

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

VARIABILIDADE FENOTÍPICA

Estudo de seis pacientes

*ERASMO BARBANTE CASELLA**, *ANTÔNIO UMBERTO BRESOLIN***, *MARCELO VALENTE****,
*DURVAL ANIBAL DANIEL*****, *JOSÉ JORGE MACHADO******, *MARIA APARECIDA VIEIRA******,
*ADRIANA GOMES TENÓRIO******, *NESTOR CHAMOLE******

RESUMO - Estudamos seis pacientes com acidúria glutárica tipo I, em quatro famílias. Observamos variações intensas na apresentação clínica, mesmo entre elementos da mesma família. Três pacientes evoluíram sem alterações até o início das anomalias neurológicas, que se manifestaram como encefalite-símile, no primeiro ano de vida. Uma criança apresentou atraso precoce do desenvolvimento, sem episódios agudos de descompensação. Dois pacientes não têm alteração cognitiva; um deles apresenta leve tremor associado a quadro coreoatetóide desde o primeiro ano de vida, enquanto o outro teve apenas duas crises convulsivas afebris quando lactente. Três crianças apresentam distonia como sequela, não sendo capazes de sentar ou firmar a cabeça. Os seis pacientes apresentam macrocrania e a neles tomografia computadorizada de crânio demonstra aumento dos espaços líquóricos em regiões fronto-temporais. O estudo dos ácidos orgânicos urinários dos pacientes demonstra elevação dos níveis do ácido glutárico.

PALAVRAS-CHAVE: acidúria glutárica tipo I, macrocrania, variabilidade fenotípica.

Glutaric aciduria type I: phenotypic variability. Report of six patients

ABSTRACT - We report six patients with glutaric aciduria type 1 in four families. The patients had marked clinical variability, even within families. Three of the patients studied were normal until the onset of neurologic abnormalities, that presented as an encephalitis-like illness in the first year of age. One patient had an early and important developmental delay, but never suffered an encephalopathic crisis. Two patients have intellectual preservation; one of them has a mild tremor and choreoathetosis since the first year of age, and the other had only two afebrile seizures in infancy and no other neurologic signs. Three patients are severely handicapped, with a severe dystonic-dyskinetic disorder and unable to even sit. All the six patients have macrocephaly and in all the computed tomography showed enlarged CSF spaces and sulcal separation over the frontal and temporal lobes. Urine organic acids study of all patients showed large quantities of glutaric acid.

KEY WORDS: glutaric aciduria type 1, macrocephaly, phenotypic variability.

A acidúria glutárica tipo I (AGI), descrita pela primeira vez em 1975, é um distúrbio do metabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano causado pela deficiência da glutaril-CoA

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *Neurologista Infantil; **Neuro-radiologista; *****Nutricionista; Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira. **Neurologista Infantil; *****Médico-Residente em Neurologia Infantil; HCFMUSP: ****Neurocirurgião; Hospital Evaldo Foz: ****Responsável pela UTI Infantil; FESEN, Fundación para el Estudio de Enfermedades Neurometabólicas (Buenos Aires, Argentina): *****Diretor Científico. Aceite: 23-junho-1998.

Dr. Erasmo Barbante Casella - Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP - Av Enéas de Aguiar 647 - 05403-900 São Paulo SP - Brasil. E-mail: erasmobc-icr.hcnet.usp.br

desidrogenase¹. Caracteriza-se pelo aparecimento na infância, de modo súbito, de distúrbios do movimento com caráter extrapiramidal, podendo ocorrer deterioração neurológica e crises convulsivas; geralmente está associado a macrocrania². Observa-se elevação da excreção urinária do ácido glutárico, 3-OH-glutárico e glutacônico, e ainda alterações sugestivas na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, caracterizadas por atrofia fronto-temporal bilateral e/ou lesões nos gânglios da base³⁻⁵. Alguns pacientes se mantêm assintomáticos, podendo apresentar apenas macrocrania ou antecedentes de crises convulsivas aparentemente benignas e outros desenvolvem quadro de atraso do desenvolvimento, sem episódios agudos de descompensação^{2,6}.

Estudamos seis pacientes, provenientes de quatro famílias diferentes, com sintomas variáveis entre si, apresentando os dados clínicos, laboratoriais e de imagem abaixo relacionados.

