a deficiência mental

W. GRÜTER *

APRESENTAÇÃO

Sob o título de "Bioquímica e Oligofrenia", a coletânea "Domenta Geigy", que se publica em Basiléia, na Suíça, divulgou recentemente um estudo do Dr. W. Gruter, da Universidade de Marburgo, Alemanha, o qual condensa informações sôbre formas de oligofrenia devidas a transtornos de metabolismo, ùltimamente bem investigados e caracterizados.

O Dr. Vasco Soares Vaz, ilustre colaborador de "Arquivos Brasileiros de Psicotecnica", solicitou a devida autorização das "Organizações Geigy do Brasil" para divulgação dêsse importante trabalho em nosso País, e o traduziu, na forma em que adiante vai reproduzida.

Como apresentação, foram escritas as seguintes palavras expressivas:

"O descobrimento de relações de causa e efeito entre certos transtornos metabólicos e determinadas provas de deficiência mental significou o fim do "nihilismo terapêutico" em que a medicina se achava encantonada. A investigação fundamental adquiriu neste terreno uma importância decisiva. Das trinta e uma provas de oligofrenia metabólico-genética oficialmente conhecidas, treze podem já tratar-se com êxito se

---

*) *Bioquímica e Oligofrenia*, Dr. W. Grüter, encarregado do curso da Universidade de Marburgo, Clínica "Hephata", TREYSA, Alemanha, in "Documenta Geigy", J. R. Geigy, Brasiléia, Suíça.

forem diagnosticadas a tempo; daí a importância de submeter-se sistemàticamente todos os recém-nascidos a provas apropriadas".

Eis a íntegra do artigo do Dr. W. Grüter:

Desde há quase um século, os psiquiatras acostumaram-se a classificar em dois grandes grupos as enfermidades nervosas e mentais de origem orgânica: as chamadas enfermidades endógenas e as exógenas. Essa classificação aplica-se, também, tradicionalmente, às diversas formas de retardamento mental. Em contraste com a diversidade etiológica dos transtornos adquiridos no desenvolvimento mental, a gênese das formas endógenas é quase sempre obscura. Os casos que se classificam neste grupo são, em geral, os que apresentam fatôres hereditários evidentes ou, ao contrário, aquêles nos quais não se encontre nenhum fator exógeno suspeito. Essa divisão tornou-se suficiente durante muito tempo para as necessidades de clínica e de investigação científica, ao menos até a descoberta de certas formas de oligofrenia devidas a transtornos de metabolismo. Êste último grupo que, desde há poucos anos, tem ràpidamente aumentado, constitui hoje uma categoria à parte, situada entre as duas anteriores e que, em muitos aspectos, obedece a leis próprias. Em especial, é aqui o lugar onde a "resignação terapêutica", a que a medicina estava até agora condenada, ante um diagnóstico de debilidade mental, deixou, pela primeira vez, de ser uma lei iniludível.

Quando Garrod criou, em 1908, a expressão "erros congênitos do metabolismo", apenas pretendia nela englobar quatro síndromes inotensivas: o albinismo, a alcaptonúria, a cistinúria e a pentosúria. Foram necessários quase trinta anos para que a existência de transtornos metabólicos congênitos fôsse afirmada como o exigia Garrod, isto é pela demonstração de uma relação de causa e efeito entre um transtôrno genético, uma deficiência enzimática e uma anomalia clínica. Essa demonstração se deve a Folling que, ao descobrir a fenilcetonúria, deixou assentado que uma carência enzimática podia ser a causa de uma deficiência mental. Nos últimos vinte anos, poucos campos de investigação foram mais frutíferos que êste. Conhecemos hoje mais de sessenta enfermidades devidas a transtornos congênitos do metabolismo, a metade das quais se acompanham necessária ou fundamentalmente de retardamento mental. Pode-se dizer que não se passa um ano sem que se descubra uma nova forma de oligofrenia resultante de um transtôrno enzimático. No quadro I, estão reunidas as trinta e uma variedades conhecidas de oligofrenia de origem metabólico-genética. Participam delas os metabolismos

mais diversos: aminoácidos, glicídios, lipídios, eletrólitos, metais pesados, vitaminas, hormônios e bilirrubina.

