

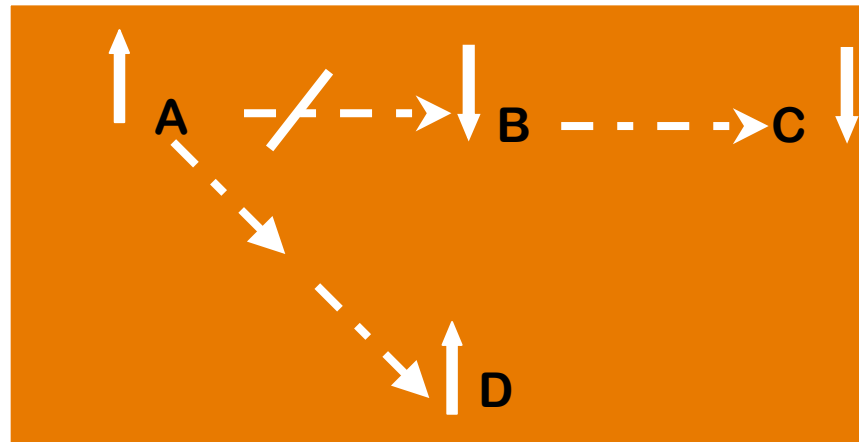
Acidemias / Acidúrias Orgânicas
Encontro Médico
26 de fevereiro de 2008, RJ

Abordagem Clínica e Terapêuticas
das Acidúrias Orgânicas

Prof Dra Ana Maria Martins

QUADRO CLÍNICO

**ERROS INATOS
METABOLISMO**

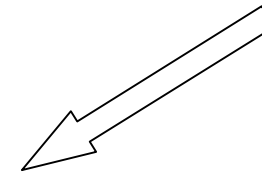
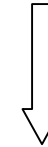
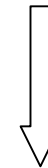
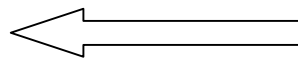
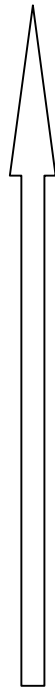


**DOENÇAS METABÓLICAS
HEREDITÁRIAS**

**DEFICIÊNCIA DE
ENZIMAS OU TRANSPORTE**

SUBSTRATO

**DEPÓSITO
OU FALTA**



Erros Inatos do Metabolismo

- Incidência de EIM de 1:2.500 recém nascidos vivos¹
 - Brasil: 1200 novos casos por ano
- Incidência das DDL de 1:5.000 recém nascidos vivos²
- Maioria dos casos não chegam ao especialista pelo desconhecimento dos médicos em geral e carência de centros de referência no Brasil

¹Applegarth DA et al, 2000, Pediatrics 105 (1): p. e10

² Meikle PJ, Hopwood JJ, 2003, Eur J Pediatr, 162 (suppl 1): S34-7

Incidência de Erros Inatos do Metabolismo de Triagem Opcional

Tirosinemia Tipo I	<u>1:21.000</u>
Homocistinúria	1:58.000 - 126.000
Leucinose	1:66.000
Defeitos Ciclo da Uréia	1:40.000
Galactosemia	1:20.000 - 40.000
Hiperplasia Adrenal Congênita	1:11.000 - 23.000
Deficiência da Biotinidase	1:60.000
Distrofia Muscular de Duchene	1:3.500 - 4.500 (M)
Acidemias Orgânicas	1:15.000
Defeitos de β -Oxidação	1:10.000 - 20.000

Conceitos Gerais

- Idade de início do quadro clínico
- Gradação dos efeitos clínicos
- Tipo de herança

Classificação

- **Scriver CR, Beaudet L., Sly WS and Valle D - The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2000.**
- **Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH – Inborn Metabolic Diseases, 2006.**

Classificação Clínica

Grupo I (3) Síntese ou Catabolismo de Moléculas Complexas

Grupo II (1) Metabolismo Intermediário (Intoxicação)

Grupo III (2) Metabolismo de Energia

Defeito no Metabolismo Intermediário

- Sinais de intoxicação aguda ou crônica
- Acúmulo de componentes tóxicos próximo ao bloqueio metabólico
- Relação com ingestão alimentar e intercorrências
- Intervalo livre de sintomas

Grupo II

Aminoacidopatias

Acidúrias Orgânicas

Defeitos no ciclo da uréia

Intolerância aos açúcares

Acidúrias Orgânicas

- Clássicas: propiônica, isovalérica e metilmalônica (“Leucínose”)