CASUÍSTICA

Aspectos clínicos

As alterações clínicas dos seis pacientes estão assinaladas na Tabela 1. Os primeiros sintomas ocorreram no primeiro ano de vida em todos os pacientes. Os Pacientes 1, 4 e 5 apresentaram crescimento e desenvolvimento normais até o início dos sintomas neurológicos, que ocorreram de modo agudo, com deterioração progressiva em poucos dias, lembrando quadros de encefalite (encefalite-símile), precipitados por infecção banal. Evoluíram com quadro sequelar grave, caracterizado por dupla hemiparesia, com componente extrapiramidal (distonia global), estando restritos ao leito. O Paciente 2 apresentou convulsões quando lactente, evoluindo sem quaisquer problemas posteriormente. O diagnóstico foi considerado pelo fato de apresentar macrocrania e ser irmão de paciente com diagnóstico de AGI (Paciente 1).

O Paciente 3 também apresentou desenvolvimento cognitivo normal, porém com história de tremores apendiculares e cefálicos, macrocrania desde o primeiro ano de vida, além de distúrbio leve do movimento, com características coreoatetóides.

Tabela 1. Achados clínicos dos 6 pacientes com diagnóstico de acidúria glutárica tipo 1.

Paciente	1+	2+	3	4	5++	6++
Sexo	F	F	F	M	M	M
Idade	2 anos	22 anos	8 anos	11 anos	2 anos	10 anos
Início dos sintomas	7 meses	8 meses	10 meses	4 meses	8 meses	neonatal
Idade no diagnóstico	7 meses	20 anos	5 anos	11 anos	14 meses	9 anos
Quadro clínico no diagnóstico	encefalite-símile macrocrania convulsão	irmã de paciente macrocrania	tremores macronia	TCE macrocrania coreoatetose	encefalite- símile macrocrania	irmão de paciente macrocrania válvula de derivação
Convulsão	Sim	Sim*	Não	Sim	Não	Não
Deambula	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Dados atuais	distonia quadriplicia coreoatetose	assinto- mática	corea- tetose	distonia quadriplicia coreoatetose	distonia quadriplicia coreoatetose	RM distonia
Escola	NF	Universitária	Normal	NF	NF	Especial

*convulsão quando lactente; + irmãos (Família A); ++irmãos (Família B); F, feminino; M, masculino; TCE, traumatismo cranioencefálico; RM, retardo mental, NF, não frequenta.

Tabela 2. Estudo dos ácidos orgânicos urinários nos 6 pacientes com acidúria glutárica tipo I. Valores em mcg/mg de creatinina.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
ácido glutárico normal: < 6	2625	1673	6324	1520	681	723
3-OH glutárico	elevado	elevado	–	–	elevado	elevado
glutacônico	elevado	elevado	–	–	–	–
ácido 2-cetoglutárico normal: < 196	445	103	271	239	–	–

O Paciente 4 foi avaliado por nós aos 11 anos de idade devido a traumatismo cranioencefálico (TCE) por queda da cama, sendo observada macrocrania, dupla hemiparesia e quadro distônico global. Esta criança apresentava diagnóstico de paralisia cerebral após quadro de varicela, aos 4 meses de idade. Na ocasião, ocorreram várias convulsões e o paciente deixou de sustentar a cabeça e de sorrir, no período de poucos dias. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), na época, foi normal, mas mesmo assim foi considerado o diagnóstico de encefalite pelo vírus da varicela.

O Paciente 6 foi reconhecido como portador de AGI devido a ter irmão com diagnóstico desta mesma entidade (Paciente 5). Com diagnóstico de hidrocefalia externa, foi submetido a derivação ventrículo-peritoneal no período neonatal, evoluindo com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, distonia global e macrocrania. Atualmente deambula sem apoio, com dificuldade, e frequenta escola especial, não tendo sido alfabetizado.

Exames subsidiários

A TC ou RNM de crânio, realizada nos seis pacientes, apresenta alterações, com aumento do espaço líquido em áreas fronto-temporais nos seis casos e alargamento das fissuras silvianas (Figs 1 e 2).

A Tabela 2 mostra os resultados do estudo dos ácidos orgânicos dos seis pacientes, através de cromatografia gasosa. Na Figura 3 pode ser evidenciada a elevação do ácido glutárico no exame de gotas de sangue em papel de filtro, através da espectroscopia de massa em tandem.

