

Erros Inatos do Metabolismo: quando pensar e como abordar

Erasmus Barbante Casella



Hospital Israelita
Albert Einstein

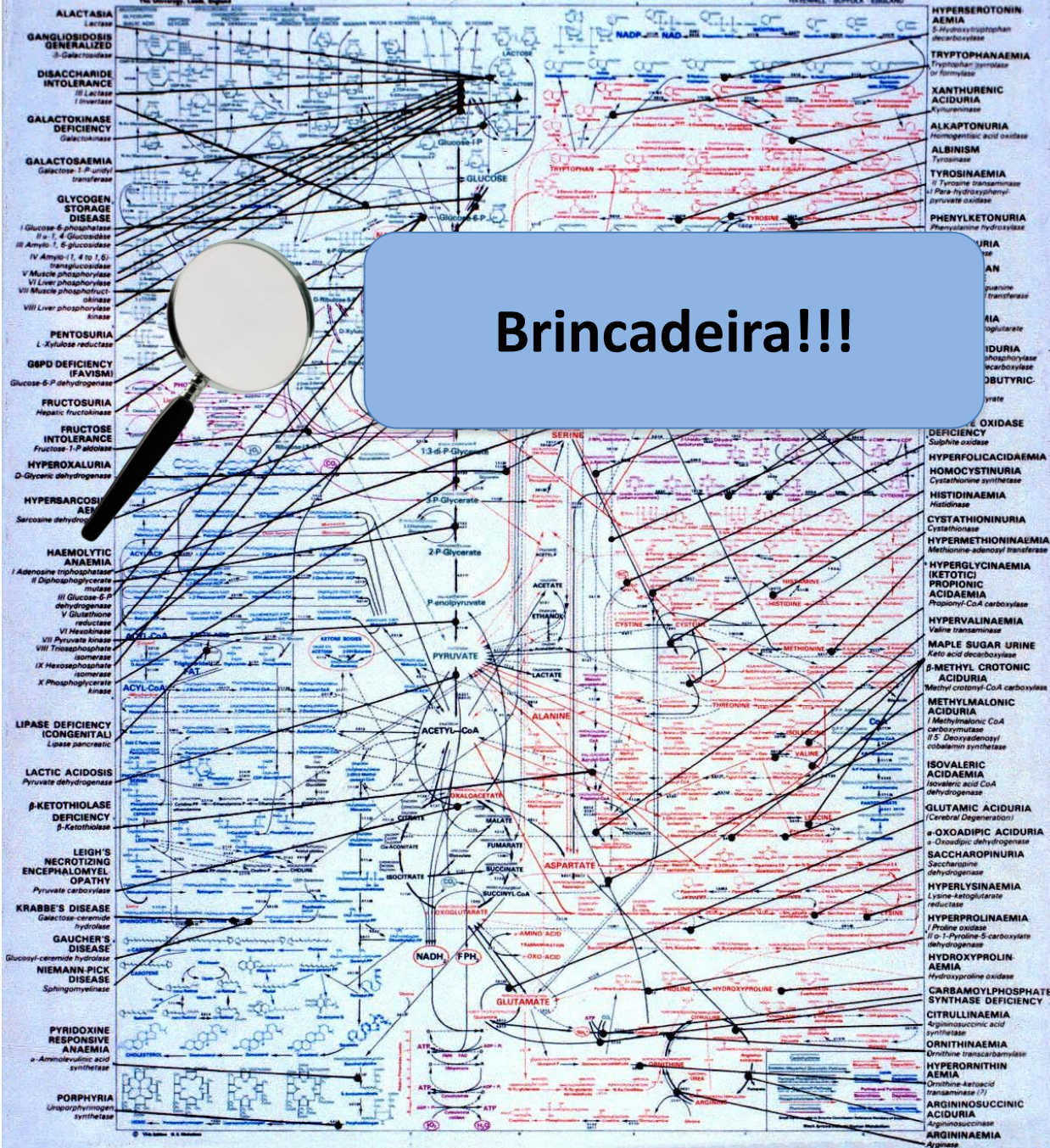


Instituto da Criança
Hospital das Clínicas - FMUSP

INBORN ERRORS OF METABOLISM

Designed by
D. S. BUCHHELDEN
Department of Microbiology
The University, Leeds, England

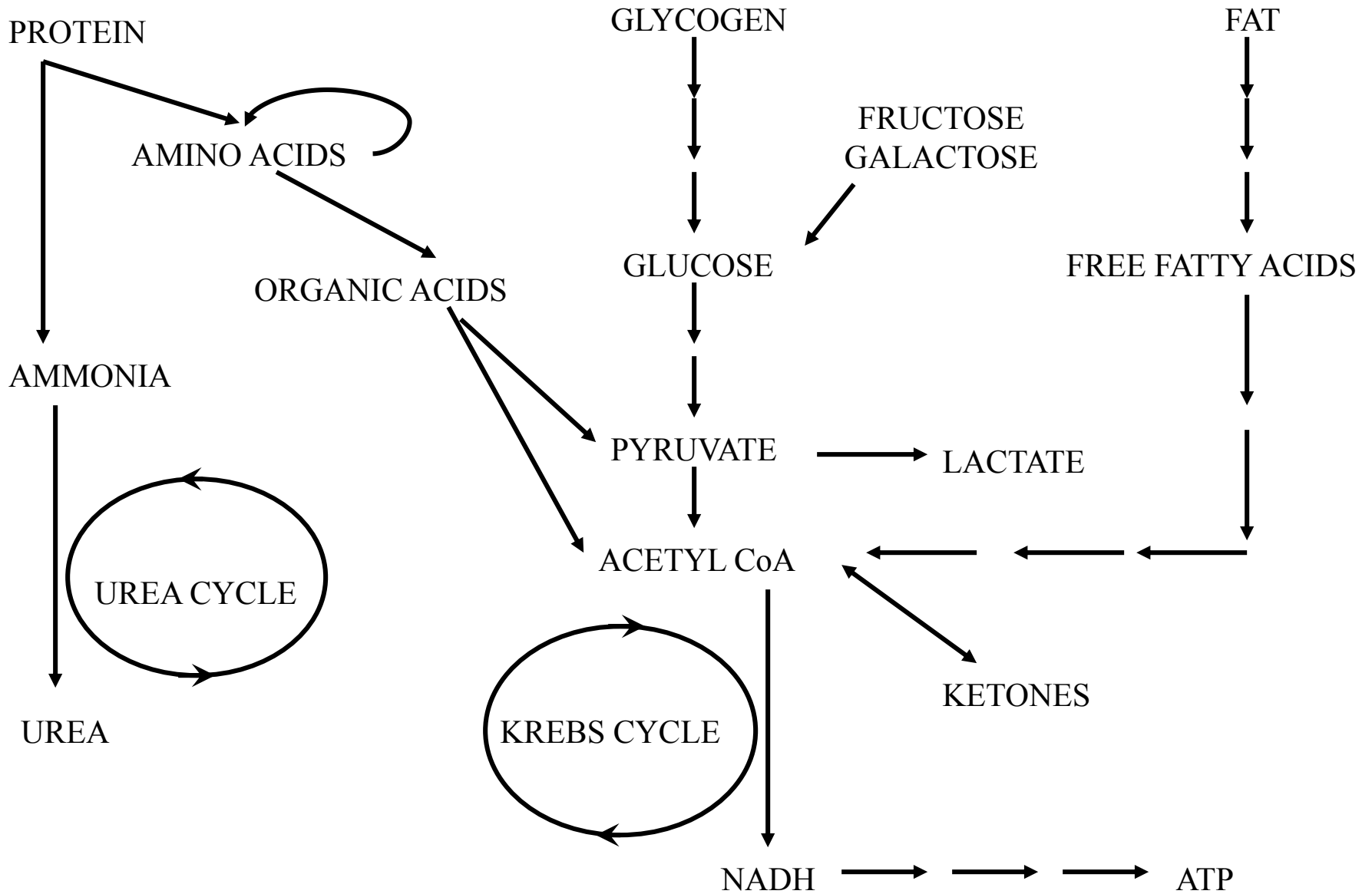
PUBLISHED BY
HOUGHTON MIFFLIN
HARVEY WELLS, LTD.
ENGLAND



Brincadeira!!!

- ALACTASIA
Lactase
- GANGLIOSIDOSIS GENERALIZED
β-Galactosidase
- DISACCHARIDE INTOLERANCE
β-Lactase
Lactase
- GALACTOKINASE DEFICIENCY
Galactokinase
- GALACTOSAEMIA
Galactose-1-P-uridylyl transferase
- GLYCOGEN STORAGE DISEASE
I Glucose-6-phosphatase
II α-1,4-Glucosidase
III Amylo-1,6-Glucosidase
IV Amylo-1,4 + 1,6-β-transglucosidase
V Muscle phosphatase
VI Liver phosphatase
VII Muscle phosphofructokinase
VIII Liver phosphofructokinase
- PENTOSURIA
L-Xylose reductase
- G6PD DEFICIENCY (FAVISM)
Glucose-6-P-dehydrogenase
- FRUCTOSURIA
Hepatic fructokinase
- FRUCTOSE INTOLERANCE
Fructose-1-P-aldolase
- HYPEROXALURIA
D-Glycic dehydrogenase
- HYPERSARCOINAE
Sarcosine dehydrogenase
- HAEMOLYTIC ANAEMIA
I Adenosine triphosphatase
II Diphosphoglycerate mutase
III Glucose-6-P-dehydrogenase
IV Glutathione reductase
V Haemokinase
VI Pyruvate kinase
VII Triosephosphatase isomerase
IX Hexosephosphatase isomerase
X Phosphoglycerate kinase
- LIPASE DEFICIENCY (CONGENITAL)
Lipase pancreatic
- LACTIC ACIDOSIS
Pyruvate dehydrogenase
- B-KETOTHIOLASE DEFICIENCY
β-Ketothiolase
- LEIGH'S NECROTIZING ENCEPHALOPATHY
Pyruvate carboxylase
- KRABBE'S DISEASE
Galactose-ceramide hydrolase
- GAUCHER'S DISEASE
Glucosyl-ceramide hydrolase
- NIEMANN-PICK DISEASE
Sphingomyelinase
- PYRIDOXINE RESPONSIVE ANAEMIA
α-Aminolevulinic acid synthetase
- PORPHYRIA
Uroporphyrinogen synthetase

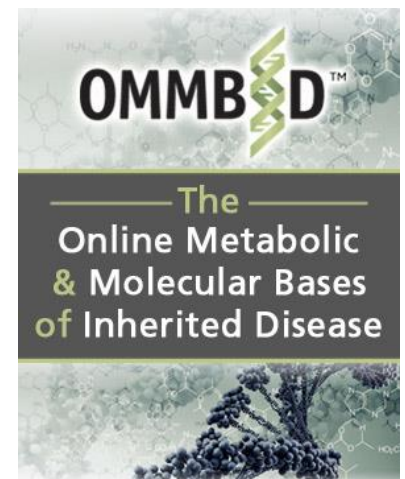
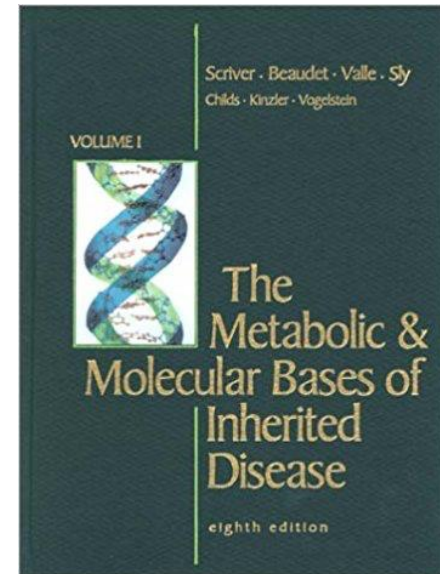
- HYPERBETONIN AEMIA
β-Hydroxytryptophan decarboxylase
- TRYPTOPHANAEMIA
Tryptophan pyrrolase or formylase
- XANTHURENIC ACIDURIA
Xanthurenilase
- ALKAPTONURIA
Homogentisinic acid oxidase
- ALBINISM
Tyrosinase
- TYROSINAEMIA
I Tyrosine transaminase
II Para-hydroxyphenylpyruvate oxidase
- PHENYLKETONURIA
Phenylalanine hydroxylase
- URIC AEMIA
Guanine transferase
- XANTHINURIA
Xanthine oxidase
- HYPERFOLICACIDAEMIA
Sulphite oxidase
- HOMOCYSTINURIA
Cystathionine synthetase
- HISTIDINAEMIA
Histidinase
- CYSTATHIONINURIA
Cystathionase
- HYPERMETHIONINAEMIA
Methionine-adenosyl transferase
- HYPERGLYCINAEMIA (KETOTIC)
PROPIONIC ACIDAEMIA
Propionyl-CoA carboxylase
- HYPERVALINAEMIA
Valine transaminase
- MAPLE SUGAR URINE
Keto acid decarboxylase
- B-METHYL CROTONIC ACIDURIA
Methyl crotonyl-CoA carboxylase
- METHYLMALONIC ACIDURIA
I Methylmalonic CoA carboxylase
II 5-Deoxyadenosyl cobalamin synthetase
- ISOVALERIC ACIDAEMIA
Isovaleric acid CoA dehydrogenase
- GLUTAMIC ACIDURIA (Cerebral Degeneration)
α-Oxoadipic ACIDURIA
α-Oxoadipic dehydrogenase
- SACCHAROPINURIA
Saccharopine dehydrogenase
- HYPERLYSINAEMIA
Lysine-α-ketoglutarate reductase
- HYPERPROLINAEMIA
Prolinase
I α-1-Pyridine-5-carboxylate dehydrogenase
- HYDROXYPROLIN AEMIA
Hydroxyproline oxidase
- CARBAMOYLPHOSPHATE SYNTHASE DEFICIENCY
- CITRULLINAEMIA
Argininosuccinic acid synthetase
- ORNITHINAEMIA
Ornithine transcarbamylase
- HYPERORNITHIN AEMIA
Ornithine-α-ketacid transaminase (?)
- ARGININOSUCCINIC ACIDURIA
Argininosuccinase
- ARGININAEMIA
Arginase



