

Erros Inatos do Metabolismo

GRUPO 2

Autores convidados:

Profa. Dra. Ana Maria Martins

Dra Cecília Micheletti



O grupo 2 é definido como doenças do metabolismo intermediário que apresentam quadros de intoxicação aguda e/ou crônica por acúmulo de substâncias tóxicas formadas próximas ao bloqueio metabólico.

Apresentam semelhança no quadro clínico pela não interferência no desenvolvimento embrionário, por apresentar episódios livres de sintomas e sinais clínicos de "intoxicação". Existem descrições na literatura de evidência histológica de catarata em fetos com galactosemia clássica, sendo provável que algum dano ocorra intra-útero. Fazem parte do grupo os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) do catabolismo dos aminoácidos, acidúrias orgânicas, defeitos do ciclo da uréia e intolerância a açúcares. A maioria das doenças é tratável com dieta específica, além da utilização de vitaminas em doses altas e outras estratégias para diminuição da concentração de substratos tóxicos e seus precursores. Sendo importante o acompanhamento multidisciplinar para o equilíbrio e bom desenvolvimento do paciente.

Incidência

A incidência das doenças do grupo 2 é variável desde 1:11.000, como na fenilcetonúria até 1:100.000 como na tirosinemia.

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas podem ser devido a intoxicação aguda ou crônica (Quadros 1 e 2). A idade de início dos sintomas é variável, porém com maior frequência na faixa pediátrica de zero a dez anos.

●Intoxicação Aguda

Os fatores desencadeantes da crise metabólica são: catabolismo, estresse, febre, doença infecciosa e ingestão alimentar excessiva de proteína (aminoacidopatias, acidúrias orgânicas e defeitos do ciclo da uréia) ou açúcar (galactosemia,

frutosemias).

A sintomatologia da intoxicação aguda nas doenças do metabolismo intermediário é comumente diagnosticada como quadro séptico, o que não é improvável de ocorrer conjuntamente, uma vez que a infecção é um dos fatores de desencadeamento das crises. O momento da descompensação ou crise metabólica é importante, não só para o estabelecimento de uma terapia específica e drástica para que o paciente sobreviva e com o mínimo de seqüelas, mas também para o diagnóstico já que é nesse momento que existe a maior excreção dos metabólitos tóxicos, que proporcionam a confirmação do diagnóstico.

No intervalo entre as crises os pacientes podem ser totalmente assintomáticos ou apresentarem sinais de intoxicação crônica, como listados no Quadro 2, podendo aqui os exames gerais e específicos terem resultados próximos ou dentro da faixa de normalidade.

Nas crianças maiores com acidúria orgânica é comum a descompensação cursar, além do quadro laboratorial com estado neurológico flutuante, o paciente alterna espontaneamente consciência e perda da consciência, lembrando quadro de intoxicação exógena, comum nos nossos serviços de emergência. Quando o agente que causou a intoxicação não é identificado sugere-se a investigação clínica e laboratorial de um erro inato do metabolismo ou mais especificamente de uma acidúria orgânica.

●Intoxicação Crônica

O quadro clínico da intoxicação crônica é comum a uma série de doenças genéticas, neurológicas ou de seqüelas de quadros infecciosos envolvendo sistema nervoso central. Porém frente a pacientes com alguma sintomatologia descrita no Quadro 2, que não tenham diagnóstico de certeza é importante afastar um erro inato do metabolismo intermediário, principalmente na presença de encefalopatia sem evidência de encefalite.

Diagnóstico

Podemos dividir o modo de realizar o diagnóstico em duas fases.

•Pré-sintomático

Através da triagem neonatal (TN), conhecida como o Teste do pezinho, é possível o diagnóstico na fase pré-sintomática de algumas doenças do Grupo 2. Aqui o paciente ainda não apresentou nenhum sintoma, e portanto a chance de iniciando o tratamento, de que ele não apresente graves sequelas, é maior.

No Brasil desde 6 de junho de 2001 existe a portaria (GM 822) do Ministério da Saúde de implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, devendo incluir as doenças em três fases: na primeira a fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, na segunda doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e na terceira fibrose cística. Existe a possibilidade de realização de outros exames com o sangue do recém-nascido coletado em papel de filtro nas triagens neonatais ampliadas. Além da fenilcetonúria, podem ser detectadas outras aminoacidopatias como a leucinoase, tirosinemias e homocistinúria, galactosemia, os defeitos do ciclo da uréia, acidúrias orgânicas dentre outros, ampliando assim a possibilidade de diagnósticos nessa faixa etária.

As Triagens Neonatais ampliadas podem ser divididas de acordo com a metodologia empregada em:

- Métodos convencionais, em que podem ser realizadas as dosagem de alguns aminoácidos por cromatografia, dosagem de galactose, pesquisa de hemoglobinopatias, deficiência de biotinidase, pesquisa de fibrose cística, além de testes para doenças endocrinológicas e infecciosas.

