

**AVALIAÇÃO DE UM PROTOCOLO PARA O
DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DE METABOLISMO
EM CRIANÇAS AGUDAMENTE ENFERMAS.**

autor: Maria Teresa Vieira Sanseverino

orientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Bioquímica, do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de mestre em Bioquímica.

PORTO ALEGRE

1993

Para o Dille e para a Mariana,
por todo amor que significam na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Roberto Giugliani, pela orientação em todas etapas deste trabalho e pela grande contribuição para meu crescimento profissional.

Ao Júlio César Dillenburg, pelo carinho, apoio e compreensão com o tempo dispendido e preocupações decorrentes deste trabalho; a Crisle e a Gisele, pelos bons momentos.

Aos meus pais, irmãos, cunhadas e sobrinhos, pelo apoio em todas etapas da minha vida pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Moacir Wajner, pela orientação no diagnóstico e manejo clínico para alguns pacientes deste trabalho, por conselhos e sugestões, e por despertar o interesse para importância das acidúrias orgânicas.

Ao Professor Dr. Clovis Wannmacher, por um conselho certo e experiente que permitiu a descoberta de novos caminhos na prática da Medicina.

Aos colegas da "Clínica" da Unidade de Genética Médica do HCPA: Ana Cristina Bittelbrunn, Júlio César Loguércio Leite, Laura Jardim, Lavinia Schuler; aos residentes Elizabeth Lemos da Silveira, Carlos Eduardo Speck, Ricardo Flores Pires. A Denise Doncatto, pelas avaliação neurológica criteriosa de alguns pacientes.

Aos colegas e amigos do Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos: Carmen Vinhas dos Santos, Erica Tatto, Fabricio Costa, Fernando Pecis, Karin Boianowski, Patricia Ashton, Vee Wong.

Ao Hernando Clavijo, pela amizade, apoio e sugestões fundamentais nesta etapa da minha formação.

Aos colegas do Laboratório Regional de Erros Inatos de Metabolismo, que participaram direta ou indiretamente neste trabalho, especialmente Janice Coelho Dutra, Maria Luiza Barth, Sandra Goldenfun, Karin Zinn, Adriana Folberg, Ana Bruck, Roberta Munarski e aos novos colegas.

Aos colegas pediatras das Unidades de Tratamento Intensivo que encaminharam os pacientes para investigação, tornando possível este trabalho.

Aos colegas do berçário e UTI Neonatal da Santa Casa de Misericórdia, pela compreensão e apoio.

Aos colegas do Laboratório de Bioquímica do HCPA, que colaboraram com sugestões, empréstimo de reagentes e aparelhos.

Aos amigos Estelita Schames Pinheiro, Ines Guimarães Silveira, Renato Silveira, Lilian C. do Espírito Santo, Helon Pereira do Nascimento, Tiago, Pedro, Luisa, Júlia, pelos muitos anos de apoio, amizade, carinho.

Ao amigo Carlos Eduardo Pinheiro (Maninho) que, além da amizade, ao longo dos anos tem contribuído em muitas decisões de grande significado; também pelas sugestões e correções neste trabalho.

A todos os colegas da UGM, especialmente a Iara Delcina Fortes, Marilda Souza, Liliane. Aos colegas da Citologia, especialmente a Rejane Gus e Mariluce Bueno.

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho e acompanharam este período da minha formação, muito obrigado.

INDICE

	Página
I - INTRODUÇÃO.....	1
I.1 - CONCEITO E HISTÓRICO DOS ERROS INATOS DE METABOLISMO (EIM).....	2
I.2 - ASPECTOS GENÉTICOS DOS EIM.....	5
I.3 - CLASSIFICAÇÃO DOS EIM	7
I.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS EIM.....	12
I.4.1 - EIM COM APRESENTAÇÃO AGUDA NO PERÍODO NEONATAL E NA INFÂNCIA.....	15
a) Doença aguda grave (com ênfase no recém-nascido).....	22
b) Hipoglicemia.....	25
c) Acidose metabólica.....	32
c.1) Alguns exemplos de acidúrias orgânicas...	36
c.2) Acidemia láctica.....	42
d) Hiperamonemia.....	50
e) Doença hepática aguda.....	57
e.1) Quadros semelhantes a Síndrome de Reye...	59
f) Síndrome de Morte Súbita.....	64
I.5 - TRATAMENTO DOS EIM	66
I.5.1 - MANEJO TERAPÊUTICO DAS SITUAÇÕES AGUDAS....	66
a) Cuidados gerais de suporte.....	66
b) Tratamento nutricional.....	67
c) Remoção de metabólitos tóxicos.....	70
d) Manejo da hiperamonemia.....	71

	Página
1.5.2 - MANEJO TERAPÊUTICO A LONGO PRAZO.....	73
a) Tratamento à nível do fenótipo clínico.....	73
b) Tratamento à nível metabólico.....	76
c) Tratamento à nível da proteína anormal.....	79
d) Transplante de órgãos.....	81
e) Engenharia genética.....	82
1.6 - DETECÇÃO DOS EIM.....	85
1.6.1 - TRIAGEM NEONATAL.....	85
1.6.2 - DETECÇÃO DE PORTADORES.....	87
1.6.3 - DETECÇÃO DE AFETADOS EM GRUPOS DE ALTO RISCO	88
1.6.4 - DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL.....	89
1.7 - DIAGNÓSTICO DOS EIM.....	93
1.7.1 - DIAGNÓSTICO DOS EIM EM CRIANÇAS AGUDAMENTE ENFERMAS.....	96
1.8 - INCIDÊNCIA DOS EIM	107
1.8.1 - INCIDÊNCIA DOS EIM NA POPULAÇÃO.....	107
1.8.2 - INCIDÊNCIA DOS EIM EM GRUPOS DE ALTO RISCO.	110
1.8.3 - INCIDÊNCIA DOS EIM EM CRIANÇAS AGUDAMENTE ENFERMAS.....	112
1.9 - OBJETIVOS.....	116
II - MATERIAL E MÉTODOS.....	118
II.1 - AMOSTRA ESTUDADA.....	118
II.2 - COLETA DE MATERIAL.....	125
II.3 - METODOLOGIA EMPREGADA.....	126
II.3.1 - AVALIAÇÃO CLÍNICA	126
II.3.2 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL	127

	Página
II.4 - DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS UTILIZADAS.....	129
II.4.1 - TESTES OBRIGATÓRIOS.....	129
a) Testes de Triagem para EIM na urina.....	129
b) Determinação de creatinina na urina.....	133
c) Cromatografia de aminoácidos em sangue e urina.....	134
d) Dosagem de lactato no sangue.....	136
e) Dosagem de piruvato no sangue.....	138
f) Dosagem de amônia no plasma.....	140
II.4.2 - TESTES OPCIONAIS.....	142
a) Cromatografia de glicídios na urina.....	142
b) Dosagem colorimétrica de ácido orótico na urina.....	143
c) Análise quantitativa de aminoácidos.....	146
d) Pesquisa de ácidos orgânicos na urina.....	147
e) Dosagem de 17-hidroxi-progesterona.....	147
III - RESULTADOS.....	149
III.1 - EXAMES DE PRIMEIRA LINHA.....	149
III.2 - EIM DIAGNOSTICADOS.....	154
III.3 - CASOS SEM DIAGNÓSTICO DEFINITIVO.....	160
III.3.1 - CASOS SEM DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: EIM IMPROVÁVEL.....	160
III.3.2 - CASOS SEM DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: EIM POSSÍVEL.....	163

	Página
IV - DISCUSSÃO.....	168
IV.1 - AMOSTRA ESTUDADA.....	168
IV.2 - TESTES DE TRIAGEM PARA EIM NA URINA.....	170
IV.2.1 - AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS EXAMES DE TRIAGEM.....	175
IV.3 - CROMATOGRAFIA DE AMINOÁCIDOS.....	176
IV.4 - DOSAGEM DE AMÔNIA DO PLASMA.....	185
IV.5 - DOSAGEM DE LACTATO E PIRUVATO NO SANGUE.....	190
IV.6 - PESQUISA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS.....	196
IV.7 - INVESTIGAÇÃO DE EIM EM CRIANÇAS COM QUADROS AGUDOS E GRAVES.....	198
IV.8 - IMPORTÂNCIA DOS EIM DIAGNOSTICADOS.....	200
IV.9 - AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DO PROTOCOLO EMPREGADO.....	208
IV.10 - FREQUÊNCIA DE EIM NA AMOSTRA ESTUDADA.....	209
V - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	211
VI - RESUMO.....	217
VII - SUMMARY.....	221
VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	224
IX - ANEXOS.....	234
IX.1 - ANEXO I: PROTOCOLO EMPREGADO.....	234
IX.2 - ANEXO II: RESUMO DOS CASOS ESTUDADOS.....	237

INDICE DE TABELAS

	Página
TABELA 1.1: CLASSIFICAÇÃO DOS EIM.....	9 - 11
TABELA 1.2: CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS DE UM EIM NA NA AUSÊNCIA DE UMA ETIOLOGIA DEFINIDA.....	14
TABELA 1.3: EIM COM APRESENTAÇÃO NO PERÍODO NEONATAL.	16 - 17
TABELA 1.4: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS EIM NO PERÍODO NEONATAL.....	18
TABELA 1.5: ACHADOS LABORATORIAIS COMUNS ASSOCIADOS A EIM NO PERÍODO NEONATAL.....	19
TABELA 1.6: SINTOMAS DE APRESENTAÇÃO E DESORDENS METABÓLICAS ASSOCIADAS.....	21
TABELA 1.7: CAUSAS DE HIPOGLICEMIA PERSISTENTE OU RECORRENTE NO PERÍODO NEONATAL E INFÂNCIA	30
TABELA 1.8: DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ÚTEIS NA AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS MAIS COMUNS RELACIONADOS À HIPOGLICEMIA INEXPLICADA NO RECÉM-NASCIDO.....	31
TABELA 1.9: RESUMO DOS SINTOMAS SUGESTIVOS DE ACIDÚRIAS ORGÂNICAS.....	33
TABELA 1.10: CORRELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS E DEFEITOS ESPECÍFICOS NAS ACIDÚRIAS ORGÂNICAS....	34
TABELA 1.11: CAUSAS DE ACIDOSE LÁCTICA PRIMÁRIA.....	48
TABELA 1.12: CLASSIFICAÇÃO DAS ACIDOSES LÁCTICAS DE ACORDO COM O MECANISMO RESPONSÁVEL.....	49
TABELA 1.13: CAUSAS DE HIPERAMONEMIA.....	55
TABELA 1.14: DESORDENS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS QUE SE MANIFESTAM COM HIPERAMONEMIA.....	56
TABELA 1.15: EXEMPLOS DE EIM QUE SIMULAM SÍNDROME DE REYE.....	63
TABELA 1.16: "COQUETEL" COM MEGADOSES DE VITAMINAS...	69
TABELA 1.17: ALGUNS EXEMPLOS DE TRATAMENTO COMPROVADO OU EXPERIMENTAL PARA OS EIM.....	74 - 75

	Página
TABELA I.18: DOENÇAS METABÓLICAS SELECIONADAS QUE PODEM SER DETECTADAS INTRA-ÚTERO.....	92
TABELA I.19: GUIA PARA INVESTIGAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES AGUDAMENTE ENFERMOS.....	97
TABELA I.20: DESORDENS QUE PODEM ESTAR ASSOCIADAS A SUBSTÂNCIAS REDUTORAS NA URINA.....	100
TABELA I.21: PROCEDIMENTOS ÚTEIS NA AVALIAÇÃO DE EIM NO PERÍODO NEONATAL, HIERARQUIZADOS CONFORME O GRAU DE SOFISTICAÇÃO E SUA DISPONIBILIDADE.....	104
TABELA I.22: ROTEIRO PARA A COLETA DE AMOSTRA PARA PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS COM SUSPEITA DE EIM.....	106
TABELA I.23: INCIDÊNCIA DE ALGUMAS DESORDENS GENÉTICAS PARA AS QUAIS EXISTEM PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL.....	109
TABELA I.24: ALGUNS RESULTADOS OBTIDOS ATRAVÉS DA DETECÇÃO DE EIM EM DEFICIENTES MENTAIS.....	111
TABELA I.25: FONTES DE RESULTADOS POSITIVOS (ACIDÚRIAS ORGÂNICAS COM OU SEM AMINOACIDÚRIA ANORMAL)	113
TABELA II.1: AMOSTRA ESTUDADA.....	120 - 121
TABELA II.2: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À PROCEDÊNCIA.....	122
TABELA II.3: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO.....	122
TABELA II.4: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À FAIXA ETÁRIA.....	123
TABELA II.5: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A COR.	123
TABELA II.6: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA QUANTO À ALTERAÇÃO CLÍNICA PRINCIPAL QUE MOTIVOU O ENCAMINHAMENTO.....	124
TABELA II.7: PROTOCOLO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE EIM EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UTI.....	128

	Página
TABELA III.1: RESULTADOS.....	150 - 153
TABELA III.2: EIM DIAGNOSTICADOS.....	158 - 159
TABELA III.3: CASOS SEM DIAGNÓSTICO: EIM IMPROVÁVEL..	161 - 162
TABELA III.4: CASOS SEM DIAGNÓSTICO: POSSÍVEL EIM....	164 - 166
TABELA IV.1: RESULTADOS ENCONTRADOS PARA OS PACIENTES COM ALTERAÇÃO NOS TESTES DE TRIAGEM.....	173 - 174
TABELA IV.2: INTERFERÊNCIA DE DROGAS COM A ANÁLISE DE AMINOÁCIDOS NA URINA.....	177
TABELA IV.3: CAUSAS DE AMINOACIDÚRIA GENERALIZADA....	179
TABELA IV.4: CAUSAS DE GLICINÚRIA.....	179
TABELA IV.5: RESULTADOS DO PROTOCOLO PARA PACIENTES COM CROMATOGRAFIA DE AMINOÁCIDOS ALTERADA.....	182 - 184
TABELA IV.6: CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DE 212 CASOS DE HIPERAMONEMIA E CORRELAÇÃO COM OS NÍVEIS DE AMÔNIA PLASMÁTICA.....	186
TABELA IV.7: VALORES NORMAIS PARA A AMÔNIA PLASMÁTICA EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS.....	189
TABELA IV.8: PRINCIPAIS RESULTADOS PARA OS PACIENTES COM NÍVEIS ELEVADOS DE LACTATO.....	194 - 195
TABELA IV.9: EIM DIAGNOSTICADOS NO PERÍODO DE 1982 A 1992 NO LABORATÓRIO REGIONAL DE EIM.....	206 - 207

INDICE DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1.1: PRINCIPAIS ETAPAS DA GLICÓLISE E GLICO-NEOGÊNESE.....	27
FIGURA 1.2: ROTA DE METABOLIZAÇÃO DA LEUCINA.....	37
FIGURA 1.3: ROTA DE METABOLIZAÇÃO DA ISOLEUCINA.....	39
FIGURA 1.4: METABOLISMO DO PROPIONIL-CoA.....	41
FIGURA 1.5: DESTINOS METABÓLICOS DO PIRUVATO.....	43
FIGURA 1.6: CICLO DA URÉIA.....	51
FIGURA 1.7: CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE UM DEFEITO GENÉTICO EM UMA ROTA METABÓLICA.....	77
FIGURA 1.8: ROTEIRO PARA A INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE PACIENTES COM SUSPEITA DE UM EIM.....	95
FIGURA 1.9: FLUXOGRAMA PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS METABÓLICAS COM INÍCIO NEONATAL AGUDO.....	99
FIGURA 1.10: PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO DE ACIDÚRIAS ORGÂNICAS E AMINOACIDOPATIAS EM CRIANÇAS DOENTES	101
FIGURA 1.11: FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPERAMONEMIA.....	103

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

1.1 - CONCEITO E ASPECTOS HISTÓRICOS DOS ERROS INATOS DE METABOLISMO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) formam um grupo heterogêneo de patologias originadas a partir de uma alteração no material genético, que determina defeito ou ausência de uma proteína e, conseqüentemente, prejuízo da função por ela exercida. Essa função pode ser de transporte (ex.: ceruloplasmina, proteína transportadora de cobre), estrutural (ex.: colágeno) ou enzimática. Os defeitos neste último grupo são responsáveis pela maioria dos EIM já diagnosticados, especialmente por aqueles que desencadeiam precocemente quadros graves (COHN & ROTH, 1983).

Considerando que todas as doenças gênicas devem ter uma base metabólica, já que a ausência ou anormalidade de um gene determina a falta ou alteração de seu produto, DANKS (1981) prefere utilizar a denominação Erro Inato do Metabolismo somente para aquelas situações geneticamente determinadas, resultantes da deficiência de uma enzima, que determina a falha de um algum

passo do metabolismo intermediário. Exclui, portanto, os defeitos em outras proteínas não enzimáticas, como por exemplo, as hemoglobinopatias e as talassemias.

O termo Erro Inato do Metabolismo foi sugerido por Sir Archibald Garrod a partir de estudos sobre alcaptonúria, em 1908. Acompanhando pacientes com alcaptonúria, albinismo, cistinúria e pentosúria, Garrod observou que estas doenças apresentavam uma distribuição familiar e ocorriam com maior frequência em filhos de casamentos consangüíneos. Relacionando com as recém redescobertas leis de Mendel, sugeriu que estes defeitos poderiam ser herdados como condições recessivas. Desenvolveu então o conceito de que certas doenças que se manifestam durante toda a vida devem-se a redução ou ausência de atividade de uma enzima, responsável por um único passo metabólico (BEAUDET et alli, 1989).

Em 1945, Beadle sugeriu o conceito de que cada gene é responsável pela síntese de uma proteína, o que permitia explicar os EIM a partir de mutações em genes que codificam enzimas. Em 1948, Gibson demonstrou o primeiro defeito enzimático em uma doença genética humana, a deficiência de uma enzima NADH-dependente, necessária para a redução da metahemoglobina, na metahemoglobinemia recessiva. A primeira evidência direta de que mutações humanas realmente produzem uma alteração na estrutura primária das proteínas foi obtida por Pauling e colaboradores, em 1949, quando demonstraram um padrão de migração eletroforética diferente para a hemoglobina de pacientes com anemia falciforme. Em estudos subseqüentes, Ingram estabeleceu que esta diferença

era devida a substituição de um resíduo de valina por ácido glutâmico em um ponto da seqüência de aminoácidos (BEAUDET et alli., 1989).

Essas descobertas permitiram o estabelecimento do conceito de que os EIM são causados por genes mutantes que levam à produção de proteínas anormais, cuja atividade funcional está alterada (BEAUDET et alli., 1989).

1.2 - ASPECTOS GENÉTICOS

A informação genética está contida na seqüência de bases que formam o DNA (ácido desoxirribonuclêico), arranjado na forma de cromossomas. Estima-se que o genoma humano contenha 50.000 a 100.000 genes distribuídos em 23 pares de cromossomas, sendo 22 autossomas e 2 cromossomas sexuais.

Cada segmento de DNA que forma um gene pode ser transcrito para uma molécula de ácido ribonuclêico (RNA) mensageiro que, no citoplasma, orienta a síntese de uma cadeia polipeptídica específica. O gene e sua proteína são ditos colineares. Assim, alterações na seqüência de bases do DNA resultam em alterações na cadeia polipeptídica.

As doenças genéticas originam-se a partir de mutações. Estas podem ser definidas como uma alteração estável e herdável do DNA, que pode ser grosseira envolvendo um cromossoma ou parte deste (duplicação, translocação), ou mínima envolvendo um único gene. Assim, as doenças genéticas podem ser classificadas em três grandes grupos: 1) desordens cromossômicas, causadas por falta, excesso ou arranjo anormal em um ou mais cromossomas; 2) desordens monogênicas ou mendelianas, determinadas por um único gene mutante; 3) desordens multifatoriais, causadas pela interação de múltiplos genes com múltiplos fatores ambientais ou exógenos.

As desordens monogênicas seguem padrões de herança simples (mendelianos) classificados com base na análise de

genealogias em autossômicas dominantes, autossômicas recessivas ou ligadas ao X, dominantes ou recessivas. Os EIM pertencem ao grupo das desordens monogênicas e, em sua maioria, apresentam um padrão de herança autossômico recessivo. Há alguns exemplos de doenças metabólicas hereditárias com padrão de herança autossômico dominante, como a hipercolesterolemia familiar (receptor celular anormal para lipoproteínas de baixa densidade). São exemplos de desordens recessivas ligadas ao X, a hemofilia A, a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e a doença de Fabry. As desordens dominantes ligadas ao X são raras, mas graves nos homens afetados, como por exemplo, o raquitismo hipofosfatêmico e a deficiência de ornitina transcarbamilase (BEAUDET et alli., 1989).

1.3 - CLASSIFICAÇÃO

Existem diversas maneiras de classificar os EIM, embora nenhuma delas seja inteiramente satisfatória. SINCLAIR (1982), levando em consideração a especialização tecidual e as funções celulares, e correlacionando os aspectos clínicos, bioquímicos, patológicos e terapêuticos, divide os EIM nos seguintes grupos:

1) **Desordens de transporte:** afetam o transporte renal e/ou intestinal de moléculas orgânicas ou inorgânicas. Costumam ser precipitados pela dieta, e determinam graus variáveis de depleção tecidual e malnutrição. Ocorrem perdas renais primárias, ou secundárias à absorção de metabólitos intestinais. São exemplos deste grupo, as deficiências de dissacaridases, defeito no transporte de magnésio, Doença de Hartnup.

2) **Desordens de armazenamento, degradação e secreção:** a maioria delas envolve o aparelho de Golgi ou os lisossomas. Determinam o acúmulo de macromoléculas, e conseqüentemente alterações patológicas nos tecidos aonde o defeito se manifesta. Os metabólitos armazenados não estão biologicamente disponíveis. A terapêutica depende da reposição da enzima, tecido ou órgão e ainda está em fase experimental. São exemplos deste grupo as doenças lisossômicas de depósito, as glicogenoses e a cistinose.

3) **Desordens da síntese:** há síntese incompleta ou anormal de moléculas biologicamente importantes, como hormônios, moléculas com função celular estrutural ou imunológica, proteínas plasmáticas e enzimas exportadas para o plasma. Neste último caso, ocorre a hiperplasia do órgão que produz a molécula

deficiente. A terapêutica de reposição é frequentemente eficiente. Um exemplo típico é a hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, da rota de síntese do cortisol.

4) **Desordens do metabolismo intermediário:** comprometem as vias de metabolização de pequenas moléculas. O defeito enzimático ocorre a nível dos ciclos metabólicos mais importantes (ciclo dos ácidos tricarboxílicos e ciclo da uréia), ou reações imediatamente relacionadas. A gravidade e a forma de instalação da doença dependem, em geral, da severidade da deficiência enzimática, da distância entre a rota metabólica comprometida e os ciclos vitais e do tecido de origem. Costumam ser agravadas por infecções e outros fatores que aumentem o catabolismo. Apresentam em comum o acúmulo de metabólitos tóxicos na célula, provocando alterações bioquímicas locais e dano tecidual. Os metabólitos são liberados na circulação e eliminados na urina; podem provocar danos em outros tecidos, se farmacologicamente tóxicos. As desordens deste grupo costumam responder bem à restrição dietética. São exemplos deste grupo, os defeitos no ciclo da uréia, as desordens do metabolismo da frutose, galactose e pentoses, as desordens do metabolismo da glicina e prolina, tirosina, fenilalanina, homocistina e histamina, as porfirias e desordens do metabolismo das purinas.

A tabela 1.1, elaborada a partir da relação de desordens metabólicas herdadas apresentada por SCRIVER et alli. (1989), divide os EIM em diversas categorias de acordo com a área do metabolismo afetada.

TABELA 1.1 - CLASSIFICAÇÃO DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO (EIM)
(baseada em SCRIVER et alli, 1989).

1. EIM DOS CARBOHIDRATOS

- 1.1. Diabete melitus
- 1.2. Defeitos no metabolismo da frutose
- 1.3. Defeitos no metabolismo do glicogênio (glicogenoses)
- 1.4. Defeitos no metabolismo da galactose
- 1.5. Pentosúria

2. EIM DOS AMINOACIDOS

- 2.1. Hiperfenilalaninemias
- 2.2. Tirosinemia e desordens relacionadas
- 2.3. Defeitos no metabolismo da histidina
- 2.4. Defeitos no metabolismo da prolina e hidroxiprolina
- 2.5. Hiperornitinemias
- 2.6. Defeitos no ciclo da uréia
- 2.7. Defeitos no metabolismo da lisina
- 2.8. Defeitos no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina)
- 2.9. Defeitos na transulfuração
- 2.10. Sarcosinemia
- 2.11. Hiperглицинemia não cetótica
- 2.12. Defeitos nos beta-aminoácidos livres e em peptídeos

3. EIM DOS ACIDOS ORGÂNICOS

- 3.1. Alcaptonúria
- 3.2. Acidúrias orgânicas de cadeia ramificada
- 3.3. Defeitos no metabolismo do propionato e metilmalonato
- 3.4. Acidúrias orgânicas por defeitos no metabolismo da lisina
- 3.5. Desordens do ciclo gama-glutamil
- 3.6. Acidemia láctica
- 3.7. Deficiência de acil-coA desidrogenases
- 3.8. Acidemia glutárica tipo II e deficiências na cadeia respiratória mitocondrial
- 3.9. Hiperoxalúrias primárias
- 3.10. Defeitos no metabolismo do glicerol

4. EIM DAS PURINAS E PIRIMIDINAS

- 4.1. Defeitos no metabolismo das purinas
- 4.2. Defeitos no metabolismo das pirimidinas

5. EIM DAS LIPOPROTEÍNAS

- 5.1. Deficiência de apolipoproteínas
- 5.2. Deficiências enzimáticas do metabolismo das lipoproteínas
- 5.3. Deficiência de receptores para lipoproteínas
- 5.4. Deficiência das proteínas "transferidoras"
- 5.5. Doenças familiares de armazenamento de glicerol

6. EIM DAS PORFIRINAS E HEME

- 6.1. Porifirias
-

TABELA 1.1 - CLASSIFICAÇÃO DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO (EIM)
(baseada em SCRIVER et alli, 1989). Continuação.

7. EIM DAS BILIRRUBINAS

- 7.1. Síndrome de Crigler-Najjar
- 7.2. Síndrome de deficiência de uridina difosfato glicuronil transferase tipo II
- 7.3. Síndrome de Gilbert
- 7.4. Síndrome de Dubin-Johnson
- 7.5. Síndrome de Rotor
- 7.6. Colestase intrahepática recorrente benigna

8. EIM DOS METAIS

- 8.1. Defeitos no transporte de cobre
- 8.2. Hemocromatose
- 8.3. Defeitos no cofator molibdênio

9. DESORDENS DOS PEROXISSOMAS

- 9.1. Defeitos na biogênese dos peroxissomas
- 9.2. Adrenoleucodistrofia
- 9.3. Doença de Refsun
- 9.4. Acatalasemia

10. DOENÇAS LISSOSSÔMICAS

- 10.1. Mucopolissacaridoses
- 10.2. Mucolipidoses
- 10.3. Defeitos na degradação de lipoproteínas
- 10.4. Defeitos de lipase ácida lisossômica
- 10.5. Doença de Farber
- 10.6. Lipidose esfingomielina-colesterol
- 10.7. Doença de Gaucher
- 10.8. Doença de Krabbe
- 10.9. Sulfatídeo lipidose
- 10.10. Doença de Fabry
- 10.11. Doença de Schindler
- 10.12. Gangliosidoses

11. EIM DOS HORMÔNIOS (síntese e ação)

- 11.1. Defeitos do metabolismo da tireóide
- 11.2. Hiperplasia adrenal
- 11.3. Síndrome de Resistência à andrógenos
- 11.4. Deficiência de esteróide sulfatase
- 11.5. Defeitos do hormônio de crescimento
- 11.6. Diabetes insipidus nefrogênico familiar
- 11.7. Pseudohipoparatiroidismo
- 11.8. Defeitos do metabolismo da vitamina D e outros calciferóis

12. EIM DAS VITAMINAS

- 12.1. Defeitos no metabolismo do folato
 - 12.2. Defeitos no metabolismo da cobalamina
 - 12.3. Defeitos no metabolismo da biotina
-

TABELA 1.1 - CLASSIFICAÇÃO DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO (EIM)
(baseada em SCRIVER et alli, 1989). Continuação.

13. EIM DO SANGUE E TECIDOS HEMATOPOÉTICOS

- 13.1. Deficiência de fatores de coagulação vitamina K dependentes
- 13.2. Deficiência do fator XIII e fibrinogênio
- 13.3. Deficiência de fator VIII e fator V
- 13.4. Doença de von Willebrandt
- 13.5. Defeitos na ativação por contato (deficiência de fator XI, XII, pré-caliceína e cininogênio)
- 13.6. Deficiência de antitrombina
- 13.7. Defeitos hereditários das plaquetas
- 13.8. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
- 13.9. Metahemoglobinemia hereditária enzimopênica
- 13.10. Hemoglobinopatias
- 13.11. Deficiência de piruvato quinase e de outras enzimas eritrocitárias
- 13.12. Defeitos na membrana do eritrócito (esferocitose e eliptocitose)
- 13.13. Deficiência de alfa-1-antitripsina
- 13.14. Amiloidose

14. EIM DOS SISTEMAS DE TRANSPORTE DE MEMBRANA

- 14.1. Sistema contratransporte glicose/sódio
- 14.2. Cistinúria
- 14.3. Aminoacidúrias catiônicas
- 14.4. Doença de Hartnup
- 14.5. Iminoglicinúria familiar
- 14.6. Acidose tubular renal
- 14.7. Hipofosfatemias
- 14.8. Hiperuricemia renal hereditária
- 14.9. Defeitos no transporte lisossômico
- 14.10. Fibrose cística

15. EIM DOS MECANISMOS DE IMUNIDADE E DEFESA

- 15.1. Síndrome de deficiência de imunoglobulinas
- 15.2. Imunodeficiência com deficiência de linfócitos B e T
- 15.3. Desordens do sistema complemento
- 15.4. Discinesia ciliar primária (Síndrome de Kartagener)
- 15.5. Defeitos na mobilidade de leucócitos
- 15.6. Defeitos hereditários dos fagócitos "Killing"

16. EIM DO TECIDO CONJUNTIVO

- 16.1. Desordens do colágeno
- 16.2. Hipofosfatase
- 16.3. Síndrome de deficiência de anidrase carbônica tipo II
- 16.4. Distrofias musculares

17. EIM DA PELE

- 17.1. Albinismo
- 17.2. Xeroderma pigmentosum

18. EIM DO INTESTINO

- 18.1. Deficiência hereditária de dissacaridases
-

1.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS EIM

As manifestações clínicas associadas aos EIM são bastante variáveis e, freqüentemente, inespecíficas. Dependem de diversos fatores, entre os quais o grau de deficiência enzimática presente, a área do metabolismo afetada e os tecidos nos quais a deficiência se manifesta. Assim, os quadros clínicos diferem quanto ao início dos sinais e sintomas (formas neonatal, infantil, juvenil ou adulta), quanto aos órgãos e sistemas mais comprometidos, quanto à gravidade do quadro e quanto à forma de evolução (aguda, subaguda ou crônica).

Quanto à forma de apresentação clínica, os EIM podem ser divididos em dois grupos principais: aqueles que costumam determinar quadros graves e agudos no recém-nascido ou crianças maiores, e aqueles que costumam se apresentar de forma subaguda ou crônica. Esta abordagem, embora não seja rígida, por haverem patologias que se manifestam de uma ou outra maneira, permite o direcionamento mais adequado da investigação clínica e laboratorial.

As formas de apresentação subaguda ou crônica de um EIM envolvem diferentes quadros clínicos e requerem uma investigação complexa para cada um deles. Os quadros clínicos mais frequentes incluem: doença hepática crônica (tirosinemia tipo I, intolerância hereditária à frutose, doença de Wilson, glicogenoses, deficiência de alfa-1-antitripsina); deficiência de crescimento inexplicada (aminoacidopatias, defeitos no ciclo da uréia, acidúrias orgânicas); retardo mental sem sinais

específicos; doenças degenerativas neurológicas (doenças lisossômicas, doenças peroxissômicas). Cada um destes grupos requer uma abordagem diagnóstica complexa, incluindo diversos ensaios enzimáticos específicos (GREEN, 1989).

Algumas características clínicas que na ausência de uma etiologia definida levam à suspeita de um EIM são apresentadas na tabela 1.2 (GIUGLIANI, 1988).

TABELA 1.2 - CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS DE UM EIM NA AUSÊNCIA DE UMA ETIOLOGIA DEFINIDA (GIUGLIANI, 1988)

1. Recém-nascido apresentando coma, hipotonia, irritabilidade, convulsões, acidose, distúrbio hidroeletrólítico, sepsis, hipoglicemia, icterícia, vômitos ou diarreia.
 2. Retardo no desenvolvimento neuromotor e/ou deficiência mental.
 3. Regressão neurológica com perda de habilidades anteriormente adquiridas.
 4. Hepato e/ou esplenomegalia, icterícia colestática e diarreia crônica.
 5. Deficiência de crescimento e/ou alterações ósteo-articulares.
 6. Episódios recorrentes de hipoglicemia, acidose metabólica, desequilíbrio hidroeletrólítico.
 7. Relato de irmão falecido precocemente sem diagnóstico definido.
 8. Consanguinidade entre os pais.
-

1.4.1 - ERROS INATOS COM APRESENTAÇÃO AGUDA NO PERÍODO NEONATAL E NA INFÂNCIA

Considerando a classificação proposta por SINCLAIR (1982), já apresentada anteriormente, os EIM que determinam quadros agudos e graves, de uma maneira geral, se incluiriam no grupo das desordens do metabolismo intermediário.

Os EIM com manifestações agudas e graves costumam se apresentar precocemente, usualmente já no período neonatal. A tabela 1.3, adaptada de BURTON (1987), relaciona os EIM descritos na literatura, que já se manifestam clinicamente no recém-nascido. Deve-se ressaltar que outras desordens que iniciam mais tardiamente podem apresentar sinais precoces, e também que novos defeitos vem continuamente sendo diagnosticados e descritos. Assim sendo, qualquer tentativa de listagem serve como referencial útil, porém logo torna-se incompleta (HAAN & DANKS, 1981; HOLTON, 1982; BURTON, 1987).

As principais manifestações clínicas encontradas no recém-nascido, bem como os principais achados laboratoriais e as desordens associadas são apresentadas nas tabelas 1.4 e 1.5, adaptadas de BURTON (1987).

TABELA 1.3 - ERROS INATOS DO METABOLISMO COM APRESENTAÇÃO NO PERÍODO NEONATAL (BURTON, 1987)

DESORDENS DO METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

1. Galactosemia (deficiência de galactose-1-fosfato uridil transferase)
2. Intolerância hereditária à frutose (deficiência de frutose-1-fosfato aldolase)
3. Deficiência de frutose -1,6 -fosfatase
4. Glicogenose tipo I (doença de von Gierke, deficiência de glicose-6-fosfatase)
5. Glicogenose tipo II (doença de Pompe, deficiência de alfa-1,4-glicosidase)
6. Glicogenose tipo III (deficiência de enzima de desramificação)
7. Glicogenose tipo IV (amilopectinose, deficiência da enzima de ramificação)
8. Deficiência de piruvato desidrogenase
9. Deficiência de piruvato carboxilase
10. Deficiência de fosfoenolpiruvato carboxiquinase.