An integrated view of the metabolic pathways

Erros inatos do Metabolismo

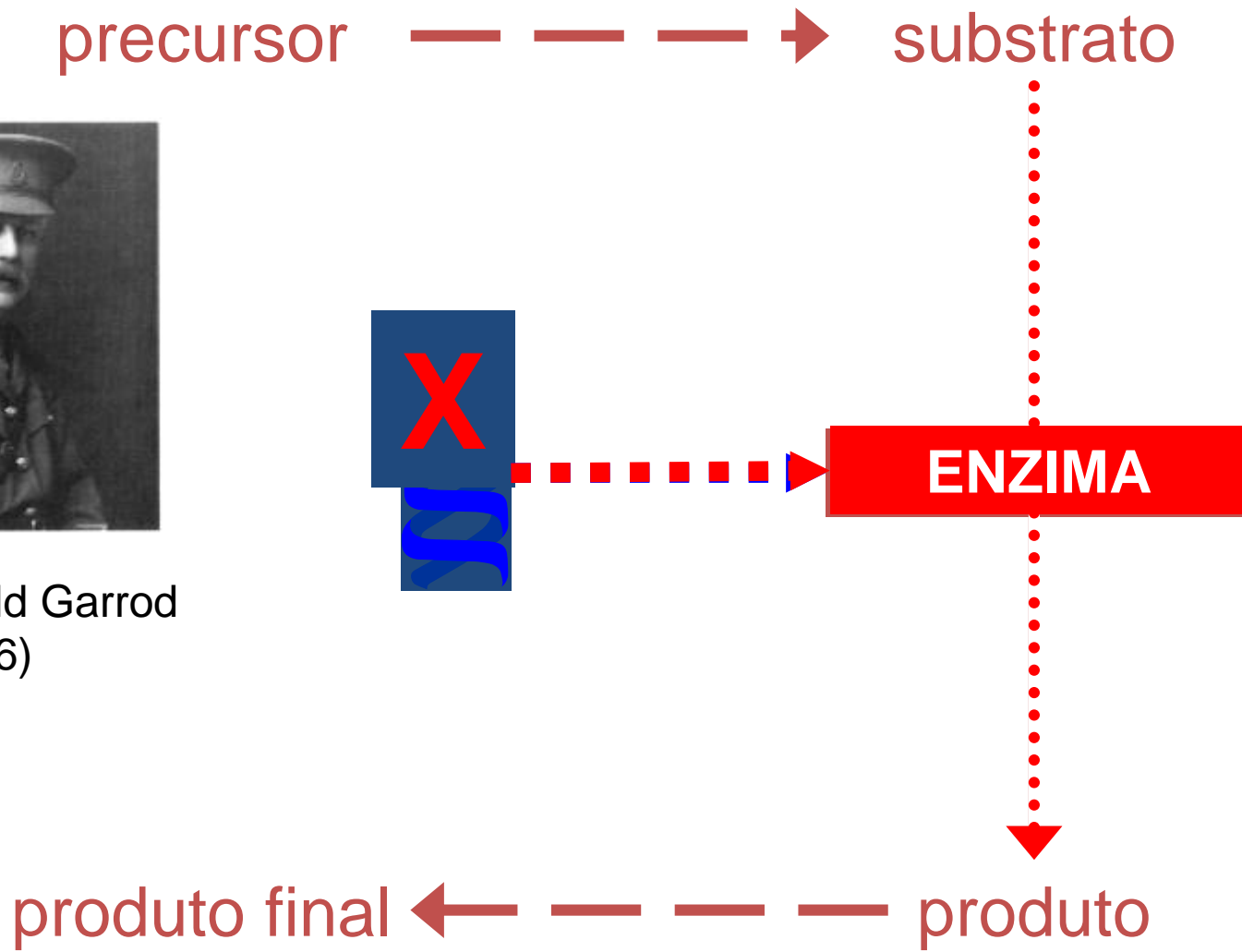
- **Individualmente: doenças raras**
 - no total: “relativamente” comuns
 - ?1 em 800
- **Casos se apresentam ao:**
 - **Pediatra geral**
 - **Neonatologista**
 - **PS e UTI**
 - **Diferentes especialidades pediátricas**



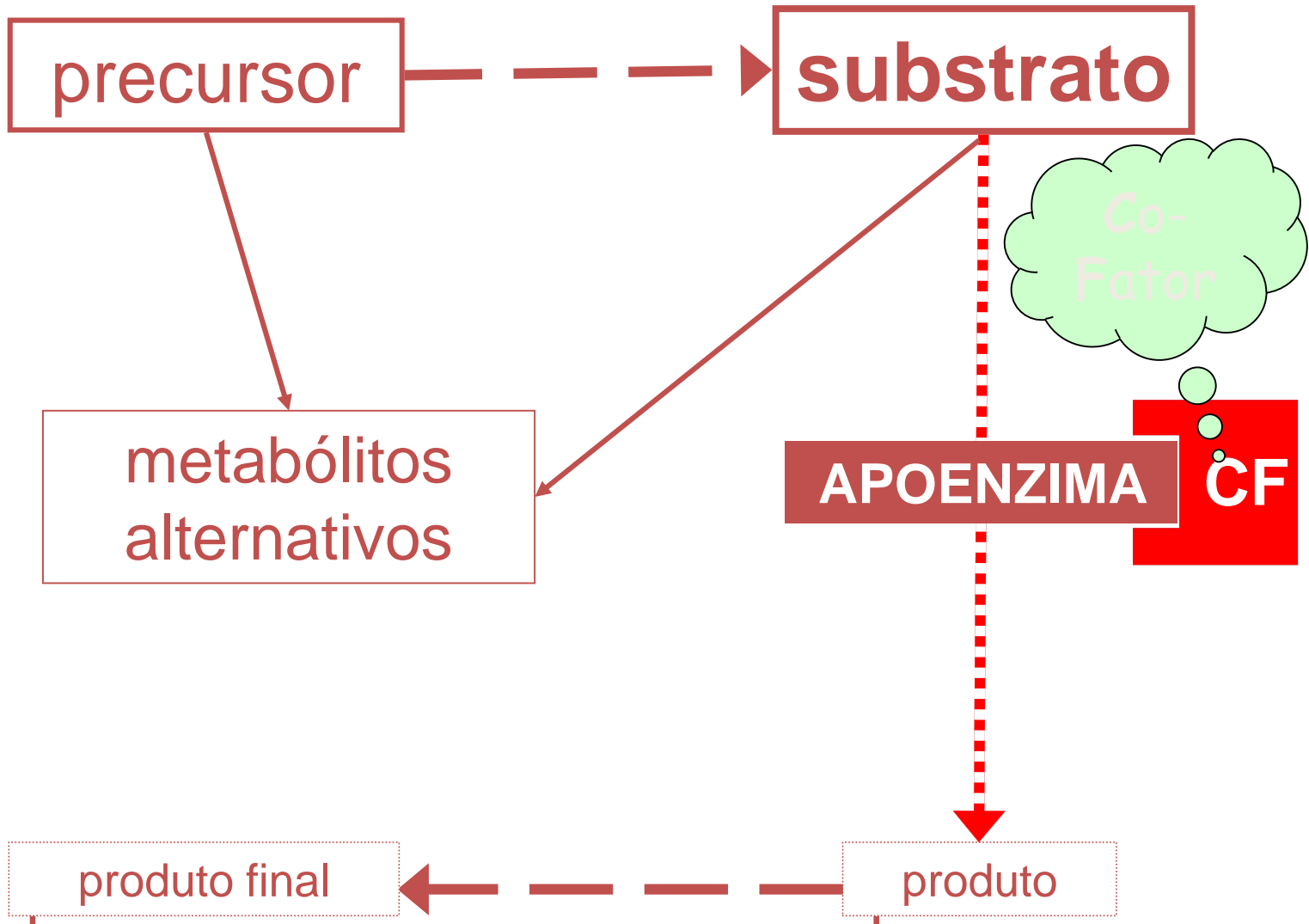
Erros Inatos – Princípios Gerais



Sir Archibald Garrod
(1857-1936)



Erros Inatos – Princípios Gerais



Pistas Diagnósticas

Será que é um erro do metabolismo?

hiperamoniemia

- If You Don't Think You Won't Look
- If You Don't Look You Won't Find
- If You Don't Find You Can't Treat

Erros inatos do Metabolismo

Quando suspeitar?

História

Início com alterações na dieta
Infecções
Jejum prolongado
Crises epilépticas
Atraso de desenvolvimento
Vômitos recorrentes
Odor urinário diferente
Atraso ou morte súbita em irmãos
HELLP síndrome

Clínica

Deficit intelectual
Coarse facies/dismorfias
Hepatopatia
Cardiomiopatia
Organomegalia
Acidose inexplicada
Opacidade córnea, catarata
Depressão consciência
Não come
Hiperamoníemia
Hipoglicemia
Pancitopenia

Como os EIM se apresentam??

“Cuidado com os diagnósticos de SEPSE!!!”

“Os sintomas nem sempre precisam de um intervalo livre”

Problemas:

- **Ausência de familiaridade com Testes Bioquímicos**
- **Erros nas coletas**
- **Armazenamento errado do material**

“É inadimissível, diante de um lactente grave esperar até serem descartadas outras causas mais comuns de doenças ou sepse para iniciar uma avaliação diagnóstica para erros inatos do metabolismo”

- No contexto clínico apropriado, considerar a possibilidade de EIM em paralelo com outros distúrbios mais comuns.
- Atenção para sintomas que persistem e permanecem inexplicados após um tratamento inicial.... Pode ser um EIM.
- Lembrar que um EIM pode ocorrer em qq idade.
- A maioria dos EIM são de herança autossômica recessiva e geralmente não tem história familiar.

Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

- **Intoxicação**
- **Redução na tolerância ao jejum**
- **Distúrbio na produção energética**
- **Distúrbio na neurotransmissão**
- **Sem terapêutica emergencial disponível**

Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

■ **Intoxicação**

- **Ciclo da Uréia**
- **Organoacidopatias**
- **Aminoacidopatias**
- **Oxidação dos Ácidos Graxos (LCHAD)**
- **Galactosemia**
- **Intolerância Hereditária à frutose**

- Redução na tolerância ao jejum
- Distúrbio na produção energética
- Distúrbio na neurotransmissão
- Sem terapêutica emergencial disponível

Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

Intoxicação – Quadro Clínico



➤ Glutaric acidemia (type II): Sweaty feet
➤ Isovaleric acidemia: Sweaty feet

- Intervalo de sintomas
- Deterioração inesperada
- Diminuição de sucção
- Encefalopatia
 - Apnéia, soluços
 - Bradicardia, hipotermia
 - Hipertonia/Opistótono
 - Tremores
 - Crises epiléticas
 - Depressão de consciência
- Odores



➤ Maple syrup urine disease: Maple syrup odour of urine



➤ Multiple carboxylase deficiency: Tomcat urine

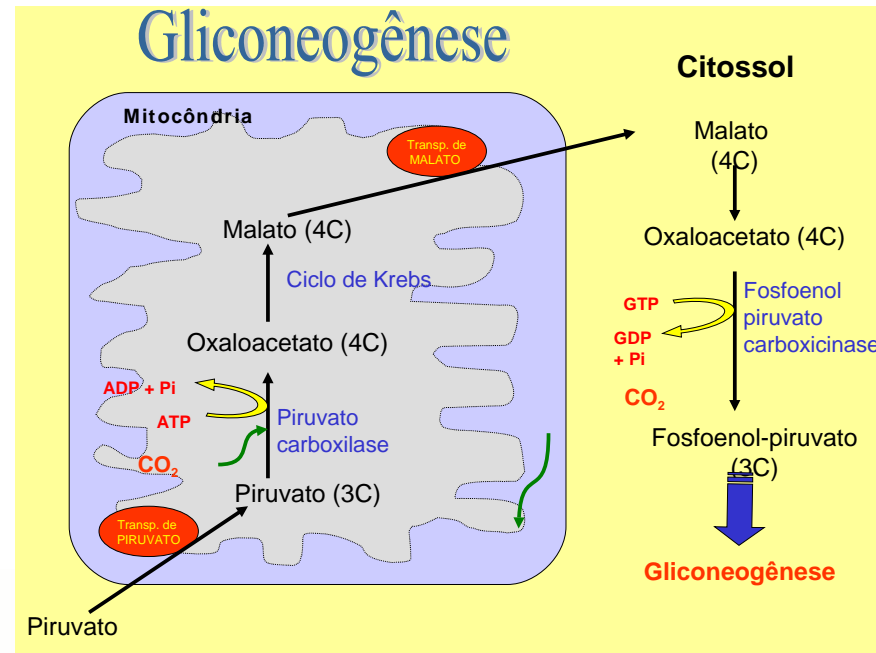
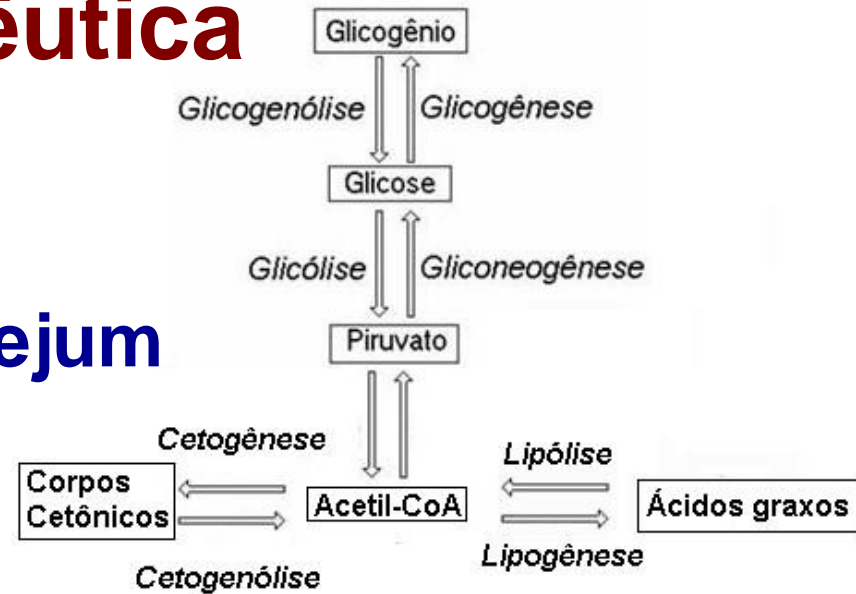


Hypermethioninemia: Boiled cabbage urine odor

Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

- Intoxicação
- Redução na tolerância ao jejum**
 - Glicogenoses
 - Gliconeogênese
 - Hiperinsulinismo
 - Cetogênese
- Distúrbio na produção energética
- Distúrbio na neurotransmissão
- Sem terapêutica emergencial disponível



Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

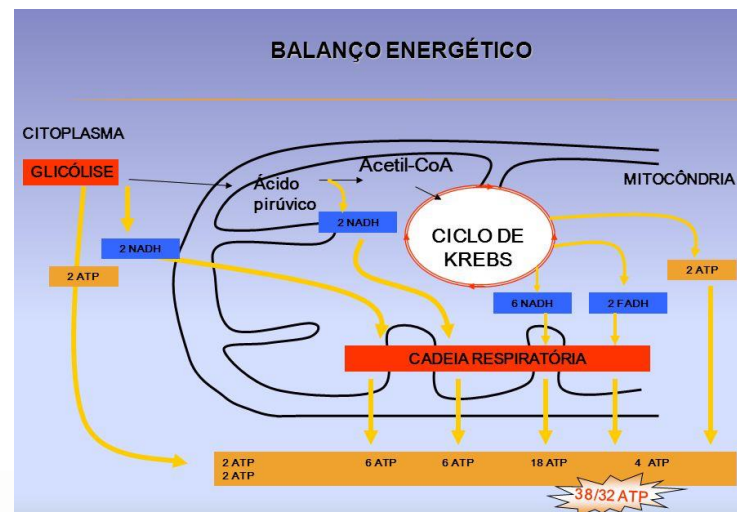
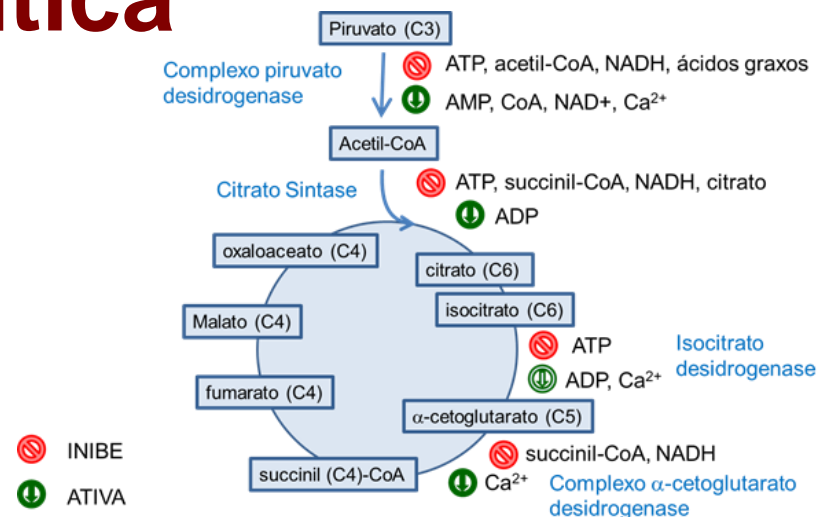
- Intoxicação
- Redução na tolerância ao jejum

▪ Distúrbio na produção energética

➤ Piruvato desidrogenase

➤ Cadeia Respiratória

- Distúrbio na neurotransmissão
- Sem terapêutica emergencial disponível



Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

- Intoxicação
- Redução na tolerância ao jejum
- Distúrbio na produção energética
- **Distúrbio na neurotransmissão**
 - **Piridoxina**
 - **Acido folínico**
- Sem terapêutica emergencial disponível

Erros inatos do Metabolismo

Classificação Terapêutica

- Intoxicação
- Redução na tolerância ao jejum
- Distúrbio na produção energética
- Distúrbio na neurotransmissão
- **Sem terapêutica emergencial disponível**
 - Hiperglicinemia não cetótica
 - Sulfito oxidase/Molibdênio
 - Peroxissomais

Erros inatos do Metabolismo

Formas Clínicas

- **Deterioração neurológica sem acidose**
 - **Leucínose (acidose na evolução) (Intox.)**
 - **Dist. do ciclo da Uréia (Intox.)**
 - **Hiperglicinemia não cetótica***
 - **Dependência da B-6 ***
 - **Def. do ácido folínico ***
 - **Def. da sulfito oxidase ***
 - **Def. do molibdênio ***
 - **Peroxisomopatias (Zellweger)**

Erros inatos do Metabolismo

Formas Clínicas

Deterioração neurológica com acidose

Organoacidopatias (Intoxicação)

propiónica

metilmalônica

isovalérica

Def. da 3-OH-3 metil-glutaril-CoA liase

Acidemia láctica (**Energia**)

Pir. Carboxilase, PDH, cadeia

Respiratória

Dist. da β -oxidação e cetogênese (**Hipoglicemia**)

MCAD, LCAD, LCHAD

Def. da 3-OH-3 metil-glutaril-CoA liase

Erros inatos do Metabolismo

Formas Clínicas

➤ Síndrome hepática

➤ Icterícia

- Galactosemia
- Def. da α -1-antitripsina

➤ Disfunção hepática grave

- Tirosinemia hepato-renal
- Dist. da β -oxidação

➤ Hipoglicemia

- Glicogenose
- Def. da frutose-1-6 difosfatase

Erros inatos do Metabolismo

Formas Clínicas

➤ Hidropsia

➤ Alterações hematológicas

- Def. da G6PD
- Def. da piruvato quinase

➤ Doenças lisossomiais

- Ganglisidose GM1
- Gaucher
- Niemann-Pick
- Sialidose
- Galactosialidose
- Morquio
- Sly



Como você pode reconhecer uma doença metabólica ??