QUADRO I

TRANSTORNOS CONGÊNITOS DO METABOLISMO QUE CAUSAM OLIGOFRENIA

* Enfermidade do açúcar de bôrdo	Cistationinúria
* Síndrome de Hartnup	Síndrome óculo-cérebro-renal
* Fenilcetonúria	Síndrome de Bigler e Hsia
Prolinúria	Anomalia da substância T com oligofrenia
Histidinemia	* Galactosemia idiopática
* Degeneração hepatolenticular	* Hipoglucemia idiopática
Homocisteinúria	* Intolerância hereditária à frutose
Enfermidade do ácido argininosuccínico	Sucrosuria
Hiperlisinemia	Metahemoglobinemia idiopática familiar
* Citrulinúria	Icterícia congênita familiar, não hemolítica com icterícia nuclear
* Hiperamoniemia	* Dependência da vitamina B6
Síndrome de Sutton e Read	* Cretinismo familiar
Síndrome de Smith e Strang	* Diabete insípida renal
Enfermidade da glicina	Hipercalcemia idiopática da infância
* Enfermidade da glicocola	Pseudo hipoparatiroidismo familiar (Martin Albright)
Ausência de "glutation-redutase"	

(As enfermidades precedidas de asterisco podem hoje tratar-se eficazmente)

A herança destas enfermidades parece ser sempre do tipo autossômico recessivo. Os portadores heterozigóticos estão clìnicamente indenes, pois basta que um dos alelos esteja são para assegurar o metabolismo normal. É necessária, pois, a presença de dois progenitores heterozi-

góticos para que a enfermidade se manifeste na descendência que, em têrmo médio, compreende uns 25% de indivíduos sadios, uns 50% de heterozigóticos, e outros 25% de indivíduos anormais. Assim, o fenotipo só aparece em uma gestação e não se encontra nos ascendentes. No caso da fenilcetonúria, encontra-se o genotipo em um indivíduo em cada cinqüenta.

Independentemente da deficiência enzimática que as caracteriza e do caráter exclusivamente bioquímico dos métodos de diagnóstico, há outras razões que nos autorizam a agrupar em uma só categoria, as oligofrenias dêste tipo, inclusive quando a sintomatologia seja de forma exuberante, nem sempre se distinguindo clìnicamente de outras variedades vizinhas. Durante a gravidez, o feto recebe da mãe, por via transplacentária, uma série de enzimas perfeitamente funcionais. A criança nasce então "normal", isto é, sem lesões orgânicas. Mas, uma vez cortado o cordão umbelical, a tara enzimática começa a produzir seus efeitos desastrosos. O organismo é incapaz de sintetizar uma substância indispensável, cujos precursores devem catabolizar-se, conseqüentemente, por vias patológicas. Os sintomas têm, pois, uma dupla causa: a ausência do constituinte fisiológico e a invasão do organismo por metabolitos tóxicos. Com freqüência, podem distinguir-se os transtornos funcionais provocados por produtos tóxicos das anomalias orgânicas do desenvolvimento. O curso patogênico de cada síndrome é característico e a idade média em que aparecem as manifestações tem um valor de diagnóstico diferencial. Assim, por uma parte, os metabolitos nocivos nem sempre encontram imediatamente um terreno sensível para a agressão e, por outra, durante certo tempo o indivíduo pode tolerar a ausência de uma substância necessária. Na galactosemia idiopática, por exemplo, os sintomas aparecem desde os primeiros dias, isto é, logo que a criança receba alimentação lactea. Como o organismo é incapaz de utilizar o açúcar do leite, isto é, a galactose, os metabolitos patológicos se acumulam, produzindo lesões no fígado, rins, olhos e cérebro. Os indivíduos que sobrevivam, padecerão de cegueira, deficiência mental e cirrose hepática.

No caso de fenilcetonúria, podemos comprovar que os enfêrmos se desenvolvem normalmente durante quatro a seis meses, se bem que, pouco depois do nascimento, já se podem demonstrar alterações do metabolismo. Pela falta de fenilalanina oxidase, a fenilalanina não pode formar-se em tirosina; no entanto, parece que os metabolitos tóxicos esperam alguns meses para que encontrem terreno sensível. Assim, os trans-

tornos graves do desenvolvimento só se produzem no segundo semestre de vida, dando origem, ràpidamente, a uma oligofrenia profunda. As faculdades mentais continuam em desenvolvimento até próximo da puberdade, depois do que o estudo se faz estacionário. Em nossa opinião, esta cronologia regular corresponde à da maturação do encéfalo. Em outros têrmos, o escalão final e decisivo da cadeia etiológica é uma inibição da mielinização.

O *Síndrome de Hartnup* é devido a um defeito da degradação enzimática do triptofano e possui um período de latência mais amplo. O retardamento intelectual não aparece até à idade escolar e prossegue, insidiosamente, durante anos.