Terapêutica

O tratamento com dieta pobre em proteínas, restrição de lisina e triptofano, associado a L-carnitina e riboflavina foi introduzido em todos os pacientes, com orientação adicional de se evitar períodos prolongados de jejum. Duas crianças receberam ainda baclofen, com o objetivo de melhorar o quadro distônico e o tônus muscular.

DISCUSSÃO

A manifestação clínica dos diferentes erros inatos do metabolismo que afetam o sistema nervoso central é variável, e um único distúrbio metabólico também pode determinar o aparecimento de sintomas e sinais extremamente distintos^{2,6-8}. Avaliamos seis pacientes, em 4 famílias, com diagnóstico de AGI evidenciando grande variabilidade clínica, sendo que três pacientes apresentaram descompensação aguda, interpretada como encefalite, evoluindo com atraso do desenvolvimento, quadriplegia espástica e movimentos involuntários; outra criança evoluiu com desenvolvimento intelectual adequado, notando-se a presença de tremores de extremidades e no segmento cefálico; um paciente, inicialmente com diagnóstico de hidrocefalia externa, foi submetido a derivação ventrículo-peritoneal, evoluiu com distúrbio motor e deficiência mental. Um dos pacientes, atualmente com 22 anos, está assintomático, tendo somente apresentado crises convulsivas quando lactente. A literatura refere apenas 5 pacientes com mais de 6 anos de idade, assintomáticos e que não foram submetidos a tratamento^{2,3,8}. Caracteristicamente os seis pacientes apresentaram macrocrania, desde o período neonatal^{2,9}.

Um irmão dos Pacientes 1 e 3 (Família A) faleceu aos 10 meses de idade, anteriormente ao diagnóstico destes, após quadro febril, com hipótese diagnóstica de encefalite e LCR normal. Este paciente não foi por nós investigado, e portanto não incluído nesta casuística, mas possivelmente seu óbito deve estar relacionado a descompensação da AGI.