- **Testes laboratoriais simples,**

▪ **MAS QUE DEVEM SER COLETADOS RAPIDAMENTE.**

- **Glicemia, eletrólitos, gaso, cetonúria, substâncias reductoras na urina.**
- **Lactato, Amônia, Bilirrubinas, TGP, Piruvato**
- **Aminoácidos, Ácidos Orgânicos,**



Laboratório

■ Urina

- Odor
- Cetonúria
- Substâncias redutoras
- pH urinário (**se > 5 e acidose → causa renal**)
- Dinitrofenilhidrazina (DNPH) (alfa-cetoácidos)
- Clinitest: galactose e glicose (não para frutose)
- Clinistix (glicose oxidase): específico para glicose

■ Sangue

- Lactato (piruvato)
- Amônia
- Glicemia
- **Anion gap**

■ Outros

Cromat aa. Plasmáticos
Ácidos orgânicos urinários
Ác. Orótico urinário

Ânion Gap

- = (Na+K) - (Cl+HCO₃)
- 8 to 16 mmol/L quando não inclui o [K+]
- 10 to 20 mmol/L quando inclui o [K+].
- Acidose metabólica: pH < 7.30; P_{CO₂} < 30; HCO₃⁻ < 15
- **Acidose** metabólica com **ânion gap > 16** é um dos achados laboratoriais mais específicos para o diagnóstico de um EIM
- **Acidose** metabólica com **ânion gap normal** sugere perda de HCO₃⁻ pelo trato gi ou rins ou ainda administração excessiva de soluções ricas em Cl⁻

Acidose Metabólica
 $\text{pH} < 7.30$; $\text{P}_{\text{CO}_2} < 30$; $\text{HCO}_3^- < 15$

Ânion gap > 16

Não

Perda renal ou intestinal de HCO_3^-

Sim

Acidemia láctica "pura"

Não

Sim



cetose

Sim

Não

Def. da HGM CoA liase
Def. cetogênese

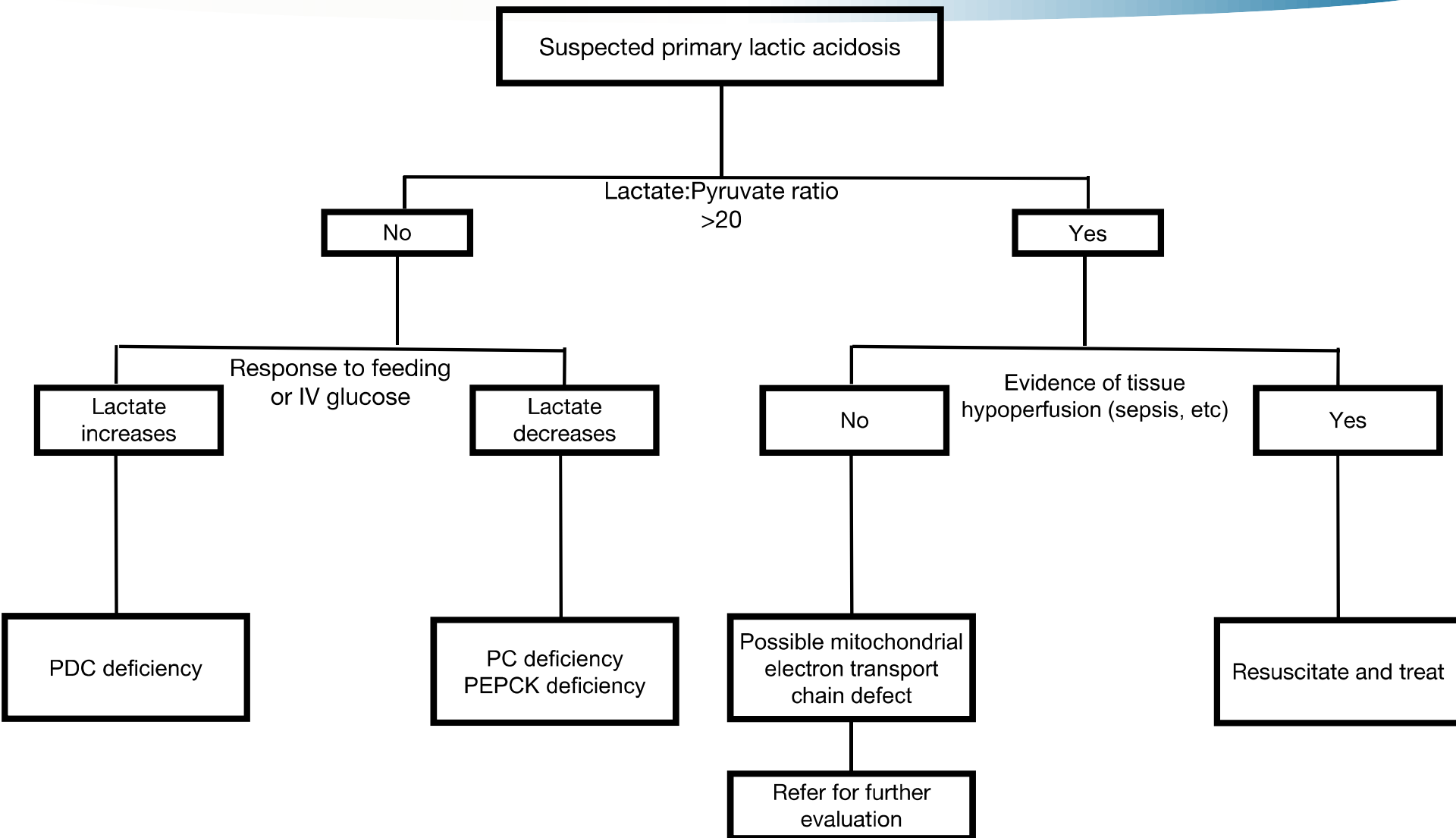
Amônia ↑

Não

Sim

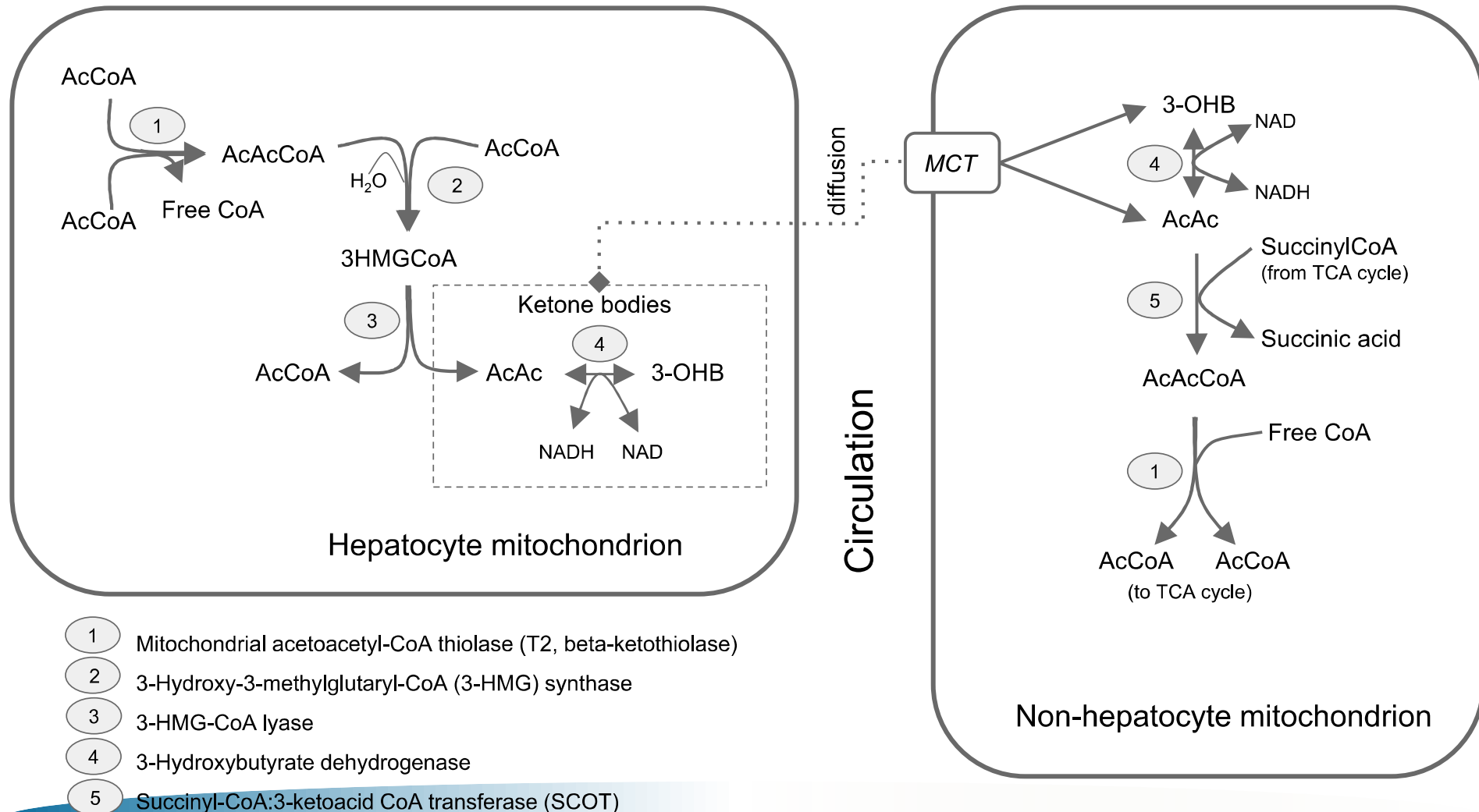
Leucinose
3- metilcrotonil Isovalérica
Def. múlti.carboxilases

Ac. metilmalônica
Ac. propiônica



Hipoglicemia na presença de acidose é muito sugestiva de EIM

Ausência de cetonas com jejum ou hipoglicemia sugere dist. da beta oxidação ou da cetogênese



Elevação da amônia

- **>200 $\mu\text{mol/l}$ - Neonatos prematuros**
- **>100 $\mu\text{mol/l}$ - Neonatos de termo**
- **>40 $\mu\text{mol/l}$ - Lactentes**
- **Prognóstico associado com a duração e nível do \uparrow amonia**
- **<500 = 94% sobrevivência**
- **>1000 = 34% sobrevivência**

HIPERAMONIEMIA

Diagnóstico Diferencial

Erros Inatos

- Ciclo da Uréia
- Acidemias Orgânicas
- Dist. da oxidação dos ácidos graxos
- Intolerância prot. lisinúrica
- Síndrome HHH

Alterações adquiridas

- Hepatopatia
- Envenenamento
- Valproato
- Asparaginase
- Infecção urinária

Coletas

- **Antes de iniciar o tratamento ou de iniciar ou suspender alimentação**
- **Amônia e Lactato: transporte em gelo e analisado imediatamente**
- **Lactato preferencialmente após 2 h de jejum e em seringa pré-heparinizado**
- **Amônia deve ser coletada após 2 h de jejum em EDTA. Evitar contato com ar**

Investigações segunda fase

Devem ser realizados de modo objetivo e baseado nos exames iniciais e quadro clínico

● **Cromatografia gasosa – espectrometria de massa (GCMS), urina para diagnóstico de acidemia orgânica**

● **Aminoácidos plasmáticos e perfil de acilcarnitinas – Espectrometria de massa em Tandem: acidemias orgânicas, ciclo da uréia, aminoacidopatias e dist. da oxidação dos ácidos graxos**

● **Cromatografia líquida de alta performance (HPLC): análise quantitativa de aminoácidos no plasma...; para diagnóstico de acidemias orgânicas e aminoacidopatias**

Investigações segunda fase

- **Relação lactato/piruvato – quando tiver aumento do lactato**
- **Ácido orótico urinário – se ocorrer hiperamoniemia (ciclo U)**
- **Cromatografia líquida de alta performance (HPLC): análise quantitativa de aminoácidos no plasma...; para diagnóstico de acidemias orgânicas e aminoacidopatias**
- **Avaliações enzimáticas:**
 - **Biotidinase**
 - **GALT (galactose 1 fosfato uridil transferase)**

Outras investigações

- **Ácidos graxos de cadeia muito longa**
- **LCR: aminoácidos: glicina elevada na hiperglicinemia não cetótica**
- **Sequenciamento do exoma**
- **Sequenciamento do genoma**

Atenção....

Em situação de emergência....

- **Urina: 5-10ml –20°C**
- **Gotas de sangue em papel de filtro**
- **Sangue total (EDTA): 2-3 ml**
- **Plasma (heparinizado): 3-5 ml**
- **Amostra de pele (cultura de fibroblastos)**
- **LCR: –20°C**

Uma história (não muito feliz)

Introdução ...

- **Menino**
- **Gestação**
 - 31 anos,
 - Sem intercorrências
- **Parto normal**
 - Sem fator de risco para sepse
 - *meconium*, circular de cordão

O que ocorreu ...

- **Ressuscitação**

- **Apgar 8, 9**

- **Peso 2535 g, Estatura: 49.5 cm, PC: 32.5 cm**

- **Ativo, alerta, alimentação no seio ok**

- **História familiar**

- **sem consanguinidades**

- **2 irmãos, saudáveis de 8 e 9 anos**

- **Sem história familiar de óbito neonatal ou EIM**

O que ocorreu ...

- **39 horas** : início súbito de insuficiência respiratória
 - FR 80/min, retrações, gemente
 - FC 80-100/min,
 - LCR, glicose, eletrólitos, hemograma: normais

- **40 horas** : letargia, taquipnéia
 - Gasometria normal
 - Hemocultura, ampi/genta
 - Assistência respiratória artificial

O que ocorreu ...

- **45 horas : UTI**
 - alerta, respiração tranquila, FR 31/min
 - exame neurológico normal

- **50 horas : crises clônicas multifocais**
 - Fontanela levemente tensa
 - pupilas isocóricas e fotorreagentes
 - Sem movimentos espontâneos, hipertonia
 - Sem resposta à estímulos nociceptivos

Muito grave ...

