

Macrocefalia e Doença Metabólica (A Propósito de Dois Casos Clínicos)

AGOSTINHO FERNANDES ¹, CONCEIÇÃO ROBALO ¹, ISABEL FINEZA ¹, LUÍS BORGES ¹,
LAURA VILARINHO ², ISABEL T. ALMEIDA ³, SÉRGIO VELHO ¹, LUÍSA DIOGO ¹

¹ Hospital Pediátrico de Coimbra

² Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães

³ Centro de Metabolismos e Genética, Faculdade de Farmácia de Lisboa

Resumo

A macrocefalia é um motivo frequente de consulta em Pediatria. Pode estar associada a múltiplas situações clínicas, incluindo erros congénitos do metabolismo.

Descrevem-se dois casos clínicos de acidúria glutárica tipo I que se apresentaram como macrocefalia. Em ambos havia macrocefalia relativa ao nascimento. No 1.º foi notório o aumento do perímetro craneano e hipotonia a partir do 1.º mês de vida; apresenta aos 5 anos de idade um quadro extrapiramidal grave. No 2.º caso verificou-se crescimento do perímetro craniano «em flecha» a partir dos 2,5 meses de idade com uma crise encefalopática aos 9 meses. Tem, aos 15 meses de idade, hipotonia generalizada com distonia.

Chama-se a atenção para as acidúrias orgânicas (e outros erros congénitos do metabolismo) no diagnóstico diferencial da macrocefalia na criança. A sua detecção precoce pode, em muitos casos, melhorar significativamente o prognóstico, tal como acontece na acidúria glutárica tipo I.

Palavras-Chave: Macrocefalia. Megalencefalia. Erros inatos do metabolismo. Acidúria glutárica I.

Summary

Macrocephaly and Metabolic Disease (Two Case Reports)

Macrocephaly is a common referral reason cause indication in Pediatrics. It can be a symptom of many disorders including inherited errors of metabolism. Two cases of glutaric aciduria type I presenting with macrocephaly are reported. Relative macrocephaly was present at birth in both children the first had increasing head circumference and hypotonia by the first month of life; she is 5-year-old and presents a severe dystonic – dyskinetic syndrome disorder. In the second case, the family story was positive and there was an increasing head circumference growth since 2,5 months of life and mild hypotonia; an acute encephalopathic crisis developed at nine months; now, he is 15 months-old, and has axial hypotonia and dystonia.

Organic acid disorders (as well as other inborn metabolic diseases) are important differential diagnosis in macrocephalic children. Early diagnosis can decisively improve outcome, such as in glutaric aciduria type I.

Key-Words: Macrocephaly. Megalencephaly, Inborn metabolic disorders. Glutaric aciduria type I.

Introdução

A macrocefalia refere-se a um perímetro craniano (PC) superior ao percentil 98 (ou a mais de dois desvios padrão acima da média), lido numa tabela de percentis adaptado ao sexo e às características da população em

estudo ⁽¹⁻⁴⁾. Mais importante que um valor isolado do perímetro craniano, é o seu perfil evolutivo, traduzindo a velocidade de crescimento. Em toda a criança (não prematura) com uma velocidade de crescimento do PC acima do normal (cruzamento dos percentis) deve-se pensar, em princípio, numa situação patológica ⁽¹⁻⁴⁾.

Na criança, as causas de macrocefalia dividem-se em quatro grandes grupos: hidrocefalia, megalencefalia, espessamento do crânio e hemorragia sub ou epidural

sendo a hidrocefalia a mais frequente ^(1, 3, 4). As formas benignas associam-se a exame neurológico e desenvolvimento normais e muitas vezes a história familiar positiva ^(1, 4).

Na megalencefalia primária o aumento do número e tamanho das células do sistema nervoso central (SNC) são responsáveis pela macrocefalia, habitualmente presente ao nascimento ^(1, 4). Trata-se sempre de um diagnóstico de exclusão ^(3, 4).

Ainda que relativamente raros, os erros congénitos do metabolismo têm sido referidos na literatura em número crescente como causa de macrocefalia. Nestas situações, a macrocefalia deve-se, fundamentalmente, a um aumento do volume cerebral por depósito de metabólitos (megalencefalia secundária), podendo traduzir, no entanto, edema cerebral ou acumulação de líquido nos ventrículos ou nos espaços pericerebrais ^(1, 2, 4).

