

Boletim Científico

Erros Inatos do Metabolismo

Erros Inatos do Metabolismo **GRUPO 1**

Autor convidado:
Profa. Dra. Ana Maria Martins



O Grupo 1 é definido como as doenças causadas por defeito na síntese ou catabolismo de moléculas complexas. Os sintomas são permanentes, progressivos, independentes de eventos intercorrentes e não estão relacionados a ingestão alimentar. É um grupo extenso, a maioria das doenças não possui tratamento específico, sendo fundamental o acompanhamento multidisciplinar na melhora da qualidade de vida do paciente e da sua família. Fazem parte do grupo as doenças relacionadas às organelas, defeitos do metabolismo responsivo às vitaminas, dos neurotransmissores, do metabolismo lipídico e dos ácidos biliares, do metabolismo do heme e ácidos nucleicos e do transporte de metais.

Incidência

A incidência acumulativa dos Erros Inatos do Metabolismo (EIM) é de 1:2500 em estudo realizado no Canadá e das Doenças de Depósito Lisossômico (DDL) na Austrália é de 1:5000, sendo estimada a frequência das tratáveis em 1:10000.

No Brasil as DDL somam cerca de 40-50% de todos os EIM atendidos em centros de referência, o que é semelhante aos dados da literatura.

Diagnóstico

Em qualquer EIM se não houver a suspeita clínica da doença dificilmente o paciente chega ao especialista, portanto, é fundamental para o diagnóstico o conhecimento do médico, de qualquer especialidade, para suspeitar de um EIM, frente a um caso que não se explica com o conhecimento básico de fisiopatologia das doenças mais frequentes ou que é diferente nas manifestações clínicas e/ou na evolução. Embora exista um predomínio do aparecimento da sintomatologia durante os primeiros anos de vida, existem muitas doenças que só se manifestam na adolescência ou vida adulta, ou que têm piora importante nessa fase da vida levando o paciente a

procurar serviços médicos. Pela falta de informação sobre os EIM se torna mais difícil ainda que o médico pense nessa etiologia para um adulto. *Veja Quadro 1*

Além das manifestações clínicas que nos lembram os EIM vale a pena salientar a história familiar sugerindo doença recessiva, que compromete irmãos de ambos os sexos e a herança ligada ao X que compromete mais gravemente os homens, mas que pode comprometer as mulheres também como na Adrenoleucodistrofia ligada ao X, na qual as mulheres portadoras do gene acabam por apresentar manifestações neurológicas menos graves por volta da terceira ou quarta décadas de vida. Outro exemplo é a de famílias com história de homens com insuficiência renal e mulheres sintomáticas ou não, que nos remete à doença de Fabry.

De acordo com a suspeita clínica são solicitados exames tanto os específicos (dosagem enzimática ou análise molecular) quanto os complementares (excreção urinária de glicosaminoglicanos, oligossacarídeos, ressonância magnética cerebral, Raio-X de esqueleto, fundo de olho e outros). Nos recém nascidos com hidropisia fetal não imune avalia-se em uma primeira etapa as DDL mais frequentes e depois pode se pesquisar outras doenças. *Veja Quadro 2*

Nos países desenvolvidos existe a intenção da inclusão de algumas DDL tratáveis no teste de triagem neonatal, porque a doença é de depósito e este se inicia na vida embrionária e quando o diagnóstico é realizado a doença já está instalada e muitas vezes com complicações graves, potencialmente letais, que acredita-se poderem ser prevenidas com o tratamento pré-sintomático ou nos indivíduos oligosintomáticos. Existem inúmeros laboratórios envolvidos com a pesquisa de métodos de diagnóstico que possam ser realizados em massa com baixo custo e alta sensibilidade e especificidade.

Manifestações Clínicas

• Período neonatal ou antes dos 12 meses de vida.

No período neonatal a hidropisia fetal não imune e/ou ascite é uma manifestação clínica grave e às vezes letal em DDL, doenças dos peroxissomos e outras. As doenças listadas no Quadro 2 devem ser investigadas em todos os casos de hidropisia fetal não imune sem causa estabelecida, para que o aconselhamento genético possa ser fornecido aos pais.

