

Manifestações neurológicas em acidemia glutárica tipo 1 e o impacto de uma triagem neonatal ampliada no diagnóstico e tratamento precoces

Ada Maria Farias Sousa Borges¹; Natália Spinola Costa da Cunha²; Romina Soledad Heredia Garcia Silva³

1- Residente de Pediatria do HMIB (Hospital Materno Infantil de Brasília).

2- Neuropediatra do HMIB (Hospital Materno Infantil de Brasília) e orientadora do estudo.

3- Geneticista do HMIB (Hospital Materno Infantil de Brasília) e co-orientadora do estudo.

Resumo

A acidemia glutárica tipo 1 é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência da enzima glutaril-CoA desidrogenase, com consequente acúmulo dos aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano. Cerca de 1 a cada 100.000 indivíduos são acometidos pela doença. As manifestações neurológicas são variáveis e incluem crise encefalopática em quadro agudo e de forma crônica, distonia, déficits motores e cognitivos, além de achados de neuroimagem como hipoplasia encefálica, lesões estriatais, de substância branca e efusões subdurais. O diagnóstico precoce é determinante para terapêutica específica, que abrange dieta com restrição de aminoácidos e reposição de carnitina. O presente trabalho descreve a variabilidade de manifestações neurológicas em quatro pacientes com acidemia glutárica tipo 1, diagnosticados em diferentes faixas etárias, através da espectrometria de massas, tecnologia do teste do pezinho ampliado disponível no programa do Ministério da Saúde nos municípios do Distrito Federal. As complicações da AG1 cursaram com maior gravidade nos casos com diagnóstico mais tardio, fundamentando a utilização do teste do pezinho ampliado como importante recurso no diagnóstico e tratamento precoces dos erros inatos do metabolismo.

Palavras-chave: acidemia glutárica tipo 1; glutaril-CoA-desidrogenase; acidose; carnitina; distonia; manifestações neurológicas; erro inato do metabolismo; triagem neonatal; diagnóstico precoce.

Introdução

A acidemia glutárica tipo 1 (AG1) foi inicialmente descrita por Goodman e colaboradores em 1.975 e consiste em uma doença neurológica de etiologia metabólica, causada pela deficiência da enzima mitocondrial glutaril-CoA desidrogenase, uma flavoproteína cuja deficiência leva a alteração no metabolismo dos aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano. O resultado da deficiência enzimática é o acúmulo do ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutárico e ácido glutacônico.^{1,2,3,4,5}

A doença acomete cerca de 1 para cada 100.000 indivíduos, possui herança autossômica recessiva e o gene GCDH, localizado em 19p13.2, está relacionado a esta acidemia.^{2,6}

As manifestações clínicas podem se apresentar de forma aguda ou crônica. Os sinais e sintomas neurológicos se assemelham de forma aguda, a um quadro de encefalite, após crises metabólicas, sobretudo à vigência de processo infeccioso. As manifestações crônicas incluem atrofia cerebral progressiva, deficiência motora e cognitiva, distonia secundária à degeneração estriatal e macrocefalia.⁷

Os achados de neuroimagem são variáveis e incluem hipoplasia dos lobos frontal e temporal, lesões estriatais, alteração de substância branca, alargamento anterior e temporal da fossa subaracnoide e dilatação cística da fístula silviana. A ressonância nuclear magnética é o exame de imagem de escolha para investigação.²

O diagnóstico é feito através dos achados sugestivos de neuroimagem e dosagem de metabólitos dos aminoácidos anteriormente descritos, mediante análise dos ácidos orgânicos urinários por cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas em tandem, que permite análise quantitativa de aminoácidos em papel filtro.⁸

O presente trabalho descreve a variabilidade de manifestações neurológicas em quatro pacientes com acidemia glutárica tipo 1, diagnosticados em diferentes faixas etárias. A presença de crise encefalopática foi descrita em dois dos quatro casos; em três casos o diagnóstico e tratamento foram tardios, fora do período neonatal, estes pacientes eram de naturalidade distinta ao Distrito Federal e possuíam resultado de Triagem Neonatal (TN) não ampliada, sem alterações.

