulo dentre os erros inatos do metabolismo (EIM), não só pela variedade de moléstias descritas, como pela importância que adquiriram no que diz respeito às medidas terapêuticas, permitindo uma verdadeira profilaxia da deficiência mental (DM). Acresce ainda que foi no metabolismo dos aminoácidos (AmAc) que Garrod descreveu o primeiro EIM — a alcaptonúria — coincidentemente no mesmo ciclo metabólico do erro metabólico do AmAc que hoje constitui a mais freqüente e mais estudada das aminoacidopatias, a fenilcetonúria (FNC) ¹³.

Os AmAc dividem-se em ^{5, 12}: *essenciais* — aqueles que o organismo não sintetiza, necessitando serem supridos mediante alimentação (triptofano, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, leucina, isoleucina, valina, histidina e arginina); *não-essenciais* — aqueles que o organismo humano sintetiza, não necessitando de suprimento exógeno (alanina, glicina, ácidos glutâmico e hidroxiglutâmico, ácido aspártico, cistina, cisteína, tirosina, prolina, hidroxiprolina, serina, norleucina e citrulina).

Segundo Hawk & col.¹² os AmAc podem ser ácidos, básicos ou neutros, na dependência da proporção dos grupos ácidos e básicos constituintes de suas cadeias. Os *AmAc neutros* são a maioria, sendo subdivididos em: 1. *alifáticos* (glicina, alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina e norleucina); 2. *aromáticos* (fenilalanina, tirosina, cistina, cisteína, metionina); 3. *heterocíclicos* (triptofano, prolina e hidroxiprolina). Cinco são os *AmAc básicos* (histidina, arginina, lisina, ornitina, hidrosilina e citrulina). Os *AmAc ácidos* são os ácidos aspártico, glutâmico e hidroxiglutâmico.

Já Lehninger ¹⁸, numa divisão mais moderna, considera os seguintes grupos de AmAc: 1 — AmAc com grupos não polares (alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptofano e metionina); 2 — AmAc com grupos R não carregados polarmente (glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina e glutamina); 3 — AmAc com grupos polares carregados entre os pH 6,0 e 7,0: *a.* AmAc carregados negativamente (ácido aspártico e ácido glutâmico); *b.* AmAc carregados positivamente (lisina, arginina e histidina).

Vemos então que, enquanto Hawk & col.¹² consideram 25 AmAc, Lehninger ¹⁸ apenas classifica 20. Estas divisões são importantes em vista dos problemas relacionados com a absorção (ao nível intestinal) ou reabsorção (ao

Relatório apresentado ao XIº Congresso Nacional de Neurologia, Psiquiatria e Higiene Mental (São Paulo, 9 a 14 de Dezembro de 1973): * Professor-Assistente do Departamento de Neuropsiquiatria (Prof. Horácio M. Canelas) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

nível tubular renal) dos AmAc, regida por 4 fatores específicos^{15, 25}: 1.º fator — para os AmAc prólinicos (hidroxiprolina) e para a glicina; 2.º fator — para os AmAc básicos (lisina, arginina, ornitina, histidina e citrulina); 3.º fator — para os AmAc ácidos (ácidos aspártico e glutâmico); 4.º fator — para o grupo dos AmAc neutros. Outros fatores interferem no transporte de AmAc como o fato de tecidos jovens permitirem absorção ou reabsorção mais fácil, a dependência de energia para o transporte de AmAc e as maiores necessidades de tecidos em crescimento³.

Considerando o metabolismo dos AmAc podemos verificar que os EIM destas substâncias serão de dois tipos, como realmente foi provado¹³: 1) EIM “clássicos”, isto é, “gene alterado provocando síntese protéica ou enzimática alterada”; 2) EIM que interferem com os fatores de absorção ou reabsorção, mas também reconhecendo uma origem gênica, como base patogênica.

CLASSIFICAÇÃO

Baseados na classificação dos AmAc e nos dois tipos de EIM acima mencionados, Efron & Ampola⁹ dividiram as aminoacidopatias em *primárias* e *secundárias* (Tabela 1). As *primárias* foram subdivididas em dois grupos segundo abrangem o distúrbio metabólico de AmAc *essenciais ou não* relacionados ao fato de haver ou não o distúrbio “clássico” do EIM (gene alte-

Aminoacidopatias primárias por transbordamento de aminoácidos essenciais: 1. Fenilcetonúria; 2. Aminoacidopatia com urina exalando odor de xarope de bordo, ou leucínose ou cetoacidúria de cadeia ramificada; 3. Hipervalinemia; 4. Hiperacidemia isovalérica; 5. Deficiência de beta-metilcrotonil-CoA-carboxilase; 6. Homocistinúria; 7. Triptofanemia congênita com nanismo; 8. Hidroxiquinureninúria; 9. Hiperlisinemias (hiperlisinemia familiar tipo Woody; sacaropinúria; hiperpipecolatemia); 10. Intolerância congênita à lisina com intoxicação amoniacal episódica.