DESORDENS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

11. Doença do Xarope de Bordo
12. Hipervalinemia
13. Hiperlisinemia periódica
14. Hiper-beta-alaninemia
15. Hiper-glicinemia não cetótica
16. Fenilcetonúria
17. Tirosinemia hereditária
18. Acidúria piroglutâmica
19. Hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinúria (síndrome HHH)
20. Intolerância à proteína com lisinúria
21. Deficiência de metileno tetrahidrofolato redutase
22. Deficiência de sulfito oxidase

ACIDEMIAS ORGÂNICAS

23. Acidemia metilmalônica
24. Acidemia propiônica
25. Acidemia isovalérica
26. Deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase
27. Deficiência múltipla de carboxilases
28. Acidemia glutárica tipo II (deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenase)
29. Acidúria etilmalônica adípica
30. Deficiência de hidroximetilglutaril-CoA liase (acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica)
31. Acidemia 2-metil-3-hidroxi-butírica
32. Acidemia D-glicérica

(continua)

TABELA 1.3 - ERROS INATOS DO METABOLISMO COM APRESENTAÇÃO NO PERÍODO NEONATAL (continuação)

DEFEITOS NO CICLO DA URÉIA

33. Deficiência de carbamilfosfato sintetase
34. Deficiência de ornitina transcarbamilase
35. Citrulinemia
36. Acidúria arginossuccínica
37. Deficiência de arginase

DOENÇAS DE DEPÓSITOS LISOSSOMIAIS

38. Gangliosidose GM1 tipo I (gangliosidose generalizada, deficiência de beta-galactosidase)
39. Doença de Gaucher, forma infantil (deficiência de glicocerebrosidase)
40. Doença de Niemann-Pick, tipos A e B (deficiência de esfingomielinase)
41. Doença de Wolman (deficiência de lipase ácida)
42. Doença de Farber (deficiência de ceramidase)
43. Mucopolissacaridose tipo VII (deficiência de beta-glicuronidase)
44. Fucosidose
45. Mucolipidose II (doença de células I)
46. Sialidose tipo II (deficiência de neuraminidase)

OUTRAS DOENÇAS

47. Hiperplasia adrenal congênita
 48. Deficiência de fosfatase ácida lisossomal
 49. Síndrome de Menke
 50. Acidúria orótica hereditária
 51. Fibrose cística
 52. Hipofosfatasia
 53. Síndrome de Crigler-Najjar
 54. Deficiência de alfa-1-antitripsina
 55. Deficiência de acil-CoA desidrogenases
 56. Deficiência primária de carnitina
 57. Síndrome de Zellweger
 58. Adrenoleucodistrofia neonatal.
-

TABELA 1.4 - PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS ERROS INATOS NO PERÍODO NEONATAL (BURTON, 1987)

ACHADOS CLÍNICOS	DESORDENS ASSOCIADAS*
Deficiência de crescimento, dificuldade alimentar	Praticamente todos
Vômitos	1-3, 11-13, 16-20, 23-31, 41, 42, 47, 48
Diarréia	1-4, 17, 20, 41, 51
Letargia ou Coma	3, 11-15, 18-20, 23-27, 49, 50, 55, 56
Hipotonicidade ou hipertonicidade	1, 3-12, 14, 15, 18, 22-27, 30, 32-37, 39, 40, 42, 43, 49, 50, 57, 58
Convulsões	1-4, 6, 9-11, 13-15, 19-15, 27, 28, 30, 31-36, 42, 44, 47, 49, 52, 55-58
Dificuldade respiratória e apnéia	3-6, 8-11, 15, 21-25, 30, 33-38, 55
Icterícia	1, 2, 7, 17, 40, 41, 49, 53, 54
Hepatomegalia	1-7, 19, 20, 23, 30, 34, 36-41, 43-46, 54, 56, 57
Fascies grosseira	38, 43-46
Odor anormal	11, 16, 17, 25-28
Dismorfias (anomalias menores)	28, 49, 57, 58
Anormalidades oculares	1, 22, 38, 40, 42, 43, 45, 46, 49, 57, 58
Cabelos anormais	20, 36, 49
Macroglossia	5, 38, 42

* Os números se referem aos da tabela 1.3

TABELA 1.5 - ACHADOS LABORATORIAIS COMUNS ASSOCIADOS COM ERROS INATOS DO METABOLISMO NO PERÍODO NEONATAL (BURTON, 1987)

ACHADOS LABORATORIAIS	DESORDENS ASSOCIADAS*
Acidose Metabólica	1-4, 6, 8-11, 18, 23-32, 35, 36
Hipoglicemia	1-4, 6, 9-11, 17, 23, 28-30, 48, 55, 56
Hiperamonemia	13, 19, 20, 23-25, 27, 31, 33-37, 55, 56
Transaminases elevadas	1, 2, 6, 7, 17, 20, 34, 36, 37, 41, 54-56
Substâncias redutoras na urina	1, 2, 17
Teste de cloreto férrico positivo	11, 16, 17
Cetonúria	3, 9, 11, 23-27, 31
Neutropenia	15, 20, 23-25, 33, 50
Trombocitopenia	20, 23-26
Anemia	17, 18, 20, 23, 41, 50
Linfócitos vacuolados em esfregaço periférico	4, 38, 40, 41, 43-46

* Os números se referem aos da tabela 1.3

Um resumo dos principais sinais e sintomas e as principais desordens metabólicas associadas, útil como roteiro diagnóstico, é apresentada na tabela 1.6, modificada de COLLINS (1990).

A seguir serão discutidas as alterações clínicas mais importantes para o recém-nascido e para a criança maior, apresentado alguns exemplos de EIM.

TABELA 1.6 - SINTOMAS DE APRESENTAÇÃO E DESORDENS METABÓLICAS ASSOCIADAS (COLLINS, 1990)

ENCEFALOPATIA

- Acidemias orgânicas
 - Acidemia metilmalônica
 - Acidemia propiônica
 - Doença do xarope de bordo
- Síndromes com hiperamonemia
 - Deficiência de ornitina transcarbamilase
- Acidose láctica congênita
 - Deficiência de Piruvato desidrogenase
 - Defeitos enzimáticos da cadeia respiratória
 - deficiência do Complexo I
 - deficiência de citocromo oxidase

HIPOGLICEMIA

- Acidemias orgânicas
- Glicogenoses hepáticas
 - Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
- Defeitos da gliconeogênese
 - Deficiência de frutose-1,6-difosfato desidrogenase
- Defeitos na oxidação de ácidos graxos*
 - Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa
- Hiperinsulinismo
- Doenças endócrinas
 - Deficiência de hormônio de crescimento
 - Deficiência de cortisol

DOENÇA HEPÁTICA AGUDA

- Galactosemia
- Deficiência de alfa-1-antitripsina
- Tirosinemia hereditária (deficiência de fumarilacetoacetato desidrogenase)
- Doença de Niemann-Pick tipo C
- Doenças de peroxissomas
 - Doença de Zellweger
- Defeitos na oxidação de ácidos graxos
 - Deficiência de acil-CoA desidrogenases de cadeia média
- Glicogenoses hepáticas*

CARDIOMIOPATIA

- Doença de Pompe (Glicogenose tipo II - deficiência de maltase ácida)
- Defeitos de enzimas da cadeia respiratória
 - Deficiência de citocromo oxidase
- Acidemia glutárica tipo II (deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenases)
- Outras acidemias orgânicas
- Tirosinemia hereditária (deficiência de fumarilacetoacetato desidrogenase)
- Mucopolissacaridoses
- Hipoglicemia
- Defeitos na oxidação de ácidos graxos*

*usualmente se apresentam após o período neonatal

a) Doença aguda grave (com ênfase no recém nascido)

Como o recém-nascido possui um repertório limitado de respostas a insultos sistêmicos, os achados clínicos associados aos EIM são frequentemente inespecíficos e costumam se sobrepor aos de outras patologias mais frequentes no período neonatal, como infecções sistêmicas, hemorragia intracraniana, desordens gastrointestinais e doenças cardio-respiratórias (BURTON, 1978 e 1987; HAAN & DANKS, 1981; LEONARD, 1985; WRAITH, 1989; COLLINS, 1990).

O recém-nascido com doença metabólica se apresenta tipicamente a termo, adequado para idade gestacional e permanece bem nos primeiros dias. Isto se deve à proteção intrauterina conferida ao feto pelos seguintes fatores: estado de anabolismo, remoção de metabólitos tóxicos pela placenta e ausência de contato com substâncias potencialmente tóxicas. São exceções a hiperglicinemia não cetótica e as convulsões piridoxina-dependentes, que interferem com a produção de neurotransmissores podendo ser sintomáticas intra-útero, ou logo após o nascimento (HAAN & DANKS, 1981).

Diversos EIM, especialmente as acidemias orgânicas, os defeitos no ciclo da uréia e algumas aminoacidopatias, se apresentam como quadros sistêmicos agudos e graves. Esses EIM são freqüentemente associados à intolerância à proteína e se manifestam após a instituição da alimentação com intervalos variáveis de horas a semanas. Os achados clínicos iniciais são inespecíficos e incluem letargia e sucção débil. A sepsis pode

frequentemente se sobrepõe ao quadro no recém-nascido debilitado, não excluindo portanto o diagnóstico de uma doença metabólica, como por exemplo na galactosemia onde ocorre com frequência sepsis por *Escherichia coli*. Os achados iniciais podem também estar relacionados a alterações respiratórias, como a apnéia secundária à encefalopatia ou taquipnéia secundária à acidose metabólica (BURTON, 1987).

Os defeitos no ciclo da uréia, que serão melhor discutidos nas causas de hiperamonemia, costumam se apresentar com vômitos recorrentes e achados neurológicos, que podem incluir letargia ou coma e convulsões, na presença de níveis elevados de amônia no plasma (BURTON, 1987).

As acidemias orgânicas, melhor abordadas na apresentação das causas de acidose metabólica, tipicamente se apresentam como quadros graves recorrentes, sendo as mais comuns neste período a acidemia metilmalônica, a acidemia propiônica e a acidemia isovalérica. Os principais achados são episódios de acidose metabólica severa com "anion gap" aumentado, alterações hematológicas (trombocitopenia e neutropenia), hiperamonemia. A severidade da acidose metabólica pode determinar comprometimento de diversos órgãos, como cardiomegalia e baixo débito descritos em um recém-nascido com acidemia isovalérica, abdome agudo cirúrgico por isquemia intestinal na presença de acidemia metilmalônica (BURTON, 1987).

A hemorragia intracraniana em recém-nascidos a termo é um outro quadro grave, associado a diversos EIM, cujo mecanismo

fisopatológico ainda está em especulação. Está descrita na literatura em associação com acidemias orgânicas (acidemia propiônica, metilmalônica, isovalérica e láctica), doença do xarope de bordo e defeito não caracterizado no ciclo da uréia (WISWELL & WEISSE, 1987).

Entre as aminoacidopatias, a hiperglicinemia não cetótica se apresenta no período neonatal com alterações graves do Sistema Nervoso Central. É uma desordem causada por um defeito no sistema de clivagem da glicina, e se caracteriza por níveis elevados deste aminoácido no plasma, urina e líquor. A forma neonatal é a mais comum e se manifesta por um quadro neurológico rapidamente progressivo, incluindo hipotonia, reflexos deprimidos, convulsões, freqüentemente mioclônicas, apnéia, letargia ou coma. A maioria dos pacientes evolui ao óbito nas primeiras semanas de vida, ou se recupera com seqüelas graves. O eletroencefalograma mostra inicialmente padrão de surto-supressão, que evolui usualmente para hipsarritmia. Ocorre também uma forma infantil de hiperglicinemia não cetótica que se manifesta após o período neonatal por retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, e uma forma tardia com sinais neurológicos leves no pré-escolar, escolar e adolescência. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a hiperglicinemia cetótica associada às acidúrias orgânicas (acidemia metilmalônica, propiônica e isovalérica), através da pesquisa de ácidos orgânicos na urina (TADA, 1987; TADA & HAYASAKA, 1987).

b) Hipoglicemia

Os EIM mais freqüentemente associados à hipoglicemia são as desordens dos carboidratos e defeitos na oxidação de ácidos graxos. Algumas aminoacidopatias e diversas acidúrias orgânicas podem estar também associadas à hipoglicemia.

Entre os defeitos no metabolismo de carboidratos, as glicogenoses tipo I (Doença de von Gierke ou deficiência de glicose-6-fosfatase) e tipo III (deficiência da enzima desramificadora) são as que mais freqüentemente se apresentam com hipoglicemia no recém-nascido (BURTON, 1987).

As desordens do armazenamento do glicogênio envolvendo o fígado determinam hepatomegalia, hipoglicemia, hipoinsulinismo, hiperlipidemia e retardo de crescimento. A glicogenose tipo I é a forma mais grave e é complicada por acidemia láctica e hiperuricemia, também presentes na glicogenose tipo III, porém de forma menos severa. A glicogenose tipo IV (deficiência de fosforilase hepática) apresenta um quadro similar, porém menos acentuado do que o tipo III, afetando principalmente o fígado na infância e o músculo no adulto. A deficiência de glicogênio sintetase hepática é bastante rara e se manifesta com hipoglicemia e hipercetonemia no jejum e hiperglicemia e elevação do lactato no período pós-prandial. (HERS et alli, 1989).

As desordens enzimáticas afetando a gliconeogênese, além da deficiência de glicose-6-fosfatase, incluem a deficiência de frutose-1,6-difosfatase, a intolerância hereditária à frutose e a

deficiência de fosfoenolpiruvato carboxilase (GITZELMANN et alli, 1989).

A intolerância hereditária à frutose (deficiência de frutose aldolase) se caracteriza por hipoglicemia severa e vômitos logo após à ingestão deste açúcar. O uso prolongado de frutose produz hepatomegalia, icterícia, hemorragia, síndrome tubular renal proximal, evoluindo para falência hepática e óbito; no pré-escolar, observa-se um quadro mais crônico (GITZELMANN et alli, 1989).

A deficiência de frutose-1,6-difosfatase se caracteriza por episódios de hiperventilação, apnéia, hipoglicemia, cetose e acidose láctica, podendo determinar um quadro grave e letal no recém-nascido; episódios mais tardios costumam ser desencadeados por infecção e jejum prolongado (GITZELMANN et alli, 1989). Uma outra forma de apresentação é a deficiência transitória de frutose-1,6-difosfatase, descrita em um recém-nascido com hipoglicemia e acidemia láctica severa, e com ausência de atividade da enzima em leucócitos; aos 5 meses de vida, houve regressão espontânea do quadro clínico e normalização da atividade enzimática (KADAMA et alli., 1988).

Ocasionalmente, a hipoglicemia pode ser um achado importante na deficiência de piruvato carboxilase (SØVIK, 1989), discutida nas acidemias lácticas.

As principais etapas da glicólise e da gliconeogênese são apresentadas na figura 1.1.

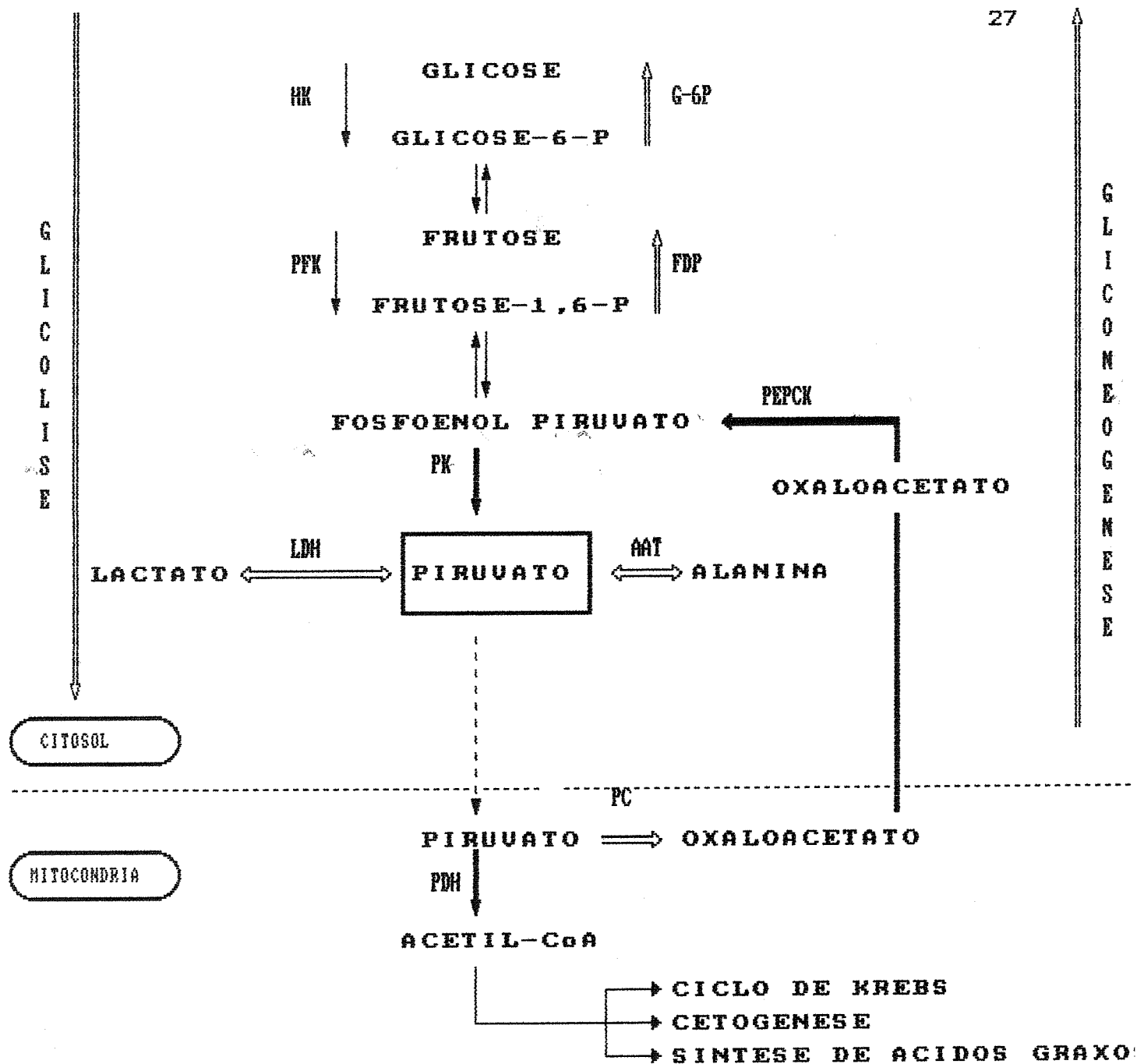


FIGURA 1.1 : PRINCIPAIS ETAPAS DA GLICOLISE E GLICONEOGENESE

ENZIMAS ENVOLVIDAS:

- HK = HEXOQUINASE
- PFK = FOSFOFRUTOQUINASE
- PK = PIRUVATOQUINASE
- LDH = LACTATO DESIDROGENASE
- AAT = ALANINA AMINOTRANSFERASE
- PDH = PIRUVATO DESIDROGENASE
- PC = PIRUVATO CARBOXILASE
- PECK = FOSFOENOLPIRUVATO CARBOXIQUINASE
- FDP = FRUTOSE 1,6, DIFOSFATASE
- G-6P = GLICOSE-6 FOSFATASE

FONTE: modificada de POLI et alli, 1985

Entre os defeitos no metabolismo dos lipídios, as deficiências na oxidação de ácidos graxos e a deficiência de carnitina são os que costumam determinar hipoglicemia. A deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média se manifesta usualmente nos primeiros dois anos de vida, com um quadro semelhante a Síndrome de Reye. Ocorrem episódios recorrentes de hipoglicemia não cetótica, acidúria dicarboxílica, hiperamonemia e letargia, seguindo-se a infecções e estresse. A gravidade destes episódios é variável, apresentando-se inclusive como morte súbita. A deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa se apresenta por um quadro similar, e em alguns casos é acompanhada de cardiomegalia, hepatomegalia e níveis plasmáticos e teciduais diminuídos de carnitina; pode ocorrer como quadro grave, ou em episódios recorrentes que diminuem com a idade. A deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenase se manifesta por graus variáveis de hipoglicemia hipocetótica, acidose e alterações gordurosas no fígado, rins e coração; apresenta-se nas seguintes formas clínicas: acidúria glutárica tipo II, acidúria etilmalônica adípica e a deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenase responsiva à riboflavina (SØVIK, 1989).

A deficiência sistêmica de carnitina pode se manifestar desde 9 semanas de vida até 12 anos de idade. O quadro clínico inclui vômitos, letargia, podendo evoluir ao coma, na presença de hepatomegalia, hiperamonemia e alteração nas provas de função hepática, determinando graus variáveis de hipoglicemia. Estes achados podem levar à suspeita inicial de Síndrome de Reye. A

deficiência de carnitina aciltransferase foi descrita em uma paciente que apresentava convulsões hipoglicêmicas e hepatomegalia (SØVIK, 1989).

A Síndrome de Intolerância ao Glicerol é uma entidade rara (3 casos descritos) que se apresenta por episódios de irritabilidade, sudorese, confusão, letargia e coma; hipoglicemia e convulsões podem também ser observadas. Estudos bioquímicos sugerem que o defeito ocorra por atraso na maturação das enzimas da rota de metabolização do glicerol (McCABE, 1989).

A deficiência de hidroximetilglutaril(HMG)-CoA liase, enzima que participa da metabolização dos aminoácidos de cadeia ramificada e na formação de corpos cetônicos, pode se apresentar desde o período neonatal até os dois anos de vida com quadro de hipoglicemia severa e acidose metabólica sem cetose (SWEETMANN, 1989). Será melhor discutida nas causas de acidoses metabólicas.

Os principais mecanismos e as desordens associadas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da hipoglicemia persistente ou recorrente no recém-nascido e lactente são relacionados na tabela 1.7, modificada de LaFRANCHI (1987). Na tabela 1.8 são apresentados dados clínicos e laboratoriais úteis na avaliação de de um recém-nascido com hipoglicemia inexplicada (GIUGLIANI, 1991). Alguns dos defeitos apresentados para o período neonatal podem se manifestar de forma recorrente na infância.

TABELA 1.7 - CAUSAS DE HIPOGLICEMIA PERSISTENTE OU RECORRENTE NO PERÍODO NEONATAL E INFÂNCIA PRECOCE (modificado de LaFRANCHI, 1987)

1. DIMINUIÇÃO NA PRODUÇÃO OU LIBERAÇÃO DA GLICOSE HEPÁTICA

1.1. DEFEITOS NA GLICONEOGÊNESE

- 1.1.1. Deficiência de glicose-6-fosfatase (Glicogenose tipo I)
- 1.1.2. Deficiência de frutose-1,6-difosfatase
- 1.1.3. Intolerância hereditária à frutose*
- 1.1.4. Deficiência de piruvato carboxilase
- 1.1.5. Diversas acidúrias orgânicas*
- 1.1.6. Síndrome de intolerância ao glicerol*

1.2. DEFEITOS NA GLICOGENÓLISE

- 1.2.1. Deficiência de amilo-1,6-glicosidase (Glicogenose tipo III)
- 1.2.2. Deficiência de fosforilase e fosforilase quinase (Glicogenose tipo IV)
- 1.2.3. Deficiência de Glicogênio sintetase

2. DIMINUIÇÃO NA PRODUÇÃO DE COMBUSTÍVEIS ALTERNATIVOS

2.1. DEFEITOS NA OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

- 2.1.1. Deficiência de Carnitina
- 2.1.2. Deficiência de acil-CoA-desidrogenase de ácidos graxos de cadeia curta, média e longa

2.2. DEFEITOS NA CETOGÊNESE

- 2.2.1. Deficiência de hidroximetilglutaril(HMG)-CoA-liase

3. PRODUÇÃO DIMINUÍDA E/OU LIMITADA DE SUBSTRATO

3.1. DEFICIÊNCIAS HORMONAIS

- 3.1.1. Hipopituitarismo ou deficiência isolada de HGH
- 3.1.2. Insuficiência adrenal primária
- 3.1.3. Hipotireoidismo
- 3.1.4. Deficiência de glugagon
- 3.1.5. Medula adrenal não-responsiva

4. UTILIZAÇÃO AUMENTADA

4.1. HIPERINSULISMO ENDÓGENO

- 4.1.1. Nesiodioblastose
- 4.1.2. Adenoma ou hiperplasia de células beta

4.2. EXÓGENA

- 4.2.1. Reação à insulina no diabetes melitus
 - 4.2.2. Induzida por insulina ou hipoglicemiante oral
-

* não constam na tabela elaborada por LaFRANCHI (1987).

TABELA 1. 8 - DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ÚTEIS NA AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS MAIS COMUNS RELACIONADOS A HIPOGLICEMIA INEXPLICADA NO RECÉM-NASCIDO (GIUGLIANI, 1991)

ACHADO	MAIS SUGESTIVO DE
Hepatomegalia	Defeito na glicogenólise Defeito da gliconeogênese Galactosemia Frutosemia
Hipoglicemia claramente relacionada com jejum	Defeito na glicogenólise (precoce) Defeito da gliconeogênese (tardio) Defeito na oxidação de ácidos graxos (tardio)
Hipoglicemia pós-prandial	Galactosemia Frutosemia Hiperinsulinismo (às vezes)
Disfunção hepática, Icterícia	Galactosemia Frutosemia
Acidose	Defeito da gliconeogênese Defeito da oxidação de ácidos graxos
Elevação de lactato sanguíneo	Glicogenose tipo I Defeito na gliconeogênese
Ausência de cetonúria	Hiperinsulinismo Defeito na oxidação de ácidos graxos
Resposta glicêmica ao glucagon	Marcada no hiperinsulinismo

c) Acidose metabólica

O principal grupo de EIM que provoca acidose metabólica persistente ou recorrente na infância é o das acidemias ou acidúrias orgânicas. Estas são definidas genericamente como qualquer doença que provoque acúmulo de ácido orgânico que não contenha grupo amino. A maioria delas apresenta manifestações clínicas comuns, que incluem resistência diminuída a infecções, deficiência de crescimento, vômitos freqüentes e recorrentes inexplicados e, em geral, hipotonia generalizada. A tabela 1.9 apresenta um resumo dos sinais e sintomas sugestivos de acidúrias orgânicas, correlacionados na tabela 1.10 com as principais desordens deste grupo. Esta última tabela inclui também outras desordens que podem ser diagnosticadas a partir da pesquisa de ácidos orgânicos na urina (BRANDT, 1984).

KOHLSCHÜTTER (1983) divide as formas de apresentação clínica das acidúrias orgânicas nos seguintes grupos: 1) doença aguda grave inexplicada no recém-nascido; 2) retardo de desenvolvimento inexplicado na infância; 3) doença metabólica grave inexplicada na criança maior; e 4) pacientes aparentemente assintomáticos. Salienta que a gravidade e o tempo de aparecimento dos sinais e sintomas clínicos é variável, como para qualquer doença metabólica congênita, e depende de fatores como o tipo de alimentação, a presença de infecção, a qualidade do cuidado intensivo no período neonatal, tornando esta divisão arbitrária, porém útil.

TABELA 1.9 - RESUMO DOS SINTOMAS SUGESTIVOS DE ACIDÚRIAS
ORGÂNICAS (BRANDT, 1984)

Infecções severas
Coma intermitente
Síndrome de Reye
Vômitos - Deficiência de crescimento
Hipotonia - Letargia
Hipoglicemia
Atetose - ataxia
Odor peculiar
Paralisia cerebral
Convulsões
Doença hepática
Miopatia?
Malformações congênitas?
Retardo mental/ Inteligência normal

TABELA 1.10 - CORRELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS E DEFEITOS ESPECÍFICOS NAS ACIDÚRIAS ORGÂNICAS (BRANDT, 1984)

HIPOGLICEMIA	- Doença do Xarope de Bordo, deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaconil liase, acidúria glutárica tipo I e II, deficiência de carnitina, acidúria etilmalônica adípica, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência de piruvato desidrogenase
PARALISIA CEREBRAL	- Doença do xarope de bordo, deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase, deficiência de 3-metilglutaconil hidratase, acidemia D-glicérica, deficiência de glicerol quinase, acidúria tipo I, acidúria 2-oxoglutárica, deficiência de piruvato carboxilase
CONVULSÕES	- Doença do xarope de bordo, deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase, acidemia D-glicérica com hiperglicinemia, acidúria glutárica tipo II, deficiência de piruvato carboxilase
ATETOSE E ATAXIA	- Doença do xarope de bordo, acidemia isovalérica, deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase, deficiência múltipla de carboxilases, deficiência de 3-metilglutaconil-CoA hidratase, deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência de piruvato desidrogenase, acidemia 4-hidroxi-butírica, deficiência de acetoacetil-CoA tiolase, acidúria glutárica tipo I, acidúria 2-oxoglutárica
RETARDO MENTAL	- Doença do xarope de bordo, acidemia isovalérica, deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase, deficiência de 3-metilglutaconil-CoA hidratase, acidemia D-glicérica com hiperglicinemia, deficiência de glicerol quinase, acidúria 2-cetoadípica, acidúria glutárica tipo I (?), deficiência de piruvato carboxilase
INTELIGÊNCIA NORMAL	- Acidemia isovalérica, deficiência de 2-metilacetoacetil-CoA tiolase, acidúria metilmalônica, acidúria glutárica tipo I, acidúria etilmalônica adípica
TAQUIPNÉIA	- Deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase, deficiência múltipla de carboxilases, acidúria metilmalônica, acidúria propiônica, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência de piruvato desidrogenase, acidúria glutárica tipo II
NEUTROPENIA E TROMBOCITOPENIA	- Acidemia isovalérica, deficiência de 2-metilacetoacetil-CoA tiolase, acidúria metilmalônica, acidúria propiônica
MIOPATIA	- Deficiência de glicerol quinase, deficiência de carnitina, acidúria glutárica tipo II
DOENÇA HEPÁTICA	- Síndrome de Reye, doença de Refsum, tirosinose
ODOR PECULIAR	- Doença do xarope de bordo, acidemia isovalérica, 3-metilglutaconil-CoA, acidúria glutárica tipo II
MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS	- deficiência de 3-hidroxi-isobutiril-CoA desacilase, acidúria glutárica tipo II, deficiência de piruvato desidrogenase

CHALMERS et alli. (1980) realizaram um importante estudo envolvendo 695 pacientes, selecionados entre crianças com doença metabólica aguda grave inexplicada ou com retardo de crescimento na infância. O objetivo do trabalho foi determinar a situação da triagem ampla para EIM, especialmente para as acidúrias orgânicas, na prática pediátrica, e comparar a eficiência da triagem para ácidos orgânicos na identificação de EIM com a triagem para aminoacidopatias na urina. As urinas dos pacientes foram submetidas a pesquisa de ácidos orgânicos (separação de ácidos orgânicos e derivados por cromatografia gasosa e identificação dos mesmos por espectrometria de massa) e a técnicas para identificação de aminoacidúrias (cromatografia em camada delgada e análise quantitativa de aminoácidos por cromatografia automatizada de coluna). Concluíram que a investigação é mais produtiva para o grupo de crianças agudamente enfermas. A pesquisa de ácidos orgânicos foi 10 vezes mais eficiente do que a análise de aminoácidos na identificação de patologias em geral e 3 vezes mais eficiente na identificação de patologias já definidas como EIM.

c.1) Alguns exemplos de acidúrias orgânicas

Para exemplificar o grupo das acidúrias orgânicas, serão discutidas a seguir algumas desordens diagnosticadas em 4 pacientes neste trabalho.

A acidemia isovalérica deve-se à deficiência de isovaleril-CoA desidrogenase, enzima da rota de metabolização da leucina (Figura 1.2). Clinicamente, pode se apresentar no período neonatal de forma aguda com acidose metabólica e cetose severas, associadas a vômitos, podendo evoluir para coma e óbito, ou pode se manifestar de uma forma crônica intermitente com episódios de acidose metabólica. Durante os episódios agudos de acidose, é freqüente a presença de neutropenia, trombocitopenia, ou pancitopenia; hiperamonemia severa (400 a 1200 μmol) tem sido descrita. Um odor de "pés suados" na urina pode ocorrer no quadro agudo. A principal anormalidade metabólica é a excreção maciça de isovalerilglicina na urina. O tratamento com restrição protéica moderada e mais recentemente com carnitina ou glicina geralmente resulta em um desenvolvimento normal. O diagnóstico é confirmado pela demonstração da deficiência de isovaleril-CoA desidrogenase em fibroblastos (SWEETMANN, 1989).

A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica é uma desordem rara (19 pacientes confirmados na literatura), que ocorre por deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase, uma enzima da rota de metabolização da leucina, apresentada na figura 1.2. O início do quadro é variável, com um terço dos casos se iniciando nos primeiros dias de vida e a maioria entre 3 e 11 meses de

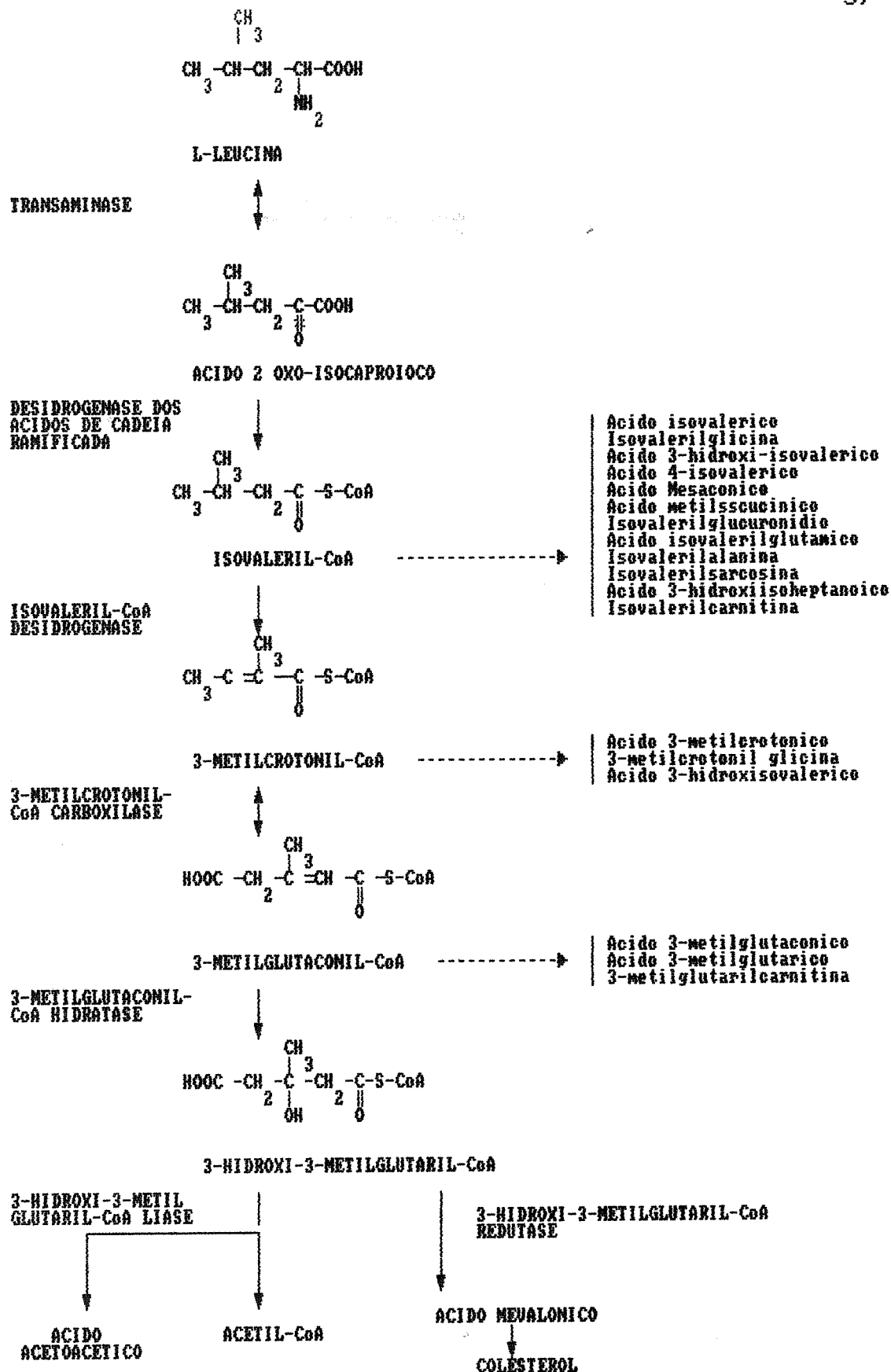


FIGURA 1.2 : ROTA DE METABOLIZACAO DA LEUCINA

FONTE: SWEETMANN, 1989, p. 793.

vida. As manifestações clínicas mais freqüentes incluem acidose metabólica severa não cetótica, presente em todos os casos, e hipoglicemia em 90% dos casos. Outros achados variáveis incluem vômitos, letargia, seguida de coma, convulsões, hiperamonemia, hepatomegalia, atrofia cerebral. A maioria dos pacientes apresenta desenvolvimento neuropsicomotor adequado. O diagnóstico é obtido a partir da identificação dos metabólitos característicos (ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, ácido 3-metilglutacônico, ácido 3-hidroxi-isovalérico e ácido 3-metilglutárico) na urina, sendo confirmado pela demonstração do defeito enzimático em fibroblastos. O tratamento é realizado através da administração de dieta hiprotêmica, restrita em lipídios, com alto teor de carboidratos, evitando períodos prolongados de jejum. O prognóstico é bom na maioria dos casos (SWEETMAN, 1989).

O quadro clínico da deficiência de 2-metil-acetoacetil-CoA tiolase, enzima que participa na metabolização da isoleucina (Figura 1.3), inclui episódios de acidose metabólica severa e cetose que costumam iniciar nos primeiros dois anos de vida. Em geral, estes episódios estão associados a infecções ou ao aumento no aporte protéico, e são acompanhados de vômitos, hematêmese, diarreia e coma, podendo evoluir ao óbito. Os principais metabólitos excretados são os ácidos 2-metil-3-hidroxi-butírico e 2-metil-acetoacético, identificados através de cromatografia gasosa com espectrometria de massa; alguns pacientes excretam tiglicina. O diagnóstico definitivo é obtido através da demonstração do defeito enzimático em fibroblastos. O

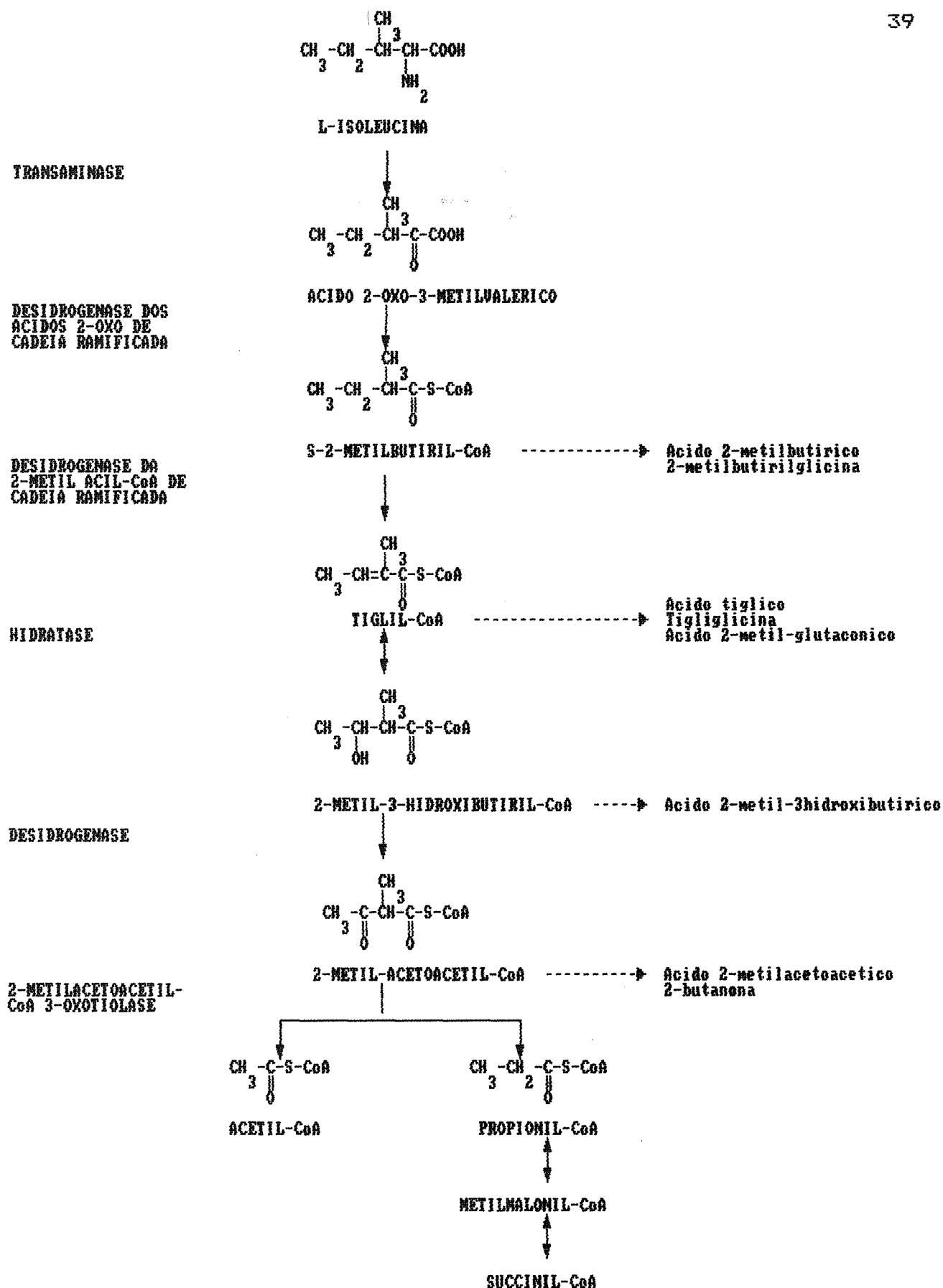


FIGURA 1.3 : ROTA DE METABOLIZACAO DA ISOLEUCINA

FONTE: SWEETMANN, 1989, p. 808

tratamento realizado é a restrição protéica e o prognóstico é bom (SWEETMAN, 1989).