- **53 horas :**
 - **pupilas fixas and dilatadas, sem RFM**
 - **Ausência de respiração espontânea**
 - **Hipotonia, ausência de reflexos de sucção e nauseoso**

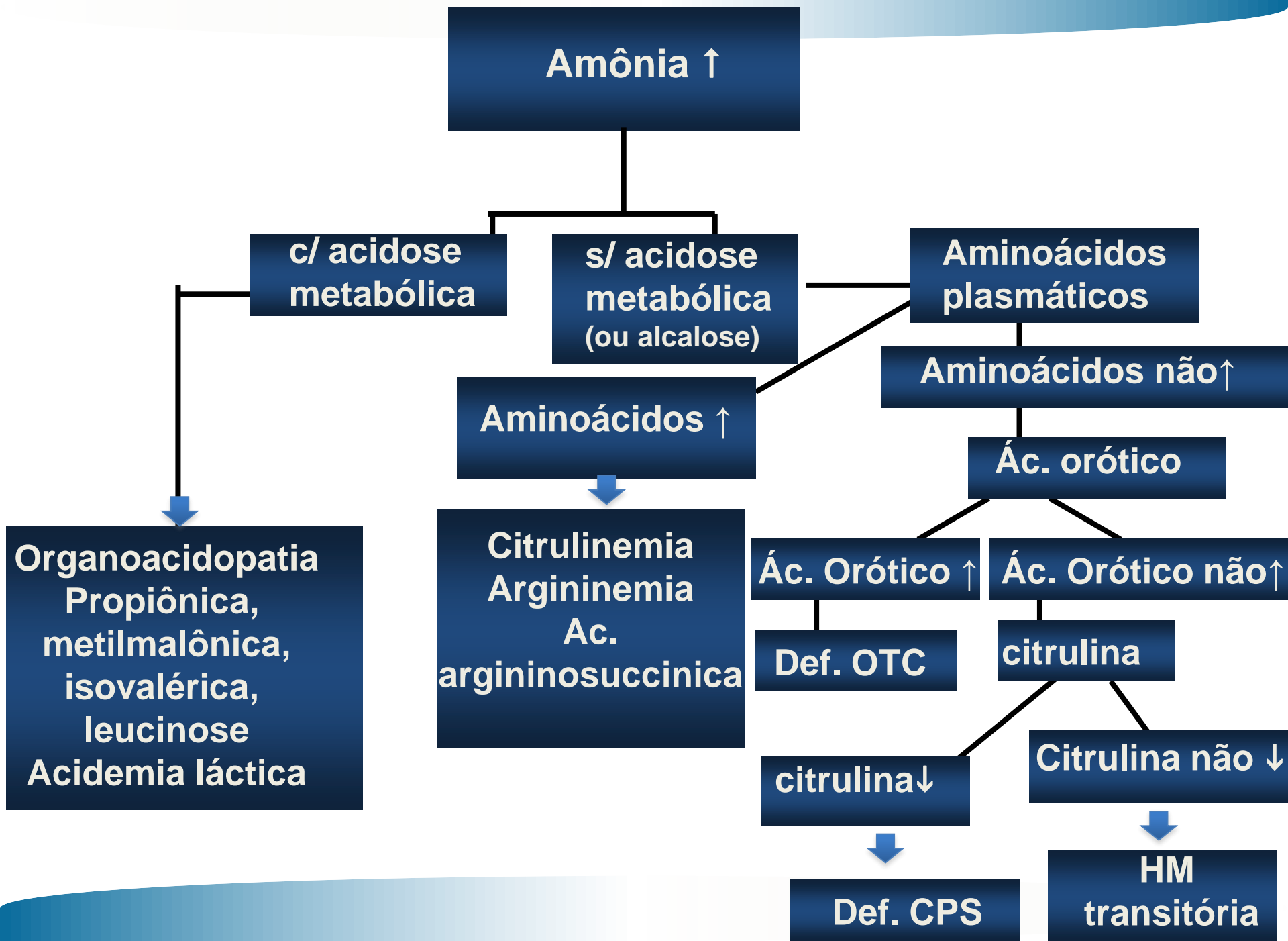
Você tem 1 ml de sangue. O que você faz??

E agora ???

➤ **Você mediu a amônia:**

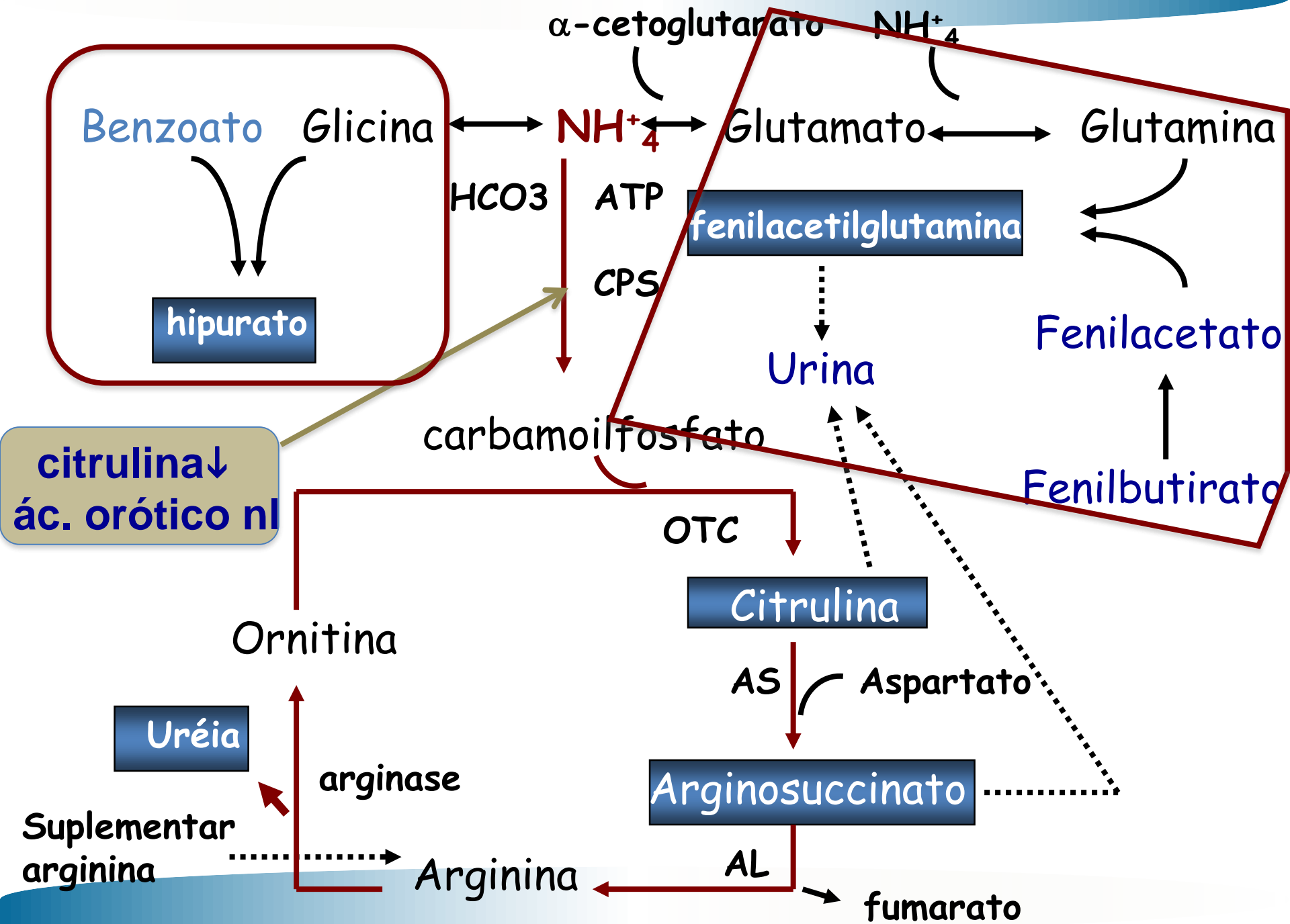
1566 mM !!! (normal < 30)

- **O que você pensa ??**
- **Você tem 3 mL de sangue, e 2 mL de urina
Que exame você vai pedir ??**
- **Como você começa a tratar este paciente ??**
- **Quem chamar ??**



Esclarecimento diagnóstico e terapêutica ...

- **O consultor recomenda infusão de glicose lipídica, e ainda benzoato de sódio e fenilacetato.**
- **O nefrologista inicia uma diálise peritoneal.**
- **Imediatamente é iniciada a pesquisa quantitativa de aminoácidos em plasma e ácidos orgânicos na urina.**



Esclarecimento diagnóstico e terapêutica

- **A amônia diminuiu gradualmente em 24h**
- **Foi efetuado o diagnóstico de deficiência da carbamoil fosfato sintetase**
- **O paciente melhorou muito nos dias seguintes e foi extubado.**
- **Foi iniciada dieta hipoproteica e mantida as medicações.**
- **O seguimento ambulatorial....**

Como evoluiu...

- **Infelizmente o cérebro deste paciente sofreu uma agressão grave e a criança evoluiu com microcefalia e atraso global do DNPM, apesar de um controle adequado da amônia sérica.**

Para pensar ...

- **Um paciente que apresenta alterações comuns, mas que teve uma etiologia incomum.**
- **A contínua necessidade de melhorar ou expandir os seus diagnósticos diferenciais.**
- **O diagnóstico foi sugerido por uma avaliação relativamente simples.**
- **O diagnóstico final foi efetuado por exames mais sofisticados....**

Eventos agudos com risco ...

Letargia, irritabilidade, coma
(sem explicação)

Gasos, eletrólitos, glicemia
Lactato, amônia, cetonúria

Acidose metabólica
Anion gap ↑

Amônia ↑

Hipoglicemia

Organoacidopatia
Propiônica, metilmalônica,
isovalérica, leucinose
Acidemia láctica

com
acidose
metabólica

sem
acidose
metabólica
(ou alcalose)

