

Deficiência da Descarboxilase dos L-Aminoácidos Aromáticos

SÍLVIA SEQUEIRA, EULÁLIA CALADO, ANA LÚCIA MAIA, LUCINDA PACHECO*

*Departamento de Pediatria Médica
Hospital de Dona Estefânia*

**Serviço de Pediatria do Hospital do Divino Espírito Santo -São Miguel, Açores*

Resumo

A descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos, um enzima piridoxina dependente, é responsável pela conversão da L-dopa em dopamina e do 5 hidroxitriptofano em serotonina. A deficiência desse enzima, um erro inato do metabolismo dos neurotransmissores, resulta numa doença autossómica recessiva com manifestações neurológicas graves.

Os dois casos apresentados de deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos, entidade pela primeira vez descrita no nosso país, apresentam características clínicas semelhantes, resultantes da disfunção do metabolismo aminérgico: hipotonia, distonia, atraso no desenvolvimento psicomotor, episódios de movimentos oculógiros, irritabilidade e instabilidade vasomotora.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cerebrais foram normais em ambos os casos. Os exames bioquímicos e o estudo da actividade enzimática permitiram fazer o diagnóstico de deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos.

O nosso objectivo é chamar a atenção para a necessidade de investigar os defeitos do metabolismo dos neurotransmissores na presença de uma doença neurológica crónica sem etiologia conhecida. A importância de colocar este diagnóstico diferencial, o mais precocemente possível, advém das possibilidades de terapêutica, aconselhamento genético adequado e diagnóstico pré-natal, já hoje existentes.

Palavras Chave: neurotransmissores, descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos, distonia, crises oculógiros

Aromatic L-Aminoacid Decarboxylase Deficiency A Defect of the Neurotransmitter Metabolism with Severe Neurological Impairment

Abstract

Aromatic L-aminoacid decarboxylase, a pyridoxine dependent enzyme, converts L-dopa to dopamine and 5-hydroxytryptophan to serotonin. The deficiency of this enzyme, an inborn error in the metabolism of the neurotransmitters, results in an autosomal recessive disorder with severe neurological symptoms.

The two cases we report of aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency, a disorder described for the first time in Portugal, share some of the clinical features, as the result of the impairment of biogenic amine metabolism: hypotonia, dystonia, psychomotor delay, oculogyric crises, irritability and vasomotor instability.

The cerebral CT scan and MRI were normal in both patients. The biochemical investigations and the activity of enzyme establishes the diagnosis of a deficiency of the aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency.

We remind the disorders of the metabolism of the neurotransmitters in the investigation of a chronic neurological disease of unknown aetiology. We emphasise the need of this differential diagnosis, as soon as possible, owing to the possibility of a treatment, proper genetic counselling and a prenatal diagnosis that are already available.

Key words: neurotransmitters, aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency, dystonia, oculogyric crises

Introdução

A descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (DAA) é um enzima chave nas vias metabólicas de biossíntese das catecolaminas e da serotonina, utilizando como cofactor a piridoxina. A deficiência da DAA é uma doença autossómica recessiva, muito rara, que resulta de um defeito no metabolismo dos neurotransmissores.¹

Os neurotransmissores compreendem dois grupos principais: aminoácidos e monoaminas. Alguns amino-

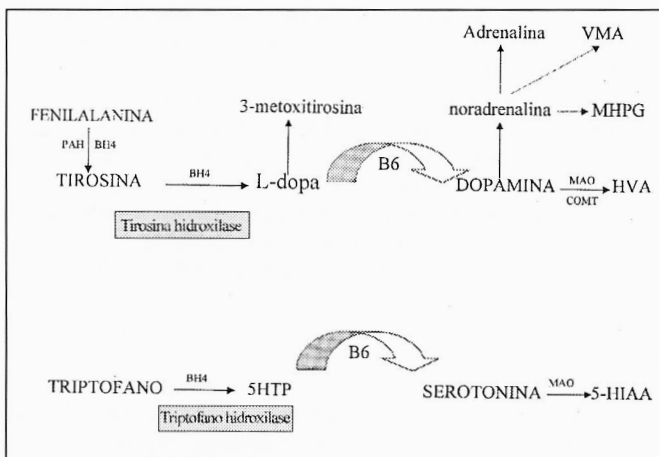
Correspondência: Sílvia Sequeira

Hospital de Dona Estefânia, Serviço 2, Pediatria Médica
Rua Jacinto Marto, 11 (19 -045 - Lisboa)
Fax: 213 126 602
Email: silviasequeira@mail.telepac.pt