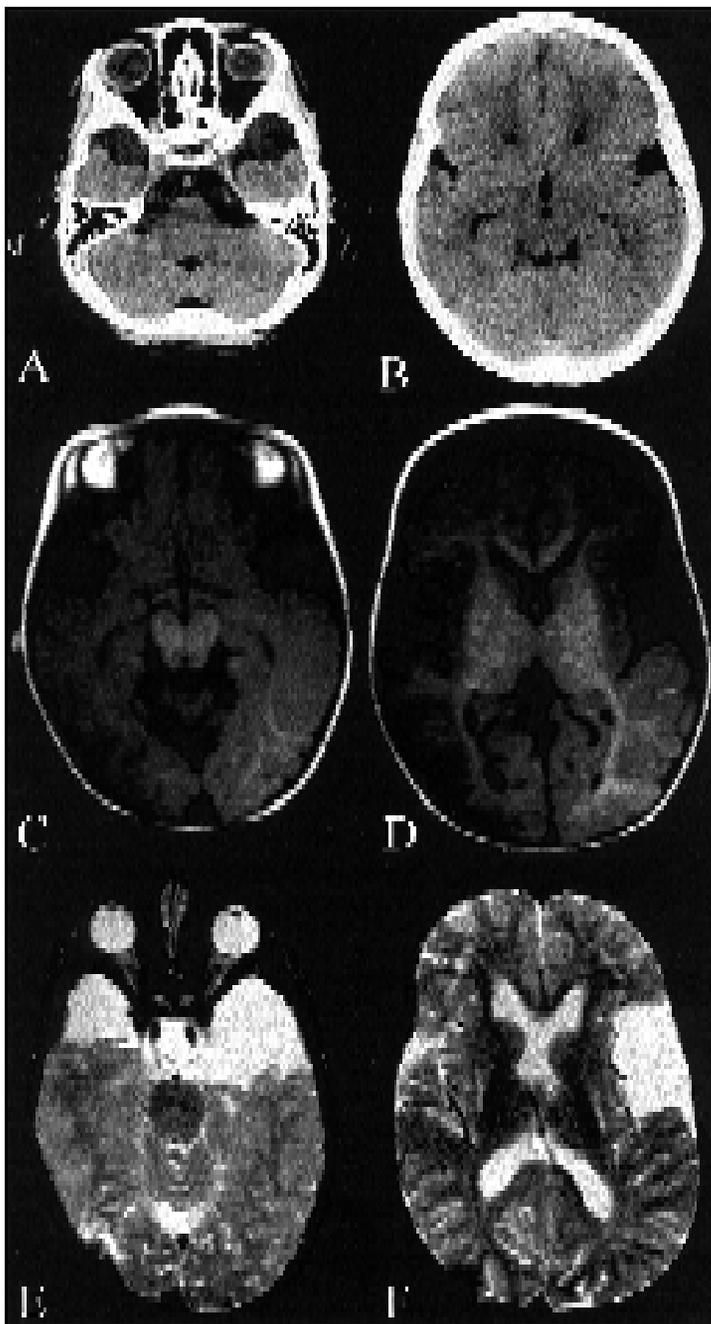


Fig 1. Imagens A e B representam exame de tomografia computadorizada (Paciente 4); C, D, E e F - imagens de ressonância magnética na ponderação T1 (C e D - Paciente 1) e as imagens E e F ponderação T2 (Paciente 6). Todas as imagens evidenciam alargamento dos espaços líquóricos da porção anterior da fossa média temporal e da região silviana bilateralmente. Em E e F esta alteração é nitidamente assimétrica.

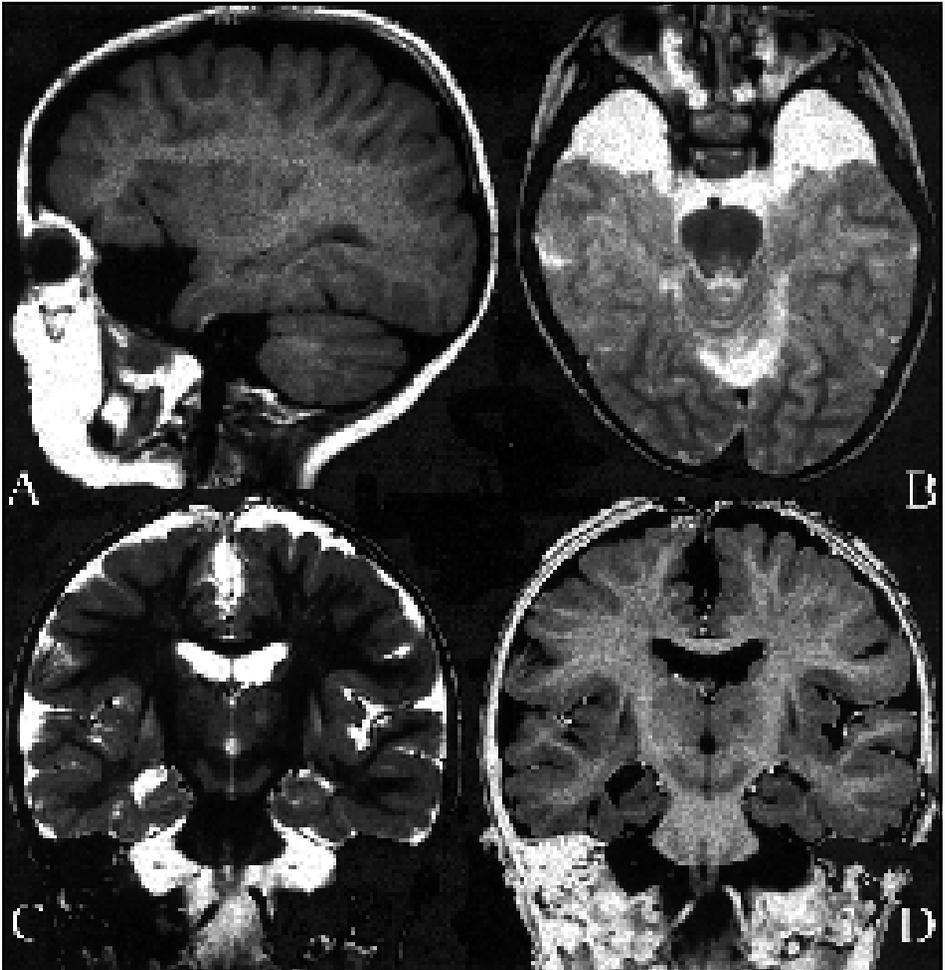


Fig 2. (Paciente 3) - Exame de ressonância magnética, nas seguintes ponderações: sagital T1 (A), axial T2 (B), coronais T2 (C) e T1-IR (D). Além das alterações demonstradas na Figura 1 observamos neste caso, área arredondada localizada na região talâmica à esquerda que se apresenta com hipossinal nas sequências em T1/IR e discreto hipersinal em T2 se comparada ao comportamento do sinal da substância cinzenta adjacente.

