

AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS EM DEFICIENTES MENTAIS

Clovis Milton Duval Wanmacher *
Moacir Wajner **

SINOPSE: Os autores apresentam uma lista parcial de distúrbios metabólicos associados à deficiência mental, salientando dados clínico-laboratoriais úteis para o diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A Deficiência Mental representa uma das situações incapacitantes mais comuns. Estimativas populacionais avaliam a frequência em torno de 3% (9,12). Essa alta incidência é causa de problemas médicos, familiares e sociais. O médico nas mais das vezes é impotente como terapeuta; a família se desajusta emocionalmente; a comunidade sofre um ônus econômico.

Uma parcela variável destes pacientes, dependendo do grau de deficiência psico-motora, pode ser recuperada parcialmente, através de treinamento específico, explorando capacidades físicas e mentais re-

manescentes. A família, quando adequadamente orientada por psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais, pode enfrentar a situação objetivamente, sem prejuízo seu ou do excepcional. Isso se torna particularmente importante, tendo em vista o reduzido número de instituições especializadas destinadas ao atendimento do excepcional.

Ao pediatra e ao neurologista cabem o diagnóstico precoce. Felizmente, durante os primeiros meses de vida, há um estreito paralelismo entre a deficiência motora e a deficiência mental, sendo o diagnóstico desta feito através da evidênciação daquela (9). A determinação do nível mental antes do 3º ano de vida, mesmo em se tratando de determinação simples como a do Q. I., é bastante insatisfatória (8).

Em uma dezena de situações, o diagnóstico precoce tem permitido o uso de dietas especiais, visando evitar a instalação ou a progressão da deficiência mental (4, 5, 6, 10).

* Auxiliar de Ensino do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biociências da UFRGS.
** Monitor do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biociências da UFRGS.

Embora esteja bem estabelecido o valor de tal procedimento em algumas situações como fenilcetonúria e galactosemia (10), em outros casos o número de observação é muito reduzido para conclusões absolutas (4). Entretanto, sob o ponto-de-vista terapêutico, é o que de melhor o médico pode oferecer.

Determinações do Q. I., embora de discutível valor científico, carecem de valor prático tendo em vista a recuperação do retardado. Testes que avaliam as Capacidades Mentais Primárias, como aptidões verbais, numéricas, de raciocínio, percepção e memória, por exemplo, são de real utilidade, pois orientam um treinamento racional do paciente, permitindo o desenvolvimento de aptidões específicas (8, 15).

Inúmeros fatores físicos, químicos, biológicos, cromossômicos e monogênicos têm sido descritos como capazes de determinar a instalação de uma deficiência mental (12). Dentre todos, ressaltam em importância os fatores monogênicos pela possibilidade do tratamento profilático e pelo aconselhamento genético. Mesmo naqueles casos tardios, em que o tratamento é ineficaz, a constatação do defeito metabólico hereditário permite o acompanhamento da família e a eventual detecção precoce em futuros nascimentos. A frequência real dos defeitos metabólicos é desconhecida para a maioria das doenças e somente um estudo amplo e sistemático dos excepcionais poderá fornecer maiores informações.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À DEFICIÊNCIA MENTAL

Continuamente, surgem na literatura médica descrições de novos quadros onde se evidencia a associação entre retardamento mental e erros metabólicos. A TABELA I apresenta uma lista parcial destes defeitos. Alguns dados clínico-laboratoriais foram selecionados, e apresentados na TABELA II (1, 2, 4, 5, 6, 10, 13, 16).

Certos aspectos chamam a atenção e convém que sejam salientados:

1 — Em muitas das doenças enumeradas, o número de casos é muito pequeno para assegurar uma relação de causa e efeito entre o distúrbio constatado e o retardo mental. Este fato é responsável, também, pela dificuldade em estabelecer a forma correta de transmissão.

2 — A presença de determinados distúrbios não implica obrigatoriamente na instalação de deficiência mental. Em alguns casos, como na deficiência de desidrogenase da Glicose-6-Fosfato (G-6-P-D), a deficiência mental é pouco freqüente.

3 — Dentro de uma mesma patologia, o grau de deficiência mental é bastante variável. Assim, no caso de fenilcetonúria, o nível mental pode variar desde a idiotia até o normal. Este aspecto é muito importante, considerando a necessidade de enunciar prognósticos precoces muitas vezes.

TABELA I

Erros do Metabolismo capazes de determinar Deficiência Mental

I. Alterações do Metabolismo de Aminoácidos

1. Aminoácidos aromáticos
 - a) Fenilcetonúria
 - b) Alcaptonúria
 - c) Síndrome de deficiência de Vitamina B6
 - d) Hidroxiquinureninúria
2. Aminoácidos ramificados
 - a) Doença do Xarope do Bórdo
 - b) Hiperleucinemia
 - c) Metilmalonacidúria
 - d) Hipervalinemia
3. Iminoácidos
 - a) Hiperprolinemia tipo I e tipo II
 - b) Hidroxiprolinemia
4. Aminoácidos do ciclo da uréia
 - a) Hiperamonemia tipo I e tipo II
 - b) Citrulinúria
 - c) Argininosuccinacidúria
 - d) Intolerância à lisina
5. Histidina
 - a) Histidinemia
6. Glicina
 - a) Hiperглиcinemia com hiperoxalúria
7. Metionina
 - a) Homocistinúria
 - b) Cistationinúria
 - c) Má-absorção da Metionina
 - d) Síndrome de Oasthouse