ácidos podem actuar como neurotransmissores excitatórios ou inibitórios ao nível das terminações nervosas. Assim, a glicina, o aspartato e a glutamina são neurotransmissores excitatórios; o ácido γ -aminobutírico (GABA), o neurotransmissor por excelência, sintetizado a partir do glutamato tem um efeito inibitório. O grupo dos monoaminas compreende as catecolaminas (dopamina, epinefrina, e norepinefrina), a serotonina e a histamina; outra substância química que, à semelhança das referidas, actua também como neurotransmissor de acção rápida é a acetilcolina.²

As catecolaminas e a serotonina são formadas, respectivamente, a partir da tirosina e do triptofano, depois de várias reacções bioquímicas. A primeira destas reacções é catalizada pela tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase, respectivamente, utilizando a tetrahydrobiopterina (BH₄) como cofactor. Os produtos desta hidroxilação, a 3,4 dihidroxi-L-fenilalanina (L-dopa) e o 5-hidroxitriptofano são em seguida descarboxilados, utilizando o enzima designado por DAA, de modo a formar os neurotransmissores activos. (Quadro 1)¹

Quadro 1



Vias metabólicas responsáveis pela síntese e catabolismo das catecolaminas noradrenalina e serotonina, demonstrando o papel da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos

- Indica o ponto das vias metabólicas onde a descarboxilase dos aminoácidos aromáticos actua, tendo como cofactor a piridoxina (B₆); BH₄ Tetrahydrobiopterina; PAR. Fenilalanina hidroxilase; L-dopa: levodopa; 5HTP 5-hidroxitriptofano; HVA. Ácido homovanílico; 5-HIAA: Ácido 5-hidroxindolacético; MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; VMA: Ácido vanilmandélico; MAO-A: monoaminoxidase A; COMT. catecol-O-metiltransferase

Os neurotransmissores são sintetizados e depois armazenados na terminação nervosa pré-sináptica. Após a chegada do impulso nervoso, são libertados na fenda sináptica onde actuam nos receptores de membrana pós-sináptica para produzir excitação ou inibição da célula

alvo. Apesar dos progressos, nas últimas décadas, na compreensão das funções fisiológicas dos neurotransmissores e do metabolismo das aminas biogénicas, os defeitos do metabolismo dos neurotransmissores são ainda considerados raros^{1,2}.

Diversas doenças hereditárias que afectam os enzimas responsáveis pela biossíntese e catabolismo das catecolaminas e da serotonina têm sido descritas ao nível da tirosina hidroxilase, DAA, dopamina-hidroxilase e monoaminoxidase A (MAO-A); podem incluir-se neste grupo também os defeitos dos enzimas relacionados com o metabolismo da tetrahydrobiopterina (BH₄). A deficiência da DAA é uma das mais raras deste grupo de doenças. Os primeiros casos diagnosticados, em dois gémeos univitelinos, foram relatados no início da década de 90. Desde então, foi descrita na literatura mundial em pelo menos 7 famílias.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Caso 1

AAC, sexo masculino, com 5 anos de idade é o primeiro filho de pais consanguíneos, primos em primeiro grau. Sem antecedentes familiares relevantes, tem uma meia irmã do lado paterno, com 18 anos de idade, que é saudável. Nasce após uma gravidez vigiada, tendo a mãe dois internamentos por infecção urinária e ameaça de parto prematuro, aos 6 e 7 meses de gestação, respectivamente. O parto ocorre às 39 semanas de gestação, por cesariana, devido à presença de sinais de sofrimento fetal (alterações do ritmo fetal no cardiocograma). A somatometria é de 4840 g, 54 cm e 36 cm, respectivamente para o peso, comprimento e perímetro cefálico. É atribuído o índice de Apgar de 9 ao primeiro minuto e 10 ao quinto. Não são descritos problemas no período neonatal.

Considerada uma criança normal até aos 2 meses e meio de idade, altura em que inicia episódios paroxísticos de grande irritabilidade com choro inconsolável, movimentos rotativos dos olhos para cima com hiperextensão e hipertonia dos membros. A duração destes episódios, em que é transmitida uma sensação de sofrimento, varia entre os 15 minutos e as duas horas; por estes episódios sugerem crises epiléticas é, frequentemente, medicada com diazepam, sem qualquer sucesso. O exame objectivo nessa altura revela, fora das crises, hipotonia axial com ausência de controle cefálico, reflexos osteotendinosos muito bruscos com reflexos cutâneos plantares variáveis e tetraparésia distónica. Tem movimentos espontâneos escassos e outros de natureza coreoatetósica.