As dismorfias faciais como fácies infiltrada, hipertrofia de gengivas, hipotonia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e discrasias sanguíneas, são sinais e sintomas comuns às DDL nessa faixa etária.

Nas doenças dos peroxissomos como Zellweger e suas variantes pode se observar fácies plana, fissuras palpebrais oblíquas de orientação superior, filtrum longo, hepatomegalia, hipotonia, lembrando uma trissomia do 21 ao neonatologista.

As convulsões neonatais, presentes muitas vezes até na sala de parto podem fazer parte do quadro de algumas DDL, deficiências de vitaminas como biotina ou piridoxina ou ainda defeitos de neurotransmissores como os do metabolismo do GABA (ácido aminogababutírico). Se este quadro se associa a acidose metabólica, hipotonia, ataxia, percepção prejudicada e sintomas cutâneos como rash cutâneo e alopecia deve se pensar em deficiência da biotinidase ou da holocarboxilase sintetase, responsivas à biotina (5-20 mg/dia). No neonato com quadro convulsivo, principalmente de difícil controle é importante um teste com a piridoxina e outros co-fatores, como salientado no fascículo das emergências nos erros inatos do metabolismo.

Nos primeiros meses de vida a presença de dificuldade de ganho de peso, hipotonia, fraqueza muscular e cardiomiopatia hipertrófica leva à suspeita de doença de depósito do glicogênio do tipo II ou doença de Pompe. A confirmação do diagnóstico é realizada através da avaliação da atividade da alfa-glicosidase ácida em sangue seco em papel de filtro ou através da análise molecular. O tratamento com terapia de reposição enzimática foi aprovado este ano pelo FDA (Food Drug Administration) e pelo EMEA (European Medicines Agency) com resultados muito promissores, principalmente quando a introdução da terapia é precoce.

• Maiores de 12 meses de idade.

Em outras DDL os achados dismórficos vão se desenvolvendo durante a vida, como nas mucopolissacaridoses (MPS), nas quais em geral o recém nascido é normal e na evolução o acúmulo do substrato não degradado vai levando ao aumento do volume abdominal por hepatomegalia e/ou esplenomegalia, fácies infiltrada, à dificuldade respiratória com infecções de vias aéreas superiores de repetição e apnéia do sono, à cardiomiopatia e/ou valvulopatia, disostose múltipla, parada do crescimento, limitações articulares, deficiência auditiva, alterações oculares, diarreia crônica, hidrocefalia e retardo mental. O advento da terapia de reposição enzimática, hoje disponível para as MPS dos tipos I, II e VI associado ao

tratamento de apoio, com medidas de reabilitação vem modificando a história natural dessas graves doenças no mundo todo.

Nos quadros leves de MPS sem comprometimento mental, as manifestações articulares são em geral restritas às mãos e/ou pés, sendo o diagnóstico confundido com artrite reumatóide ou ainda a suspeita do diagnóstico se faz pela manifestação cardíaca da doença de depósito. Nos casos reumatológicos de causa não bem estabelecida, sem resposta efetiva à medicação habitual ou com evolução atípica é importante a dosagem da atividade enzimática principalmente para MPS I (Hurler ou Sheie), MPS II (Hunter), MPS IV (Mórquio) e MPS VI (Marroteaux-Lamy).

As manifestações neurológicas são muito frequentes nos EIM, em pesquisa realizada no Centro de Referência em EIM da Unifesp, observamos que 85% dos pacientes com EIM à primeira consulta apresentavam alguma alteração neurológica, sendo o atraso de desenvolvimento o mais frequente.

É considerado forma tardia da doença de Pompe quando as manifestações clínicas têm início após 12 meses de vida, predominando os sintomas de hipotonia e fraqueza muscular evoluindo para a insuficiência respiratória. A experiência com a forma tardia e a terapia de reposição enzimática (TRE) ainda é pequena, mas existem relatos de bons resultados, em geral nos casos em que o tratamento é mais precoce.

