

Introdução e Objetivos

As acidemias/ acidúrias orgânicas, formam um grupo heterogêneo de erros inatos do metabolismo - EIM que envolvem vias relacionadas à degradação dos aminoácidos, carboidratos e ácidos graxos. Têm uma prevalência relevante entre os EIM detectados em pacientes de alto risco no Brasil, respondendo por cerca de 6% a 9% dos casos positivos em laboratório de referência no Brasil [1, 2]. A cromatografia gasosa/espectrometria de massas (GC/MS) para a detecção de ácidos orgânicos em líquidos biológicos, especialmente urina, é o método de escolha no diagnóstico e seguimento destes distúrbios. O objetivo deste trabalho foi descrever as acidemias/acidúrias orgânicas, aminoacidopatias, distúrbios do Ciclo da Ureia, defeitos da beta-oxidação dos ácidos graxos e outros EIM detectados pela análise de ácidos orgânicos urinários em um laboratório de referência para EIM.

Métodos

Foram obtidas 5.142 amostras ocasionais de urina de pacientes com suspeita diagnóstica de EIM, sintomáticos e assintomáticos. Entre os motivos que levaram à solicitação do exame se destacam as disfunções neurológicas (convulsões, coma, hipotonia, ataxia, atraso no desenvolvimento psicomotor/deficiência intelectual), alterações em exames de neuroimagem, desordens hepáticas, acidose metabólica, hipoglicemia, hiperlactecemia, cetonúria, hiperamonemia. As amostras de urina foram mantidas a -20°C até a análise. Os compostos de interesse foram extraídos com acetato de etila/éter etílico em seguida à acidificação da urina e adição de calibrador interno. Após secagem, os ácidos orgânicos foram derivatizados com uma mistura reagente MSTFA/TMS-Cl, 100:1 e identificados como compostos trimetilsilil em um cromatógrafo gasoso/espectrômetro de massas.

Resultados

Das 5.142 amostras de urina analisadas, 392 (7,6%) apresentaram perfil específico de um dos EIM detectáveis pela metodologia, enquanto 606 (11,8%) exibiram perfis inespecíficos. A maioria das amostras analisadas, 3.806 (74,0%), se mostrou negativa, enquanto 338 (6,6%) apresentaram resultados indefinidos que necessitariam ser caracterizados por outras metodologias (Figura 1).

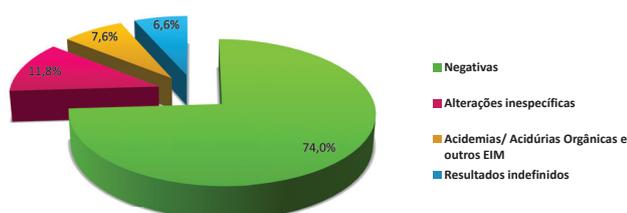


Figura 1. Distribuição dos resultados de ácidos orgânicos urinários de 5.142 amostras de urina analisadas por GC/MS.

Em 392 amostras de urina foram detectados perfis característicos de 30 diferentes EIM, entre os quais se destacaram as acidemias/ acidúrias orgânicas, aminoacidopatias e distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos. A acidemia metilmalônica (110 amostras), a acidúria glutárica tipo I (62), a acidemia propiônica (39) e a doença da urina em xarope de bordo (24) foram os EIM mais frequentes (Figura 2).

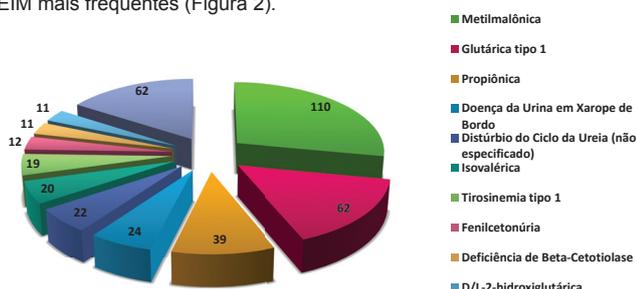


Figura 2. Acidemias/ acidúrias orgânicas e outros erros inatos do metabolismo detectados em 392 amostras de urina com perfil característico.

Na Figura 3, pode ser observada a classificação das 606 amostras (11,8%) que apresentaram perfis inespecíficos, comuns a várias intercorrências, tais como acidúria láctica, acidúria dicarboxílica e cetonúria, ou a presença de metabólitos de origem medicamentosa, iatrogênica, nutricional ou bacteriana.

