

Clinica de pediatrie (cond.: prof. Gh. Puskás, doctor-docent) din Tg.-Mureș

## DATE ORIENTATIVE CU PRIVIRE LA EVIDENȚIEREA UNOR ENZIMOPATII EREDITARE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Șt. Szentkirályi

O parte dintre anomaliile ereditare ale metabolismului au la bază deficitul de sinteză a anumitor protide cu rol enzimatic, adică sînt enzimopatii. În urma blocului metabolic cauzat de lipsa enzimei, rezultă unele substanțe, în general nocive, care determină simptomatologia în enzimopatii. Cînd însă aceste substanțe sînt inofensive, sau cînd perturbarea metabolică definind enzimopatia nu compromite nici un proces vital sau foarte important, enzimopatia rămîne latentă, fiind eventual decelată doar întîmplător, cu ocazia unor examinări de laborator.

Recunoașterea enzimopatiilor este deseori dificilă, deoarece, din cauza rarității, nu ne gîndim la posibilitatea lor, iar diagnosticul chiar după ivirea suspiciunii întîmpină greutăți, necesitînd complicate examene de laborator. Defectul enzimatic nu se poate decela direct în toate cazurile, așa încît uneori natura afecțiunii se poate deduce doar din caracterul tulburării metabolice.

În cele ce urmează vom încerca — în loc de gruparea obișnuită, bazată pe localizarea biochimică — să facem o grupare a enzimopatiilor pe criterii simptomatice, cu scopul de a facilita orientarea diagnostică în aceste afecțiuni. Fiecare grupă va fi etichetată după acel rezultat de laborator, simptom sau sindrom clinic, care de obicei este primul „semnal de alarmă” al unei enzimopatii, fără ca acesta să fie însă în mod obligator și primul semn al bolii. În același tablou morbid, pot fi întîlnite diferite simptome alarmante și se poate astfel întîmpla ca același simptom să-l găsim în mai multe grupuri, cum va rezulta și din cele ce urmează.

### 1. Urina cu proba de reducere pozitivă

1. Glicozuria renală. Singurul simptom este glicozuria, respectiv urina prezintă o probă de reducere pozitivă. Glicemia a jeune este normală, sau scăzută, dar simptomele hipoglicemice vor lipsi, chiar în cazul unei hipoglicemii marcate. Cauza glicozuriei este insuficiența enzimei acționînd asupra resorbției tubulare a glucozei.

2. Fructozuria benignă (fructozuria esențială). Singurul simptom este proba de reducere pozitivă a urinei după consumarea unei cantități mai mari de fructoză. Urina devine roșie ca proba lui Seliwanow. După administrarea orală de fructoză, concentrația acesteia în ser crește considerabil, deoarece în lipsa fructokinazei celulele nu sînt în stare să încorporeze fructoza absorbită din intestin.

3. Pentozuria esențială. Singurul simptom este pentozuria independentă de alimentație, constînd în eliminarea a 2—3 g de pentoză pe zi. Pentoză se poate evidenția în urină cu proba lui Benedict. Cauza verosimilă a anomaliiei este lipsa enzimei L-xylulose-dehidrogenasă.

4. Galactozemia. Afară de urina cu proba de reducere intens pozitivă are și multe alte simptome (vezi splenomegalia).

5. Alactazia, și 6 Malabsorbția de glucoză-galactoză, vezi la dispepsia cronică

## II. Hipoglicemia, sindrom hipoglicemic

1. Intoleranță la fructoză. În această anomalie, după ingerarea unei cantități mari de zahăr, sau fructe, apar vărsături, transpirații, tulburări de cunoștință și a doua zi bolnavul epuizat devine ușor icteric. În urină apare albumină. Fructozemia se ridică la 130 mg%, sau mai mult, pe cind glicemia poate să scadă chiar la 8 mg%. Simptomele sînt cauzate de hipoglicemie. Anomalia se bazează pe lipsa fermentului fructozo-1-fosfat aldolază. E probabil că acumularea fructozo-1-fosfatului, cauzată de lipsa fermentului amintit, provoacă hipoglicemie, prin inhibarea fosfoglucomutazei.

2. Galactozemia (vezi hepatomegalia). Simptomele hipoglicemice rămîn pe plan secundar pe lîngă alte simptome mai marcante.