Aminoacidopatias por transbordamento de aminoácidos não essenciais: 1. Histidinemia; 2. Distúrbios do metabolismo da tirosina (tirosilúria; tirosinemia transitória; tirosinose ou “tirosinemia”; albinismo; alcaptonúria); 3. Cistationinúria; 4. Hiper-glicinemias (hiperglicinúria com hiperglicinemia; hiperglicinemia com acidose metabólica ou acidemia proplônica; hiperglicemia com hipoxalúria); 5. Distúrbios do metabolismo do ciclo de uréia (hiperamonemia; argininosuccinemia; citrulinemia, ornitinemia; argininemia); 6. Distúrbios do metabolismo da prolina e hidroxiprolina (hidroxiprolinemia; hiperprolinemia tipo I; hiperprolinemia tipo II); 7. Carnosinúria; 8. Sarcosinemia; 9. Hiperbetalaninemia.

Aminoacidopatias primárias por alteração do transporte, com aminoácidos séricos normais ou baixos: 1. Doença Hartnup; 2. Distúrbios do metabolismo da metionina (síndrome de má absorção da metionina, hipermetioninemia); 3. Prolinúria severa; 4. Hiperprolinúrias por perturbação do transporte; 5. Acidúria piroglutâmica.

Outras aminoacidopatias: 1. Aminoacidúria generalizada ou síndrome de Lowe; 2. Acidúria metilmalônica; 3. Intolerância protéica com deficit de transporte de aminoácidos básicos.

rado = erro enzimático): 1) *por transbordamento*, em que o defeito enzimático determina o acúmulo de um ou mais AmAc nos tecidos e no sangue, resultando aminoacidúria por aumento da filtração glomerular; 2) *por transporte*, em que o defeito está na absorção intestinal ou reabsorção tubular, ou seja, defeito na transposição das membranas celulares por erro em um dos 4 fatores antes descritos, alterando um ou mais AmAc, cuja concentração sangüínea é normal ou baixa.

Além das aminoacidopatias existem também os distúrbios do metabolismo de certas proteínas (em última instância abrangendo síntese de AmAc ou cadeias peptídicas) e que têm interesse porque poderão eventualmente causar DM, como o bócio familiar por falha na ligação protêica do iodo, a síndrome de Pendred (bócio familiar e surdo-mutismo), cretinismo com falha na acoplagem das icdotirosinas, cretinismo com polipéptidos iodados anormais²⁶. Entretanto, são todas formas de "cretinismo", em que ressalta a DM, interessando mais ao endocrinologista o distúrbio metabólico. Porém, devem estar em evidência para o neurologista, como diagnóstico diferencial.

Evidentemente, sendo grande o número de aminoacidopatias, impossível abordar, no tempo de que dispomos, as características clínicas e patológicas de todas. Abordaremos apenas os sintomas e sinais das aminoacidopatias de interesse neurológico, isto é, que conduzem a retardos maiores ou menores no desenvolvimento neuropsicomotor, além de determinar sintomas psiquiátricos e sinais neurológicos (Tabela 2), apontando também certas características gerais de algumas aminoacidopatias em particular. Da classificação que apresentamos quase todas produzem deficiência mental e/ou atraso no desenvolvimento neuromotor, excluindo-se a tirosinemia transitória, a tirosilúria, o albinismo e a alcaptonúria.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das aminoacidopatias baseia-se ou na demonstração de quantidades excessivas dos metabólitos próximo ao bloqueio enzimático, ou na demonstração, por técnicas cromatográficas, do excesso de determinado AmAc no sangue ou sua excreção aumentada na urina¹⁴. Pode-se também utilizar a dosagem sérica de determinado AmAc que não está sendo metabolizado (por bloqueio enzimático) ou a demonstração da deficiência enzimática em células (fibroblastos, células hepáticas ou outras). Entretanto, como estas técnicas (cromatográficas ou dosagem direta de um AmAc ou demonstração da deficiência enzimática) são demoradas, difíceis e dispendiosas deve-se, de início, dar preferência a testes de triagem²², os quais irão orientar rapidamente sobre quais exames deverão ser pedidos para um diagnóstico de certeza. No entanto, tais testes de triagem podem falhar e, mediante forte suspeita clínica, deve-se passar às técnicas mais específicas.