Em todos os casos descritos, a suspeita de diagnóstico foi realizada pela espectrometria de massas. A TN nesta unidade da federação investiga mais de 30 doenças, diferente dos demais estados que mesmo na fase IV do programa, investiga seis doenças.⁹

As complicações da AG1 cursaram com maior gravidade nos casos com diagnóstico mais tardio, fundamentando a utilização do teste do pezinho ampliado como importante recurso no diagnóstico e tratamento precoces dos erros inatos do metabolismo, reduzindo mortalidade, prevenindo morbidades e consequentemente, diminuindo custos em saúde.

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo, descritivo e analítico de quatro pacientes com diagnóstico prévio de acidemia glutárica tipo 1. A suspeita de diagnóstico foi possível através de espectrometria de massas, tecnologia do teste do pezinho ampliado disponível nos municípios do Distrito Federal. A confirmação se deu pela quantificação de ácidos orgânicos urinários através de cromatografia gasosa.

O trabalho descreve sinais e sintomas neurológicos nestes indivíduos que iniciaram tratamento específico em diferentes faixas etárias, explorando o impacto do diagnóstico precoce nas manifestações clínicas e morbidades, bem como, valorizando a importância de um teste de triagem ampliado no período neonatal.

Os pacientes são acompanhados no setor de ambulatórios do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), localizado em Brasília-DF e foram convocados a participar do estudo após aprovação de anteprojeto no Comitê de Ética e Pesquisa da referida instituição, através de cadastro na Plataforma Brasil. Respeitando assim, os aspectos éticos para pesquisa envolvendo seres humanos, estabelecidos nas exigências da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, em vigor no país, respeitando sua autonomia e defendendo sua vulnerabilidade.

A avaliação dos pacientes a nível ambulatorial foi baseada em anamnese, exame físico geral e neurológico, incluindo exame neurológico evolutivo, conforme marcos pré-estabelecidos por Funayama, 1996.¹⁰

Resultados

No presente estudo foram avaliados 4 casos de pacientes com AG1, em seguimento no setor de ambulatórios do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB).

O caso 1 é de uma escolar de 8 anos, natural de Ipiaú, Bahia, primeira filha de pais não consanguíneos, nascida de parto normal, termo, sem intercorrências neonatais. A mesma recebeu diagnóstico de AG1 com 1 ano de idade durante internação prolongada para investigação de quadro de desnutrição e clínica inicial de vômitos intensos.

Ao exame físico, foi observado hemiparesia incompleta desproporcionada à direita, com predomínio braquial. No exame neurológico evolutivo de acordo com

Funayama, 1996 pontua-se atraso ou falha de execução de marcos motores, com prejuízo em equilíbrio estático e dinâmico, não executou salto e batida de palmas antes de tocar os pés no chão, bem como posição ponta de pé-calcanhar. Em breve avaliação de marcos cognitivos, ainda de acordo com Funayama, 1996 não apresentou atraso ou prejuízo, localizou-se em tempo e espaço, descreveu o que era solicitado, reconheceu cores, contou histórias, copiou triângulo e losango, etc.

O caso 2 é de escolar de 7 anos, natural de Ipueiras, Ceará, nascida de parto normal, termo, relato materno de irritação exacerbada no período neonatal. Primeira filha de pais não consanguíneos, estes com antecedente de 2 abortos prévios. A mesma recebeu diagnóstico de AG1 aos 4 anos, após internação prolongada por quadro de encefalite, conduzida inicialmente como viral.

Ao exame neurológico evolutivo, não foi observado comprometimento motor, no entanto, em breve avaliação conforme Funayama, 1996 apresentou atraso dos marcos psíquicos e sociais para idade, não se localiza em tempo e espaço, não reconhece direita e esquerda, não identifica as principais cores, troca letras ao falar. Pais traziam ainda, queixa de dificuldade de aprendizado em ambiente escolar.