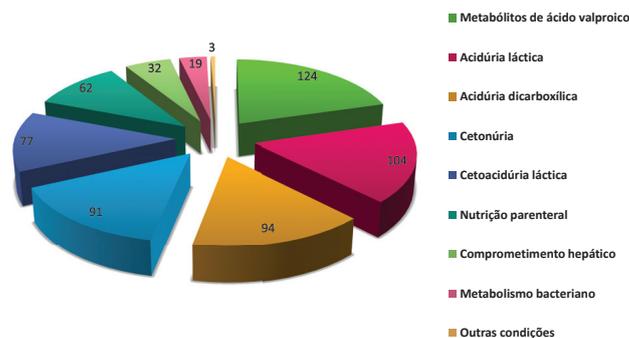


Figura 3. Classificação das 606 amostras com perfis inespecíficos ou com a presença de metabólitos de origem medicamentosa, iatrogênica, nutricional ou bacteriana.

Conclusões

A análise de ácidos orgânicos urinários, especialmente quando associada à análise de acilcarnitinas em sangue em papel de filtro, é bastante útil na elucidação diagnóstica de pacientes com suspeita clínica de EIM [3]. Esta análise pode ser incluída nos protocolos de investigação de neonatos com sintomas graves, muitas vezes confundidos com sepse, bem como de pacientes com formas de apresentação tardia, de curso mais arrastado, com predomínio de sintomas neurológicos - "acidúrias orgânicas neurológicas" [4].

Em diversos levantamentos em pacientes de alto risco, tanto do Velho quanto do Novo Mundo, há uma concordância em apontar, como no nosso estudo, as acidemias metilmalônica e propiônica como de alta prevalência [2, 4, 5]. Contudo a acidúria glutárica tipo 1 no Brasil, parece ter uma prevalência superior às relatadas no Velho Mundo neste grupo de pacientes: 10,2% dos pacientes e 15,8% das amostras com perfil característico de EIM, no presente estudo, e 20,5% dos pacientes de Wajner et al. [5], com a exclusão das acidemias lácticas. Por outro lado, a incidência de acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (2,8% dos pacientes; 1,3% das amostras) foi bastante inferior à relatada por Wajner et al. [2, 5] (16,7% e 10,6% dos pacientes, excluídas as acidemias lácticas).

As acidemias lácticas não foram consideradas no presente estudo como perfil específico de EIM, tendo em consideração que sua manifestação urinária, a acidúria láctica, pode ser decorrente de causas secundárias (doença sistêmica grave com hipóxia ou isquemia, choque, insuficiência cardíaca, hepática ou renal, sepse), além de que as de causa primária podem ter origem em doenças metabólicas hereditárias diversas, em especial as doenças mitocondriais (distúrbios da cadeia respiratória ou do Ciclo de Krebs), distúrbios da gliconeogênese e as deficiências de piruvato carboxilase, de um dos componentes do complexo piruvato desidrogenase e de fosfoenolpiruvato carboxiquinase [6].

Por fim, cabe salientar que a interação entre o clínico e o laboratório é fundamental na interpretação do perfil de ácidos orgânicos, levando em consideração que os perfis podem sofrer influência da idade, medicamentos e dieta. Além disso, suspeitas clínicas específicas podem auxiliar o laboratório a direcionar a análise de ácidos orgânicos para metabólitos patognomônicos.

Referências

- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. Eur J Pediatr. 1997;156(8):650-4.
- Wajner M, Raymond K, Barschak A, Luft AP, Ferreira G, Domingues G et al. Detection of organic acidemias in Brazil. Arch Med Res. 2002;33(6):581-5.
- Chace DH. Mass spectrometry in the clinical laboratory. Chem Rev. 2001;101(2):445-77.
- Rashed M, Ozand PT, al Aqeel A, Gascon GG. Experience of King Faisal Specialist Hospital and Research Center with Saudi organic acid disorders. Brain Dev. 1994;16 Suppl:1-6.
- Wajner M, Coelho Dde M, Ingrassia R, de Oliveira AB, Busanello EN, Raymond K et al. Selective screening for organic acidemias by urine organic acid GC-MS analysis in Brazil: fifteen-year experience. Clin Chim Acta. 2009;400(1-2):77-81.
- Robinson BH. Lactic Acidemia: Disorders of Pyruvate Carboxylase and Pyruvate Dehydrogenase. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A et al., editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.