Há uma série de testes bioquímicos de triagem²² que poderão ser feitos inicialmente na urina:

- 1) o teste do cloreto férrico em solução a 10%, o qual, quando positivo (cor verde-oliva que se desenvolve nos primeiros 1 a 2 minutos, persistindo

Retardo neuro-motor e/ou psíquico — Fenilcetonúria; Homocistinúria; Leucinose; Hipervallinemia; Hiperacidemia isovalérica; Hidroxiquinureninúria; Hiperpipecolatemia; Hiperlisinemia familiar tipo Woody; Intolerância congênita à lisina; Histidinemia; Tisossinemia; Cistationinúria; Hiperглиcinemia com hipoxalúria; Hiperглиcinúria com hiperглиcinemia; Acidemia propiônica; Hiperamonemia (com atrofia cortical difusa); Citrulinemia (com atrofia cortical difusa); Argininosuccinemia; Ornitinemia; Argininemia; Hidroxiprolinemia; Hiperprolinemias tipo I e II; Carnosinúria; Hartnup; Síndrome de má absorção da metionina; Hipermetioninemia; Prolinúria severa; Hiperprolinemias (por perturbação do transporte); Lowe; Acidúria metilmalônica; Hiperbetalaninemia; Acidúria piroglutâmica; Deficiência de beta-metilcrotonil-CoA-carboxilase.

Psicoses — Doença Hartnup; Cistationinúria (ilusão real); perturbação emocional).

Convulsões — Fenilcetonúria; Leucinose; Homocistinúria; Citrulinemia; Argininosuccinemia; Ornitinemia; Argininemia; Hiperprolinemia I (à FSI); Hiperprolinemia II (c/hipertermia); Síndrome de má absorção da metionina; Prolinúria severa.

Hipotonia — Leucinose; Hiperlisinemia (frouxidão ligamentosa); Hiperbetalaninemia; Lowe; Deficiência de beta-metilcrotonil-CoA-carboxilase.

Hipertonia — Fenilcetonúria; Leucinose; Homocistinúria; Sarcosinúria.

Sinais extra-piramidais — Fenilcetonúria (hipercinesias e tremores); Leucinose (ate-tose); Citrulinemia (parkinsonismo); Ornitinemia (sobressaltos e mioclonias); Sarcosinúria (tremores).

Ataxia — Fenilcetonúria; Leucinose; Hipervalinemia; Triptofanemia congênita c/nanismo; Ornitinemia; Hartnup; Acidúria piroglutâmica.

Sinais piramidais — Fenilcetonúria; Leucinose; Citrulinemia; Argininemia (paraplegia espástica); Homocistinúria; Acidúria piroglutâmica (tetraparesia espástica, predominante nos membros inferiores).

Acidose metabólica (Estupor e/ou Coma — Letargia) — Hiperacidemia isovalérica; Leucinose; Hiperглиcinúria com hiperглиcinemia; Hiperamonemia; Argininemia.

Retardo no crescimento físico — Triptofanemia congênita c/nanismo; Hidroxiquinureninúria; Hiperlisinemia familiar tipo Woody; Hiperглиcinúria com hiperглиcinemia; Sarcosinúria; Hiperbetalaninemia.

Odor característico na urina — Fenilcetonúria; Leucinose; Hipervalinemia; Síndrome de má absorção da metionina; Deficiência de beta-metilcrotonil-CoA-carboxilase.

Odor característico na pele — Hiperacidemia isovalérica; Hipermetioninemia.

Pele e anexos claros — Fenilcetonúria; Histidinemia; Síndrome de má absorção da metionina (cabelos brancos).

Sinais dermatológicos — Hartnup (pelagróide); Fenilcetonúria; Triptofanemia com nanismo (fotossensibilidade).

Sinais oculares — Homocistinúria (luxação do cristalino); Fenilcetonúria e hidroxiprolinúria (estrabismos); Homocistinúria; Hiperprolinúria por perturbação do transporte (cataratas); Carnosinúria (amaurose e retinite pigmentosa); Hipervalinemia, Hartnup e hiperpipecolatemia (nistagmo).

Surdez — Cistationinúria; Hiperprolinemia tipo I; Hiperprolinúrias por perturbação do transporte.

Microcéfalo — Fenilcetonúria; Leucinose; Hiperbetalaninemia; Sarcosinúria; Homocistinúria.

Hepatomegalia — Hiperpipecolatemia; Hidroxiquinureninúria.

Nefropatia — Hiperprolinemia tipo I.

Tricorrexis nodosa — Argininosuccinemia.

Hipsarritmia — Fenilcetonúria; Hiperглиcinúria com hiperглиcinemia.

até 15 minutos) pode sugerir fenilcetonúria (ácido fenilpirúvico), histidinemia (ácido pirúvico) ou tirosinemia (ácido p-hidroxifenilpirúvico); este teste tem-se mostrado positivo também na alcaptonúria (ácido homogentísico) e na avitaminose C. Quando a cor desenvolvida for verde-acinzentada, suspeitar de elementos anormais urinários decorrentes de ingestão de fenotiazinas, tranquilizantes, antieméticos, antipruriginosos e isoniazida; se a cor desenvolvida for verde-marron ou marron, geralmente é devida a carbonatos; neste caso, acidificar a urina com ácido acético glacial (1 a 2 gotas em 2 a 5 ml de urina). Se a urina contiver corpos cetônicos ou salicilatos a cor da reação será vermelho-púrpura. Este mesmo teste corresponde ao Phenistix (fita de papel de filtro) e poderá ser efetuado em fraldas, porém somente a partir da 4.^a ou 5.^a semana de vida extra-uterina.