O caso 3 é de lactente de 1 ano e 10 meses, nascido de parto normal, termo, sem intercorrências neonatais. Natural de Buritis, Minas Gerais primeiro filho de pais não consanguíneos. O mesmo recebeu diagnóstico de AG1 aos 8 meses de vida, durante internamento prolongado. Admitido inicialmente com atraso motor dos marcos neurológicos (sustento cefálico parcial, não apresentava preensão palmar voluntária), espasticidade de membros, distonia oculo branquio facial e oscilação do nível de consciência (alternava irritabilidade com períodos de sonolência), inicialmente foi tratado com Aciclovir considerando hipótese de encefalite viral.

Após instituição de terapêutica específica (dieta e reposição de carnitina), além de Baclofeno e Clobazam para redução de espasticidade, apresentou melhora da distonia e irritabilidade mas persiste com atraso importante de marcos neurológicos para idade.

O caso 4 é de lactente de 9 meses de vida, natural de Santa-Maria-DF, primeira filha de pais não consanguíneos, antecedente de prematuridade, idade gestacional de 35 semanas. A mesma apresentou alteração sugestiva de AG1 em triagem neonatal ampliada e início de tratamento no 11º dia de vida, assintomática à admissão e marcos neurológicos adequados para idade corrigida.

Em investigação de neuroimagem do caso 1 e 3, apenas foi possível realização de tomografia de crânio, que cursou no primeiro caso, com atrofia cerebral bilateral de predomínio em região temporal perinsular com alargamento das fissuras silvianas, alargamento ventricular assimétrico, mais predominante à esquerda. No caso 3, o exame mostrou importante atrofia frontotemporal.

No caso 2, a ressonância nuclear magnética de crânio cursou com hipersinal difuso de substância branca cerebral periventricular e subcortical, com acometimento do corpo caloso, assim como globo pálido, acentuação de sulcos corticais e fissuras cerebrais, com alargamento de fissuras silvianas e ectasia do sistema ventricular supra e infratentorial.

No caso 4 apenas foi realizada ecografia transfontanela, que apresentou formações císticas multisseptadas, de localização periventricular bilateral, áreas de hiperecogenicidade subependimária bilateral, mais evidente à esquerda.

Exceto o caso 4, único indivíduo natural de Santa Maria, Distrito Federal e que realizou TN inicial ampliada, os outros 3 casos somente foram diagnosticados após o aparecimento de manifestações neurológicas. Todos traziam teste do pezinho de outros estados, sem alterações.

Após a realização da espectrometria de massas em tandem e constatada elevação de (glutaril-carnitina) C5DC, foi coletada amostra urinária para análise de ácidos orgânicos através da cromatografia de gases, que cursou com aumento de ácido glutárico e 3-hidroxi-glutárico. A tabela 1 mostra os valores de metabólitos inicialmente encontrados em cada caso.

Casos	Dosagem de glutaril-carnitina (C5DC) sérica (Ref: <= 0,38 mmol/L)	Dosagem de ácido glutárico urinário (Ref: < 13 mmol/mol de creatinina)	Dosagem de ácido 3-hidroxi-glutárico urinário (Ref: < 1 mmol/mol de creatinina)
1	0,51 umol/L	80,4 mmol/mol de creatinina	11,2 mmol/mol de creatinina
2	1,16 umol/L	5.000,0 mmol/mol de creatinina	46,5 mmol/mol de creatinina
3	1,05 umol/L	9.508,0 mmol/mol de creatinina	110,0 mmol/mol de creatinina
4	7,9 umol/L	> 5.000,0 mmol/mol de creatinina	21 mmol/mol de creatinina

Tabela 1 – Quantificação de metabólitos sérico e urinários dos casos de AG1 à ocasião do diagnóstico.

