

Pelagra endógena e ataxia cerebelar sem aminoacidúria. Doença de Hartnup?*

*Endogenous pellagra and cerebellar ataxia without aminoaciduria. Hartnup disease?**

Júlio César Possati Resende¹

Leonardo Rodrigues de Oliveira²

Luciano Carvalho Dias³

Lívia das Graças Vieito L. Teodoro⁴

Luciano Borges Santiago⁵

Resumo: Menino, 7 anos, com história de convulsão, hiperpigmentação cutânea em áreas de exposição solar e episódios recorrentes de ataxia cerebelar. Estabelecido diagnóstico clínico de doença de Hartnup, foi tratado com nicotinamida, com melhora. Análises não confirmaram aminoacidúria ou outras alterações metabólicas. Na doença de Hartnup ocorre defeito no transporte renal e intestinal de aminoácidos neutros, reduzindo triptofano disponível para produção de niacina. Cursa com ataxia cerebelar intermitente, erupções cutâneas pelagróides e distúrbios mentais. Aminoacidúria em cromatografia urinária confirma diagnóstico, porém são descritos casos compatíveis com doença de Hartnup sem aminoacidúria.

Palavras-chave: Aminoacidúria renal; Doença de Hartnup; Pelagra

Abstract: A seven-year-old boy with history of convulsion, cutaneous hyperpigmentation in sun-exposed areas and recurrent episodes of cerebellar ataxia is presented. Once established the clinical diagnosis of Hartnup disease, treatment with nicotinamide was started, with improvement. Laboratorial results did not confirm aminoaciduria nor other identified metabolic changes. In Hartnup disease, defective renal and intestinal transport of neutral amino acids occurs, resulting in reduction of tryptophan to produce to nicotinamide. Symptomatic cases present with intermittent episodes of cerebellar ataxia, pellagra-like skin rash and mental disturbances. Urinary chromatographic amino acid pattern confirms diagnosis; however, cases compatible with Hartnup disease, but without aminoaciduria, have been reported.

Keywords: Aminoaciduria, renal; Hartnup disease; Pellagra

Recebido em 27.06.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.03.2005.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - Uberaba (MG), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médico Residente em Ginecologia/Obstetrícia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba (MG), Brasil.

² Médico Residente em Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba (MG), Brasil.

³ Médico Especialista em Pediatria pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba (MG), Brasil.

⁴ Professora-assistente Doutora da Disciplina de Fundamentos de Bioquímica e Biofísica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba (MG), Brasil.

⁵ Professor Doutor da Disciplina de Pediatria da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba (MG), Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença de Hartnup é condição genética autossômica recessiva rara, que acomete principalmente crianças entre cinco e 15 anos de idade,¹ descrita por Baron e cols.² em 1956. Sua fisiopatologia está relacionada a defeito no transporte tubular proximal renal e intestinal jejunal de aminoácidos neutros, sendo a gênese de suas manifestações clínicas atribuída à queda dos níveis de niacina (vitamina B3), ocasionada pela diminuição da absorção de seu precursor, o triptofano.^{1,3}

Múltiplas formas de apresentação podem ser reconhecidas, desde indivíduos totalmente assintomáticos, passando pela forma mais freqüente identificada por dermatite fotossensível do tipo pelagróide associada a ataxia cerebelar intermitente e sintomas neuropsíquicos,^{3,4} podendo até mesmo em alguns casos desenvolver quadros mais graves com lesões neurodegenerativas progressivas^{2,4} e morte. Exposição à luz solar, febre, uso de sulfonamidas, estresse emocional, infecções intercorrentes e dieta irregular ou inadequada são fatores descritos como possíveis desencadeantes dos sinais e sintomas.^{1-3,5-7}

O diagnóstico da doença de Hartnup é estabelecido pela identificação de hiperaminoacidúria na cromatografia urinária. A ausência de hiperaminoacidúria em pacientes com quadro clínico de doença de Hartnup vem sendo descrita por alguns autores.^{5,7-9} O tratamento baseia-se na administração oral de nicotinamida (40 a 250mg/dia).

RELATO DO CASO

Menino de sete anos, branco, procedente de zona rural, filho único de pais sadios não consanguíneos, foi assistido em serviço de pronto atendimento em julho de 2003, ocasião na qual a mãe relatou história de crise convulsiva generalizada, de início súbito, no domicílio, uma hora antes. Negou passado recente ou remoto de trauma crânio-encefálico, infecções do sistema nervoso central, crises semelhantes ou qualquer outra doença associada nem uso rotineiro de qualquer medicação.