2) o teste da 2,4-dinitrofenilhidrazina (solução a 1% em ácido clorídrico 2N) serve para detecção de alfa-cetoácidos, sendo positivo na fenilcetonúria, histidinemia, leucinoses, tirosinemia, hiperglicinemia e outras aminoacidúrias.

3) o teste do cianeto de nitroprussiato, para detecção de cistinúria e homocistinúria.

4) o teste do iodeto de azida, positivo também na cistinúria e homocistinúria.

5) o teste de ninidrina, para detecção de alfa-aminonitrogênio, nas aminoacidúrias.

6) o teste de Millon (mercúrio metálico e ácido nítrico), para detecção de tirosina e ácido p-hidroxifenilpirúvico, sendo positivo na tirosinemia, doença de Wilson, moléstia Hartnup e cistinose.

7) o teste da isatina, para prolinemia.

8) o teste de Obermeyer (cloreto férrico e ácido clorídrico), para detecção de indóis ou indican e positivo na moléstia Hartnup.

9) o exame microscópico do sedimento urinário que poderá evidenciar cristais de oxalatos, presentes na hiperossalúria, cristais de tirosina nas tirosinemias e cristais de cistina, na cistinúria.

Utilizando alguns destes testes há anos (desde 1965), Schmidt & col.²³ em 583 pacientes encaminhados por apresentarem retardo neuropsicomotor ou por terem parentes afetados, conseguiram 3,94% de alterações metabólicas comprovadas; 5 foram falsos positivos. Dos 23 casos com alterações metabólicas verdadeiras, 5 eram fenilcetonúricos, com idades de 11 meses a 8 anos. Anteriormente, nós já havíamos publicado os primeiros 6 casos de fenilcetonúria, com tentativas de estudo de alterações histológicas, mediante biopsia cerebral⁸. Dos 23 casos, Schmidt & col.²² encontraram 6 casos de homocistinúria comprovados, e mais tarde, um caso a mais, irmão de um daqueles afetados. Estes resultados serviram para mostrar a simplicidade destes testes urinários de triagem e a alta freqüência com que se observam os EIM, justificando a utilização rotineira destes testes em todos os serviços de Pediatria, Neuropediatria, Psiquiatria Infantil e Deficiência Mental, proporcionando diagnósticos precoces e terapêuticas adequadas.

Sendo positivo o teste de triagem ou, mesmo sendo negativo mas permanecendo a suspeita clínica, deve-se passar às técnicas mais apuradas que compreendem as cromatográficas e, se possível, à detecção da deficiência enzimática envolvida em dada cadeia metabólica.

As técnicas cromatográficas podem ser⁸: a) em papel, em duas dimensões; b) em coluna; c) por alta voltagem (esta é a ideal). Além destas técnicas cromatográficas, já há em uso analisadores automáticos de AmAc para qualquer líquido (sangue, saliva, urina, lágrima e LCR), com resultados diretos e calculados. Porém, são técnicas altamente custosas para nosso meio.

Deve-se tomar cuidado na interpretação de estudos cromatográficos urinários de AmAc, em vista das seguintes dificuldades de interpretação⁹: 1) identificação incorreta dos AmAc excretados, principalmente nas técnicas em papel; 2) o achado de um defeito bioquímico num paciente com DM representa apenas uma chance de associação entre o quadro e o defeito bioquímico; 3) nem toda hiperaminoacidúria é patológica, pois é referida no recém-nascido, além de haver variações sem significado de hiperglicinúria e hiperacidúria beta-aminoisobutírica; 4) muitas drogas e venenos provocam lesão renal tubular e conseqüentes hiperaminoacidúrias grosseiras ou leves; outras drogas, particularmente antibióticos e seus metabólitos, são excretados na urina, produzindo manchas que interferem com as dos AmAc; é recomendável, portanto, que se suspenda toda a qualquer medicação 3 a 4 dias antes de se indicar uma cromatografia urinária; 5) pode haver artefatos por exames efetuados em urinas não emitidas recentemente (urinas "velhas" fazem com que se encontrem padrões anormais de AmAc; uns se perdem — serina e treonina, particularmente — e a glutamina se desamina em ácido glutâmico) ou em urinas colhidas durante infecções do trato urinário; 6) não é incomum encontrarem-se leves hiperaminoacidúrias em pacientes hospitalizados com doenças agudas de qualquer espécie; após a alta hospitalar tais resultados se normalizam. Constitui erro imperdoável fazer diagnóstico de aminoacidopatia somente na presença de hiperaminoacidúria.

