

Boletim Científico

Erros Inatos do Metabolismo



*Na emergência e
Unidades de Terapia Intensiva
Pediátrica*

Autor convidado:
Profa. Dra. Ana Maria Martins

Os erros inatos do metabolismo (EIM) resultam da falta de atividade de uma ou mais enzimas específicas ou defeitos no transporte.

As conseqüências podem ser o acúmulo de substâncias normalmente presentes em pequena quantidade, a deficiência de produtos intermediários críticos, a deficiência de produtos finais específicos, o excesso nocivo de produtos de vias metabólicas acessórias ou a combinação entre estes fatores.

Os EIM podem se apresentar em qualquer faixa etária, com predomínio entre o período neonatal e os 10 anos de idade. O quadro clínico nas emergências é em geral inespecífico e lembra uma sepse ou intoxicação exógena.

As **doenças metabólicas hereditárias (DMH)** que se manifestam como urgência médica, em geral estão associadas à ingestão alimentar (proteína ou açúcares) ou jejum prolongado. O diagnóstico precoce permite que o médico institua, a tempo de salvar a vida do paciente ou de prevenir graves complicações, medidas terapêuticas corretas e eficientes. Na maioria das vezes, a etiologia do EIM só é aventada quando as terapêuticas convencionais para sepse e/ou distúrbio metabólico não tiveram sucesso e, nesse momento, a criança já apresenta seqüelas neurológicas graves ou está em pré-óbito.



Quando o neonatologista ou o intensivista deve pensar em EIM ?

✓ **Quadro Clínico:** neonatos ou crianças de qualquer idade, com quadros sem etiologia bem definida, similar a sepse, síndrome "Reye-like", hipoatividade, recusa alimentar, vômitos, desidratação, distúrbios metabólicos, icterícia colestática, hepatopatia, hipotonia, hipertonia, letargia, coma, convulsões, estado neurológico flutuante, apnéia, taquicardia, arritmia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, derrame pleural, dificuldade de ganho de peso, atraso no desenvolvimento e perda de aquisições.

✓ **Antecedentes Familiares:** consangüinidade, síndrome de HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia), esteatose hepática aguda materna e hiperemese persistente, abortos de repetição, óbitos neonatais ou infantis em crianças sem fator de

risco, antecedente de morte súbita entre a irmandade, irmãos ou irmãs com história semelhante, irmãos ou irmãs com atraso do desenvolvimento, retardo mental, convulsões de difícil controle ou síndrome de West, distúrbios de comportamento e quadros recorrentes que podem representar descompensação metabólica (desidratação, vômitos, letargia, coma, hipoglicemia, apnéia e outros).

✓ **Dados laboratoriais:** acidose metabólica, principalmente com "anion gap" maior que 16, alcalose respiratória, hipoglicemia, hiperglicemia, alteração de enzimas hepáticas, hiperamonemia, hiperlactacemia, hipo ou hiperuricemia e aumento de CK.

É aconselhável que frente a um neonato com suspeita de sepse ou distúrbio metabólico aparentemente sem fator de risco ou uma criança com quadro grave de etiologia não definida, se faça a coleta de exames pensando nas causas mais comuns da prática clínica e também para EIM, pois esse é o momento para se fazer o diagnóstico de uma doença metabólica hereditária com chance de prevenir graves seqüelas neurológicas ou até evitar o óbito.

Os **exames gerais** que devem ser coletados em jejum (sem soro glicosado e/ou alimentação enteral) de 2 a 4 horas, durante a descompensação, são:

- gasometria venosa;
- Na, K, Cl, glicemia;
- TGO, TGP, Gama-GT, ácido úrico, CK;
- lactato e amônia;
- urina I (elementos anormais e sedimentoscopia).

Se esses resultados mostrarem alterações compatíveis com a hipótese de EIM devem ser colhidos exames específicos como **cromatografia plasmática e urinária de aminoácidos, cromatografia de ácidos orgânicos e perfil de acilcarnitinas.**

É aconselhável que se congele amostra de urina (20-50 ml) e de plasma com heparina* (2-5 ml), coletados durante a descompensação metabólica, para posterior complementação da investigação diagnóstica, assim como a coleta de sangue em papel de filtro, sendo utilizado o mesmo papel da triagem neonatal.