3. Boala lui Gierke (tipul I de glicogenoză). Prima manifestare poate să fie un acces hipoglicemic, chiar în perioada de nou-născut (vezi hepatomegalia).

4. Boala siropului de arțar (vezi mai jos).

## III. Urina de culoare anormală

1. Alcaptonuria. În lipsa homogentizinazei în umorile organismului se acumulează acidul homogentizinic care se excretă prin urină. Urina prezintă chiar imediat după naștere o culoare brună deschisă sau închisă, iar după ședere devine brună negricioasă. La vîrstă tînă această este singurul simptom al anomaliilor. În al 4—5-lea deceniu de viață se dezvoltă ochronoză, osteoartrită deformantă alcaptonurică. Acidul homogentizinic din urină se poate identifica prin mai multe metode simple de laborator.

2. Porfirie eritropoetică (morbus Günther, hematoporfirie congenitală). Se manifestă din perioada neonatală, pînă la vîrstă de 6 ani. Primul simptom este de cele mai multe ori o urină roșie, cauzată de uroporfirina eliminată în cantitate mare. Deoarece însă cantitatea acesteia variază și culoarea urinei poate să fie din cînd în cînd normală. Un simptom caracteristic este fotodermatoza, cunoscută sub denumirea de „hydroa estivale”; pe părțile expuse radiațiunii solare apar, chiar în primul an de viață, pete roșii, vezicule etc. Dacă acestea din urmă se găsesc pe față în număr mai mare, se pot confunda cu varicela. Într-o perioadă mai înaintată se dezvoltă hipertrihoză. Al treilea simptom caracteristic este anemia hemolitică. De obicei este compensată, dacă apare însă în prima copilărie, poate să fie gravă și să se asocieze cu splenomegalie. Un simptom frecvent este colorația roșie-brună a dinților de lapte.

Patogeneza. În lipsa porfobilinogen-izomerazei, se sintetizează și se elimină prin urină uro- și coproporfirina I, în loc de uro- și coproporfirina III. Diagnosticul se bazează pe evidențierea coproporfirinei I din urină. Față de anemiile hemolitice de altă natură cel mai mic semn de fotosensibilitate pledează pentru porfirie eritropoetică. Trebuie să notăm că urina poate să aibă un colorit roșu și în alcaptonurie.

## IV. Urina cu un miros anormal

În boala siropului de arțar (Maple syrup urin disease) mirosul urinei amintește de acela al zahărului de arțar asemănîndu-se și cu mirosul caramelului. Acest miros specific al urinei se datorește probabil acidului alfa-cetonic, și apare numai după vîrsta de 6 luni. Pînă atunci copilul pare sănătos. După acest termen apar simptome nervoase (somnolență, hipertonie musculară, opistotonus, convulsii generalizate, rigiditate de decerebrare) și în timp scurt bolnavul decedează. Cea mai lungă supraviețuire a fost de 22 luni.

În această boală deficitul de ferment împiedică scinderea acizilor aminați cu catene laterale lungi (histidina, valina, leucina). Glicemia scade la un nivel în

jur de 5 mg%. Este probabil că leucina acumulată mărește producția de insulină. Urina dă o probă intens pozitivă cu dinitrofenilhidrazina, ceea ce asigură diagnosticul chiar înaintea apariției mirosului caracteristic

#### V. Mirosul de șoareci al corpului

Simptomul caracteristic al oligofreniei fenilpiruvice (fenilketonuria, boala lui Fölling) este mirosul de șoarece al corpului, care este prezent aproape în fiecare caz. Este cauzată probabil de acidul fenilacetic excretat prin transpirație.

O parte dintre bolnavi nu prezintă nici un simptom până la vârsta de câteva luni, dar alții prezintă deja de timpuriu mirosul caracteristic amintit. Alte simptome precoce sînt apariția unei dermatoze asemănătoare unei eczeme și convulsii Retardarea psihomotorie în unele cazuri prezintă deja la vârsta de 5 luni, se agravează progresiv ducînd în sfîrșit la imbecilitate. Uneori convulsiile apar numai la adult, în rest de obicei dispar pînă la vârsta de 10 ani. Simptomele nervoase sînt variate, la sugari crize de flexiune și ticul salaam, mai tîrziu grand mal.