A *degeneração hepatotenticular* costuma passar despercebida até à adolescência, por mais que a carência da ceruloplasmina seja congênita. A cirrose hepática e as lesões cerebrais só se manifestam ao cabo de vários anos de armazenamento do cobre nos diferentes órgãos.

Estas breves considerações indicam até que ponto difere a evolução clínica das oligofrenias secundárias da dos transtornos do metabolismo. Os enfêrmos não manifestam nenhum sintoma ao nascer, aparecendo as manifestações depois de intervalos variáveis, especialmente em função da alimentação, cuja assimilação não segue as vias normais.

Não se pode qualificar sistemàticamente de hereditariedade o defeito mental que se observa nessas formas diferentes de oligofrenia. Daí, havermos proposto uma divisão em três grupos, dos quais sòmente o segundo corresponde ao objetivo do presente trabalho.

Cabe, assim, distinguir:

1. A oligofrenia hereditária sem complicações;

2. A oligofrenia com componente hereditário e evolução dinâmica;

3. A oligofrenia de origem exógena.

A diferença mais significativa entre a oligofrenia heredometabólica e outras formas de retardamento mental reside no plano da terapêutica. Por um lado, é neste terreno onde se têm obtido os primeiros efeitos dignos de menção sôbre o desenvolvimento espontâneo do transtôrno mental. Por outro lado, e isto é de maior importância, *um instrumento adequado pode deter a tempo a evolução:* assim, podemos hoje

conseguir um ser humano normal de um indivíduo até agora inevitàvelmente condenado à idiotia. Todos os processos marcados com asterisco no Quadro I são hoje suscetíveis de tratamento, se bem que os resultados não sejam todos igualmente bons. O tratamento pode reduzir-se simplesmente a um regime alimentar adequado com a condição de que o transtôrno enzimático seja identificado a tempo, isto é, antes de aparecerem as lesões irreversíveis.

Êste objetivo é fàcilmente alcançável com os irmãos ou irmãs de enfêrmos já diagnosticados. No entanto, não nos podemos conformar com isso. *É terrível, evidentemente, extrair-se sistemàticamente algumas gôtas de sangue de todo recém-nascido a fim de identificar a tempo um transtôrno metabólico que um tratamento adequado possa impedir que degenere em uma deficiência mental.* Essas análises muito singelas e pouco custosas (por exemplo, como as preconizadas por Gurthrie para diversas enfermidades), praticam-se já sistemàticamente em Hessen (Alemanha), a expensas do Estado. Programas análogos encontram-se hoje em curso de preparação ou de execução na Europa e na América e sua aplicação permitirá evitar que muitas crianças empreendam cada ano o caminho do hospital de incuráveis.

Na galactosemia, por exemplo, o indivíduo permanece livre da enfermidade se fôr suprimida a galactose de sua alimentação. A hipoglicemia idiopática do lactente, que se manifesta nos primeiros anos de vida por sintomas da hipoglicemia, que ocasionam desmaios matinais, convulsões, e, por último, o deficit mental progressivo e irreparável, pode combater-se eficazmente com a administração prolongada de ACTH, que normaliza a hipoglicemia e evita as repercussões sôbre as faculdades mentais. A *intolerância à frutose,* causada por um deficit de *fosfofrutoaldolase,* tem conseqüências físicas e psíquicas que se podem evitar, eliminando-se por completo a *frutose* da alimentação. Na *dependência da vitamina* B6, em que esteja perturbada a *descarboxilação* do ácido *glutâmico,* com sua transformação em ácido *aminobutírico,* bastará administrar essa vitamina para evitar as conseqüências patológicas que normalmente consistem em convulsões mortais ou em uma oligofrenia irreversível. No *cretinismo familiar,* um tratamento hormonal empreendido a tempo costuma dar bons resultados, conquanto, às vêzes, não esteja isento de complicações. A *diabete insípida renal,* devida a uma reação defeituosa do rim ao hormônio hipofisário anti-diurético, a *diu-*