A acidúria glutárica tipo 1 (AG-I) é uma doença autossómica recessiva, cuja alteração genética se encontra no braço curto do cromossoma 19 (19p13). Tem uma incidência desconhecida, sendo causada pelo défice da glutaril-CoA desidrogenase, enzima chave do catabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano. A consequente acumulação dos ácidos glutárico, 3-hidroxi glutárico e glutacónico provoca uma intoxicação endógena predominantemente a nível do SNC. O quadro clínico é variável não tendo correlação directa com o grau de actividade residual da enzima nem com os níveis séricos e urinários dos metabólitos acumulados, os quais podem ser normais ⁽⁵⁻⁷⁾.

As manifestações clínicas da AG-I variam desde um ligeiro atraso do desenvolvimento psicomotor (ADPM) após os primeiros anos de vida (podendo mesmo cursar sem doença neurológica), até formas com severa hipotonia e grave ADPM, com início nos primeiros meses ⁽⁵⁻⁷⁾. É frequente um período inicial, variável, de desenvolvimento psicomotor normal (ou ligeiramente retardado) seguido de regressão ^(5, 9, 10, 11).

Sob o ponto de vista imagiológico, é característica (80-90% dos casos) a atrofia fronto-temporo-insular com alargamento dos espaços subaracnoideus. Em 70% dos doentes existem alterações dos núcleos da base (putamen e caudado) e, menos frequentemente, atrofia cortical difusa, hidrocefalia interna e externa e hipodensidade da substância branca ^(6, 8, 10). Em 20 a 30% dos casos há derrames subdurais crónicos ^(5, 6).

A macrocefalia é um sinal importante nesta doença, surgindo em cerca de metade dos casos, frequentemente antes do estabelecimento do quadro neurológico. Pode estar presente ao nascimento, aparecer mais tarde no decurso da doença ou inclusivé ser a sua única forma de apresentação ⁽⁵⁻⁷⁾.

A importância da macrocefalia como sinal precoce da doença é exemplificada pelos casos a seguir relatados.

Caso 1

R. é uma criança do sexo feminino, 2.º filho de um casal consanguíneo em 2.º grau. O irmão de 7 anos é saudável e a restante história familiar irrelevante.

Nasceu de parto eutócico, após gravidez de 38 semanas complicada por hipertensão arterial no último trimestre. O peso ao nascimento foi de 2410g (P5), a estatura de 47 cm (P10) e o perímetro craniano de 35,5 cm (P75-90).

Apresentou «desde sempre» hipotonia de predomínio axial, com atraso das restantes aquisições motoras e relativa preservação das funções cognitivas. Retrospectivamente foram valorizadas crises de irritabilidade frequentes, atribuídas a cólicas intestinais. No segundo semestre de vida iniciou movimentos distónicos dos membros com agravamento progressivo, evoluindo para um quadro extrapiramidal franco com coreoatetose acentuada e incoordenação motora. O crescimento estatura-ponderal situou-se no percentil 5-10 e o do perímetro craniano paralelo ao percentil 95 (figura 1).

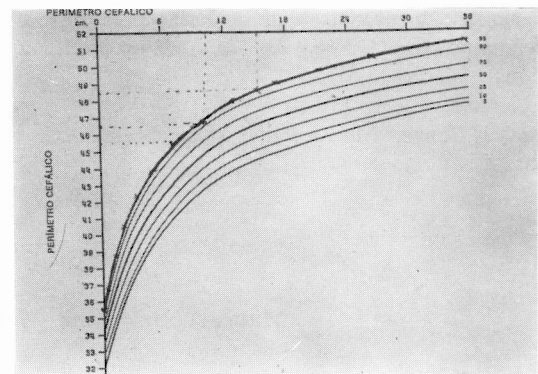


FIG. 1 – Curva de crescimento do perímetro craniano do caso 1.

A tomografia axial computadorizada craneo-encefálica (TAC-CE) – 11 meses – apresentava dilatação ventricular supratentorial e dos ventrículos laterais; atrofia dos núcleos lenticulares e da substância branca periventricular (figura 2).