Características

- envolvimento neurológico agudo e progressivo causado por acúmulo de componentes tóxicos próximos ao bloqueio metabólico
- início da doença no período neonatal ou apresentações tardias

Acidúrias Orgânicas – Forma Neonatal

- Deterioração neurológica aguda após um período inicial sem sintomas, que varia de horas a dias após o nascimento
- Tipicamente a progressão dos sintomas evolui para recusa alimentar, vômito, perda de peso progressiva, hipotonia generalizada, postura e movimentos anormais, letargia, convulsão e coma, levando a morte em poucos dias ou grave dano cerebral se não tratada prontamente

Acidúrias Orgânicas – Forma Tardia

- Manifestação clínica é mais variável, encefalopatia aguda com risco de morte a sintomas crônicos ou intermitentes de vários graus.
- Os sintomas crônicos incluem: ataxia intermitente, distúrbio de comportamento, aceitação alimentar reduzida com recusa seletiva a alimentos ricos em proteína, vômitos recorrentes, dificuldade de crescimento (“failure to thrive”) e atraso de DNPM entre outros

- **Acidose metabólica**
- **Hiperamonemia**
- **Trombocitopenia**
- **Hiperuricemia**
- Coma
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia
- Insuficiência hepática
- Complicações tromboembólicas
- Manifestações neurológicas
- **Cetonúria**
- **Leucopenia**
- **Anemia**
- Letargia
- Desidratação
- Vômitos
- Icterícia
- Hepatomegalia
- Odor anormal (IVA) (MSUD)
- Estado neurológico flutuante

Fatores Desencadeantes: catabolismo, febre, doença intercorrente, e ingestão alimentar

Intoxicação Crônica

- Atraso progressivo do desenvolvimento
- Retardo mental
- Distúrbio do comportamento
- Retardo do crescimento
- Hipotonia, hipertonia
- Macrocefalia, microcefalia
- Epilepsia de difícil controle
- Distúrbios de movimento
- Episódios “stroke-like”
- Leucoencefalopatia
- Alterações oculares

Complicações Neurológicas

Hipóteses: etiologia das Complicações Neurológicas

- Barreira hemato-encefálica protege o SNC da circulação, flutuação de nutrientes hidrofílicos no plasma e da intoxicação
- Crises agudas precipitadas por estresse metabólico - déficit de energia – mobilização de carboidratos, lipídeos e proteínas
- Bloqueio metabólico - catabolismo de aminoácidos – acúmulo de ácidos orgânicos e outros componentes
- Sintomas neurológicos podem aparecer fora das crises – alterações crônicas e progressivas
- Alguns metabólitos podem atuar como toxinas endógenas
- Nenhum desses metabólitos é uma potente neurotoxina, mas em alta concentração pode se tornar uma neurotoxina

Abordagem do Paciente

História de Gestação

- Atividade de fetal: época de início e intensidade, aleitamento
- Problema de saúde materno-fetal
- Retardo de crescimento intra-uterino
- Apresentação fetal
- Parto e condições de nascimento