A acidemia propiônica ocorre por deficiência na metabolização do propionato, produto formado a partir do metabolismo de vários aminoácidos (isoleucina, valina, metionina e treonina), de ácidos graxos de cadeia ímpar e de colesterol. O defeito ocorre a nível da enzima propionil-CoA carboxilase, isolado ou associado à deficiência múltipla de carboxilases biotina-dependentes. Os principais passos no metabolismo do propionato estão representados na figura 1.4. A maioria dos pacientes se apresenta no período neonatal com acidose metabólica severa, recusa alimentar, vômitos, letargia e hipotonia; menos freqüentemente, ocorre desidratação, convulsões e hepatomegalia. Alguns pacientes se apresentam mais tardiamente, com episódios de cetoacidose ou retardo neuropsicomotor. Os episódios agudos são precipitados por ingesta protéica excessiva, constipação ou infecções. O tratamento inclui dieta hipoprotéica, alguns casos melhoram com a administração de carnitina. O prognóstico é reservado mesmo nos pacientes tratados precocemente. O diagnóstico é confirmado com a demonstração do defeito enzimático em fibroblastos ou leucócitos (ROSENBERG & FENTON, 1989).

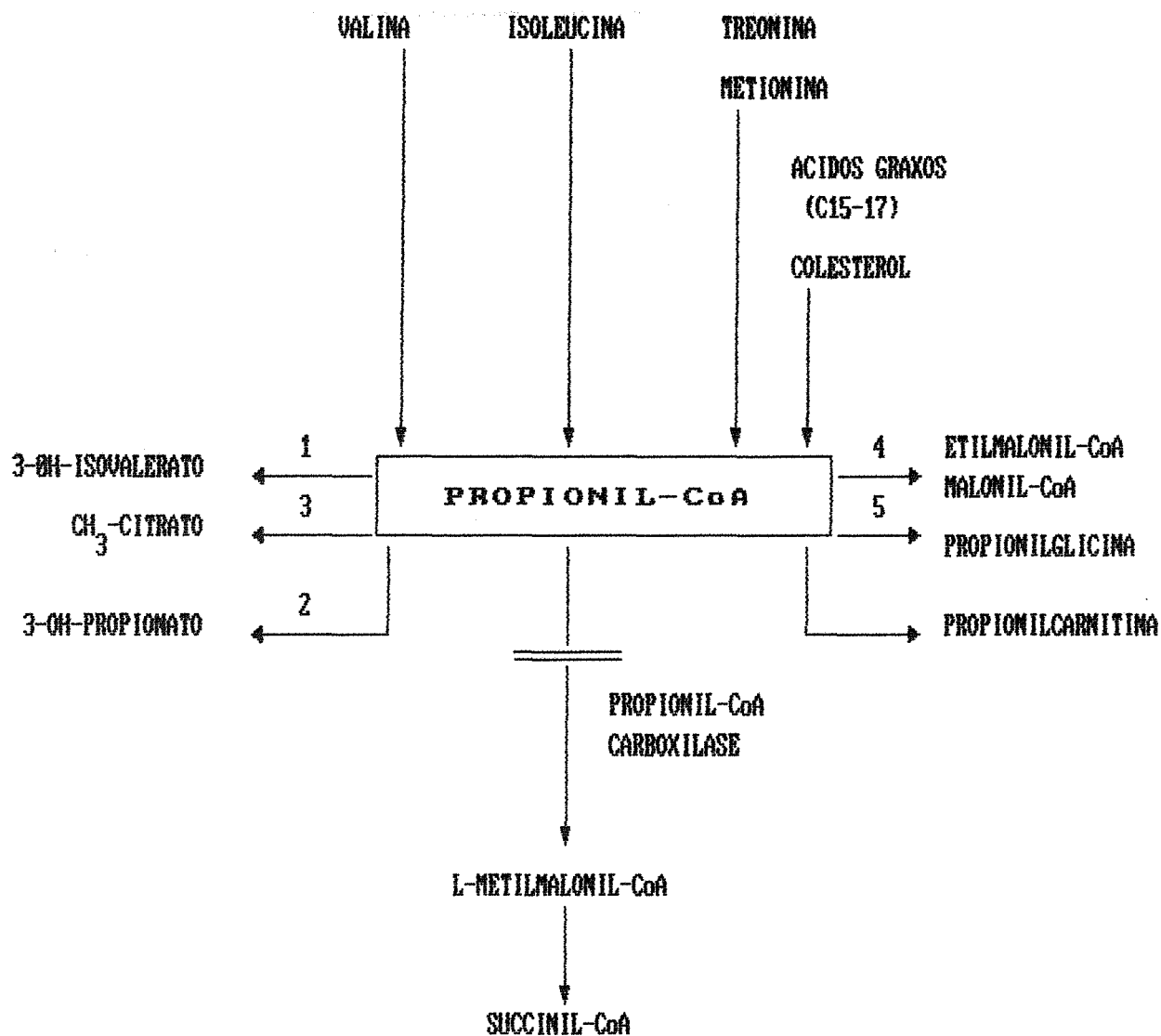


FIGURA 1.4: METABOLISMO DO PROPIONIL-CoA
PRINCIPAIS VIAS ALTERNATIVAS NO ACUMULO DE PROPIONIL-CoA

ENZIMAS ENVOLVIDAS:

- 1 - ACETIL-CoA CARBOXILASE
- 2 - BETA OU OMEGA OXIDACAO
- 3 - CITRATO SINTETASE
- 4 - ACETIL-CoA E PROPIONIL-CoA CONDENSACAO E REDUCAO
- 5 e 6 - GLICINA-N ACETILASE E CARNITINA-N ACETILASE

FONTE: OGIER et alli (1990)

c.2) Acidemias lácticas

A acidose ou acidemia láctica é definida por uma dosagem de lactato sérico acima de 2 mM (18 mg/dL), sendo usualmente classificada como primária ou secundária. A acidose láctica secundária é muito mais comum e ocorre quando o metabolismo anaeróbio provoca uma elevação no índice intracelular de NADH/NAD, dirigindo a reação da lactato desidrogenase no sentido de redução do piruvato a lactato. Na acidemia láctica secundária, a concentração de ácido pirúvico é normal e o índice lactato/piruvato está aumentado (GOODMAN, 1986).

Entre as diversas causas de acidemia láctica secundária, encontram-se patologias freqüentes, especialmente no período neonatal, como a sepsis, as cardiopatias congênitas e os estados de choque (GOODMAN, 1986).

As acidemias lácticas congênitas, ou primárias, constituem uma síndrome caracterizada pela elevação de ácido láctico nos tecidos e líquidos corporais do indivíduo afetado, podendo ser causada por diferentes defeitos enzimáticos (ROBINSON, 1985).

A elevação de lactato nas acidemias lácticas congênitas é secundária a elevação de piruvato, na maioria dos casos. Os destinos metabólicos do piruvato e as enzimas que catalizam essas reações estão resumidos na figura 1.5. Já foram descritos defeitos congênitos em todas as enzimas envolvidas, exceto para a alanina aminotransferase (ROBINSON, 1989).

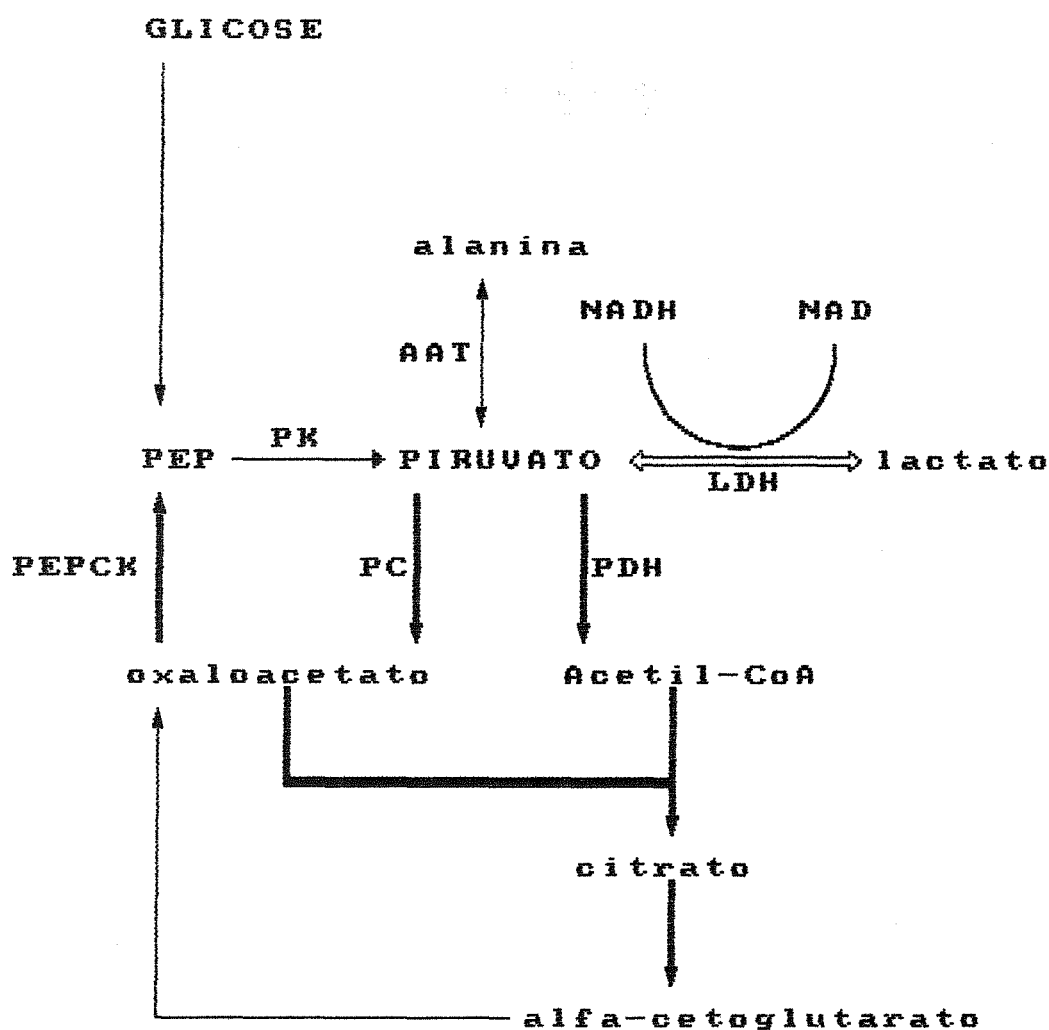


FIGURA 1. 5 : DESTINOS METABOLICOS DO PIRUVATO

O piruvato deriva da glicose (ou glicogenio) e esta em equilibrio com o lactato atraves do par NAD/NADH, na reacao catalizada pela enzima lactato desidrogenase (LDH). Pode ser metabolizado posteriormente atraves da piruvato desidrogenase (PDH) ou piruvato carboxilase (PC) e da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Pode tambem ser convertido em alanina pela alanina amino transferase (AAT).

FONTE: modificada de ROBINSON, 1985 e 1989.

A deficiência do complexo piruvato desidrogenase pode ocorrer por defeito em qualquer um dos tres componentes do complexo: piruvato descarboxilase (E_1), dihidrolipoil transacetilase (E_2) e dihidrolipoil desidrogenase (E_3). A mais comum delas é a deficiência de piruvato descarboxilase. As manifestações clínicas, descritas em 54 casos revisados, podem ser divididas em tres grandes grupos: 1) acidose láctica severa, levando ao óbito antes dos 6 meses de vida, associada a lesões císticas do Sistema Nervoso Central (SNC) ou agenesia de corpo caloso; 2) retardo neuropsicomotor, associado a quadro clínico de Encefalomiopatia de Leigh (9 casos), associado a lesões císticas ou hipodensidade do SNC (5 casos), e, em outros casos, associado a microcefalia, a ataxia, ou a convulsões; 3) ataxia isolada, desencadeada por dieta rica em carboidratos, descrita em 6 meninos, apresentando um padrão de herança provavelmente ligado ao X (ROBINSON et alli, 1980; ROBINSON, 1985 e 1989).

A deficiência de lipoamida desidrogenase (E_3) com deficiência combinada do complexo alfa-cetoácido desidrogenase é rara, havendo seis casos descritos, em pacientes que desenvolveram acidemia láctica severa nos primeiros meses de vida. Determina elevação dos níveis sangüíneos de piruvato, lactato, alfa-cetogluturato e aminoácidos de cadeia ramificada, e excreção urinária aumentada de lactato, piruvato, alfa-hidroxi-butirato, alfa-hidroxi-isovalérico e alfa-cetogluturato (ROBINSON et alli, 1980; ROBINSON, 1985 e 1989).

A deficiência da fosfatase do complexo piruvato desidrogenase, enzima que ativa o complexo, também é rara e foi

descrita em associação a Encefalomielopatia de Leigh (3 casos) e com acidemia láctica severa e óbito aos 4 meses (1 caso) (ROBINSON et alli, 1980; ROBINSON, 1985 e 1989).

A deficiência de piruvato carboxilase pode se apresentar em duas diferentes formas. Na primeira delas, descrita em 13 casos, ocorre acidose metabólica, retardo neuropsicomotor, hiperalaninemia e hiperprolinemia, que se evidencia entre o nascimento e os 5 meses de vida. A segunda forma, com 11 casos descritos, se manifesta no período neonatal e evolui ao óbito nos primeiros meses de vida; apresenta-se por acidose metabólica severa crônica, hepatomegalia e níveis sanguíneos elevados de amônia, alanina, citrulina, lisina e prolina (ROBINSON et alli, 1980; ROBINSON, 1985 e 1989).

A acidemia láctica pode também ser causada por deficiência em algum dos Complexos (I, II, III e IV) que formam a cadeia respiratória, estando descrita em associação a todos eles, exceto o Complexo II que provoca quadro neurológico isolado (ROBINSON et alli, 1980; ROBINSON, 1985 e 1989).

Outras causas de acidemia láctica congênita são os defeitos nas enzimas do ciclo de Krebs. A deficiência isolada de alfa-cetoglutarato desidrogenase foi descrita em dois irmãos, em associação a quadro neurológico progressivo. A deficiência de fumarato hidratase também foi descrita em alguns pacientes, com diferentes quadros neurológicos associados. Há alguns casos descritos de defeitos não identificados no ciclo de Krebs, em associação a ataxia e movimentos involuntários (ROBINSON et alli,

1980; ROBINSON, 1985 e 1989).

BROWN et alli. (1988) descreveram seis pacientes com deficiência de piruvato desidrogenase, comprovada em fibroblastos para cinco deles, que se apresentaram com sinais neurológicos precoces e alterações cerebrais grosseiras. Os níveis de lactato e piruvato estavam muito elevados no líquor, embora os afetados não apresentassem acidose metabólica significativa, e os níveis de lactato e piruvato no sangue estivessem menos elevados do que o esperado para esta patologia. Os autores salientam a importância da dosagem de lactato e piruvato no líquor para este diagnóstico.

MITCHELL et alli. (1986) descrevem um interessante caso de acidemia láctica em um paciente com quadro clínico e tomográfico progressivo desde os 6 meses de vida, sugestivo de Encefalomielopatia de Leigh, no qual foi diagnosticada uma deficiência múltipla de carboxilase. Após o início de terapia com biotina, houve boa resposta clínica e regressão da atrofia cortical na tomografia de crânio.

A pesquisa de ácidos orgânicos na urina colabora no diagnóstico diferencial das causas de acidemia láctica congênita, e permite excluir outras acidúrias orgânicas e defeitos na metabolização de ácidos graxos, que causam acidemia láctica secundária, por interferência no metabolismo da Coenzima A (CHALMERS, 1984).

As principais causas de acidemia láctica primária são

resumidas na tabela 1.11, modificada de GOODMAN (1986).

Além das desordens metabólicas hereditárias, a produção excessiva de ácido láctico pode também ser devida a diversas condições não hereditárias. A tabela 1.12 resume os mecanismos e as causas principais de acidose láctica (POLI et alli., 1985).

TABELA 1.11 - CAUSAS DE ACIDOSE LÁCTICA (GOODMAN, 1986)

ANORMALIDADES DO COMPLEXO DO COMPLEXO PIRUVATO DESIDROGENASE

- Deficiência de piruvato descarboxilase (E1)
- Deficiência de dihidrolipoil-transacetilase (E2)
- Deficiência de dihidrolipoil-desidrogenase (E3)
- Deficiência de piruvato descarboxilase-fosfato fosfatase

ANORMALIDADES DA GLICONEOGÊNESE

- Deficiência de piruvato carboxilase
 - Deficiência de apocarboxilase
 - Deficiência de holocarboxilase sintetase
 - Deficiência de biotinidase
- Deficiência de frutose-1,6-difosfatase
- Deficiência de glicose-6-fosfatase

DEFEITO PRIMÁRIO DESCONHECIDO

- Encefalomielopatia necrotizante subaguda de Leigh
 - Miopatias mitocondriais
-

TABELA 1.12 - CLASSIFICAÇÃO DAS ACIDOSES LÁCTICAS DE ACORDO COM O MECANISMO RESPONSÁVEL (modificada de COHEN & WOODS, 1976)

ACIDOSES LÁCTICAS POR HIPÓXIA TECIDUAL

ESTADOS DE CHOQUE

- Cardiogênico
- Endotoxigênico
- Hipovolêmico

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

ANEMIA SEVERA

"ASFIXIA"

- Intoxicação por CO₂
- Metahemoglobinemia

INTOXICAÇÃO POR CIANURETO

CONVULSÕES

ACIDOSES LÁCTICAS ASSOCIADAS A DOENÇAS SISTÊMICAS

DIABETE MELITUS

NEOPLASIAS E LEUCOSE

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

SEPSIS

FLORA INTESTINAL ANORMAL

- Acidose por lactato destrógiro

ACIDOSES LÁCTICAS ASSOCIADAS A MEDICAMENTOS E TOXINAS

BIGUANIDAS

FRUTOSE (SORBITOL, XILITOL)

ETANOL

METANOL E ETILENO GLICOL

SALICILATOS

ACIDOSES LÁCTICAS POR ERROS INATOS DO METABOLISMO

d) Hiperamonemia

A amônia circulante deriva principalmente de aminoácidos, tanto provenientes da dieta quanto do catabolismo protéico. O fígado é o órgão mais importante na manutenção das concentrações fisiológicas da amônia no plasma, através do ciclo da uréia (representado na figura 1.6), sendo que aproximadamente 60 a 90% do nitrogênio é excretado como uréia (GREEN, 1988).

No recém-nascido, a hiperamonemia (dosagem de amônia plasmática acima de 5 microgramas/mL) tem somente tres causas principais: defeitos enzimáticos hereditários do ciclo da uréia, hiperamonemia transitória do recém-nascido e as acidemias orgânicas (GOODMAN, 1986).

A hiperamonemia de qualquer etiologia determina alterações clínicas similares, relacionadas a idade, duração e severidade da elevação da amônia plasmática. A hiperamonemia aguda resulta em uma síndrome de letargia, vômitos e convulsões, que pode evoluir para coma e óbito; a hiperamonemia crônica recorrente está associada a dano cerebral irreversível e retardo mental (GREEN, 1988).

Os pacientes com defeito no ciclo da uréia por deficiência de carbamil-fosfato sintetase (CPS), ornitina transcarbamilase (OTC), arginossuccinato sintetase (AS) e arginosuccinase (AL) tem uma apresentação clínica bastante similar, já que decorre principalmente da hiperamonemia, comum a todas elas. As manifestações clínicas podem surgir no período neonatal e determinar um quadro grave que freqüentemente evolui

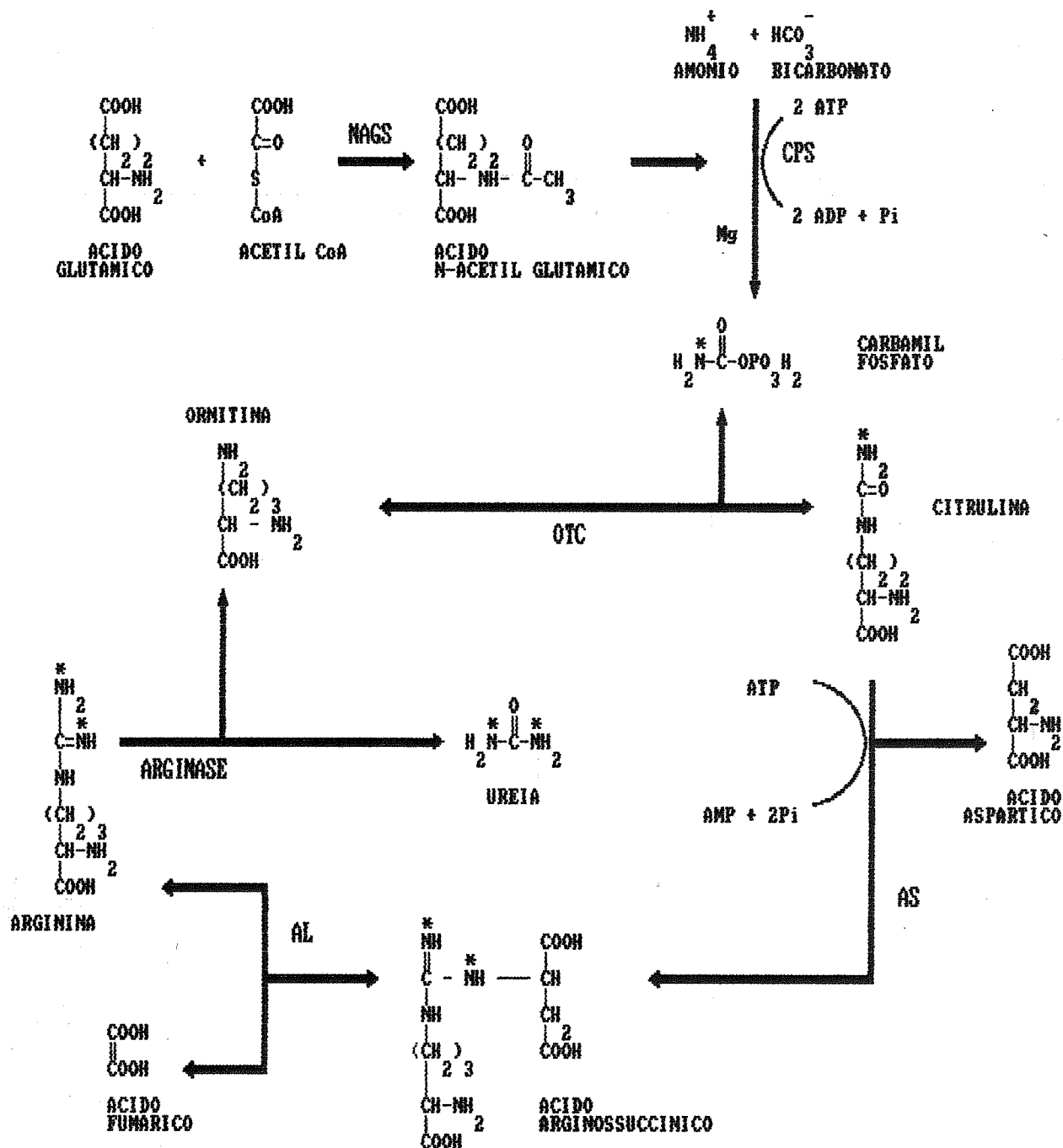


FIGURA I. 6 : CICLO DA UREIA (SUBSTRATOS E ENZIMAS ENVOLVIDOS)

AS = ACIDO ARGINOSSUCCINICO SINTETASE
 AL = ARGINOSSUCCINASE
 CPS = CARBAMILFOSFATO SINTETASE
 NAGS = N-ACETIL-GLUTAMATO SINTETASE
 OTC = ORNITINA TRANSCARBAMILASE

* = ATOMOS DE NITROGENIO PERDIDOS

FONTE: BRUSILOV & NORMICH, 1989

ao óbito, ou podem aparecer posteriormente com graus diferentes de severidade (BRUSILOW, 1985; BRUSILOW & HORWICH, 1989).

No período neonatal, o quadro clínico é similar para todos os defeitos do ciclo da uréia. Caracteriza-se por um recém-nascido a termo, sem complicações durante a gestação e parto, que evolui bem nas primeiras 24 horas. Entre 24 e 72 horas de vida, em geral, torna-se letárgico e com dificuldade para sugar. Após algumas horas, desenvolve vômitos, letargia, hipotermia e hiperventilação que leva a alcalose respiratória. Pode ocorrer diminuição da uréia plasmática ($< 1\text{mg/dL}$), sem outras alterações laboratoriais significativas. Sem intervenção, o recém-nascido evolui para coma e insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. Uma tomografia computadorizada de crânio nesta fase revela somente edema cerebral. A dosagem de amônia elevada sugere o diagnóstico (BRUSILOW, 1985; BRUSILOW & HORWICH, 1989).

Os defeitos no ciclo da uréia com início mais tardio costumam se manifestar episodicamente. Nos lactentes, estes episódios estão frequentemente associados com o desmame ou com a mudança de fórmula láctea para o leite de vaca; em adultos e crianças maiores, podem ser desencadeados por refeições com alto conteúdo protéico. Em todos os casos, a infecção pode ser o fator desencadeante. Os episódios mais leves cedem com a suspensão da proteína da dieta e/ou com a administração de glicose endovenosa. Os principais achados clínicos neste casos incluem vômitos, alteração de consciência (letargia, sonolência até coma), irritabilidade, agitação, agressividade, desorientação e ataxia.

Convulsões, retardo de crescimento e desenvolvimento são comuns. Os achados laboratoriais incluem, além da hiperamonemia, alcalose respiratória. A falha no diagnóstico é freqüente, ficando os quadros como cólica, gastroenterite aguda, vômitos cíclicos, hiperatividade, Síndrome de Reye, encefalite, epilepsia, hepatite anictérica, toxicidade por drogas, glioma ou síndrome da criança maltratada (BRUSILOW, 1985; BRUSILOW & HORWICH, 1989).

A análise quantitativa de aminoácidos contribui para o diagnóstico diferencial da deficiência de arginossuccinato sintetase - AS (elevação de citrulina) e deficiência de arginossuccinato liase - AL (elevação de citrulina e arginossuccinato). Para o diagnóstico diferencial da deficiência de ornitina transcarbamilase - OTC e deficiência de carbamilfosfato sintetase - CPS inclui-se também a pesquisa de orgânicos (afastar acidúria orgânica) e dosagem de ácido orótico na urina elevado na primeira. A deficiência de CPS é diagnóstico de exclusão (BRUSILOW, 1985; BRUSILOW & HORWICH, 1989).

O prognóstico dos pacientes com defeitos no ciclo da uréia é ruim especialmente naqueles recém-nascidos recuperados de coma hiperamonêmico, que frequentemente apresentam lesão cerebral grave. Para a deficiência de AS e AL diagnosticadas e tratadas precocemente, estão descritos casos com evolução favorável e sobrevida aumentada (BRUSILOW, 1985; BRUSILOW & HORWICH, 1989).

A hiperamonemia transitória do recém-nascido (HATRN) é uma desordem de etiologia não bem esclarecida, descrita principalmente em recém-nascidos pré-termo e/ou de baixo peso.

Manifesta-se de forma aguda e grave, com dificuldade respiratória progressiva, desde poucas horas de vida evoluindo para alteração de consciência até coma. Costuma responder bem à terapêutica vigorosa para diminuição dos níveis de amônia no plasma (BALLARD et alli, 1978).

A apresentação clínica da HATRN difere daquela dos EIM que determinam hiperamonemia no recém-nascido. A HATRN se manifesta principalmente no prematuro, precocemente no primeiro dia de vida, com deterioração neurológica rápida e coma em geral no segundo dia de vida; a concentração de amônia no plasma se eleva mais precocemente e atinge níveis mais elevados do que nos EIM do ciclo da uréia. Os recém-nascidos com EIM do ciclo da uréia raramente são prematuros e costumam manter-se assintomáticos pelo menos nas primeiras 24 hora de vida. O diagnóstico específico depende da análise laboratorial (HUDAK, 1985). O prognóstico dos pacientes com HATRN é excelente, desde de que o tratamento seja instituído precocemente (GOODMAN, 1986).

As principais causas de hiperamonemia, de acordo com a faixa etária estão relacionadas na tabela 1.13.

As doenças metabólicas hereditárias que cursam com hiperamonemia estão relacionadas na tabela 1.14 (GREEN, 1988).

TABELA 1.13 - CAUSAS DE HIPERAMONEMIA (GREEN, 1988)

RECÉM-NASCIDO

Doenças metabólicas hereditárias

Hiperamonemia transitória

Nutrição parenteral

Outras doenças (asfixia, infecção, sepsis)

LACTENTE / CRIANÇA / ADULTO

Doenças metabólicas hereditárias

Nutrição parenteral

Uso de valproato de sódio

Síndrome de Reye

Doença hepática

Outras doenças (infecção urinária, leucemia, choque,
insuficiência cardíaca)

TABELA 1.14 - DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS QUE SE MANIFESTAM COM HIPERAMONEMIA (modificada de GREEN, 1988)

DEFEITOS NO CICLO DA URÉIA

- Deficiência de N-acetilglutamato sintetase
- Deficiência de carbamil fosfato sintetase (CPS)
- Deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC)
- Citrulinemia (deficiência de arginossuccinato sintetase)
- Acidúria arginossuccínica (deficiência de arginossuccinato liase)
- Argininemia (deficiência de arginase)

DEFEITOS NO METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

- Intolerância à proteína com lisinúria
- Síndrome de Hiperornitinemia, hiperamonemia e homocitrulinemia (Síndrome HHH)

DEFEITOS NO METABOLISMO DOS ÁCIDOS ORGÂNICOS

- Acidemia metilmalônica
- Acidemia propiônica
- Outras acidúrias orgânicas*

*Não consta na tabela elaborada por GREEN (1988)

e) Doença hepática aguda

No recém-nascido, a icterícia relacionada aos EIM costuma ser devida a elevação da bilirrubina direta, exceto em casos de anemia hemolítica por deficiência enzimática (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência de piruvato quinase) ou na Síndrome de Crigler-Najjar (deficiência de glicuronil transferase). As doenças metabólicas que mais comumente se manifestam no recém-nascido por icterícia são a galactosemia clássica, a intolerância hereditária à frutose (já descrita nas causas de hipoglicemia), a deficiência de alfa-1-antitripsina e a tirosinemia tipo I (BURTON, 1987).

A galactosemia clássica (deficiência de galactose-1-fosfato-uridiltransferase) se manifesta no recém-nascido e lactente por deficiência de crescimento, catarata, vômitos e eventualmente diarreia. A lesão hepática se apresenta inicialmente como hepatomegalia e icterícia, aumento de transaminases, evoluindo rapidamente para cirrose hepática. A hipoglicemia é um achado freqüente. A sepsis por *Escherichia coli*, comum nestes recém-nascidos, é secundária a penetração de bactérias na circulação através do epitélio intestinal lesado pela presença tóxica de galactose-1-fosfato. A excreção urinária anormal de galactose costuma ser irregular e o diagnóstico definitivo é feito pela dosagem enzimática (AMPOLA, 1982).

A deficiência de alfa-1-antitripsina se manifesta por anormalidade hepática na infância em aproximadamente 17% dos casos, assumindo gravidade maior em uma pequena percentagem

destes. A alteração hepática mais freqüentemente descrita é a "síndrome da hepatite neonatal", caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada e elevação de transaminases, acompanhada em geral de hepatoesplenomegalia. Mais raramente, pode ocorrer um quadro similar na criança maior (COX, 1989).

A tirosinemia tipo I (deficiência de fumarilacetoacetato hidrolase) é uma desordem na qual o acúmulo de succinilacetona e succinilacetoacetona inibe a função tubular renal, as enzimas hepáticas do metabolismo da tirosina e a porfobilinogênio sintetase. A forma aguda, devida à deficiência enzimática severa, se caracteriza por insuficiência hepática, odor peculiar na urina (similar a repolho) e óbito em torno de um ano de vida. Os pacientes afetados apresentam anemia, função hepática alterada, elevação de alfa-fetoproteína no plasma e aumento moderado nos níveis plasmáticos de tirosina e metabólitos e de metionina. A urina dos pacientes contém succinilacetona e succinilacetoacetona. Ocorre também aminoacidúria generalizada, fosfatúria, glicosúria e uricosúria (GOLDSMITH & LABERGE, 1989).

Outras desordens metabólicas hereditárias que provocam acúmulo intrahepático de moléculas (como por exemplo, doenças lisossômicas de depósito, doença de Wilson, cistinose, galactosemia, glicogenoses, doença peroxissômicas) usualmente determinam hepatomegalia, com ou sem alteração da função hepática. Essas situações, porém, já foram discutidas em outros tópicos, ou se manifestam de forma crônica e escapam aos objetivos deste trabalho.

e.1) Quadros semelhantes a Síndrome de Reye

A Síndrome de Reye é uma entidade clínica definida pelo CDC (Centers for Disease Control; Atlanta, USA) pelos seguintes critérios: 1) Encefalopatia aguda não inflamatória, clinicamente documentada por uma alteração de consciência, e por uma contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) inferior a 8 por mm^3 ; 2) hepatopatia documentada por biópsia hepática ou autópsia ou um aumento de três vezes ou mais na dosagem de AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) ou amônia sérica; e, 3) nenhuma outra explicação razoável para as alterações hepáticas e neurológicas (HEUBI et alii, 1987).

A incidência da Síndrome de Reye nos Estados Unidos situa-se entre 0,15 e 0,88 casos por 100.000 crianças abaixo dos 18 anos (HEUBI, 1987). A incidência desta patologia está em declínio em diversos países. Isto é explicado pelo abandono do uso de aspirina no mesmo período em alguns países, como os Estados Unidos, mas não em outros, como a Austrália (ORLOWSKI et alii, 1987).

O quadro clínico da Síndrome de Reye inclui tipicamente pródromos de uma doença viral, e após um período de 3 a 5 dias de latência, desenvolvem-se vômitos incoercíveis. Precocemente no curso da doença, as alterações de sensório estão limitadas a letargia (Grau I, na escala de coma de Cincinnati), apesar de ocorrerem vômitos protraídos, marcada elevação nas enzimas hepáticas (AST e ALT), tempo de protrombina prolongado, aumento

na concentração de ácidos graxos livres e discreto aumento nos níveis de amônia plasmática. A pressão intracraniana é usualmente normal nos comas Grau I e II. Com o agravamento das alterações neurológicas, incluindo letargia mais profunda (Grau II) e delírio agitado (Grau III), observa-se aumento dos desarranjos metabólicos já descritos, com marcada elevação da amônia sérica, e surgem ácidos dicarboxílicos na urina e soro. Simultaneamente, ocorre aumento na pressão intracraniana, cuja progressão prejudica a perfusão cerebral, levando a dano cerebral e óbito (HEUBI et alli, 1987). Outros achados clínicos associados incluem hipoglicemia, acidose metabólica compensada, acidemia láctica, e elevação nas concentrações séricas de glutamina, prolina, alanina, ornitina e lisina (GREENE et alli, 1988).

A etiologia da Síndrome de Reye e a fisiopatogenia permanecem incompletamente definidos (DeLONG et al, 1982; GREENE et alli, 1988; HEUBI et alli, 1987; ROWE et alli; 1988; GAUTHIER et alli, 1989). Ainda permanece obscuro se a patogênese pode ser explicada por uma lesão mitocondrial primária em múltiplos órgãos, incluindo cérebro, fígado e músculo, com suas conseqüências metabólicas, ou se a lesão hepática leva às conseqüências metabólicas que produzem as anormalidades bioquímicas e a encefalopatia. A lesão mitocondrial é evidente morfológica e bioquimicamente. Ocorre redução na atividade das enzimas mitocondriais envolvidas no ciclo da uréia e no ciclo de Krebs, com enzimas citosólicas hepáticas normais. Ocorre deficiência na beta-oxidação de ácidos graxos a nível da mitocôndria, com o aparecimento de ácidos dicarboxílicos na urina

e soro. (HEUBI et alli, 1987).