Mãe refere que em duas ocasiões (junho de 2001 e julho de 2002) a criança desenvolveu lesões cutâneas eritemato-descamativas, não pruriginosas, inicialmente vinhosas que evoluíam para áreas avermelhadas com descamação, sempre restritas a regiões de exposição ao sol, associadas a alteração importante da marcha (cambaleante) que perduravam ao longo de duas ou três semanas com resolução espontânea e concomitante das lesões cutâneas e da marcha, recebendo, na ocasião, o diagnóstico de pelagra.

Na admissão hospitalar chamava a atenção aspecto ressecado da pele, eritematosa com áreas de descamação superficial localizadas em face, nuca,

colo, dorso de antebraços, mãos (Figura 1A) além de pernas e pés (Figura 1B). Negava alteração do hábito intestinal. Neurologicamente apresentava-se consciente, auto e alodessorientado, hiperreflexia global de tendões profundos, sem sinais de irritação meníngea, marcha atáxica (base alargada e articulações enrijecidas) que evoluiu atingindo a inabilidade para deambulação. Exame de fundo de olho normal. Demais sistemas sem alterações. Avaliação antropométrica: 25kg de peso (p75%), 118cm (p25%) de estatura.

Por ocasião da internação foram realizados hemograma, EAS e urina de 24 horas, glicemia, dosagem de eletrólitos e proteínas (total e frações), provas de função hepática e renal, análise do LCR (incluindo exame bacterioscópico, pesquisa de fungos, toxoplasmose e VDRL), radiografia de tórax e crânio, sendo considerados todos os resultados normais. A tomografia craniana computadorizada e a ressonância magnética do crânio não revelaram anomalias. Eletroencefalograma (EEG) de repouso e ativado pela hiperpnéia evidenciou desorganização difusa do traçado. Sua idade óssea foi calculada em sete anos, segundo critérios de Pyle para sexo masculino.

A cromatografia plana e bidimensional de aminoácidos em papel não revelou elevação na excreção urinária de aminoácidos. Níveis séricos de aminoácidos mostraram-se dentro dos padrões de normalidade. Não foi detectado indicam urinário, tampouco qualquer outra alteração durante realização de exames de rastreamento para erros inatos do metabolismo. Não há na família relato de quadro clínico semelhante ou distúrbios sugestivos de doença metabólica específica.



FIGURA 1: Paciente na admissão hospitalar apresentando lesões cutâneas eritemato-descamativas em áreas de exposição à luz solar; (A) face, colo e dorso de membros superiores; (B) membros inferiores



FIGURA 2: Aspectos das lesões em face e colo antes da instituição do tratamento (A) e no nono. dia de administração de nicotinamida (B)

Paciente permaneceu internado durante 11 dias em uso de complexo polivitamínico B (80mg/dia de nicotinamida). Com melhora progressiva do quadro cutâneo e neurológico a partir do quarto dia de internação, recebeu alta com marcha atípica e resolução quase completa da dermatite pelagróide (Figura 2, A e B). Nos três meses subseqüentes retornou ao ambulatório de pediatria, assintomático e em uso de complexo polivitamínico B (20mg/dia de nicotinamida).

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas de dermatite pelagróide – caracterizada por lesões eritemato-descamativas em áreas de exposição ao sol – associadas ao surgimento concomitante de ataxia cerebelar intermitente, atingindo a incapacidade para deambulação, enquadram perfeitamente o paciente descrito ao diagnóstico clínico de doença de Hartnup em sua apresentação clássica. Além disso, achados secundários, tais como labilidade emocional, hiper-reflexia global de tendões profundos, crise convulsiva e alterações difusas no EEG, foram citados por outros autores como possíveis achados em pacientes com doença de Hartnup.^{3,5,6,9}

O caráter intermitente das alterações clínicas com fases de exacerbação verificadas principalmente no período de junho-julho, idêntico ao relatado por Da Gloria e cols.,⁹ muito provavelmente, segundo relato da mãe, deve-se, nesse caso, à significativa exposição do paciente à luz solar nesse período, coincidente com o de férias escolares, ao que se soma o fato de as estações do ano serem pouco definidas na região.

Goulon e cols.⁵ em seu trabalho subdividem os casos de pelagra em exógenos e endógenos. A pelagra exógena está relacionada à hipovitaminose B3 induzida principalmente por dieta pobre em triptofano e não está associada a aumento da excreção renal

de aminoácidos, ao contrário da pelagra endógena, cujo principal exemplo é a doença de Hartnup, sendo a queda dos níveis de niacina resultado de defeito na absorção renal e intestinal do triptofano.

