

# Relacionando Alterações Metabólicas com Autismo

*Eliana Curatolo \**

## Introdução

A questão do Autismo Infantil apresenta grandes dificuldades e é passível de controvérsias, uma vez que engloba dentro dos atuais conceitos, uma gama bastante variada de doenças com diferentes quadros clínicos que têm como fator comum o sintoma autístico (ASSUMPÇÃO, 1994). O autismo é hoje considerado como uma síndrome comportamental com etiologias múltiplas e curso de um distúrbio de desenvolvimento. Caracterizado por um déficit social visualizado pela inabilidade em se relacionar com o outro, usualmente combinado com déficits de linguagem e alterações de comportamento (GILBERG, 1990).

Inúmeros transtornos metabólicos foram associados com autismo: fenilcetonúria, hiperuricúria ("autismo por purina"), acidose láctica e doenças de acumulação (por exemplo, lipoidose) são as mais comuns. Além disso, algumas crianças autistas têm baixa excreção de cálcio urinário ou baixos níveis de magnésio sérico, que têm levado à avaliação para síndromes de má-absorção e doença intestinal. Entretanto, doença celíaca provavelmente não é a causa desses achados (POMEROY, 1992).

O cálcio é um importante íon do SNC por estabilizar membranas através da diminuição de sua permeabilidade e deprimir a excitabilidade neuromuscular.

Na estreita fenda que separa os neurônios contíguos do SNC acontece uma seqüência elaborada de eventos moleculares. Após a síntese do neurotransmissor, ele em geral é armazenado dentro de pequenas vesículas no interior do terminal nervoso pré-sináptico. A chegada neste terminal de um impulso nervoso determina um influxo de íons cálcio, que induz a excitação do transmissor liberando-o na fenda sináptica (Graeff, 1993).

O cálcio está presente em nosso organismo 99% nos ossos e dentes e assim, menos de 1% está no SNC. O cálcio no soro está presente sob três formas: íons livres ligados à proteínas plasmáticas como a albumina e em menor grau como complexos difusíveis. O hormônio da paratireóide e a vitamina D, que também é um hormônio, são os principais reguladores da homeostase do cálcio (HOLICK, 1987).

A diminuição da concentração de íons livres de cálcio no plasma, leva a um aumento na irritabilidade neuromuscular e síndrome de tetania, caracterizada por parestesias periféricas, periorais, convulsões e espasmo

## RESUMO

Esta pesquisa consiste em uma análise de cálcio, fósforo e ácido úrico de 27 crianças e adolescentes autistas, de 03 a 14 anos de idade, que freqüentam o Ambulatório de Distúrbios de Desenvolvimento do setor de Psiquiatria Infantil do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Nossos resultados apresentam pequenas variações, porém não significativas.

Devido à complexidade dos quadros autísticos e à impossibilidade de estabelecermos um diagnóstico etiológico apenas através de uma abordagem clínica, uma avaliação clínico-laboratorial possibilita a pesquisa das várias etiologias do autismo infantil.

## UNITERMOS

Autismo, Cálcio, Fósforo, Ácido Úrico.

\* Médica Psiquiatra pós-graduanda do Hospital Servidor Público Estadual.

brônquico-laríngeo. Nas crianças, a tetania pode manifestar-se apenas por irritabilidade e letargia (HOLICK, 1987).

As causas de hipocalcemia poder ser por agenesia de paratireóide, Síndrome de George ou aumento na absorção de fosfato, o que diminui a absorção do cálcio. Outra forma de hipocalcemia está associada ao retardo mental, pele atrófica, alteração mioliase, catarata e papiledema e calcificação do gânglio basal. Até o momento não existe literatura que associe anormalidades do cálcio com autismo (COLEMAN, 1976).

O aumento do cálcio sérico total acompanha-se de elevações nos íons cálcio e podem estar associados a manifestações que incluem anorexia, náusea, vômito, constipação, hipotonia, depressão e ocasionalmente letargia e coma (HOLLICK, 1987).

Se a forma livre de cálcio no soro diminui, existe um decréscimo do cálcio na urina, como resultado direto da absorção tubular renal elevada pelo hormônio da paratireóide (COLEMAN, 1976).