ROWE et alli (1988) avaliaram 4 pacientes consecutivos encaminhados para cuidados intensivos com diagnóstico de Síndrome de Reye. Em dois deles foram diagnosticados defeitos na oxidação de ácidos graxos (deficiência de desidrogenase das acil-CoA de cadeia média e deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coa liase), e nos outros dois foi detectada uma deficiência parcial de ornitina transcarbamilase. Sugerem que a alta incidência de doenças metabólicas encontradas em séries relatadas recentemente de pacientes com diagnóstico de Síndrome de Reye, seja devida a uma diminuição no risco dos fatores ambientais (por exemplo, aspirina), a uma menor incidência da patologia e a uma maior suspeita clínica de outras possibilidades diagnósticas, como doença metabólica hereditária. HSIA (1990) comentando este artigo salienta a importância da inclusão dos EIM no diagnóstico diferencial dos pacientes suspeitos de Síndrome de Reye e estima que estes possam ser responsáveis por 1 em cada 6 casos da síndrome.

GAUTHIER et alli (1989) estudaram retrospectivamente 49 pacientes com diagnóstico presuntivo de Síndrome de Reye, entre 1970 e 1987, no Canada. Após reavaliação dos achados clínicos e laboratoriais, o diagnóstico foi considerado certo em 1 caso (2%), provável em 11 casos (22%), improvável em 21 (43%) e excluído em 15 (31%). Discutem que um dos fatores responsável pelo aparente declínio na incidência da patologia pode ser a utilização de critérios mais rigorosos para o diagnóstico.

Um número cada vez maior de EIM vem sendo identificados em pacientes com quadros clínicos similares ao da Síndrome de Reye. A tabela 1.15 lista os EIM descritos até o momento (ROWE et alli, 1988). A maioria deles já foi discutida nas causas de hipoglicemia e hiperamonemia. O diagnóstico diferencial é importante para terapêutica imediata, para a avaliação do prognóstico e estimativa do risco de recorrência. A maioria dos autores citados concorda que atualmente a possibilidade de uma doença metabólica subjacente deve ser investigada em todos os pacientes suspeitos de apresentarem Síndrome de Reye, e não somente naqueles com quadros atípicos ou com recorrências familiares.

TABELA 1.15 - EXEMPLOS DE ERROS INATOS DO METABOLISMO QUE SIMULAM SÍNDROME DE REYE (ROWE et alli, 1988)

DEFEITOS NA SÍNTESE DA URÉIA

Deficiência parcial de ornitina transcarbamilase
Deficiência parcial de carbamil fosfato sintetase
Deficiência da sintetase do ácido arginosuccínico
Intolerância à proteína com lisinúria
Síndrome da Hiperamonemia-Hiperornitinemia-Homocitrulinemia

DEFEITOS NO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Deficiência de propionil-CoA carboxilase
Deficiência de metilmalonil-CoA mutase
Deficiência de metilmalonil-CoA racemase
Deficiência de isovaleril-CoA desidrogenase

DEFEITOS NA CETOGÊNESE

Deficiência de várias acil-CoA desidrogenases
Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase
Deficiência sistêmica de carnitina
Defeitos na cadeia de transporte de eletrons

f) Síndrome da Morte Súbita

Diversos EIM podem se apresentar com morte súbita no lactente. A proporção exata dos casos não é conhecida, mas há estimativas de que os EIM possam ser responsáveis por 1 em cada dez casos de morte súbita (EMERY et alli, 1988). LEONARD et alli (1988) salientam que esta estimativa não é baseada em estudos sistemáticos. Como o risco de recorrência para a SMS está em torno de 2%, este número inclui tanto desordens ambientais poligênicas como desordens monogênicas.

Alguns casos de SMS poderiam ser prevenidos se houvesse diagnóstico precoce do defeito enzimático, como por exemplo, as deficiências do metabolismo de ácidos graxos, que podem se manifestar por hipoglicemia grave e óbito, evitados por manejo dietético adequado (EMERY et alli., 1988).

O procedimento recomendado na necrópsia destas crianças inclui a coleta de amostras de líquidos corporais, especialmente urina, cultura de fibroblastos que pode ser tentada mesmo vários dias após o óbito, coleta de amostras para estudos histoquímicos, ensaios enzimáticos e análise de DNA (EMERY et alli, 1988).

A investigação de EIM está indicada pelo menos naqueles casos em que não há evidência de uma patologia grave precedendo o quadro, nos casos de recorrência familiar, ou a partir de achados de necrópsia sugestivos de um EIM (EMERY et alli, 1988).

A pesquisa de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa e espectrometria de massa parece ser o exame

mais útil na investigação dos casos suspeitos de EIM, pela possibilidade de identificar distúrbios do metabolismo de ácidos graxos, um grupo de EIM bem estabelecido como causa de morte súbita, e também acidúrias orgânicas. Pelos custos envolvidos e pela pouca disponibilidade de laboratórios especializados, estudos mais especializados deveriam ser realizados somente quando houvesse evidência sugestiva de um erro inato específico, a partir da história familiar ou exame anátomo-patológico (LEONARD et alli, 1988).

A detecção de deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média pode ser realizada retrospectivamente através da identificação de uma mutação específica no DNA em tecidos fixados em parafina ou formalina de pacientes com SMS, mesmo após vários anos, em casos nos quais foi realizado o diagnóstico do defeito através de estudos bioquímicos e ensaios enzimáticos em irmãos de pacientes falecidos (DING et alli, 1991).

1.5 - TRATAMENTO DOS EIM

O tratamento de um paciente afetado por uma doença metabólica hereditária depende de um diagnóstico correto, da precocidade desse diagnóstico e da compreensão da fisiopatologia da doença, especialmente da interação de fatores genéticos e ambientais. Atualmente, diversos EIM podem ser adequadamente tratados, como será exemplificado a seguir.

1.5.1 - MANEJO TERAPEUTICO DAS SITUAÇÕES AGUDAS

a) Cuidados Gerais de Suporte

O tratamento dos pacientes com quadro metabólico agudo deve preferencialmente ser realizado em centros especializados com condições de suporte adequado. As medidas gerais incluem restauração da hidratação e do equilíbrio hidroeletrolítico e manutenção das funções vitais, incluindo ventilação mecânica em muitos casos, bem como antibioticoterapia para o tratamento de infecções coexistentes. Deve ser instituído mesmo antes que o diagnóstico bioquímico exato seja estabelecido (WRAITH, 1989).

Com testes terapêuticos simples (como os exames laboratoriais realizados habitualmente em pacientes graves, incluindo a dosagem de amônia e lactato) o tipo de desordem pode ser reconhecido, orientando medidas terapêuticas mais específicas (COLLINS, 1990).

b) Tratamento Nutricional

b.1) Fluidos intravenosos

O aspecto mais importante no manejo de um paciente com distúrbio metabólico é a indução de um estado anabólico. Para que isto seja obtido, é recomendada a infusão de glicose em concentrações elevadas de até 15-20%, exceto nos casos de acidemia láctica primária que podem piorar com um grande aporte de glicose (WRAITH, 1989), ou associando lipídios de forma a manter um aporte calórico de 70 a 120 kcal/kg/dia (HUDAK, 1990).

Os lipídios podem ser uma importante fonte de calorias, administrados por via oral ou parenteral, desde que não haja suspeita de defeito na oxidação de ácidos graxos ou de certas acidúrias orgânicas (COLLINS, 1990).

b.2) Administração de insulina

A infusão de insulina, iniciando com uma taxa de 0,05 U/kg/hora, com monitorização dos níveis de glicose, suprime o catabolismo e estimula o anabolismo das proteínas endógenas, reduzindo assim o aporte de aminoácidos, podendo ser benéfica especialmente nas acidúrias orgânicas e distúrbios do ciclo da uréia (COLLINS, 1990; WRAITH, 1989).

b.3) Correção da acidose metabólica

A acidose metabólica deve ser corrigida com bicarbonato de sódio, sendo freqüentemente necessárias doses altas, preferencialmente por infusão contínua. Nos casos em que a

acidose for resistente ao tratamento, a instituição de medidas para a remoção de metabólitos tóxicos, como a diálise, deve ser considerada precocemente (WRAITH, 1989).

b.4) Restrição protéica

Em algumas desordens é necessária a suspensão completa do aporte de proteínas no paciente em estado crítico, já que estas levam a um acúmulo de produtos tóxicos, como por exemplo de amônia nos defeitos do ciclo da uréia, dos aminoácidos de cadeia ramificada na doença da urina do xarope de bordo e dos ácidos orgânicos nas acidúrias orgânicas (HUDAK, 1990).

b.5) Restrição de lactose

Na suspeita de galactosemia é essencial a suspensão precoce da galactose da dieta até a confirmação do diagnóstico (COLLINS, 1990).

b.6) Fórmulas nutricionais

Após a estabilização metabólica e neurológica, a terapia dietética deve ser iniciada com uma fórmula apropriada já disponível para algumas desordens, como por exemplo, fórmulas sem galactose, na galactosemia, dieta com pó especial para a doença da urina do xarope de bordo e outras fórmulas especiais para as acidúrias orgânicas (HUDAK, 1990).

b.7) Terapia com megadoses de vitaminas

Diversos EIM apresentam formas responsivas a vitaminas. Em crianças com quadros graves pode se tentar a administração de um "coquetel" de vitaminas, após a coleta das amostras adequadas, enquanto se aguardam os resultados. Embora raramente efetivo, está indicado um teste terapêutico quando ainda não se estabeleceu o diagnóstico correto. As vitaminas e doses freqüentemente utilizadas são apresentadas na tabela 1.16. Quando é estabelecido o diagnóstico de um EIM responsivo à vitamina, esta deve ser administrada em doses aproximadamente cem vezes maiores do que as necessidades diárias habituais (WRAITH, 1989).

TABELA 1.16 - "COQUETEL" COM MEGADOSES DE VITAMINAS (WRAITH, 1989)

VITAMINA	DOSE (mg/dia)
Vitamina B12	1 - 10
Biotina	100
Tiamina	50
Riboflavina	50
Nicotinamida	600
Piridoxina	100

Os EIM que se apresentam no período neonatal são usualmente não responsivos a vitaminas, assim o "coquetel" de vitaminas geralmente não é eficaz e raramente está indicado neste período. A piridoxina deve ser administrada a recém-nascidos com convulsões severas de início precoce e a biotina (cofator da

propionil-CoA carboxilase) e a vitamina B12 (cofator da metilmanlonil-CoA mutase) se houver suspeita de acidúria orgânica (COLLINS, 1990).

c) Remoção de metabólitos tóxicos

Os metabólitos tóxicos (amônia, ácido láctico, outros ácidos orgânicos, alguns aminoácidos) devem ser rapidamente removidos pelo método mais eficiente, usualmente hemodiálise, se tecnicamente disponível (HUDAK, 1990).

A diálise peritoneal é a medida terapêutica mais eficaz para remoção do excesso de ácidos orgânicos e de amônia. Em crianças com acidúrias orgânicas, pode ser necessário manter a diálise por no mínimo 7 dias (WRAITH, 1989). A diálise peritoneal permite também a remoção da sobrecarga hídrica e o manejo dos paciente oligúricos (COLLINS, 1990).

A exsanguineotransfusão é reservada para aqueles casos em que não é possível um acesso imediato à diálise peritoneal, já que os benefícios são transitórios (WRAITH, 1989).

d) Manejo da hiperamonemia

Os princípios e condutas no manejo da hiperamonemia são apresentados a seguir:

d.1) Limitação do aporte de nitrogênio endógeno e exógeno

A limitação do aporte de nitrogênio endógeno

(catabolismo) é conseguida induzindo um estado de anabolismo através do aporte de glicose em altas concentrações ou lipídios. A suspensão do aporte exógeno deve ser mantida até uma concentração de amônia abaixo de 200 micromol, quando então deve ser reiniciada a administração de proteínas naturais (0,5 a 0,7 g/kg/dia) com adição de aminoácidos essenciais (BACHMANN, 1984).

d.2) Suplementação de metabólitos deficientes

Exceto na argininemia, a arginina deve ser administrada numa dose inicial de 4 mmol/kg e mantida a longo prazo na dose de 2 mmol/kg/dia, já que este aminoácido é insuficientemente produzido nos distúrbios do ciclo da uréia e é necessário para a síntese de proteínas, creatinina e ornitina e como ativador da carbamilfosfato sintetase mitocondrial (BACHMANN, 1984).

A administração de citrulina (dose 350 mg/kg/dia) é preferível à de arginina na deficiência de carbamilfosfato sintetase e de ornitina transcarbamilase já que permite a formação de uma quantidade equimolar de arginossucinato liberado na forma de uréia (BACHMANN, 1984).

d.3) Remoção de nitrogênio

Nas situações agudas, com amônia acima de 300 micromol/l ou na presença de coma, a diálise peritoneal deve ser realizada precocemente. A exsanguineotransfusão é menos eficiente nestes casos já que o efeito é transitório e o sangue estocado pode conter grandes quantidades de amônia (BACHMANN, 1984).

Uma via alternativa para a excreção de nitrogênio é conseguida através da administração de benzoato, cujo ester Coenzima A formado no fígado se combina com a glicina para formar hipurato que é excretado em grandes quantidades na urina. A dose de ataque recomendada é de 250 mg/kg, infundidas em uma solução a 2% em duas horas e a dose de manutenção é de 250 a 500 mg/kg/dia em infusão ou por via oral a cada refeição (BACHMANN, 1984).

d.4) Administração de aminoácidos essenciais

Em alguns casos não se consegue adequar a administração de proteína e as medidas de remoção de nitrogênio de forma a manter as necessidades protéicas diárias e níveis normais de amônia. Pode ser necessário então administrar aminoácidos essenciais em doses de até 0,6 g proteína/kg/dia, complementando a necessidade diária com proteínas naturais (BACHMANN, 1984).

O controle da eficácia do tratamento é obtido através do acompanhamento clínico, da dosagem de amônia e de aminoácidos no plasma, especialmente a glicina, níveis plasmáticos de benzoato e dosagem periódica de ácido orótico na urina (BACHMANN, 1984).

1.5.2 - MANEJO TERAPEUTICO A LONGO PRAZO

O tratamento a longo prazo das doenças genéticas pode ser efetuado de acordo com o modelo biológico clássico, ou seja, a partir do fenótipo clínico, ou diretamente à nível do gene defeituoso. A tabela 1.17 resume as abordagens terapêuticas possíveis e lista alguns exemplos de EIM para os quais há tratamento disponível, com eficácia comprovada clínica ou experimentalmente (BEAUDET et alli., 1989).

a) Tratamento a nível do fenótipo clínico

O tratamento a este nível inclui uma variedade de terapias médicas convencionais de acordo com a história natural das doenças. O defeito genético básico não é corrigido, mas os sinais e sintomas do paciente são aliviados, como por exemplo, o uso de anticonvulsivantes nas desordens neurogenéticas (BEAUDET et alli, 1989).

TABELA 1.17 - ALGUNS DE EXEMPLOS DE TRATAMENTO COMPROVADO OU EXPERIMENTAL PARA OS EIM (BEAUDET et alii, 1989)

NÍVEL DE TRATAMENTO E METÓDO	DESORDEM
FENÓTIPO CLÍNICO	
Educação do paciente Evitar o uso de certas drogas Evitar a exposição ao sol	Desordens Farmacogenéticas Albinismo, Xeroderma pigmentoso
Farmacológico Beta-bloqueadores Anticonvulsivantes	Síndrome de Marfan Desordens neurogenéticas
Cirúrgico Reconstituição ortopédica Colectomia	Condrodistrofias Polipose familiar congênita
METABÓLICO	
Restrição de substrato Fenilalanina Aminoácidos de cadeia ramificada Galactose	Fenilcetonúria Doença da urina do xarope de bordo Galactosemias
Vias alternativas Benzoato e fenilacetato Glicina Carnitina Cisteamina Penicilamina	Distúrbios do ciclo da uréia Acidemia isovalérica Acidemias orgânicas Cistinose Doença de Wilson
Inibição metabólica Alopurinol Mevinolina	Gota Hipercolesterolemia familiar
Reposição do produto deficiente Polímeros de glicose Uridina Corticosteróides Tiroxina Biotina	Glicogenoses tipo I e III Acidúria orótica hereditária Síndromes adrenogenitais Hipotireoidismo congênito Deficiência de biotinidase

(continua)

TABELA 1.17 - ALGUNS DE EXEMPLOS DE TRATAMENTO COMPROVADO OU EXPERIMENTAL PARA OS EIM (BEAUDET et alli, 1989)
(continuação)

NÍVEL DE TRATAMENTO E METÓDO	DESORDEM
PROTEÍNA ANORMAL	
Ativação Piridoxina (Vitamina B6) Tiamina	Homocistinúria Doença da urina do xarope de bordo
Reposição da proteína Hormônio de crescimento	Deficiência de hormônio de crescimento
Fator VIII Alfa-1-antitripsina	Hemofilia clássica Deficiência de alfa-1-antitripsina
Polietileno glicol-adenosina deaminase	Deficiência de adenosina deaminase
TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS	
Como fonte de uma proteína específica Transplante de medula	Doenças lisossômicas de depósito Beta-talassemia
Fígado	Glicogenose tipo I Hipercolesterolemia familiar Deficiência de ornitina transcarbamilase
Como fonte de proteína e substituição de um órgão lesado Fígado	Deficiência de alfa-1-antitripsina
Rim	Cistinose

b) Tratamento à nível metabólico

A terapia a este nível envolve a abordagem farmacológica ou nutricional e requer o entendimento da fisiopatologia dos EIM. A alteração funcional da enzima mutante pode levar ao fenótipo anormal através dos mecanismos ilustrados na Figura 1.7 (BEAUDET et alli, 1989).

b.1) Restrição dietética de substrato

A restrição dietética do substrato é uma maneira efetiva de reduzir o excesso de substrato que se acumula devido a alguns bloqueios metabólicos. Assim, uma dieta restrita em proteína melhora o quadro clínico e evita o dano neurológico em algumas desordens do ciclo da uréia, associadas à intoxicação por amônia (acidúria arginossuccínica e citrulinemia). Na fenilcetonúria, uma dieta pobre em fenilalanina permite o crescimento e desenvolvimento normais, especialmente se iniciada precocemente. Na intolerância hereditária à frutose, uma dieta isenta de frutose controla os sintomas da doença. Da mesma forma, uma dieta sem galactose previne a formação de catarata e reduz o dano neurológico no paciente portador de galactosemia (STAMBURY et alli, 1983).

b.2) Utilização de vias alternativas para a remoção de produtos tóxicos

Para as doenças nas quais a fisiopatologia envolve o acúmulo de um precursor tóxico ou o excesso de fluxo por uma via

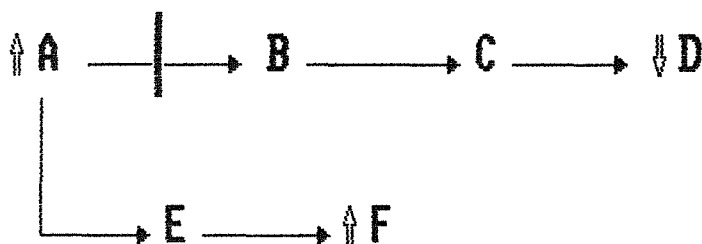


FIGURA 1.7 : CONSEQUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE UM DEFEITO GENÉTICO EM UMA ROTA METABÓLICA.

O substrato A é convertido por uma série de intermediários no produto final D. As enzimas que catalizam estas reações estão indicadas pelas flechas horizontais. O substrato A é também convertido em F em uma via alternativa. Um defeito genético na enzima que converte A em B pode ter consequências fisiopatológicas relacionadas ao acúmulo de A (precursor tóxico), excesso de formação de F (via alternativa), formação reduzida de D (deficiência do produto), ou alguma combinação destas possibilidades.

FONTE: BEAUDET et alli, 1989.

metabólica alternativa, é possível algumas vezes converter o metabólico tóxico em uma substância facilmente eliminada. A efetividade desta abordagem é limitada pela capacidade do sistema de conversão, e em geral deve ser combinada com restrição do substrato lesivo. Um exemplo característico desta abordagem é a administração de benzoato ou fenilacetato nos distúrbios do ciclo da uréia; estes compostos se conjugam com a glicina e glutamina formando hipurato e fenilacetilglutamina, respectivamente, os quais são prontamente excretados. Isto permite a eliminação do excesso de nitrogênio acumulado. Quando utilizado em conjunto com restrição protéica este tratamento permite a redução do acúmulo de precursores tóxicos (amônia) presente nas desordens do ciclo da uréia. Outros exemplos incluem o uso de glicina, que se conjuga com a isovaleril-CoA, na acidemia isovalérica; a carnitina, que se conjuga com os acil-CoA ésters acumulados em vários defeitos do metabolismo de ácidos graxos e de ácidos orgânicos; o uso de penicilamina para a remoção de cobre na Doença de Wilson, e a flebotomia para a remoção de ferro na hemocromatose (BEAUDET et alli, 1989).

b.3) Uso de inibidores metabólicos

Em algumas doenças, principalmente aquelas nas quais uma via alternativa produz níveis tóxicos de algum metabólito, é possível reduzir o acúmulo inibindo este passo da via metabólica. Isto leva ao acúmulo de outros substratos acima deste ponto da via, mas que podem ser melhor tolerados. Por exemplo, o alopurinol é um inibidor efetivo da xantina oxidase e controla a

produção de ácido úrico na gota e em outras situações caracterizadas por excesso de degradação das purinas com acúmulo de ácido úrico, como a formação de cálculos renais de 2,8-dioxiadenina na deficiência de adenina-fosforribosil transferase (STAMBURY et alli, 1983).

b.4) Reposição do produto final deficiente

Um bloqueio metabólico resulta também na falta do produto da reação ou produtos subseqüentes na rota metabólica. Quando estes produtos são metabolicamente importantes, sua reposição pode melhorar o quadro do paciente afetado. No hipotireoidismo congênito, resultante de um bloqueio na produção de tiroxina, a administração de hormônio da tireóide previne as seqüelas neurológicas. Nas síndromes adrenogenitais, a administração de corticóide suplementa o hormônio que falta, corrige o padrão anormal de secreção de esteróides e leva a remissão das manifestações clínicas. Na acidúria orótica, na qual o ácido orótico não pode ser transformado em uridina, a administração desta corrige a anemia macrocítica e suprime a síntese de ácido orótico com redução na formação de cálculos renais. A administração parenteral de cobre na Síndrome de Menkes previne a deficiência deste ion (STAMBURY et alli, 1983).

c) Tratamento à nível da proteína anormal

c.1) Amplificação da atividade enzimática

Muitas enzimas requerem a presença de um cofator

metálico ou derivado de vitaminas para desempenhar sua atividade biológica. Em alguns EIM, a mutação afeta a capacidade da apoenzima de se combinar com este cofator. Em outros, há um defeito metabólico na conversão de um precursor em cofator ativo. Em ambas as circunstâncias, a administração do cofator apropriado pode atenuar a anormalidade metabólica aumentando a atividade catalítica da apoenzima. Nos pacientes com homocistinúria, a administração de grandes doses de piridoxina, cofator da enzima cistationina sintetase pode reverter o bloqueio no metabolismo da homocistina. Da mesma forma, em alguns pacientes com acidúria metilmalônica doses terapêuticas de vitamina B12 revertem a cetoacidose (STAMBURY et alli, 1983). A administração de fenobarbital e algumas outras drogas aumenta a produção do retículo endoplasmático liso e de algumas de suas enzimas, incluindo a NADPH citocromo C oxidase, citocromo P-450 e de enzimas que hidroxilam drogas. O uso de fenobarbital em pacientes com hiperbilirrubinemia não conjugada afetados por uma variante da Síndrome de Crigler-Najjar ou na Síndrome de Gilbert reduz os níveis de bilirrubina por indução da glicuronil transferase hepática (STAMBURY et alli, 1983).

c.2) Reposição da proteína anormal

A reposição da proteína deficiente é uma abordagem interessante nas desordens recessivas. As proteínas não enzimáticas tem sido satisfatoriamente administradas, como por exemplo, as gamaglobulinas na agamaglobulinemia ou fator VIII na

hemofilia (STAMBURY et alli, 1983). Outras desordens que estão sendo eficientemente tratadas desta maneira são a deficiência de hormônio de crescimento e de alfa-1-antitripsina (BEAUDET et alli, 1989).

A reposição de enzimas que habitualmente funcionam dentro das células é bem mais difícil. A infusão de enzimas foi tentada nas mucopolissacaridoses, Doença de Gaucher, Doença de Tay-Sachs e Doença de Pompe, mas os benefícios terapêuticos não estão comprovados. Técnicas que possibilitem a captação de enzimas exógenas pelas células tem sido tentadas, porém sem possibilidade de aplicação prática até o momento (STAMBURY et alli, 1983).

d) Transplante de órgãos

O transplante de órgãos é uma terapia limítrofe entre a reposição da proteína anormal e a terapia gênica, já que o órgão transplantado também carrega informação genética nova, embora esta não seja incorporada ao genoma do receptor. A medida que drogas imunossupressoras mais eficazes e específicas estão sendo desenvolvidas, e em função da ineficiência das medidas terapêuticas convencionais, os transplantes de rins, medula óssea e fígado estão sendo realizados para uma variedade de doenças genéticas. Porém, a eficácia e conseqüências a longo prazo desta forma de tratamento para os EIM não são completamente conhecidas (BEAUDET et alli, 1989).

Em alguns casos, o transplante visa substituir um órgão

lesado, como o transplante de fígado na deficiência de alfa-1-antitripsina e na tirosinemia hepato-renal (tirosinemia tipo I) e o de rins na cistinose. Em outros casos, o transplante visa suprir o receptor com um tecido que possa produzir a proteína deficiente, como o transplante de medula nas doenças lisossômicas de depósito e na beta-talassemia e o transplante de fígado na glicogenose tipo I, na hipercolesterolemia familiar e na deficiência de ornitina transcarbamilase. Nesses casos, técnicas de transplante parcial ou de doação de célula estão sendo pesquisadas, porém sem aplicação prática até o momento (BEAUDET et alli, 1989).

Um aspecto importante a se considerar no caso dos transplantes com finalidade de suprir células capazes de produzir a proteína deficiente é a capacidade da proteína atingir os locais de significância fisiopatológica. Isto é especialmente importante no caso dos transplantes de medula óssea para as doenças lisossômicas de depósito, onde ainda não está estabelecido se a enzima produzida é capaz de transpor a barreira hemato-encefálica e prevenir as alterações neurológicas (BEAUDET et alli, 1989).

e) Engenharia Genética

A tecnologia de clonagem de genes e reintrodução destes em células e em animais oferece perspectivas de correção de desordens hereditárias por meios genéticos, freqüentemente denominada terapia gênica. O objetivo desta abordagem seria tratar o indivíduo afetado (terapia de genes somáticos) mais do

que corrigir o DNA de células germinativas. No momento, a terapia de genes somáticos está sendo buscada para aquelas doenças graves nas quais não há manejo terapêutico convencional satisfatório. Inúmeros laboratórios de todo o mundo estão intensamente pesquisando métodos e procedimentos que viabilizem esta forma de tratamento. Uma perspectiva promissora é a utilização de retrovírus para transferir genes para células tronco do sistema hematopoiético ou para células somáticas especializadas (hepatócitos e fibroblastos). No momento ainda não é possível estimar quando este tipo de abordagem estará efetivamente disponível. As desordens nas quais este tratamento está mais indicado são as imunodeficiências, as hemoglobinopatias, as doenças de depósito, as deficiências hepáticas e deficiência de fatores de coagulação (ORKIN, 1989).

A Conferência de Terapia Gênica realizada em Londres, em 1990, levantou vários aspectos importantes sobre o progresso nesta área. Em primeiro lugar, as condições para que esta forma de abordagem seja bem sucedida que são: 1) o conhecimento a respeito do genótipo e variabilidade do fenótipo em questão deve ser completo, incluindo fatores que afetem a expressão fenotípica do gene mutante; 2) o gene deve ser isolado com seus genes regulatórios; 3) as células alvo para a terapia gênica devem estar disponíveis e acessíveis; 4) é necessário um vetor estável e eficiente, e 5) é necessário que a população celular tratada apresente vantagens proliferativas e sobrevivência a longo prazo. A conclusão desta conferência foi de que, no momento, muitas dificuldades teóricas e práticas da terapia gênica ainda estão

por serem resolvidas e serão necessários muitos anos de trabalho antes de que esta forma de tratamento esteja largamente disponível (HODGSON, 1990).

1.6 DETECÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

A investigação dos EIM pode ser dirigida para a identificação de novos casos na população em geral através de métodos de triagem neonatal, para a identificação de portadores através de métodos de detecção de heterozigotos para um determinado gene em grupos populacionais definidos, para a identificação de afetados em grupos considerados de alto risco, como por exemplo, pacientes com retardo mental ou outra situação clínica específica, e para o diagnóstico pré-natal em gestações com risco estabelecido.

1.6.1 - TRIAGEM NEONATAL

O objetivo principal da triagem neonatal é a identificação de uma desordem específica de forma a oferecer cuidados médicos que evitem ou melhorem os sintomas. A fenilcetonúria foi a primeira desordem a ser detectada por esta abordagem. Atualmente, diversos distúrbios metabólicos podem ser identificados desta maneira, como várias aminoacidopatias, a galactosemia, a anemia falciforme, a fibrose cística, a deficiência de alfa-1-antitripsina e a distrofia muscular de Duchenne, entre outros. O hipotireoidismo congênito, de etiologia variada, também pode ser detectado através dos programas de triagem (BEAUDET et alli, 1989).

Embora um número grande de EIM possa ser detectado através da triagem neonatal, a organização dos programas de triagem envolve o estabelecimento de prioridades. Os critérios

estabelecidos para a inclusão de um EIM nestes programas incluem a disponibilidade do teste diagnóstico específico, a possibilidade de oferecer tratamento, a dificuldade de reconhecimento da desordem por critérios clínicos e a necessidade de tratamento imediato para a prevenção de danos irreversíveis (COLOMBO et alii, 1980).

No Brasil há diversos programas de triagem neonatal disponíveis. No Rio Grande do Sul, o Projeto Novo Tempo vem desenvolvendo um Centro de Triagem Neonatal que oferece a possibilidade de detecção de diversas aminoacidopatias, entre elas a fenilcetonúria, através da cromatografia de aminoácidos em camada delgada; do hipotireoidismo congênito, através da dosagem de T_4 e TSH e da hiperplasia suprarrenal congênita, através da determinação dos níveis de 17-alfa-hidroxi-progesterona. Técnicas para a detecção de outras desordens congênitas estão sendo desenvolvidas, especialmente para a galactosemia, fibrose cística e toxoplasmose congênita (CENTRO DE TRIAGEM NEONATAL, 1991).

A coleta de material usualmente é realizada através da punção de calcâneo e impregnação de papel filtro com sangue do paciente.

A obrigatoriedade deste tipo de programa em um país como o nosso onde as causas ambientais são preponderantes na etiologia do retardo mental é ainda objeto de discussão (GIUGLIANI, 1988), embora o benefício para os pacientes identificados e tratados precocemente seja indiscutível.

1.6.2 - DETECÇÃO DE PORTADORES

Como a maioria dos EIM são condições recessivas, os portadores de um gene mutante só são identificados após o nascimento de um filho afetado. Considerando o grande número de EIM, o grande número de indivíduos a serem testados e a complexidade das técnicas para a detecção de portadores é inviável o estabelecimento de programas para a identificação de portadores em larga escala, em populações não selecionadas (GIUGLIANI, 1988).

A doença de Tay-Sachs é um exemplo de desordem ideal para a triagem de portadores com a finalidade de oferecer aconselhamento genético, já que está praticamente restrita a um grupo populacional, os judeus com ancestrais no nordeste europeu. Além disto, dispõe-se de testes simples, automatizados e relativamente de baixo custo para a identificação de heterozigotos, através da dosagem de hexoaminidase A em soro, plasma ou leucócitos, possibilitando aos casais em risco alternativas reprodutivas, como por exemplo o diagnóstico pré-natal. O estabelecimento destes programas em alguns países efetivamente reduziu a frequência desta doença nas populações de risco (BEAUDET et alli, 1989).

Programas de identificação de portadores para outras desordens vem sendo desenvolvidos, como por exemplo, para a anemia falciforme, beta-talassemia, fibrose cística, entre outras (BEAUDET et alli, 1989).

1.6.3. - DETECÇÃO DE AFETADOS EM GRUPOS DE ALTO RISCO

Diversos estudos tem demonstrado uma freqüência elevada de EIM entre populações consideradas de alto risco para doenças metabólicas, quando comparadas com a população geral.

WANNMACHER et alli (1982) submeteram a uma rotina de investigação bioquímica para a detecção de distúrbios metabólicos 1000 pacientes pertencentes a grupos considerados de alto risco para estas patologias, sendo 609 com retardo de desenvolvimento, 181 com deficiência visual, 66 com litíase reno-ureteral, 58 com distúrbios ósteo-articulares, 25 com deficiência auditiva e 61 por outras causas. Todos os pacientes foram submetidos a exames de triagem na urina e cromatografia de aminoácidos em sangue e urina; o diagnóstico final de um EIM foi estabelecido com base em procedimentos laboratoriais específicos, a partir do quadro clínico ou alterações laboratoriais. Encontraram uma freqüência de 5,9% de distúrbios metabólicos, cerca de 200 vezes superior àquela verificada em amostras não selecionadas, dados comparáveis aos da literatura.

WAJNER et alli (1986) compararam a freqüência de EIM em crianças internadas em Unidades de Tratamento Intensivo entre duas amostras: selecionada (59 pacientes) e não selecionada (232). Encontraram uma freqüência de EIM de 1/15 na amostra selecionada a partir de achados clínicos sugestivos de EIM e de 1/232 na amostra não selecionada. Sugerem que a investigação de EIM em crianças severamente doentes deve ser reservada àquelas com quadro clínico sugestivo de um EIM.

1.6.4 - DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico pré-natal de anormalidades genéticas tem sido desenvolvido desde a década de 60 e atualmente muitas doenças metabólicas podem ser detectadas intra-útero. A identificação de um EIM em um feto permite o tratamento pré-natal de algumas desordens, a otimização do tratamento neonatal de outras, bem como a opção para o casal em risco de evitar o nascimento de uma criança afetada (IAFOLLA, 1990).

As técnicas para a coleta de material para diagnóstico pré-natal incluem a amniocentese, a biópsia de vilosidades coriônicas, a punção de cordão umbilical para a coleta de sangue fetal e a coleta de amostras de tecido fetal.

A amniocentese consiste na coleta transabdominal de líquido amniótico e é realizada em torno da 15a. semana de gestação. O líquido amniótico obtido pode ser utilizado diretamente para estudos bioquímicos (por exemplo, dosagem de alfa-fetoproteína em risco de defeitos de tubo neural) ou ser utilizado para a cultura de aminócitos posteriormente utilizados para estudos bioquímicos, enzimáticos ou citogenéticos (BEAUDET et alli, 1989). O risco de perda fetal relacionado ao procedimento está em torno de 1% (IAFOLLA, 1990).

A biópsia de vilosidades coriônicas por via abdominal ou transvaginal pode ser realizada entre 9 e 12 semanas de gestação. Tem como vantagens a maior precocidade do diagnóstico definitivo e a maior quantidade de tecido fetal disponível para estudos diretos, embora envolva um risco maior de perda fetal, em

torno de 1 a 3%. As células coletadas podem ser utilizadas diretamente para estudos bioquímicos, enzimáticos, citogenéticos ou técnicas moleculares e/ou cultivadas para a realização dos mesmos estudos (BEAUDET et alli, 1989).

A punção percutânea do cordão fetal permite a coleta e exame de sangue fetal e é utilizada principalmente para o diagnóstico pré-natal de hemofilia e hemoglobinopatias. Pode ser realizada após a 16a. semana. O risco de perda fetal está em torno de 1% (IAFOLLA, 1990).

BESLEY et alli (1991) descrevem a experiência com diagnóstico pré-natal no primeiro trimestre de quatro laboratórios do Reino Unido, no período de março de 1983 a maio de 1990. A indicação mais freqüente para o exame foi a suspeita de doença lisossômica de depósito (257 gestações). De 339 gestações avaliadas, foram diagnosticados EIM no feto em 80 casos (23,6%), confirmados nos produtos fetais após a interrupção da gestação. Não houve resultados "falso negativos" nas gestações que já haviam chegado ao termo. Embora os autores descrevam algumas dificuldades técnicas nos exames realizados diretamente em vilosidades coriônicas, estas foram solucionadas com a repetição dos exames no material cultivado. Concluem que o diagnóstico pré-natal de desordens metabólicas hereditárias no primeiro trimestre da gestação, baseado em estudos enzimáticos diretos em vilosidades coriônicas, é um procedimento diagnóstico confiável quando realizado em laboratórios experientes.

A tabela 1.18 relaciona os EIM para os quais o diagnóstico pré-natal está disponível e os métodos adequados para a coleta em cada um deles (IAFOLLA, 1990).