Fondul biochimic al anomaliei este lipsa fenilalanin-hidroxilazei, datorită căreia nu este posibilă transformarea fenilalaninei în tirozină. Fenilalanina acumulată în țesuturi se elimină, o parte ca atare, o altă parte sub formă de acid fenilpiruvic și alți compuși fenilcetonici. Cauza directă a oligofreniei este necunoscută.

Metoda cea mai simplă a decelării acestei anomalii este reacția lui Fölling, aplicată sub formă de triaj la vârsta de 4—8 săptămîni, cînd acidul fenilpiruvic se elimină deja în cantitate suficientă în urină. Reacția lui Fölling este însă numai o reacție de orientare, deoarece în caz de pozitivitate, trebuie determinată concentrația aminoacizilor din sînge.

#### VI. Icter

1. Sindromul Crigler-Najjar (icterul congenital familial nehemolitic). În primele zile de viață apare un icter exprimat, care persistă apoi cu oscilații variabile toată viața bolnavului. În  $\frac{2}{3}$  a cazurilor se dezvoltă un icter nuclear în primele zile — sau luni de viață.

Icterul se datorește acumulării bilirubinei indirecte, cauzată de lipsa totală, sau de activitatea foarte scăzută a glucuronil-transferazei. În perioada de nou-născut boala nu se poate diferenția de hipoglucuronil-transferazie datorită imaturității. Însă icterul intensiv la un copil născut la termen este totdeauna suspect. Față de celelalte hiperbilirubinemii nehemolitice moștenite (sindrom Gilbert-Meulengracht, Dubin Johnson, Rotor sindrom) se deosebește prin creșterea marcată a bilirubinei neconjugate, valoarea normală a bilirubinei directe și scăderea formării de glucuronid, decelabilă prin testul N-acetil-p-aminofenol.

2. Galactozemia (vezi hepatomegalia). În formă gravă apare deja la nou-născut un icter foarte intens, și o ciroză hepatică pînă la vârsta de un an.

3. Anemia hemolitică congenitală nesferocitară (Crosby). Într-o varietate a acestei afecțiuni se poate evidenția lipsa piruvatkinazei, într-o altă formă, aceea a 2—3 difosfogliceromutazei, iar într-o a treia formă lipsa glutatation reductazei. Clinic se caracterizează printr-o anemie hemolitică însoțită de un icter ușor și crize hemolitice frecvente. Rezistența osmotică și mecanică a hematiilor este normală. Prin urină se elimină urobilinogen și coproporfirină în cantități abundente.

4. Tipul IV de gilogenoză (Andersen) poate fi însoțit de icter (vezi hepatomegalia).

#### VII. Cianoză

Methemoglobinemia ereditară (familială). În lipsa methemoglobinreductazei, reducerea methemoglobinei nu va avea loc (de altfel în cantități minime methemoglobina este prezentă în sînge și în mod normal). Ceea ce face să suspectăm

această boală este o cianoză brun-murdară persistentă de la naștere, în lipsa unei cardio- sau pneumopatii. Starea generală este bună, dacă însă metemoglobina întrece 50% din hemoglobina totală. copilul decedează încă la vîrsta de sugar. În cazuri mai grave, afară de cianoză apar degete de tambur, simptome anoxice, dispnee. Methemoglobinemia ridicată se evidențiază fotometric. Diagnosticul va fi întărit prin examenul oximetric al singelui combinat cu injectarea albastrului de metilen (testul cu albastru de metilen).

## VIII. Albinism

În această afecțiune, din lipsa tirozinazei, polimerizarea tirozinei nu va avea loc. În unele cazuri de fenilcetonurie netratată poate să apară lipsa de pigment, deoarece fenilalanina împiedică în mod competitiv activitatea tirozinazei. Lipsa tirozinazei la alt nivel al metabolismului fenilalaninei nu produce perturbări. În albinism, cu procedee obișnuite de laborator nu se pot decela alterări nici în sânge, nici în urină.

Formele clinice. În albinismul total sau general întregul tegument este alb, sau cu un ușor colorit roz, părul de asemenea este alb sau galben pai și foarte subțire. Tulburările oculare sînt cele mai importante: scotom central, nistagm orizontal, fotofobie, scăderea acuității vizuale etc. Sînt cazuri în care lipsa de pigment interesează numai ochiul: albinismus solum bulbi, albinismus solum fundi. Albinismul parțial care interesează întregul tegument se diferențiază foarte greu de albinoidism. Eventual examenul oftalmologic precizează situația.