II. Alterações do Metabolismo dos Glicídios

1. Oses
 - a) Galactosemia
 - b) Intolerância hereditária à frutose
 - c) Hipoglicemia idiopática
 - d) Hipoglicemia adrenalino-deficiente
 - e) Acidose láctica com encefalopatia necrosante
2. Glicogênio
 - a) Glicogenose de Lewis tipo VII

3. Mucopolissacarídeos
 - a) Doença de Hurler
 - b) Doença de Hunter
 - c) Doença de Sanfilippo
 - d) Doença de Marquio-Brailsford
 - e) Doença de Marquio-Ullrich
- III. Alterações Metabólicas dos Lipídios
 1. Doença de Gaucher
 2. Doença de Niemann-Pick
 3. Leucodistrofia metacromática
 4. Idiotia amaurotica familiar
 - a) Infantil (Tay-Sachs)
 - b) Infantil tardia (Bielschowsky-Jansky)
 - c) Juvenil (Spielmeyer-Vogt)
 - d) Juvenil tardia (Kuf)
- IV. Alterações Metabólicas das Purinas e Pirimidinas
 1. Hiperuricemia com carecatetose, deficiência mental e automutilação (Lesch-Nyhan)
 2. Oroticacidúria hereditária
- V. Alterações Metabólicas Eritrocitárias
 1. Anemias hemolíticas hereditárias
 - a) Deficiência de G-6-P-D
 - b) Deficiência de piruvatoquinase
 2. Hiperbilirrubinemias congénitas
 - a) Doença de Criggler-Najjar
 3. Meta.hemoglobinemias
 - a) Deficiência de NADH-diaforase
 - b) Hemoglobina M
- VI. Alterações Metabólicas do Transporte Tubular Renal
 1. Síndrome de Lowe
 2. Doença de Hartnup
 3. Diabetes insípido nefrogênico
- VII. Deficiência de Proteínas Séricas
 1. Doença de Wilson
 2. Acantocitose
 3. Cretinismo familiar com bócio
 - a) Deficiência de captação do Iodeto
 - b) Deficiência de organização do Iodeto
 - c) Deficiência de acoplamento do Iodo-Tirosil
 - d) Deficiência de deiodinase
 - e) Iodo proteínas séricas anormais

TABELA II

DADOS CLINICO-LABORATORIAIS DE DISTURBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS A DEFICIÊNCIA MENTAL

A.R. = AUTOSSÔMICO RECESSIVO

A.D. = AUTOSSÔMICO DOMINANTE

S-L-R = RECESSIVO LIGADO AO SEXO

U = URINA

S = SANGUE

DISTURBIO	TRANS- MISSÃO	FREQUÊN- CIA	DISTURBIO METABOLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS LABORATORIAIS TRIAGEM DIAGNÓSTICO
I. 1-a: Fenilcetonúria	A.R.	1:10.000	Hidroxilase da Fenilalanina	Irritabilidade, convulsões, vômitos, eczema, pele e cabelos claros, alterações do EEG, movimentos rit- micos das mãos.	Teste do Cloreto Férrico (U); Teste da fenil- hidrazina (U) Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 1-b: Alcaptonúria	A.R.	1:1.000.000	Oxidase do ácido homogentísico	Urina escura quando ex- posto ao ar. No adulto, ar- trite e pigmentação das cartilagens.	Dosagem do ácido homogentísico (U) Teste do Cloreto Férrico (U); Teste de Benedict (U)
I. 1-c: Deficiência B ₆	A.R.?	12 casos (1966)	Descarboxilase do 5-OH-triptofano?	Convulsões, hiperacusia, irritabilidade, que iniciam nos primeiros dias de vida e respondem a altas doses de B ₆ . Deficiência física e mental.	Teste da sobre- carga de tript- ofano
I. 1-d: Hidroxiquinu- renúria	A.R.?	1 caso (1964)	Hidroxiquinureninase	Descamação vermelha nas nádegas, estomate, gen- gívtite. Deficiência física e mental.	Dosagem de quinurenina e de ácido xanturénico (U)

DISTÚRBO	TRANS- MISSÃO	FREQUEN- CIA	DISTÚRBO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
I. 2-a: Doença do xa- xope do bórdo	A.R.	20 casos (1966)	Descarboxilase dos aminoácidos ramificados	No 3.º dia de vida, ausên- cia do reflexo de Moro, dificuldade de alimenta- ção, espasticidade, convul- sões.	Teste da dimi- trotrofina hidrazina (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 2-b: Hiperleucinemia A com hipoglicemia	A.R.	30 casos (1966)	Degradação da leucina	No 2.º ano de vida, con- vulsões associadas a estra- bismo, tremor, palidez e taquicardia.	Glicemia após refeição protéica	Teste da sobre- carga de caseína ou de leucina
I. 2-c: Metilmalonil- cacidúria		2 casos (1967)	Metil-malonil- CoA-isomerase	Acidose metabólica severa. Altas doses de vitamina B12 reduzem a acidúria orgânica.	CO ₂ total e anions indeterminados (S)	Dosagem colori- métrica de ácido metil-malonico (U)
I. 2-d: Hipervaleinemia		1 caso (1963)	Vallina transaminase	Retardo físico e mental. Alterações neurológicas.		Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 3-a: Hiperprolinemia tipo I e tipo II		1 caso (1962)	Oxidase da prolina (I) e desidrogenase do ácido delta-pirrolino carboxílico (II)	Vômitos, diarréia, crises de infecção urinária, de- ficiência de desenvolvi- mento renal, alterações do EEG (estímulos luminosos).	Teste da Isatina (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 3-b: Hidroxi-prolinemia		1 caso (1962)	Oxidase da hidroxiprolina	Retardo mental severo.	Teste da Isatina (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 4-a: Hiperamonemia tipo I e tipo II		3 casos (1964)	Ornitina-trans- carbamilase (I) e carbamil-fosfato sintetase (II)	Na 1.ª semana de vida, vômitos seguidos de agita- ção, letargia, estupor. Atrofia cortical cerebral.	Amônia (S)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)