Em estudo aberto com crianças autistas (COLEMAN & cols. 1992), descreveram que a correção da hipocalcinúria é possível, com a suplementação massiva de cálcio. Com a correção do nível do cálcio na urina, eles notaram melhora da autoagressividade em 8% dos autistas e também melhora do uso motor da linguagem.

Em um estudo com crianças autistas, Coleman & cols. (1976), identificaram oito pacientes (10% da amostra) como portadores da doença celíaca. Uma das teorias deste trabalho é que a privação seletiva de um metabólito específico (vitamina ou íon), especialmente vital à função cerebral, devido à diminuição da atividade da mucosa intestinal, poderia causar a sintomatologia autista em pacientes celíacos. GOODWIN e cols. (1971), descrevem uma experiência com um paciente autista com doença celíaca que se beneficiou com uma dieta livre de glúten, e apresentou recaída, com aumento da sintomatologia autista quando esta dieta foi alterada. A volta ao regime dietético restabeleceu o curso anterior.

A maior parte do fósforo no plasma está como ortofosfato inorgânico. Em contraste com o cálcio, do qual 50% estão ligados, apenas perto de 12% do fósforo plasmático são ligados à proteínas.

Os níveis totais de fósforo são mais elevados em crianças e tendem a aumentar nas mulheres após a menopausa. A ingestão de carboidratos diminui de forma aguda o fósforo sérico, em consequência da captação celular e da formação de ésteres de fosfato. O fosfato é encontrado nas dietas sob a forma de laticínios, cereais, ovos e carne. Os antiácidos ligam-se ao fósforo e impedem sua absorção a partir da luz intestinal. A regulação do fósforo se dá a nível renal (HOLICK, 1987). Os níveis elevados de fósforo se mantêm por longos períodos, quando há um aumento da força de excitação para a mineralização e o fosfato de cálcio pode ser depositado em locais anormais. A hipofosfatemia pode ser acompanhada de sintomas como: anorexia, tonturas, dores ósseas e

astenia. O restabelecimento dos níveis de fósforo leva à imediata reversão dos sintomas (HOLICK, 1987).

Estudo piloto foi realizado por MINSHEW & cols. (1993), com fosfato de alta energia (P31) e o metabolismo da membrana fosfolipídica, onde foi investigado no córtex pré-frontal de onze adolescentes autistas e em homens adultos (12 a 36 anos) e 11 controles normais. Todos se submeteram a espectro de ressonância magnética. Como resultados, o grupo autista apresentou níveis baixos de fosfocreatinina, compostos finais esterificados, quando comparados com o controle. Este estudo piloto fornece uma tentativa de alteração na energia cerebral e no metabolismo fosfolipídico em autistas que correlacionam déficits neuropsicológicos e de linguagem. Os achados são consistentes com estudo energético hipermetabólico e com síntese diminuída das membranas cerebrais e neurofisiológicas e neuropatológicas dos autistas.

Um dos três subgrupos de pacientes autistas pode ser classificado na categoria de autismo purínico (COLEMAN, 1976). Os outros dois são: autismo familiar e autismo celíaco. Os estudos de ácido úrico no soro e na urina de 24 horas, em pacientes autistas e controles, mostraram que nenhum tinha hiperuricemia e 3% dos controles e 22% dos autistas apresentaram hiperuricosúria. A possibilidade da pesquisa diagnóstica do autismo purínico em alguns pacientes é sugerida a partir destes dados.

STEFFENBURG (1991) estudou 35 crianças autistas e 17 crianças com alterações do tipo autista-like. Após intensa avaliação neurobiológica, encontrou indicação de dano cerebral em 90% dos casos, conforme mostra gráfico 1.

Resultados - Steffenburg, 1991.

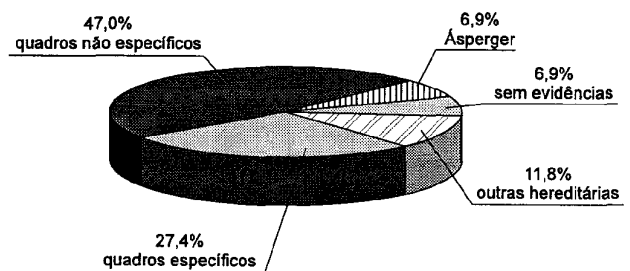


GRÁFICO 1

A autora considerou como *formas hereditárias*, aquelas em que o diagnóstico foi o de síndrome de Asperger, considerando ser esta a condição do espectro autista em que mais tendências familiares têm sido assinaladas. *Outras formas hereditárias* referem-se a casos em que foram identificadas afecções geneticamente determinadas. O grupo de quadros específicos foi caracterizado pela existência de quadro neurológico