Nossos pacientes ilustram a grande variabilidade clínica da AGI, mesmo em pessoas de uma mesma família, de acordo com as observações de Haworth et al.⁸. Avaliando a Família A, observa-se que o Paciente 1 apresentou quadro de descompensação aguda (encefalite-símile) e sequelas graves, enquanto sua irmã (Paciente 2) teve desenvolvimento normal, apenas com o relato de crises epiléticas afebris nos primeiros anos de vida. O Paciente 5 (Família B) também apresentou quadro do tipo encefalítico, evoluindo com dupla hemiparesia associada a distonia global e seu irmão (Paciente 6) evoluiu com atraso precoce do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência mental e distonia, não apresentando episódios de descompensação aguda.

Quatro crianças estão muito acometidas, sendo totalmente dependentes; dois pacientes estão relativamente bem, apresentando leve distúrbio da coordenação, com características coreoatetóides em um, e história anterior de convulsão em outro.

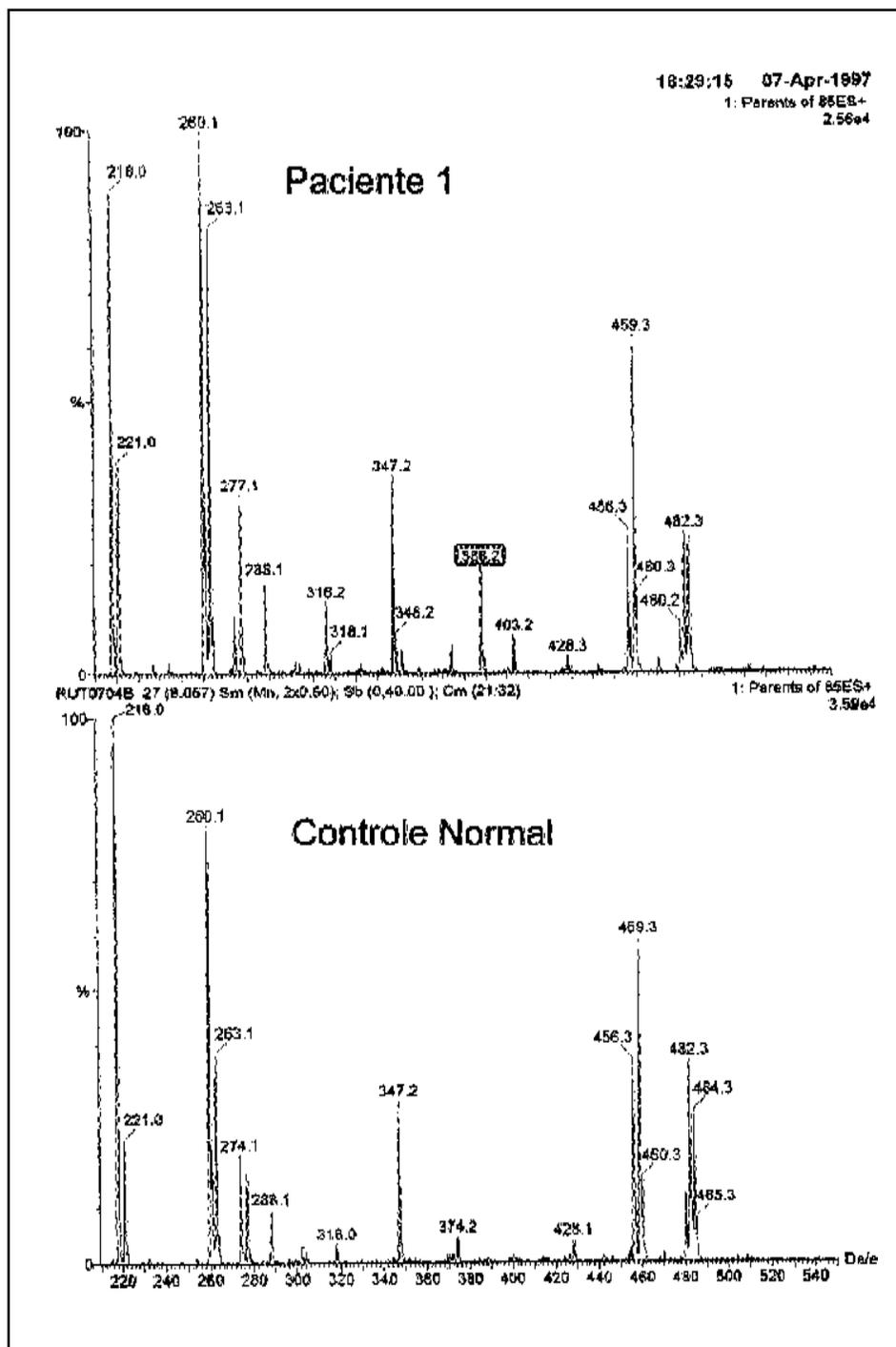


Fig 3. Elevação da glutaril-carnitina (388.2) em gota de sangue em papel de filtro, pela técnica da espectroscopia de massa em tandem.

A variabilidade clínica tem sido atribuída a fatores epigenéticos ou influências do meio ambiente, como o número e intensidade das doenças intercorrentes e a quantidade de proteínas na dieta⁸. Na verdade, é desconhecido o motivo real da diversibilidade de sintomas e inclusive não tem sido observada relação entre o grau de deficiência da enzima glutaril-CoA desidrogenase e a gravidade do quadro clínico^{2,6,8}.

Os exames de TC ou RNM de crânio podem ajudar na suposição diagnóstica da AGI. Os resultados observados em nossos pacientes, que evidenciaram atrofia opercular bilateral, com alargamento da fissura silviana, são sugestivos de AGI^{3,10}.

O déficit enzimático pode ser confirmado através de cultura de fibroblastos ou em leucócitos do sangue periférico², não realizado em nossos pacientes. A avaliação enzimática é útil principalmente por permitir a detecção dos heterozigotos ou ainda diagnosticar casos mais raros, com sinais clínicos e/ou tomográficos sugestivos de AGI, mas com níveis normais de ácido glutárico^{2,6}.

É possível a detecção pré-natal através da mensuração do ácido glutárico no líquido amniótico e da atividade da glutaril-CoA desidrogenase em cultura de células amnióticas^{11,12}.

