

# Boletim Científico



## Abordagem Clínica das Doenças Metabólicas Hereditárias

Autor convidado:  
Profa. Dra. Ana Maria Martins

### INTRODUÇÃO

**A**s Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) são causadas por erros inatos do metabolismo (EIM) e resultam da falta de atividade de uma ou mais enzimas específicas ou defeitos no transporte de proteínas.

As DMH são, na sua grande maioria, de herança autossômica recessiva, ou seja, têm um risco de recorrência de 25 % a cada gestação de pais heterozigotos. Algumas doenças são de herança ligada ao X, isto é, a mãe é portadora da mutação, sendo o risco de recorrência nestes casos de 50 % a cada gestação para o sexo masculino e de 50% das filhas serem portadoras e passarem aos seus filhos. Há ainda as chamadas doenças mitocondriais, nas quais o risco de recorrência é de praticamente 100 % de comprometimento dos filhos de ambos os sexos.

Os EIM não são doenças raras quando observamos sua incidência acumulativa, que é de 1 para 2500, porém a prevalência de cada doença é bastante variável, principalmente de acordo com a raça. No nosso meio não temos dados sobre a maioria das DMH.

São conhecidas hoje mais de quinhentas doenças humanas causadas por erros inatos do metabolismo e este número está crescendo constantemente devido às novas técnicas para identificar os diversos fenótipos bioquímicos. Entretanto, a incidência de DMH não tem acompanhado esses acréscimos, provavelmente porque o seu diagnóstico está sendo subestimado. A falha no diagnóstico das DMH decorre de uma série de fatores: (1) são consideradas individualmente raras, levando muitos médicos à pesquisa dessa etiologia somente quando as causas mais freqüentes foram afastadas; (2) as amostras de urina e sangue para investigar um erro metabólico têm momento certo, com relação à doença aguda, para serem colhidas e (3) muitas doenças metabólicas produzem somente anormalidades intermitentes. As manifestações clínicas de uma DMH que descompensa com risco de morte para o paciente, são inespecíficas e incluem recusa alimentar, vômitos, desidratação, letargia, hipotonia e convulsão. Este quadro é semelhante ao de uma septicemia, que pode também estar presente, já que os EIM predis põem a quadros infecciosos. Quando ocorre o óbito de uma criança com DMH não diagnosticada, este fato é em geral atribuído somente à sepsis, o que resulta em um erro diagnóstico. Os achados de autópsia em tais casos são freqüentemente inespecíficos, não permitindo o diagnóstico de uma DMH, quando esta hipótese não é aventada.

Uma DMH que deixa de ser diagnosticada pode implicar em óbito do paciente ou para os sobreviventes, em exames onerosos e desnecessários, internações repetidas, acompanhamentos ambulatoriais prolongados e infrutíferos para o diagnóstico e no impedimento da realização do aconselhamento genético, tão importante para o controle da recorrência dessas patologias graves e muitas vezes sem tratamento.

O mais importante para o diagnóstico de uma DMH é o julgamento clínico capaz de levar a um diagnóstico provável seguro, através da identificação do grupo ao qual a doença pertence, da história clínica e dos resultados de exames laboratoriais pertinentes ao caso, permitindo assim que se inicie o tratamento quando este ainda é possível.

## ***Classificação clínica das doenças metabólicas hereditárias***

**GRUPO 1:** distúrbio na síntese ou degradação de macromoléculas complexas. Os sintomas são permanentes, progressivos, independentes de eventos intercorrentes (infecção) e não estão relacionados a ingestão alimentar.

**A - Doenças Lisossômicas:** são também denominadas doenças de depósito, levam a progressivo acúmulo de substratos não digeridos. Os tecidos afetados são aqueles nos quais a substância é normalmente catabolizada em grandes quantidades, linfócitos circulantes, fibroblastos, fígado, baço, conjuntiva, medula óssea e mucosa intestinal. São exemplos de doenças lisossômicas: as mucopolissacaridoses, as doenças do grupo de Nieman-Pick, de Gaucher, de Fabry, Pompe, gangliosidoses, leucodistrofia metacromática entre outras.

**B - Doenças da Biogênese dos Peroxissomos:** muitas funções anabólicas estão comprometidas, incluindo a biossíntese de plasmalogeno, que é o maior componente da mielina, colesterol e ácidos biliares. Essas múltiplas e complexas anormalidades, bioquimicamente, resultam em um defeito específico de migração neuronal, levando à malformações e graves disfunções do sistema nervoso central (SNC). Em contraste com as doenças lisossômicas não existe acúmulo intracelular de polímeros não digeridos. Um marcador útil para o diagnóstico é o acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma, como na adrenoleucodistrofia ligada ao X (doença do óleo de Lorenzo).