definido como hidrocefalia, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, anormalidades congênitas múltiplas, seqüência de Moebius e Síndrome de Rett e o grupo com *sinais não específicos de dano cerebral* foi aquele no qual houve o achado de alterações no líquor e/ou na tomografia e/ou no EEG e/ou BERA e/ou fundo de olho e/ou deficiência auditiva neurogênica e/ou epilepsia (SCHWARTZMAN, 1995).

Pensando sobre a importância das alterações metabólicas que podem estar relacionadas com o autismo, estruturou-se este trabalho com objetivo de analisar e comparar os resultados das dosagens no soro de cálcio fósforo e ácido úrico, em 27 pacientes autistas do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

## Material e Método

Participaram desta pesquisa 27 crianças e adolescentes autistas com idade entre 03 e 14 anos, sendo 25 (92,65%) pertencentes ao sexo masculino e 2 (7,4%) ao sexo feminino. Todos os pacientes frequentam o Ambulatório de Distúrbios do Desenvolvimento do setor de Psiquiatria Infantil do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Foram dosados cálcio e fósforo no soro de 12 autistas e ácido úrico no soro de 27 pacientes, de acordo com o protocolo de pesquisa proposto por STEFFENBURG (1991).

Os métodos utilizados para a realização das dosagens foram cálcio: espectrofotômetro de absorção atômica; fósforo: método col.órimétrico enzimático e ácido úrico: molibdato de amônia sem branco. Os exames foram feitos pelo laboratório do próprio hospital.

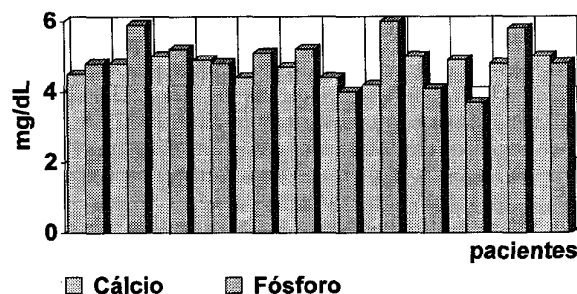
## Resultados

Foram feitas dosagens de cálcio, fósforo e ácido úrico no soro de crianças e adolescentes autistas, em tratamento no Ambulatório de Distúrbio do Desenvolvimento do H.C. Os resultados foram os seguintes: cálcio: de 4,4 a 5,0 mg/L, com média de 4,7 mg/dL, sendo o valor normal de 4,5 a 5,5 mg/dL, apenas um paciente apresentou resultado de 4,4, mg/dL, dos doze pacientes analisados.

Com relação ao fósforo, os índices variaram de 3,7 a 5,9 mg/dL, média: 4,8 mg/dL e onde o valor normal é de 2,3 a 4,6 mg/dL. Entre os doze pacientes avaliados identificamos oito

pacientes com nível de fósforo discretamente elevado, como mostra o gráfico 2.

**Dosagem de cálcio e fósforo em autistas**



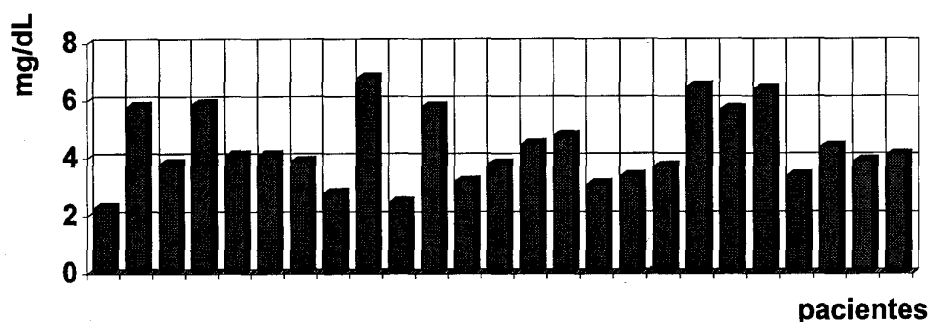
**GRÁFICO 2**

Quando ao ácido úrico, obtivemos resultados entre 2,4 e 6,8 mg/dL para pacientes do sexo masculino, onde o nível médio foi de 4,6 mg/dL, sendo o valor normal de 3,4 a 7,0 mg/dL. Com relação ao sexo feminino, nossos números foram de 3,4 a 5,8 mg/dL, média: 4,6 mg/dL e o valor normal é de 2,4 a 5,7 mg/dL. Encontramos em nossa amostra, cinco meninos e uma menina com diminuição discreta de ácido úrico no soro no total de 27 atendidos, conforme o gráfico 3.