DISTÚRBO	TRANS-FRÊQUÊN- MISSÃO	DISTÚRBO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS LABORATORIAIS TRIAGEM	DIAGNÓSTICO
I. 4-b: Citruinúria	A.R.? (1963)	Sintetase do ácido argininosuccínico	Vômitos persistentes, le- vando ao coma tipo he- pático.	Amônia (S)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 4-c: Argininosuc- cinadúria	A.R. (1966)	Argininosuccinase	No 2.º ano de vida, con- vulsões, alterações do EEG; cabelos quebradiços.	Amônia (S)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 4-d: Intolerância à lisina	1 caso (1964)	Bloqueio da arginase pela elevação da lisina (deficiência de lisina oxidase)	Vômitos e episódios de coma logo após o nasci- mento.	Amônia (S)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 5-a: Histidinemia	A.R. (1964)	Histidase	Retardo mental ou defi- ciência de linguagem.	Teste do Cloreto Férrico (U); Teste da dinitrofenil- hidrazina (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 6-a: Hiperiglicemia	1 caso (1961)	Hidroxi-metil- transmetilase da serina	Episódios de vômitos, de- sidratação, letargia, pú- ra trombocitopénica. In- fecções, hipogamaglobuli- nemia, hiperoxalúria.	Teste da dinitro- fenil-hidrazina (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 7-a: Homocistinúria	A.R.?	Sintetase da cistationina	Retardo mental grave, ec- topia do cristalino, episó- dios trombo-embólicos, ca- bello ralo e quebradiço, al- terações ósseas	Teste do Nitro- prussiato (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 7-b: Cistationinúria	A.R. (1966)	Cistationinase	Retardo mental grave. Anomalias congênitas múl- tiplas, psicose, hipopitu- tarismo ou acromegalia.		Cromatografia de aminoácidos (S e U)

DISTÚRBO	TRANS- MISSÃO	FREQUÊN- CIA	DISTÚRBO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
I. 7-c: Má absorção da metionina	A.R.		Tubular renal e intestinal	Edema. Crises de hiperp- néia e convulsões. Cabelos brancos. Urina fétida. Aminoacidúria difusa.	Teste da Nihil- drina (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
I. 7-d: Síndrome de Oasthouse	A.R.		Provável tubular renal e intestinal, + hidroxilase da fenilalanina	Quadro misto de fenilce- tonúria com má absorção de metionina.	Teste da Nihil- drina (U). Teste do Cloreto Férrico (U)	Cromatografia de aminoácidos (S e U)
II. 1-a: Galactosemia	A.R.	1:30.000	Galactose-1- fosfato-uridil- transferase	Na 1. ^a semana de vida, perda de peso, vômitos, letargia. Hepatomegalia, icterícia, ascite, edema. Se sobrevive, se desenvol- vem catarata e deficiên- cias físicas e mentais.	Benedict positivo e glicofita negativo (U)	Identificação de galactose (U)
II. 1-b: Intolerância hereditária à frutose	A.R.	30 casos (1966)	Aldolase da frutose 1-fosfato	Após ingestão de frutose, ocorrem crises de náuseas, vômitos, mal-estar, sudo- rese, convulsões, coma.	Glicemia após ingestão de frutose Benedict (U)	Teste de tolerância à frutose. Identificação de frutose (U)
II. 1-c: Hipoglicemia Idiopática Familiar	A.R.		"Hiperinsulinismo"	Início aos 2 anos, não ul- trapassando o 8. ^o ano de vida, quando desaparece. É mais frequente em crianças do sexo masculi- no. As crises de hipogli- cemia ocorrem em jejum.	Glicemia em jejum	Teste de tolerância à glicose do tipo "hiperinsulinismo"