**GRUPO 2:** erros inatos do metabolismo intermediário, que levam à intoxicação aguda (acidose metabólica, vômitos, letargia, desidratação) ou crônica (retardo do desenvolvimento neuro-psico-motor (DNPM), luxação de cristalino) por acúmulo de componentes tóxicos próximos ao bloqueio metabólico. Fazem parte deste grupo os defeitos no metabolismo dos aminoácidos (fenilcetonúria), ácidos orgânicos, ciclo da uréia e as intolerâncias aos açúcares (frutosemia, galactosemia). As características principais deste grupo são a existência de intervalos livres de sintomas e a relação com a ingestão alimentar. A expressão clínica é de início tardio e intermitente.

**GRUPO 3:** doenças com deficiência de energia, os sintomas são causados pelo menos parcialmente por deficiência na produção ou utilização de energia resultante de erros inatos do metabolismo intermediário no fígado, miocárdio, músculo ou cérebro. Este grupo inclui as glicogenoses, defeitos na gliconeogênese, acidemias lácticas congênitas, defeitos de oxidação dos ácidos graxos e doenças mitocondriais

de cadeia respiratória.

Os sintomas comuns incluem: hipoglicemia, hiperlactecemia, hipotonia generalizada grave, surdez neurossensorial, miopatia, cardiomiopatia, retardo de crescimento, insuficiência cardíaca, colapso circulatório, síndrome da morte súbita na infância, entre outras.

## ***Diagnóstico***

A classificação das DMH descrita acima tem sido extremamente útil na prática diária, por nos auxiliar a visualizar os EIM como um todo, dirigindo o raciocínio diagnóstico para os grupos de doenças, o que é perfeitamente possível com a clínica e os testes laboratoriais disponíveis no nosso meio. De acordo com as características da doença, presença de hepatomegalia, acidose metabólica, hipoglicemia ou outro sintoma, é que vamos poder determinar o grupo ao qual a doença pertence e trilhar o caminho que nos levará ao diagnóstico.

A rotina no nosso serviço é solicitar triagem urinária para erros inatos do metabolismo e triagem sanguínea, que inclui os seguintes exames: gasometria venosa, lactato sérico, sódio, potássio, cloro, glicemia de jejum, hemograma, transaminases hepáticas, colesterol total e frações, triglicérides e ácido úrico. É importante salientar que quando a hipótese de um EIM é aventada, as triagens urinária e sanguínea devem ser solicitadas juntas, porque muitas vezes a triagem urinária é negativa e o médico erroneamente pode concluir que o diagnóstico de uma DMH foi afastado.

A análise dos resultados das triagens urinária e sanguínea, determinará a necessidade de exames subsequentes para se chegar ao diagnóstico, como dosagem de ácidos orgânicos, cromatografia de aminoácidos e dosagem da atividade de enzimas específicas, principalmente nas doenças de depósito lisossômico. O uso da espectrometria de massa na triagem seletiva, ou seja, quando um paciente de qualquer idade tem suspeita de um erro inato do metabolismo intermediário (proteína ou açúcar) ou de deficiência de energia (defeito de beta oxidação de ácidos graxos), tem se mostrado muito útil no mundo todo. Os resultados da espectrometria de massa devem ser analisados por profissionais experientes que auxiliam o clínico no diagnóstico.

## ***Tratamento***

O tratamento das DMH depende do EIM, do quadro clínico do paciente e do substrato que não é metabolizado e responsável pelas manifestações clínicas.

As medidas de urgência estão descritas no *Boletim Científico, Fascículo 1 / EIM*.

Após confirmação do diagnóstico nas doenças relacionadas à proteína ou açúcar, deve ser introduzida dieta adequada para a doença específica, utilizando-se fórmulas metabólicas que garantem o aporte protéico necessário ao crescimento e desenvolvimento da criança.

Nas doenças de depósito lisossômico o tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) deve ser instituído quando houver indicação clínica. Existe TRE para as doenças de Gaucher, Fabry, Pompe e Mucopolissacaridoses Tipos I e VI (Tipo II aguarda aprovação do FDA).

Quando ainda não existe uma terapêutica específica está indicado o tratamento de suporte com orientações nutricionais que proporcionam uma dieta com aporte calórico adequado, fonoaudiológicas no que diz

respeito a consistência dos alimentos e nas formas de se alimentar o paciente que apresenta disfagia e risco de broncoaspiração, e de fisioterapia interferindo na postura inadequada.

A vivência no Ambulatório Multidisciplinar das Doenças Metabólicas Hereditárias tem nos mostrado a importância do trabalho em conjunto com as diversas áreas envolvidas na avaliação, no diagnóstico e no tratamento desse tipo de doença. O crescimento tem sido de todos os profissionais e isto só reverte em vantagem para o paciente que está sendo visto no seu todo. O nosso atendimento visa sempre melhoria na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, muitas vezes desgastadas pela procura de um diagnóstico para os graves problemas de seu filho.