## I X. Sindromul pelagiform

Boala Hartnup. (Hartnup a fost numele primului bolnav observat). Simptomul cel mai frecvent al acestei boli este fotodermatoza care se manifestă mai ales vara și se aseamănă foarte mult cu erupțiile cutanate ale pelagrei. De altfel ceea ce domină tabloul clinic sînt simptomele nervoase foarte variate: ataxie cerebeloasă, tremor intențional, nistagm, mai tîrziu hipotonie musculară generalizată, pierderi de cunoștință, meningism, halucinații, accese de furie, oligofrenie etc. Este semnificativ caracterul intermitent al acestor simptome, ceea ce, face să se suspecteze boala chiar în lipsa alterațiilor cutanate.

Baza acestei enzimopatii o constituie probabil perturbarea metabolismului triptofanului. Se presupune scăderea activității acelor enzime a căror cofactor este acidul nicotinic. Spre deosebire de pelagră, în boala Hartnup, prin urină se elimină aminoacizi uneori în cantități foarte mari.

## X Hepatomegalia

1. Glicogenoza up I (boala lui Gierke). Simptomul dominant este hepatomegalia foarte exprimată, fără splenomegalie, dar cu renomegalie. Boala se poate manifesta deja la noi-născuți prin convulsii hipoglicemice, care apar însă numai în hipoglicemii extreme. Funcțiile hepatice și renale sînt de obicei intacte.

Esența biochimică a bolii constă în lipsa glucozo-6-fosfatului, din care motiv nu se formează glucoză din glicogen. Glicogenul cu structura normală se acumulează în celulele hepatice. Hipoglicemia a jeune, acumularea acidului piruvic și a acidului lactic în sânge, deseori hiperlipemia și hipercolesterinemia sînt alterațiunile biochimice caracteristice. La încărcarea perorală glicemia se ridică foarte mult și scade încet. Diagnosticul se asigură prin biopsie hepatică.

2. Glicogenoza tip III (Forbes) clinic se aseamănă cu tipul I însă evoluția bolii este mai ușoară. Simptomul dominant este și aici hepatomegalia. Calitatea glicogenului este anormală deoarece conține prea multe molecule cu catene laterale, și cu catene laterale scurte. Cauza acestei compoziții vicioase a glicogenului este slăbăciunea enzimei așa numită „debranching enzym” (amiloglucosidaza).

3. Glicogenoza tip IV (Andersen) este foarte rară. Simptomele sînt: hepatomegalie, ciroza hepatică, ascită și uneori icter. Din lipsa amilotransglucozidazei (branching enzym) molecula de glicogen se compune din lanțuri de glucoză anormal de lungi, abia găsindu-se molecule cu lanțuri ramificate care, acumulindu-se în ficat se comportă ca un corp străin și produc reacții tisulare cu un prognostic nefavorabil.

4. Glicogenoza tip VI (Hers). Simptomele sînt aceleași ca și în tipul I, însă cu mult mai ușoare. Hepatomegalia după pubertate dispare deseori. Cauza bolii este lipsa fosforilazelor din ficat.

Diagnosticul precis al glicogenozelor (tipul II vezi la cardiomegalie, tipul V la miastenii), adică diferențierea diverselor tipuri este posibilă, numai prin examenul histochimic respectiv chimic al ficatului și al mușchilor, și prin investigații foarte complicate ale activității enzimatice. Probele cele mai simple de laborator care confirmă diagnosticul clinic sînt: încărcarea cu glucoză — care în tipul I și III provoacă o hiperglicemie prelungită ca în diabetul zaharat — testul de glucagon și adrenalină care, în tipul III produce numai hiperglicemie ușoară, iar în tipul I nu produce nici aceasta. Prin încărcare cu hidroacetonă, la nici un tip de glicogenoză nu apare această substanță în sînge.

## XI. Hepatosplenomegalie + icter

1. Galactozemia. Se manifestă de la naștere. În cazuri grave, de la începutul alimentației apar vărsături, convulsii, icter intens, hepatosplenomegalie, ascită, și în scurt timp bolnavul moare. În cazuri de bloc mai ușor, bolnavul trece prin perioada de sugar, însă se distrofizează grav, ulterior apar leziuni hepatice ireversibile (ciroză), cataractă, oligofrenie. În cazuri prelungite — cînd boala se manifestă numai după luni sau ani de zile — evoluția încetează cu timpul.