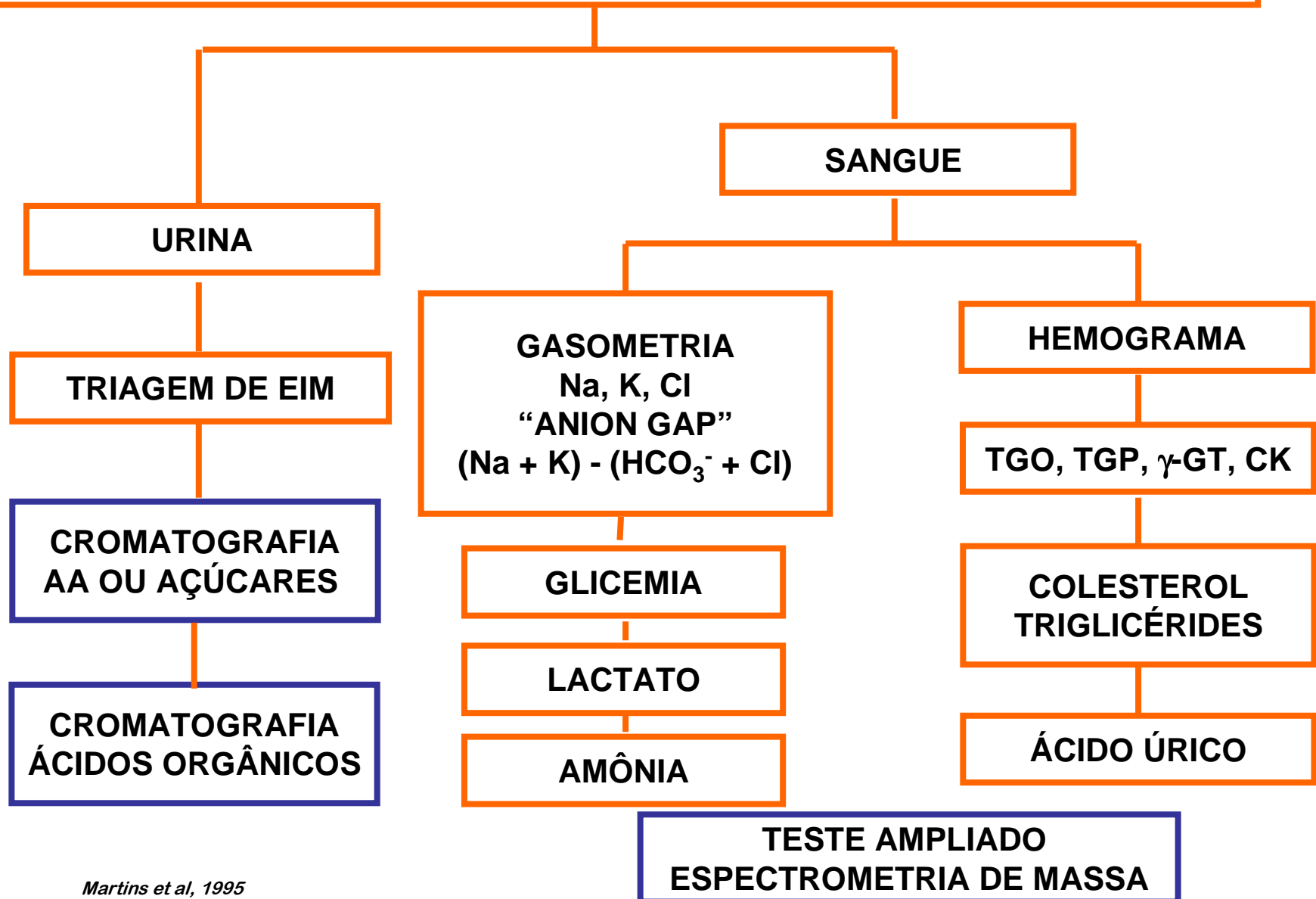
História - Familiar

- Consangüinidade entre os pais
- Abortos múltiplos
- Saúde dos pais e irmãos

Orientação e Conduta

- Orientação da família sobre os EIM e a investigação do diagnóstico
- Aconselhamento genético provisório
- Atendimento multidisciplinar
- Investigação do diagnóstico específica
- Estudo individual do caso

Triagem de EIM do Metabolismo Intermediário e de Energia



Tratamento Acidúrias Orgânicas

Medidas de Emergência

- Restrição protéica exógena
- Inibição do catabolismo exógeno
- Fornecimento parenteral adequado de energia
- Altas doses de carnitina
- Suplementação de vitaminas
- Diálise para remoção de metabólitos tóxicos se não houver resposta em algumas horas
- Carbamil glutamato tem tido algum sucesso na MMA e PA
- Benzoato de Na nas AO com hiperamonemia é controverso

Tratamento a longo prazo

- Dieta hipoprotéica
- Dieta altamente energética
- Suplementação com AA específicos e mistura de AA livre dos precursores ao bloqueio metabólico
- Sonda nasogástrica ou gastrostomia são frequentemente necessárias para manutenção de estado nutricional adequado
- Suplementação com carnitina - prevenção de deficiência
- Metronidazol para reduzir produção de propionato pelas bactérias intestinais