Pelagra carencial deve ser considerada o principal diagnóstico diferencial, afastado, no entanto, pela ausência dos distúrbios gastrointestinais típicos da síndrome (em especial a diarreia) e pela diferença entre as manifestações neuropsíquicas apresentadas pelo paciente e a demência característica da pelagra exógena. Além disso, a ingesta diária de leite de vaca (alimento rico em triptofano), a sazonalidade das alterações clínicas e a não-observância de sinais e sintomas semelhantes em outras crianças da comunidade rural habitada pelo paciente são também fatores que se somam para afastar o diagnóstico de pelagra nutricional. Outras etiologias possíveis para a pelagra endógena, além da doença de Hartnup, seriam o uso prolongado de isoniazida, de 6-mercaptopurina e tumores carcinóides, situações essas não verificadas no paciente em questão.⁵

Assim, frente ao quadro clínico apresentado pelo paciente, somado à eficácia do tratamento proposto, responsável pela remissão tanto de lesões cutâneas como das alterações neurológicas, sugere-se diagnóstico de pelagra endógena. Porém, tal como nos casos descritos por Goulon e cols.⁵ (França), Da Gloria e cols.⁹ (Brasil), Borrie e Lewis⁷ e Tada e cols.⁸ (Japão), neste também não se evidenciou hiperaminoacidúria típica da doença de Hartnup quando da realização da cromatografia plana e bidimensional de aminoácidos em papel.

Possível explicação já aventada para a não-verificação de aminoacidúria em pacientes com quadro clínico da doença de Hartnup seria uma alteração no metabolismo do triptofano que acarretaria distúrbio em sua transformação em cirunenina por defeito da enzima triptofano-pirrolase.⁸ Ou, ainda, como no caso descrito por Borrie e Lewis,⁷ a dicotomia entre quadro clínico e achados laboratoriais poderia ser devida a possível genótipo heterozigoto do paciente avaliado.

Entretanto, assim como os casos apresentados por Goulon e cols.⁵ e Da Gloria e cols.,⁹ não foi possível precisar se o déficit de niacina seria resultado de alteração no metabolismo ou transporte renal/intestinal do triptofano. Da Gloria e cols.⁹ questionam se a presença de sinais e sintomas da doença de Hartnup sem associação com qualquer disfunção metabólica até agora identificada ou com níveis aumentados de aminoácidos na urina poderia até mesmo tratar-se de uma nova entidade, o que, acreditam os autores, deve ser alvo de investigação, dadas a singularidade e a semelhança do caso aqui descrito com os demais citados. □

REFERÊNCIAS

1. Nielsen EG, Vedso S, Zimmermann-Nielsen C. Hartnup disease in three siblings. *Dan Med Bull.* 1966;13:155-61.
2. Baron DN, Dent CE, Harris H, Hart EW, Jepson JB. Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features. *Lancet.* 1956;271:421-8.
3. Lopez GF, Velez AH, Toro GG. Hartnup disease in two Colombian siblings. *Neurology.* 1969;19:71-6.
4. Schmidtke K, Endres W, Roscher A, Ibel H, Herschkowitz N, Bachmann C, et al. Hartnup syndrome, progressive encephalopathy and allo-albuminaemia. *Eur J Pediatr.* 1992;15:899-903.
5. Goulon M, Escourolle R, Grosbuis S, Caldera R, Nouailhat F, Baroi A. Pellagre endogène, sans hyperaminoacidurie. *Rev Neurol (Paris).* 1969;120:149-58.
6. Singhi S, Singh P, Singhi M, Ghai OP. Hartnup Disease – a case report. *Indian Pediatr.* 1978;15:691-3.
7. Borrie PF, Lewis CA. Hartnup Disease. *Proc R Soc Med.* 1962;59:231-2.
8. Tada K, Ito H, Wada Y, Arakawa T. Congenital Tryptophanuria with Dwarfism (“H” Disease-like clinical features without indicanuria and generalized aminoaciduria): a probably new inborn error of Tryptophan Metabolism. *Tohoku J Exp Med.* 1963;80:118-34.
9. Da Gloria ER, Assunção JG, Costa, MA. Quadro clínico de doença de Hartnup. Sem aminoacidúria ou outra alteração metabólica identificada (entidade Nova). *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1990;18:227-31.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Júlio César Possati Resende
Rua Doutor Desgenetes, 171 – Bairro Quinta da
Boa Esperança
38015-220 - Uberaba – Minas Gerais
Tels.: (34) 33121260 / (34) 91426132 / 88481260
E-mail: julio.possati@uol.com.br

Como citar este artigo: Possati-Resende JC, Oliveira LR, Dias LC, Teodoro LGVL, Santiago LB. Pelagra endógena e ataxia cerebelar sem aminoacidúria. Doença de Hartnup? *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):461-4.