O aparecimento precoce de manifestações cerebrovasculares como AVE, nos faz lembrar da doença de Fabry (DF). Em geral a doença tem início na infância com dor em queimação ou formigamento em mãos e pés (acroparestesia), hipohidrose, córnea verticillata, angioqueratomas, dor abdominal, diarreia, fadiga, tinitus, surdez e evolução para complicações cardíacas, renais além das cerebrovasculares, todas potencialmente letais. Apesar da doença ser ligada ao X, as mulheres também podem ser comprometidas de forma tão grave como os homens. A causa morte mais frequente da DF é a insuficiência renal e quanto mais precoce a TRE é instituída melhores são os resultados prevenindo as graves complicações da doença. A presença de queixa de dor em mãos e pés em meninos e meninas associada ao aumento de temperatura corporal ou estresse e ainda dor abdominal e/ou diarreia são importantes sinais para que a DF seja pesquisada na família. Nestes pacientes, os exames laboratoriais de rotina para investigação de dor em membros, "febre de origem indeterminada" ou dor abdominal recorrente costumam ser normais.

A involução do desenvolvimento neuropsicomotor é a perda de habilidades motoras e/ou cognitivas que pode ocorrer tão precoce quanto por volta dos 6 meses de vida como na forma infantil da doença de Tay-Sachs, como em qualquer idade durante a infância (distrofia neuroaxonal infantil, lipofuccinose ceróide, adrenoleucodistrofia ligada ao X entre outras) adolescência ou vida adulta nas formas juvenis e tardias de algumas DDL e doenças dos peroxissomos. O diagnóstico diferencial se faz

principalmente com a panencefalite esclerosante do sarampo e tumores cerebrais, portanto a pesquisa de um erro inato do metabolismo está indicada.

A associação de hepatomegalia e/ou esplenomegalia com retardo mental ou involução do desenvolvimento e /ou distúrbio de comportamento é sugestiva de um EIM do grupo das doenças de depósito.

A hepatomegalia e/ou esplenomegalia associada a anemia, plaquetopenia, às vezes leucopenia, fadiga e/ou comprometimento ósseo, são achados comuns à doença de Gaucher que pode ter início em qualquer idade, a chamada forma não neuropática. Em uma minoria dos casos existe comprometimento neurológico associado ao quadro visceral e hematológico, com atraso do desenvolvimento, dificuldade de fala e marcha, que é chamada forma neuropática crônica. A forma neuropática aguda tem manifestação visceral e neurológica antes dos 2 anos de vida e não responde a terapia de reposição enzimática.

Tratamento

O tratamento de suporte é fundamental para melhorar a qualidade de vida do paciente e seus familiares e para tanto se faz necessário o atendimento multidisciplinar, com a participação dos profissionais da saúde envolvidos nas decisões sobre medidas de reabilitação e terapêutica.

As dietoterapias neste grupo são dieta rica em colesterol utilizada na Síndrome de Smith-Lemli-Optiz, dieta pobre em ácido fitânico recomendada na doença de Refsum clássica, dieta pobre em cobre nos casos de doença de Wilson e a dieta cetogênica que pode ser utilizada em qualquer paciente com convulsão de difícil controle não responsiva aos medicamentos habituais.

A dieta e suplementação com óleo de Lorenzo na Adrenoleucodistofia ligada X é indicada principalmente nos casos assintomáticos ou pré-sintomáticos, porém mesmo nos oligosintomáticos observa-se melhora na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. A orientação nutricional deve ser realizada em todo paciente com indicação específica e naqueles com quadro de diarreia crônica ou que necessitem de alimentação por sonda nasogástrica, enteral ou ainda por gastrostomia. A avaliação da capacidade de deglutição é necessária em todo paciente com dificuldade para se alimentar, para

conduta adequada às necessidades do paciente.