Ao longo dos anos mantém o perímetro cefálico no percentil 50, a estatura no percentil 10 e o peso sempre muito abaixo do percentil 3. Os episódios descritos apresentam-se, em geral, mais do que uma vez por dia,

podendo estar ausentes dois ou três dias. Os problemas alimentares são uma constante, com dificuldade na sucção/mastigação e má progressão ponderal. A expressão mostra certa ptose palpebral e amímia. Nunca vocaliza, emitindo apenas sons guturais mas parece ter alguma compreensão, com um código rudimentar de comunicação com os pais. Tem contacto visual variável e condicionado em parte pela ptose e movimentos oculares anómalos. No entanto é capaz de fixar e seguir com o olhar. Mantém hipotonia axial, sem aquisição de controle cefálico, hipertonía das extremidades e reflexos vivos. Tem poucos movimentos activos e mantém quadro de tetraparésia distónica.

O inquérito revela também a presença de períodos de sudorese profusa inexplicável, grande irregularidade no sono (com noites em que permanece acordado) e variações do humor (períodos de choro e riso incompreensíveis).

Os electroencefalogramas e estudos imagiológicos são normais.

A cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos não mostra alterações.

Uma biópsia muscular realizada mostra ser normal do ponto de vista histológico e exclui também os defeitos enzimáticos da cadeia respiratória.

O estudo do metabolismo dos neurotransmissores revela valores elevados de 3 metoxitirosina, L-dopa e 5-hidroxitriptofano e níveis extremamente baixos de ácido homovanílico e 5-indolacético no líquido cefaloraquidiano, sugerindo uma deficiência da DAA. (Quadro 2) Investigações posteriores mostram alterações idênticas na urina. (valores não referidos).

Uma segunda cromatografia dos ácidos orgânicos na urina mostra um pequeno pico de ácido vaniláctico. (Wevers-Nijmegen e Vilarinho-Porto)

O doseamento enzimático da actividade da DAA mostra uma actividade muito baixa inferior a 2 pmol/min/ml no soro (valor de referência: 36-129), confirmando o diagnóstico (Wevers).

O doseamento enzimático do mesmo enzima no soro dos pais revela valores compatíveis com heterozigotia sendo de 23 e 9 pmol/min/ml respectivamente para o pai e para a mãe (valor de referência no adulto: 24-43).

O estudo molecular revela uma mutação em que há a substituição da arginina 462 pela prolina (CG*G -CC*G) no exão 14 do gene. Os pais são heterozigotos para a mesma mutação. (Hyland -EUA)

A criança inicia terapêutica com a associação de piridoxina, bromocriptina e selegilina. Após o início desta terapêutica apresenta alguma melhoria dos movimentos oculares anómalos e do contacto visual, diminuição da frequência e intensidade dos episódios de irritabilidade, e da distonia (inicialmente, várias vezes ao dia e, após a terapêutica, uma ou duas semanas sem crises).

Caso 2

SFEC, nascida em Fevereiro 2000, sexo feminino é a primeira filha de pais consanguíneos, primos em primeiro grau. Tem uma prima com atraso do desenvolvimento de etiologia não esclarecida. Nasce após uma gravidez vigiada sem complicações. O parto ocorre às 40 semanas de gestação por cesariana, devido à presença de sinais de sofrimento fetal (Líquido amniótico tinto com mecónio). A somatometria é de 2860g, 50 cm e 35.5cm respectivamente para o peso, comprimento e perímetro cefálico. O índice de Apgar é de 7 ao primeiro minuto 10 ao quinto. No período neonatal há a referir síndrome de dificuldade respiratória e suspeita de aspiração de mecónio.

Aos 4 meses de idade, numa consulta de rotina, é detectada a presença de hipotonia axial e atraso no desenvolvimento.