TABELA 1.18 - DOENÇAS METABÓLICAS SELECIONADAS QUE PODEM SER DETECTADAS INTRA-ÚTERO (IAFOLLA, 1990)

CULTURA DE VILOSIDADES CORIÓNICAS E ENSAIOS ENZIMÁTICOS	
	Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica
	Doença da urina do xarope de bordo
	Deficiência de citocromo C oxidase
	Galactosemia
	Deficiência de alfa-1,4-glicosidase
	Doença de Menkes
	Mucopolidose tipo II
CULTURA DE AMNIÓCITOS E ENSAIOS ENZIMÁTICOS	
	Acidúria glutárica tipo II
	Deficiência de beta-tiolase
	Acidúria 3-hidroxi-3-metil glutárica
	Deficiência de desidrogenase das acil-CoA de cadeia média
	Deficiência de desidrogenase das acil-CoA de cadeia longa
	Doença da urina do xarope de bordo
	Fenilcetonúria
	Tirosinemia
	Deficiência de ornitina transcarbamilase
	Citrulinemia
	Acidúria arginossuccínica
	Deficiência múltipla de acil-Coa desidrogenases
	Deficiência de piruvato carboxilase
	Deficiência de piruvato desidrogenase
	Galactosemia
	Doença de armazenamento de glicogênio tipo III
	Deficiência de holocarboxilase sintetase
	Doença de Menkes
	Mucopolidose tipo II
ANÁLISE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO	
	Acidemia metilmalônica
	Acidemia propiônica
	Acidúria 3-hidroxi-3-metil glutárica
	Deficiência de desidrogenase das acil-CoA de cadeia média
	Deficiência de desidrogenase das acil-CoA de cadeia longa
	Doença da urina do xarope de bordo
	Citrulinemia
	Acidúria arginossuccínica
	Síndrome cérebro-hepato-renal (Doença de Zellweger)
	Deficiência de holocarboxilase sintetase
	Mucopolidose tipo II
BIÓPSIA HEPÁTICA FETAL E ENSAIO ENZIMÁTICO	
	Deficiência de ornitina transcarbamilase
	Deficiência de glicose-6-fosfatase
URINA MATERNA	
	Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica
MAPEAMENTO POR POLIMORFISMOS DE FRAGMENTOS DE RESTRIÇÃO	
	Fenilcetonúria
	Deficiência de ornitina transcarbamilase
ANÁLISE "IMUNOBLOT" (HIBRIDIZAÇÃO DE DNA)	
	Doença de armazenamento de glicogênio tipo III

1.7 - DIAGNÓSTICO DOS ERROS INATOS DE METABOLISMO

As técnicas necessárias para o diagnóstico de um EIM variam de testes metabólicos simples na urina e no plasma até exames sofisticados como os ensaios enzimáticos e a análise de DNA em leucócitos, fibroblastos cultivados ou outros tecidos. Com exceção dos testes simples, o restante da investigação especializada está usualmente concentrada em laboratórios de referência (GREEN, 1991).

Diversos fatores contribuem para dificultar o diagnóstico de um EIM, entre eles o grande número de distúrbios, a diversidade dos defeitos envolvidos e a ausência de sinais e sintomas característicos, na maioria dos casos (GIUGLIANI, 1988). Levando-se em conta as dificuldades mencionadas e os custos envolvidos na investigação de um EIM, é importante estabelecer uma hierarquização na investigação a ser realizada.

A maneira mais eficiente de sistematizar a investigação de um EIM é dirigi-la de acordo com as formas de apresentação clínica, aguda ou crônica (GREEN, 1989 e 1991), já que estas formas costumam corresponder a defeitos metabólicos com base bioquímica diversa.

Os quadros crônicos requerem uma abordagem diagnóstica complexa e específica (GREEN, 1989). Para a investigação mais eficiente destes casos é preferível estabelecer rotinas diagnósticas específicas, de complexidade crescente de acordo com a manifestação clínica predominante. Rotinas deste tipo foram estabelecidas e testadas em trabalhos realizados em nosso meio,

como para as doenças lisossômicas de depósito (BARTH, 1988) e para as mucopolissacaridoses (GOLDENFUND, 1990).

A figura 1.8 resume a rotina laboratorial geral de investigação na suspeita de um EIM. A avaliação inicial inclui testes de triagem que permitem a detecção de defeitos no metabolismo de aminoácidos, carboidratos, glicosaminoglicanos e porfirias. Na ocorrência de um teste positivo ou na suspeita de um EIM não detectável pelos métodos empregados, a investigação prossegue com técnicas diagnósticas específicas (GIUGLIANI, 1988).

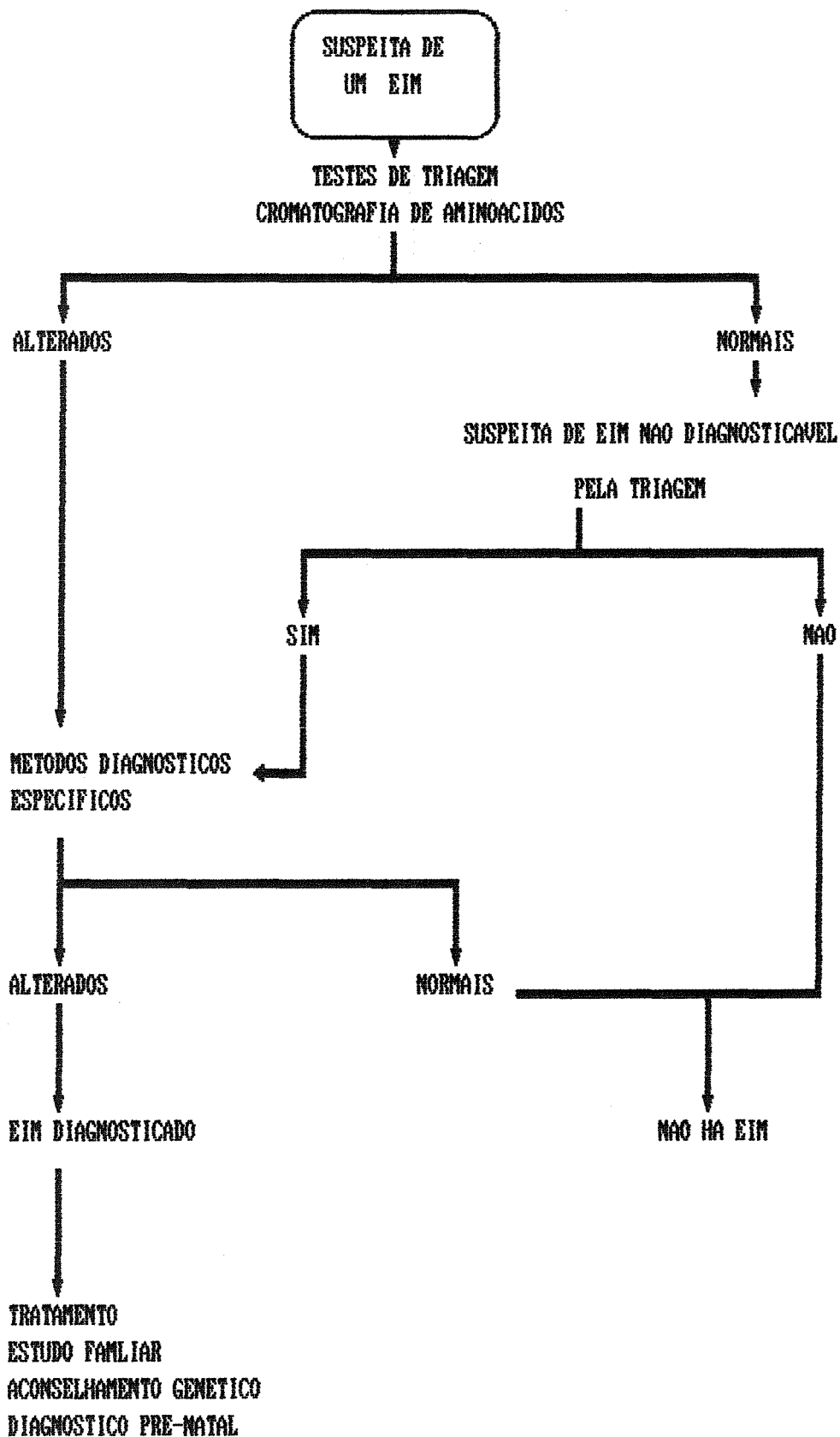


FIGURA 1.8 : ROTEIRO PARA A INVESTIGACAO UTILIZADA PARA A INVESTIGACAO LABORATORIAL DE PACIENTES COM SUSPEITA DE EIM

FONTE: GIUGLIANI (1988)

1.7.1 - DIAGNÓSTICO DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO EM CRIANÇAS AGUDAMENTE ENFERMAS

O diagnóstico de um EIM em crianças que se apresentam com quadros agudos e graves, no período neonatal ou mesmo após um período de desenvolvimento normal, depende da suspeita clínica e de uma investigação laboratorial sistemática e adequadamente dirigida (GREEN, 1989).

A investigação laboratorial de um paciente com quadro agudo e grave deve ser realizada de forma a obter resultados com rapidez suficiente para que se possa oferecer ao paciente as medidas terapêuticas disponíveis em muitos casos. O diagnóstico definitivo é obtido através de exames mais sofisticados, solicitados de acordo com as principais manifestações clínicas. Diversos autores propõe protocolos para investigação neste grupo de pacientes, e alguns desses serão apresentados a seguir.

Algumas formas de apresentação clínica agudas e graves para o recém-nascido e lactente e a investigação básica para cada uma delas estão relacionadas na tabela 1.19, modificada de GREEN (1989).

No paciente com quadro agudo e grave sem definição etiológica, GREEN (1991) sugere que sejam solicitados no mínimo os seguintes exames: dosagem de amônia no plasma, análise de aminoácidos no plasma e urina, pesquisa de ácidos orgânicos na urina, dosagem de lactato no plasma. De acordo com o quadro clínico, poderiam ainda ser solicitados: dosagem de ácido orótico na urina, pesquisa de succinilacetona na urina, dosagem de

TABELA I.19 : GUIA PARA A INVESTIGAÇÃO DOS RECEM-NASCIDOS E LACTENTES AGUDAMENTE ENFERMOS (GREEN, 1989)

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	DESORDENS METABÓLICAS POSSÍVEIS	INVESTIGAÇÃO SUGERIDA
HIPOGLICEMIA INEXPLICADA	Desordens dos ácidos orgânicos Desordens dos aminoácidos Glicogenose tipo I Desordens da gliconeogênese Hiperplasia adrenal congênita	Ácidos orgânicos (U) Aminoácidos (U,P) Lactato (P) Insulina (P) Cortisol(P) 17-hidroxiprogesterona (P)
DESQUILÍBRIO ÁCIDO BÁSICO		
- ACIDOSE METABÓLICA (Excluir anormalidades cardíacas e respiratórias)	Desordens dos ácidos orgânicos Acidose láctica congênita	Ácidos orgânicos (U) Lactato (P) Aminoácidos (U,P)
- ALCALOSE RESPIRATORIA	Defeitos do ciclo da uréia	Amônia (P), Ácido orótico (U) Aminoácidos (U,P)
ALTERAÇÕES HEPÁTICAS	Galactosemia Deficiência de frutose-1,6-difosfatase Intolerância à frutose Tirosinemia tipo I Glicogenose tipo I	Triagem para galactosemia (S) Açúcares (U) Aminoácidos (U,P) Alfa-fetoproteína (P) Lactato (P) Oligossacarídeos (U) Succinilacetona (U) Ácidos orgânicos (U) Alfa-1-antitripsina (P)
ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS		
- convulsões	Hiperglicinemia não cetótica Acidemia glicérica	Aminoácidos (U,P) Ácidos orgânicos (U)
- alterações de consciência	Desordens do ciclo da uréia	Ácido orótico (U)
- hipotonia	Deficiência de xantina sulfito oxidase	Amônia (P) Urato (P,U) Sulfito (U), lactato (P)
CARDIOMIOPATIA	Glicogenose tipo II (Doença de Pompe) Desordens da oxidação de ácidos graxos Tirosinemia tipo I	Lactato (P) Oligossacarídeos (U) Ácidos orgânicos (U) Carnitina (P) Aminoácidos (U,P)

U = urina; S = sangue total; P = plasma

galactose-1-fosfato uridiltransferase em eritrócitos, cromatografia de glicídios na urina e dosagem de ácido úrico no plasma.

O fluxograma apresentado na figura 1.9, modificado de HUDAK (1990), resume simplificadamente as principais etapas na investigação de uma doença metabólica aguda com início no período neonatal, e os principais diagnósticos diferenciais para cada alteração. Aplica-se também a quadros metabólicos agudos com aparecimento mais tardio. As etapas mais simples deste roteiro, como os testes na urina para substâncias redutoras, cetonas e cetoácidos e as dosagem de glicose, amônia e lactato de preferência deveriam ser realizados simultaneamente.

O achado de uma substância redutora na urina diferente da glicose requer a continuidade da investigação, especialmente a cromatografia de glicídios, já que outras patologias além da galactosemia, relacionadas na tabela 1.20 podem determinar esta alteração (BURTON, 1987).

A investigação de um paciente com quadro clínico que possa sugerir uma acidúria orgânica ou uma aminoacidopatia, na proposta de CHALMERS et alii (1980) deveria seguir as etapas do protocolo apresentado na figura 1.10. Os exames de primeira e segunda linha deveriam estar disponíveis em todos os hospitais e os de terceira e quarta linha poderiam estar restritos a laboratórios de referência. Esta rotina tornaria a investigação mais eficiente, realizando a pesquisa de ácidos orgânicos após a exclusão de outras desordens mais freqüentes.

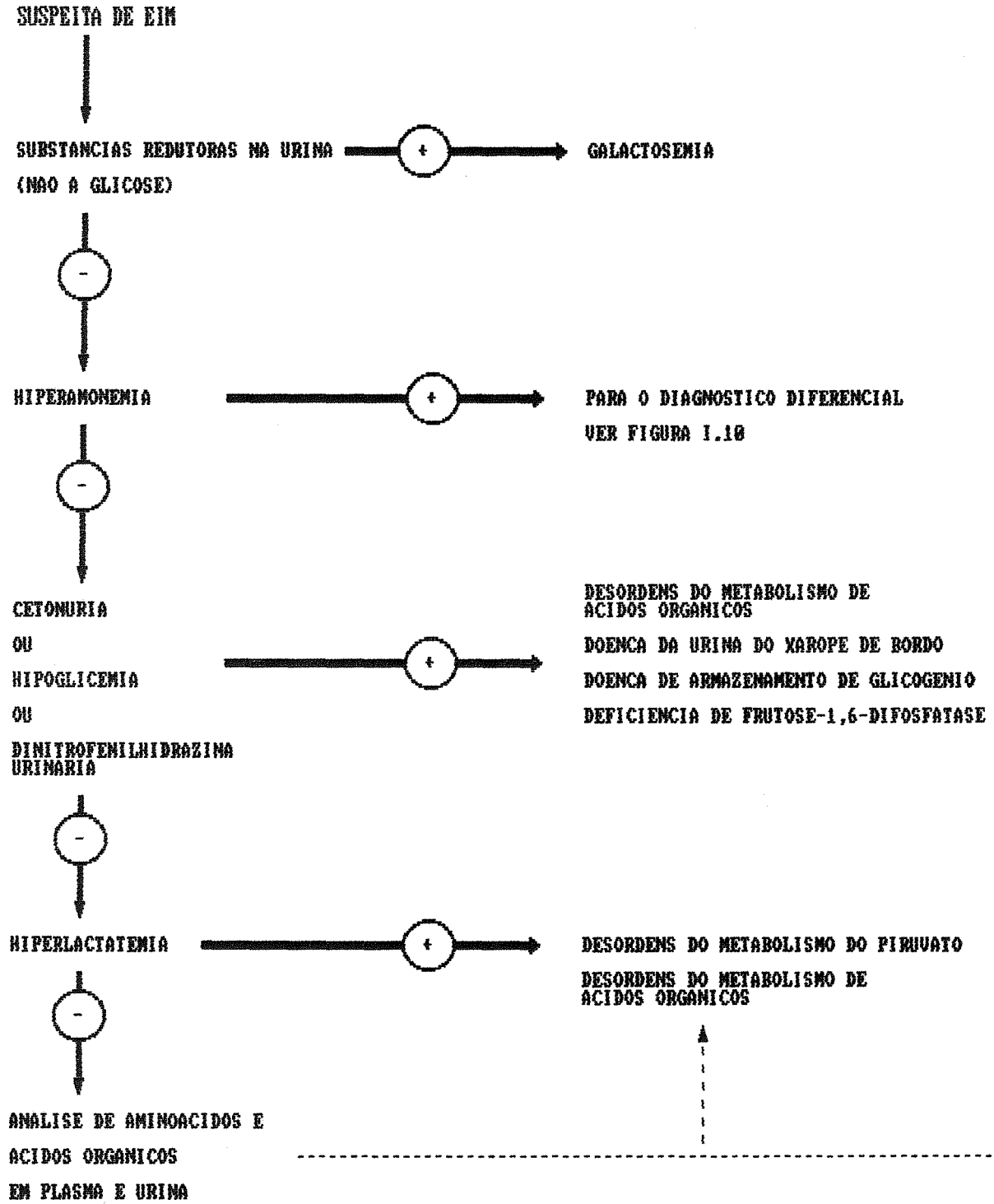


FIGURA 1.9 : FLUXOGRAMA PARA O DIAGNOSTICO DE DOENCAS METABOLICAS COM INICIO NEONATAL AGUDO

FONTE: modificada de HUDAK, 1990

TABELA 1.20 - DISTÚRBIOS QUE PODEM ESTAR ASSOCIADOS A SUBSTÂNCIAS REDUTORAS NA URINA (modificada de BURTON, 1987)

DISTÚRPIO	COMPOSTO
Galactosemia	Galactose
Deficiência de Galactoquinase	Galactose
Doença hepática severa com intolerância secundária à galactose	Galactose
Frutosúria essencial	Frutose
Intolerância hereditária à frutose	Frutose
Tirosinemia hereditária	Acido para-hidroxifenilpirúvico
Pentosúria	Xilulose

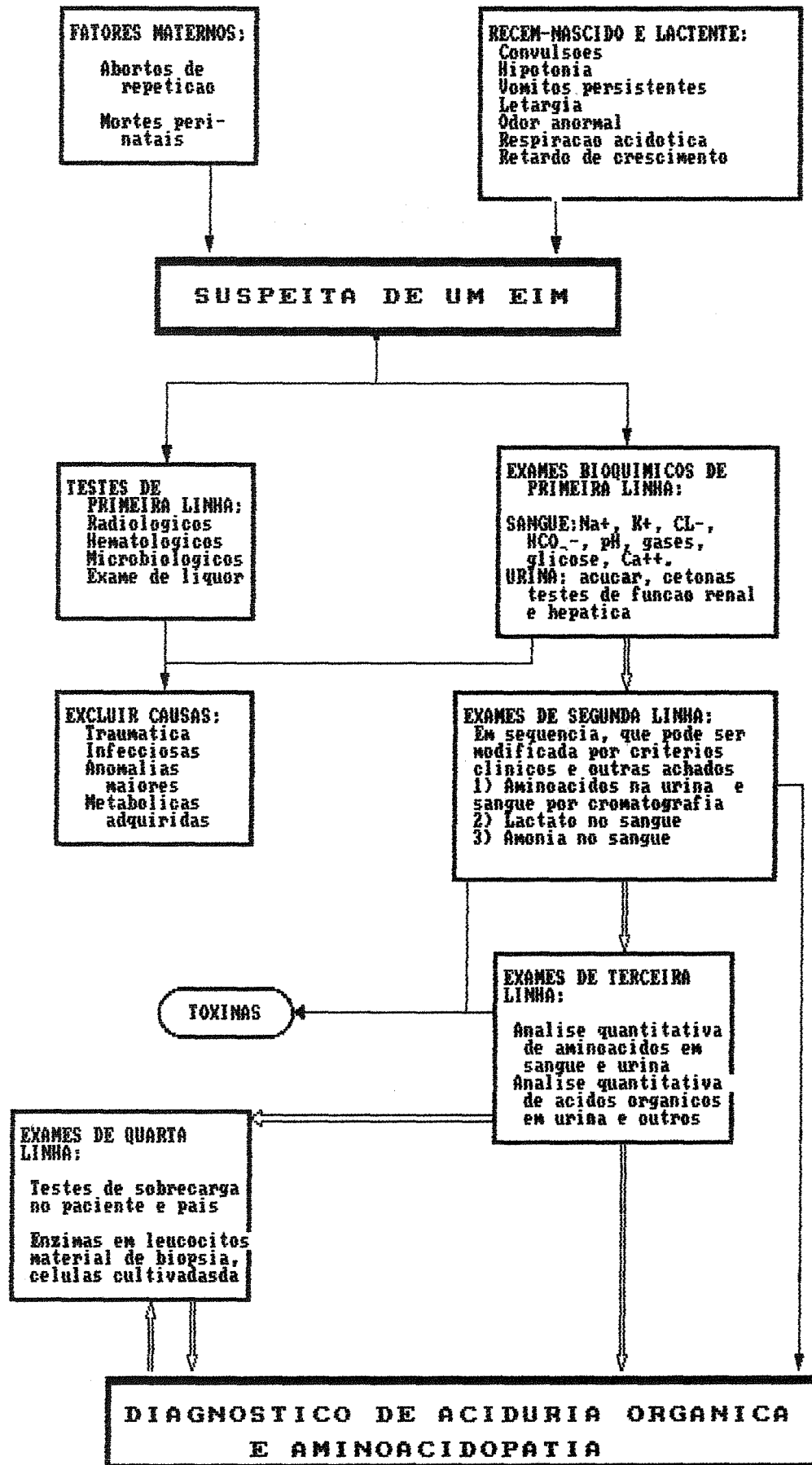


FIGURA 1.10 : PROTOCOLO PARA O DIAGNOSTICO DE ACIDURIAS ORGANICAS E AMINOACIDOPATIAS EM CRIANCAS DOENTES.

FONTE: CHALMERS et alli., 1980.

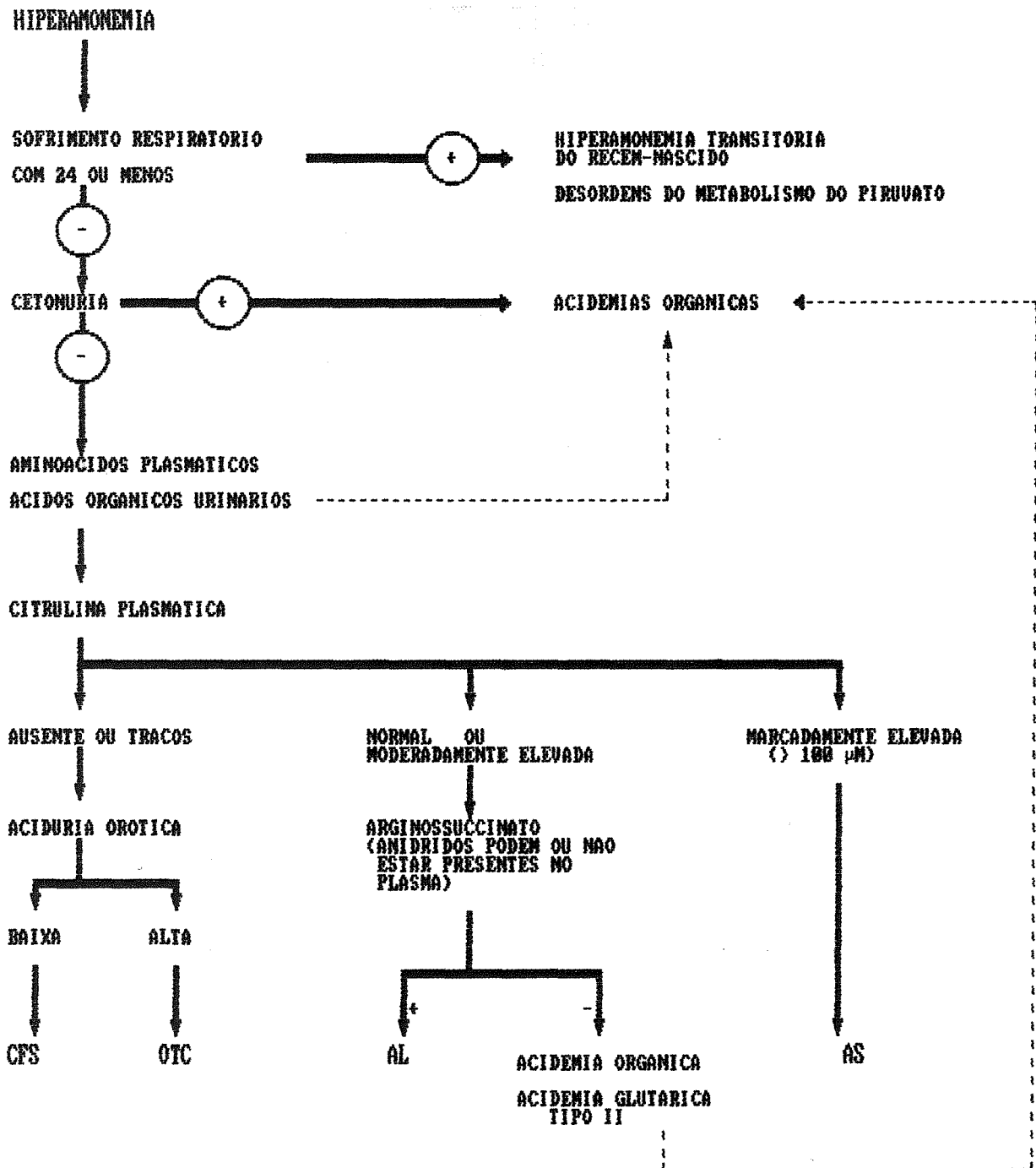
Para o diagnóstico diferencial das desordens metabólicas hereditárias que cursam com hiperamonemia, na figura 1.11, é apresentado um fluxograma, modificado de HUDAK (1990).

Na investigação dos pacientes com hipoglicemia, excluídas as causas mais freqüentes no período neonatal e as causas hormonais, a investigação posterior deveria incluir a dosagem de lactato, a análise de aminoácidos e a pesquisa de ácidos orgânicos (GREEN, 1989).

A investigação do paciente que se apresenta com quadro semelhante a Síndrome de Reye deveria seguir as mesmas etapas propostas em algum dos protocolos para investigação de EIM, apresentados anteriormente.

Nos pacientes que se apresentam com Síndrome de Morte Súbita deve ser realizada no mínimo a pesquisa de ácidos orgânicos na urina, que permite a identificação dos defeitos na oxidação de ácidos graxos; outros exames, incluindo biópsia de pele para cultura de fibroblastos, devem ser solicitados de acordo com a história familiar e anátomo-patológico (LEONARD et alli, 1988).

A tabela 1.21 relaciona os principais exames laboratoriais a serem solicitados na investigação de uma doença metabólica que já se manifesta no recém-nascido (GIUGLIANI, 1991). Embora dirigida a investigação de EIM no período neonatal, de uma maneira geral, aplica-se também a lactentes e crianças maiores com quadros agudos e graves.



CFS = DEFICIENCIA DE CARBAMILFOSFATO SINTETASE
 OTC = DEFICIENCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASE
 AL = DEFICIENCIA DE ARGINOSSUCCINATO LIASE
 AS = DEFICIENCIA DE ARGINOSSUCCINATO SINTETASE
 NAGS = DEFICIENCIA DE N-ACETILGLUTAMATO SINTETASE

FIGURA I.11 : FLUXOGRAMA PARA O DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
 DA HIPERAMONEMIA

TABELA 1.21 - PROCEDIMENTOS ÚTEIS NA AVALIAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO NO PERÍODO NEONATAL, HIERARQUIZADOS CONFORME SEU GRAU DE SOFISTICAÇÃO E SUA DISPONIBILIDADE (GIUGLIANI, 1991)

PROCEDIMENTOS DE PRIMEIRA LINHA (simples e disponíveis em qualquer laboratório hospitalar)

Glicemia
 Cetonemia
 Hemograma
 Contagem de plaquetas
 Bilirrubinas
 Transaminases
 Provas de coagulação
 Gasometria arterial
 Eletrólitos
 Eletroforese de proteínas plasmáticas
 Pesquisa de açúcares redutores na urina
 Pesquisa de glicosúria
 Pesquisa de cetonúria

PROCEDIMENTOS DE SEGUNDA LINHA (embora simples, usualmente só são disponíveis em hospitais de referência)

Dosagem de amônia no plasma
 Dosagem de lactato no plasma
 Teste de cloreto férrico na urina
 Testes funcionais para avaliar a mobilização de glicogênio hepático
 Dosagem de cobre sérico

PROCEDIMENTOS DE TERCEIRA LINHA (de média complexidade, usualmente só disponíveis em laboratórios dedicados ao diagnóstico dos EIM ou endocrinopatias)

Avaliação qualitativa de aminoácidos em sangue e urina
 Avaliação qualitativa de ácido metil malônico na urina
 Avaliação qualitativa de dos açúcares em sangue e urina
 Cromatografia de olissacarídeos na urina
 Dosagem e cromatografia de mucopolissacarídeos na urina
 Dosagem de tirosina no plasma
 Dosagem de ácido orótico na urina
 Dosagem de ácido siálico na urina
 Dosagem de ceruloplasmina sérica
 Dosagem de 17-hidroxi-progesterona no plasma
 Dosagem de insulina no plasma
 Dosagem de alfa-1-antitripsina no plasma

PROCEDIMENTOS DE QUARTA LINHA (requerem equipamento sofisticado e pessoal especializado, sendo disponíveis em poucos centros de referência)

Determinação quantitativa de aminoácidos em sangue e urina
 Determinação quantitativa de ácidos orgânicos em sangue e urina
 Determinação quantitativa de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma
 Ensaio enzimáticos específicos

Nos pacientes com quadros muito graves que apresentam deterioração clínica progressiva, apesar das medidas terapêuticas instituídas, é importante que sejam coletadas amostras adequadas, que permitam o diagnóstico de um EIM mesmo após o óbito. Isto é fundamental para o aconselhamento genético, para o diagnóstico pré-natal e o tratamento de outros afetados na família. Na tabela 1.22 é apresentado um roteiro para a coleta de amostras neste pacientes (GIUGLIANI, 1990).

TABELA 1.22 - ROTEIRO PARA COLETA DE AMOSTRA PARA PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS COM SUSPEITA DE EIM (GIUGLIANI, 1990)

AMOSTRAS MAIS IMPORTANTES (COLETAR SEMPRE)

1. URINA: coletar no mínimo 30 ml de uma amostra aleatória; se necessário, reúna várias amostras menores; não usar preservativos; armazenar a -20°C .
2. PLASMA OU SORO: Coletar no mínimo 3 ml de plasma ou soro e armazenar a -20°C ; coletar a amostra antes de transfusão de sangue.

AMOSTRAS MUITO ÚTEIS (COLETAR SEMPRE QUE POSSÍVEL)

3. SANGUE HEPARINIZADO: coletar 8 a 10 ml de sangue em seringa heparinizada e armazenar a $+4^{\circ}\text{C}$ (não congelar); coletar antes de transfusão de sangue; esta amostra será fundamental para ensaios enzimáticos em leucócitos ou eritrócitos.
4. BIÓPSIA DE PELE: Coletar sob condições estéreis (extremamente importante) e colocar em um frasco estéril com meio de cultura para células (pode ser o meio de cultura padrão usado para cariótipo); em uma situação de emergência substitua por solução salina; não use agar; amostras coletadas até mais de 24 horas após o óbito são usualmente viáveis, desde que não infectadas; armazenar a $+4^{\circ}\text{C}$ (não congelar).
5. LIQUOR: Coletar 2 a 3 ml de LCR, centrifugar para retirar as células e armazenar o sobrenadante a -20°C .

AMOSTRAS ÚTEIS EM SITUAÇÕES SELECIONADAS (COLETAR QUANDO INDICADO OU NA DÚVIDA QUANTO À INDICAÇÃO)

6. SANGUE PARA ANÁLISE DE DNA: Sempre que possível, coletar 20 ml de sangue total usando EDTA como anticoagulante e congelar a -20°C ; esta amostra pode ser usada para estudos em DNA, se necessário
 7. AMOSTRA DE TECIDO: A ser coletado quando houver suspeita diagnóstica que possa ser esclarecida com uma análise bioquímica em um tecido específico; o tecido mais útil é habitualmente o fígado, mas músculo esquelético e cardíaco podem também ser informativos; se possível, coletar 2 a 3 fragmentos por biópsia por punção percutânea; amostras coletadas mesmo após 2 horas do óbito são usualmente viáveis; embrulhar a amostra em papel alumínio e congelar imediatamente a -20°C ; não adicionar formol.
-

1.8 - INCIDÊNCIA DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO

1.8.1 - INCIDÊNCIA DE EIM NA POPULAÇÃO

Com exceção dos dados obtidos a partir de programas de triagem neonatal, não há estudos adequados sobre a incidência dos EIM na população (GREEN, 1991).

Comparando as diversas freqüências encontradas em programas de triagem da Alemanha, de outros países da Europa e do Japão, BICKEL (1987) comenta a variação observada entre os diferentes países, embora aqueles de origem étnica similar apresentem freqüências similares. No Japão e Finlândia, por exemplo, a freqüência de galactosemia e de fenilcetonúria é 10 a 20 vezes menor do que na maioria dos países estudados.

Estudos similares no Brasil estão disponíveis apenas para segmentos menores da população, já que a triagem neonatal não é obrigatória.

JARDIM et alli (1991) realizaram um levantamento da freqüência de aminoacidopatias no Rio Grande do Sul, baseado em triagem neonatal no período de 1987 a 1989. Entre 28.576 crianças de 7 a 90 dias que foram avaliadas, 33 delas apresentaram resultados anormais. Foram diagnosticados 7 casos de tirosinemia neonatal, 2 casos de fenilcetonúria clássica, um caso de hiperfenilalaninemia transitória e 5 distúrbios inespecíficos transitórios. Estes resultados correspondem a uma freqüência de tirosinemia transitória de 1/4.082 e de fenilcetonúria clássica de 1/14.288 recém-nascidos.

Na tabela 1.23, modificada de GAALJAARD (1985) e de BEAUDET et alli. (1989), são apresentadas as frequências de erros inatos para os quais existem programas de triagem neonatal disponíveis.

TABELA 1.23 - INCIDÊNCIA DE ALGUMAS DESORDENS GENÉTICAS PARA AS QUAIS EXISTEM PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL (dados de GALJAARD, 1985, e BEAUDET et alli, 1989)

TIPO DE DESORDEM	INCIDÊNCIA ENTRE RECÉM-NASCIDOS VIVOS
Fibrose cística	1: 2.500 (*)
Hipotireoidismo congênito	1: 6.000
Cistinúria	1: 7.000
Deficiência de alfa-1-antitripsina	1: 8.000
Fenilcetonúria	1: 12.000
Histidinemia	1: 17.000
Iminoglicinúria	1: 20.000
Doença de Hartnup	1: 26.000
Hiperprolinemia	1: 40.000
Galactosemia	1: 57.000
Deficiência de biotinidase	1: 60.000
Doença da urina do xarope de bordo	1: 200.000
Homocistinúria	1: 200.000

(*) entre caucasianos

1.8.2 - INCIDÊNCIA DE EIM EM GUPOS DE ALTO RISCO

Os estudos realizados em populações consideradas de alto risco para desordens metabólicas encontram uma freqüência de EIM até 200 vezes superior a população em geral (WAMMACHER et alli, 1982).

GIUGLIANI et alli. (1991) avaliaram 3.749 pacientes encaminhados ao Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo, Porto Alegre, no período de 1982 a 1989. As principais indicações clínicas para a investigação foram retardo neuromotor/retardo mental (1088), convulsões (489) e hepatomegalia e/ou esplenomegalia (196). A investigação foi completada em 3161 pacientes. e foram detectados defeitos metabólicos em 251 casos (7,9%), sendo que as anormalidades mais freqüentes foram distúrbios do metabolismo de glicosaminoglicanos ou mucopolissacarídeos (74), aminoácidos (63) e esfingolipídios (57).

Como exemplo de um grupo de alto risco para EIM, encontramos os pacientes com retardo mental, nos quais a freqüência de EIM encontrada em diversos estudos é superior a esperada para a população em geral. A tabela 1.24, modificada de PEREIRA (1990) resume alguns destes estudos. Embora as incidências não sejam comparáveis, já que as amostras e técnicas são diferentes nos diversos estudos, observa-se uma alta freqüência de EIM, acima do esperado para a população, em todos os grupos de pacientes.

TABELA I.24 - ALGUNS RESULTADOS OBTIDOS ATRAVES DA DETECÇÃO DE EIM EM DEFICIENTES MENTAIS (PEREIRA, 1990)

AUTORES	CARACTERISTICAS DAS AMOSTRAS E DOS METODOS	RESULTADO	No.	(%)
MOORE (1972)	3.324 deficientes mentais na cidade de Dublin. Testes quantitativos de triagem, Cromatografia de aminoácidos.	Fenilcetonúria	69	2,076
		Proteinúria	60	1,850
		Mucopolissacarídeos	18	0,542
		Aminoacidúria generalizada leve	24	0,722
		Hiperglicinúria	72	2,166
		Homocistinúria	3	0,096
		Acidúria arginossuccinica	1	0,030
		Glicosúria Padrão glicina/cistina	6 30	0,180 0,903
SCHMIDT (1973)	583 pacientes triados com alteração do desenvolvimento neuropsicomotor	Fenilcetonúria	5	0,9
		Mucopolissacaridose	1	0,2
		Homocistinúria	7	1,2
		Leucodistrofia	2	0,3
WANNMACHER (1973-BRASIL)	500 deficientes mentais institucionalizados e ambulatoriais - RS	Fenilcetonúria	2	0,4
HENDERSON (1981)	1087 deficientes mentais institucionalizados	Fenilcetonúria	3	0,276
		Cistinúria	2	0,184
		D.Hartnup	1	0,092
THEONE (1981)	727 deficientes mentais institucionalizados e pacientes hospitalizados. Testes de triagem. Eletroforese urinária e cromatografia gasosa. Dosagem de aminoácidos e semiquantitativa de mucopolissacarídeos.	Acidúria propiônica	1	0,138
		Acidemia metilmaltica	2	0,275
		Deficiência de ornitina transcarbamilase	1	0,138
		Deficiência múltipla de carboxilases	1	0,138
WALKER (1983)	346 deficientes mentais institucionalizados. Detecção dos distúrbios de aminoácidos e mucopolissacarídeos	Fenilcetonúria	3	0,87
		Aminoacidúria generalizada	5	1,45
		Hiperglicinúria	4	1,16
		Cistinúria/lisinúria	4	1,16
		Mucopolissacarídeos aumentados	2	0,58
REINECKE (1983)	1568 deficientes mentais institucionalizados. Testes qualitativos de triagem. Dosagem sérica de fenilalanina.	Fenilcetonúria	2	0,128
		Aminoacidúria generalizada	12	0,765
		Glicosúria	3	0,191
		Histidinúria	2	0,128
		Má absorção de aminoácidos	1	0,064
CESPEDES (1984)	722 deficientes mentais dos Centros de Educação Especial Costa Rica. Testes qualitativos na urina, cromatografia de aminoácidos unidimensional. Determinação de aminoácidos no sangue.	Fenilcetonúria	1	0,14

1.8.3. - INCIDÊNCIA DE EIM EM CRIANÇAS AGUDAMENTE ENFERMAS

Embora os recém-nascidos e crianças maiores com quadros agudos e graves sejam um dos grupos de alto risco bastante estudados, não foram localizados muitos dados a respeito da incidência de EIM neste grupo.