Nos casos expostos, apenas um teve possibilidade de iniciar tratamento no período neonatal (caso 4), todos foram encaminhados para acompanhamento com equipe interdisciplinar, incluindo Genética Médica, Neurologia pediátrica e nutrição do HMIB (Hospital Materno Infantil de Brasília), além de fisioterapia, fonoterapia e terapia ocupacional em cada regional de saúde.

Os lactentes estão em uso de fórmula específica isenta de aminoácidos (GacMed) além de alimentação complementar com restrição de aminoácidos. Os escolares também seguem em uso de alimentação complementar com restrição proteica. Todos fazem reposição de carnitina contínua na dose de 100 mg/kg/dia e ajuste de micronutrientes conforme necessidade.

Discussão

Apresentação clínica

A acidemia glutárica tipo 1 afeta no mundo, cerca de 1 a cada 100.000 crianças, a macrocefalia é uma característica marcante, está presente em cerca de 75% dos casos e pode já estar presente ao nascimento, o que demonstra expressão intrauterina. As manifestações clínicas aparecem até o segundo ano de vida e se apresentam de forma aguda ou crônica.^{3,6,11}

De forma aguda e à ausência de tratamento específico, o estresse metabólico, como desidratação, cirurgia, efeitos adversos a vacinas e doenças febris, podem levar, em crianças entre 3 e 36 meses de vida, a sinais e sintomas neurológicos que se assemelham a um quadro de encefalite (crise encefalopática), levando a lesão estriatal aguda, hemorragia retiniana, distonia, discinesia, hipotonia, coreoatetose, paralisia espástica, crises epilépticas, acidose e hiperamonemia, o que pode evoluir para déficits neuropsicomotores permanentes.^{2,3,12,13}

De forma crônica, muitos afetados apresentam distonia, alterações complexas do movimento, disartria, déficit cognitivo e na motricidade fina.^{8,14} Como consequência do quadro distônico podem-se observar complicações nutricionais e metabólicas (hipertermia intermitente, dificuldade de mastigação e deglutição, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlceras de decúbito, alterações esqueléticas (escoliose e deformidade torácica, fratura, osteoporose, contraturas e subluxação das articulações), pulmonares (comprometimento dos reflexos de vias aéreas, distonia laringea e estridor, pneumonia por aspiração aguda e crônica), atraso do desenvolvimento (alteração da fala, escrita e linguagem expressiva).^{5,11}

Ozcará et al, 2017 descreve caso de acidente vascular encefálico (AVE) recorrente em lactente de 9 meses com AG1, o que é mais comum em acidemia isovalérica, metilmalônica e propiônica.

Adultos com AG1 apresentam-se clinicamente de formas distintas. Pierson et al, 2015 relata caso de homem com 56 anos com deficiência intelectual progressiva associada a fraqueza distal e hiporreflexia, cursando com neuropatia desmielinizante em eletroneuromiografia e em neuroimagem, nódulos subependimais em ventrículos laterais. Patel et al, 2017, também descreve caso de homem de 29 anos, sem nenhum critério para esclerose tuberosa, em tratamento para acidemia glutárica tipo 1 desde a infância, com nódulos subependimais.

Foi também descrita insuficiência renal crônica em adolescentes e adultos com AG1, o que enfatiza a necessidade de seguimento das pessoas com o referido erro inato, visto as características clínicas ainda não serem completamente elucidadas com possibilidade de acometer múltiplos sistemas.¹¹

Neuroimagem

A suspeita inicial de AG1 pode ocorrer mesmo através de ecografia transfontanela, que pode revelar imagens características da doença. A tomografia computadorizada do encéfalo revela espaços aumentados de LCR (líquido cefalorraquidiano) na maioria dos casos não tratados, ainda que assintomáticos. Apesar de poucos relatos na literatura de correlação de imagens na ressonância nuclear magnética (RNM) e manifestações clínicas, este é o exame de imagem mais indicado para investigação e seguimento das pessoas acometidas.^{2,7}

Principais achados radiológicos incluem: hipoplasia ou atrofia frontotemporal, atraso da mielinização, hematoma ou higroma subdural crônico, atrofia do tálamo, degeneração dos gânglios da base, o que pode ser evidenciado por atrofia ou hiperintensidade em T2 do globo pálido, caudado e putâmen, dilatação cística da fissura silviana.^{2,14,16,17,18} Há poucos relatos na literatura sobre o acometimento da topografia opercular porém, Shaimaa et al, 2015 descreveu dilatação em todas as crianças avaliadas em seu estudo.