A anamnese revela que nunca tivera controle cefálico nem preensão, sorria (embora não fosse possível determinar a idade do seu início) e apresentava dificuldades alimentares desde o nascimento. O exame objectivo mostra uma criança sem dismorfia, com peso e perímetro cefálico no percentil 75, fixando e seguindo; por vezes, surgem episódios de desvio conjugado dos olhos para cima ou convergentes para baixo. Não tem controlo cefálico, apresentando hipotonia axial variável ao longo do dia. Os reflexos osteotendinosos são normais. Apresenta períodos de irritabilidade e alguns episódios de distonia com rotação interna dos membros superiores e hiperextensão dos inferiores. Verifica-se, igualmente, a presença de períodos de instabilidade vasomotora com sudorese profusa e acrocianose.

O exame cardiológico, a fundoscopia, o electroencefalograma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear cerebrais não revelam alterações.

Foi encontrado um pico elevado de ácido vaniláctico na urina -18 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ creatinina (valor de referência <1.28).(Vilarinho)

O estudo dos neurotransmissores no líquor revela alterações idênticas aos referidos no Caso 1 (Quadro 2). A actividade enzimática de 0.1 pmol/min/ml (valor de referência de 36-129) confirma o diagnóstico de deficiência da DAA.

O estudo molecular encontra-se em curso.

A terapêutica inicialmente instituída foi o diazepam e piridoxina a que, após confirmação do diagnóstico, se associa selegilina e bromocriptina. Condicionantes socioculturais têm inviabilizado, em parte, o cumprimento da terapêutica. Nove meses após o início do tratamento mantém hipotonia axial marcada e atraso grave no desenvolvimento havendo, no entanto, referência a melhoria do número e intensidade das crises de distonia.

Quadro 2

NEUROTRANSMISSORES (nmol/l)	Caso 1	Caso 2
3-metoxitirosina	709 (<50)	1883 (100 - 300)
L-Dopa	81 (<25)	160 (<25)
3-metoxi-4-hidroxi fenilglicol	10 (37-75)	3 (49-116)
Ácido homovanílico	47 (346 - 716)	37 (478-895)
5-hidroxi-triptofano	54 (<10)	136 (<10)
Serotonina	<2 (<10)	<2 (<10)
Ácido 5- hidroxindo lacético	6 (100-245)	3 (231- 618)

Estudo dos neurotransmissores no líquido cefaloraquidiano.

Entre parêntesis indicam-se os valores de referência para a idade do doente

Discussão

O facto de haver muito poucos casos de deficiência da DAA descritos na literatura mundial justifica a divulgação destes dois casos.

Sem relações de consanguinidade entre elas, ambas as crianças eram normais à nascença e sem problemas relevantes no período neonatal surgindo, poucos meses depois, hipotonia axial, atraso no desenvolvimento psicomotor e episódios de irritabilidade.

Os movimentos oculares anómalos e os movimentos distónicos parecem caracterizar o exame objectivo nos dois doentes. A patogénese das crises oculogíricas na deficiência da DAA, embora não conhecida, parece resultar do equilíbrio entre a actividade dopaminérgica que se encontra reduzida e o incremento da actividade colinérgica e do GABA. Os sintomas extrapiramidais aparentemente resultariam da disfunção dopaminérgica.^{6,7}

Uma indicação valiosa para o eventual diagnóstico de um defeito no metabolismo dos neurotransmissores parece ser a variabilidade dos sintomas ao longo do dia e a presença de variações do humor e do sono, a sudorese e a acrocianose. De facto as aminas biogénicas têm um papel importante no sistema nervoso central e periférico, que inclui, entre outras funções, a nível central, a regulação da coordenação motora, da estabilidade emocional, do apetite, do sono e do humor e, periféricamente, a regulação do tónus vascular e fluxo sanguíneo, controle da termoregulação e modulação dos mecanismos da dor. No

primeiro doente são descritas variações do humor e alterações do sono e, em ambos, são notados fenómenos vaso motores inexplicáveis (episódios de sudorese profusa e cianose).^{1,5,6}

Atendendo à dificuldade, ainda existente no nosso país, na realização do estudo dos neurotransmissores no liquor, a cromatografia dos ácidos orgânicos pode fornecer uma contribuição valiosa para o diagnóstico. O ácido vaniláctico (ácido 3-metoxi-feniláctico), produto da transaminação do L-dopa e da 3-metoxitirosina, pode estar aumentado nestes doentes. Um pico desse ácido é encontrado na urina de ambos os nossos doentes.⁴