Para nosso ambiente julgamos que os testes de triagem antes referidos são importantes para a detecção precoce e em massa, principalmente se acrescentarmos as técnicas tipo Guthrie, atualmente capazes de diagnosticar 11 EIM, a partir da colheita de gotas de sangue embebidas em papel de filtro e enviadas pelo correio aos centros diagnósticos. Imbuídos da importância dos "screenings" em massa, Schmidt & col.²⁴ apresentaram no último Congresso das APAES (Porto Alegre, julho de 1973) um "Plano Nacional de Estudos para Detecção Precoce de Erros Inatos do Metabolismo que levam à Deficiência Mental", plano esse que visa à formação de um Laboratório especializado em determinar precocemente estas entidades nosológicas. Tal plano foi apresentado ao Ministério da Saúde, que autorizou sua divulgação no citado Congresso. A execução do plano e o Laboratório localizar-se-ão no Centro de Habilitação da APAE, em São Paulo, abrangendo inicialmente os berçários de São Paulo e, mais tarde, de todo o Brasil. Utilizar-se-ão as técnicas de tipo Guthrie e "screenings" por fluorometria, passando o Brasil a ser o primeiro país na América Latina a realizar tais estudos, incluindo-o assim no Comitê Internacional de Estudos da Detecção Precoce dos Erros Inatos do Metabo-

lismo que levam à Deficiência Mental. Praticamente, o Brasil passaria a ser sede destes estudos para a América Latina. Numa fase inicial as análises seriam realizadas visando à detecção das hiperfenilalaninemias, em especial a fenilcetonúria e, mais tarde abrangeria outras entidades, a saber: galactosemia, tirosinemia, valinemia, hiperglicinemia, hiperornitinemia, argininosuccinemia e outras. Após a realização destes testes, os casos suspeitos ou positivos seriam notificados, permitindo assim orientação e terapêutica precoces. Num primeiro estágio seriam atendidas 15.000 crianças por mês.

A detecção precoce dos EIM favorece a instalação de terapêuticas apropriadas, ajuda a aconselhar os pais sobre o prognóstico do paciente, de uma gravidez em curso e sobre gestações futuras¹⁴. Atualmente, em qualquer caso de crianças com retardo mental e convulsões, justifica-se recomendar uma avaliação bioquímica, antes de futuras gestações. Não devemos esquecer de estabelecer se a mesma condição não estará presente nos irmãos da criança afetada, nas crianças com caracteres clínicos sugestivos e em todas as crianças para adoção. Podemos também determinar heterozigotos utilizando as provas de sobrecarga para certos AmAc ou o estudo de deficiências enzimáticas parciais.

Vistas as generalidades a respeito da classificação e diagnóstico das aminoacidopatias, julgamos de interesse apontar certas particularidades em algumas delas.

O defeito bioquímico fundamental na *fenilcetonúria* (FNC) é por todos sobejamente conhecido. Entretanto, a variedade das formas clínicas faz supor um mecanismo de heterogeneidade genética para esta entidade. Assim, dentro de um conceito mais amplo de hiperfenilalaninemias, encontradas durante programas de triagem em massa, são atualmente reconhecidas as seguintes entidades^{1, 4, 16, 17, 20, 21}:

a) *Fenilcetonúria "clássica"*: a qual todos conhecem e, portanto, não demandando detalhes clínico-patológicos;

b) *Fenilcetonúria "atípica"*: com níveis de FAL entre 10 e 30 mg% e DM leve ou nível mental limiar;

c) *Fenilcetonúria "oculta"*: com o mesmo defeito bioquímico que a FNC "clássica", porém sem DM;

d) *Hiperfenilalaninemia benigna*: por defeito na transaminação da FAL, sem DM, podendo ser homo ou heterozigoto para esta condição;

e) *Tirosinemia neonatal*: por maturação retardada da oxidação da tirosina, níveis de FAL entre 4 e 15 mg%, testes urinários negativos, aumento lento da FAL; duração de poucos dias quanto ao defeito bioquímico, não produzindo DM; não é necessária a dieta;

f) *Ingestão protéica exagerada*: descrita em recém-nascidos de baixo peso ou normais, com níveis de FAL de 5 a 25 mg%, caindo após o primeiro mês para 5 a 10 mg%, não sendo necessária a dieta restrita em FAL; não produz DM;

g) *Hiperfenilalaninemia materna*: são filhos de mães com FNC "atípica" ou "oculta", apresentando FAL menor que 4 mg%, em poucos dias caindo e testes urinários negativos; a mãe deve ser tratada no período gestacional se

estiver com níveis de FAL maiores que 15 mg%, em vista da possibilidade de nascerem crianças com DM, porém sem o defeito bioquímico da FNC¹⁹.