Shaimaa et al, 2015 descreve ainda, acometimento da substância branca de forma subcortical, central e periventricular em todos os lobos encefálicos, em diferentes proporções em sua amostra. No entanto, a morbidade na AG1 está relacionada a alterações na substância cinzenta e não à substância branca, seja por crise de encefalopatia ou degeneração insidiosa. A condição também se correlaciona à inversão incompleta do hipocampo.

O seguimento com RNM de pacientes sem crises revelou hiperintensidade em T2 e difusão restrita da substância branca supratentorial. Os achados de imagem mudam conforme os diferentes estágios da doença.¹³ Após 6 anos de idade muitos pacientes permanecem estáveis clinicamente e as lesões estriatais permanecem inalteráveis à RNM.¹¹

Diagnóstico e importância da Triagem Neonatal

Não há sinais e sintomas patognomônicos da acidemia glutárica tipo 1, sendo a suspeição diagnóstica estabelecida a partir da associação de achados clínicos e neurorradiológicos.² O típico alargamento da fissura silviana associado a macrocraquia, é muito sugestivo de acidemia glutárica tipo 1.⁷

Fatores de risco para a doença incluem história familiar positiva, consanguinidade, relato de óbito não esclarecido em irmãos anteriores. Alterações bioquímicas incluem acidose, cetose, elevação de amônia e alteração da função hepática.

A primeira linha para diagnóstico de acidemias orgânicas inclui análise dos ácidos orgânicos urinários através de cromatografia gasosa e espectrometria de massas, no caso da AG1, os principais ácidos orgânicos elevados na urina são o ácido 3-hidroxi-glutárico e o ácido glutacônico. Testes confirmatórios baseiam-se na medida da deficiência enzimática nos linfócitos ou cultura de fibroblastos e/ou testes genéticos moleculares.⁸

Os testes de triagem para AG1 tem como base a detecção do aumento de glutarilcarnitina no sangue, quantificado através da espectrometria de massas em tandem.⁷

O diagnóstico e tratamento precoces, não o genótipo, estão associados a melhor prognóstico do paciente, o que enfatiza a importância da triagem neonatal. A análise do gene GCDH é heterogênea, não havendo correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida. A pesquisa de mutação é útil para confirmação diagnóstica quando a dosagem enzimática não é possível, para auxiliar o aconselhamento genético e no diagnóstico pré-natal.¹⁹

Nos Estados Unidos a triagem neonatal para AG1 passou a ser realizada nas Clinic for Special Children (CSC) a partir de 1988 e na população da Pensilvânia, foi introduzida em 1994.⁵

No Brasil a TN tornou-se obrigatória por determinação do Estatuto da Criança e do Adolescente em 1990, sendo reafirmada em 1992 pelo Ministério da Saúde. No entanto, somente em 6 de junho de 2001 foi criado o PNTN (Programa Nacional de Triagem Neonatal), popularmente “Teste do Pezinho”, que tem o objetivo de detectar, confirmar o diagnóstico, tratar e acompanhar os casos com resultado alterado.²⁰

Destaca-se que o Teste do Pezinho deve ser coletado no período adequado, visto que os atrasos interferem no diagnóstico e no tratamento, podendo levar ao desenvolvimento de sequelas nas crianças.