A orientação fisioterápica é importante para pacientes acamados ou com dificuldade na deambulação, melhorando a postura e promovendo melhora nas habilidades motoras, assim como a orientação da terapeuta ocupacional. O suporte psicológico é fundamental para o paciente e à família que apresenta dificuldades para lidar com a doença. São utilizados também medicamentos como a penicilamida e zinco (doença de Wilson), co-fatores como a piridoxina, biotina, ácido fólico entre outros.

A TRE teve início a cerca de 15 anos com a doença de Gaucher, a mais freqüente das DDL, com excelentes resultados reconhecidos em praticamente o mundo todo, no Brasil temos mais de 500 pacientes em TRE. Hoje a TRE está disponível para as MPS I, II e VI, doença de Fabry e doença de Pompe. Após o advento da TRE a equipe da enfermagem foi definitivamente incluída no acompanhamento dos pacientes, por ser a medicação administrada por via endovenosa com freqüência semanal ou quinzenal, a relação com os pacientes cresce sendo um apoio ao paciente e seus familiares.

O tratamento específico na maioria das doenças de depósito é recente, sendo muito importante as avaliações multidisciplinares à resposta terapêutica e também para o nosso maior conhecimento sobre a história natural da doença com e sem tratamento.

Conclusão

Os EIM são doenças bem específicas, peculiares, raras, com métodos de diagnóstico muitas vezes não muito simples, mas como em qualquer outra doença, o juízo clínico é a ferramenta mais importante para se chegar ao diagnóstico que possibilita o aconselhamento genético, a triagem familiar e muitas vezes um tratamento eficaz, que muda a vida desse paciente e sua família.

O diagnóstico das DDL vem crescendo no mundo inteiro provavelmente devido aos avanços terapêuticos, que modificam o curso natural da doença como a TRE, transplante de medula óssea e/ou células tronco e outras tentativas terapêuticas que podem ser promissoras como redução de substrato e chaperonas que aumentam atividade residual da enzima.

Quadro 1 - Manifestações Clínicas das doenças do Grupo 1 em todas as faixas etárias.

| | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Hidropisia fetal, Ascite | Achados dismórficos | Distúrbios gastrointestinais |
| Discrasias sangüíneas | Hipotonia, Hipertonia | Hepatomegalia e/ou Esplenomegalia |
| Alterações de pele | Distúrbios metabólicos | Convulsões, mioclonias |
| Hidrocefalia, Megaencefalia | Atraso do desenvolvimento | Microcefalia, Macrocefalia |
| Involução do desenvolvimento | Distúrbio de comportamento | Retardo mental |
| Mieloneuropatia subaguda | Exame neurológico alterado | Neurodegeneração subaguda |
| Alterações esqueléticas | Alterações articulares | Fraqueza muscular |
| Necrose asséptica de cabeça de femur | Cardiomiopatia, valvulopatia, | Dores articulares, mãos, pés, coluna |
| Dificuldades alimentares | coronariopatia | Alterações audiológicas |
| Alterações cerebrovasculares | Alterações oculares | Alterações psiquiátricas |

Quadro 2 - Erros Inatos do Metabolismo associados a hidropisia fetal.

- **Doenças de depósito lisossômico**
 - Mucopolissacaridoses dos tipos VII, I e IVa
 - Sialidose, mucopolipidose II (I-Cell disease)
 - Esfingolipidoses (Galactosialidose, Niemann-Pick A, Gaucher, Farber, Gangliosidose GM₁, Deficiência múltipla da sulfatase)
 - Doenças de depósito lipídico (Niemann-Pick C e Wolman)
 - Doença de depósito do ácido siálico
- **Defeitos da síntese do colesterol**
 - Smith-Lemli-Optiz
 - Displasia de Greenberg
 - Acidúria mevalônica
- **Doenças dos peroxissomos (Zellweger)**
- **Doença de depósito do glicogênio tipo IV (Andersen)**
- **Defeitos congênitos de glicosilação (CDG)**
- **Deficiência Primária de carnitina***
- **Doenças mitocondriais*, deficiência da fumarase***

* doenças que não pertencem ao Grupo I

Bibliografia Recomendada:

