

Doença Metabólica Rara. Deficiência em Prolidase

J. SILVA PEREIRA, LAURA VILARINHO

Hospital Distrital de Vila do Conde
(Serviço de Pediatria)

Resumo

Os autores descrevem um caso de doença metabólica rara: deficiência em prolidase, numa lactente com proptose ocular, irritabilidade, vômitos e eritema macular disperso.

O diagnóstico foi suspeitado aos 4.5 meses de idade, baseado na excreção aumentada de imidodipeptídeos na urina, e confirmado mediante o doseamento da actividade da prolidase em cultura de fibroblastos da pele.

Palavras-chave: Doença metabólica, imidodipeptidúria; deficiência de prolidase.

Summary

A case report of a rare metabolic disease is related in a girl that presented ocular proptosis, irritability, vomiting and rash.

The diagnosis of prolidase deficiency was suspected at 4.5 months of age on the basis of the elevated excretion of the characteristic imidodipeptiduria, and confirmed by the measured prolidase activity in cultured skin fibroblasts.

Key-words: Metabolic disease; imidodipeptiduria; prolidase deficiency.

Introdução

A prolidase (imidodipeptidase) é uma enzima que actua nos processos da nutrição celular, desdobrando os imidodipeptídeos após terem sido transportados para o interior da célula ⁽¹⁾.

A sua deficiência conduz a uma imidodipeptidúria massiça, com excreção aumentada de prolina e hidroxiprolina ⁽¹⁾. Trata-se portanto de um erro inato do metabolismo dos ácidos aminados. A iminodipeptidúria é a anomalia bioquímica característica e o diagnóstico pode ser confirmado pela determinação da actividade da prolidase nos neutrófilos, linfócitos, eritrócitos, amniócitos e cultura de fibroblastos ^(1, 2, 3). O déficite da prolidase (Mckusick 26413) é uma doença autossómica recessiva, e está associada a alterações dos alelos no locus do cromossoma 19 ⁽¹⁾.

Na maioria dos casos, a doença manifesta-se por alterações clínicas durante os primeiros anos de vida, embora possa permanecer assintomática e só apresentar sintoma-

tologia clínica na idade adulta ^(1, 4, 5). As manifestações clínicas variam com a idade de início da doença. A idade média na altura do diagnóstico, nos casos descritos, ronda os 7 anos. O aparecimento dos primeiros sintomas varia do nascimento aos 22 anos.

Todos os casos sintomáticos apontados, apresentam lesões cutâneas desde dermatite eritematosa descamativa, crostosa, sobretudo na face, palmas das mãos e pés, até casos mais graves de ulcerações progressivas, particularmente na parte inferior dos membros inferiores ^(2, 6, 7). É frequente a proptose ocular, esplenomegalia, anemia, atraso mental de grau variável e hipotonia.

Em virtude da patogénese das manifestações clínicas desta deficiência não estar bem esclarecida, desconhece-se até ao momento um tratamento efectivo. Através de transfusões de eritrócitos, o conteúdo de prolidase pode ser aumentado até trinta vezes com pré-incubação durante a noite, a 37° com Mn C12. Frequentes transfusões destas células poderão ser úteis, desde que se evite que o ferro e o manganésio se tornem tóxicos.

A dieta com suplementos de L-prolina não melhora as lesões cutâneas. A suplementação com manganésio e ácido ascórbico tem sido associada com melhoria dessas

lesões, e diminuição do grau de imidodipeptidúria ⁽¹⁾. A aplicação tópica de L-prolina e glicina leva a certa melhoria das úlceras de perna.

Caso Clínico

A. L. C. F., sexo feminino, primeiro filho de pais jovens, consanguíneos (primos). Gravidez de 40 semanas, vigiada, com evolução normal, Parto eutócico, no Hospital de Vila do Conde. Apgar 9/10 (1.º e 5.º minutos). Peso 3, 250 kg, comprimento 49 cm, perímetro cefálico 35 cm. No período neonatal, embora com boa vitalidade e bons reflexos, apresentava fácies «grosseiro» e proptose ocular. O restante exame físico era normal, não apresentando adenopatias ou organomegalias. Exame neurológico normal.

Foi pedido cariótipo (46 xx) e função tiroideia (T3, T4 e TSH normais).

Às 4 semanas de vida inicia irritabilidade, vômitos esporádicos, eritema macular pruriginoso disperso por todo o corpo e insuficiência ponderal. Faz rastreio séptico que foi negativo (hemograma normal, exames bacteriológicos de sangue, LCR e urina estéreis). Associa-se ao aleitamento materno leite adaptado.

Aos 3 meses de idade, mantém irritabilidade, o eritema agrava-se passando a maculopapular exsudativo, com formação de crostas.

Continua a aumentar pouco de peso, surgindo com pneumonia bilateral e otite média supurada à direita, sendo internada para terapêutica antibiótica.