DISTURBIO	TRANS-FREQUEN- MISSÃO CIA	DISTURBIO METABOLICO	ASPECTOS CLINICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
II. 1-d: Hipoglicemia adrenalino- deficiente		Deficiente produção de adrenalina	Crises convulsivas hipoglicêmicas sem os sinais habituais de hiperadrenalismo (taquicardia, sudorese, palidez). Boa resposta clínica aos adrenérgicos.	Glicemia nas crises	
II. 1-e: Acidose láctica com encefalopatia necrosante	A.R. ? 2 casos (1965)		No 2.º ano de vida, crises de hiperpnéia, convulsões, ataxia progressiva, deterioração mental, perda de cabelo. Acidose láctica. Morte em 6 meses.	CO ₂ total (S) e anions indeter- minados (S)	Dosagem de ácido lático (S) Anátomo- patológico
II. 2-a: Glicogenose de Lewis (tipo VII)	2 casos (1963)	Glicogénio sintetase	Crises de hipoglicemia em jejum, com palidez e convulsões. Normalização rápida após alimentação.	Glicemia em jejum	Teste do glucagônio
II. 3-a: Doença de Hurler	A.R. 250 casos (1966)	Mucopolissacarídeos (ácido condroitino- sulfúrico)	Fáceis característico (grotesco), hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal, pele seca, pescoço curto. Opacidade de córnea.	Teste do azul de Toluidina (U). Teste do Cetil- trimetil-amônio (U)	Identificação do mucopolissacari- deo (U)
II. 3-b: Doença de Hunter	S-L-R.	Mucopolissacarídeos (ácido condroitino- sulfúrico)	Mesmo quadro de Hurler, sem opacidade de córnea e com surdez frequente.	Teste do azul de Toluidina (U). Teste do CTMA (U)	Identificação do mucopolissacari- deo (U)

DISTÚRBIO	TRANS-FREQUEN- MISSÃO	CIA	DISTÚRBIO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
II. 3-c: Doença de Sanfilippo	A.R.		Mucopolissacarídeos (Sulfato de heparitina)	Início entre 3.º e 5.º ano de vida, com alterações de psiquismo. Desenvolvi- mento pondo-estatural normal. Ausência de ma- nifestações oculares. He- patomegalia, cabeça volu- mosa. Hipertricrose. Sur- dez.	Teste do azul de Toluidina (U). Teste do CTMA (U)	Identificação do mucopolissacari- deo (U)
II. 3-d: Doença de Morquio- Bralisford	A.R.		Mucopolissacarídeos (Queratosulfato e condroitino- sulfato B)	Alterações predominate- mente ósseas. Tórax cur- to, cifose dorso-lombar. Sem opacidade de córnea. Hepatoesplenomegalia ra- ra. Retardo mental variá- vel.	Teste do azul de Toluidina (U). Teste do CTMA (U)	Identificação do mucopolissacari- deo (U)
II. 3-e: Doença de Morquio- Ulrich	A.R.		Mucopolissacarídeos (Queratosulfato)	Alterações ósseas menos severas do que o Mor- quio-Bralisford. Opacida- de de córnea. Retardo mental frequente.	Teste do azul de Toluidina (U). Teste do CTMA (U)	Identificação do mucopolissacari- deo (U)
III. 1.: Doença de Gaucher (forma infantil)	A.R.		Acúmulo de cerebro- sídeos (deficiente degradação pela hi- zima de clivagem)	Apatia e deficiência fisi- ca e mental precoces. Hepatoesplenomegalia. Hi- pertonia. Disfagia, tosse, cianose intermitente. Gân- glios aumentados.	Fosfatase ácida não inibível pelo tartrato (S)	Medulograma. Biópsia de gânglio ou fígado (célula de Gaucher). Teste enzimático em leucócitos.
III. 2.: Doença de Nie- man-Pick	A.R.	1:40.000	Acúmulo de esfingo- mielina (deficiente degradação pela hi- drolase da esfingo- mielina)	Retardo físico e mental precoces. Hepatoesplen- omegalia. Manchas cereja na mácula lútea. Anemia. Morte entre 6 meses e 5 anos de vida.	Fundo de olho	Medulograma. Biópsia de gânglio ou fígado (células características). Teste enzimático em leucócitos

DISTÚRBIO	TRANS- MISSÃO	FREQÜEN- CIA	DISTÚRBIO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
III. 3.: Leucodistrofia metacromática	A.R.		Acúmulo de sulfati- deos por deficiência de arilsulfatase	No 2º ano de vida, ini- piramidal nos Ms. Is. Posteriormente, deficiên- cia extrapiramidal e ce- rebelar. Amaurose e con- vulsões são tardias. Mor- te em 2 anos.	Sedimento uriná- rio com azul de metileno a 2% (grânulos metacromáticos)	Identificação de sulfatídeos (U). Teste enzimático em leucócitos
III. 4-a: Idiotia amaurotí- ca familiar infan- til (Tay-Sachs)	A.R.	1:5.000 (Judeus) 1:500.000 (não Judeus)	Acúmulo de ganglio- sídeos (deficiência de degradação?)	Após o 6.º mês de vida, irritabilidade, hiperacusia. A seguir, espasticidade, convulsões, perda de pé- so. Mancha cereja na mácula lútea, sem hepa- tomegalia. Morte antes dos 4 anos.	Fundo de olho	Anátomo- patológico
III. 4-b: Idiotia amaurotí- ca familiar infan- til tardia (Bielechowsky- Jansky)	A.R.		Acúmulo de ganglio- sídeos (deficiente degradação?)	No 3.º-4.º ano de vida, surge ataxia. Evolução muito lenta. Atrofia do nervo óptico e pigmenta- ção da retina. Não há mancha cereja.	Fundo de olho	Anátomo- patológico
III. 4-c: Idiotia amaurotí- ca familiar juvenil (Spielmeier- Vogt)	A.R.		Acúmulo de ganglio- sídeos mais deficiente reabsorção renal de compostos imidazólicos	Entre o 3.º e o 10.º ano de vida, perda da visão. Após 2 anos, convulsões e alterações psíquicas. Atrofia do nervo óptico, pigmentação da retina, manchas vermelhas simé- tricas. Eliminação uriná- ria de carnosina e anse- rina. Morte até os 15 anos.	Fundo de olho	Cromatografia de peptídeos (U)