A cromatografia dos ácidos orgânicos urinários, realizada aos 12 meses, revelou excreção aumentada dos ácidos glutárico e 3-hidroxi glutárico. Tinha então lactato plasmático de 3,8 $\mu\text{mol/l}$ (N: < 2,4) e piruvato de 184 $\mu\text{mol/l}$ (N: < 67) com relação lactato/piruvato normal. A carnitina urinária total era de 78 $\mu\text{mol/mmol}$ de creatinina (N: < 100), com relação carnitina livre/total inferior a 1% (N: > 50). O estudo da actividade da glutaril-CoA-desidrogenase em fibroblastos da pele mostrou ausência de actividade.

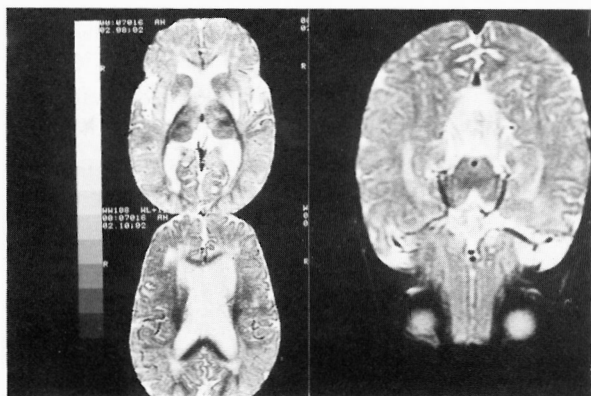


FIG. 2 – Tomografia axial computadorizada craneo-encefálica do caso 1 aos 11 meses de idade: dilatação ventricular supratentorial e dos ventrículos laterais; atrofia dos núcleos lenticulares e da substância branca periventricular.

R. iniciou um regime alimentar hipoproteico (0,9g/kg/dia), suplementado com carnitina (0,5-1g/dia) e riboflavina (100 mg/dia). Não houve respostas clínicas nem bioquímicas significativas ao tratamento dietético, que mantém, suplementado com Lys^R. Fez também cloridrato de trihexifenidil (Artane^R), posteriormente associado a L-dopa (Sinemet^R), sem melhoria da discinesia.

Não teve nenhum episódio de coma, apesar de ocasionais intercorrências infecciosas com vômitos e prostração pouco importantes. Actualmente com 5,5 anos de idade, apresenta o PC no P95, atraso de crescimento (idade ponderal de anos e idade estatural de anos) e atraso grave do desenvolvimento motor, apesar do apoio da fisioterapia. Tem anorexia habitual e incoordenação oromotora com dificuldade na deglutição. A ingestão é manifestamente insuficiente e não tolera a sonda nasogástrica, pelo que está planeada a realização de gastrostomia para apoio alimentar. Frequenta a pré-escola com apoio da equipa de ensino especial. Consegue um bom nível de desempenho nas áreas visual e linguagem apesar de disartria acentuada.

Caso 2

B é uma criança do sexo masculino, 1.º filho de um casal jovem não consanguíneo. Nasceu de parto eutóxico, após gravidez de termo, com peso de 3570g (P75), estatura de 51 cm (P50) e um perímetro craniano de 38 cm (P95).

Da história familiar há a realçar dois primos maternos: um falecido no 1.º ano de vida com macrocefalia e desnutrição e outro, de 18 anos de idade, com atraso grave do desenvolvimento psicomotor.

B apresentou desde o nascimento vômitos diários (n.º 1/dia) pós-prandiais, associados a períodos de irritabilidade. Teve crescimento estatura-ponderal no percentil 50-75. Aos 2,5 meses de idade foi constatado crescimento do perímetro craniano «em flecha» (figura 2). Aos 3,5 meses a ecografia cerebral mostrou alargamento em «V» da fenda interhemisférica e ectasia dos ventrículos laterais, pelo que foi considerado o diagnóstico de hidrocefalia externa benigna. Nessa altura deixou de controlar a cabeça durante alguns dias. A TAC-CE, entretanto realizada, evidenciou aumento do espaço subaracnoideu fronto-temporo-insular bilateral e dos ventrículos laterais (figura 4).