retina, acompanha-se de desidratação e hipernatremia que, quando não ocasione a morte, produz lesões cerebrais irreversíveis com atraso mental progressivo; nesses casos, basta administrar um líquido hipotônico em quantidade suficiente para neutralizar o transtôrno metabólico e conseguir o desenvolvimento normal da criança. A *enfermidade da glicocola,* descrita em 1961, deve-se a uma insuficiência enzimática que altera o metabolismo da glicocola e dá lugar a crises acetonêmicas, com perturbação da consciência, leucopenia e trombopenia, que se traduzem em convulsões, alterações do eletroencefalograma e transtornos do desenvolvimento. O emprêgo de gamaglobulina parece abrir uma possibilidade terapêutica. A citrulinúria e a hiperamoniemia, ambas descobertas recentemente, devem-se a perturbações do ciclo cítrico. No lactente e na criança pequena, êsses processos se manifestam por vômitos, alterações da consciência e ataxia, dando lugar a um defeito intelectual grave. Um regime pobre em albumina e a administração de ácido alfa-cetoglutárico parecem exercer um efeito favorável. Também a "enfermidade do açúcar do bôrdo", identificada há poucos anos, parece dever-se a um bloqueio enzimático que impede a descarboxilação oxidativa da leucina, a isoleucina e a valina. Nas crianças que não morrem nos primeiros meses, depois de um período de sintomas tóxicos e convulsões, produz-se uma dissociação psíquica de caráter demencial. A redução de aminoácidos, cujo metabolismo é perturbado num limite mínimo vital, proporciona bons resultados. No *síndrome de Hartnup* podem obter-se melhoras com regime rico em albumina, completado com ácido nicotínico e triptofano. A *degeneração hepatolenticular,* devida à falta de uma globulina de ação enzimática, a ceruloplasmina, caracteriza-se, do ponto de vista patogênico, pela acumulação durante anos de quantidades patológicas de cobre em diversos órgãos, seguida, como pudemos demonstrar no animal, pela passagem brusca à circulação dessas reservas, o que dá lugar a crises hemolíticas e à cirrose hepática. Só ao cabo de vários anos manifestam-se as lesões cerebrais por transtornos neurológicos e psíquicos. Até agora, não se tratou de instituir medidas preventivas durante a fase de latência assintomática. No entanto, nas fases ulteriores, obtém-se uma melhoria dos sintomas físicos e mentais com a administração oral de penicilamida, que elimina o cobre graças a um "lavado" intensivo. Pessoalmente, obtivemos resultados análogos, completados com uma normalização total do metabolismo, administrando por via parenteral uma

ceruloplasmina de substituição. No momento, no entanto, não é possível dizer-se se êste método representa o tratamento de eleição, enquanto não se realizem observações prolongadas a partir do período de latência. Assim sendo, em princípio, a substituição do enzima inexistente ou inativa parece constituir o melhor remédio para todos êsses transtôrnos.

Dentro dêsse grupo, é a fenilcetonúria, o transtôrno que se tem estudado mais intensamente. Bickel e Armstrong, trabalhando independentemente, propuseram em 1953 um tratamento baseado em um regime pobre em fenilalanina. A base dessa alimentação é, em um caso, o hidrolisado de caseína e, no outro, uma mistura de aminoácidos. Existem hoje no comércio várias preparações em pó que podem administrar-se de diversas maneiras. O enfêrmo pode tomar, além disso, certos alimentos naturais, que sejam em parte indispensáveis, para cobrir as necessidades em calorias, vitaminas e oligoelementos. A enfermidade pode evitar-se por completo se o tratamento fôr instituído nos primeiros seis meses de vida. Muitas crianças assim tratadas e controladas periòdicamente desenvolveram-se com tôda a normalidade até a idade de oito anos. Contudo, é ainda cêdo para dizer quanto tempo deve durar o tratamento, se bem pareça que, ao cabo de alguns anos, não sejam mais de temer as lesões cerebrais permanentes. Em qualquer caso, o tratamento é de todo supérfluo uma vez passada a puberdade e mesmo quando se inicie, depois de haverem aparecido os primeiros sintomas, podem-se obter êxitos parciais; é certo que, nesses casos, não se pode esperar uma verdadeira cura, uma vez que não existe nem existirá meio algum de obter a reversão completa de uma oligofrenia já instalada. Paralelamente à evolução espontânea, observam-se, em função da idade, diversos graus de resposta da moléstia ao tratamento; êsses graus correspondem, no nosso modo de ver, a distintas fases do desenvolvimento cerebral. Durante os primeiros cinco anos, é ainda possível obter-se uma recuperação importante, com uma elevação do nível intelectual, por exemplo: do grau de idiotia ao de imbecilidade, ou dêste último ao de debilidade mental. Êste fato parece possuir grande interêsse técnico, já que indica a possibilidade de não sòmente deter a evolução como também de alcançar uma verdadeira repressão com melhoria do quociente intelectual. Daí que, na prática, a noção de demência seja inaplicável à criança. A partir dos cinco anos de idade, podem excluir-se êsses êxitos

terapêuticos, conquanto persista a possibilidade de interromper a evolução até a puberdade, depois da qual o defeito intelectual permanece consolidado e refratário, mesmo que se consiga normalizar o metabolismo e eliminar os sintomas físicos e psíquicos secundários.