Tratamento Específico - Objetivo

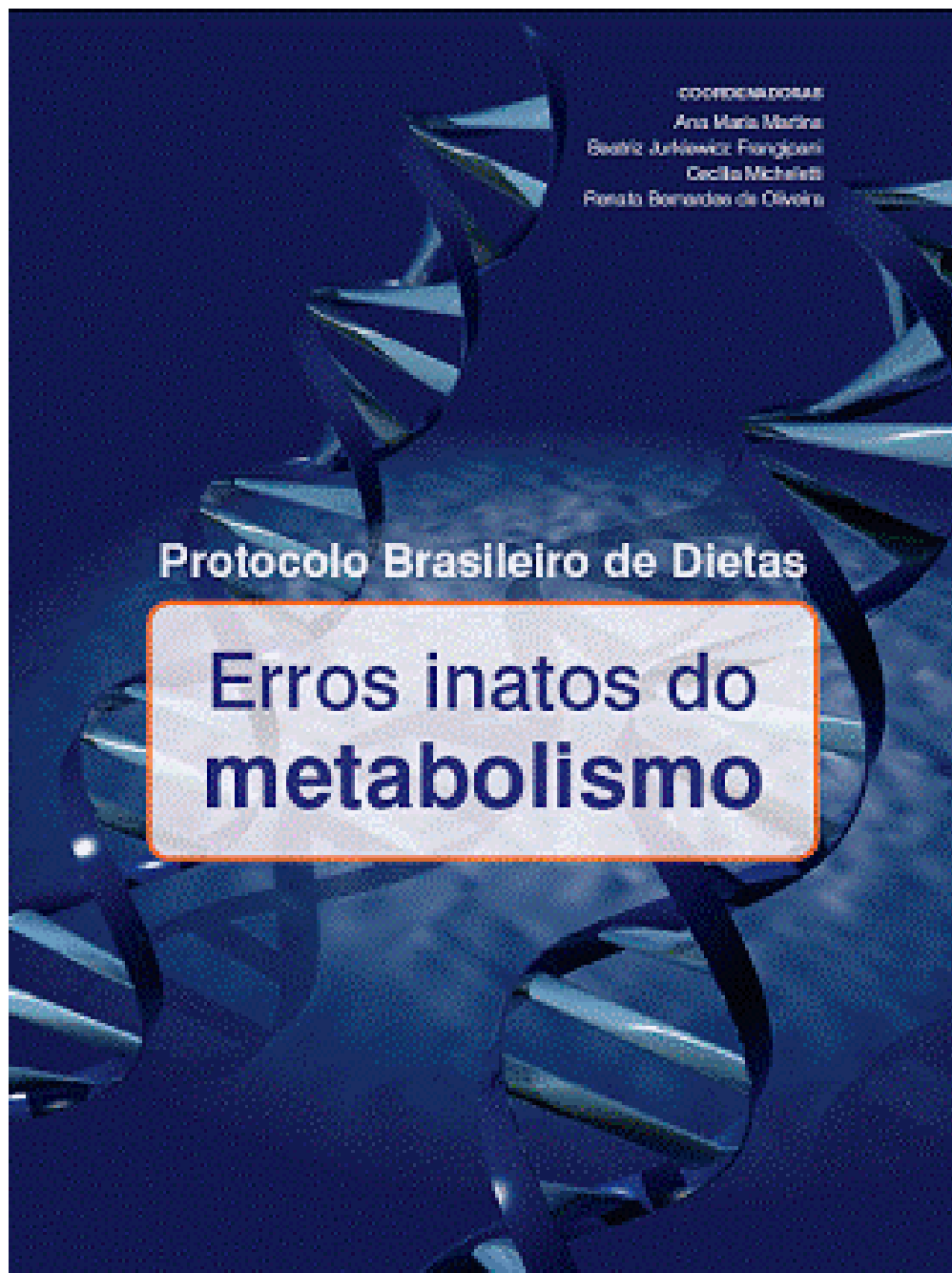
- Reduzir acúmulo de metabólitos
- Dieta balanceada que garanta crescimento e desenvolvimento normal mas com produção residual mínima de ácidos orgânicos
- Tratamento de emergência durante as crises agudas reduzindo o acúmulo de metabólitos, fornecendo elevada ingestão de energia com pouca ou nenhuma ingestão de proteína até o estresse catabólico começar a se resolver

Tratamento a longo prazo

- Prevenir o dano cerebral
- Envolvimento seletivo de órgãos: rins, coração e pâncreas
- Manutenção de desenvolvimento normal
- Manutenção de estado nutricional adequado
- Transplante hepático: ainda não está clara sua eficácia

- As formas tardias têm melhor prognóstico comparadas às neonatais ou precoces
- O progresso das novas estratégias terapêuticas tem melhorado a sobrevida mas não tem modificado a evolução neurológica
- Progressiva deterioração neurocognitiva é quase invariavelmente presente
- Descompensação metabólica aguda está associada a alto risco de AVE nos gânglios da base levando a problemas motores