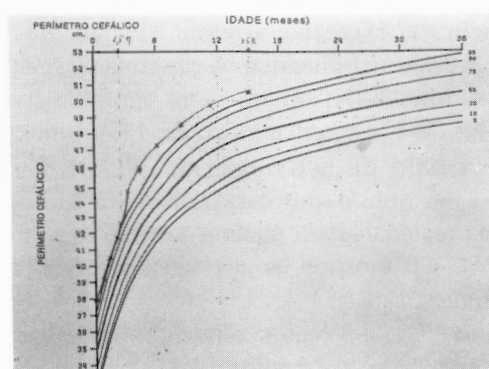


FIG. 3 – Curva de crescimento do perímetro craniano do caso 2.

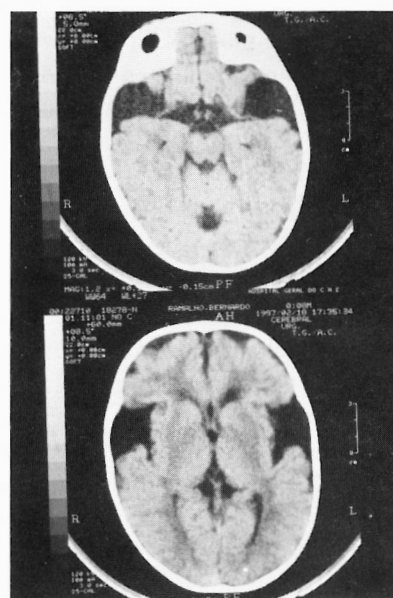


FIG. 4 – Tomografia axial computadorizada craneo-encefálica do caso 2 realizada aos 4 e 9 meses de idade: aumento do espaço subaracnoideu fronto-temporo-insular bilateral e dos ventrículos laterais.

Observado aos 5 meses de idade por suspeita de acidúria glutárica tipo I, tinham desaparecido os vômitos e o exame era normal à excepção da macrocefalia e discreta hipotonia. Foi então programado o estudo dos áci-

dos orgânicos urinários, que só veio efectivamente a ser realizado aos 9 meses.

Esteve bem até aos 9 meses de idade, altura em que, na sequência de diarreia aguda febril, surgiu prostração, irritabilidade à manipulação e hipotonia de predomínio axial com incapacidade em controlar a cabeça e em usar as mãos. O restante exame objectivo era normal.

Da investigação laboratorial então efectuada ressalta: amoniémia 140 $\mu\text{mol/l}$ (N: < 55); glicémia 4,7; clorémia 110; natrémia 141; kaliémia 4,2; lactacidémia 4,7 (N: < 2.1) (mmol/l); pH 7,31; HCO_3^- 16,3; EB - 8. Estudo citoquímico do líquor normal. A cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos mostrou níveis plasmáticos ligeiramente elevados de tirosina, leucina, lisina e isoleucina e excreção urinária elevada dos ácidos glutárico e 3-hidroxi-glutárico. A carnitina plasmática total era de 19 $\mu\text{mol/l}$ (N: 40-55), com carnitina livre de 8 $\mu\text{mol/l}$ (N: 29-42) e acilcarnitina de 11,4 $\mu\text{mol/l}$ (N: 9-15). O estudo da actividade da glutaril-CoA-desidrogenase em fibroblastos da pele mostrou uma actividade apenas residual desta enzima.

A TAC CE mostrou as alterações referidas anteriormente (figura 4).

Iniciou então um regime alimentar hipoproteico (0,9/kg/dia), associado a carnitina (0,5 g/dia) e riboflavina (100 mg/dia), posteriormente suplementado com Lys^R. Assistiu-se a rápida melhoria do estado geral e regressão parcial das alterações motoras.

Actualmente com 15 meses de idade, apresenta hipotonia de predomínio axial e distonia discreta dos membros.

Discussão

Apesar da multiplicidade de causas de macrocefalia na criança, é possível numa primeira abordagem identificar as situações potencialmente graves e/ou que requerem tratamento precoce. Em ambos os casos descritos, à macrocefalia associou-se alteração importante do exame neurológico no 1.º e história familiar sugestiva, vómitos e hipotonia discreta no 2.º, o que fez suspeitar de situação não benigna e levou à realização de exames imagiológicos.