Substanțele acumulate (galactoză, galactoză 1-fosfatul) din cauza blocului provocat de lipsa totală sau parțială a fermentului galactoso-1-fosfat uridil transferază inhibă enzimele glicolitice, iar galactoză scade glicemia (sindrom hipoglicemic).

Urina dă cu sol. Fehling și Nylander o reacție intens pozitivă, dar probele specifice pentru glucoză sînt negative. Identificarea cromatografică a galactozei din urină, precum și galactozemia ridicată confirmă diagnosticul. Aminoaciduria și proteinuria sînt simptome ale intoxicației cu galactoză.

2. Boala lui Wilson (vezi sindromul hepatocerebral)

## VII. Cardiomegalia

Glicogenoza tipul II (boala lui Pompe; cardiomegalia glicogenică, glicogenoza idiopatică generalizată). Structura glicogenului este normală. Glicogenoza este generalizată, însă ceea ce domină tabloul clinic este cardiomegalia. Hepatomegalia este mai puțin pronunțată ca în tipul I. Simptomele pot apare deja în primele zile de viață, însă sînt mai frecvente la vîrsta de 2—6 luni. Mărirea progresivă a cordului, suflul sistolic și insuficiența circulatorie sînt simptomele care ne fac să suspectăm boala. Inima mare, rotundă și EKG-ul pledează pentru miocardită. Macroglusia concomitentă, acumularea salivei în cavitatea bucală (din cauza slăbiciunii musculaturii de deglutiție) fac să ne gîndim la mongolism, dar în același timp întăresc suspiciunea de boala lui Pompe. Diagnosticul va fi asigurat prin biopsia musculară. Pînă la un an survine decesul prin insuficiență circulatorie.

## XIII. Diareea cronică

Toate enzimele congenitale enterale ale metabolismului hidrocarbonaților produc o diaree cronică.

1. Malabsorbție de glucoză-galactoză. *Lindquist* și *Meeuwse* au observat la mai mulți membri ai unei familii o diaree acompaniată cu o ușoară glicozurie, care a apărut după naștere, însă a dispărut imediat după administrarea prin alimentație a unui singur hidrocarbonat, fructoza. La încărcarea orală cu glucoză glicemia nu s-a ridicat, însă glucoza a fost secretată abundant prin urină. Dimpotrivă, încărcarea orală cu zaharoză a provocat o glicemie remarcabilă, datorită fructozei scindate din zaharoză. Mai mulți autori au remarcat faptul că resorbția glucozei atît din intestin, cit și din tubulii renali poate fi simultan perturbată.

2. Intoleranța la lactoză (alactazia) În urma lipsei de lactaze, alimentele care conțin lactoză, provoacă diaree, și creșterea se oprește. Alimentația fără lactoză respectiv lapte, duce la o ameliorare imediată. La încărcare orală cu lactoză curba glicemică rămîne plată. În cazuri mai grave (lactozuria idiopatică *Durand*), lactoza apare în urină.

3. Intoleranța la zaharoză. Simptomul principal este diareea cronică apărută după ab lactare; scaunele sînt foarte moi, cîteodată cu sînge, sînt acide și înafară de acid lactic, conțin și acizi grași. Zaharozuria apare numai după încărcare cu zaharoză. Cauza acestei anomalii este lipsa congenitală a zaharazei intestinale. Încărcarea orală cu zaharoză nu este urmată de ridicarea glicemiei, pe cînd încărcarea cu fructoză, sau glucoză provoacă o hiperglicemie alimentară normală.

4. Intoleranța la amidon. După *Anderson*, întîrzierea maturației fermentului interesat în scindarea amidonului ar fi cauza diareei recidivante cu scaune voluminoase, fără conținut de grăsimi și care dispare imediat la un regim fără amidon.

Intoleranța la amidon poate să aibă mai multe cauze: în primul rînd deficiența maltazei, sau a izomaltazei, în al doilea rînd tulburarea de resorbție. În acest din urmă caz, dispepsia este secundară și apare cînd alimentele sînt prea bogate în amidon, sau dacă în urma hipermotilității intestinale amidonul ajunge în colon (activitatea enzimatică este normală).