Apesar dos resultados dos ácidos orgânicos urinários, em nossos pacientes, confirmarem o diagnóstico de AGI, efetuamos o estudo complementar através da espectroscopia de massa em tandem, utilizando gotas de sangue em papel de filtro, em quatro pacientes, técnica esta utilizada em programas de triagem neonatal ampliada¹³. Este exame não é realizado de rotina em nosso meio, mas permite diagnóstico e terapêutica mais precoces, podendo assim evitar episódios de descompensação e ainda fornecer orientação genética precoce e adequada aos familiares.

A distonia e discinesias observadas nos pacientes mais gravemente acometidos têm sido associadas a degeneração estriatal, com acometimento mais intenso do caudado e do putâmen^{4,6,14}. A causa da lesão estriatal não é conhecida sendo aventada a possibilidade de toxicidade pelo ácido glutárico acumulado de modo excessivo⁸, provocando diminuição do GABA, pela inibição da glutamato decarboxilase, responsável pela síntese do GABA ou eventualmente provocar despolarização repetida e exagerada dos receptores glutamatérgicos, com morte celular por hiperpolarização^{8,15}.

Outra possibilidade aventada seria um acúmulo do ácido quinolínico, formado em excesso a partir do metabolismo alterado do triptofano pela deficiência da glutaril-CoA desidrogenase^{8,16,17}. O ácido quinolínico tem sido identificado como potente toxina ao ser injetada no sistema nervoso de animais de experimentação^{8,16,17}.

Baseada nos conhecimentos bioquímicos, tem sido preconizada, para os pacientes com AGI, dieta hipoproteica, restrição de lisina e triptofano, associada a riboflavina, na dose de 200 mg/dia (cofator para glutaril-CoA desidrogenase), e doses orais de L-carnitina, que habitualmente está diminuída pela excreção aumentada de glutaril-carnitina^{18,19}. Em nossos casos, a dieta específica aparentemente não determinou melhora dos pacientes gravemente acometidos, porém, no período de observação de quase dois anos, não ocorreram novas crises de descompensação.

A utilização de drogas, baclofen ou a vigabatrina, que elevam a quantidade de GABA, tem sido também preconizada, baseada na constatação da diminuição deste neurotransmissor em pacientes com AGI^{2,15}. Em um dos dois pacientes estudados, em que utilizamos o baclofen houve melhora evidente do quadro distônico.