- Complicações a longo prazo seletiva de órgãos é freqüente
- MMA não responsiva à vitamina B₁₂ pode ter cardiomiopatia, pancreatite e insuficiência renal progressiva.
- A dificuldade de crescimento e pobre estado nutricional é freqüente
- Formas graves de início neonatal são mais freqüentes na PA e IVA (75%) e menos na MMA (56%)
- Não existem medidas padronizadas para avaliação a evolução cognitiva a longo prazo



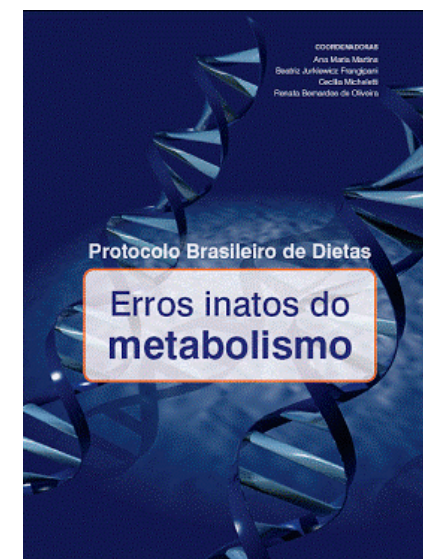
14 de Abril de 2007
São Paulo

Autores

- Ana Maria Martins
- Beatriz Jurkiewicz Frangipani
- Carlos Eduardo Speck Martins
- Carlos Eduardo Steiner
- Carolina Fischinger Moura de Souza
- Cecília Micheletti
- Daniela Faroro Giovannetti
- Eugênia Ribeiro Valadares
- Helena Maria Pimentel
- Jaime Moritz Brum
- Juliana Gurgel Giannetti
- Laura Bannach Jardim
- Lília Farret Refosco
- Luiz Carlos Santana da Silva
- Márcia Regina Banin
- Marcos José Burle de Aguiar
- Maret Holanda Rand
- Maria Christina T. P. Lagreca
- Maria Efigênia de Queiroz Leite
- Paula Regla Vargas
- Renata Bernardes de Oliveira
- Ricardo Flores Pires
- Sandra Obikawa Kyosen
- Simone Margit Voos
- Tania Marini de Carvalho
- Viviane Kanufre

- Fenilcetonúria
- Tirosinemia
- Homocistinúria
- Doenças do ciclo da uréia
- Leucinose
- Acidemia isovalérica, propiônica e metilmalônica
- Acidúria glutárica tipo I
- Glicogenoses
- Galactosemia
- Frutosemia
- Adrenoleucodistrofia ligada ao X
- Defeitos de oxidação de ácidos graxos
- Deficiência do complexo piruvato desidrogenase

Conteúdo



Doença do Xarope de Bordo (MSUD)



Leucínose

Doença do Xarope de Bordo (MSUD)

- Edema cerebral
- Dia de doença (“sick day”)

Suporte - Pacientes e Familiares

Médico: Clínico, Pediatra, Geneticista, Neurologista, Cardiologista, Oftalmologista, Endocrinologista, Nefrologista, Gastroenterologista / Suporte Nutricional / Hepatologista, Pneumologista / Distúrbios do sono, Imunologista, Otorrinolaringologista, Acupuntura

Nutrição

Enfermagem

Fonoaudio / Motricidade oral

Psicologia

Fisioterapia/ Equoterapia

Serviço Social

Terapia Ocupacional

Musicoterapia

Princípios para o diagnóstico clínico de EIM

- Considerar EIM em paralelo com doenças comuns
- Atenção com sintomas persistentes e sem causa
- Suspeitar de EIM em qualquer morte neonatal
- Revisar com cuidado achados de necropsia
- Não confundir sintoma ou síndrome com etiologia
- Lembrar que EIM pode aparecer em qualquer idade
- Considerar EIM em casos de “intoxicação”
- Nas situações de emergência colher exames para diagnóstico de EIM
- Solicitar ajuda de centros especializados
- Não deixe de fazer diagnóstico de doenças tratáveis

medicos@igeim.org.br

nutricao@igeim.org.br

fisiofonopsico@igeim.org.br

enfermagem@igeim.org.br

anamartins@igeim.org.br

laboratorio@igeim.org.br

molecular@igeim.org.br

www.igeim.org.br

Fone/Fax: 5575-5704

Muito Obrigada !

LEIM/UNIFESP/IGEIM

Triagem urinária

Cromatografia em papel (aa e açúcar)

Dosagem Enzimática e Genótipo de doenças de Gaucher, Fabry, Pompe e MPS I, II e VI; Quitotriosidase; Homocisteína