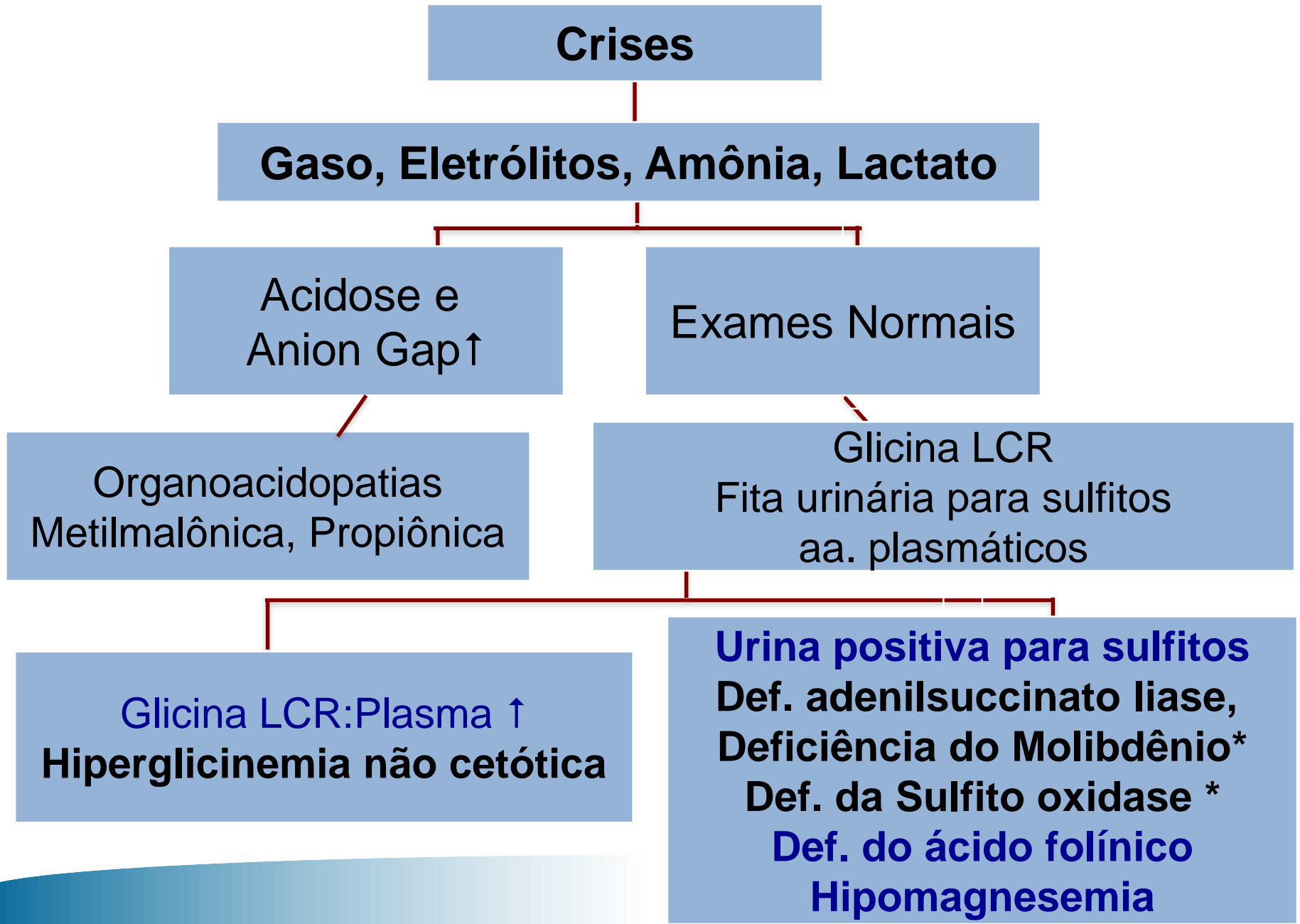
cetótica

não cetótica

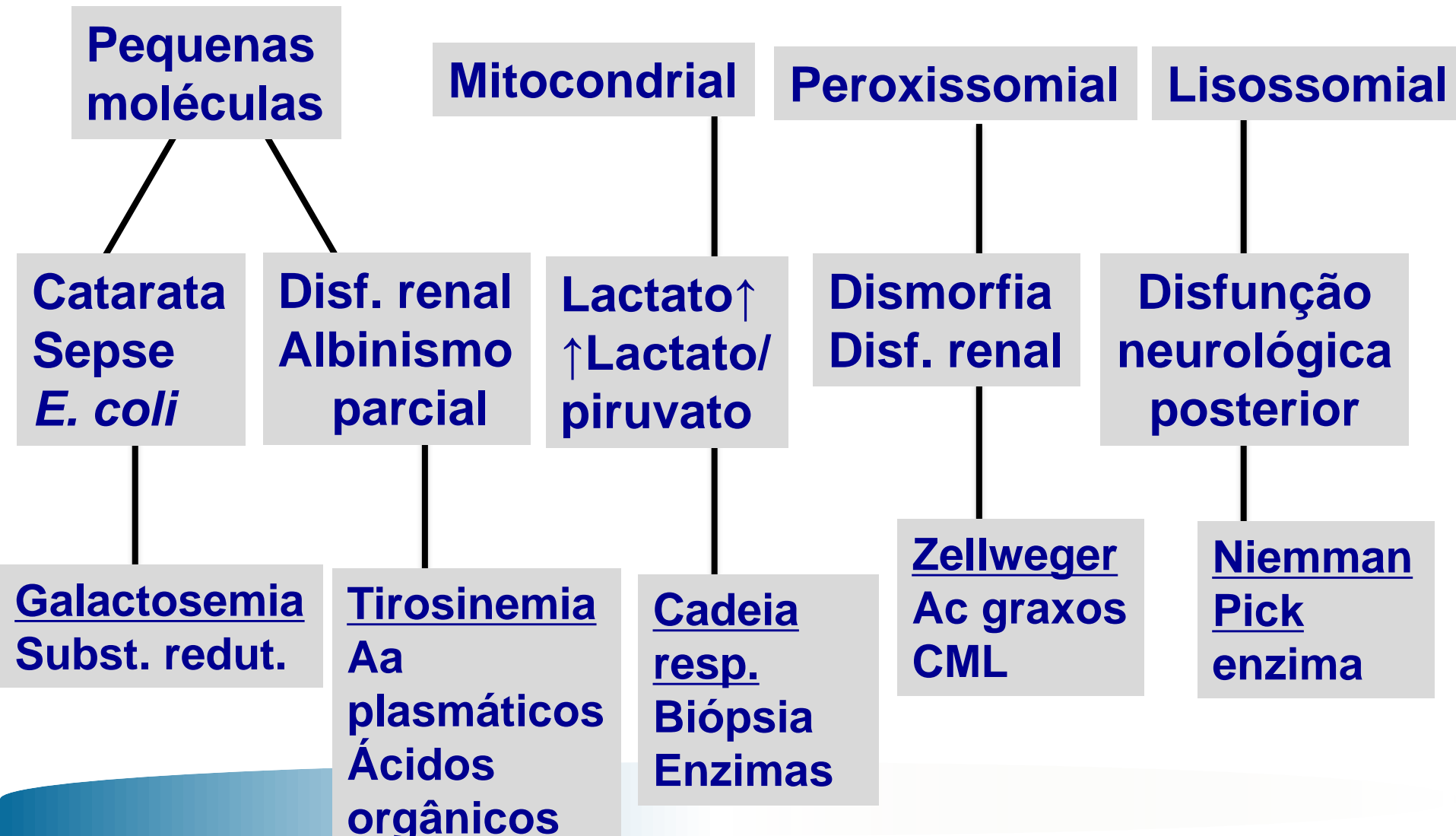
β -oxidação
Cetogênese

Ciclo da uréia

Crises epilépticas



Disfunção Hepática /Icterícia



Hipoglicemia

Subst. redutoras na urina

Positivo

galactosemia
tirosinemia
intoler. frutose

Negativo

cetonúria

aa plasmáticos
ác. orgânicos
amônia →

cetonúria ↓

cetonúria ↑

glicogenose
frutose
1-6 dif

↑ acil-
carnitinas

↓ acil-
carnitinas

presente

lactato ↑

hepatomegalia

lactato
nl

def. da β
ketotilase

β -
oxidação

hiper-
insulinismo

ausente

Cortisol, GH
T4... →

Hipoglicemia

Subst. redutoras na urina

Positivo

galactosemia
tirosinemia
intoler. frutose

Negativo

cetonúria

aa plasmáticos
ác. orgânicos
amônia →

cetonúria ↓

cetonúria ↑

glicogenose
frutose
1-6 dif

presente

lactato ↑

def. da β
ketotilase

↑ acil-
carnitinas

↓ acil-
carnitinas

hepatomegalia

lactato
nl

ausente

Cortisol, GH
T4... →

β -
oxidação

hiper-
insulinismo

Lactato elevado

Com cetose

Glicemia nl

**Ac. Láctica Cong.
Cadeia Resp.
Ac. Orgânica**

Glicemia ↓

**Cadeia Resp.
Frutosemia
Glicogenose I,II,III**

Sem cetose

Glicemia nl

Ac. Láctica Cong.

Glicemia ↓

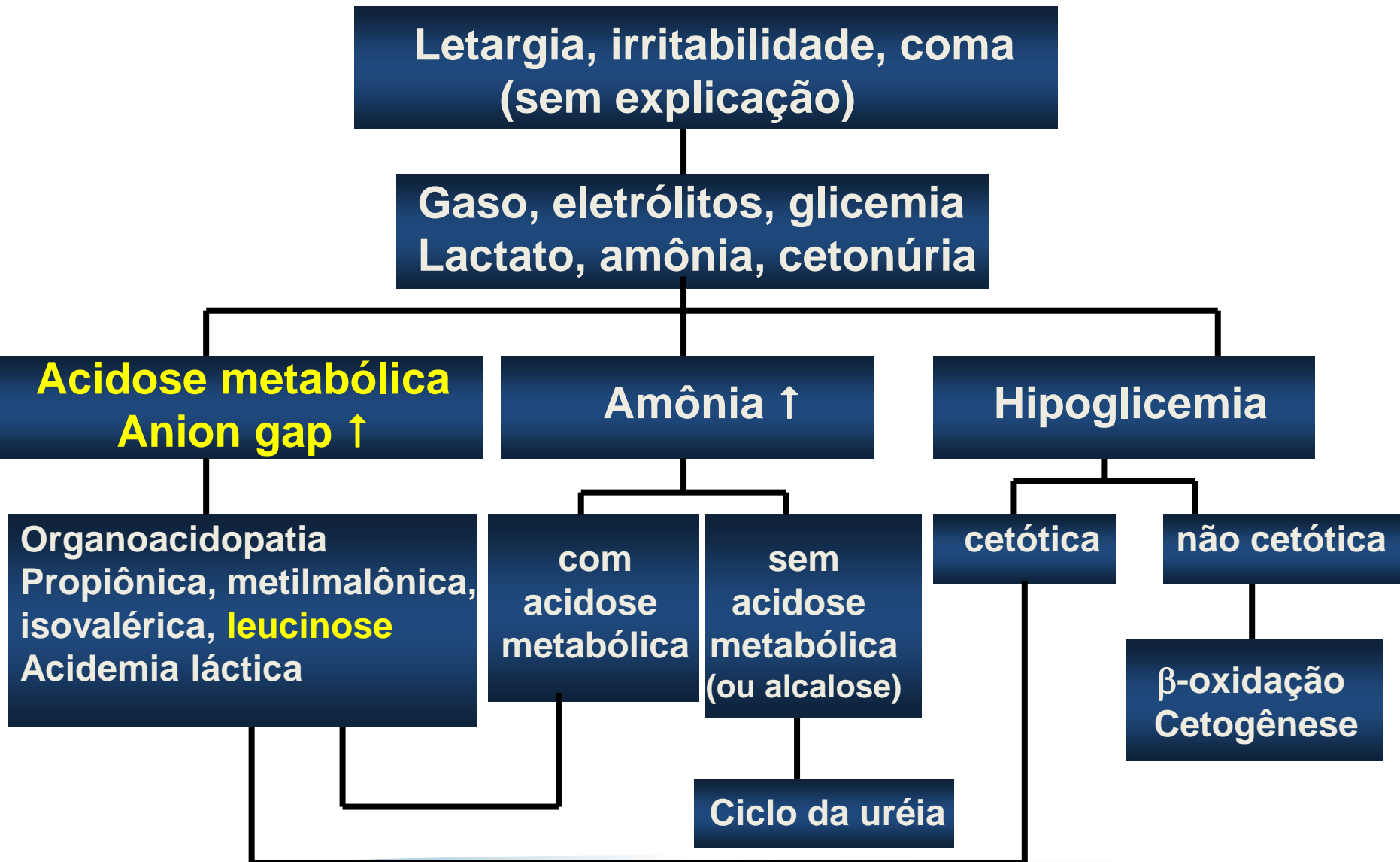
**β -oxidação
3-metil-glutaril-CoA liase
Frutosemia
Glicogenose tipo I**

Resumo de caso - 1

- Menina, 5 dias de vida .
- Crises clônicas parciais e episódios de cianose há 1 dia. **Soluços** muito frequentes, hipoatividade e **sonolência** há 3 dias. Ao exame: Sem visceromegalias ou dismorfias. Sem abertura ocular e hipotonia global. Urina com odor semelhante ao do **xarope do bordo**
- Dextro 35; pH 7.1 e HCO_3 12; ânion gap 19
- Qual a sua suspeita diagnóstica?

- Você pensou em EIM. Que exames você pediria? Qual vai ser o resultado?
- Que tipo de EIM é?

Eventos agudos com risco ...



Resumo de caso - 2

Menino, 12 dias

Após **24 h do nascimento**, apresentou vômitos e quadro de agitação, transferido para UTI, evoluindo com **depressão da consciência**, **hipoglicemia**, desidratação e **convulsões**. Alta do berçário com 9 dias de vida.

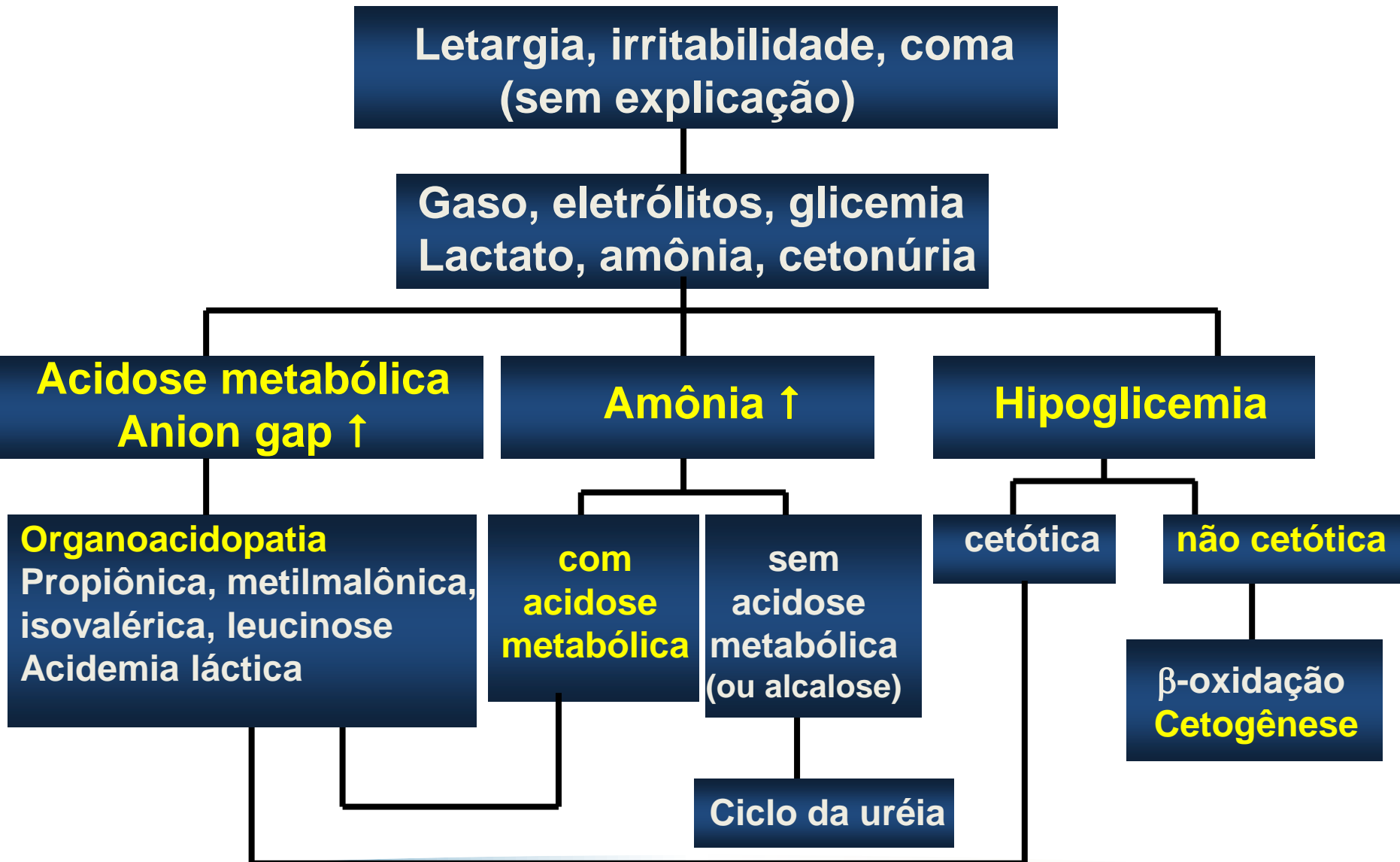
Internado em UTI, c/ 11 dias, prostrado e taquipneico. Dextro 95; pH 6.8 e HCO_3 1.4. Cetose (-)
S. Redutoras (-).

Evoluiu com coma e abaulamento de fontanela.
HD inicial: sepse?

Qual a sua suspeita diagnóstica?

- **Você pensou em EIM. Que exames você pediria? Qual vai ser o resultado?**
- **Que tipo de EIM é?**

Eventos agudos com risco ...



Lactato elevado

Com cetose

Glicemia nl

**Ac. Láctica Cong.
Cadeia Resp.
Ac. Orgânica**

Glicemia ↓

**Cadeia Resp.
Frutosemia
Glicogenose I,II,III**

Sem cetose

Glicemia nl

Ac. Láctica Cong.

Glicemia ↓

**β -oxidação
3-metil-glutaril-CoA liase
Frutosemia
Glicogenose tipo I**

Acidose Metabólica
 $\text{pH} < 7.30$; $\text{P}_{\text{CO}_2} < 30$; $\text{HCO}_3^- < 15$

Ânion gap > 16

Não

Perda renal ou intestinal de HCO_3^-

Sim

Acidemia láctica "pura"

Não

Sim



cetose

Sim

Não

Def. da HGM CoA liase
Def. cetogênese

Amônia ↑

Não

Sim

Leucinose
3- metilcrotonil Isovalérica
Def. múlti.carboxilases

Ac. metilmalônica
Ac. propiônica

Resumo de caso - 3

Menino, 44 dias.

Após 3 dias do nascimento, apresentou vômitos, palidez, hipoatividade, taquipnéia, cianose e gemência. Após alta apresentou vários episódios semelhantes, sempre com acidose e interpretado como sepse. Internado no ICr em coma, arreativo, pupilas médio-fixas. Fígado 3 cm RCD. Evoluiu com crise epiléptica clônica (mão D)

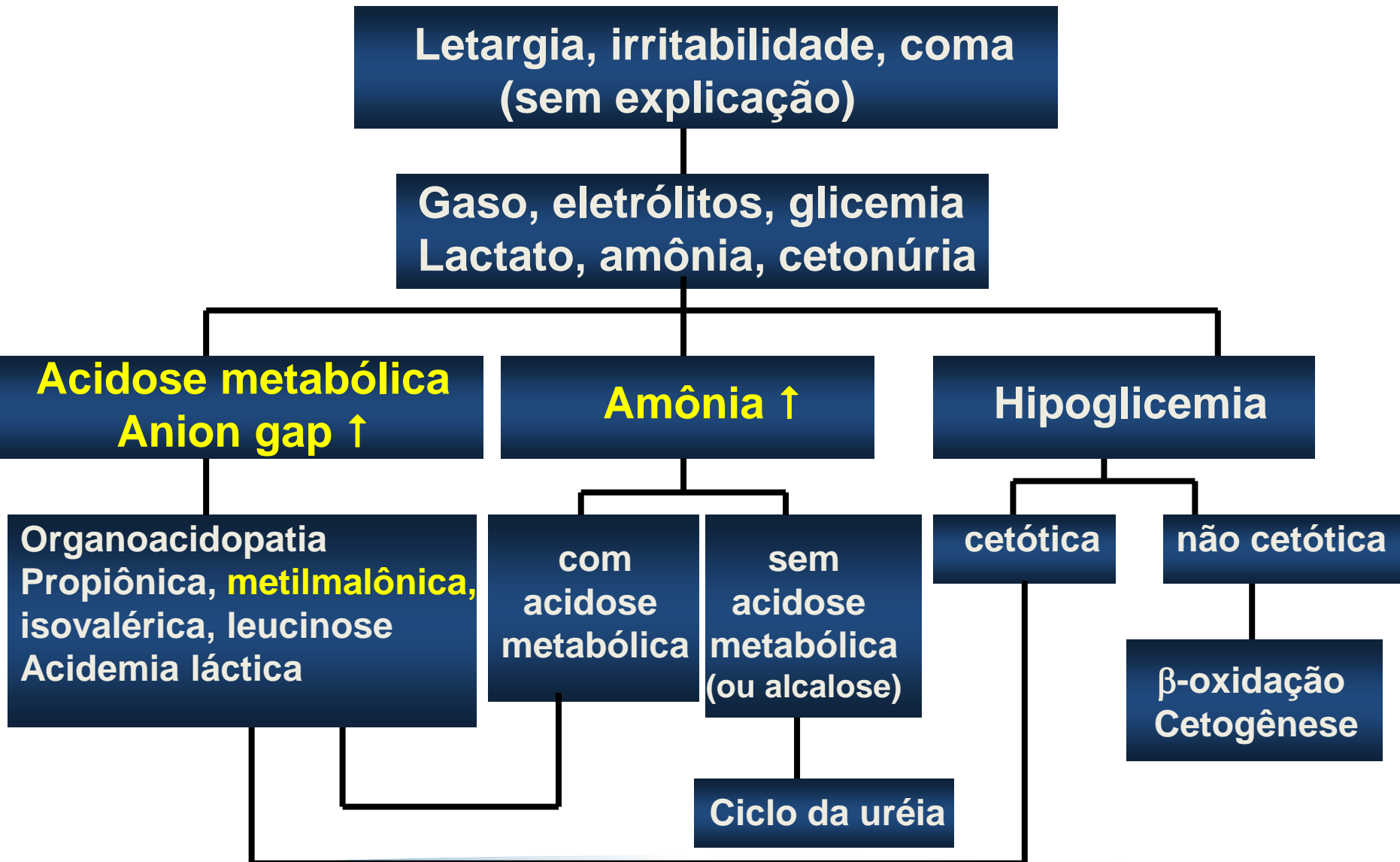
Hb 4.7 g/dL ; leucócitos 1000/mm³; plaquetas 5000/mm³
Amônia 12 mcg/ml (nl 0.2-0.8); Lactato sérico 24.7 **Ânion gap 18**

Lactato LCR 35.4, Glicemia 75 mg/dL.