O valproato de sódio, que também aumenta os níveis do GABA, é contra-indicado em pacientes com AGI, pois esta droga compete com o ácido glutárico na esterificação com a L-carnitina, podendo causar deficiência desta e agravar o quadro clínico².

A AGI é uma doença autossômica recessiva e sua incidência não é bem conhecida, até pela grande variabilidade clínica e presença de casos pouco acometidos ou mesmo assintomáticos^{2,6,8}. O

fato de termos avaliado seis pacientes em quatro anos sugere que a AGI seja mais frequente que o pequeno número de casos descritos possa sugerir. Kyllerman e Steen, na Suécia, estimam uma incidência próxima a 1:30 000²⁰.

As nossas observações ressaltam a importância de estarmos atentos para a possibilidade diagnóstica de AGI em crianças com quadros de encefalopatia estática, após episódios infecciosos inespecíficos, no primeiro ano de vida, principalmente na presença de macrocrania, distúrbios do movimento como distonia e/ou coreatetose e mesmo em pessoas assintomáticas com alterações tomográficas sugestivas.

REFERÊNCIAS

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG et al. Glutaric aciduria: a new disorder of aminoacid metabolism. *Biochem Med* 1975;12:12-21.
2. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996;27:115-123.
3. Amir N, Elpeleg ON, Shalev RS, Christensen E. Glutaric aciduria type I: enzymatic and neuroradiologic investigations of two kindreds. *J Pediatr* 1989;114:983-989.
4. Goodman SI, Norenberg MD, Shikes RH, Breslich DJ, Moe PG. Glutaric aciduria: biochemical and morphologic considerations. *J Pediatr* 1977;90:746-750.
5. Jamjoom ZAB, Okamoto E, Jamjoom AHB, Al-Hajery O, Abu-Melha A. Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. *J Neurosurg* 1995;82:1078-1081.
6. Merinero B, Pérez-Cerda C, Font LM, et al. Variable clinical and biochemical presentation of seven spanish cases with glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1995;26:238-242.
7. Amir N, Elpeleg ON, Shalev RS, Christensen E. Glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and neuroradiologic features. *Neurology* 1987;37:1654-1657.
8. Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 1991;118:52-58.
9. Iafolla AK, Kahler SG. Megaloencephaly in the neonatal period as the initial manifestation of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 1989;114:1004-1006.
10. Bergman I, Finegold D, Gartner C, et al. Acute profound dystonia in infants with glutaric acidemia. *Pediatrics* 1989;83:228-234.
11. Christensen E. Prenatal diagnosis of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: experience using first trimester chorionic villus sampling. *Prenatal Diag* 1994;14:333-336.
12. Goodman SI, Gallegos DA, Pullin CJ, et al. Antenatal diagnosis of glutaric acidemia. *Am J Hum Genet* 1980;32:695-698.
13. Khaler SG, Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Roe C. Quantitative newborn screening of amino acids and acylcarnitines by tandem mass spectrometry. 33rd Annual Symposium. Society for the Study of the Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). Toledo, España, 1995:Poster 139.
14. Soffer D, Amir N, Elpeleg ON, Gomori JM, Shalev RS, Gottschalk-Sabag S. Striatal degeneration and spongy myelinopathy in glutaric acidemia. *J Neurol Sci* 1992;107:199-204.
15. Stokke O, Goodman SI, Moe PG. Inhibition of brain glutamate decarboxylase by glutarate, gluconate, and beta-hydroxyglutarate: explanation of the symptoms in glutaric aciduria? *Clin Chim Acta* 1976;66:411-413 20.
16. Schwarcz R, Whetsell WO, Mangano RM. Quinolic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 1983;219:316-318.
17. Whetsell WO, Schwarcz R. The organotypic tissue culture model of corticostriatal system used for examining amino acid neurotoxicity and its antagonism: studies on kainic, quinolinic acid and 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid. *J Neural Transm* 1983;(Suppl)19:53-55.
18. Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron IH, Rasmussen K. Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1979;94:669-673.
19. Yannicelli S, Rohr F, Warman ML. Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* 1994;94:183-191.
20. Kyllerman M, Steen G. Glutaric aciduria: a "common" metabolic disorder? *Arch Fr Pediatr* 1980;37:279.