Aos 4 meses, além dos sinais e sintomas referidos, apresenta hipotonia generalizada. É novamente internada, sendo postas as seguintes hipóteses diagnósticas: sepsis, meningite, infecção tracto urinário.

Realiza os seguintes exames analíticos: Hemograma (GR $3.2 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hgb 8.7 g/dl, Hct 29%, VGM 70 fl, CHGM 28g/dl).

Exames bacteriológicos de sangue, urina e LCR estéreis.

TGO, TGP, γ GT – normais; ureia, creatinina, ácido úrico – normais. Glicose, aldolase, CPK, magnésio, zinco – normais. Ferro 50 $\mu\text{g/dl}$, CFF 490 $\mu\text{g/dl}$, VDRL, anti-génio Hbs e grupo TORCH negativos.

Prova de D xilose normal e exames parasitológicos de fezes negativos.

Excluída doença infecciosa e malabsortiva, inicia terapêutica com ferro oral (6 mg/kg/dia) e suplementos vitamínicos.

Duas semanas depois, surge com supuração abundante bilateral dos canais auditivos, broncospasma, irritabilidade, hipotonia e recusa alimentar, sendo novamente internada. Faz terapêutica antibiótica dirigida para haemophilus influenza, isolado das secreções purulentas dos

canais auditivos externos. Dos restantes exames analíticos destaca-se: bacteriológicos de sangue, urina e LCR estéreis. IgE total 1.880 U/ml (V. Ref. 0-15); IgA 91 (VR 4-54) IgG, IgM, C3, C4, Clq, αl antitripsina normais. IgA específica para leite de vaca (f2) – classe 0. Ecografia transfontanelar normal. Pesquisa de refluxo gastro-esofágico positiva. É observada por otorrino e oftalmologia não apresentando alterações, além da referida proptose ocular.

Mantendo o fácies descrito, aumentando pouco de peso, e com irritabilidade «estranha», pôs-se seriamente a hipótese de doença metabólica. Foi efectuada cromatografia dos aminoácidos plasmáticos que não apresentou alterações, e urinários que revelou a presença de uma enorme quantidade de dipeptídeos contendo iminoácidos, prolina e hidroxiprolina (iminodipeptidúria).

Hidroxiprolina total urinária 2622 $\mu\text{mol}/\text{mmol creat.}$ (V.R. 176-759).

Prolina total urinária 10908 $\mu\text{mol}/\text{mmol creat.}$ e com índice prolina total/hidroxiprolina total 4.1 (V.R. 1.28).

Estes valores foram confirmados numa outra amostra de urina.

Com o diagnóstico de iminodipeptidúria, procedeu-se à determinação da actividade enzimática da prolidase em cultura de fibroblastos da pele.

O défice de prolidase foi confirmado – 9 $\text{nmol}/\text{min}/\text{mg}$ proteína (controles: $151 \pm 25 \text{ nmol}/\text{min}/\text{mg}$ proteína). Dr. Christensen Copenhaga – Dinamarca.

Entretanto já com 14 meses de idade (figs. 1 e 2) regista algumas otites supuradas, necessitando por vezes de terapêutica antibiótica EV/IM. Tem surtos de agravamento das lesões cutâneas, melhorando com tratamento antihistamínico e corticosteróide sistémico e local, bem como a aplicação de hidratante local. Apresenta parâmetros antropométricos nos percentis 10-25. Não caminha sem apoio. Analiticamente mantém IgE muito elevada (4.300 U/ml).

Faz actualmente suplementos dietéticos com 2 mg/dia de Mn sob a forma de cloreto de manganês e 100 mg/kg/dia de ácido ascórbico e terapêutico para o refluxo gastro-esofágico com cisapride (Prepulsid®).

Discussão

Os erros inatos do metabolismo podem causar manifestações clínicas no período neonatal ou mais tarde na vida da criança ⁽⁸⁾.

Essas manifestações podem ser de surgimento agudo ou insidioso e muito variadas e inespecíficas (letargia, hipotonia, dificuldade na alimentação, vômitos, diarreia, desidratação, convulsões, etc.), podendo causar dificuldades no diagnóstico, se não se pensar em doença metabólica.

A nossa criança esteve bem durante o período neonatal, iniciando irritabilidade, vômitos e exantema pelas 4 semanas de vida. Nos 3 primeiros meses de vida, não foi posto de imediato o diagnóstico de doença metabólica, dada a existência de episódios infecciosos frequentes (otites, pneumonia).

A infecção recorrente, especialmente pneumonia e otite média, é uma das características da deficiência de prolidase.

Foi sugerido que a deficiência de complemento, particularmente das frações Clq, C3, C4 estaria na origem dos episódios infecciosos, mas esta alteração não se verificou em todos os doentes descritos^(1, 2), nem no caso presente.