DISTÚRBIO	TRANS- MISSÃO	FREQUEN- CIA	DISTÚRBIO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
III. 4-d: Idiotia amauro- tica familiar ju- venil tardia (Kuf)	A.R.		Acúmulo de gangliosí- deos (deficiente degradação?)	Entre 15 e 25 anos, con- vulsões, tremores, ataxia cerebelar, rigidez muscu- lar. Evolução lenta. Não há cegueira.	Fundo de olho normal	Anátomo- patológico
IV. 1.: Hiperuricemia com coreoatetose, deficiência men- tal e auto- mutação	S-L-R.		Hipoxantina-guanina- fosforibosil- transferase	Coreoatetose, espasticida- de, agressividade, automu- tilação compulsiva. Ácido úrico elevado (S).	Ácido úrico (S)	Dosagem enzimática em eritrócitos
IV. 2.: Oroticacidúria hereditária			Deficiência da piro- fosforilase e da des- carboxilase do ácido orótico	Anemia megaloblástica severa responsiva ao ura- cilo.		Dosagem enzimá- tica em eritrócitos. Determinação do ácido orótico (U)
V. 1-a: Deficiência de G-6-P-D	S-L-R.	Até 13% de negros	Desidrogenase da gli- cose-6-fosfato	Crises de anemia hemo- lítica com icterícia, de- sencadeadas por drogas. Com o tempo, surgem he- patosplenomegalia e ma- crocitose. Deficiência mental eventual.	Teste de Motulsky (S)	Dosagem espectro- fotométrica de G-6-P-D (S)
V. 1-b: Deficiência de piruvatoquinase	A.R.	7 casos (1962)	Piruvatoquinase	Mesmo quadro da defi- ciência de G-6-P-D, não relacionado a drogas.	a 37° C (S) Auto hemólise	Dosagem de piru- vatoquinase em eritrócitos
V. 2.: Doença de Criglier-Najjar	A.R.		Glicuronil- transferase	Icterícia com Kernicterus. No 2.º dia, elevação da BI, com síndrome extra- piramidal. Sem incompati- bilidade.	Billrubinas (S). Provas de incom- patibilidade (-)	Dosagem de glicu- ronil-transferase em fragmento hepático

DISTÚRBO	TRANS- MISSÃO	FREQUEN- CIA	DISTÚRBO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
V. 3-a: Deficiência de NADH-diaforase	A.R.		NADH-diaforase	Cianose permanente ou em crises. Deficiência fi- sica e mental pouco fre- quente. Responde ao azul de metileno.	Teste do azul de Metileno	Dosagem de Meta- hemoglobina (S). Dosagem de NADH-diaforase em eritrócitos
V. 3-b: Hemoglobina M.	A."D"		Família de hemoglo- binas anormais (pelo menos 8 tipos)	Cianose permanente. Cri- ses ocasionais de dis- pnéia, palpitação, fadiga- bilidade e cefaleia, rela- cionadas com o exercício físico. Não responde ao azul de Metileno.	Teste do azul de Metileno	Lietroforse de hemoglobinas
VI. 1.: Síndrome de Lowe	S-L-R.	22 casos (1966)	Reabsorção tubular renal	Diminuição do tônus muscular. Retardo físico e mental. Cataratas, glau- coma. Raquitismo.	Teste de Ninhidri- drina (U). pH (U) maior do que 7.0	Cromatografia de aminoácidos (U). Prova de sobre- carga de Cloreto de Amônio
VI. 2.: Doença de Hartnup	A.R.	19 casos (1966)	Triptofânio- pirrolase	Lesões de pele pelagrói- des. Crises de ataxia ce- rebelar reversíveis. Alte- rações psíquicas (delírio, alucinações). Aminoaci- dúria generalizada.	Teste de Ninhi- drina (U)	Cromatografia de aminoácidos (U)
VI. 3.: Diabete inspi- do nefrogênico	A.D.		Incapacidade tubular renal de responder ao ADH	Deficiência de desenvolvi- mento, poliúria, crises de desidratação hipotônica.	Densidade (U) Volume (U)	Teste de Carter- Robbins
VII. 1.: Doença de Wilson	A.R.		Ceruloplasmina	Tremores involuntários. Anel de Kayser-Fleischer. Fibrose hepática. Amino- acidúria generalizada.	Teste de Ninhi- drina (U) Teste da Ortofo- ludina (U).	Dosagem de Ceru- loplasma (S) e de Cobre (S e U) Cromatografia de aminoácidos (U)