A macrocefalia pode-se encontrar em vários erros inatos do metabolismo e constitui uma importante indicação para a análise dos ácidos orgânicos (10-13). Na maioria das situações a macrocefalia faz parte dum quadro clínico particular, o que possibilita a orientação diagnóstica.

A macrocefalia na AG-I pode estar presente ao nascimento e ter um carácter não evolutivo como se constatou no 1.º doente. Em mais de metade dos casos, dá-se uma aceleração brusca do crescimento do PC entre os 3

e os 6 meses de vida, com estabilização posterior, como aconteceu no 2.º doente (5, 6). Não existe relação directa entre macrocefalia e sintomatologia neurológica, podendo cada uma existir isoladamente (7, 10). A fisiopatologia da macrocefalia na AG-I não é de todo conhecida: poder-se-ia dever a edema cerebral e à obstrução do fluxo de líquor cefalo-raquídeo nas vilosidades aracnoideias (7).

Na AG-I é frequente serem detectadas alterações imagiológicas no período pré-sintomático, ie, antes de surgirem as alterações neurológicas que levam ao diagnóstico, tal como verificámos no 2.º caso. Têm sido valorizados retrospectivamente atrofia temporo-parietal e atraso da mielinização ou derrames e hematomas subdurais crónicos (5, 6).

Em 75% destas crianças observa-se, em média por volta dos 14 meses de idade, uma crise encefalopática aguda, frequentemente precipitada por factores de stress (ex. um processo infeccioso), tal como se verificou no 2.º caso (4-8). Traduz-se por hipotonia com ou sem distonia, vómitos e letargia/irritabilidade, deixando habitualmente como seqüela um síndrome distónico-discinético. Se não tratada pode progredir para coma com atrofia cerebral generalizada, sinais piramidais e atraso/regressão mental (7, 8). Um quarto dos doentes apresenta-se com atraso de desenvolvimento motor desde o nascimento, evoluindo para um quadro de «paralisia cerebral distónica», como se verificou no 1.º caso (5, 6).

Foram ainda descritos casos excepcionais de doentes assintomáticos, detectados por rastreio familiar (7).

Os doentes com AG-I estão sujeitos a crises encefalopáticas, sobretudo entre o 2.º semestre e os 3 anos de vida, já referidas e a crises metabólicas. A acumulação de ácidos glutárico, 3-hidroxi-glutárico e glutacónico a nível dos gânglios da base (caudado e putamen), devido ao aumento do catabolismo dos aminoácidos durante a fase de stress metabólico, parece ser responsável pelas crises encefalopáticas (5-10). Aqueles e outros metabolitos, nomeadamente derivados do triptofano levariam a uma degeneração irreversível dos núcleos da base, resultante quer duma toxicidade directa (actuando como neurotoxina excitatória), quer diminuindo a produção local de ác. γ -aminobutirico (GABA) (5, 9, 10).

As crises metabólicas são pouco frequentes (14% segundo Hoffman et al) (6) e traduzem-se por hipoglicémia com cetoacidose e hiperamoniémia, podendo ser frustres apesar de um quadro clínico apartado (5). São provocadas pela acumulação de ácidos secundária ao bloqueio enzimático e consequente défice secundário de carnitina, consumida na excreção urinária daqueles ácidos, sob a forma de acilcarnitinas (10). Embora em nenhum dos casos descritos se tenha identificado uma «crise metabólica», no 2.º constatou-se acidose metabólica ligeira e aumento moderado da amónia e do lactato plasmáticos quando

do diagnóstico e em ambos foi verificado um défice secundário de carnitina à custa da diminuição da fracção livre.

O tratamento da AG-I baseia-se na restrição dos aminoácidos cujo catabolismo está bloqueado, o que se consegue com dieta hipoproteica suplementada com uma mistura de aminoácidos não comprometidos no défice (ex.: Lys^R), a par da prevenção e controlo de estados catabólicos, mobilizadores das proteínas endógenas (ex.: infecções, jejum prolongado). A incoordenação oromotora e a disfagia podem obrigar à alimentação entérica ou mesmo à gastrostomia^(5, 7), como acontece no 1.º caso.