A **espectrometria de massas em tandem**, método utilizado para realização do chamado teste de triagem neonatal expandido, pode ser utilizado em qualquer idade e, segundo dados de literatura, tem se mostrado útil na detecção de aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, defeitos da beta-oxidação de ácidos graxos entre outras.

* Para obtenção de plasma pode-se preparar uma seringa comum, aspirando heparina sódica o suficiente para umedecer suas paredes ou utilizar tubo à vácuo de tampa verde. Colher sangue venoso no dobro do volume de plasma desejado, centrifugar, separar e congelar somente a fase líquida.

Quais são os princípios do tratamento de urgência em um EIM ?

- ✓ Prevenir o catabolismo, evitando jejum prolongado;
- ✓ Limitar a oferta de substâncias tóxicas;
- ✓ Aumentar a excreção de metabólitos tóxicos.;
- ✓ Aumento da atividade residual da enzima (Co-fatores).



O que fazer após a coleta dos exames na suspeita de um EIM ?

- ✓ Correção dos distúrbios metabólicos encontrados (acidose metabólica, distúrbios hidroeletrólíticos, hipoglicemia, coagulopatia e outros).
- ✓ Suspender a ingestão ou infusão de qualquer componente potencialmente tóxico (proteína, gordura, galactose e frutose) se a suspeita for de aminoacidopatia, acidúria orgânica, defeito no ciclo da uréia ou intolerância aos açúcares.

Após a descompensação metabólica estar controlada, em geral com 24 a 48 horas, realizar a introdução lenta de dieta hipoprotéica, de 0,5 a 1,0 g/kg/dia.

Na suspeita de galactosemia, introduzir dieta isenta de galactose.

Na suspeita de frutosemia a dieta a ser introduzida deve ser isenta de frutose, lembrando que o açúcar comum (sacarose) se transforma em glicose e frutose.

O que fazer na presença de encefalopatia aguda ?

- Em geral:

- ✓ Jejum oral, hidratação endovenosa.
- ✓ Aporte adequado de glicose (Velocidade de Infusão de Glicose de 8 a 12 mg/kg/min) para evitar o catabolismo, sem oferecer gordura ou proteína. A gordura somente será posteriormente utilizada para aumento de calorias em caso de afastado defeito da beta-oxidação de ácidos graxos.
- ✓ Aplicação de insulina, se necessário para manter normoglicemia.

- Em caso de **convulsões** (tanto período neonatal como em qualquer idade) sem acidose e sem aumento de amônia, dar:

- Piridoxina 150 mg, EV ou VO, se houver resposta manter com 10 a 100 mg/dia.

- ✓ Sem resposta à piridoxina, no período neonatal, considerar terapia empírica com vitaminas:

- Tiamina - 100 a 200 mg /dia, VO (Leucínose e PDH - Deficiência do complexo da Piruvato Desidrogenase);

- Biotina - 5 a 20 mg/dia, VO, via endovenosa é contra-indicada.
(PC - Deficiência da Piruvato Carboxilase, Deficiência de biotinidase ou holocarboxilase);

- Vit B12 - 1 a 2 mg/dia, IM (Acidúria metilmalônica);

- Riboflavina - 200 a 300 mg/dia, VO (doenças mitocondriais e Acidúria glutárica Tipo I e II)

- ✓ Sem resposta à terapia empírica com vitaminas:

- Altas doses de benzodiazepínicos e benzoato de sódio 250 a 500 mg/kg/dia, VO. Dividir em 3-4 doses. Pensar em Hiperclonemia não cetótica.

Se acidose com "ânion gap" aumentado (acima de 16):

- ✓ Correção com bicarbonato de sódio;
- ✓ L-carnitina 100 a 200 mg/kg/dia, VO ou EV, duas vezes ao dia.

Se quadro clínico compatível com defeito do ciclo da uréia:

- ✓ Infusão de benzoato de sódio (250 a 500 mg/kg/dia, VO, dividido em 3-4 doses) e fenilacetato de sódio (não disponível no Brasil);
- ✓ Quando dosagem de amônia disponível e valor acima de 4 vezes o normal, é recomendada a diálise peritonial.