1. 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>
2. Martins, A.M. - Inborn errors of metabolism: a clinical overview. São Paulo Med J/Rev Paul Med, 117(6): 251-65, 1999.
3. Leonard, JV & Morris, AAM - Inborn errors of metabolism around time of birth. Lancet, 356(12):583-588, 2000.
4. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics 105;10, 2000. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e10>.
5. Scriver CR (Editor), Sly WS (Editor); Childs B; Beaudet AL; Valle D; Kinzler KW; Vogelstein B The Metabolic and Bases of Inherited Disease, 8^o edition, 2000.
6. Saudubray, JM e Charpentier, C Clinical Phenotypes: Diagnosis/ Algorithms . In : Scriver, CR, BeaudetL, Sly, WS and Valle, D The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2000.
7. Fernandes, J-M Saudubray, G. Van den Berghe Inborn Metabolic Disease: Diagnosis and Treatment. 3th edition, Springer, 2000.
8. Scriver, C.R., Beaudet, L., Sly, W.S. and Valle, D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2001.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ Lysosomal storage disorders: emerging therapeutic options require early diagnosis. Eur J Pediatr, 162 (S34-7), 2003.
10. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sansaverino MT, Fritsch A, Magalhaes JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. Prenat Diagn, 24(8): 653-7, 2004.
11. Johannes Zschocke, Georg Hoffmann: Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Pediatrics, 2004.
12. Leonard JV, Morris AA - Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. Acta Paediatr, Jan; 95 (1) : 6-14, 2006.
13. J T R Clarke A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. 3th edition, Cambridge University Press, 2006.
14. Kooper AJ, Janssens PM, de Groot AN, Liebrand-van Sambeek ML, van den Berg CJ, Tan-Sindhunata GB, van den Berg PP, Bijlsma EK, Smits AP, Wevers RA Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. Clin Chim Acta, 371(1-2):176-82, 2006.
15. Saudubray, J-M; Sedel, F; Walter H Clinical Approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. Journal of Inherited Metabolic Disease, 29(2/3), Apr/Jun 2006.
16. Manger B, Mengel E, Schaefer Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. Clin Rheumatol, 6, 2006.
17. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 230800 (Gaucher disease Type 1): last edited, November 3, 2004 - World Wide Web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
18. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani PS; Steiner RD; Bali D, Berger K, Birn BJ; Case L; Crowley, JF; Dows S; Howell RR; Kravitz RM; Mackey J; Marsden D; Martins, AM; Millington DS; Nicolino M; O'Grady G; Petterson MC; Rapport DM; Slonim A; Spencer CT; Tiff CJ; Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med, May;8(5):267-88, 2006.
19. <http://www.emea.eu>
20. <http://www.fda.gov/>

Profa. Dra. Ana Maria Martins



Professora do Departamento de Pediatria
Diretora do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da Unifesp/EPM
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

Colaboradores: Equipe CREIM / IGEIM

- Dra. Cecília Micheletti • Beatriz J. Fangipani • Dra. Sandra Kyosen • Dra. Tânia Secches • Dra. Carmen Mendes
- Renata B. Oliveira • Dra. Maret Rand • Edna Sakata • Eliane Fraccaro • Tatiana Mourão • Erika Menegatti
- Profa. Dra. Zélita Guedes • Profa. Dra. Vânia D'Almeida



DLE, referência em Triagem e Diagnóstico para Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal. Os exames oferecidos pelo DLE estão disponíveis nas melhores maternidades, laboratórios, clínicas pediátricas e unidades de terapia intensiva de todo o Brasil.



Parceria

Instituto de genética e erros inatos do metabolismo

O sistema de qualidade DLE é avaliado pelas seguintes entidades:

PALC (Soc. Brasileira de Patologia Clínica) | DICQ (Soc. Brasileira de Análises Clínicas) | ISO 9001:2000 (BVQI) | PELM (Prof. Ensaio Laboratoriais) | PNCQ (Prog. Nacional de Controle de Qualidade) | CDC (Center for Disease Control and Prevention - USA) | PEEC (Prog. de Evaluación Externa de Calidad - Argentina)