DISTÚRBO	TRANS- MISSÃO	FREQUEN- CIA	DISTÚRBO METABÓLICO	ASPECTOS CLÍNICOS	ASPECTOS TRIAGEM	LABORATORIAIS DIAGNÓSTICO
VII. 2.: Acantocitose	A.R.		B-Lipoproteínas	Na 1. ^a infância, surge síndrome de má absorção intestinal. Ataxia cerebral. Crenação dos eritrócitos.	Esfregaço san- guíneo (crenação eritrocitária)	Eletroforese de Lipoproteínas séricas
VII. 3-a: Deficiência da captação do Iodeto	A.R.?		Sistema de trans- porte do Iodeto	Quadro de hipotireoidis- mo desde o nascimento. Bócio desenvolvido após os 15 anos de idade.	Coolesterol (S). Metabolismo basal Captação de I-131	Teste terapêutico com Iodo
VII. 3-b: Deficiência de organização do Iodeto	A.R.		Peroxidase do Iodeto	Quadro de cretinismo no 2. ^o ano de vida. Bócio desenvolvido após os 7 anos de idade.	Coolesterol (S). Metabolismo basal. Captação de I-131	Teste do tiocia- nato de potássio
VII. 3-c: Deficiência de acomplamento do Iodo-tirosil	A.R.?		Sintetase da tirosina	Quadro de cretinismo no 5. ^o ano de vida. Bócio desenvolvido na idade adulta.	Coolesterol (S). Metabolismo basal. Captação de I-131	Teste do Metimazol
VII. 3-d: Deficiência de Delodinase	A.R.		Delodinase	Quadro de cretinismo com bócio iniciado antes do 3. ^o ano de vida.	Coolesterol (S). Metabolismo basal. Captação de I-131	Identificação de Mono e de Di- Iodo tirosina (S)
VII. 3-e: Iodoproteína sérica anormal	A.R.		Degradação das tireoglobulinas?	Quadro de cretinismo com bócio iniciado no 1. ^o ano de vida.	Coolesterol (S). Metabolismo basal. Captação de I-131	Extração de Iodo com Butanol (S)

AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

A suspeição de um defeito metabólico em um excepcional é válida em duas situações:

1 — Há presença de mais de um caso na família;

2 — Há consangüinidade entre os pais.

Nenhuma das duas situações é absoluta. A presença de mais de um caso pode dever-se, por exemplo, a partos distócicos por alterações pélvicas maternas, nada tendo a ver com a transmissão genética. A consangüinidade é um fator importante, pois a grande maioria dos distúrbios é transmitida por genes autossômicos recessivos de baixa frequência populacional.

A TABELA III apresenta alguns dados clínicos facilmente identificáveis e que podem auxiliar na avaliação de um excepcional.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

O laboratório pode ser útil na investigação etiológica dos excepcionais mesmo na ausência de dados clínicos sugestivos. Podemos considerar, didaticamente, a contribuição laboratorial em três grupos de exames:

1 — Exames de «rotina». Alguns podem ser efetuados em qualquer laboratório de análises clínicas e visam, freqüentemente, a reduzir o número de hipóteses diagnósticas elabo-

radas clinicamente. Em poucas vezes orientarão o diagnóstico definitivo e raramente comprovarão o defeito metabólico básico. A TABELA IV agrupa estes exames.

2 — Exames de Triagem. Quando não houver suspeita diagnóstica etiológica, está indicada uma avaliação ampla e inespecífica através de testes bioquímicos urinários (2, 11) e cromatografia de amino-ácidos no sangue e na urina (5, 6, 7, 10, 13). Os defeitos metabólicos mais estudados são os que afetam o metabolismo dos amino-ácidos ou o seu transporte renal, refletindo-se na elevação sanguínea ou urinária de um (ou vários) amino-ácido específico ou de um seu metabólito. A TABELA V apresenta alguns testes de triagem facilmente executáveis na urina dos pacientes cujos detalhes de técnica e interpretação podem ser encontrados no artigo de Buist (3).

Como os defeitos metabólicos do metabolismo dos amino-ácidos são os mais estudados e o teste da Ninhidrina é de pouca sensibilidade e sujeito a falsos positivos, é preferível substituí-lo por cromatografia de amino-ácidos no sangue e na urina. A técnica usada por nós é a preconizada por Efron (5, 6, 7), com pequenas diferenças.

Cromatografia de Amino-ácidos

A coleta de material representa um problema quando se trata de recém-nascidos, ou de avaliação em

TABELA III

Alguns dados clínicos que sugerem distúrbio metabólico em pacientes com deficiência mental

DADOS CLÍNICOS	DISTÚRBIOS
Descoloramento da pele e dos cabelos	Fenilcetonúria
Urina escura exposta ao ar	Alcaptonúria
Coma hepático	Distúrbio do ciclo da uréia
Deficiência pura de linguagem	Histidinemia
Ectopia do cristalino	Homocistinúria
Hepatomegalia	Galactosemia Dislipidoses Mucopolissacaridoses
Icterícia	Galactosemia Distúrbios Eritrocitários Doença de Crigler-Najjar
Convulsões pós-alimentares	Intolerância à Frutose Intolerância à Lisina
Convulsões em jejum	Hipoglicemias Glicogenose de Lewis
Deformidades ósseas	Mucopolissacaridoses
Opacidade de córnea	Mucopolissacaridoses
Atrofia do nervo óptico	Idiotia amaurótica
Cianose	Meta-hemoglobinemias
Raquitismo com catarata e glaucoma	Síndrome de Lowe
Pelagra	Doença de Hartnup
Poliúria	Diabete insípido nefrogênico
Cretinismo com bócio	Cretinismo familiar