A activação da enzima deficitária através da administração do seu cofactor (riboflavina) raramente resulta numa resposta objectiva, tal como verificámos nos nossos doentes^(6, 11). A suplementação em carnitina é importante na prevenção das crises metabólicas e, em menor grau, na eliminação dos ácidos orgânicos tóxicos^(5, 6, 9, 10).

O tratamento precoce de forma a evitar as crises metabólicas e encefalopáticas é fundamental no prognóstico. Previne a evolução para a distonia severa, estando mesmo descritos casos de regressão das lesões neuroradiológicas⁽⁷⁾. Após a instituição do quadro neurológico, a terapêutica é pouco efectiva mas pode evitar o agravamento do mesmo, como verificámos^(6, 7).

A utilização de fármacos no controlo da sintomatologia neurológica é controversa e praticamente ineficaz, como no 1.º caso^(5, 7).

Conclusão

O estudo dos ácidos orgânicos deve ponderar-se não só nas crianças com macrocefalia, mas também nas que apresentem um quadro extrapiramidal, hiperactividade e défice de atenção, descoordenação motora, achados radiológicos sugestivos e nos familiares assintomáticos de doentes com AG-I⁽⁷⁾. Dado que se conhecem casos de AG-I em que a cromatografia de ácidos orgânicos é normal, o estudo das acilcarnitinas ou do ácido glutárico após hidrólise ou o doseamento da actividade da enzima em linfócitos ou fibroblastos devem ser feitos quando haja forte suspeita clínica. Nestes casos poder-se-ia instituir dieta hipoproteica enquanto se aguarda a confirmação ou a exclusão do diagnóstico. Desta forma, será possível prevenir o aparecimento ou agravamento das lesões neurológicas e preparar um aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal adequados.

BIBLIOGRAFIA

1. Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology: a signs and symptoms approach. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1996.
2. Lorber J, Priestley LB. Children with large heads: a practical approach to diagnosis in 557 children, with special reference to 109 children with megalencephaly. *Develop Med Child Neurol* 1981; 23, 494-504.
3. Bosnjak V, Besenski N, Marina DM, Kogler A. Cranial ultrasonography in the evaluation of macrocrania in infancy. *Develop Med Child Neurol* 1989; 81, 66-75.
4. Frutuoso S, Temudo T, Barbosa C. Macrocefalia. *Saúde Infantil* 1993; 15: 117-125.
5. Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 and related cerebral organic acid disorders. In Fernandes J, Saudubray JM, Van den Beghe G. eds. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2nd ed. Berlin Springer 1996: 109-19.
6. Hoffmann GF, Bohles HJ, Burlina A. Early signs and course of disease of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 173-176.
7. Kyllerman M, Skjeldal HO, Lundberg M, Holme I, Jellum E, Fossen A et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity considerations. *Mov dis* 1994; 9: 22-30.
8. Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, Dilling LA, Goodman SI, Mallory CJ 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. Viñas MJ, Rubio RM, Godino BP, Axpe GC, Crespo SP. Aciduria glutárica tipo 1. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 343-7.
10. Cardoso LM, Vilarinho L, Ramos A, Lima C, Bárbaro F, Paiva D, Sousa C. Acidurias orgânicas. *Rev Port Pediatr* 1994; 25: 341-5.
11. Hoffmann GF, Trefs FK, Barth PG. Macrocephaly: an important indication for organic acid analysis. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 329-32.
12. Diogo L, F. Isabel, Canha J, Borges L. Macrocephaly as the presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria in a 5-month-old boy. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 369-70.
13. Lyon G, Adams DR, Kolodny HE. In Neurology of hereditary metabolic diseases of children. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1996.
14. Temudo T, Frutuoso S, Braga A, Barbosa C. Hidrocefalia externa idiopática-análise de 13 casos. *Rev Port Pediatr* 1994; 25: 109-113.
15. Crowne E C, Shalet S M, Wallace W H B, Emison D M, Price D A. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 708-712.

Correspondência: Agostinho Silva Fernandes
Hospital Pediátrico
Av. Bissaya Barreto
3000 Coimbra