- Espectrometria de Massa em Tandem que inclui a dosagem de aminoácidos e perfil de acilcarnitinas, assim triando não só aminoacidopatias como defeitos do ciclo da uréia, determinadas acidúrias orgânicas e defeitos de beta-oxidação dos ácidos graxos.

•Pós-sintomático

É o tipo de diagnóstico mais comum no nosso meio e depende exclusivamente da suspeita clínica de um neonatologista, intensivista, pediatra, neurologista, enfim de um médico. Infelizmente durante a graduação pouco se aprende sobre erros inatos do metabolismo e na maioria das vezes são consideradas doenças muito raras o que desestimula os estudantes e residentes a pensarem nessa etiologia com mais frequência. Hoje se sabe que a incidência acumulativas dos cerca de 550 EIM conhecidos é de 1:2.500 recém nascidos, o que para nosso índice de natalidade significa 1.200 casos novos ao ano no Brasil ou cerca de 24 por mês só no estado de São Paulo. É importante a existência de uma rotina de coleta de exames gerais, como já descrito no *Boletim Científico fascículo 1 / abril 2006*, e a partir destes resultados será indicada a realização de exames específicos, portanto sempre parte-se de um estudo individual do paciente.

A experiência no Centro de Referência em EIM (CREIM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) nos

levou a realizar triagem urinária para EIM e sanguínea (Fluxograma 1) em todos os pacientes com suspeita de defeitos no metabolismo intermediário (grupo 2) e de energia (grupo 3), o que auxilia muito no raciocínio diagnóstico e dirige a coleta de exames específicos, em geral dispendiosos e não disponíveis no Serviço Único de Saúde (SUS) que atende a maioria da população. A presença de acidose metabólica é comum nas doenças do grupo 2 e por esta razão é fundamental que frente a um quadro de acidose metabólica sem causa estabelecida, o médico pense em EIM como está no Fluxograma 2.

Os exames específicos são: cromatografia de aminoácidos, ácidos orgânicos, glicídios, perfil de acilcarnitinas e outros. A partir destes resultados pode ser solicitada medida de atividade enzimática e estudo de biologia molecular. Porém em muitos casos com o resultado positivo dos glicídios, aminoácidos, acilcarnitinas e/ou ácidos orgânicos já se pode iniciar uma terapia específica para que o paciente tenha menor risco de novas descompensações. A conduta terapêutica de emergência pode salvar a vida do paciente, como por exemplo na galactosemia, leucinoase ou tirosinemia.

Tratamento

Emergência

Nas crises em que se suspeite de um EIM do grupo 2 deve-se colocar o paciente em jejum, e realizar hidratação, correção de distúrbios eletrolíticos e ácido-básico além da eliminação de substâncias tóxicas, como especificado no *Boletim Científico Fascículo 1/Abril 2006*.

Tratamento a longo prazo

Cada doença terá sua terapia específica, mas o comum ao grupo é que a dieta deverá diminuir a quantidade do substrato não metabolizado por aquele paciente e que pode ser tóxico a ele.

Assim a dieta restringirá a ingestão de um ou mais aminoácidos (fenilcetonúria, tirosinemia, leucinoase, homocistinúria) ou um açúcar (galactosemia, frutosemia). Estas dietas podem ser realizadas com cálculos precisos e balanceados com nutrientes naturais ou necessitar de fórmulas metabólicas especiais para melhor fornecimento de nutrientes para o crescimento e desenvolvimento do paciente.

A utilização de vitaminas em doses altas que são co-fatores de algumas reações, podem auxiliar no equilíbrio metabólico, podendo liberar a utilização de maiores quantidades de substrato ou algumas vezes até possibilitar o uso de uma dieta normal para a idade, como ocorre na homocistinúria responsiva à piridoxina, em que dose de 150mg/Kg/dia de piridoxina podem manter os níveis séricos de homocisteína dentro da normalidade sem a necessidade da dieta.

Após o cálculo específico e individual da dieta, pode também haver a necessidade de suplementação de vitaminas e sais minerais para manter as recomendações diárias mínimas para cada faixa etária.

Outras medicações podem ser utilizadas para a diminuição de substratos tóxicos como antibióticos, na acidemia propiônica e metilmalônica, utiliza-se o metronidazol, 10 dias consecutivos uma vez ao mês para diminuir a quantidade de bactérias produtoras de propionato na flora intestinal normal, e outros que ajudem a excretar os metabólitos tóxicos, como o benzoato de sódio, NTBC e a L-carnitina.