Ne vom gîndi la enzimele congenitale enterale ale metabolismului hidraților de carbon, cînd în lipsa unei cauze evidente (infecție enterală sau parenterală, greșeli de dietă etc.) apare diareea cronică recidivantă care nu se ameliorază la regimuri antidispeptice obișnuite, respectiv reapare imediat cînd hidrocarbonatul respectiv se reintroduce în alimentație. Un tratament prealabil cu antibiotice cu spectru larg provocînd o desbacterioză poate îngreuna orientarea.

#### XIV. Criza hemolitică

1. Favismul. Scăderea ereditară a activității enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenază din hematii, face ca acestea să devină sensibile față de boabele de fava, de primaquina, față de vitamina K, sulfonamide, izonicide, salicilați etc. Sensibilitatea se va manifesta în crize hemolitice, de altfel hematiile sînt normale. Sensibilitatea față de boabele fava și medicamentele amintite, se poate confirma prin punerea în evidență a activității scăzute a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei din hematii.

2. Anemia hemolitică ereditară nesferocitară (vezi la icter).

#### XV. Sindromul rahitic

Hipofosfatazia. *Frazer* descrie 3 forme clinice ale bolii: 1. În forma precoce infantilă simptomele apar pînă la vîrsta de 6 luni. În cazurile în care anomalia se manifestă în primul trimestru calota craniană este moale, prezentînd numai niște insule osoase cu margini șterse, neregulate. Membrele sînt deformate, moi, ușor flexibile. În unele cazuri febra periodică, vărsăturile, insuficiența respiratorie, cianoza, cilindriuria, proteinuria hipertensiunea, distrofia completează tabloul clinic. Simptomele renale sînt secundare și se datoresc unui tratament bazat pe un diagnostic greșit (intoxicația cu vitamina D). Alterațiile radiologice se aseamănă cu cele ale rahitismului și sînt foarte exprimate

2. În forma infantilă-juvenilă, simptomele „rahitismului” apar după vârsta de 6 luni și sînt cu mult mai ușoare decît în forma anterioară. Cea mai frecventă manifestare este genua valga. Uneori pierderea precoce a dinților de lapte este primul simptom al anomaliei. Semnele radiologice sînt și în această formă asemănătoare cu acelea ale rahitismului.

3. A treia varietate este forma persistentă a adultului.

Baza acestei enzimopatii este scăderea intensă a activității fosfatazei alcaline din ser. Lipsa totală a enzimei este rară, mai frecvente sînt valorile în jurul de 3 U. B. În forma precoce-infantilă este frecventă hiperglicemia. Triada diagnostică: 1. Rahitism atipic; 2. Scăderea activității fosfatazei alcaline din ser și din țesuturi; 3. Fosfoetanolaminuria.

## XVI. Calculii urinari

1. Xantinuria. Se manifestă prin simptome de calculoză urinară și xantinurie. Lipsește xantinoxidaza, fermentul care catalizează transformarea xantinei în acid uric. Determinarea calitativă și cantitativă a xantinei este grea, însă calculii de xantină sînt caracteristici și identificarea lor precisă este posibilă prin spectro-sau cromatografie.

2. Hiperoxaluria, oxaloza. În lipsa ereditară a fermentului acid glioxal decarboxilază, oxolații se acumulează și se depun sub formă de cristale în cartilajii. În mîduva osoasă, în splină și ficat. Se formează calculi de oxalați în căile urinare și în rinichi (nefrocalcinoză).

În caz de oxaloză eliminarea prin urină a acidului oxalic poate să depășească 1 g/24 h, în loc de 5—30 mg eliminare normală. Simptomele de urolitiază apar deja în prima copilărie. Distrugerea progresivă a parenchimului renal duce la insuficiența renală.

## XVII. Sindromul hepato-cerebral

Boala lui Wilson. În cea mai mare parte a cazurilor boala se manifestă la pubertate sau prepubertate și rareori înainte de vârsta de 10 ani. Icterul de intensitate variabilă, acuzele abdominale, febra, hepatosplenomegalia, varicele esofagiene, ascita, apoi icterul permanent și în sfîrșit ciroza hepatică de cele mai multe ori precedă sindromul cerebral și uneori bolnavul succumbă înaintea apariției acestuia din urmă. Diagnosticul eronat cel mai frecvent este hepatita virotică. În stadii mai avansate apar simptome renale: proteinurie, hematurie, cilindurie, glicozurie. Un sindrom hepatorenal este totdeauna suspect de boala lui Wilson.