Até hoje ainda é discutida a patogenia da deficiência mental na FNC, sendo 3 as hipóteses mais prováveis⁸: a) por inibição do transporte de aminoácidos livres no cérebro pelo excesso de FAL; b) por inibição da formação de serotonina pela FAL e/ou seus metabólitos, na fase de descarboxilação de 5-hidroxitriptofano para 5-hidroxitriptamina; c) por inibição da descarboxilação do ácido glutâmico para ácido gama-aminobutírico e seus derivados, deficiência esta também comprovada na FNC. Apesar da comprovação destas hipóteses, por seus efeitos bioquímicos, resta ainda por explicar os diferentes graus de DM na FNC e suas variantes, assim como a comprovação de DM em crianças nascidas de mães fenilcetonúricas¹⁹.

Já fizemos o diagnóstico de FNC em cerca de 15 pacientes, entre material particular e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e alguns estão sob controle com dieta organizada por nós e a executada pelo Serviço de Dietética daquele Hospital, baseada em Centerwal & col.⁶, com utilização de alimentos nacionais e leites especiais importados. A fabricação destes leites especiais poderá se tornar uma realidade nacional, na dependência da aprovação do mencionado plano para testes de triagem em massa; é a promessa de importante laboratório farmacêutico em São Paulo.

A *leucinosa* ou *cetoacidúria de cadeia ramificada* ou "*maple syrup urine disease*", da literatura inglesa era, até há pouco tempo, descrita na sua "forma clássica", além de casos de forma atenuada, em número de 3 até 1967 (Morris & col., 1961, *in* Dancis & col.⁷ e Lonsdale & col., 1967, *in* Efron & Ampola⁹). O defeito genético primário é desconhecido até agora, sabendo-se, entretanto, que a descarboxilação do ácido alfa-cetoisocapróico é a mais afetada (Auerbach & col.²). Está esclarecido que a descarboxilação destes alfa-cetoácidos requer certo número de co-fatores, como a tiamina pirofosfato e o ácido lipóico. Dancis & col., 1972 (*in* Auerbach & col.²) reconhecem atualmente 3 grupos de leucocinose: grau I, são os casos "clássicos", os quais contêm menos de 2% da atividade enzimática normal; grau II ou "formas intermitentes", cujos níveis enzimáticos estão entre 2 e 8%; grau III, ou "formas leves", cujos níveis estão acima de 8%. Estas determinações enzimáticas foram efetuadas em fibroblastos da pele de pacientes: 6 da forma clássica, 4 da forma intermitente e 3, da forma leve¹. Estas variedades genéticas da leucocinose seriam explicadas pela complexidade da descarboxilação oxidativa dos alfa-ceto derivados da leucina, isoleucina e valina, havendo autores que já distinguem duas variedades de descarboxilases (Bowden & col., *in* Auerbach & Di George²).

A *acidemia propiônica* foi primeiramente descrita por Hommes & col. (1968)¹¹. O defeito básico consiste na deficiência da enzima propionil-CoA-carboxilase, sendo conhecida como "hiperglicinemia cetótica". O diagnóstico é feito pela dosagem desta enzima nas mitocôndrias de biopsias hepáticas. A cadeia metabólica atingida se refere à transformação de propionato em succinil-CoA, levando ao ciclo de Krebs e passando de propionato a propio-

nil-CoA. Embora tal afecção tivesse sido descrita em 1961 por Childs & col. como entidade clínica ligada a distúrbio do metabolismo da glicina¹¹, não tinha sido estabelecida a base enzimática desta alteração. Duas são as condições clínicas descritas sob essa denominação: uma, caracterizada por uma acidose neonatal devastadora e que não responde às terapêuticas, levando a óbito; outra, uma condição menos severa, com crises de acidose metabólica e cetose, precipitadas por altas ingestões de proteínas ou infecções intercorrentes.

A *acidúria piroglutâmica* foi descrita por Eldjarn & col.¹⁰ (1970) em paciente com 21 anos de idade, atrasado mental e apresentando, como sinais neurológicos, uma síndrome cerebelar (principalmente axial) e tetraparesia espástica, predominando nos membros inferiores. Um segundo caso foi referido por Hagenfeldt (comunicação pessoal)¹⁰ em criança de 6 meses, que apresentava, como no caso de Eldjarn & col.¹⁰, acidose metabólica crônica, além da excreção aumentada de ácido piroglutâmico na urina; porém, este caso ainda não apresentava lesão cerebral ou cerebelar. Estes casos não são detectáveis pelos métodos comuns de testes de triagem para AmAc devendo ser suspeitados na presença de acidose metabólica crônica e na redução da excreção de uréia, indicando um erro do metabolismo do nitrogênio. Eldjarn & col.¹⁰ não conseguiram demonstrar relação entre este EIM e a síntese de uréia, a síntese de íons amônio e relação com o metabolismo de AmAc. Parece que, segundo as teorias de Orłowski & Meister, o ácido piroglutâmico seria um intermediário no "ciclo gama-glutamil", tendo papel decisivo na absorção renal de AmAc¹⁰. Realmente, só após sobrecarga de AmAc em geral na dieta é que se pôde verificar aumento de excreção de ácido piroglutâmico. Este, aumentado no LCR, explicaria as lesões cerebral e cerebelar¹⁰.