Recomenda-se que a coleta do teste ocorra ainda na maternidade, quando for necessário, ou até o 5º dia de vida da criança. É importante que a equipe de saúde da Atenção Primária esteja atenta à sua realização e à presença de alterações nos resultados, a fim de minimizar as perdas e os diagnósticos tardios.⁹

Outros aspectos relacionados ao sucesso nas ações incluem a meta de abrangência de 100% dos nascidos vivos, a busca ativa de pacientes suspeitos, a confirmação diagnóstica, o acompanhamento e o adequado tratamento.²¹

Além disso, nem todos os estados encontram-se na mesma fase de análise, cada uma delas requer critérios e conforme cada Estado atende às exigências de uma fase, vai avançando para a próxima, o que ocorre de acordo com a seguinte divisão: fase I (fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito), fase II (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias), fase III (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística), fase IV (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita).^{9,11}

No Distrito Federal o programa investiga mais de 30 doenças (vide tabela 2). A espectrometria de massas em tandem é a técnica empregada na triagem ampliada e permite a quantificação precoce da C5DC, um dos metabólitos que se acumulam na AG1.^{22,23}

Programa de Triagem Neonatal no Distrito Federal
Hiperplasia Adrenal Congênita
Deficiência de Biotinidase
Deficiência de G6PD
Galactosemia
Hemoglobinopatias
Fibrose Cística
Hipotireoidismo Congênito
Toxoplasmose Congênita
Hiperglicinemia
Homocistinúria
Hipermetioninemia
Leucinose ou Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD)
Síndrome HHH
Fenilcetonúria
Hiperprolinemia
Tirosinemias
Hiperargininemias
Deficiência de Argininosuccinato Liase
Citrulinemia (deficiência de Arginino Succinato Sintetase)
Deficiência de Carbamoil Fosfato Sintetase
Deficiência de N-acetilglutamato Sintetase
Deficiência de Ornitina Transcarboimilase
Defeito de captação de carnitina
Deficiência de Carnitina Palmitoiltransferase Tipos I e II (CPT I e CPT II)
Deficiência de Carnitina/ Acilcarnitina Translocase
Distúrbios de Beta Oxidação de Ácidos graxos de Cadeia Média (MCAD)
Acidemia isovalérica
Acidemia metilmalônica
Acidemia propiônica
Acidemia Glutárica Tipo I
Doenças lisossomais: Doença de Gaucher, Doença de Niemann-Pick e Mucopolissacaridoses tipos 1, 2, 4, 6 e 7
Imunodeficiência combinada grave (SCID)

Tabela 2 – Lista de patologias investigadas pela triagem neonatal ampliada no Distrito Federal^{24,25}

Embora o Distrito Federal se destaque em território nacional por dispor de uma triagem neonatal ampliada, não houve confirmação molecular nos casos apresentados por indisponibilidade via Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme exposto, a confirmação molecular não está associada a melhor prognóstico, mas ajuda no Aconselhamento Genético e na suspeita de diagnóstico pré-natal.

O diagnóstico diferencial de AG1 inclui uma variedade de patologias, a citar: macrocefalia benigna familiar; doenças metabólicas associadas a macrocefalia, como síndrome de Canavan; encefalopatias metabólicas que cursam com lesão nos gânglios da base, como síndrome de Leigh; acidente vascular encefálico de causa metabólica, observado em defeitos do ciclo da ureia, mitocondriopatias; lesões estriatais não

metabólicas, como infecções causadas por *Mycoplasma pneumoniae*; encefalopatias não metabólicas (encefalite, meningite, intoxicação); paralisia cerebral e maus tratos.²⁶

Tratamento

AG1 faz parte de um seletivo grupo de erros inatos do metabolismo tratáveis. O protocolo terapêutico tem como base restrição de lisina da dieta e suplementação de carnitina para minimizar os riscos de danos neuronais após o diagnóstico, inclui equipe multi e interdisciplinar, tendo efeito direto no prognóstico, qualidade de vida e redução de morbi e mortalidade.^{7,8,26}