Presença de comprometimento hepático:

- **Período neonatal:**

- ✓ Retirar galactose;
- ✓ Introdução de fórmula de soja até 2g/kg/dia de proteína; e
- ✓ restringir também a tirosina.

- **Fora do período neonatal:**

- ✓ Mesma conduta dos casos com encefalopatia aguda, principalmente se os quadros clínicos estiverem associados.
- ✓ Cuidados na re-introdução de proteína e/ou açúcar na dieta.

Bibliografia Recomendada:

1. Leonard JV, Morris AA - Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr.* 2006 Jan;95(1):6-14.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 248600 (Maple Syrup Urine Disease): last edited, June 13, 2005 - World Wide Web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
3. Claudius I, Fluharty C, Boles R - The emergency department approach to newborn and childhood metabolic crisis. *Emerg Med Clin North Am.* 2005 Aug;23(3):843-83, x.
4. Garganta CL, Smith WE - Metabolic evaluation of the sick neonate. *Semin Perinatol.* 2005 Jun;29(3):164-72.
5. Seashore MR, Seashore CJ - Newborn screening and the pediatric practitioner. *Semin Perinatol.* 2005 Jun;29(3):182-8.
6. Shekhawat PS; Matern D; Strauss AW - Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: Impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatric Research*, 57(5):78R-86R, 2005.
7. Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, Roschinger W, Liebl B, Mayatepek E, Roscher AA. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Ped.* 163(2):76-80, 2004.
8. Shulze A; Lindner M; Kohlmüller D; Olgemöller; Mayatepek, E; Hoffmann Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics*, 11(6):1399-1406, 2003.
9. Colletti JE, Homme JL, Woodridge DP- Unsuspected neonatal killers in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am.* 2004 Nov;22(4):929-60.
10. Christodoulou J, Wilcken B- Perimortem laboratory investigation of genetic metabolic disorders. *Semin Neonatol.* 2004 Aug;9(4):275-80.
11. McCandless SE - A primer on expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *Prim Care.* 2004 Sep;31(3):583-604
12. Priestch V; Lindner; Zschocke J; Nyhan WL; Hoffmann, GF Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*, 25(7): 531-546, 2002.
13. Leonard JV, Dezateux C.- Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. *BMJ.* 2002 Jan 5;324(7328):4-5.
14. Jones PM, Bennett MJ- The changing face of newborn screening: diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2002, Oct;324(1-2):121-8.
15. Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J - Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health.* 2002 Oct;38(5):511-7.
16. Ogier de Baulny H - Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol.* 2002 Feb;7(1):17-26.
17. Orgier de Baulny H; Saudubray J-M Emergency treatment. IN: Fernandes J; Saudubray J-M; Van den Berghe G - *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*, 3^o edition, pp 53-62, 2000.
18. Scriver CR (Editor); Sly WS (Editor); Childs B; Beaudet AL; Valle D; Kinzler KW; Vogelstein B - *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8^o edition, 2000.
19. Saudubray, JM & Charpentier, C - Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Scriver, CR, Beaudet, L, Sly, WS and Valle, D *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 2000.
20. Burton, BK - Pediatric liver: helping adults by treating children - Urea cycle disorders. *Clinics in Liver Disease*, 4(4)-November, 2000.
21. Leonard, JV & Morris, AAM - Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*, 356(12):583-588, 2000.
22. Martins, A.M. - Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J/Rev Paul Med*, 117(6): 251-65, 1999.
23. Martins, AM et al - Características de um ambulatório geral de doenças metabólicas hereditárias. Artigo eletrônico, 1(4) - Online 1999 - World Wide Web URL: <http://www.brazilpednews.org.br>
24. Burton, B - Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*, Dec, 102(6): E69, 1998.

Profa. Dra. Ana Maria Martins

Professora do Departamento de Pediatria
Diretora do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina
Superintendente do Instituto de Genética e Erros Inatos do Metabolismo (IGEIM)
Especialista em Genética Clínica pela Sociedade Brasileira de Genética Clínica, 1993
Pós-doutorado: Pediatric Genetic Fellow University of California San Diego, 1989/1990
www.unifesp.br/centros/creim
creim@pediatria.epm.br
Fones: 11-5575-5704 | (11) 7814-7433