Finalmente, pensamos ser de interesse apresentar outro EIM recentemente descrito²⁷ — *a deficiência de beta-metilcrotonil-CoA-carboxilase* — ligada à degradação da leucina e à acidemia isovalérica. Descrita por Eldjarn & col. (1970) numa criança de 4 meses e meio, cujos pais eram consangüíneos, com dois irmãos mais velhos normais e que apresentava quadro semelhante a uma moléstia de Werdnig-Hoffmann: atraso no desenvolvimento neuromotor, hipotonia e hipotrofia musculares²⁷. Não apresentava sinais de deficiência de biotina, sendo normal a atividade mental. Entretanto, a criança piorou e faleceu de broncopneumonia aos 9 meses de idade, sem haver melhora com o emprego de biotina ou dietas pobres em leucina. O paciente cujo caso foi relatado por Gompertz & col. (1971)²⁷ era uma criança de 5 meses de idade, com vômitos persistentes desde o nascimento e um "rash" eritematoso severo que gradualmente aumentou do segundo mês em diante. Ambas as crianças apresentavam urina com cheiro especial de "urina de gato". A paciente de Gompertz & col. reagiu bem à administração de biotina em altas doses, repetindo o quadro de vômitos e o "rash" cutâneo²⁷.

RESUMO

As aminoacidopatias constituem o grupo mais numeroso dos erros inatos do metabolismo, sendo crescente seu número em vista das inúmeras cadeias

metabólicas envolvendo os aminoácidos na economia humana. É apresentada uma classificação atualizada das principais aminoacidopatias que determinam sintomatologia neurológica e/ou mental. São revistos os principais métodos de diagnóstico, apontando-se as falhas de algumas metodologias. São abordadas algumas particularidades da fenilcetonúria, leucínose e acidemia propiônica, principalmente no que concerne à variação genética. Finalmente, são apresentadas duas aminoacidopatias recentemente descritas: a acidúria piroglutâmica e a deficiência da beta-metil-crotonil-CoA-carboxilase.

SUMMARY

The aminoacidopathies of neurologic interest

The aminoacidopathies constitute the biggest group of inborn errors of metabolism, keeping growing in number, considering the amount of metabolic chains involving the aminoacids in the human economy. The author try to presente an up to date classification of the main aminoacidopathies which determine neurological and/or mental symptomatology. As a next step, are presented a review on the main diagnostic methods, pointing out where some methodology fail. Some particularities in phenylketonuria, maple syrup and propionic aciduria, concerning to the genetic variation are reviewed. Finally, two aminoacidopathies recently described are presented: the pyroglutamic aciduria and the beta-methyl-crotonyl-CoA-carboxilase deficiency.

REFERÊNCIAS

1. AUERBACH, V. H.; DI GEORGE, A. M.; CARPENTER, G. G. & WOOD, P. — Phenylalaninemia. A study of the diversity of disorders which produce elevation of blood concentrations of phenylalanine. In NYHAN, W. L., ed. — *Amino Acid Metabolism and Genetic Variation*. McGraw-Hill Book Company, New York, 1967, p. 11.
2. AUERBACH, V. H. & DI GEORGE, A. M. — Maple Syrup Urine Disease. In HOMMES, F. A. & VAN DEN BERG, C. J., ed. — *Inborn Errors of Metabolism*. Academic Press, London, 1973, p. 337.
3. BAERLOCHER, K. E. — Developmental Aspects of Amino Acid Transport. In HOMMES, F. A. & VAN DER BERG, C. J. — *Inborn Errors of Metabolism*. Academic Press, London, p. 143.
4. BLASKOVICS, M. E. & SHAW, N. F. — Hyperphenylalaninemia: Methods for Differential Diagnosis. In BICKEL, H.; HUDSON, F. P. & WOOLF, L. I. — *Phenylketonuria and Some Other Inborn Errors of Amino Acid Metabolism*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, p. 20.
5. CANELAS, H. M. — Afecções neurológicas da infância: fatores bioquímicos agindo no período pré-natal. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 29:283, 1971.
6. CENTERWALL, W. R.; CENTERWALL, S. A.; ACOSTA, P.B.; CHINNOCK, R.F.; ARMN, V. & MANN, L.B. — Phenylketonuria: dietary management of infants and young children. *J. Pediat.* 59:93, 1961.
7. DANCIS, J. & MORTIMER, L. — Abnormalities of branched chain amino acid metabolism: hypervalinemia, branched-chain ketonuria (maple syrup urine disease), isovaleric acidemia. In STANBURY, J. B.; WYNGAARDEN, J. B. & FREDRICKSON, D. S. — *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3th ed., McGraw-Hill Book Company, London, 1972, p. 426.