Qual a sua suspeita diagnóstica?

- **Você pensou em EIM. Que exames você pediria? Qual vai ser o resultado?**
- **Que tipo de EIM é?**

Eventos agudos com risco ...



Acidose Metabólica
 $\text{pH} < 7.30$; $\text{P}_{\text{CO}_2} < 30$; $\text{HCO}_3^- < 15$

Ânion gap > 16

Não

Perda renal ou intestinal de HCO_3^-

Sim

Acidemia láctica "pura"

Não

Sim



cetose

Sim

Não

Def. da HGM CoA liase
Def. cetogênese

Amônia ↑

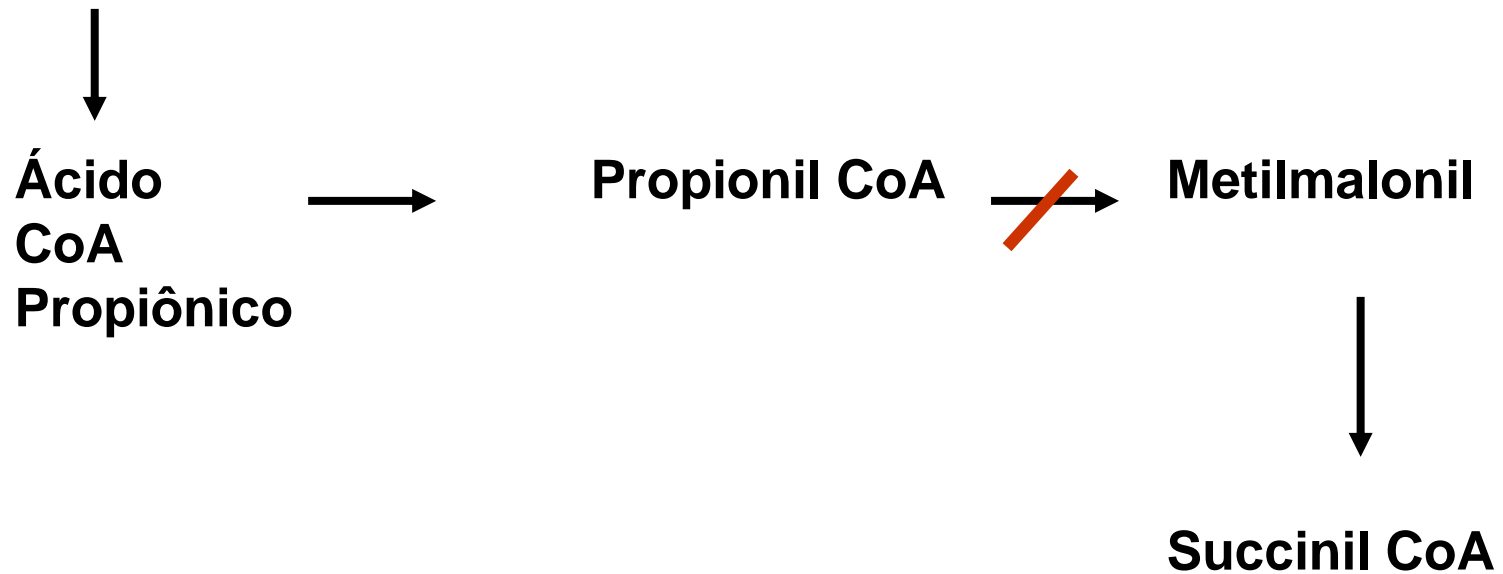
Não

Sim

Leucinose
3- metilcrotonil Isovalérica
Def. múlti.carboxilases

Ac. metilmalônica
Ac. propiônica

Treonina
Valina
Metionina
Isoleucina
Ácidos Graxos de cadeia ímpar



**Cd. Biotina, Vitamina B12,
L-carnitina e diálise**

Ácidos Orgânicos Urinários

propionil glicina: 810 (nl < 2)
tiglilglicina: 70 (nl < 2)
3-OH-3 ME glutárico: 150 (nl < 53)
2-oxa-isocapróico: 65 (nl < 2)
ác. metil-cítrico: 1370 (nl < 5)

Resumo de caso - 4

- Após 3 h do parto ficou taquipnéico e hipoativo.
- Evoluindo com piora da hipotonia e déficit de sucção.
- Irmã falecida aos com 6 meses de vida com ácido láctico extremamente elevado
- Qual a sua suspeita diagnóstica?
- Você pensou em EIM. Que exames você pediria? Qual vai ser o resultado?
- Que tipo de EIM é?

Exames Subsidiários

- **Glicemia, Amônia: normais**
- **Cetonúria ausente; Lactato 52 mg/dL**
- **Cromatografia de aa:**
 - **sangue: alanina e prolina**
 - **Acil carnitinas: normais**
- **Acidos orgânicos:**
 - **Elevação de ácido láctico, pirúvico hidroxibutírico, 2-isovalérico, 4-OH-fenil-láctico e 4-OH-fenil-pirúvico.**

Lactato elevado

Com cetose

Glicemia nl

**Ac. Láctica Cong.
Cadeia Resp.
Ac. Orgânica**

Glicemia ↓

**Cadeia Resp.
Frutosemia
Glicogenose I,II,III**

Sem cetose

Glicemia nl

Ac. Láctica Cong.

Glicemia ↓

**β -oxidação
3-metil-glutaril-CoA liase
Frutosemia
Glicogenose tipo I**

TRATAMENTO

- **Iniciar empiricamente, mesmo sem diagnóstico específico, baseado na triagem metabólica**
- **Diminuir disponibilidade de substratos (suspender alimentação e prevenir catabolismo)**
- **Oferecer quantidade adequada de calorias e hidratação**
- **Aumentar excreção de metabólitos**
- **Instituir terapia com co-fatores, se for o caso....**
- **Tratamento das crises epiléticas (evitar VPA)**
- **Tratamento de infecções**

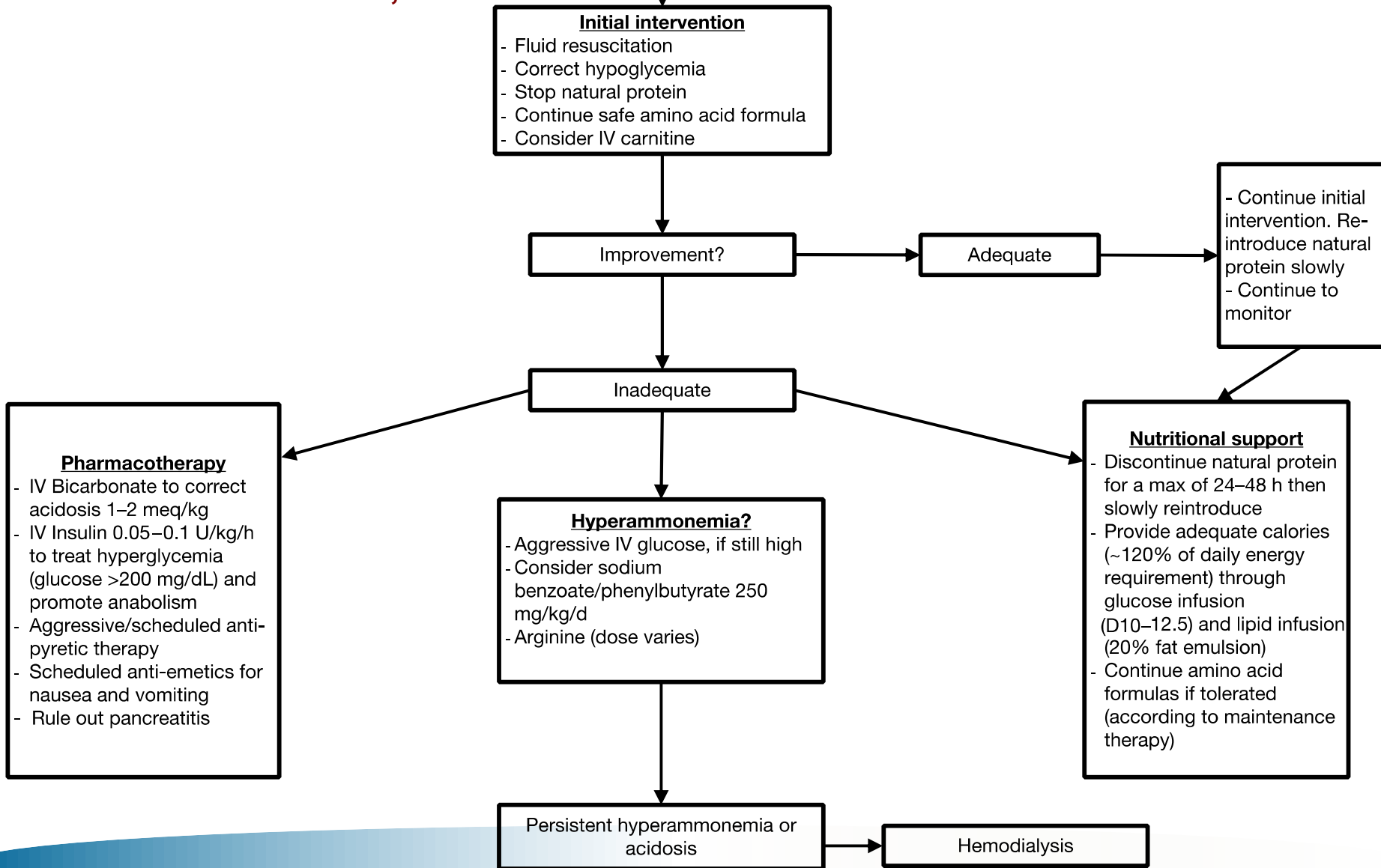
TRATAMENTO

Diálise
Benzoato
L-Carnitina
Fenilbutirato
Arginina
Corrigir acidose
Tiamina
B12
Biotina
Riblofavina
Coenzima Q10

Piridoxina
Piridoxal fosfato
Ácido folínico
Dieta cetogênica

Initial presentation with suspected IEM causing acidosis or intercurrent illness and metabolic decompensation/catabolic state in a known IEM patient

Schillaci et al.
Pediatr Clin N Am. 2018; 65: 209-30



Mitocondriopatias - Terapêutica

hidroxicobalamina - 1 mg/dia

biotina - 10 mg/dia

tiamina - 25-200 mg/dia

riboflavina - 50-200 mg/dia

coenzima Q10 - 4-15 mg/kg/dia

vitamina C - 25 mg/kg/dia

α -lipóico - 12,5 mg/kg/dia (máx 400 mg)

vitamina E - 100-300 mg/dia

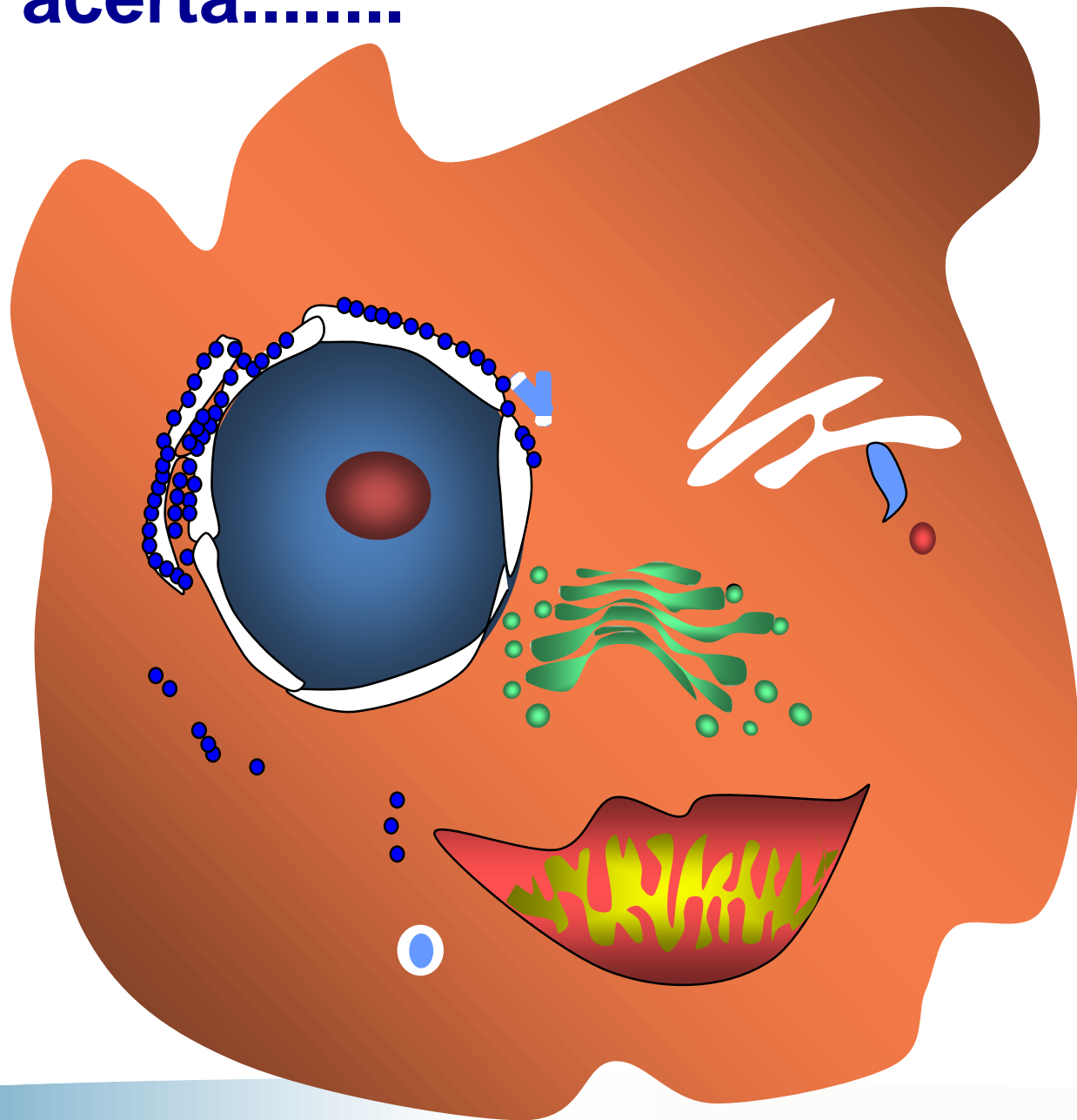
EVITAR

- valproato
- barbitúricos
- tetraciclina
- cloranfenicol
- aspirina

Para pensar....

- **As doenças metabólicas são raras individualmente, mas como grupo não são incomuns.**
- **Muitas vezes as apresentações no são inespecíficas**
- **Muitas são tratáveis.**
- **O passo mais difícil no diagnóstico é considerar a possibilidade!**
- **Early identification and treatment can prevent irreversible neurologic damage in IEM**

Se você acerta.....