TABELA IV

Dados laboratoriais que auxiliam na elaboração diagnóstica da etiologia metabólica em deficientes mentais

EXAME DE LABORATÓRIO	PATOLOGIA
Glicemia	Hipoglicemias Glicogenose de Lewis Intolerância à Frutose
Substâncias redutoras na urina	Galactosemia Alcaptonúria
Uricemia	Síndrome de Lesch-Nyhan
Fosfatase ácida sérica	Doença de Gaucher
Eletrólitos	
Ácido láctico sérico	Acidose láctica
Amônia sérica	Distúrbios do ciclo uréa
Bilirrubinas séricas	Anemias hemolíticas Doença de Crigler-Najjar
Densidade e volume urinários	Diabete insípido nefrogênico
Esfregaço sanguíneo	
Lipidograma	Acantocitose
Avaliação funcional da tireóide	Cretenismo familiar

TABELA V

Testes de triagem para deficiência mental

TESTE	PATOLOGIA
Ninhidrina (aminoácidos)	Aminoacidúrias
Benedict (substâncias redutoras)	Galactosemia Alcaptonúria Intolerância à Frutose Doença de Lowe
Cloreto Férrico (metabólitos de aminoácidos)	Fenilcetonúria Alcaptonúria D. do Xarope do Bôrdó Acidose láctica Hidroxiquinureninúria Histidinemia D. de Oasthouse
Dinitrofenil-hidrazina (ceto-ácidos)	Fenilcetonúria D. do Xarope do Bôrdó Glicogenose de Lewis Histidinemia D. de Oasthouse Hiperlglicinemia
Isatina (Prolina e Hidroxiprolina)	Hiperprolinemia Hidroxiprolinemia
Nitroprussiato (Grupo sulfidrila)	Homocistinúria
Azul de Toluidina (mucopolissacarídeos)	Mucopolissacaridoses
Cetil-Trimetil-Amônio (mucopolissacarídeos)	
Orto-Toluidina (cobre)	Doença de Wilson

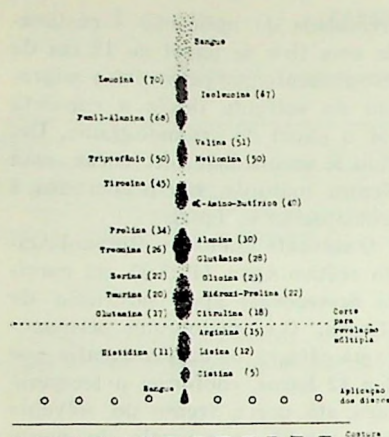
grande número de pacientes. A coleta de urina mais adequada em recém-nascidos é obtida através de coletores plásticos, evitando a contaminação fecal. O sangue pode ser colhido por punção digital ou de calcâneo e as gotas recolhidas em cartões de papel absorvente tipo Whatmann 3 MM. A coleta de 4 gotas, pelo menos, permite futura repetição quando necessário, já que se conserva por vários meses inalterada. A urina recolhida é usada para umedecer cartões semelhantes. Como a concentração urinária interfere na avaliação posterior da concentração de amino-ácidos no Cromatograma, nós usamos como referência a densidade urinária. Os melhores resultados são obtidos com urinas de densidade entre 1015 e 1020. Para que a hemoglobina não perturbe a cromatografia, os cartões com sangue são autoclavados a 120°C, por 3 a 5 minutos, em vidros abertos.

O Cromatograma é executado em papel Whatmann 3 MM de 40 cm de comprimento. O material é aplicado numa extremidade, com intervalos de 1,5 a 2 cm entre as aplicações. Nos pontos de aplicação, são feitos orifícios de 0,4 cm de diâmetro onde são adaptados pequenos discos de igual tamanho retirados dos cartões de sangue e urina. Isto garante a regularidade do volume aplicado (figura 1). Como padrões, são usados discos impregnados com sangue normal de densidade próxima à das amostras e uma mistura de amino-ácidos (Histidina, Prolina, Hidroxiprolina e Citrulina). Na ex-

treimidade da aplicação é costurada uma tira de papel de 12 cm de comprimento que permitirá a migração do solvente desde a canaleta até o papel do cromatograma. Devido à necessidade de corar com técnica múltipla, são preparados 2 cromatogramas iguais.

O solvente usado é o Butanol-Ácido acético-Água (12:3:5) em corrida descendente após saturação de câmara. O cromatograma permanece na câmara de cromatografia por 8 a 12 horas, conforme a temperatura, até que a frente do solvente percorra 33 cm a partir do ponto de aplicação do material. O papel é então retirado e secado ao ar.

A revelação é feita em separado. Um dos cromatogramas é revelado com Ninhidrina que cora todos os amino-ácidos de azul-violeta com exceção da Prolina e Hidroxiprolina que, praticamente, não aparecem. Após exame detalhado do cromatograma, manchas de amino-ácidos em concentração acima do normal ou em posição não usual, são assinaladas e os Rf determinados (razão entre as distâncias percorridas pelo amino-ácido e pelo solvente). O papel é então cortado logo abaixo da mancha da Histidina (figura 1); a porção superior é corada com reagente sulfanílico diazotado, aparecendo a cor vermelha da Histidina e descorando a lisina superposta; a porção inferior é corada com reagente de Ehrlich, ficando apenas corada de rosa brilhante a mancha correspondente à Citrulina, antes encoberta pela Glutamina.