Simptomele neuroase sînt foarte variate: rigiditatea musculară, mișcările involuntare, tremorul, masca incremenită a feței, ataxia, convulsiile epileptiforme, coma.

Absolut patognomonic este inelul corneean Kaiser-Fleischer: o pigmentare verziu-brună a periferiei corneei, la căutarea căreia ne solicită sindromul hepato-cerebral constat. Inelul Kaiser-Fleischer este prezent și în intervalele sărace în simptome, uneori lipsește în fazele incipiente ale bolii precum și în cazurile cu evoluție rapidă sau se poate evidenția numai cu lampa de fantă.

În toate cazurile de hepatopatii cronice, chiar în lipsa simptomelor neuroase trebuie să ne gîndim la boala lui Wilson. Diagnosticul se precizează prin determinarea conținutului în ceruloplasmină a singelui, foarte scăzută în această boală (în jur de 9 mg%).

Patogeneza bolii nu este perfect clarificată. Unii susțin că formarea defectuoasă a ceruloplasminei (o proteină serică cu conținut de cupru și cu un efect de oxidază) respectiv scăderea ei în ser este secundară, iar cauza primară ar fi o perturbare a metabolismului acizilor aminați. Rezultatele obținute prin medicația care favorizează eliminarea cuprului ar denota cauza directă a bolii acumularea

cuprului în celule conducând la paralizarea activității diferitelor enzime, între altele și la aceea a enzimelor glicolitice și în final la moartea celulelor. Leziunile cele mai grave apar în ficat și creier.

### XVIII. Oligofrenia, tulburări psihomotorii, convulsii și alte simptome neuroase

1. Cistationuria. Se bazează pe lipsa enzimei cistationliază. Sînt cunoscute numai cîteva cazuri la adulți. Este însoțită de imbecilitate.

2. Argininosuccinuria. Se cunosc numai cîteva cazuri, în care oligofrenia, convulsile, și într-un caz retardarea psihomotorie și hepatomegalia au fost simptomele dominante. Lipsește fermentul argininosuccinază. Diagnosticul se bazează pe examenul lichidului cefalorahidian, care în cazuri pozitive conține 10 mg% sau în concentrație și mai mare acid arginin pirofosforic.

3. Citrulinuria. Simptomele sînt aceleași ca și la argininosuccinurie. Baza anomaliei constă probabil în lipsa fermentului L-citrulin-aspartat-ligaze (AMP). Cu urina se elimină în cantități mari citrulina. Blocarea fermentului se face la acea etapă, în care citrulina se transformă în acid pirofosforic.

4. Hiperhistidinemia (histidinuria). Anomalia constă în lipsa ereditară a histidinazei. Plasma sanguină a bolnavilor conține de cinci ori mai multă histidină decît normal. Urina dă probă pozitivă cu clorură de fier; la început devine verzui, apoi brună închisă, această din urmă culoare menținîndu-se mai multe ore. Proba pozitivă se datorește acidului imidazol-fosforic. Clinic boala se manifestă prin retardare în dezvoltarea fizică și psihomotorie.

Afară de aceste ultime 4 enzimopatii — după cum am văzut mai sus — și altele produc tablouri cu tulburări mintale și psihomotorii, ca: boala siropului de arțar, galactozemia, fenilketonuria, boala lui Wilson și o altă întreagă serie de tulburări metabolice bazate probabil tot pe defecte enzimatice congenitale ca de exemplu hiperprolinemia familială, hidroxiprolinemia, sindromul oculo-cerebral etc.

### XIX. Miastenia

În tipul V al glicogenozelor (Mc Ardle), datorită lipsei congenitale a monofosforilazei, conținutul în glicogen al mușchilor devine foarte mare. Structura glicogenului este normală. Simptomul principal al anomaliei este oboseala rapidă a musculaturii scheletice. Glicogenul din mușchi nu se descompune în acid lactic și din acest motiv ridicarea concentrației acidului lactic după efort fizic nu va avea loc. După o muncă fizică scurtă mușchii devin deja rigizi (vezi la hepatomegalie).