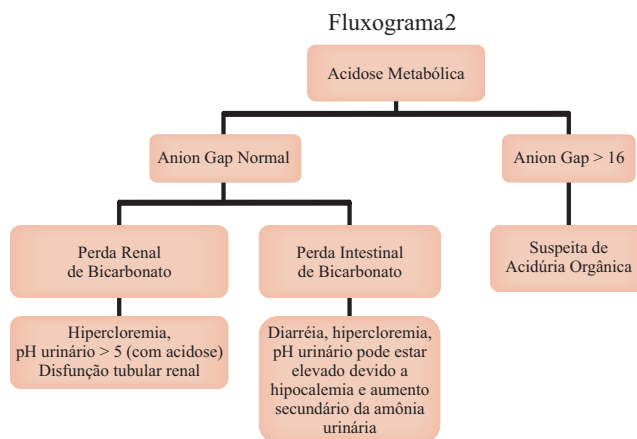
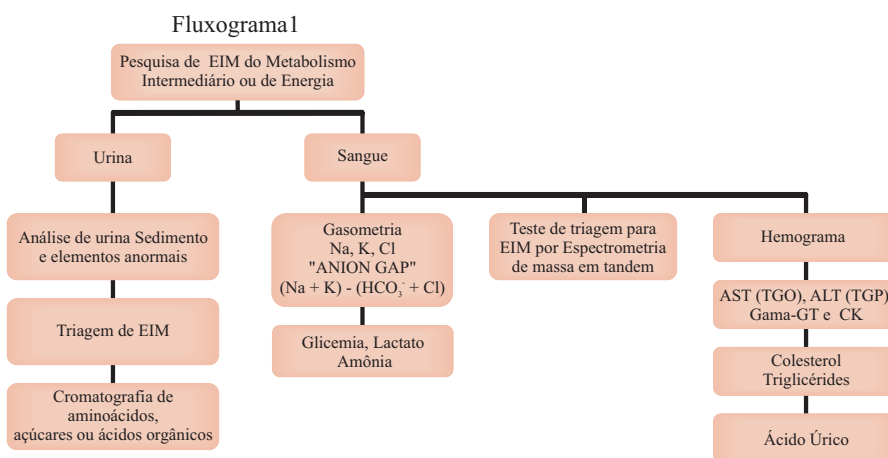
A realização de transplante hepático pode ser necessária em algumas das patologias deste grupo, uma vez que o metabolismo intermediário tem sua maior importância no fígado e após esse procedimento as quantidades de enzimas seriam maiores. A indicação do transplante hepático deve levar em conta que não haverá efeito sobre as complicações neurológicas, e por ser um procedimento de alta morbi-

mortalidade, em que o paciente terá que manter também o uso crônico de medicações.

A terapia de suporte com uma equipe multidisciplinar está sempre indicada, mesmo não existindo outras terapias a serem oferecidas, pois a melhoria de qualidade de vida é importante à família e ao próprio paciente.

Conclusão

No acompanhamento e tratamento das doenças do metabolismo intermediário como em qualquer erro inato do metabolismo, é fundamental a presença de uma equipe multiprofissional que poderá dar suporte à família e ao paciente, além da introdução segura de tratamentos específicos.



Quadro 1 - Manifestações Clínicas de Intoxicação Aguda das Doenças do Grupo 2.

Acidose metabólica	Complicações tromboembólicas	Cetose
Alcalose respiratória	Manifestações neurológicas	Icterícia
Hiperamonemia	Desidratação	Hepatomegalia
Hipoglicemia	Vômitos	Odor anormal
Hiperglicemia	Letargia, coma	Apnéia
Insuficiência hepática		

Quadro 2 - Manifestações Clínicas de Intoxicação Crônica das Doenças do Grupo 2.

Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
Distúrbio do comportamento
Retardo do crescimento
Hipotonia, hipertonia
Macrocefalia, microcefalia
Epilepsia de difícil controle
Alterações oculares

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: 230800 (Gaucher disease Type 1): last edited, November 3, 2004 - World Wide Web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
3. 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>
4. Martins, A.M. - Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J/Rev Paul Med*, 117(6): 251-65, 1999.
5. 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/June 2006.
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. Schulze, A et al Expanded Newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, outcome and implications *Pediatrics*, 2003; 111:1399-1406.
8. J Fernandes, J-M Saudubray, G. Van den Berghe Inborn Metabolic Disease: Diagnosis and Treatment. 3th edition, Springer, 2000.
9. Scriver, C.R, Beaudet, L., Sly, W.S. and Valle, D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2001.
10. Chakrapani, A., Cleary, M.A., Wraith, J.E. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 2001, 84 205-210.
11. Johannes Zschocke, Georg Hoffmann: *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Pediatrics*, 2004.
12. Applegarth D A et al – Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 105(1) e 10, 2000.
13. Zschocke J, Hoffmann G – IN: *Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatrics*, Milupa GmbH, Germany, 2004.
14. Saudubray J M, Sedel F, Walter J H – Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(2/3), pp 261-274, 2006.
15. Bosch A M – Classical galactosemia revisited. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(4), pp 516-525, 2006.

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

- 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. Zelita Guedes • Profa. Dra. Vânia D'Almeida

DLE
www.dle.com.br

DLE, o laboratório com mais de 5 anos de experiência em Espectrometria de Massas em Tandem para diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal. - *Teste do Pezinho expandido.*

Os exames oferecidos pelo DLE estão disponíveis nas melhores maternidades, laboratórios, clínicas pediátricas e unidades de terapia intensiva de todo o Brasil.

Parceria
IGEIM
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)