(Fig. 1)

O outro cromatograma é corado com Isatina, aparecendo uma mancha azul no local da Prolina; após é aplicado o reagente de Ehrlich que descora a Prolina, aparecendo a hidroxiprolina em cor de laranja.

É importante comparar sangue e urina do mesmo indivíduo com os padrões normais. Uma vez identificado um amino-ácido anormal, outras técnicas específicas poderão ser usadas para maior segurança.

A adequada interpretação da cromatografia de amino-ácidos requer alguma experiência, pois as variações normais são bastante amplas para alguns amino-ácidos. Maiores detalhes referentes à técnica de cromatografia e sua interpretação poderão ser encontrados em literatura especializada (5, 6, 14).

3 — Exames especializados. Muitas vezes, o diagnóstico absoluto ou acadêmico requer exames altamente especializados como dosagens ensimáticas em leucócitos, eritrócitos ou material de biópsia ou ainda dosagem de mucopolissacarídeos (11, 16). Esta etapa requer um centro especializado e raramente pode ser atingida pelo médico atendente. Assim, para efeitos clínicos, os «exames de rotina» e os «exames de triagem» representam o «nível moral» a ser atingido pelo médico dentro de nossa realidade.

RESUMO: Os autores apresentam uma revisão parcial dos distúrbios metabólicos associados à deficiência mental e apontam alguns dados clínico-laboratoriais que, na experiência da literatura e na sua própria, parecem válidos para investigação etiológica. É dada ênfase aos «exames de triagem», com particular referência à cromatografia de amino-ácidos, na esperança de difundir-los na área da saúde.

SUMMARY: The authors present a partial review of the inborn errors associated to mental deficiency, appoiting some clinical and laboratorial datas from medical literature and from their own experience that seem important in the ethyological investigation of the disease. Emphasis is given to the screening tests, principally aminoacid chromatography.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — BEARN, Alexander G. Foreword. *The American Journal of Medicine*, 47(5):661-3, Nov. 1969. [Symposium on Mucepolysacchari. doses]
- 2 — BUIST, Neil R. M. Set of simple side-room urine tests for detection of inborn errors of metabolism. *British Medical Journal*, 2(5607):745-9, June 22, 1968.
- 3 — DIAMENT, Aron J. & VALENTE, Maria Irmina. «Aspectos neurológicos da deficiência mental». In: KRYNSKI, Stanislaw. *Deficiência mental*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1969. cap.2, p.37-62.
- 4 — EFRON, Mary L. Aminoaciduria. *The New England Journal of Medicine*, 272(20):1058-67, May 20, 1965. [Medical Progress]
- 5 — EFRON, Mary L. Aminoaciduria (concluded). *The New England Journal of Medicine*, 272(21):1107-13, May 27, 1965 [Medical Progress]
- 6 — EFRON, Mary L. «Applications in clinical biochemistry.» In: SMITH, Ivor. *Chromatographic and electrophoretic techniques*. 3.ed. New York, John Wiley & Sons, 1969. v.1, cap.5, Sec.3, p.151-9.
- 7 — EFRON, Mary L. et alii. A Simple chromatographic screening test for the detection of disorders of amino acid metabolism; a technic using whole blood or urine collected on filter paper. *The New England Journal of Medicine*, 270(26):1378-83, June 25, 1964.
- 8 — HILGARD, Ernest R. «Ability testing and intelligence». In: Id. *Introduction to psychology*. 3.ed. New York, Harcourt, Brace & World, 1962. cap.14, p.393-422.
- 9 — HILGARD, Ernest R. «Hereditary and environment.» In: Id. *Introduction to psychology*. 3.ed. New York, Harcourt, Brace & World, 1962. cap.15, p.423-46.
- 10 — HSIA, David Yi-Yung. *Inborn errors of metabolism*. Part. 1: Clinical aspects. 2.ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1966.
- 11 — HSIA, David Yi-Yung & INOUE, Tohru. *Inborn errors of metabolism*. Part.2: Laboratory methods. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1966.
- 12 — KRYNSKI, Stanislaw. «Aspectos gerais da deficiência mental». In: Id. *Deficiência Mental*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1969. cap.1, p.1-35.
- 13 — SCHMIDT, Benjamin José. «O Laboratório clínico na deficiência mental.» In: KRYNSKI, Stanislaw. *Deficiência mental*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1969. cap.3, p.63-71.
- 14 — SMITH, Ivor. «Aminoacids, amines, and related compounds», Section 1: paper chromatography. In: Id. *Chromatographic and electrophoretic techniques*. v.1, cap.5, p.104-47.

- 15 — VANDENBERG, Steven G. «Hereditary factors in psychological variables in man, with a special emphasis on cognition». 1967. Separata de SPUHLER, J. H., ed. Genetic diversity and human behavior. Chicago, Aldine, 1967. p.99-103.
- 16 — WACKER, Warren E. C. & COOMBS, Thomas L. Clinical biochemistry: Enzymatic methods: automation and atomic absorption spectroscopy. Annual Review of Biochemistry, 38:539-68, 1969.

Venâncio Aires nº 693, ap. 802 — 90.000 — Pôrto Alegre — RS — Brasil