8. DIAMENT, A. J. & LEFÈVRE, A. B. — Fenilcetonúria: estudo clínico e mediante biopsia cerebral. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:1, 1967.
9. EFRON, M. L. & AMPOLLA, M. G. — The aminoacidurias. *Pediat. Clin. N. Amer.* 14:881, 1967.
10. ELDJARN, L.; JELLUM, E. & STOKKE, O. — Pyroglutamic aciduria. *In* HOMMES, F.A. & VAN DER BERG, C. J. ed. — *Inborn Errors of Metabolism*. Academic Press, London, 1973, p. 255.
11. GOMPERTZ, D. — Propionic acidemia. *In* HOMMES, F. A. & VAN DER BERG, C. J., ed. — *Inborn Errors of Metabolism*. Academic Press, London, 1973, p. 291.
12. HAWK, P.B.; OSER, B.L. & SUMMERSON, W.H. — *Practical Physiological Chemistry*. 12th ed., Blackstone, Philadelphia, 1947, p. 102.
13. HARRIS, H. — Genetical theory and inborn errors of metabolism. *British Med. J.* 1:321, 1970.
14. HOLT, K.S. — The biochemical aspects of child neurology. *In* HOLT, K. & MILNER, J., ed. — *Neurometabolic Disorders in Childhood*. Livingstone, Edinburgh, 1964, p. 2.
15. JEPSON, B. J. — Hartnup disease. *In* STANBURY, J.B.; WYNGAARDEN, J.B. & FREDRICKSON, D.S., ed. — *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 3th ed., McGraw-Hill Book Company, London, 1972, p. 1486.
16. KAUFMAN, S. & MAX, E.E. — Studies on the phenylalanine hydroxylating system in human liver and their relationship to pathogenesis of PKU and hyperphenylalaninemia. *In* BICKEL, H.; HUDSON, F.P. & WOOLF, L. I., ed. — *Phenylketonuria and Some Other Inborn Errors of Amino Acid Metabolism*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, p. 13.
17. KOCH, R.; ACOSTA, P.; SHAW, K.N.F.; BLASKOVICS, M.; PARKER, C.; SCHAFFLER, G.; WENZ, E.; WOHLERS, A.; GORTATOWSKI, M.; FISCHER, K.; DOBSON, J.; WILLIAMSON, M. & NEWBERG, P. — Clinical aspects of phenylketonuria. *In* BICKEL, H.; HUDSON, F.P. & WOOLF, L.I., ed. — *Phenylketonuria and Some Other Inborn Errors of Amino Acid Metabolism*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, p. 20.
18. LEHNINGER, A.L. — *Biochemistry. The molecular basis of cell structure and function*. Worth Publisher, Inc. New York, 1970, p. 67.
19. MABRY, C.C.; DENNISON, J.C.; NELSON, T.L. & SON, C.D. — Maternal phenylketonuria. A cause of mental retardation in children without the metabolic defect. *New Engl. J. Med.* 269:1404, 1963.
20. MENKES, J.H. & HOLTZMAN, N.A. — Neonatal hyperphenylalaninemia: a differential diagnosis. *Neuropädiatrie* 1:434, 1970.
21. PARTINGTON, M.W. — The changing clinical picture of phenylketonuria. *In* BICKEL, H.; HUDSON, F.P. & WOOLF, L.I., ed. — *Phenylketonuria and Some Other Inborn Errors of Amino Acid Metabolism*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, p. 26.
22. SCHMIDT, B.J. — O laboratório clínico na deficiência mental. *In* KRYNSKI, S., ed. — *Deficiência Mental*, Livraria Atheneu, São Paulo, 1969, p. 63.
23. SCHMIDT, B.J. & DIAMENT, A.J. — Testes de triagem urinários para erros inatos do metabolismo. *Rev. Brasil. Def. Ment.* 7:34, 1972.
24. SCHMIDT, B.J.; KRYNSKI, S. & DIAMENT, A.J. — Plano nacional de estudos para detecção de erros inatos do metabolismo que podem levar à deficiência mental. Resumo *In* Congresso da Federação das APAES, 6.º, Porto Alegre, 1973.
25. SCRIVER, C.R. — Membrane transport in disorders of amino acid metabolism. *Amer. J. Dis. Child.* 113:170, 1967.
26. STANBURY, Familiar goiter. *In* STANBURY, J.B.; WYNGAARDEN, J.D. & FREDRICKSON, D.S., ed. — *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 3th ed., McGraw-Hill Book Company, London, 1972, p. 223.
27. STOKKE, O.; JELLUM, E. & ELDJARN, L. — Beta-Methylcrotonil-CoA-Carboxylase deficiency. *In* HOMMES, F.A. & VAN DER BERG, C.J., ed. — *Inborn Errors of Metabolism*. Academic Press, London, 1973, p. 321.