O tratamento agudo na crise encefalopática segue os princípios básicos de intoxicação por doença metabólica, o que inclui a prevenção ou reversão de estado catabólico através do aumento de taxa calórica (ou administração de insulina no caso de hiperglicemia), restrição de proteína natural por 24 a 48 horas, prevenir depleção de carnitina através da suplementação da mesma e corrigir distúrbios hidroeletrólíticos.²⁶

Ressalta-se que no Distrito Federal é possível disponibilização de fórmula específica para o referido erro inato, facilitando adesão à terapêutica instituída.²⁷

Os objetivos do tratamento são: prevenir ou reverter estado catabólico através de dieta de alto teor calórico, reduzir a produção de substratos de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico e ácido glutacônico, restringindo lisina da dieta, prevenir a depleção secundária de carnitina através da suplementação das mesmas e corrigir possíveis distúrbios hidroeletrólíticos.¹

Se o tratamento não for iniciado no período neonatal, cerca de 80-90% dos pacientes com acidemia glutárica tipo 1 desenvolverão lesão estriatal nos primeiros 6 anos de vida, o que cursa com distúrbio do movimento, predominantemente, distonia.²⁸

Conclusão

Todos os casos descritos corresponderam ao primeiro registro familiar, não havendo situações semelhantes ou diagnósticos prévios na ascendência das famílias, fazendo-se necessário Aconselhamento Genético e acompanhamento regular com equipe multi e interdisciplinar, incluindo atendimento com nutricionista, uso de fórmulas específicas isentas de aminoácidos para os lactentes e reposição de carnitina.

A presença de crise encefalopática foi descrita em dois dos quatro casos; em três casos o diagnóstico e tratamento foram tardios, fora do período neonatal, estes pacientes eram de naturalidade distinta ao Distrito Federal e possuíam resultado de triagem neonatal não ampliada, sem alterações.

As complicações da AG1 cursaram com maior gravidade nos casos com diagnóstico mais tardio assim, o diagnóstico precoce possibilita detecção da doença antes do aparecimento dos sintomas, prevenindo lesão estriatal, possibilitando terapêutica específica e redução de morbi e mortalidade, devendo ter sua ampliação, considerando possibilidade de TN, incentivada em todo território nacional.

Referências

1 - Forero-Sánchez E, Echeverri-Peña OY, Espinosa-García E, Guevara-Morales JM, Barrera-Avellaneda LA. Acidemia glutárica tipo 1: presentación de un caso y revisión de la literatura. Iatreia. 2015 Apr 9;28(2):193-7.

- 2 - Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA, Zaki OK. Glutaric aciduria type 1: neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatric radiology*. 2015 Oct 1;45(11):1696-705.
- 3 - Patel B, Pendyal S, Kishnani PS, McDonald M, Bailey L. Early Diagnosed and Treated Glutaric Acidemia Type 1 Female Presenting with Subependymal Nodules in Adulthood. *InJIMD Reports*, Volume 40 2017 (pp. 85-90). Springer, Berlin, Heidelberg.
- 4 - Olivera-Bravo S, Isasi E, Fernández A, Rosillo JC, Jiménez M, Casanova G, Sarlabós MN, et al. White matter injury induced by perinatal exposure to glutaric acid. *Neurotoxicity research*. 2014 May 1;25(4):381-91.
- 5 - Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics 2003 Aug 15 (Vol. 121, No. 1, pp. 38-52)*. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- 6 - Ozcora GD, Gokay S, Canpolat M, Kardaş F, Kendirci M, Kumandaş S. Glutaric Acidemia Type 1: A Case of Infantile Stroke. *InJIMD Reports*, Volume 38 2017 (pp. 7-12). Springer, Berlin, Heidelberg.
- 7 - Nunes J, Loureiro S, Carvalho S, Pais RP, Alfaiate C, Faria A, et al. Brain MRI findings as an important diagnostic clue in glutaric aciduria type 1. *The neuroradiology journal*. 2013 Apr 1;26(2):155-61.
- 8 - Babu RP, Bishnupriya G, Thushara PK, Alap C, Cariappa R, Viswanathan K. Detection of glutaric acidemia type 1 in infants through tandem mass spectrometry. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2015 Jun 1;3:75-9.
- 9 - Jaks CD, Gabatz RI, Schwartz E, Eschevarría-Guanilo ME, Borges AR, Milbrath VM. Doenças identificadas na triagem neonatal realizada em um município no sul do Brasil. *Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde*. 2018 Aug 7;7(1).
- 10 - Funayama CA. Exame neurológico em crianças. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1996 Mar 30;29(1):32-43.
- 11 - Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015 Nov 1;38(6):1059-74.
- 12 - Zhang Y, Li H, Ma R, Mei L, Wei X, Liang D, et al. Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type I. *Clinica Chimica Acta*. 2016 Jan 30;453:75-9.
- 13 - Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH, Lee MC, et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2017 Apr 1;80(4):253-61.
- 14 - Ma J, Tan L, Chen S. A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Movement Disorders*. 2013 Nov;28(13):1808-.
- 15 - Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, Lewis R, Wong D, Salamon N, et al. Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *neurogenetics*. 2015 Oct 1;16(4):325-8.
- 16 - Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain and Development*. 2014 Oct 1;36(9):813-22.
- 17 - Biasucci G, Morelli N, Natacci F, Mastrangelo M. Early neonatal Glutaric aciduria type I hidden by perinatal asphyxia: a case report. *Italian journal of pediatrics*. 2018 Dec;44(1):8.