Tôdas estas possibilidades terapêuticas, abertas em poucos anos, permitem alimentar grandes esperanças para o futuro. Ao mesmo tempo, acentuam a *necessidade de exames sistemáticos e de observações longitudinais.* É preciso, com efeito, criar centros de análise bioquímica, equiparados para examinarem amostras de sangue tiradas do maior número de recém-nascidos. Na expectativa de que isto seja possível, convém buscar e localizar sistemàticamente os enfermos dêsse grupo em estabelecimentos psiquiátricos, a fim de descobrir e tratar preventivamente a todos os membros de sua família que possuam a mesma constituição genética. Ao mesmo tempo, sempre que se descubra numa criança a queda progressiva do rendimento intelectual, deve-se pensar em uma etiologia metabólica e praticar as análises bioquímicas pertinentes.

Por último, existem diversos transtornos do metabolismo em oligofrenia, cujo diagnóstico ainda permanece na esfera da neuropatologia, pelo menos enquanto não se conheça a natureza exata do transtôrno enzimático, nem os efeitos metabólicos imediatos. Os processos enumerados no Quadro II são, fundamentalmente, diversos transtornos hereditários do armazenamento dos lípides, dos glúcides e do cálcio, assim como diferentes formas de esclerose cerebral centrolobular familiar e algumas outras síndromes. Tôdas essas enfermidades seguem a evolução antes indicada: os enfermos permanecem clìnicamente normais durante algum tempo, mais ou menos amplo, depois do nascimento, e logo o processo patológico progride mais ou menos ràpidamente, até à expansão dos sintomas e a deterioração do psiquismo, para concluir numa deficiência estabilizada. Infelizmente, ainda não se descobriu nenhum tratamento eficaz.

Esta sucinta revisão de conjunto não tem a pretensão de ser exaustiva. No entanto, talvez haja servido para demonstrar que a mais freqüente das enfermidades crônicas graves da humanidade, isto é, a oligofrenia, faz-se cada vez mais accessível à investigação bioquímica, que já tem proporcionado armas eficazes e promissoras à medicina.

QUADRO II

TRANSTORNOS METABÓLICOS COM OLIGOFRENIA, CUJO MECANISMO SE DESCONHECE AINDA:

Idiotia amaurótica	Glucogenose (V. Gierke);
Enfermidade de Niemann-Pick	Esclerose cerebral centrolobular familiar (Schilder);
Enfermidade de Gaucher	Cretinismo hereditário;
Enfermidade de Van Bogaert-Scherer-Epstein	Calcificações intracranianas idiopáticas familiares;
Colesterinose dos plexos coróides	Síndrome de Morquio-Brailsford;
Gargoilismo	Síndrome de Marinesco-Sjogren.

BIBLIOGRAFIA

GARROD, A. E. *Inborn errors of metabolism, Londres,* Frowde, 3.ª ed.

FOLLING, A. *Uber Ausscheidung Von Phenylbrenztraubensäure in der Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Inbezillitat,* 2, physiol., Chemie, 1943, 227, 169.

GRÜTER, W. *Angeborene Stoffwechselstorungen and Schwachsinn am Beispiel der Phenylketonurie,* Stuttgart, Ferdinand EnkeVerlag, 1963.

GRÜTER, W. Metabolisch Schwachsinnsformen und uberlieferte Teminologie. En: Verh, 2 int. Kongr. Psych. Entw. — Stör. Kindes-Alt., Viena 1961, Part 1, 123 S Karger, Basilea, 1963.

GRÜTER, W. Angeborene Stoffwechselstorungen and Schachdetection of phenylketonuria in large population of newborn infants. *Pediatries,* 1963, 32, 338.

LINNEWEH, F. & JARAUSCH, K. H. *Diabetis insipidas renalis,* Klin. Wschr.; 1961, 39, 501.

GRÜTER, W. *Hämolytische Krisen als Frühmanifestation dee Wilsonschen Krankheit. Ein Beitrag Zur Pathogenese der hepatozerebralen Degeneration.* Klin. Wsch., 1956, 34, 941.

BICKEL, H. *The effects of a phenylalanine-free and phenylalanine-poor diet in phenylpiruvie oligophrenia.* Exp. Med. Surg., 1954, 12, 114.

ARMSTRONG, M. D. & TYLER, F. H. *Studies on phenylketonuria,* I, Restricted phenylalanine intake in phenylketonuria, J. Clin. Invest., 1955, 34, 365.