#### În rezumat:

a) Cu rare excepții, enzimopatiile ereditare se manifestă la vîrsta de nou-născut, sau în primele 6 luni respectiv în primul an de viață.

b) Urina cu proba de reducere pozitivă, urina de culoare sau miros anormal, icterele, sindromul hipoglicemic, hepatomegalia, cianoza persistentă de la naștere, criza hemolitică, diareea cronică sau intermitentă, cardiomegalia, un sindrom rahitic atipic, calculii urinari dacă nu au altă explicație, trebuie să ne atragă atenția asupra posibilității unei enzimopatii.

c) Albinismul, mirosul de șoarece al corpului, inelul lui Kaiser-Fleischer sînt prin ele înseși patognomonice.

d) Orientarea este foarte grea în cazurile în care oligofrenia, tulburările psihomotorii, convulsile cerebrale nu sînt însoțite și de alte simptome clinice de orientare.

e) Confirmarea sau infirmarea naturii enzimatice ereditare a unui tablou morbid uneori reușește prin mijloace simple de laborator, dar altelei diagnosticul pozitiv se lovește de examene chimice, biochimice, histochimice foarte complicate.



Simptomul alarmant	Enzimopatia
Urina cu proba pozitivă de reducere	Glicozuria renală Frucozuria benignă Pentozuria esențială Galactozemia Alactazia Malabsorbția de glucoză-galactoză
Hipoglicemia, sindrom hipoglicemic	Intoleranța la fructoză Galactozemia Boala lui Gierke Glicozuria renală
Urina de culoare anormală	Alkaptonuria Porfirie eritropoetică
Urina cu un miros anormal	Boala siropului de arțar
Mirosul de șoarece al corpului	Oligofrenie fenilpiruvică
Icter	Sindromul Crigler-Najjar Galactozemia Anemia hemolitică congenitală nesferocitară Glicogenoza tipul IV (Andersen)
Cianoză	Methemoglobinemia ereditară
Lipsa de pigment	Albinism
Sindromul pelagriform	Boala Hartnup
Hepatomegalia	Glicogenoza tip I—III—IV—VI.
Hepatosplenomegalia+icter	Galactozemia
Cardiomegalia	Glicogenoza tip II
Diareea cronică	Malabsorbție de glucoză-galactoză Intoleranța la lactoză Intoleranța la zaharoză Intoleranța la amidon
Criză hemolitică	Anemie hemolitică ereditară nesferocitară Favism
Sindrom rahitic	Hipofosfatazia
Calculi urinari	Xantinuria Hiperoxaluria, oxaloza
Sindrom hepatocerebral	Boala lui Wilson
Oligofrenie, tulburări psihomotorii, convulsii și alte simptome nervoase	Cistationuria Argininosuccinuria Citruinuria Hiperhistidinemie Boala Hartnup, Boala siropului de arțar Galactozemia, Fenilektonuria Boala lui Wilson
Miastenia	Glicogenoza tip V

Această trecere în revistă a enzimopatiilor nu a avut ca scop cuprinderea tuturor formelor acestor anomalii; de aceea nu le-am amintit pe acelea a căror natură enzimatică este dubioasă, nici tulburările hormonale bazate de defecte enzimice, nici tulburările funcționale tubulare primare (afară de glicozuria renală), lipidozele etc. În general, am lăsat la o parte acele tulburări metabolice congenitale al căror tablou clinic este bine cunoscut și nu prezintă dificultăți de diagnostic.

În încheiere prezentăm un tablou care permite o orientare rapidă simptomatologică a enzimopatiilor trecute în revistă.

*Sosit la redacție: 29 iulie 1968.*

#### *Bibliografie*

1. SZABÓ L.: Orvosképzés (1963). 36. 48;
  2. FANCONI-WALLGREN: Lehrbuch der Pädiatrie, 1963, Schwabe et Co. Verlag, Basel — Stuttgart;
  3. OPITZ H., SCHMID F.: Handbuch der Kinderheilkunde, Band IV. 1965, Springer Verlag;
  4. CATEL W.: Differentialdiagnose von Krankheitsymptomen bei Kindern und Jugendlichen, III., 1963, vol. I., II., III., G. Thieme Verlag, Stuttgart;
  5. MILTÉNYI M.: Laboratóriumi eredmények a gyermekgyógyászatban, Medicina Budapest, 1963;
  6. NÁBRÁDY J.: Gyermekgyógyászat, (1967). 2.
-