Grato pela Atenção

erasmo.casella@hc.fm.usp.br

Resumo de caso - 7

- Menino, 7 dias. IcteríciaTermo, parto normal, sem intercorrências. pn 3020 g, Apgar 9/9,
- Iniciou icterícia no 3o dia. Após o 6o dia ficou hipoativo, parou de chorar e de se alimentar.
- Peso 2650 g .Icterício, opistótono, hepatomegalia.
- BI - 44, BC - 3.9, amônia 91 mMol/L, glicose. 106 mg/dl, lactato normal.
- EXT, Crise convulsiva única: fenobarbital.

Qual a sua suspeita diagnóstica?

- Você pensou em EIM. Que exames você pediria? Qual vai ser o resultado?
- Que tipo de EIM é?

Caso 6

KG, 8 anos, branco, São Paulo

Hipotonia notada aos 8 meses de idade

1ª. Internação(12 meses): acentuação da hipotonia, não sustentava a cabeça + sonolência → LCR e EMG: normais → HD: PRN aguda.

Após 15 dias, voltou ao seu padrão anterior.

2ª. Internação (14 meses): →IVAS/febre→hipotonia + ataxia → ptose intermitente →lactato 4601 micromol/L N 500-1700; piruvato 371 micromol/L N 50-140

TC, EEG,EMG, CPK, ác. orgânicos, cromatografia de aa, amônia, transaminases, glicemia, T4-TSH: normais →Após 4-5 dias, retorno ao padrão habitual.

2,5 anos: diminuição da força no hemicorpo direito + distonia mão D →parou de andar → RNMI

Gesta, Parto, AP, AF: ndn

DNPM: firmou a cabeça - 6 meses, sentou 8 meses, andou 22 meses,

lalação - 8m, 1^{as}. palavras a seguir

Exame: P 10050 g, Alt 87 cm, PC 47 cm

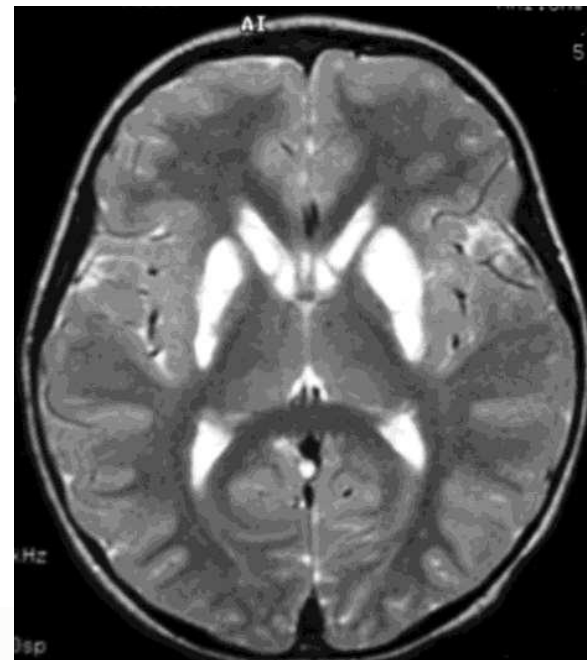
hipotonia global e hiporreflexia, distonia MSD, hemiparesia direita

RNM: necrose dos núcleos lenticulares

Elevação do ácido láctico e pirúvico

Ác. Láctico: 5.2 mmol/l (normal < 2)

HD Síndrome de Leigh



- **8 anos:**

Lactato 23.6 mg/dL; amônia e TGP normais

Carnitina livre e total e ácidos orgânicos: normais; Ácido orótico negativa; Cromatografia de aa: leve ↑ serina, glicina e alanina

EMG: normal

- **12 anos:**

Amônia normal, ác. orótico normal

AA (plasma): glutamina 1117 (<669); alanina 724 (<484); citrulina 73 (<55), ornitina 10 (15-143), lisina 49 (68-266), arginina 41 (6-187)

AA (urina): lisina 3927 (<548); ornitina 139 (<44), arginina 616 (<32)

Urina de 24 h, após 300mg de alopurinol: ác. Orótico 765 (<1.2)

	Láctico	Pirúvico	Láctico/ pirúvico	Beta- OH	Aceto- acetato	BetaOH /acetoac
Café da manhã						
Antes	2420	186	13	248	63	3,9
Depois	3727	264	14	354	98	3,6
Almoço						
Antes	1805	142	13	878	259	3,4
Depois	3421	251	14	156	49	3,2
Janta						
Antes	4841	312	16	196	47	4,2
Depois	5222	401	13	189	42	4,5
Normal	<1700	<140	7-20			

Lactato elevado

Com cetose

Glicemia nl

**Ac. Láctica Cong.
Cadeia Resp.
Ac. Orgânica**

Glicemia ↓

**Cadeia Resp.
Frutosemia
Glicogenose I,II,III**

Sem cetose

Glicemia nl

Ac. Láctica Cong.

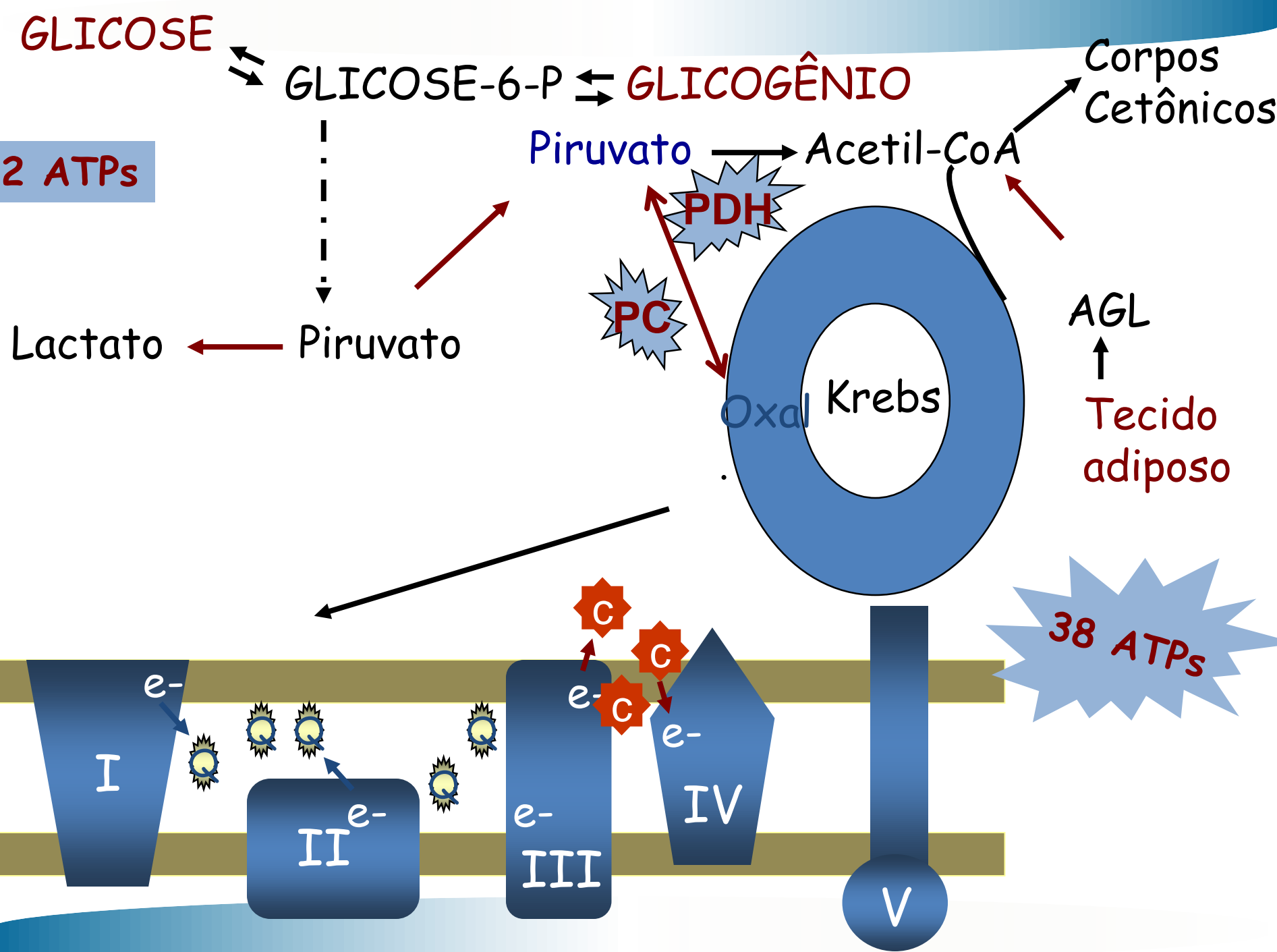
Glicemia ↓

**β -oxidação
3-metil-glutaril-CoA liase
Frutosemia
Glicogenose tipo I**

Exames Subsidiários

- **Glicemia, Amônia: normais**
- **Cetonúria ausente; Lactato 52 mg/dL**
- **Cromatografia de aa:**
- **sangue: alanina e prolina**
- **Acil carnitinas: normais**

- **Acidos orgânicos:**
 - **Elevação de ácido láctico, pirúvico hidroxibutírico, 2-isovalérico, 4-OH-fenil-láctico e 4-OH-fenil-pirúvico.**



Caso 7

SB, 4 meses, oitavo filho do casal.

Hipoatividade, déficit de sucção há 1 sem. (8-3-2002)

AP: Déficit em ganho de peso, monilíase de repetição

Internado com 3 sem de vida (diminuição da aceitação alimentar, hipotonia e desconforto respiratório. Ao chegar no PS teve apnéia, com cianose e bradicardia, tendo permanecido 1 semana na UTI do Samaritano, com diagnóstico de infecção pelo parainfluenza tipo 3. Inicialmente teve apnéias e melhorou com tratamento de suporte.

Gestação: 34 sem, ndn

Parto: normal, pn 2440 g, icterícia (foto 1 dia). Teve hipoglicemia e ficou em venoclise por 3 dias

Exame: hipotonia acentuada. Reflexos profundos ausentes

Não firma a cabeça, sorri e segue bem com os olhos. Choro fraco, lembrando miado de gato.

**Urina I: sem proteinúria, glicosúria ou cetonúria
gaso: pH 7,47 bic 21 BE -1; CK: 520 U/L nl até 170
Lactato: 79,1 mg/dL; Amônia: 34 micromol/L
T4 livre- TSH nls**

Ác orgânicos: e triagem para erros inatos: laudo a seguir

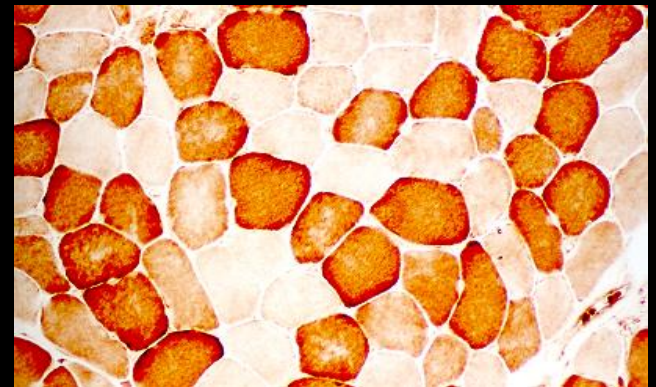
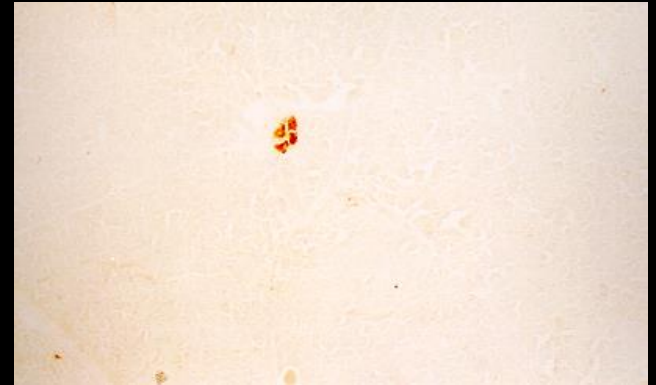
**Internado em 10/3/02 Rx de tórax sem dilatação cardíaca
Lactato arterial 70.1 mg/dL**

**Piruvato 0,71 mg/dL; pH 7,38 , bic 26,1 BE 1.1
glicemia 81 mg/dL**

Sem cetonúria ou glicosúria.

**Iniciamos cocktail para mitocondriopatia e pedimos biópsia
de músculo**

**erros inatos: aumento da alanina plasmática e excreção
aumentada de ácido láctico, ácido etilmalônico,, 3 –
metilglutacônico e outros intermediários do ciclo de Krebs,
metabólitos de aminoácidos de cadeia ramificada e ácidos
dicarboxílicos**



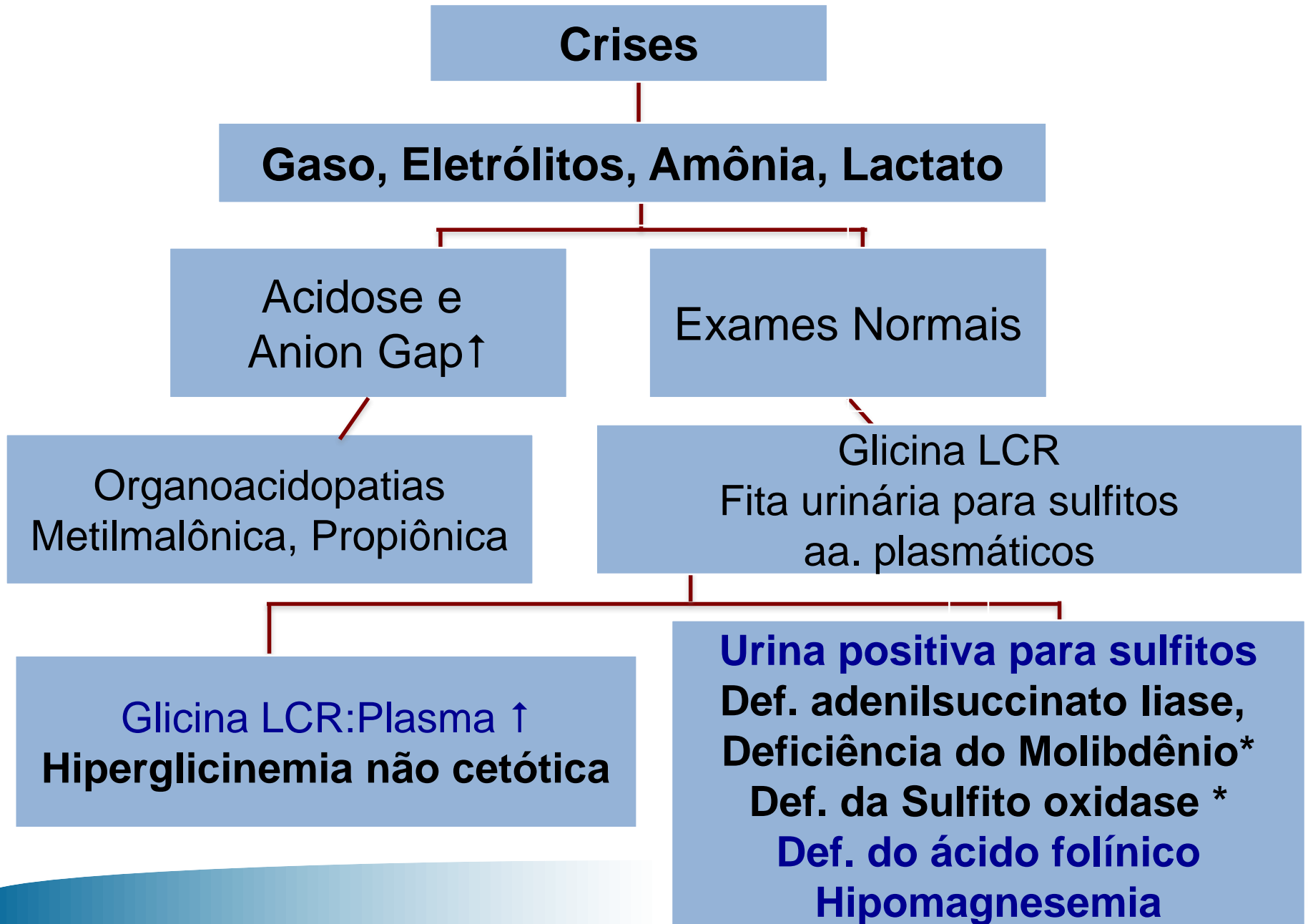
Resumo de caso - 8

- Após 24 h iniciou diminuição progressiva da atividade, evoluindo com déficit de sucção e hipotonia.
- Após o 4º dia de vida: coma, praticamente arreativo e reflexos profundos abolidos. Pupilas mióticas e RFM não obtido bilateralmente.
- Olhos de boneca sem resposta
- A partir do 3º dia: soluços freqüentes e do 6º dia crises convulsivas clônicas em hemicorpo esquerdo, controladas com fenobarbital.
- No 6º dia :exsanguíneo-transfusão sem qualquer melhora.