As variações encontradas não são consideradas como significativas.

Nenhuma relação direta pode ser feita entre a avaliação de cálcio, fósforo, ácido úrico e autismo no grupo de pacientes estudados.

**Dosagem de ácido úrico em autistas**



**GRÁFICO 3**

## Conclusão

Considerando-se que o autismo tem múltiplas etiologias, os sintomas autísticos devem obrigar sempre a uma minuciosa avaliação clínico-laboratorial. Nossos resultados, entretanto, não mostram uma correlação entre níveis de cálcio, fósforo e ácido úrico e autismo, como sugerem STEFFENBURG (1991) e COLEMAN (1976). STEFFENBURG (1991) enfatiza que, vários dos dados clínicos encontrados no autismo, são atribuídos a fatores orgânicos, p.ex.: quadros específicos (27,4%), existência de um quadro neurológico definido e sinais não específicos de dano cerebral (47%) e apenas 6,9% dos casos são *sem evidências*. Observamos na experiência clínica que tais achados neurológicos não são tão freqüentes. Esta discussão é de extrema relevância e com certeza requer muitos estudos.

Acreditamos que o autismo é uma síndrome de etiologia nem sempre definida, com prováveis déficits neurológicos e psicológicos múltiplos envolvidos, que merecem ser investigados.

Embora nossa amostra seja pequena, acreditamos que nosso estudo possibilite a continuidade de novas pesquisas.

## SUMMARY

This research is a calcium, phosphoro and uric acid analyses in 27 autistic children and adolescents of Pervasive Developmental Disturbances Service in the Child Psychiatry Sector of Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

The results have a little variability and aren't conclusives.

## KEY WORDS

Autism. Calcium. Uric acid.

## Bibliografia

- 1 ASSUMPÇÃO, F.B. - Autismo Infantil, in **Psiquiatria da Infância e da Adolescência**. Assumpção Jr., F. B. São Paulo, Ed. Santos e Maltese, 15:157-170,1994.
- 2 col.EMAN, M. - **The Autistic Syndromes**. Amsterdam, North-Holand Publishing Company, 16:183-196, 17:197:208,1976.
- 3 col.EMAN, M. & GILBERG, C. - **The biology of the autistic syndromes**. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 10:115-130,1992.
- 4 GILBERG, C. - What is autism? **International review of psiquiatry**, 2:61-66,1990.
- 5 GOODWIN, M.S.; COWEN, M.A. & GOODWIN, T.C. - Malabsorption and cerebral dysfunction a multivariate and comparative study of autistic children. **J. Autism Child. Schizoph.**, 1971.
- 6 GRAEFF, F.G. - **Neurologia das Doenças Mentais**, São Paulo. Ed. Lemos 1993.
- 7 HOLICK, M.F.; KRANE, S.M.; POTTS, J.T. - In: Harrison Medicina Interna, Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 335(2): 1721-32,1988.
- 8 MINSHEW N.J., et al. - A preliminary P31 Study of autism. **Biol. Psychiatry**, 33:762-773,1993.
- 9 POMEROY, J.C. - Autismo Infantil, in **Transtornos Psiquiátricos na Infância e Adolescência**, Garfinkel, B.D., Carlson G.A., Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 238-1992.
- 10 SCHWARTZMAN, J.S. - Neurobiologia do Autismo Infantil, in **Autismo Infantil**, Schwartzman, J.S. & Assumpção, F.B., São Paulo, Memnon, 1995.
- 11 STEFFENBURG, S. - Neuropsiquiatric assessment of children with autism: a population based study. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 33:495-511, 1991.

## Endereço para correspondência:

Rua Peixoto Gomide, 996 - conj. 340  
CEP 01409-000 - SP