- 18 - Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, Gökçay G, Ribes A, Campistol J, et al. Unravelling the complex MRI pattern in glutaric aciduria type I using statistical models— a cohort study in 180 patients. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014 Sep 1;37(5):763-73.
- 19 - Devi AR, Ramesh VA, Nagarajaram HA, Satish SP, Jayanthi U, Lingappa L. Spectrum of mutations in Glutaryl-CoA dehydrogenase gene in glutaric aciduria type I— Study from South India. *Brain and Development*. 2016 Jan 1;38(1):54-60.
- 20 - Sales RL, Soares AP, Moita Neto JM, Costa RD, Rocha SS, Nogueira LT. Análise de indicadores de qualidade da Triagem Neonatal sanguínea. *Rev. enferm. UFPE on line*. 2015:677-82.
- 21 - Kopacek C, Castro SM, Chapper M, Amorim LB, Lüdtke C, Vargas P. Evolução e funcionamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Rio Grande do Sul de 2001 a 2015. *Boletim Científico de Pediatria-Vol*. 2015;4(3):71.
- 22- Afroze B, Yunus ZM. Glutaric aciduria type 1—importance of early diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc*. 2014 May 1;64(5):593-5.
- 23 - Leão LL, de Aguiar MJ. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *Jornal de Pediatria*. 2008;84(4):S80-90.
- 24 - Brasil. Lei nº 4.190 de 6 de agosto de 2008. Assegura a todas as crianças nascidas nos hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes da rede pública de saúde do Distrito Federal o direito ao teste de triagem neonatal, na sua modalidade ampliada. *Diário Oficial do Distrito Federal*. Brasília, 11 ago. 2008.
- 25 - Brasil. Lei nº 6.382 de 24 de setembro de 2019. Altera a Lei nº 4.190 de 6 de agosto de 2008, que assegura a todas as crianças nascidas nos hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes da rede pública de saúde do Distrito Federal o direito ao teste de triagem neonatal, na sua modalidade ampliada. *Diário Oficial do Distrito Federal*. Brasília, 25 set. 2019. n.183.
- 26 - Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(1), 75-101.
- 27 - Brasil. Portaria nº478 de 6 de setembro de 2017, Aprova o Regulamento Técnico para o Fornecimento de Fórmulas para Fins Especiais para Atendimento Domiciliar, no Âmbito do Distrito Federal.
- 28 - Boy N, Heringer J, Brackmann R, Bodamer O, Seitz A, Kölker S, et al. Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017 Dec;12(1):77.