Foram nalguns casos utilizados antibióticos profiláticos, mas sem resultados positivos⁽²⁾.

A nossa criança, desde a altura do diagnóstico (5 meses de idade) teve entretanto várias otites supuradas.

Além dos tratamentos com antibioterapia EV/IM feitos em função dos agentes obtidos por zaragatoa das secreções purulentas dos canais auditivos (*Haemophilus* e *Estafilococcus*), fez também terapêutica com antigénios bacterianos e Leucotrofina®, esta última no sentido de obter modulação e melhoria na resposta imunológica. Ultimamente após imunização com Hibtiter®, houve uma redução acentuada dos episódios infecciosos, particularmente otites, dada a implicação frequente do *haemophilus* tipo b.

A deficiência de prolidase é uma doença rara, calculando-se a sua incidência aparente em 1-2 casos por milhão de nados vivos^(3, 4) estando apenas descritos 28 casos em todo mundo até 1989⁽¹⁾.

É uma doença que pelo constante agravamento das lesões cutâneas e dos episódios infecciosos, obriga a um seguimento apertado com consultas muito regulares.

Não há para esta doença metabólica tratamento efectivo. A dieta com L-prolina não melhora as lesões cutâneas, nem diminui o risco infeccioso^(5, 6, 7, 9). A referência mais recente⁽¹⁰⁾ descreve o efeito de uma transfusão sanguínea num doente, que levou a que a actividade da prolidase no sangue atingisse 16% da actividade do dador, embora não houvesse diminuição da dipeptidúria.

O prognóstico em termos de morbidade e mortalidade, varia em função da frequência e grau dos episódios infecciosos. Alguns doentes morrem no decurso desses episódios.

Há autores que referem atraso mental, que pode ser ligeiro, moderado ou grave; outros não verificaram qualquer atraso^(1, 2).

A nossa criança regista apenas ligeiro atraso psico-motor.

Os problemas infecciosos diminuíram após a administração de antigénios bacterianos inespecíficos e da imuno-terapia específica para *Haemophilus influenza* tipo b. As lesões cutâneas foram sempre de grau ligeiro a moderado, nunca chegando a úlceras.

Na deficiência de prolidase, a consanguinidade é frequente⁽²⁾ tal como aconteceu no caso presente.

Nesta doença é de grande importância o aconselhamento genético em termos de diagnóstico pré-natal, mas o aconselhamento quanto ao prognóstico é muito difícil, em virtude da variável expressividade da deficiência de prolidase⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Phang J. M., Scriver C. R.. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In: Scriver C. R., Beaudet A., Sly W. S., Walle D.. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 1989; 577-84.
2. Cleary M. A., Heany M., Couriel J. M. and Walter J. H.. Immune Function in Prolidase Deficiency. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 345-8.
3. Naughten E. R., Proctor S. P., Levy H. L., Coulombe J. T., Amplita M. G.. Congenital expression of prolidase defect in prolidase deficiency. *Pediatr Res*, 1984; 18: 259-63.
4. Lemieux B., Auray-Blais C., Giguere R., Shapcott D.. Prolidase deficiency: Detection of cases by newborn urinary screening program. *J Inherited Metab Dis* 1984; 7: 145-7.
5. Isemura M., Hanyu T., Gejyo F., Nakazawa R., Igarashi R., Matsuo S., Ikeda K., Sato Y.. Prolidase deficiency with imidodipeptiduria. A familial case with and without clinical symptoms. *Clin Chim Acta* 1979; 93: 401-2.
6. Ogata K., Tanaka S., Tomoda T., Murayama E., Endo, Kikuchi I.: Autosomal recessive prolidase deficiency. Three patients with recalcitrant leg ulcers. *Arch Dermatol* 1981; 117: 689-91.
7. Sheffield L. J., Schlesinger P., Faul K., Halpern B. J., and col.. Iminopeptiduria, skin ulcerations, and edema in a boy with prolidase deficiency. *J Pediatr* 1977; 91: 578-83.
8. Behrman Nelson Textbook of Pediatrics. 14.^a Ed. W. B. Saunders Company 1992, 305.
9. Larregue M., Charpentier C., Laidet B., Lambert M., Bressieux J. M., Prigent F., Cannel C., Tanzer J.. Deficit en prolidase et en manganese. A propos d'une observation: Diagnostic et traitement. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109: 667-9.
10. Berardesca E., Fideli D., Bellosta M., Dyne K. M., Zanoboni G., and Getta G.. Blood transfusions in the therapy of a case of prolidase deficiency. *Brit J Derm* 1992; 126: 193-6.
11. Pedersen P. S., Christensen E., Braudt N. J.. Case Report. Prolidase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1988; 24: 709-12.

Correspondência: J. Silva Pereira

Serviço de Pediatria do H. Vila do Conde
Largo António José de Almeida
4480 Vila do Conde