CHALMERS et alli (1980) estudaram 695 pacientes encaminhados para investigação de EIM, incluindo a pesquisa de ácidos orgânicos na urina, por apresentarem doença aguda inexplicada no período neonatal e infância, ou retardo de desenvolvimento na infância, durante um período de 29 meses. Detectaram um total de 15 casos de EIM conhecidos (2,2%), 11 casos com achados bioquímicos compatíveis com EIM não descrito anteriormente e vários outros casos com alterações metabólicas inespecíficas. A maioria dos distúrbios metabólicos foi detectada nos pacientes encaminhados de outros hospitais, atribuído pelos autores à investigação anterior mais extensa antes do encaminhamento das amostras dos pacientes. Nos pacientes ambulatoriais, foram detectadas somente alterações metabólicas inespecíficas, em 3 casos. Os autores concluem que a inclusão da pesquisa de ácidos orgânicos na urina, embora aumente 10 vezes a detecção de EIM, só está justificada em pacientes suficientemente doentes para serem admitidos em um hospital e deve ser realizada após a exclusão de outras causas mais freqüentes. Os dados encontrados neste estudo estão apresentados na tabela 1.25.

TABELA 1.25 - FONTES DE RESULTADOS POSITIVOS (ACIDÚRIAS ORGÂNICAS, COM OU SEM AMINOACIDÚRIA ANORMAL) (CHALMERS et alii, 1980)

	OUTROS HOSPITAIS	NORTHWICK PARK HOSPITAL		
		INTERNOS	EXTERNOS	UTI
Número de pacientes (n)	143	294	137	121
Doenças metabólicas	15 ^a	-	-	-
Provável doença metabólica	10 ^b	1	-	-
Acidúria láctica	3	2	1	11 ^e
Acidúria 4-hidroxi-fenilacética	1	15	1 ^d	1
Micelânea	1	5	-	-
Acidúria dicarboxílica não cetótica	1	3 ^c	-	-
Cetose inexplicada	3	5	-	-
TOTAL	34	31	3	19
PERCENTAGEM DE n (%)	24	11	2	16

a - Inclui um caso de cetoacidúria de cadeia ramificada, tres casos de fenilcetonúria e 6 pacientes com aminoacidúrias não diagnósticas.

b - Inclui 1 paciente com alaninúria intermitente, um paciente com excreção aumentada de glicina, alanina e leucina, e dois irmãos com aumento na excreção de prolina, ácido glutâmico, treonina e serina.

c - Um paciente com acidúria beta-aminoisobutírica maciça.

d - Paciente tinha também beta-alaninúria leve.

e - Dois destes casos com aminoacidúria generalizada

KRIEGER et alli (1981) apresentaram os resultados encontrados na triagem de crianças com alto risco para EIM em um hospital metropolitano de Michigan. Em um período de seis anos, até o ano de 1978, os exames disponíveis consistiam de testes metabólicos na urina e cromatografia de aminoácidos em papel. A freqüência de EIM detectados era de 1/194 exames realizados ao ano, sendo somente um caso de acidúria orgânica. Após 1978, foram incluídos nos testes de detecção de EIM, a pesquisa de ácidos orgânicos por cromatografia gasosa, e as dosagens de lactato, piruvato e amônia no plasma. Em 321 casos estudados em cada um dos dois anos seguintes, encontraram uma freqüência de EIM de 1/80 casos. Atribuem o aumento na detecção de EIM nesse hospital a diversos fatores, entre eles a uma maior suspeita clínica e a inclusão da pesquisa de ácidos orgânicos na urina entre os exames disponíveis. Dos 15 EIM detectados, dez foram diagnosticados durante internação em Unidade de Tratamento Intensivo.

WAJNER et alli (1986) compararam a freqüência de EIM em crianças internadas em Unidades de Tratamento Intensivo de Porto Alegre em uma amostra selecionada (n=59) e uma não selecionada (n=232). Encontraram uma freqüência de EIM de 1/232 na amostra não selecionada e de 4/59 na amostra selecionada a partir de achados clínicos sugestivos de desordem metabólica, tais como convulsões (19/59), acidose metabólica (8/59), desnutrição (4/59), icterícia com hepatomegalia (4/59) e outras indicações. No grupo não selecionado foi diagnosticado um caso de acidúria metilmalônica; no grupo selecionado, encontraram um caso de acidemia láctica, um caso de acidose tubular renal proximal, um

caso de hiperprolinemia (tipo II) e um caso de tirosinemia (tipo I).

Um grupo de pacientes com alta frequência de EIM é o das crianças com quadro sugestivo de Síndrome de Reye. Embora não tenha sido localizados estudos de incidência neste grupo, a estimativa teórica de HSIA (1990) é de um caso de EIM em cada seis casos de Síndrome de Reye.

1.9 - OBJETIVOS

1.9.1 - Avaliar a eficiência de um protocolo especialmente elaborado para a detecção de EIM em crianças agudamente enfermas.

1.9.2 - Estimar a frequência de EIM em crianças agudamente enfermas, avaliando a importância do estudo deste grupo de pacientes.

II - MATERIAL E MÉTODOS

II. MATERIAL E MÉTODOS

II.1. AMOSTRA ESTUDADA

Foram estudados prospectivamente 46 pacientes, selecionados entre crianças internadas em Unidades de Tratamento Intensivo Pediátricas (UTIP) e Neonatais (UTIN) de Porto Alegre -RS, encaminhados ao Laboratório Regional de Erros Inatos de Metabolismo (LREIM), para investigação de desordem metabólica, no período de novembro/1988 a janeiro/1990.

Os critérios de inclusão neste trabalho foram a presença de uma ou mais das seguintes anormalidades, desde que não houvesse etiologia definida:

- 1) Acidose Metabólica;
- 2) Hipoglicemia;
- 3) Desequilíbrio hidroeletrolítico;
- 4) Convulsões;
- 5) Alterações no nível de consciência (letargia até coma) ;
- 6) Alterações hepáticas agudas.
- 7) História familiar (HF) sugestiva de EIM na presença de quadro grave inexplicado.

A caracterização dos pacientes estudados quanto a data de início da avaliação, idade, sexo, cor, procedência e motivo do encaminhamento estão apresentados nas tabelas 11.1.

Com exceção de um paciente procedente de Caxias do Sul, os demais foram procedentes de hospitais da grande Porto Alegre (Tabela 11.2), destacando-se o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde está sediado o Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo, e o Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, que possui Unidades de Tratamento Intensivo pediátrica e neonatal de referência.

Na tabela 11.3, está apresentada a distribuição dos pacientes quanto ao sexo, sendo a maioria do sexo masculino (60,9%).

Quanto à faixa etária (Tabela 11.4), 80,5% dos pacientes tinham menos de 1 ano de vida no momento da avaliação, sendo que 28,3% estavam no período neonatal.

A grande maioria dos pacientes (87%) era de cor branca (Tabela 11.5).

Quanto ao motivo principal do encaminhamento (Tabela 11.6), as anormalidades neurológicas predominaram, correspondendo a 47,8% dos pacientes. A seguir, podemos destacar os pacientes com distúrbio metabólico (30,4%) e com alterações hepáticas agudas (13%). Muitos pacientes apresentavam mais de uma alteração clínica, mas na elaboração desta tabela foi considerada somente a motivação principal para inclusão no estudo.

TABELA II.1 - AMOSTRA ESTUDADA

CASO NUMERO	NOME	DATA DE INICIO	IDADE	SEXO	COR**	SERVIÇO QUE ENCAMINHOU*	MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO
01	I C L M	03.11.87	8 anos	Fem	M	1	COMA CRISES CONVULSIVAS
02	P M M	.01.88	6 anos	Masc	M	1	COMA CRISES CONVULSIVAS
03	C P C	12.04.88	40 dias	Fem	B	2	HIPOGLICEMIA
04	F P S	13.04.88	2 meses	Masc	B	6	SEPSIS CONSANGUINIDADE
05	F C D	15.04.88	1a 8m	Fem	B	1	CRISES CONVULSIVAS
06	L F	20.04.88	10 dias	Masc	B	9	CRISES CONVULSIVAS
07	R S W	05.05.88	3 meses	Masc	B	3	ACIDOSE METABOLICA
08	J C M	11.05.88	2 meses	Masc	B	1	CRISES CONVULSIVAS
09	F F T	02.06.88	14 dias	Masc	B	4	COMA
10	A C H S	10.05.88	1 mes	Fem	B	2	HIPOGLICEMIA CRISES CONVULSIVAS
11	O L	02.06.88	2 meses	Masc	B	7	HIPOGLICEMIA
12	S C M	17.06.88	7 meses	Fem	B	3	ACIDOSE METABOLICA
13	E A C	21.06.88	9 meses	Masc	B	1	COMA
14	RN V G II	20.06.88	1 mes	Masc	B	1	SEPSIS OBITO BEMEO I
15	RN E F R	07.07.88	9 dias	Masc	B	2	BRADICARDIA HF SUGESTIVA DE EIM
16	J S T L	07.07.88	2 anos	Masc	B	2	COMA
17	G O Z	07.07.88	4 meses	Masc	B	2	ICTERICIA PROLONGADA SEPSIS
18	RN L B S	21.07.88	14 dias	Masc	P	1	COMA CRISES CONVULSIVAS
19	J R S	20.07.88	2 meses	Fem	B	4	HEPATOESPLENOMEGALIA
20	F L T	21.07.88	2a 2m	Masc	B	8	ACIDOSE METABOLICA
21	H H	18.08.88	6 meses	Fem	B	2	ACIDOSE METABOLICA
22	C R S	26.08.88	10 dias	Fem	B	5	ICTERICIA
23	L B	02.09.88	5 dias	Fem	B	2	ICTERICIA

* números se referem aos da Tabela II.2.

(continua)

** M = mista, B = branca, p = preta

TABELA II.1 - AMOSTRA ESTUDADA (continuação)

CASO NUMERO	NOME	DATA DE INICIO	IDADE	SEXO	COR**	SERVIÇO QUE ENCAMINHO*	MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO
24	D L S	02.09.88	17 dias	Masc	B	5	ACIDOSE METABOLICA
25	R D V S	02.09.88	21 dias	Masc	B	2	HEPATOESPLENOMEGALIA
26	D S	05.09.88	1m 4d	Masc	P	1	CRISES DE APNEIA LETARGIA
27	L A S	05.09.88	4 meses	Fem	B	4	ICTERICIA HEPATOESPLENOMEGALIA
28	B C L	12.09.88	1 mes	Masc	P	5	ACIDOSE METABOLICA
29	R R S	23.09.88	2 meses	Masc	B	1	ACIDOSE METABOLICA
30	T M A	23.09.88	1 mes	Fem	B	1	HIPOGLICEMIA
31	M H S	04.10.88	10 dias	Fem	B	1	CRISES CONVULSIVAS
32	J S	06.01.89	1a 9m	Masc	B	1	HIPOGLICEMIA COMA
33	C A S L	06.01.89	3a 6m	Masc	B	1	HIPOGLICEMIA CRISES CONVULSIVAS
34	RN N A M	27.01.89	6 dias	Masc	B	2	COMA CRISES CONVULSIVAS
35	RN C R F	19.01.89	12 dias	Masc	P	1	COMA CRISES CONVULSIVAS
36	B N P	06.03.89	8 meses	Fem	B	1	COMA CRISES CONVULSIVAS
37	C B	08.06.89	1m 18d	Masc	B	1	CRISES CONVULSIVAS
38	RN D E S	13.07.89	25 dias	Fem	B	1	CRISES CONVULSIVAS
39	D P S	28.07.89	5 meses	Masc	B	2	CRISES CONVULSIVAS
40	J B M	11.08.89	2a 1m	Fem	B	2	COMA
41	RN N A M	01.11.89	10 dias	Fem	B	2	COMA CRISE CONVULSIVAS
42	D V R	24.11.89	3 meses	Masc	B	2	COMA
43	M J A	22.12.89	1a 2m	Masc	B	2	ACIDOSE METABOLICA
44	L S S	04.01.90	1m 5d	Fem	B	2	COMA
45	A T B V	19.01.90	7m 12d	Masc	B	3	COMA CRISES CONVULSIVAS
46	A C S	25.01.90	1m 4d	Fem	B	2	SEPSIS CHOQUE HIPOVOLEMICO

* números se referem aos da Tabela II.2. ** M = mista, B = branca, p = preta

TABELA 11.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A PROCEDÊNCIA

SERVIÇO QUE ENCAMINHOU	NÚMERO (pacientes)
1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).....	18
2. Hospital São Lucas da PUC (HSL).....	15
3. Hospital Presidente Vargas (HPV).....	03
4. Hospital da Criança Conceição (HCC).....	03
5. Irmandade Santa Casa de Misericórdia (ISCM).....	03
6. Hospital Moinhos de Vento (HMV).....	01
7. Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA).....	01
8. Hospital Ernesto Dorneles (HED).....	01
9. Serviço particular (Caxias do Sul).....	01
TOTAL.....	46

TABELA 11.3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO

SEXO	NÚMERO	%
Masculino (Masc).....	28	60,9
Feminino (Fem).....	18	39,1
TOTAL	46	100

TABELA II.4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A FAIXA ETÁRIA

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO	%
Recém-nascido (abaixo de 28 dias)	13	28,3
28 dias a 1 ano	24	52,2
1 a 5 anos	07	15,2
Acima de 5 anos	02	4,3
TOTAL	46	100

TABELA II.5 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A COR

COR	NÚMERO	%
Branca (B)	40	87,0
Preta (P)	04	8,7
Mista (M)	02	4,3
TOTAL	46	100

TABELA 11.6 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA QUANTO A ALTERAÇÃO CLÍNICA PRINCIPAL QUE MOTIVOU O ENCAMINHAMENTO

MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO	NÚMERO	%
1) Acidose metabólica	08	17,4
2) Hipoglicemia	06	13,0
Hipoglicemia isolada	(03)	
Hipoglicemia e coma	(01)	
Hipoglicemia e crises convulsivas	(02)	
3) Desequilíbrio hidroeletrólítico	01	2,2
4) Crises convulsivas	15	32,6
Crises convulsivas isolada	(07)	
Crises convulsivas e coma	(08)	
5) Alterações do nível de consciência	07	15,2
Letargia	(01)	
Coma	(06)	
6) Alterações hepáticas agudas	06	13,0
Hepatoesplenomegalia	(02)	
Icterícia	(03)	
Icterícia e hepatoesplenomegalia	(01)	
7) História Familiar sugestiva de EIM	03	6,5
TOTAL	46	100

II. 2 - COLETA DE MATERIAL

1) SANGUE: De todos os pacientes foram coletados por punção venosa cerca de 5 mL de sangue, sendo 3 mL em seringa heparinizada para a dosagem de amônia e para a realização de cromatografia de aminoácidos, e 2 mL de sangue, precipitados imediatamente em 4 mL de ácido perclórico gelado, para a dosagem de lactato e piruvato. As amostras foram colocadas em banho de gelo, conduzidas ao laboratório e preparadas em 30 minutos, no máximo.

2) URINA: De cada paciente foram coletados aproximadamente 30 mL de urina ocasional, para a realização dos testes de triagem para EIM, da cromatografia de aminoácidos e de outros testes, quando indicados.

As coletas foram repetidas nos casos em que houve necessidade de refazer algum dos exames, ou de realizar outros testes adicionais. Quando indicado, foram coletadas amostras para outros exames, como estudos enzimáticos em leucócitos (10 ml de sangue em seringa heparinizada), biópsia hepática e biópsia de pele para cultura de fibroblastos para a realização de ensaios enzimáticos específicos.

II.3 - METODOLOGIA EMPREGADA

II.3.1 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

A história clínica foi obtida em entrevista com familiar ou responsável, quando possível, ou a partir dos dados do prontuário médico dos pacientes. Foi preenchido um formulário que incluiu: identificação, história da doença atual, antecedentes obstétricos, antecedentes alimentares, antecedentes mórbidos pessoais, antecedentes familiares, dados laboratoriais anteriores e medicamentos em uso.

O exame físico foi realizado em todos os pacientes hospitalizados em Porto Alegre. No caso encaminhado de Caxias do Sul, foram registrados dados a esse respeito constantes no encaminhamento.

Os dados relativos à evolução clínica dos pacientes foram obtidos a partir de contato com a equipe assistente, acompanhamento ambulatorial, sempre que possível, ou por revisão do prontuário médico.

O formulário utilizado para a coleta de dados é apresentado no Anexo I.

11.3.2 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial constou da aplicação de um protocolo que incluía uma bateria de exames obrigatórios, realizados em todos os pacientes, e uma bateria de exames opcionais, realizados de acordo com o resultado obtido nos primeiros, ou em função de uma suspeita clínica específica.

Os casos com suspeita de um EIM não diagnosticável pelo protocolo empregado foram submetidos a procedimentos adicionais.

O protocolo empregado está resumido na tabela 11.7. Os testes obrigatórios e opcionais estão descritos a seguir.

TABELA II.7 - PROTOCOLO PARA A DETECÇÃO DE EIM EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UTI

A) TESTES OBRIGATÓRIOS

1. TESTES DE TRIAGEM PARA EIM NA URINA
 - a) Reação de Benedict (açúcares redutores)
 - b) Reação de Cloreto Férrico (metabólitos da fenilalanina e tirosina)
 - c) Reação de Dinitrofenilhidrazina (cetoácidos)
 - d) Reação de Nitroso-naftol (metabólitos da tirosina)
 - e) Reação do Cianeto-nitroprussiato (grupos sulfidríla)
 - f) Reação de para-nitroanilina (ácido metilmalônico)

2. DETERMINAÇÃO DE CREATININA NA URINA
3. CROMATOGRAFIA DE AMINOÁCIDOS EM SANGUE E URINA
4. DOSAGEM DE LACTATO NO SANGUE
5. DOSAGEM DE PIRUVATO NO SANGUE
6. DOSAGEM DE AMÔNIA NO PLASMA

B) TESTES OPCIONAIS

1. CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA DE GLICÍDIOS NA URINA
2. DOSAGEM COLORIMÉTRICA DE ÁCIDO ORÓTICO NA URINA
3. ANÁLISE QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS EM PLASMA E URINA
4. PESQUISA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS NA URINA
5. DOSAGEM DE 17-OH-PROGESTERONA

- C) OUTROS TESTES** (Realizados de acordo com as alterações encontradas nos exames anteriores ou com as características clínicas de cada caso)
-

11.4 - DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS UTILIZADAS

11.4.1 - TESTES OBRIGATÓRIOS

a) Testes de Triagem para EIM na urina

Os testes de triagem na urina incluíram diversos procedimentos qualitativos que permitem a detecção de EIM dos glicídios, dos aminoácidos, dos mucopolissacarídeos, dos ácidos orgânicos e das porfirinas, de acordo com as proposições de BUIST (1968) e de BOGGS (1971). Os testes de triagem aplicados em todos os pacientes neste trabalho são descritos a seguir.

a.1) Testes de Benedict (THOMAS E HOWELL, 1973)

Esta reação permite a identificação de açúcares redutores.

Técnica: Colocar 4 gotas de urina em um tubo de ensaio, adicionar 10 gotas de água e agitar. Colocar uma pastilha de Clinitest (AMES) e observar a cor formada assim que terminar a efervescência (cerca de 30 segundos).

Resultado: O desenvolvimento de cor amarelada ou avermelhada indica uma reação positiva. Esta pode ser verificada na galactosemia (galactose), na intolerância à frutose (frutose), no diabetes melitus (glicose), na glicosúria renal (glicose), na síndrome de Fanconi (glicose), na deficiência de lactase (lactose), na pentosúria (xilulose). Outras situações que podem apresentar uma reação positiva são a alcaptonúria (ácido homogentísico), a ingestão excessiva de vitamina C (ácido ascórbico), e o uso de drogas como sulfonamidas, hidrato de coral, tetraciclina, cloranfenicol e ácido para-aminosalicílico.

a.2) Teste do Cloreto férrico (THOMAS E HOWELL, 1973)

Trata-se de um teste qualitativo para a identificação de compostos que contenham grupos hidroxil aromáticos, como por exemplo, o ácido fenilpirúvico.

Técnica (Método de Renuart): Pipetar 1 mL de urina em um tubo de ensaio e adicionar 2 a 4 gotas de cloreto férrico a 10%. Agitar, observar a cor imediatamente e após 2-3 minutos.

Resultado: A reação positiva é verificada pela mudança de coloração na urina:

* COR AZUL, VERDE OU VERDE AZULADA: Pode ocorrer na fenilcetonúria (ácido fenilpirúvico); nas diversas formas de tirosinemia e nas doenças hepáticas severas que interfiram com o metabolismo da tirosina (ácido para-hidroxi-fenilpirúvico); na histidinemia (ácido imidazole-pirúvico), hiperbilirrubinemia (bilirrubina conjugada); feocromocitoma (catecolaminas); síndrome carcinóide (5-hidroxi-indolacético); alcaptonúria (ácido homogentísico).

* COR PÚRPURA: na doença do xarope de bordo (alfa-cetoisocapróico); na diabetes melitus (ácido acetoacético); no uso de medicamentos como salicilatos, L-Dopa, isoniazida e derivados fenotiazínicos.

* COR VERMELHA: no uso de antipirina.

* COR CINZA OU PRETA: no melanoma (melanina).

a.3) Teste da dinitrofenilhidrazina (THOMAS E HOWELL, 1973)

Esta reação permite a identificação de alfa-cetoácidos, que reagem com a 2,4-dinitrofenilhidrazina formando um precipitado.

Técnica: Pipetar 1 mL de urina em um tubo de ensaio e adicionar 0,5 mL de solução de dinitrofenilhidrazina 0,1% em HCl 2N. Misturar e deixar em repouso por 10 minutos.

Resultado: Um precipitado amarelo ou branco-amarelado indica reação positiva.

A reação é positiva na fenilcetonúria (ácido fenilpirúvico), na doença do xarope de bordo (ácidos alfa-ceto-isovalérico, alfa-ceto-isocapróico, alfa-ceto-gamametilbutírico), na tirosinemia e desordens relacionadas (ácido para-hidroxifenilpirúvico), na hipermetioninemia (ácido para-hidroxifenilpirúvico), na acidemia isovalérica, nas glicogenoses I, II, V e VI, na acidose láctica (ácido pirúvico), e nas desordens hereditárias ou não associadas à cetose (ácido acetoacético).

a.4) Teste do Nitrosoaftol (THOMAS E HOWELL, 1973)

A reação do nitrosoaftol permite a identificação de fenóis "para" substituídos.

Técnica: Em um tubo de ensaio misturar 1 mL de ácido nítrico 2,63 N, 1 gota de nitrito de sódio 2,5% e 0,5 mL de nitrosoaftol 0,1% em etanol 95%. A reação é considerada positiva quando uma cor cereja se desenvolve dentro de 3 a 5 minutos.

Resultado: A reação positiva indica a presença de metabólitos da tirosina (ácido para-hidroxifenilpirúvico), o que ocorre na tirosinemia e desordens relacionadas, na disfunção hepática severa, na frutosemia e na galactosemia.

a.5) Teste de cianeto-nitroprussiato (BRAND et alli, 1930; THOMAS & HOWELL, 1973)

Esta reação é positiva na presença de grupos sulfidril livres, ou compostos que liberam estes grupo na presença de cianeto.

Técnica: Pipetar 1 mL de urina em um tubo de ensaio, adicionar 1 gota de hidróxido de amônio concentrado e mexer. Adicionar 0,5 mL de cianeto de sódio 5% e mexer bem. Esperar 10 minutos. Adicionar 1 gota de nitroprussiato de sódio a 5% (preparar na hora), mexer bem e observar a cor imediatamente.

Resultado: A reação é positiva quando uma cor púrpura (vinhosa) se segue à adição de nitroprussiato, desaparecendo gradualmente. A reação é positiva na cistinúria (cistina), na homocistinúria (homocistina) e na beta-mercaptolactato-cisteína dissulfidúria (beta-mercaptolactato-cisteína-dissulfito); sendo usualmente duvidosa nas aminoacidúrias inespecíficas.

a.6) Teste de para-nitroanilina (GIORGIO E LUHBY, 1969)

Pipetar em um tubo de ensaio um gota de urina. Adicionar 0,75 mL de p-nitroanilina 0,1% em HCl 0,16 N; agitar, adicionar 1 gota de nitrito de sódio 2,5% e agitar novamente (nessa etapa a cor deve diminuir ou desaparecer). Adicionar 1 mL de tampão acetato de sódio 1 M pH 4,3. Colocar os tubos em banho de água fervente imediatamente deixando-o por 1 minuto. Adicionar 5 gotas de hidróxido de sódio 8 N e observar a cor.

Resultado: A reação é positiva quando se desenvolve uma cor verde, o que ocorre na acidúria metilmalônica.

b) Determinação de creatinina na urina (DICK, 1970)

A creatinina foi determinada visando estimar a massa de solutos e assim compensar o efeito da diluição urinária na cromatografia de aminoácidos urinários, e para padronização da concentração da amostra na dosagem de ácido orótico.

Técnica: Colocar em um tubo de ensaio 3 mL de água e 50 microlitros de urina, adicionar 1 mL de ácido pícrico 2% e 1 mL de hidróxido de sódio 3%. Agitar e aguardar 20 minutos. Ler em fotolorímetro a 530 nm, usando como referência uma curva de calibração, na qual não é adicionada urina e a água é substituída por soluções de creatinina 0,25, 0,5, 0,75 e 1 mg/dL.

Cálculos: Multiplicar o coeficiente de extinção da curva padrão pela extinção das amostras. Multiplicar o resultado obtido pelo fator de conversão (20), obtendo assim a concentração de creatinina em mg/L.

c) Cromatografia de aminoácidos em sangue e urina

(modificado de EFRON et alli, 1964)

A cromatografia de aminoácidos é executada em papel Whatmann 3MM de 40 cm de comprimento. Aliquotas de sangue e urina (diluídas de acordo com a concentração de creatinina) são aplicadas numa extensão, com intervalos de 1,5 a 2 cm entre as aplicações. O solvente usado é o butanol : ácido acético : água (12:3:5, v/v) em corrida descendente após a saturação da câmara.

O cromatograma permanece na câmara de cromatografia por 8 a 12 horas, conforme a temperatura, até que a frente do solvente percorra 33 cm a partir do ponto de aplicação do material. O papel é então retirado e secado ao ar.

Podem ser utilizados os seguintes reveladores:

a) Nihidrina 0,2%: dissolver 0,2 g de nihidrina em acetona até 100 mL. Nebulizar sobre o papel, aquecer a 105°C por 5 minutos e observar a cor.

b) Reagente de Erlich: dissolver 10 g de p-dimetilaminobenzaldeído em ácido clorídrico concentrado até 100 mL; no momento de usar, diluir com 4 volumes de acetona e nebulizar sobre o papel. Observar a cor imediatamente.

c) Isatina a 2%: dissolver 5 mL de ácido acético glacial em 95 mL de butanol; adicionar 0,2 g de isatina. Nebulizar sobre o papel. Aquecer a 105°C por 5 minutos e observar a cor.

d) Acido sulfanílico diazotado: dissolver 9 g de ácido sulfanílico em 90 mL de ácido clorídrico concentrado e em 900 mL de água destilada (reagente A). Dissolver 5 g de nitrito de sódio

em água destilada até 100 mL (reagente B). Dissolver 10 g de carbonato de sódio em água destilada até 100 mL (reagente C). No momento de usar, misturar por 1 minuto 1 volume de A com 1 volume de B. Colocar no gelo por 5 minutos e após acrescentar 2 volumes de C, agitando por 1 minuto. Nebulizar sobre o papel e observar a cor imediatamente.

A revelação é feita em separado. Habitualmente, o cromatograma é revelado com nihidrina que cora todos os aminoácidos de azul violeta, com exceção da prolina e hidroxiprolina que, praticamente, não aparecem. Após exame detalhado, são assinaladas manchas de aminoácidos em concentração acima do normal ou em posição não usual e os RF (razão entre as distâncias percorridas pelo aminoácido e pelo solvente) são determinados.

O papel é então cortado logo abaixo da mancha de histidina: a porção superior é corada com reagente sulfanílico diazotado que cora de vermelho a histidina, descorando a lisina superposta: a porção inferior é corada com reagente de Erlich, ficando apenas corada de rosa brilhante a mancha correspondente à citrulina, antes encoberta pela glutamina.

Para identificação de prolina, outro cromatograma deve ser corado com isatina, aparecendo uma mancha azul no local da prolina; após é aplicado o reagente de Erlich que descora a prolina, aparecendo a hidroxiprolina em laranja.

É importante comparar o sangue e a urina do mesmo paciente com padrões normais.

d) Dosagem de lactato no sangue (SIGMA procedure n.826 UV)

A dosagem de lactato no sangue foi realizada por método enzimático quantitativo padronizado.

Coleta da amostra: Coletar sangue com o mínimo de estase e pipetar imediatamente 2 mL de sangue em 4 mL de ácido perclórico a 8% gelado e agitar vigorosamente por 30 segundos, para desproteíntização. Após 5 minutos de estabilização, centrifugar por 10 minutos, a aproximadamente 1500 x g, e retirar o sobrenadante límpido. Armazenar refrigerado entre 2-6 °C (estável por 1 semana) ou congelar por até 90 dias (BUONO, 1986).

Dosagem:

1) Pipetar em um frasco padronizado, contendo NAD (10 mg), 2 mL de tampão glicina, 4 mL de água, 0,1 mL de lactato desidrogenase e inverter diversas vezes. Pipetar 2,8 mL desta mistura em dois tubos de ensaio ou cubetas.

2) Adicionar 0,2 mL do sobrenadante da amostra ao tubo TESTE e agitar levemente. Adicionar 0,2 mL de ácido perclórico 8% ao tubo BRANCO.

3) Incubar por 30 minutos a 37 °C.

4) Ler e registrar a absorbância do tubo TESTE a 340 nm vs BRANCO como referência.

5) Calcular a concentração de lactato utilizando a seguinte fórmula:

$$[\text{LACTATO}] \text{ (mmol/L)} = A_{340} \times 7,23$$

$$[\text{LACTATO}] \text{ (mg/dL)} = A_{340} \times 65,1$$

6) Para controle de qualidade, incluir no ensaio um

tubo CONTROLE, substituindo a amostra por 0,2 mL de solução padrão, contendo 40 mg/L de lactato.

7) Observação: por razões de economia, os volumes recomendados pelo fabricante foram reduzidos em 2 a 4 vezes no presente trabalho, sem prejuízo da qualidade dos resultados.

Valores normais:

Para sangue venoso em jejum, conforme o fabricante:

Lactato: 0,3 a 1,3 mmol/L ou

3 - 12 mg/dL

e) Dosagem de piruvato no sangue (SIGMA procedure n. 726 UV)

A dosagem de piruvato no sangue foi realizada por método enzimático quantitativo padronizado.

Coleta da amostra: Proceder da mesma maneira que para a dosagem de lactato. Armazenar o sobrenadante refrigerado entre 2-6°C (estável por 1 mes).

Dosagem:

1) Pipetar 2,2 mL de solução TRIZMA^r em um frasco padronizado contendo NADH (1 mg).

2) Em um tubo ou cubeta, pipetar 2,0 mL do sobrenadante da amostra, 0,5 mL de solução TRIZMA^r e misturar por inversão. Adicionar 0,5 mL de solução contendo NADH, e inverter diversas vezes para misturar.

3) Ler a absorvância inicial (A_i) contra água. A A_i deve ser superior a 0,6.

4) Adicionar rapidamente 0,05 mL de lactato desidrogenase e inverter diversas vezes para misturar.

5) Após 2-5 minutos ler e registrar a absorvância final (A_f) a 340 nm.

6) Determinar a variação de absorvância:

$$A = A_i - A_f$$

Calcular a concentração de piruvato, utilizando as seguintes fórmulas:

$$[\text{PIRUVATO}] \text{ (mmol/L)} = A_{340} \times 0,723$$

$$[\text{PIRUVATO}] \text{ (mg/dL)} = A_{340} \times 6,37$$

7) Observação: por razões de economia, os volumes recomendados pelo fabricante foram reduzidos em 2 vezes, no presente trabalho, sem prejuízo da qualidade dos resultados.

Valores normais:

Para sangue venoso, em jejum, conforme o fabricante:

Piruvato: 0,03 - 0,08 mmol/L ou

0,3 - 0,7 mg/dL

f) Dosagem de amônia no plasma (SIGMA procedure n. 170 UV)

A dosagem de amônia no plasma foi realizada por método enzimático quantitativo padronizado.

Coleta da amostra: coletar em torno de 2 mL de sangue em seringa heparinizada, preferencialmente em jejum de 6 horas, evitando hemólise. Colocar a amostra em banho de gelo e separar o plasma em 30 minutos, no máximo. A amônia é estável por 3 1/2 horas em banho de gelo, ou 3 dias se congelada e armazenada em nitrogênio líquido, ou em uma mistura de etanol e gelo seco.

Dosagem:

1) Preparar a solução padrão de ensaio diluindo 6 mL de água deionizada em um frasco contendo reagente padronizado. Misturar com cuidado. Após a reconstituição, a solução de ensaio contém 2-oxoglutarato (2 mmol/L), NADH (0,12 mmol/L), com tampão e estabilizadores.

2) Adicionar ao tubo BRANCO, 3 mL de solução de ensaio e 0,2 mL de água. Adicionar ao tubo TESTE, 3 mL de solução de ensaio e 0,2 mL de plasma. Adicionar ao tubo CONTROLE, 3 mL de solução de ensaio e 0,2 mL de solução padrão de amônia (contendo 5 microgramas/L). Misturar e aguardar 5 minutos para estabilização.

3) Ler a absorbância inicial (A_i), para cada tubo, a 340 nm contra água ou dicromato de potássio (3 mg de dicromato de potássio diluídos em 75 mL de água destilada, e armazenado a temperatura ambiente).

4) Adicionar a cada tubo 0,02 mL de L-glutamato

desidrogenase. Misturar por inversão e aguardar aproximadamente 5 minutos.

5) Ler a absorbância final (A_f) para cada tubo.

6) Calcular a variação de absorbância para cada tubo.

$$A = A_f - A_i$$

Calcular a concentração de amônia pela fórmula:

AMÔNIA (microgramas/mL) =

$$(A_{\text{teste}} \text{ ou } A_{\text{controle}} - A_{\text{branco}}) \times 44$$

AMÔNIA (micromol/mL) = AMÔNIA (microgramas/mL) \times 59

7) Observação: por razões de economia, os volumes recomendados pelo fabricante foram reduzidos em 4 vezes, no presente trabalho, sem prejuízo da qualidade dos resultados.

Valores normais: em jejum de 6 horas, em repouso.

Amônia: 0,17 - 0,80 microgramas/mL ou

10 - 47 micromol/L

Estes valores são os considerados normais pelo fabricante, para adultos em jejum. Para os valores conforme a faixa etária ver discussão.

11.4.2 - TESTES OPCIONAIS

a) Cromatografia em camada delgada de glicídios na urina (MEHTA & SAINI, 1974)

Em uma cromatofolha de sílica gel Merck (artigo 5553) 10 x 10 cm, aplicar as amostras ao longo de 1 cm, numa linha situada 1,5 cm acima da margem inferior. Deixar as amostras separadas 0,5 cm entre si e a 1,5 cm da margem lateral. Aplicar um volume de urina correspondente a 5 microgramas de creatinina, sem preparo prévio. Utilizar como padrões 5 microlitros de soluções de glicose, frutose, galactose, lactose, sacarose e maltose, 100 mg/dL, em isopropanol, 10 mg/dL.

Fazer duas corridas no solvente isopropanol : isopentanol : amônia (24 :6 :10, v/v), deixando secar entre as corridas. Para uma melhor separação entre glicose e galactose, pode ser utilizado o solvente piridina : isopropanol : isopentanol: amônia (16 :10 :4 :10, v/v).

Revelar com solução de orcinol 0,2 % em ácido sulfúrico 20% em peso, aquecendo a placa a 100°C por 10 minutos.

Identificar os glicídios presentes nas amostras de urina, de acordo com a migração dos padrões.

b) Dosagem colorimétrica de ácido orótico na urina

(ADACHI et alli., 1963, modificado por GOLDSTEIN, 1974)

Reagentes:

- Solução de ácido orótico 1 mg%: diluir 10 mg de ácido orótico em 1 L de água destilada. Congelar em alíquotas de 4 mL, ou preparar na hora.

- Tampão citrato de sódio 0,2 M: diluir 14,7 g de citrato de sódio em 200 mL de água destilada. Ajustar ao pH 2,5 com ácido clorídrico concentrado, levando o volume até 250 mL. Armazenar em frasco plástico na geladeira.

- Água bromada: adicionar 5 mL de brometo a 250 mL de água destilada. Misturar e armazenar em frasco escuro à temperatura ambiente (preparar em capela).