Em relação ao tratamento, diversas abordagens têm sido ensaiadas, baseadas nos diferentes mecanismos de acção dos agentes terapêuticos, todos visando a potenciação da neurotransmissão aminérgica a nível das sinapses. A utilização de piridoxina justifica-se uma vez que o DAA é um enzima piridoxina-dependente, mas o seu uso isolado não parece ter qualquer eficácia clínica, mesmo quando usada em altas doses. Um inibidor da monoaminoxidase (MAO) (tranilcipromina ou selegiline) associado ao agonista central e periférico dos receptores D2 da dopamina (bromocriptina) é a terapêutica mais frequentemente referida na literatura. Outra terapêutica proposta, mais recentemente, inclui a L-dopa associada à piridoxina.^{4,5,9}

Embora a reposta à terapêutica obtida nos primeiros dois casos descritos na literatura tenha sido boa, na grande maioria dos doentes não há melhoria significativa. Cremos que a ineficácia da terapêutica, nos casos que descrevemos, estará condicionada, eventualmente, pela heterogeneidade clínica e, também, pela demora no diagnóstico e início da terapêutica, no primeiro caso, e no incumprimento da mesma no segundo.

A importância do diagnóstico desta situação é particularmente relevante se considerarmos que se trata de uma doença hereditária com possibilidade de diagnóstico pré-natal. No nosso caso o estudo genético foi possível no primeiro doente e encontra-se em estudo no segundo. Embora a actividade enzimática permita o diagnóstico pré-natal, este é mais fidedigno e precoce pelo estudo das mutações do gene nas vilosidades coriônicas.

Descrevemos estes doentes, apesar da raridade desta situação na clínica pediátrica, por serem os primeiros casos diagnosticados no nosso país e pela importância do diagnóstico, face à possibilidade de um tratamento eventualmente eficaz numa idade precoce e de um diagnóstico pré-natal numa futura gravidez dos pais.

Recordamos que a deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos deve ser considerada no diagnóstico diferencial de toda a criança com atraso do desenvolvimento, crises oculogíricas e sintomas extrapiramidais.

Adenda: Posteriormente ao envio deste artigo para publicação, diagnosticámos um terceiro caso de deficiência da DAA. Tem 4 meses de idade, é também filho de pais consanguíneos e primo em primeiro grau do nosso segundo doente. Apresenta hipotonia axial e periférica marcadas, atraso no desenvolvimento psicomotor, amimia, ptose palpebral, contacto visual duvidoso e posturas distónicas dos membros superiores. O nível elevado de ácido vaniláctico na urina, o estudo dos neurotransmissores no líquor e o doseamento sérico da DAA confirmam o diagnóstico.

Agradecimentos: Agradecemos ao Dr. Ron Wevers do Academicsh Zienkenhuis Nijmegen, Holanda e à equipa da Dra. Laura Vilarinho do Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães a sua colaboração no diagnóstico destes doentes.

Bibliografia:

1. Hyland K Neurochemistry and defects of biogenic amine neurotransmitter metabolism. *J Inher Metab Dis* 1999; 22:353-63
2. Guyton AC. Organization of the nervous system: basis function of synapses and transmitter substances. In: *Textbook of Medical Physiology*. W E Saunders Company Philadelphia. 8th ed. 1991.477-93
3. Hyland K, Clayton PT. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency in twins. *J Inher Metab Dis* 1990; 13:301-4
4. Hyland K, Surtees RAH, Rodeck C, Clayton PT. Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. Clinical features, diagnosis and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amine synthesis. *Neurology* 1992; 42:1980-8
5. Maller A, Hyland K, Milstein S, Eaggioni I, Eutler IJ ..Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis and treatment of a second family. *J Child Neuro* 1997; 12:349-54
6. Christoph G, Christen HJ, Hyland K, Hunneman DH, Hanefield F. Aromatic Laminoacid decarboxylase deficiency. An extrapyramidal movement disorder with oculogyric crises. *Europ Journ Paediatr Neur* 1997; 2/3.67 71
7. Abeling NNGM, van Gennip AR, Eaaarth PG, van Crutchen A et als. Aromatic Laminoacid decarboxylase deficiency. A new case with a mild clinical presentation and unexpected laboratory findings. *J Inher Metab Dis* 1998; 21 :240-2
8. Vilemeur TE, Lonlay P, Poggi Taver F, et als. Déficit en monoamine décarboxylase. *Arch Pédiatr* 1996; (Suppl 1) 167-8
9. Bräutigam C, Wevers RA, Hyland K, Sharma RK. The influence of L-dopa on methylation capacity in aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency: Biochemical findings in two patients. *J Inher Metab Dis* 2000; 23:321-4