Devemos suspeitar de um erro inato do metabolismo quando frente às situações descritas no Quadro I, não temos uma etiologia definida. O quadro II pode ajudar na determinação do tipo de EIM, facilitando o raciocínio diagnóstico e os pedidos subsequentes de exames para se chegar ao diagnóstico.

### Quadro I - Dados Sugestivos de Doença Metabólica Hereditária.

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| ■ História familiar positiva     | ■ Hepato e/ou esplenomegalia             |
| ■ Consangüinidade                | ■ Letargia, coma                         |
| ■ Retardo do DNPM*               | ■ Estado neurológico flutuante           |
| ■ Involução do DNPM*             | ■ Convulsões, ataxia, hipo ou hipertonia |
| ■ Hipoglicemia ou hiperglicemia  | ■ Anormalidades oculares**               |
| ■ Acidose ou alcalose metabólica | ■ Anormalidades de cabelo***             |
| ■ Discrasias sangüíneas          | ■ Odor anormal em urina ou suor          |

\* Desenvolvimento Neuro-psico-motor

\*\* catarata, retinopatia, opacidade de córnea, luxação do cristalino e movimentos oculares

\*\*\* esparsos, alteração da textura

### Quadro II - Resumo dos Dados Clínicos e Laboratoriais das Doenças Metabólicas Hereditárias.

CLÍNICA E LABORATÓRIO	A	B	C	D	E	F	G	H	I
EPISÓDICO	++	++	++	++	+	+	-	-	-
DIFICULDADE ALIMENTAR	++	+	++	+	+	+	+	-	-
ODOR ANORMAL	+	+	-	+	-	-	-	-	-
LETARGIA, COMA	+	+	+	+	+	+	-	-	-
CONVULSÕES	+	+	+	-	+	+	+	-	+
REGRESSÃO DESENVOLVIMENTO	-	+	+	-	+	-	+	++	+
HEPATOMEGALIA	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HEPATO-ESPLENOMEGALIA	-	-	-	-	-	-	-	+	+
ESPLENOMEGALIA	-	-	-	-	-	-	-	-	+
HIPOTONIA	+	+	+	+	+	+	+	-	+
CARDIOMIOPATIA	-	+	-	+	+	+	-	+	-
FÁCIES GROTESCA	-	-	-	-	-	-	-	++	-
HIPOGLICEMIA	+	+	-	+	+	+	-	-	-
ACIDOSE METABÓLICA	+	++	-	+	+	+	-	-	-
HIPERAMONEMIA	+	+	++	+	-	-	-	-	-
HIPERLACTATEMIA	-	++	-	+	++	++	-	-	-
CETOSE	+	+	+	-	-	+	-	-	-
HIPOCETOSE	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Abreviações: A - aminoacidopatias; B - Acidúrias Orgânicas; C - Defeitos do Ciclo da Uréia; D - Defeitos de Oxidação dos Ácidos Graxos; E - Doenças Mitocondriais; F - Defeitos dos Carboidratos; G - Doenças dos Peroxissomos; H - Mucopolissacaridoses; I - Neurolipidoses

++ = geralmente presente; + = pode estar presente e - = geralmente não está presente

### 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. 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.
3. Garganta CL, Smith WE Metabolic evaluation of the sick neonate. Semin Perinatol 2005 Jun 29 (3): 164-72.
4. Seashore MR , Seashore CJ Newborn screening and the pediatric practitioner . Semin Perinatol. 2005 Jun; 29(3) :182-8.
5. 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
6. 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.
7. Colletti JE, Homme JI, Woodrige DP Unsuspected neonatal Killers in emergency medicine. Emerg Med Clin North Am. 2004, nov; 22(4):828-60.
8. McCandless SE A primer on expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. Prim Care. 2004 Sep, 31 (3): 583-604 .
9. Priestch V; Lindner Zschocke J; Nyhan WL; Hoffmann, GF Emergency management of inherited metabolic diseases. J Inher Metab Dis, 25 (7): 531-46, 2002.
10. Leonard JV, Dezateux C.- Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. BMJ. 2002 Jan 5, 324 (7328): 4-5.
11. Scriver CR (Editor) , Sly WS (Editor) ; Childs B; Beaudet AL; Valle D; Kinzler KW; Vogelstein B The Metabolic and Bases of Inherited Disease, 8ª edição, 2000.
12. Saudubray, JM e Charpentier, C Clinical Phenotypes: Diagnosis/ Algorithms . In : Scriver, CR, Beaudet L, Sly, WS and Valle, D The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 200.
13. Martins, AM Inborn errors of metabolism: a clinical overview. São Paulo Med J/ Rev Paul Med, 117(6) : 251-65, 1999.
14. 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>
15. Burton, B Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. Pediatrics, Dec, 102 (6) : E 69, 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](http://www.unifesp.br/centros/creim)  
[creim@pediatria.epm.br](mailto:creim@pediatria.epm.br)  
Fones: 11-5575-5704 | (11) 7814-7433