- Solução de para-dimetil-aminobenzaldeído a 2,5%: diluir 1 g de para-aminobenzaldeído em 40 mL de N-propanol. Preparar na hora, em capela.

- Solução de ácido ascórbico a 5%: diluir 1 g de ácido ascórbico em 20 mL de água destilada. Preparar na hora.

Urina: Dosar a creatinina para cada amostra, e diluir em água destilada, de modo a conter 200 mg de creatinina por litro.

Curva padrão e teste: seguir o esquema abaixo (em mL).

TUBO	SOLUÇÃO DE ÁCIDO ORÓTICO	URINA	ÁGUA	ÁCIDO ORÓTICO
Branco curva	0	-	1,0	0
01	0,2	-	0,8	2
02	0,4	-	0,6	4
03	0,6	-	0,4	6
04	0,8	-	0,2	8
05	1,0	-	0	10
Branco urina	-	1,0	0,5	0
Teste urina	-	1,0	-	?

Técnica (trabalhar em capela):

- Adicionar 2,0 mL de tampão citrato a cada tubo e mexer.

- Adicionar, aos tubos da curva padrão e aos tubos de "teste urina", 0,5 mL de água bromada (não adicionar aos tubos "branco urina"). Agitar e aguardar 1 minuto.

- Adicionar 1,0 mL de ácido ascórbico 5% a cada tubo. Mexer e colocar em banho de água a 40°C, por 5 minutos.

- Adicionar 2,0 mL de para-dimetilaminobenzaldeído 2,5% a cada tubo. Mexer e colocar em banho de água a 40°C por 10 minutos.

- Medir a absorbância a 480 nm, contra N-propanol.

Cálculos:

- Com os tubos da curva padrão, calcular o coeficiente de extinção (CE), pela fórmula:

$$CE = \text{média dos } \left(\frac{\text{ug de ácido orótico}}{A_{480} - A_{480 \text{ branco}}} \right)$$

- Calcular a quantidade de ácido orótico na urina aplicando a fórmula a seguir. O resultado é obtido em microgramas/mg de creatinina.

$$[\text{ácido orótico}] = (A_{480 \text{ teste}} - A_{480 \text{ branco}}) \times CE \times 5$$

c) Análise quantitativa de aminoácidos em plasma e urina

A análise quantitativa de aminoácidos foi realizada por cromatografia de troca iônica, no laboratório do Centro Interdepartamental de Química de Proteínas, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em um aparelho semelhante ao descrito por ALONZO & HIRTS (1968).

O analisador de aminoácidos consiste na combinação de um sistema cromatográfico com um sistema de detecção e é baseado no método de SPACKMANN et alli (1958). O sistema cromatográfico utiliza uma resina de troca catiônica, sendo a eluição realizada com tampões de citrato de sódio por cromatografia de equilíbrio de fases. O efluente da coluna é misturado a uma solução de ninhidrina e circula por uma serpentina mergulhada em água fervente. O produto corado passa então por um sistema de detecção, no qual a absorbância é medida a 570 nm em células de fluxo de 2 a 12 mm de passo e 440 nm em célula de fluxo de 12 mm de passo. As leituras são gravadas em um registrador.

d) Pesquisa de ácidos orgânicos na urina

A pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi realizada através de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, por Vivian Shih, no Laboratório de Neuroquímica do *Massachusetts General Hospital*, Boston, USA, e por Ubaldo Caruso, no *Instituto Scientifico Gerolamo Gaslini*, Genova, Italia.

e) Dosagem de 17-hidroxi-progesterona

A dosagem de 17-alfa-hidroxi-progesterona foi realizada por técnica de radioimunoensaio, na rotina do Laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

III - RESULTADOS

III - RESULTADOS

Dos 46 indivíduos submetidos a investigação pelo protocolo em estudo, foram confirmados erros inatos do metabolismo em 6 pacientes (13% dos casos).

Em 23 pacientes (50% dos casos) foi estabelecido diagnóstico de uma patologia não metabólica, que justificava as anormalidades apresentadas pelos pacientes, as quais motivaram a pesquisa de EIM. O diagnóstico mais freqüente foi de infecção adquirida (10 casos) ou congênita (3 casos).

Em 17 casos (36,9 %) não foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico definitivo. Em pelo menos 12 destes pacientes o quadro clínico, a história familiar ou os achados laboratoriais eram bastante sugestivos de um distúrbio do metabolismo, embora não tenha sido possível estabelecer o diagnóstico com precisão.

A descrição mais detalhada de cada caso e os resultados encontrados nos principais exames realizados, assim como um breve comentário sobre as possibilidades diagnósticas são apresentados no Anexo II.

III.1 - EXAMES DE PRIMEIRA LINHA

Os principais resultados encontrados nos exames de primeira linha, com uma indicação a respeito da realização de exames adicionais, bem como a conclusão final de cada caso estão resumidos na tabela III.1.

TABELA III.1 - RESULTADOS

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSÃO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	AMONIA (mcg/mL)			
01	DNFH duvidoso	Normal	Normal	a) 44,7 a) 85,9	b) 0,87 b) 1,87	-	S	S	Intoxicação exógena
02	BENEDICT positivo Glicose negativo	a) Leu, Ile, ou medicamento b) Normal	Normal	9,44	0,51	a) 1,21 b) 1,80	S	-	Intoxicação exógena
03	Negativos	Normal	Normal	14,8	0,89	2,42	-	S	Hiperinsulinismo
04	Negativos	Normal	Normal	17,6	0,83	2,60	-	-	Citomegalovirose congênita
05	a) BENEDICT positivo Glicose negativo CN/NP duvidoso b) Negativos	Normal	Normal	-	0,70	3,00	S	S	S/diagnóstico
06	Negativos	a) Tyr b) Aminoaciduria c) Phe	Normal	11,5	NI	1,20	S	S	S/diagnóstico
07	a) BENEDICT duvidoso b) Negativos	a) Leu, Ile b) Leu,	Normal Ile, Val.	a) 36,4 b) 53,6	a) 0,89 b) 1,53	1,36	S	-	S/diagnóstico
08	Negativos	a) Citrulina b) Normal	Normal	19,0	0,45	0,45	S	S	S/diagnóstico
09	CN/NP duvidoso	aumento de Gly e Pro	aumento de Gly e Pro	17,0	0,38	12,10	S	-	EIM: Acidúria Propiônica
10	Negativos	Aminoaciduria Generalizada	Normal	8,6	1,15	0,75	-	S	Nesidioblastose
11	Negativos	Normal	Normal	23,0	0,41	3,03	-	-	Broncopneumonia
12	Negativos	Normal	Normal	12,4	0,32	0,76	-	-	Gastroenterite
13	Negativos	Leu, Ile ou medicamento	Normal	11,4	-	7,54	-	-	Síndrome de Reye Possível EIM

(continua)

TABELA III.1 - RESULTADOS (continuação)

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSÃO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA NA URINA	DE AMINOCIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	AMONIA (mcg/mL)			
14	BENEDICT positivo NITROSO N.positivo CN/NP positivo CTMA positivo AT positivo	Aminoacidúria	Normal	23,2	1,24	1,36	S	-	S/diagnóstico
15	Negativos	Normal	Normal	20,2	0,45	1,21	-	-	S/diagnóstico
16	Negativos	aumento RF 70/75 medicamento?	Normal	8,95	0,76	1,06	S	-	Síndrome de de Reye
17	NITROSO N.positivo	Aminoacidúria	Ala, Phe	14,97	0,76	2,42	S	-	S/diagnóstico
18	CN/NP duvidoso	aumento de Gly	Normal	6,7	0,32	2,42	-	-	S/diagnóstico
19	BENEDICT positivo	Normal	Normal	26,0	0,83	2,57	S	S	EIM: Galactosemia
20	a) P-NITRO.duvidoso b) Negativos	a) Gly b) Normal c) Val, Ile, Leu ou medicamento	a) Normal b) Normal b) Normal	9,60	0,51	0,91	S	S	EIM: Acidúria orgânica
21	Negativos	a) Val, Leu, Ile ou medicamento b) Normal	a) Normal b) Normal	16,6	0,32	0,91	S	S	Citomegalovirose Imunodeficiência
22	Negativos	Fosfoetanolamina	Normal	20,4	0,95	0,76	S	S	Toxoplasmose congênita
23	Negativos	Normal	Normal	18,0	0,64	1,08	S	-	Hiperbilirrubinemia neonatal
24	NITROSO N.duvidoso CN/NP positivo	Aminoacidúria generalizada	Normal	7,39	0,38	1,36	S	-	EIM: Acidúria Isovalérica
25	Negativos	a) Etanolamina b) Normal	Normal	45,3	0,22	1,06	S	S	S/diagnóstico
26	BENEDICT positivo NITROSO N.duvidoso	Normal	Normal	31,4	0,57	1,97	S	-	Broncopneumonia

(continua)

TABELA III.1 - RESULTADOS (continuação)

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSÃO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA NA URINA	DE AMINOCIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	ANONIA (mcg/mL)			
27	Negativos AI negativo	Normal	Normal	28,8	0,76	2,42	S	S	Hepatite viral Gastroenterite
28	Negativos	Normal	Normal	26,7	0,79	1,06	-	-	Septicemia
29	Negativos	Baixa	Normal	7,0	1,17	0,91	S	-	Gastroenterite
30	Negativos	Normal	Normal	9,9	0,92	0,91	S	-	Septicemia
31	Negativos	Normal	Normal	3,74	0,10	-	-	-	S/diagnóstico
32	Negativos	-	a) Val, Leu, Ile b) Normal	16,9	1,15	0,48	S	S	EIM: Acidúria 3-OH-3-metil-glutarica
33	Negativos	Baixa	Normal	16,8	0,81	0,27	-	-	S/diagnóstico
34	Negativos	leve aumento Gly	Normal	10,6	-	1,24	-	-	Septicemia Meningite bacteriana
35	Negativos	aumento Val, Leu, Ile	aumento Tyr	45,0	-	-	-	-	Asfixia perinatal
36	Negativos	a) Aminoacidúria b) Normal	Normal	21,25	-	-	S	S	S/diagnóstico
37	a) Negativos b) P-NITRO duvidoso	a) Normal b) Aminoacidúria	a) Normal b) Normal	7,9	0,20	1,91	-	-	S/diagnóstico
38	Negativos	Normal	Normal	11,7	0,34	1,78	S	S	S/diagnóstico
39	Negativos	Baixa	Normal	12,0	1,11	2,36	S	S	Gastroenterite Catarata congênita

(continua)

TABELA III.1 - RESULTADOS (continuação)

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSÃO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	AMONIA (mcg/mL)			
40	BENEDICT positivo	Medicamento	Normal	16,0	0,52	1,39	S	S	Meningite bacteriana
41	Negativos	a) aumento de Gly b) Tyr	a) Gly b) Gly, Tyr, Citrulina	13,4	0,62	1,67	S	-	EIM: Hiperlglicinemia não-cetótica
42	Negativos	padrão não característico	Normal	13,5	0,49	1,21	S	-	S/diagnóstico
43	Negativos	Normal	Normal	10,0	0,57	1,64	-	-	Insuficiência renal Rins policísticos
44	Negativos AT negativo	Tyr?	Normal	18,8	1,36	1,42	S	S	S/diagnóstico
45	BENEDICT positivo DIASTIX negativo	Normal	Normal	13,1	0,67	1,09	-	-	Septicemia
46	NITROSO N. positivo	Normal	Normal	25,1	1,77	1,09	-	-	Gastroenterite Septicemia

LEGENDA:

a), b) e c) primeira, segunda e terceira amostras, respectivamente

TESTES DE TRIAGEM NA URINA:

- BENEDICT - reação de Benedict (pesquisa de açúcares redutores)
- DNFH - reação de dinitro-fenil-hidrazina (pesquisa de ceto-ácidos)
- CN/NP - reação de cianeto-nitroprussiato (pesquisa de cistina e homocistina)
- NITROSO N. - reação de nitrosonaftol (tirosina)
- P-NITRO - reação de para-nitroanilina (ácido metilmalônico)
- CTMA - reação de brometo de cetil-trimetil-amônio (glicosaminoglicanos)
- AT - teste de azul de toluidina (glicosaminoglicanos)

CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS:

abreviatura internacional dos aminoácidos

TESTES DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHA

S: realizados - não realizados

CONCLUSÃO:

EIM - casos em que houve o diagnóstico de certeza de um EIM

S/diagnóstico - casos em que não foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico de certeza

VALORES NORMAIS: ver discussão

III. 2 - EIM DIAGNOSTICADOS

Em seis pacientes foi estabelecido o diagnóstico de certeza de um EIM conhecido, sendo cada um destes casos resumido a seguir:

Caso 9 - Acidúria orgânica: Acidúria propiônica.

Paciente encaminhado para investigação com 12 dias de vida por coma e crises convulsivas. Os pais são consangüíneos em segundo grau, havendo a história de dois irmãos falecidos no período neonatal com mesmo quadro clínico, sem diagnóstico. Nos exames complementares, foi detectada a presença de acidose metabólica severa persistente. A aplicação do protocolo mostrou: acentuada hiperamonemia e presença de aumento de glicina e prolina na cromatografia de aminoácidos em sangue e urina; a pesquisa de ácidos orgânicos na urina evidenciou a presença de níveis elevados de ácido propiônico. Paciente evoluiu ao óbito aos 14 dias de vida, não tendo sido possível o estabelecimento do defeito enzimático.

Caso 19 - Galactosemia clássica por deficiência de galactose-1-fosfato-uridil-transferase.

Paciente encaminhada para investigação aos 2 meses de vida por sepsis, catarata, hepatoesplenomegalia e icterícia. Na aplicação do protocolo, obteve-se uma reação de Benedict positiva e presença de galactose na cromatografia de glicídios. A dosagem de amônia e lactato estavam ligeiramente elevadas. A deficiência enzimática foi confirmada em eritrócitos; os pais apresentavam níveis de atividade de galactose-1-fosfato-uridil-transferase em

eritrócitos compatíveis com os de heterozigotos. Paciente estava em acompanhamento ambulatorial no HCPA, recebendo dieta isenta de galactose, porém houve dificuldade de adesão ao tratamento por parte da família, e paciente apresentava retardo neuropsicomotor severo e cegueira na última revisão realizada.

Caso 20 - Acidúria orgânica: Deficiência de 2-metil-acetoacetil-CoA tiolase (3-ceto-tiolase).

Paciente encaminhado para investigação por episódios de acidose metabólica e alteração de sensório, na presença de infecção, sem justificativa razoável. Nos exames obrigatórios do protocolo obteve-se uma reação de para-nitroanilina duvidosa, que foi normal na repetição, e a presença de glicina na cromatografia de aminoácidos na primeira amostra de urina. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou a presença de níveis elevados de 3-hidroxi-isobutirato, 3-hidroxi-2-metil-isobutirato, 2-metilcrotonilglicina e 3-hidroxi-isovalerato, sugestivos da deficiência de 2-metil-acetoacetil-CoA tiolase. A atividade da enzima em fibroblastos estava ausente. Os pais apresentavam níveis de atividade desta enzima compatíveis com os de heterozigotos. Paciente está recebendo dieta hipoprotêmica (1,5 a 2 gramas de proteína/kg/dia), apresentando desenvolvimento neuropsicomotor adequado.

Caso 24 - Acidúria orgânica: Acidúria isovalérica.

Paciente encaminhado para investigação por crises convulsivas e insuficiência respiratória no período neonatal. Nos exames complementares apresentava acidose metabólica persistente e leucopenia severa. A aplicação do protocolo mostrou várias

alterações inconclusivas; a pesquisa de ácidos orgânicos na urina evidenciou níveis elevados de ácido isovalérico. Paciente reinternou no mesmo hospital aos seis meses de vida, com retardo neuropsicomotor severo, extensa broncopneumonia e sepsis, na presença de acidose metabólica severa e leucopenia; evoluiu ao óbito em algumas horas. Não foi possível a confirmação do defeito enzimático.

Caso 32 - Acidúria orgânica: Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica.

Paciente encaminhado para investigação com 1 ano e 9 meses, por apresentar episódios recorrentes de hipoglicemia e alteração de sensório, na presença de acidose metabólica severa. A cromatografia de aminoácidos mostrou a presença de valina, leucina e isoleucina em uma primeira amostra de sangue, sendo normal na repetição. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou níveis elevados de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico. A atividade da enzima 3-hidroxi-metilglutaril-CoA liase em fibroblastos estava ausente, confirmando o diagnóstico. Paciente está em acompanhamento no HCPA, mantendo dieta restrita em proteínas e lipídios e rica em carboidratos, administrada com intervalos frequentes, sem recorrência dos sintomas.

Caso 41 - Hiperglicinemia não cetótica.

Paciente encaminhada para investigação por coma e crises convulsivas no período neonatal, sem justificativa clínica. A cromatografia de aminoácidos mostrou aumento de glicina em sangue e urina. A pesquisa de ácidos orgânicos na

urina foi normal. A análise quantitativa de aminoácidos evidenciou níveis elevados de glicina em urina, sangue e líquor. Paciente recebeu alta com 1 mes de vida em boas condições; última revisão com 3 meses de vida, sem anormalidades.

A tabela III.2 resume os principais achados encontrados para cada um dos pacientes, o diagnóstico definitivo e a confirmação do defeito enzimático.

TABELA III.2 - EIM DIAGNOSTICADOS

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	DIAGNOSTICO	DEFEITO ENZIMATICO CONFIRMADO
09	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: período neonatal * História familiar: pais consanguíneos em 2o. grau; dois irmãos falecidos no período neonatal com mesmo quadro * Vômitos, crises convulsivas, coma, insuficiência ventilatória * Acidose metabólica persistente * Protocolo: hiperamonemia severa Cromatografia de aminoácidos com aumento de glicina e prolina * Pesquisa de ácidos orgânicos: ácido propiónico * Óbito no 14o. dia de vida 	<p>Acidúria orgânica: Acidúria Propiônica</p>	(a)
19	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: período neonatal * Icterícia neonatal prolongada, sepsis, hepatoesplenomegalia, catarata, retardo neuropsicomotor severo * Protocolo: reação de Benedict positiva, Cromatografia de glicídios: galactose * Pesquisa da atividade da galactose-1-fosfato-uridil transferase em eritrócitos: deficiente 	Galactosemia clássica	Deficiência de Galactose-1-fosfato uridil transferase
20	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: 1 ano e 11 meses * Episódios de acidose metabólica severa, alteração de sensorio. * Protocolo: reação de para-nitroanilina duvidosa Cromatografia de aminoácidos na urina: glicina Pesquisa de ácidos orgânicos na urina: elevação de 3-hidroxi-isobutirato, 3-hidroxi-2-metil-isobutirato, 2-metilcrotonilglicina e 3-hidroxi-isovalerato * Pesquisa da atividade de 2-metil-acetoacetyl-CoA tiolase em fibroblastos: ausente 	Acidúria orgânica: 2-metilcrotonil-glicinúria	Deficiência de 2-metil-acetoacetyl-CoA tiolase
24	<ul style="list-style-type: none"> * início do quadro: período neonatal * pais consanguíneos em 2o. grau * hipotonia, crises convulsivas, apnéia, insuficiência respiratória * leucopenia severa, acidose metabólica persistente * retardo neuropsicomotor severo * Protocolo: diversas alterações inconclusivas Pesquisa de ácidos orgânicos na urina: ácido isovalérico * Óbito aos 6 meses de vida 	Acidúria orgânica: Acidúria isovalérica	(a)

continua

TABELA III.2 - EIM DIAGNOSTICADOS (continuação)

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	DIAGNÓSTICO	DEFEITO ENZIMÁTICO CONFIRMADO
32	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: 11 meses de vida * diversos episódios de palidez, hipotividade, seguidos de coma, na presença de hipoglicemia recorrente, acompanhada de acidose metabólica severa. * Pais consanguíneos em 3o. grau * Protocolo: Pesquisa de ácidos orgânicos na urina: ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico * Pesquisa da atividade de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA liase em fibroblastos: ausente 	<p>Acidúria orgânica: Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica</p>	Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase
41	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: período neonatal * crises convulsivas de difícil controle no período neonatal, coma, insuficiência ventilatória; boa evolução clínica * Protocolo: cromatografia de aminoácidos em sangue e urina aumento de glicina Análise quantitativa de aminoácidos em sangue, urina e liquor: aumento de glicina. Pesquisa de ácidos orgânicos na urina: normal 	Hiperglicinemia não cetótica	(b)

(a) Óbito antes do diagnóstico. Não havia sido coletado material adequado para confirmar o defeito enzimático.

(b) O defeito enzimático para esta patologia ainda não foi estabelecido.

III.3 - CASOS SEM DIANÔSTICO DEFINITIVO

Os 17 pacientes em que não foi possível estabelecer um diagnóstico etiológico de certeza foram divididos grosseiramente em dois grupos: (1) aqueles cujo quadro clínico e investigação complementar não sugere a presença de um distúrbio metabólico, e (2) aqueles pacientes nos quais há achados muito sugestivos de um EIM, embora, por diversas razões, não tenha sido possível estabelecer o diagnóstico definitivo.

III.3.1 - CASOS SEM DIANÔSTICO DEFINITIVO - EIM IMPROVÁVEL

Os principais achados de história, exame físico e investigação complementar, bem como algumas possibilidades diagnósticas, para aqueles pacientes sem diagnóstico, porém com evidências sugestivas de uma patologia diferente de um EIM estão resumidos na tabela III. 3.

Para alguns destes pacientes (casos 15, 31 e 33), as alterações que motivaram a pesquisa de um EIM foram transitórias, sendo que dois deles (casos 31 e 33) acompanhados apresentaram evolução posterior normal, não justificando o prosseguimento da investigação.

Outros dois pacientes (casos 18 e 38) apresentam seqüelas neurológicas graves, porém com evolução crônica não progressiva, sendo os achados provavelmente secundários à asfixia.

TABELA III.3 - CASOS SEM DIAGNOSTICO: EIM IMPROVAVEL

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	EVOLUÇÃO	POSSIBILIDADES DIAGNOSTICAS
15	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Início do quadro: período neonatal ‡ crises de apnéia e bradicardia transitórias no período neonatal ‡ História familiar: irmãos do pai com cegueira e retardo mental sem diagnóstico ‡ avaliação cardiológica normal ‡ avaliação neurológica normal ‡ Protocolo sem alterações 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ evoluiu bem até 44 dias de vida. Não dispomos da evolução posterior 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ alterações transitórias sem diagnóstico ‡ familiares sem diagnóstico
18	<ul style="list-style-type: none"> ‡ início do quadro: período neonatal ‡ bolsa rota 30 horas, APGAR 5/9 ‡ crises convulsivas, apnéia, insuficiência respiratória, sepsis ‡ Ecografia cerebral: edema cerebral ‡ Eletroencefalograma: sofrimento cerebral difuso ‡ Protocolo: alterações inespecíficas 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ retardo neuropsicomotor severo ‡ paralisia cerebral pirâmido-atáxica 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Infecção neonatal ‡ Asfixia perinatal
31	<ul style="list-style-type: none"> ‡ início do quadro: período neonatal ‡ hipotonia, dificuldade de sucção e crises sutis desde as primeiras horas de vida; crises convulsivas generalizadas com 40 horas de vida, mal convulsivo ‡ Eletroencefalograma: atividade paroxística multifocal ‡ Ecografia cerebral normal ‡ Protocolo sem alterações 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ boa evolução clínica alta com 16 dias, bem ‡ últimos EEG (1 ano) normais ‡ DNPM adequado 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Crises convulsivas no período neonatal ‡ Síndrome de abstinência
33	<ul style="list-style-type: none"> ‡ início do quadro: 3 anos ‡ prematuro, diversas complicações no período neonatal ‡ retardo neuropsicomotor moderado ‡ crises convulsivas generalizadas a partir dos 3 anos ‡ dois episódios de hipoglicemia (glicofita), com glicemias normais ‡ dosagens hormonais normais ‡ Eletroencefalograma foco temporal à esquerda ‡ Protocolo sem alterações 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ boa evolução ‡ EEG normal (out/89) ‡ dosagens hormonais normais 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ crises convulsivas sem etiologia definida ‡ seqüela neurológica das complicações neonatais ‡ episódios de hipoglicemia não confirmados

(continua)

TABELA III.3 - CASOS SEM DIAGNOSTICO: EIM IMPROVAVEL (continuação)

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	EVOLUÇÃO	POSSIBILIDADES DIAGNOSTICAS
38	<ul style="list-style-type: none"> † Início do quadro: período neonatal † Icterícia, septicemia, crises de apnéia, crises convulsivas a partir do 22o. dia de vida, ventilação mecânica por vários dias † anemia progressiva, líquor com aumento de proteínas † Eletroencefalograma: alterações paroxísticas multifocais † Ecografia cerebral normal aos 23 dias de vida † Tomografia de crânio: tênue redução de densidade de substância branca periventricular aos 2 meses; reptida aos 6 meses, não mostrava alterações † Eletromiografia: polineuropatia, aos 4 meses; regeneração aos 6 meses † biópsia hepática: normal † Protocolo sem anormalidades significativas 	<ul style="list-style-type: none"> † paralisia cerebral, contato pobre com o ambiente † discreta melhora eletroencefalográfica 	<ul style="list-style-type: none"> † asfixia perinatal † hemorragia periventricular - leucomalácia

III.3.2 - CASOS SEM DIAGNÓSTICO DEFINITIVO - PROVÁVEL EIM

Em 12 dos casos nos quais não foi possível obter o diagnóstico etiológico definitivo, o quadro clínico, a história familiar, os exames complementares ou os resultados obtidos com a aplicação do protocolo sugeriam a presença de um EIM. A maioria destes pacientes foi extensamente investigada, sendo afastados diversos distúrbios possíveis. Destes pacientes, cinco evoluíram a óbito durante a investigação, em cinco casos não dispomos da evolução posterior e dois pacientes estão em acompanhamento no ambulatório de Genética Médica do HCPA.

Os principais achados clínicos, investigação complementar, dados relativos à evolução e algumas possibilidades diagnósticas para cada um destes pacientes estão resumidos na tabela III.4.

TABELA III.4 - CASOS SEM DIAGNOSTICO: POSSIVEL EIM

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	EVOLUÇÃO	POSSIBILIDADES DIAGNOSTICAS
05	<ul style="list-style-type: none"> * início do quadro: 8 meses de vida * crises convulsivas, mal convulsivo, regressão neurológica, broncopneumonia (recorrente), sepsis; * Eletroencefalograma: lesão cerebral difusa grave * Eletromiografia: polineuropatia * Tomografia computadorizada de crânio: atrofia grave de substância cinzenta, aumento de ventrículos e espaço sub-aracnoideo, calcificações de núcleos da base * Líquor normal * Protocolo: normal Investigação metabólica adicional inconclusiva 	<ul style="list-style-type: none"> * opistótono, hipertonia de membros, hiperreflexia, atrofia óptica, sem reação a estímulos * alta a pedido sem concluir investigação 	<ul style="list-style-type: none"> * Doença de Krabbe (galactocerebrosidase duvidosa) * Esclerose tuberosa * Desordens do metabolismo do cálcio (cálcio normal) * Infecções STORCH ou HIVIII (não pesquisado) * Outro EIM
06	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: período neonatal * vômitos, acidose metabólica, crises convulsivas no período neonatal, síndrome de West (7 meses), retardo neuropsicomotor * Eletroencefalograma (7 meses): hipsarritmia * Pesquisa de STORCH: negativa * Protocolo: alterações inconclusivas 	<ul style="list-style-type: none"> * retardo neuropsicomotor (não dispomos de outros dados) 	<ul style="list-style-type: none"> * Acidúria orgânica * outro EIM com degeneração de sistema nervoso central
07	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: 3 meses de vida * Prematuro, boa evolução no período neonatal; internação aos 2 meses e 20 dias de vida por gastroenterite * Acidose metabólica persistente * Protocolo: aumento de lactato (persistente), cromatografia de aminoácidos: Valina, leucina ou isoleucina 	<ul style="list-style-type: none"> * boa evolução clínica * discreto atraso do desenvolvimento neuropsicomotor * acidose metabólica leve 	<ul style="list-style-type: none"> * Acidemia láctica primária: Deficiência de piruvato desidrogenase ou do complexo alfa-cetoácido desidrogenase
08	<ul style="list-style-type: none"> * Início do quadro: 2 meses de vida * crises convulsivas, mal convulsivo. * Eletroencefalograma: padrão surto-supressão, crises focais centro-parietais de ambos hemisférios cerebrais * Tomografia de crânio: atrofia severa de substância cortical, calcificações nas circunvoluções cerebrais com hipodensidade nas regiões adjacentes * Protocolo: sem anormalidades 	<ul style="list-style-type: none"> * retardo neuropsicomotor severo, * microcefalia * atrofia óptica * TC crânio (3 anos): calcificações difusas 	<ul style="list-style-type: none"> * Esclerose tuberosa * Desordens do metabolismo do cálcio (cálcio normal) * Infecção congênita * Outro EIM

continua

TABELA III.4 - CASOS SEM DIAGNOSTICO: POSSIVEL EIM (continuação)

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	EVOLUÇÃO	POSSIBILIDADES DIAGNOSTICAS
13	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Início do quadro: 9 meses de vida ‡ Quadro de hipertermia e exantema; após 4 dias, crises convulsivas seguidas de coma profundo, descerebração ‡ Alteração das provas de função hepática e de coagulação; líquor normal ‡ Eletroencefalograma: traçado isoelétrico ‡ Cintilografia cerebral: ausência de fluxo sanguíneo arterial ‡ Biópsia hepática (post-mortem): infiltrado linfocitário, esteatose micronodular, fibrose de veias centrilobulares ‡ Protocolo: hiperamonemia severa 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ morte cerebral ‡ óbito 16 dias após o início do quadro 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Síndrome de Reye ‡ Defeito no ciclo da uréia (deficiência parcial) ‡ Deficiência de desidrogenase de ácidos graxos de cadeia longa
14	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Início do quadro: período neonatal ‡ História familiar: irmão gêmeo evoluiu a óbito aos 13 dias ‡ prematuridade, sepsis (resistente a vários esquemas antibióticos), crises convulsivas ‡ líquor com aumento de proteínas, leucopenia, plaquetopenia ‡ Ecografia cerebral: normal ‡ Pesquisa de STORCH: negativa ‡ Protocolo: diversas alterações inconclusivas 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ óbito com 1 mes de vida por choque séptico 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Infecção congênita ‡ Imunodeficiência primária ou adquirida (HIVIII) (não pesquisada) ‡ EIM?
17	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Início do quadro: período neonatal ‡ sepsis, crises convulsivas, icterícia colestática, hepatoesplenomegalia, ascite, insuficiência ventilatória, sangramento digestivo ‡ anemia, leucocitose, plaquetopenia, provas de função hepática alteradas ‡ pesquisa de STORCH: negativa; HIVIII não reagente (3 amostras) ‡ Protocolo: diversas alterações inconclusivas ‡ Pesquisa de ácidos orgânicos: anormal 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ insuficiência hepática e ventilatória ‡ óbito com 4 meses de vida 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Tirosinemia tipo I ‡ Defeito na beta-oxidação de ácidos graxos ‡ Outro EIM ‡ Infecção congênita
25	<ul style="list-style-type: none"> ‡ início do quadro: período neonatal ‡ dificuldade respiratória, icterícia, hepatoesplenomegalia, petéquias, episódios de apnéia e bradicardia, insuficiência respiratória ‡ provas de função hepática alteradas ‡ Pesquisa de STORCH: citomegalovírus 1/80 ‡ HIVIII: não reagente ‡ pesquisa de células de inclusão no sedimento urinário: negativa ‡ avaliação oftalmológica: normal ‡ biópsia hepática: alterações inflamatórias inespecíficas ‡ Protocolo: acidemia láctica; outras alterações inconclusivas 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ melhora clínica, alta com 1 mes e 20 dias ‡ não dispomos do seguimento posterior 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Infecção congênita - citomegalovírus? ‡ Acidemia láctica secundária ‡ EIM?

continua

TABELA III.4 - CASOS SEM DIAGNOSTICO: POSSIVEL EIM (continuação)

CASO	PRINCIPAIS ACHADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	EVOLUÇÃO	POSSIBILIDADES DIAGNOSTICAS
36	<ul style="list-style-type: none"> † início do quadro: período neonatal † gemelaridade (outro gêmeo normal), prematuridade, irritabilidade, vômitos frequentes desde o nascimento, retardo neuropsicomotor, crises convulsivas a partir dos 7 meses, mal convulsivo, coma, estado vegetativo, hepatomegalia. † anemia severa, alteração das provas de função hepática, episódios de acidose metabólica † Eletroencefalograma: traçado de baixa amplitude, sugestivo de atrofia cerebral † Tomografia de crânio: leve aumento do sistema ventricular, cisternas de base e sulcos corticais, hipodensidade de substância branca e cinzenta † Protocolo sem anormalidades 	<ul style="list-style-type: none"> † estado vegetativo, hipertonia generalizada e hiperreflexia † alta a pedido † óbito com 11 meses 	<ul style="list-style-type: none"> † asfixia neonatal † excluídos Leucodistrofia metacromática, Doença de Krabbe † acidúria orgânica † Outro EIM
37	<ul style="list-style-type: none"> † início do quadro: período neonatal † crises convulsivas de difícil controle a partir do segundo dia de vida † Eletroencefalograma alterações multifocais, intensa e contínua † Tomografia de crânio sem anormalidades † Protocolo alterações inespecíficas 	<ul style="list-style-type: none"> † controle das crises, alta com 2 meses † reinternou em outro hospital em mal convulsivo; boa evolução 	<ul style="list-style-type: none"> † Epilepsia de início precoce † asfixia perinatal † Outro EIM
42	<ul style="list-style-type: none"> † Início do quadro: período neonatal † História familiar: irmão com história similar, faleceu aos 4 meses durante herniorrafia inguinal † dificuldade respiratória alta e distúrbio da deglutição desde o nascimento; aos 3 meses, apnéia, coma, hipotonia, insuficiência ventilatória, ventilação mecânica; evolução regular. † acidose metabólica no início do quadro † Broncoscopia normal † Protocolo sem anormalidades significativas 	<ul style="list-style-type: none"> † reinternou no interior com mesmo quadro não dispomos da evolução posterior 	<ul style="list-style-type: none"> † quadro de dificuldade de deglutição e obstrução respiratória alta sem diagnóstico
44	<ul style="list-style-type: none"> † Início do quadro: período neonatal † hipotividade, sonolência, sucção débil desde o nascimento; aos 29 dias, piora do quadro, apnéias e bradicardia, ventilação mecânica; coma profundo sem resposta a estímulos, crises convulsivas sutis; broncopneumonia de aspiração † Eletroencefalograma: alterações paroxísticas à direita † Tomografia de crânio: hipodensidade difusa da substância branca, núcleos lentiformes e tálamo; após 50 dias aumento de ventrículos laterais e terceiro ventrículo † avaliação oftalmológica normal † Protocolo anormal: pesquisa de ácidos orgânicos: alfa-cetoglutárico; análise quantitativa de aminoácidos: triptofano † Necropsia: leucoencefalopatia cística, atrofia de substância cinzenta, degeneração hepática hidrópica, hiperplasia tímica 	<ul style="list-style-type: none"> † evolução desfavorável † óbito aos 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> † Acidúria orgânica † Excluídos: Leucodistrofia metacromática, Doença de Krabbe, gangliosidose GM1 † Outro EIM

IV - DISCUSSÃO

IV - DISCUSSÃO

IV.1 - AMOSTRA ESTUDADA

Foram estudados 46 pacientes procedentes de Unidades de Tratamento Intensivo pediátrica ou neonatal de Porto Alegre, com exceção de um paciente procedente de Caxias do Sul.

A amostra foi selecionada a partir de pacientes encaminhados pela equipe assistente ao Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo por suspeita de um EIM.

Os critérios de inclusão neste trabalho foram restritos, sendo selecionados somente aqueles pacientes que não apresentavam justificativa clínica para uma ou mais das seguintes alterações: acidose metabólica, hipoglicemia, distúrbio hidroeletrolítico, crises convulsivas, alteração do nível de consciência, doença hepática aguda e história familiar sugestiva de um EIM na presença de um quadro grave. Assim, a amostra final constituiu-se de um grupo de pacientes com quadros graves, sem diagnóstico no momento da aplicação do protocolo

A maioria dos pacientes (18/46 ou 39% dos casos) foi procedente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Isto pode ser explicado pela maior facilidade de encaminhamento, já que o Laboratório Regional de Erros Inatos de Metabolismo está situado neste hospital e pela disponibilidade de um serviço de genética clínica, que oferece consultoria clínica a pacientes internados, motivando uma maior frequência de suspeita clínica de um EIM. Uma parcela significativa dos pacientes foi encaminhada do Hospital

São Lucas da Pontifícia Universidade Católica (15/46 ou 32,6%), que também é um hospital universitário, sendo que as UTIs Pediátrica e Neonatal deste hospital são centros de referência no estado.

A maioria dos pacientes estudados (28/46 ou 60,9%) foi do sexo masculino, o que está de acordo com estudos relatados de mortalidade maior no sexo masculino desde o primeiro ano de vida (VAUGHAN, 1987).

Quanto à idade de encaminhamento, a maioria dos pacientes estava abaixo de 1 ano de vida, sendo 13 recém-nascidos.

Os quadros neurológicos, incluindo os distúrbios convulsivos e/ou alteração do nível de consciência, foram o motivo mais freqüente de inclusão neste trabalho (22/46 ou 47,8% dos casos). Os distúrbios predominantemente metabólicos, incluindo acidose metabólica e hipoglicemia, correspondem a 30,4% dos casos (14/46) e seis pacientes foram incluídos por apresentarem alterações hepáticas.