Exames Subsidiários

- **Glicemia 71mg%, gasometria, CK, TGP normais**
- **Lactato, amônia, ânion gap: normais**
- **LCR 7 céls/mm³; prot 169 mg%**
- **CT: Hipoplasia do corpo caloso**

Crises epilépticas



Exames Subsidiários

- **Cromatografia de aa:**
sangue: glicina 17,6 mg% (< 2,7)
LCR: ↑ ↑ glicina

Resumo de caso - 9

Apnéia e PCR aos 11 dias de vida, sendo submetida a entubação por 2 dias. Evoluiu com crises convulsivas de difícil controle a partir dos 24 dias de vida.

A partir dos 4 meses de vida teve piora progressiva do contacto visual e sem aquisição de qualquer habilidade motora.

Sem qualquer alteração pré-natal, parto ou em relação aos antecedentes familiares.

Exame Físico: Sem visceromegalias; Sem qualquer contacto.

Exames Subsidiários

Glicemia, cálcio, magnésio, sódio, potássio, lactato, ânion gap, ácido úrico. Sorologia para infecções congênicas (Toxoplasmose, Rubéola, Lues, Citomegalovírus e HIV): negativas.

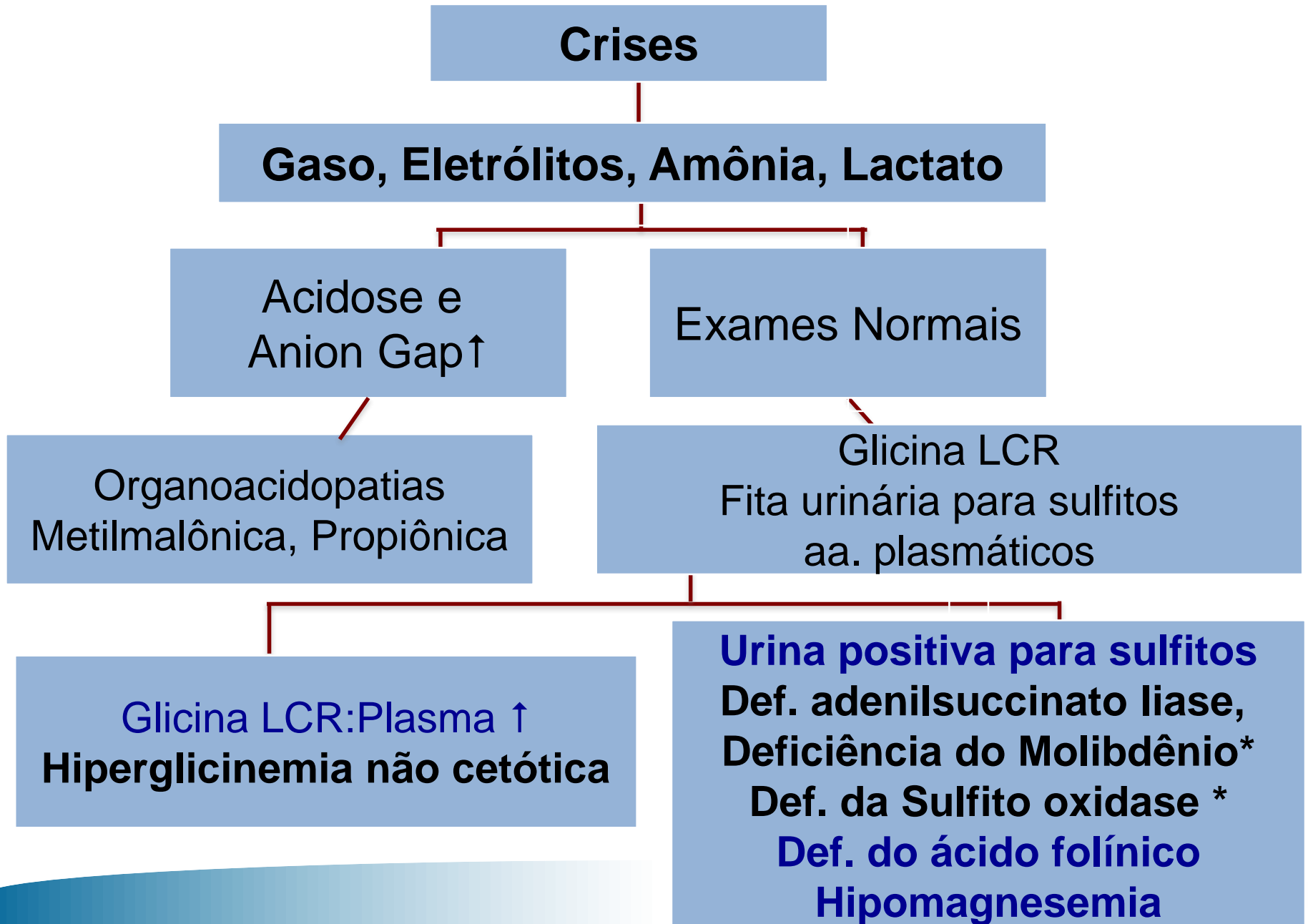
EEG: atividade irritativa multifocal, com surtos de supressão.

Teste com piridoxina sem resposta.

LCR normal.

Cromatografia de aminoácidos sem alterações.

Crises epilépticas



Exames Subsidiários

Testes para succinilpurinas:

Teste urinário de Bratton-Marshall positivo.

HPCL: S-adenosine: 419 nmoles/ml

SAICA ribosídeo: 638 nmoles/ml

Caso 13

AMS, feminino, 8 meses, São Paulo

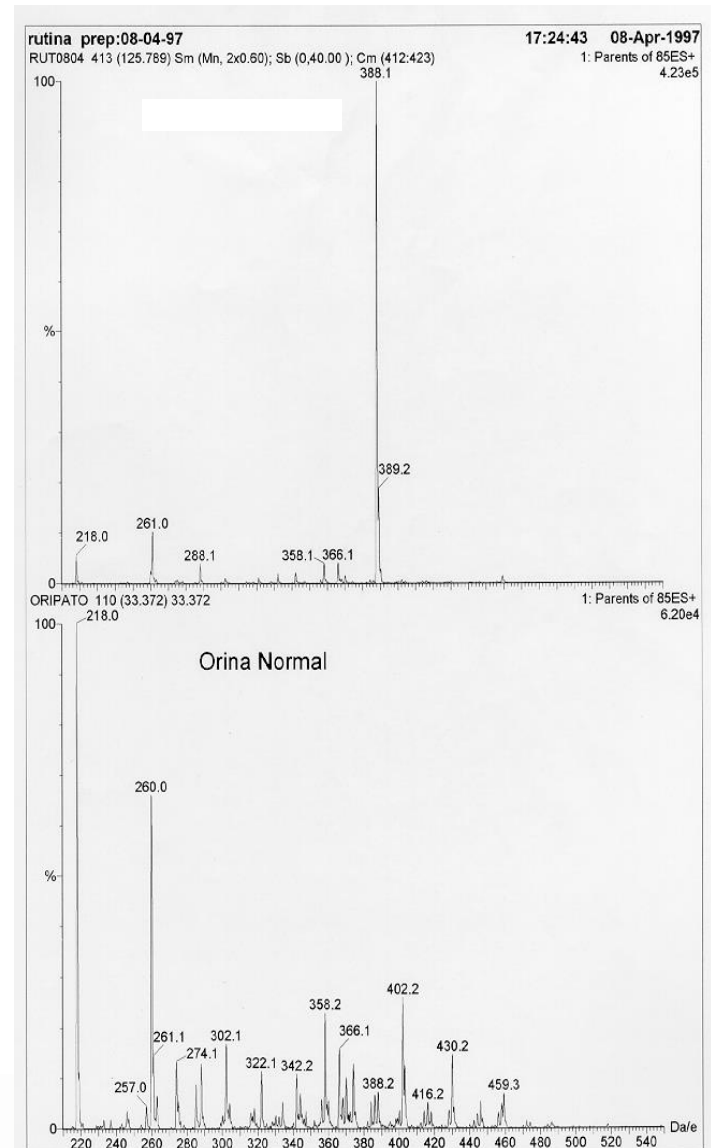
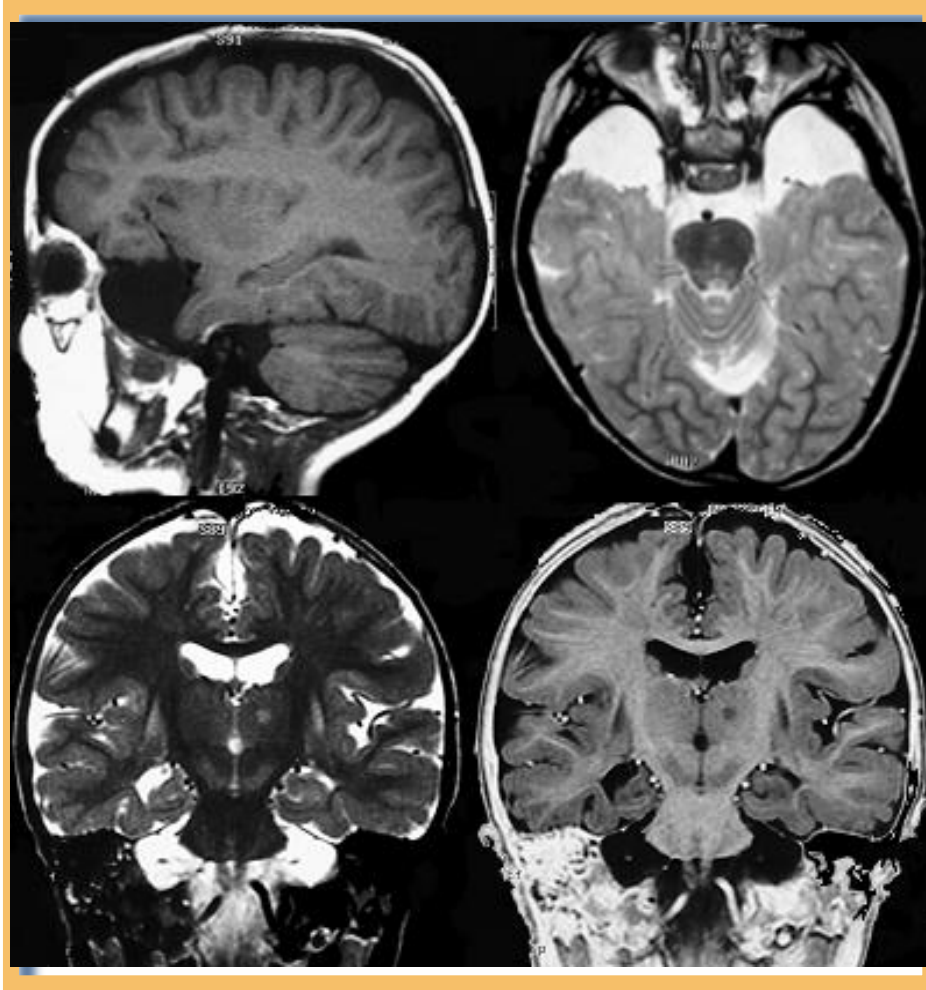
Internada com crise epiléptica de início focal no MSE e generalização secundária. Refere sonolência excessiva e diminuição da atividade e vômitos nos 5 dias precedentes. Efetuado diagnóstico de encefalite, com LCR normal.

Sem qualquer alteração pré-natal, parto ou DNPM até então.

PC neo - 37 cm Antecedentes de irmã falecida de encefalite há 20 anos.

Exame Físico: Macrocefalia. Hipotonia global. Movimentos com caráter extrapiramidal na evolução.

Acidúria glutárica tipo 1



CASO 17

DSS Idade: 2m

Q.D. Crises convulsivas há 15 dias

HMA: A partir de 1,5 m de vida começou a apresentar crises convulsivas, parciais, versivas, com duração de cerca de 1 minuto, 5 / 6 vezes ao dia.

ANTECEDENTES PESSOAIS

2º filho de casal jovem, primos em 1º grau, procedentes de Pernambuco. A mãe teve 1 aborto espontâneo .

O primeiro filho, menina, apresentou crises a partir do 2º mês de vida e infecções de repetição, descamação de pele e perda de cabelo a partir do 4º mês. Faleceu aos 8m sem diagnóstico etiológico.

Gravidez e parto sem intercorrências. PN = 2.770 g. Sem problemas perinatais.



DNPM

Sorriso social com 1m; com 2 m tinha sustento parcial da cabeça.

ISDA - n.d.n.

EXAME FÍSICO GERAL

P = 5.360 g (>p 25<p.50) E = 62 cm (>p.50 < p.75)

PC = 39cm (p.50)

Fascies incaracterística.

BEG. Eupneico. BRNF.

Abdômen flácido, indolor, sem hepatoesplenomegalia.

EXAME NEUROLÓGICO

Paciente ativo, movimentando simétrica e espontaneamente os 4 membros.

Fixa, segue com olhar, reage bem e localiza estímulos auditivos. Choro articulado.

Atitude simétrica no decúbito horizontal. *Discreta tendência hiperextensora da cabeça* .

Reflexos profundos normais. Clônus de pé esgotável.

Sucção adequada, Moro, preensões palmares e plantares P/S/ NIs.

Fundo de Olho: normal.

Motricidade ocular extrínseca e intrínseca normais.

Demais nervos cranianos normais.

EXAMES COMPLEMENTARES

HEMOGRAMA: nl

AC. ÚRICO, TGO, TGP, AMÔNIA, URÉIA, CREAT. : NIs

LACTATO (plasma) : 92, 37, 18

LACTATO (liquor) : 38

GASOMETRIAS: pH : 7,35- 7,42 ;

HCO₃ : 10,0- 18,1

BE: -12,2 - - 4,8)

Anion GAP : 13,9 - 20

EEG: Atividade irritativa focal, de projeção nas regiões Centro Parietais.

CT Crânio : NI

EXAMES COMPLEMENTARES

DATA	CEL	LIQUOR		SANGUE	GLICEMIA
		PROT	GLIC	GLICEMIA	LCR / SORO
30/07	01	40	24	70	0, 34
04/08	35	67	41	109	0, 37
25/08	11	49	34	76	0, 38

EVOLUÇÃO I

**CONVULSÕES PRECOSES + HIPOGLICORRAQUIA
+ LACTACIDEMIA** **Sind. DeVivo**

DIETA CETOGÊNICA

Acidose Metabólica importante após 24hs

EXAMES COMPLEMENTARES

SANGUE / URINA

- **Amino Ácidos - nls**
- **Ácidos Orgânicos - ↑ ác. 2-cetoglutárico (6 X) e do ác. fumárico (4X)**
- ***ATIVIDADE DA BIOTINIDASE - ausente***
- **ATIVIDADE DA BIOTINIDASE NOS GENITORES**
Mãe : 5,5 nmol/min/ml
Pai : 4,7 nmol/min/ml

EVOLUÇÃO II

As crises convulsivas cessaram 48h após a introdução da biotina.

Avaliação aos 9 m

DNPM , exame neurológico e EEG : NORMAIS