IV.2 - TESTES DE TRIAGEM PARA EIM NA URINA

Os testes de triagem para EIM na urina consistem de uma bateria de testes qualitativos que fornecem auxílio ao diagnóstico de um EIM. A maioria destes testes é inespecífica, porém um resultado positivo pode contribuir para orientação da investigação posterior (EDWARDS et alli., 1988).

Os resultados costumam ser expressos da seguinte maneira: positivo, negativo ou duvidoso. Estão sujeitos à interferência de diversos fatores que podem alterar os resultados, produzindo tanto falso negativos quanto falso positivos.

A reação de Benedict permite a detecção de açúcares redutores. Um teste positivo requer a avaliação para a presença de glicose e a identificação de outros açúcares através da cromatografia de glicídios (BUIST & JHAVERI, 1973). Especialmente na galactosemia clássica, pode haver resultado "falso-negativo" se o paciente não estiver recebendo lactose na dieta.

A reação do cloreto férrico identifica principalmente metabólitos da fenilalanina (ácido fenilpirúvico); não tem valor nas amostras de urina alcalina e pode estar sujeito à interferência de drogas e fosfatos (EDWARDS et alli., 1988).

A reação da dinitrofenilhidrazina é positiva na presença de ceto-compostos. Amostras de urina turva devem ser centrifugadas para melhor interpretação do teste (EDWARDS et alli., 1988). Um resultado positivo pode ser obtido nas formas

clássicas de fenilcetonúria e doença da urina do xarope de bordo, desordens do metabolismo do piruvato; substâncias com baixa solubilidade em ácidos, como meios de contraste radiopacos, medicações antibacterianas podem precipitar e causar resultados duvidosos (SHIH et alli, 1991).

A reação do nitrosonaftol identifica metabólitos da tirosina. Um resultado positivo indica a presença de quantidades excessivas de tirosina e /ou derivados, o que pode ocorrer nas tirosinemias hereditárias e na tirosinemia transitória do recém-nascido, bem como em desordens hepáticas que afetam o metabolismo da tirosina. A N-acetil-tirosina é excretada na urina de pacientes recebendo nutrição parenteral total contendo este aminoácido e pode causar confusão na interpretação do resultado do exame (SHIH et alli, 1991).

O teste do cianeto/nitroprussiato para cistina e homocistina identifica grupo sulfidril. Amostras de urina muito concentrada podem dar resultados falso-positivos (EDWARDS et alli., 1988). O teste pode ser positivo na presença de aminoaciúria generalizada por dano renal (BUIST & JHAVERI, 1973).

Embora de valor limitado para diagnóstico, os testes de triagem para EIM na urina são incluídos nos protocolos de investigação em função da relativa facilidade técnica bem como pelo baixo custo envolvido. Podem contribuir para orientação diagnóstica, embora tanto os resultados positivos quanto os negativos devam ser reavaliados de acordo com o quadro clínico.

Dos 46 pacientes estudados no presente trabalho, em 16

casos (34,7%) detectou-se pelo menos um teste de triagem alterado. Em quatro destes pacientes foi detectado um EIM, sendo um caso de galactosemia clássica (Reação de Benedict positiva) e tres casos de acidúria orgânica, embora para estes últimos as alterações encontradas (teste do cianeto nitroprussiato duvidoso ou positivo e reação de para-nitroanilina duvidosa) não tenha correlação com o diagnóstico final. Em seis casos foi diagnosticada outra patologia diferente de um EIM, sendo as alterações encontradas provavelmente secundárias a fatores interferentes. Nos 8 casos restantes, as alterações foram inespecíficas embora não tenha sido possível afastar definitivamente um EIM.

A tabela IV.1 resume os resultados alterados encontrados e as principais investigações adicionais realizadas em cada caso.

TABELA IV.1 - RESULTADOS ENCONTRADOS PARA OS PACIENTES COM ALTERAÇÃO NOS TESTES DE TRIAGEM

CASO	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA DE AMINOCIDOS NA URINA	DE AMINOCIDOS NO SANGUE	CROMATOGRAFIA DE GLICÍDIOS NA URINA	DOSAGEM DE (SANGUE)		PESQUISA DE ACÍDIOS ORGÂNICOS NA URINA	CONCLUSÃO
					Tyr	Phe		
01	DNFH duvidoso	Normal	Normal	-	-	-	Normal	Intoxicação exbgena
02	BENEDICT positivo Glicose negativo	a) Leu, Ile, ou medicamento b) Normal	Normal	a) frutose b) glicose	-	-	-	Intoxicação exbgena
05	a) BENEDICT positivo Glicose negativo CN/NP duvidoso b) Negativos	Normal	Normal	Normal	-	-	-	S/diagnóstico
07	a) BENEDICT duvidoso b) Negativos	a) Leu, Ile b) Leu, Ile, Val.	Normal	-	-	-	Normal	S/diagnóstico
09	CN/NP duvidoso	aumento de Gly e Pro	aumento de Gly e Pro	-	-	-	Anormal	EIM - Acidúria propiônica
14	BENEDICT positivo NITROSO N. positivo CN/NP positivo CTMA positivo AT positivo	Aminoacidúria generalizada	Normal	Glicose	-	-	-	S/diagnóstico
17	NITROSO N. positivo	Aminoacidúria generalizada	Ala, Phe	-	6,9	3,7	Anormal	S/diagnóstico
18	CN/NP duvidoso	aumento de Gly	Normal	-	-	-	-	S/diagnóstico
19	BENEDICT positivo	Normal	Normal	Galactose	-	-	-	EIM - Galactosemia
20	a) P-NITRO. duvidoso b) Negativos	a) Gly b) Normal c) Val, Ile, Leu ou medicamento	a) Normal b) Normal b) Normal	-	-	-	Anormal	EIM - Acidúria orgânica
24	NITROSO N. duvidoso CN/NP positivo	Aminoacidúria generalizada	Normal	-	-	-	Anormal	EIM - Acidúria isovalérica

(continua)

TABELA IV.1 - RESULTADOS ENCONTRADOS PARA OS PACIENTES COM ALTERAÇÃO NOS TESTES DE TRIAGEM (continuação)

CASO	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE	CROMATOGRAFIA DE GLICÍDIOS NA URINA	DOSAGEM DE		PESQUISA DE ACIDOS ORGANICOS	CONCLUSAO
					Tyr	Phe		
26	BENEDICT positivo NITROSO N. duvidoso	Normal	Normal	Glicose	-	-	-	Broncopneumonia
37	a) Negativos b) P-NITRO duvidoso	a) Normal b) Aminoacidúria generalizada	a) Normal b) Normal	-	-	-	-	S/diagnóstico
40	BENEDICT positivo	Medicamento	Normal	Normal	-	-	-	Meningite bacteriana
45	BENEDICT positivo DIASIX negativo	Normal	Normal	-	-	-	-	Septicemia
46	NITROSO N. positivo	Normal	Normal	-	-	-	-	Gastroenterite Septicemia

LEGENDA:

a), b) e c) primeira, segunda e terceira amostras, respectivamente

TESTES DE TRIAGEM NA URINA:

- BENEDICT - reação de Benedict (pesquisa de açúcares redutores)
- DNFH - reação de dinitro-fenil-hidrazina (pesquisa de ceto-ácidos)
- CN/NP - reação de cianeto-nitroprussiato (pesquisa de cistina e homocistina)
- NITROSO N.- reação de nitrosoaftol (tirosina)
- P-NITRO - reação de para-nitroanilina (ácido metilmalônico)
- CTMA - reação de brometo de cetil-trimetil-amônio (glicosaminoglicanos)
- AT - teste de azul de toluidina (glicosaminoglicanos)

CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS:

abreviatura internacional dos aminoácidos

CONCLUSAO:

- EIM - casos em que houve o diagnóstico de certeza de um EIM
- S/diagnóstico - casos em que não foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico de certeza

VALORES NORMAIS:

- Tyr (tirosina): até 3,27 mg/dL
- Phe (fenilalanina): até 2,0 mg/dL

IV.2.1 - AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS EXAMES DE TRIAGEM PARA EIM

GIUGLIANI et alli (1989) realizaram uma estimativa da sensibilidade dos procedimentos de triagem na identificação de EIM entre pacientes de alto risco. De um total de 566 pacientes, encontraram 143 pacientes (25,3%) com pelo menos um dos testes de triagem alterados, sendo que em foi detectado um EIM em 40,6% dos 106 casos retestados (a eficiência foi calculada em 10,3%). Dos 423 pacientes com resultados normais, 114 apresentavam achados clínicos sugestivos de um EIM e foram selecionados para prosseguir a investigação com métodos específicos; um EIM foi diagnosticado em 30 destes pacientes (5,3% da amostra total), resultando em um sensibilidade de 66,5%. Concluem que os resultados falso-positivos embora freqüentes não alteram o número de EIM detectados; porém os 30 pacientes com testes normais e detecção posterior de um EIM, principalmente doenças de depósito, teriam permanecido sem diagnóstico se não fossem reconhecidas as limitações dos testes de triagem.

IV.3 - CROMATOGRAFIA DE AMINOÁCIDOS

A excreção urinária de aminoácidos é fortemente influenciada pela idade. Devido à imaturidade dos sistemas de reabsorção tubular ao nascimento, costuma ocorrer uma iminoglicinúria e lisina/cistinúria fisiológica durante o primeiro ano de vida (EDWARDS et alli., 1988).

Diversos fatores podem produzir artefatos nas técnicas qualitativas para identificação de aminoácidos. Entre eles, a contaminação bacteriana pode determinar aumento de ácido glutâmico e aspártico, alanina e glicina, e diminuição de glutamina, asparagina, alanina e serina. A nutrição parenteral total pode causar uma aminoacidúria generalizada, e em alguns lactentes está associada com hiperfenilalaninemia (EDWARDS et alli., 1988).

As drogas podem interferir com os resultados da cromatografia de aminoácidos de duas formas: produzindo manchas que reagem positivamente com a ninhidrina, ou interferindo com o metabolismo de aminoácidos. Exemplos destas situações estão listados na tabela IV.2. Os antibióticos costumam se confundir com os aminoácidos de cadeia ramificada, leucina e isoleucina (EDWARDS et alli., 1988).

Além dos defeitos primários no metabolismo de aminoácidos, diversas outras desordens podem determinar alterações secundárias, como por exemplo, o aumento de tirosina observado nas desordens hepáticas de qualquer etiologia (EDWARDS et alli., 1988).

TABELA IV.2 - INTERFERÊNCIAS DE DROGAS COM A ANÁLISE DE AMINOÁCIDOS NA URINA (EDWARDS et alli., 1988)

DROGAS QUE DETERMINAM MANCHAS QUE SE CORAM COM NIHIDRINA	DROGAS QUE INTERFEREM COM O METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS
Penicilinas	Valproato de sódio: hiperglicinúria hiperglicinemia
Cefalosporinas	
Alfa-metildopa	Anti-metabólicos: aminoacidúria beta-alanina, ácido beta-amino-isobutírico
L-dopa	
Politiiazidas	
Meios de contraste radiológico (ex. diatrizoato)	6-azauridina (antagonista do folato) homocistinúria

Dos 46 pacientes estudados, 28 pacientes (60,9%) apresentaram resultados alterados na cromatografia de aminoácidos, sendo que em 5 casos foi confirmado um EIM.

A detecção de ácido beta-amino-isobutírico na urina (casos 29, 33 e 39) é considerada uma variação do normal e não está associada à alteração clínica (SCRIVER & PERRY, 1989).

A detecção de leucina e isoleucina na urina de quatro pacientes (casos 2, 13, 21 e 35), com cromatografia de aminoácidos no sangue normal, pode ser explicada pelo uso concomitante de antibióticos que determinam um padrão cromatográfico similar a esses aminoácidos (EDWARDS et alli, 1989).

A aminoacidúria generalizada transitória leve pode ser encontrada em pacientes hospitalizados com quadros agudos de várias etiologias (SHIH et alli, 1991). Pode estar associada a diversas condições clínicas herdadas ou não, apresentadas na tabela IV.3. Foi detectada em sete pacientes: um caso de um recém-nascido com diagnóstico posterior de nesidioblastose (caso 10) e um caso de um recém-nascido com acidúria isovalérica (caso 24); os demais casos (casos 6, 14, 17, 36 e 37) correspondem a pacientes sem diagnóstico definitivo, sendo a alteração provavelmente secundária.

A detecção de glicina na urina também ocorre em diversas situações clínicas, apresentadas na tabela IV.4. Na investigação de um EIM o diagnóstico diferencial mais importante

TABELA IV.3 - CAUSAS DE AMINOACIDÚRIA GENERALIZADA
(modificada de EDWARDS et alli, 1988)

CAUSAS HEREDITÁRIAS	CAUSAS ADQUIRIDAS
Cistinose	Nutrição parenteral total
Galactosemia	Intoxicação por metais pesados
Doença de Wilson	Ingestão de produtos químicos
Tirosinemia tipo I	Queimaduras
Intolerância hereditária à frutose	Deficiência de vitaminas C e D
Glicogenoses	Hiperparatireoidismo
Síndrome de Lowe	
Síndrome de Fanconi	

TABELA IV.4 - CAUSAS DE GLICINÚRIA
(modificada de EDWARDS et alli, 1988)

CAUSAS HEREDITÁRIAS	OUTRAS CAUSAS
Hiperglicinemia não cetótica	Uso de valproato de sódio
Acidúrias orgânicas	Contaminação bacteriana
Iminoglicinúria	
Prolinemia	
Hidroxiprolinemia	

deve ser feito entre o aumento de glicina secundário nas acidúrias orgânicas e a hiperglicinemia não cetótica, através da pesquisa de ácidos orgânicos na urina e da análise quantitativa de aminoácidos em sangue, urina e liquor. Neste trabalho foi detectada em 5 pacientes: caso 9, aumento de glicina no sangue e urina, em um recém nascido com diagnóstico posterior de acidúria propiônica; caso 20, aumento de glicina na urina com diagnóstico de 2-metil-crotonilglicinúria; caso 41, aumento de glicina em sangue e urina, com diagnóstico posterior de hiperglicinemia não cetótica. Em 2 casos (18 e 34) não foi possível estabelecer a etiologia mais provável da alteração encontrada.

A etanolamina pode ser detectada na presença de doença hepática (EDWARDS et alli, 1988). Foi observada em um paciente (caso 25) com grave alteração da função hepática e quadro clínico sugestivo de infecção congênita, provavelmente por citomegalovírus.

A fosfoetanolamina costuma estar elevada em pacientes com hipofosfatasia (EDWARDS et alli, 1988). Foi observada na urina de uma paciente (caso 22) com diagnóstico de toxoplasmose congênita confirmado em anátomo-patológico post-mortem, porém sem anormalidade ósseas.

Assim, a cromatografia de aminoácidos é um exame útil na orientação diagnóstica, especialmente para pacientes em que há suspeita de um desordem no metabolismo de aminoácidos, embora sujeita a diversas interferências, tanto de medicamentos que atrapalham a interpretação dos resultados, bem como das condições

clínicas dos pacientes. Resultados alterados requerem melhor esclarecimento através de exames mais sofisticados como a análise quantitativa de aminoácidos e a pesquisa de ácidos orgânicos na urina.

Os principais resultados encontrados com a aplicação do protocolo para os pacientes com cromatografia de aminoácidos alterada, bem como as alterações detectadas na cromatografia estão apresentados na tabela IV.5.

**TABELA IV.5 - RESULTADOS DO PROTOCOLO PARA OS PACIENTES
 COM CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS ALTERADA**

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA			LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	AMONIA (mcg/mL)	TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSAO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA DE NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE						
02	BENEDICT positivo Glicose negativo	a) Leu, Ile, ou medicamento b) Normal	Normal	9,44	0,51	a) 1,21 b) 1,80	S	-	Intoxicaç#o exbgena
06	Negativos	a) Tyr b) Aminoaciduria generalizada c) Phe	Normal	11,5	NI	1,20	S	S	S/diagn#stico
07	a) BENEDICT duvidoso b) Negativos	a) Leu, Ile b) Leu, Ile,Val.	Normal	a) 36,4 b) 53,6	a) 0,89 b) 1,53	1,36	S	-	S/diagn#stico
08	Negativos	a) Citrulina b) Normal	Normal	19,0	0,45	0,45	S	S	S/diagn#stico
09	CN/NP duvidoso	aumento de Gly e Pro	aumento de	17,0 Gly e Pro	0,38	12,10	S	-	Acid#ria propit#nica
10	Negativos	Aminoacid#ria generalizada	Normal	8,6	1,15	0,75	-	S	Nesidioblastose
13	Negativos	Leu, Ile ou medicamento	Normal	11,4	-	7,54	-	-	S#ndrome de de Reye Poss#vel EIM
14	BENEDICT positivo NITROSO N.positivo CN/NP positivo CTMA positivo AT positivo	Aminoacid#ria generalizada	Normal	23,2	1,24	1,36	S	-	S/diagn#stico
16	Negativos	aumento RF 70/75 medicamento?	Normal	8,95	0,76	1,06	S	-	S#ndrome de de Reye
17	NITROSO.N positivo	Aminoacid#ria generalizada	Ala, Phe	14,97	0,76	2,42	S	-	S/diagn#stico
18	CN/NP duvidoso	aumento de Gly	Normal	6,7	0,32	2,42	-	-	S/diagn#stico
20	A) P-NITRO.duvidoso b) Negativos	a) Gly b) Normal c) Val, Ile, Leu ou medicamento	a) Normal b) Normal b) Normal	9,60	0,51	0,91	S	S	3-metilcrotonil glic#ndria

continua

TABELA IV.5 - RESULTADOS DO PROTOCOLO PARA OS PACIENTES
COM CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS ALTERADA

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA			LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	ANONIA (mcg/mL)	TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSAO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA DE NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE						
21	Negativos	a) Val, Leu, Ile ou medicamento b) Normal	a) Normal b) Normal	16,6	0,32	0,91	S	S	Citomegalovirose Imunodeficiência
22	Negativos	Fosfoetanolamina	Normal	20,4	0,95	0,76	S	S	Toxoplasmose congenita
24	NITROSO N.duvidoso CN/NP positivo	Aminoaciduria generalizada	Normal	7,39	0,38	1,36	S	-	Aciduria isovalerica
25	Negativos	a) Etanolamina b) Normal	Normal	45,3	0,22	1,06	S	S	S/diagnóstico
29	Negativos	Baiba	Normal	7,0	1,17	0,91	S	-	Gastroenterite
32	Negativos		a) Val, Leu, Ile b) Normal	16,9	1,15	0,48	S	S	Aciduria 3-hidroxi- 3-metil-glutarica
33	Negativos	Baiba	Normal	16,8	0,81	0,27	-	-	S/diagnóstico
34	Negativos	leve aumento Gly	Normal	10,6	-	1,24	-	-	Septicemia Meningite bacteriana
35	Negativos	aumento Val, Leu, Ile	aumento Tyr	45,0	-	-	-	-	Asfixia perinatal
36	Negativos	a) Aminoaciduria generalizada b) Normal	Normal	21,25	-	-	S	S	S/diagnóstico
37	a) Negativos b) P-NITRO duvidoso	a) Normal b) Aminoaciduria generalizada	a) Normal b) Normal	7,9	0,20	1,91	-	-	S/diagnóstico
39	Negativos	Baiba	Normal	12,0	1,11	2,36	S	S	Gastroenterite Catarata congenita
40	BENEDICT positivo	Medicamento	Normal	16,0	0,52	1,39	S	S	Meningite bacteriana

continua

TABELA IV.5 - RESULTADOS DO PROTOCOLO PARA OS PACIENTES
COM CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS ALTERADA

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSAO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	AMONIA (mcg/mL)			
41	Negativos	a) aumento de Gly b) Tyr	a) Gly b) Gly, Tyr, Citrulina	13,4	0,62	1,67	S	-	Higlicinemia n#o-cet#tica
42	Negativos	padr#o n#o caracteristico	Normal	13,5	0,49	1,21	S	-	S/diagn#stico
44	Negativos AT negativo	Tyr?	Normal	18,8	1,36	1,42	S	S	S/diagn#stico

LEGENDA:

a), b) e c) primeira, segunda e terceira amostras, respectivamente

TESTES DE TRIAGEM NA URINA:

- BENEDICT - rea#o de Benedict (pesquisa de a#u#ares redutores)
- DNFH - rea#o de dinitro-fenil-hidrazina (pesquisa de ceto-#cidos)
- CN/NP - rea#o de cianeto-nitroprussiato (pesquisa de cistina e homocistina)
- NITROSO N.- rea#o de nitrosoaftol (tirosina)
- P-NITRO - rea#o de para-nitroanilina (#cido metilmal#nico)
- CTMA - rea#o de brometo de cetil-trimetil-am#nio (glicosaminoglicanos)
- AT - teste de azul de toluidina (glicosaminoglicanos)

CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS:

abreviatura internacional dos amino#cidos

TESTES DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHA

S: realizados - n#o realizados

CONCLUSAO:

- EIM - casos em que houve o diagn#stico de certeza de um EIM
- S/diagn#stico - casos em que n#o foi poss#vel estabelecer o diagn#stico etiol#gico de certeza

VALORES NORMAIS: ver discuss#o

IV.4 - DOSAGEM DE AMÔNIA NO PLASMA

A estimativa da amônia plasmática continua sendo considerada a "besta negra" dos laboratórios clínicos, em função das dificuldades das técnicas de dosagem e da instabilidade da amônia nos fluidos orgânicos, sendo pouco solicitada e freqüentemente omitida dos exames oferecidos pelos laboratórios (GREEN, 1988).

As principais indicações para dosagem de amônia são: (1) recém-nascido com deterioração neurológica inexplicada, (2) criança ou adulto com doença episódica inexplicada (vômitos e letargia) e (3) criança ou adulto com encefalopatia inexplicada (GREEN, 1988).

TOKLATLI et alli (1991) revisaram 212 casos de hiperamonemia detectados entre pacientes internados em um hospital da Turquia. A distribuição dos casos quanto à etiologia da hiperamonemia está apresentada na tabela IV.6. A maioria dos casos (35%) foi devida a falência hepática de etiologia não especificada, mas um número significativo (52 casos - 24,5%) estava associado a um EIM conhecido. Os níveis plasmáticos mais elevados foram detectados nos pacientes com defeito no ciclo da uréia, Síndrome de Reye e acidúrias orgânicas.

TABELA IV.6 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DE 212 CASOS DE HIPERAMONEMIA E CORRELAÇÃO COM OS NÍVEIS DE AMÔNIA PLASMÁTICOS (modificada de TOKATLI et alli, 1991)

ETIOLOGIA	NÚMERO DE CASOS	(%)	AMÔNIA NA ADMISSÃO (mcg/mL)
Falência hepática	74	(35,0)	2,30
Acidúria orgânica	27	(12,7)	4,51
Síndrome de Reye	22	(10,3)	5,48
Defeito no ciclo da uréia	21	(9,9)	7,78
Desconhecida	19	(9,0)	3,29
Asfixia perinatal	17	(8,0)	2,04
Valproato de sódio	16	(7,5)	1,39
Convulsões	9	(4,3)	1,67
Defeito no transporte de aminoácidos	4	(1,9)	3,97
Hiperamonemia transitória do recém-nascido	3	(1,4)	4,13
TOTAL	212	(100)	

A amostra ideal para dosagem de amônia consiste em plasma venoso não hemolisado heparinizado, o qual deve ser separado dos eritrócitos com uma força suficiente para sedimentar também as plaquetas. O sangue deve ser centrifugado a 4°C, no máximo 15 minutos após a coleta; se houver necessidade, o plasma deve ser armazenado a -70°C para dosagem posterior (GREEN, 1988).

Diversos métodos podem ser utilizados para estimar a amônia plasmática, entre eles o método de microdifusão (pouco preciso), métodos colorimétricos (trabalhosos), sistema de eletrodo seletivo específico e métodos enzimáticos. Os métodos enzimáticos quando utilizados esporadicamente tendem a produzir resultados menos confiáveis, havendo melhor desempenho quando acoplados a auto-analisadores (GREEN, 1988).

No presente trabalho foi utilizado o método enzimático comercializado pela SIGMA, baseado na conversão de 2-oxoglutarato em glutamato pela glutamato desidrogenase, com mensuração do NAD⁺ por espectrofotômetro. Os resultados encontrados, de uma maneira geral, estavam acima dos considerados normais para a faixa etária. Assim, somente foram valorizados aqueles resultados grosseiramente elevados.

Vários fatores podem ter contribuído para as alterações encontradas. Além das dificuldades da própria técnica, outros fatores podem ser responsáveis pelos níveis elevados de amônia encontrados, como o comprometimento sistêmico da maioria dos pacientes estudados, a dificuldade de coleta nestes pacientes

submetidos a múltiplas coletas diárias, a presença concomitante de infecção na maioria dos casos, o uso de nutrição parenteral em alguns casos, o armazenamento das amostras e o eventual retardo no transporte da amostra até o laboratório para os pacientes procedentes de outros hospitais.

Com o objetivo de eleger um método de rotina para a dosagem de amônia para o Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi realizado um estudo comparativo entre os métodos enzimático (SIGMA) e colorimétrico de Berthelot modificado. Foram analisadas amostras de 25 adultos hígidos. Os valores encontrados estavam muito acima da normalidade pelo método enzimático (média $59,1 \pm 35,2$ $\mu\text{mol/L}$), enquanto que os resultados obtidos pelo método colorimétrico apresentavam uma distribuição normal e os valores estavam de acordo com os relatados na literatura (média $16,0 \pm 11,8$ $\mu\text{mol/L}$) (CAMARGO et alii, 1990)

Embora considerando as dificuldades técnicas comentadas, a dosagem de amônia é essencial para o diagnóstico dos defeitos no ciclo da uréia e da Hiperamonemia transitória do recém-nascido, contribuindo também para o diagnóstico das acidúrias orgânicas e da Síndrome de Reye, devendo estar disponível pelos menos em laboratórios de referência.

IV.4.1 - Valores normais para a amônia plasmática

Os valores referidos na literatura como normais para as diferentes faixas etárias são bastante variáveis.

A tabela IV.7 resume os números apresentados em alguns trabalhos.

TABELA IV.7 - VALORES NORMAIS PARA AMÔNIA PLASMÁTICA EM DIFERENTES FAIXA ETÁRIAS

REFERÊNCIA	FAIXA ETÁRIA	VALORES NORMAIS	
		mcmol/L	mcg/mL
GREEN, 1988	prematureo (4-8 semanas)	200	3,39
	recém-nascido	100	1,69
	crianças e adultos	40	0,68
TOKATLI et alli, 1991		12-71	0,20-1,20
HCPA	recém-nascido	55-90	0,93-1,52
	crianças	29-57	0,49-0,97
	adultos	10-47	0,17-0,80
SIGMA (PROC. NO.170)	adultos	10-47	0,17-0,80

Nota: (mcmol/L) = 59 x (mcg/L)

IV.5 - DOSAGEM DE LACTATO E PIRUVATO NO SANGUE

A dosagem de lactato o sangue permite o diagnóstico da acidose láctica, definida como um valor de lactato sérico acima de 2 mM (18 mg/dL). As causas secundárias de acidose láctica são muito mais freqüentes, estando associada a estados de metabolismo anaeróbico; é freqüente no período neonatal devido à sepsis, cardiopatia congênita e estados de choque (GOODMAN, 1986).

A acidose láctica primária é muito menos freqüente e resulta do acúmulo de ácido pirúvico, que em parte é reduzido à láctico e em parte é transaminado para alanina. Assim, as características bioquímicas da acidose láctica primária incluem o aumento de lactato, piruvato e alanina no soro, com uma relação lactato/piruvato normal; o ácido láctico só é detectado na urina quando os níveis séricos excedem 6 a 10 mM. O diagnóstico definitivo é obtido com a demonstração do defeito enzimático em fibroblastos ou fígado (GOODMAN, 1986).

Neste trabalho, foi utilizado o método enzimático padronizado pela Sigma para a dosagem de lactato e piruvato no sangue desproteínizado.

Foram encontrados resultados elevados para a dosagem de lactato em 16 casos, sendo considerado um achado secundário às condições clínicas dos pacientes, associados à hipóxia tecidual, na maioria deles (casos 8, 11, 14, 15, 19, 22, 26, 27, 28, 36, 44, e 46).

Níveis significativamente elevados de lactato foram

encontrados em 5 casos. No caso 1, menina com 9 anos, com quadro de coma sem etiologia definida, com duas dosagens alteradas de lactato (44,7 e 85,9 mg/dL), embora não apresentasse acidose metabólica persistente; os exames adicionais realizados não foram diagnósticos; paciente evoluiu ao óbito durante a investigação. A evolução do irmão (caso 2) sugere fortemente que o achado possa ser secundário a intoxicação exógena por drogas anticonvulsivantes com quadro de insuficiência ventilatória e hipóxia secundárias. Para o irmão foram analisadas as enzimas envolvidas com quadros de acidemia láctica primária que foram normais.

O caso 7 corresponde a um paciente com quadro de acidose metabólica persistente e recorrente e com dosagens elevadas de lactato em duas ocasiões não justificada pelo quadro sistêmico. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi normal. Paciente apresentava ainda discreto aumento de valina, leucina e isoleucina na cromatografia de aminoácidos em duas ocasiões. Estes achados associados podem sugerir uma deficiência parcial na atividade dos complexos alfa-ceto-ácidos desidrogenase envolvidos no metabolismo tanto do piruvato quanto dos aminoácidos de cadeia ramificada (ROBINSON, 1989). Paciente está em acompanhamento no HCPA, recebendo bicarbonato por via oral, mantendo crescimento adequado e desenvolvimento neuropsicomotor com leve atraso.

No caso 25, o nível significativamente elevado de lactato (45,3 mg/dL) pode ser explicado pelo mal estado geral do paciente (recém-nascido) no momento da coleta, com quadro de alteração da função hepática, insuficiência respiratória em

ventilação mecânica; o quadro clínico do paciente foi mais sugestivo de infecção congênita, embora não se tenha estabelecido um diagnóstico preciso.

O caso 26 corresponde a um paciente com 30 dias de vida, que apresentou crises de apnéia, na presença de extensa broncopneumonia e sepsis; necessitou ventilação mecânica por 12 dias. O achado de lactato elevado é mais provavelmente secundário às condições clínicas gerais no momento da coleta. A evolução posterior não sugeria um EIM.

O caso 35 corresponde a um recém-nascido com história obstétrica e quadro clínico sugestivos de asfixia perinatal, em coma profundo e ventilação mecânica no momento da coleta; o paciente evoluiu ao óbito aos 14 dias de vida, não tendo sido autorizado exame anátomo-patológico.

A dosagem de piruvato no sangue é necessária para o cálculo da razão lactato/piruvato (L/P), cujo valor normal está abaixo de 25. Este índice é um dos parâmetros úteis para orientar a investigação posterior nos casos de acidemia láctica primária; uma razão L/P normal, na presença de níveis elevados de lactato, sugere um defeito na gliconeogênese ou na enzima piruvato desidrogenase, enquanto que uma razão L/P persistentemente elevada (acima de 35) sugere um deficiência da enzima piruvato carboxilase, um defeito na cadeia respiratória ou uma miopatia mitocondrial (ROBINSON, 1989). Neste trabalho, os resultados encontrados para a dosagem de piruvato no sangue e a razão L/P foram inconsistentes, possivelmente por problemas técnicos, não

tendo sido valorizados.

Os principais resultados encontrados com a aplicação do protocolo para os pacientes com níveis elevados de lactato são apresentados na tabela IV.8, incluindo o cálculo da razão L/P.

TABELA IV.8 - PRINCIPAIS RESULTADOS PARA OS PACIENTES COM NIVEIS ELEVADOS DE LACTATO

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSÃO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	RAZAO L/P			
01	DNFH duvidoso	Normal	Normal	a) 44,7 a) 85,9	b) 0,87 b) 1,87	51 46	S	S	Intoxicação exógena
07	a) BENEDICT duvidoso b) Negativos	a) Leu, Ile b) Leu,	Normal Ile,Val.	a) 36,4 b) 53,6	a) 0,89 b) 1,53	41 35	S	-	S/diagnóstico
08	Negativos	a) Citrulina b) Normal	Normal	19,0	0,45	42	S	S	S/diagnóstico
11	Negativos	Normal	Normal	23,0	0,41	56	-	-	Broncopneumonia
14	BENEDICT positivo NITROSO.N positivo CN/NP positivo CTMA positivo AT positivo	Aminoacidúria	Normal	23,2	1,24	19	S	-	S/diagnóstico
15	Negativos	Normal	Normal	20,2	0,45	44	-	-	S/diagnóstico
19	BENEDICT positivo	Normal	Normal	26,0	0,83	31	S	S	EIM: Galactosemia
22	Negativos	Fosfoetanolamina	Normal	20,4	0,95	21	S	S	Toxoplasmose congênita
25	Negativos	a) Etanolamina b) Normal	Normal	45,3	0,22	206	S	S	S/diagnóstico
26	BENEDICT positivo NITROSO N. duvidoso	Normal	Normal	31,4	0,57	55	S	-	Broncopneumonia
27	Negativos AT negativo	Normal	Normal	28,8	0,76	38	S	S	Hepatite viral Gastroenterite
28	Negativos	Normal	Normal	26,7	0,79	34	-	-	Septicemia

CONTINUA

TABELA IV.8 - PRINCIPAIS RESULTADOS PARA OS PACIENTES COM NIVEIS ELEVADOS DE LACTATO

CASO	TESTES DE PRIMEIRA LINHA						TESTES DE SEGUNDA LINHA	TESTES DE TERCEIRA LINHA	CONCLUSÃO
	TESTES DE TRIAGEM NA URINA	CROMATOGRAFIA DE NA URINA	DE AMINOACIDOS NO SANGUE	LACTATO (mg/dL)	PIRUVATO (mg/dL)	RAZAO L/P			
35	Negativos	aumento Val, Leu, Ile	aumento Tyr	45,0	-	-	-	-	Asfixia perinatal
36	Negativos	a) Aminoacidúria b) Normal	Normal	21,25	-	-	S	S	S/diagnóstico
44	Negativos AT negativo	Tyr?	Normal	18,8	1,36	14	S	S	S/diagnóstico
46	NITROSO N. positivo	Normal	Normal	25,1	1,77	14	-	-	Gastroenterite Septicemia

LEGENDA:

a), b) e c) primeira, segunda e terceira amostras, respectivamente

TESTES DE TRIAGEM NA URINA:

- BENEDICT - reação de Benedict (pesquisa de açúcares redutores)
- DNFH - reação de dinitro-fenil-hidrazina (pesquisa de ceto-ácidos)
- CN/NP - reação de cianeto-nitroprussiato (pesquisa de cistina e homocistina)
- NITROSO N. - reação de nitrosoaftol (tirosina)
- P-NITRO - reação de para-nitroanilina (ácido metilmalônico)
- CTMA - reação de brometo de cetil-trimetil-amônio (glicosaminoglicanos)
- AT - teste de azul de toluidina (glicosaminoglicanos)

CROMATOGRAFIA DE AMINOACIDOS:

abreviatura internacional dos aminoácidos

RAZAO L/P - razão entre os níveis de lactato e piruvato

TESTES DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHA

S: realizados - não realizados

CONCLUSÃO:

- EIM - casos em que houve o diagnóstico de certeza de um EIM
- S/diagnóstico - casos em que não foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico de certeza

VALORES NORMAIS: ver discussão

IV.6 - PESQUISA DE ACIDOS ORGÂNICOS

A primeira desordem com acúmulo de um ácido orgânico identificada foi a acidúria isovalérica, descrita em 1966 por Tanaka e colaboradores. Atualmente, há mais de 45 desordens hereditárias com acúmulo de ácidos em fluidos orgânicos descritas. Diversas técnicas foram utilizadas para identificação de ácidos orgânicos, porém a cromatografia gasosa acoplada a espectrofotometria de massa realmente permitiu a descoberta e caracterização das acidúrias orgânicas (CHALMERS & LAWSON, 1982). CHALMERS et alli (1980) demonstraram que a pesquisa de ácidos orgânicos detecta aproximadamente dez vezes mais anormalidades e tres vezes mais EIM conhecidos do que a análise de aminoácidos.

A maioria das acidúrias orgânicas se manifesta como uma doença aguda aguda e grave no recém-nascido ou infância precoce, tendo como sinais comuns acidose, cetose, vômitos, convulsões e coma. Outras formas de apresentação incluem retardo de crescimento ou retardo do desenvolvimento neuropsicomotor na criança maior (CHALMERS & LAWSON, 1982).

Embora tecnicamente complexa, considerando especialmente os custos envolvidos, a pesquisa de ácidos orgânicos na urina torna-se essencial para a investigação de pacientes com quadros agudos e graves.

No presente trabalho, foram diagnosticados e confirmados 6 casos de EIM, sendo que destes, quatro correspondiam a acidúrias orgânicas (4/46 ou 8,7% do total de casos estudados).

A cromatografia gasosa com espectrometria de massa não está disponível atualmente no Brasil. As análises deste trabalho foram realizadas em laboratórios de referência em Boston (Estados Unidos) e Genova (Itália), envolvendo custos e cuidados especiais já que as amostras devem ser mantidas congeladas durante o transporte. Assim, foram selecionadas somente aqueles casos mais sugestivos e especialmente aqueles com necessidade de orientação terapêutica imediata.

Considerando a forma de apresentação da grande maioria dos casos estudados, as acidúrias orgânicas fazem parte do diagnóstico diferencial de muitos deles e haveria indicação de realizar a pesquisa de ácidos orgânicos para todos eles. A inclusão deste exame entre os testes obrigatórios poderia contribuir para esclarecer muitos dos casos sem diagnóstico em que não foi possível afastar um EIM.

Atualmente, a pesquisa de ácidos orgânicos através de cromatografia gasosa com espectrometria de massa está em fase de implantação no Laboratório Regional de Erros Inatos de Metabolismo. Isto irá contribuir de maneira significativa para o diagnóstico das desordens metabólicas que se manifestam agudamente, bem como para estabelecer a real incidência das acidúrias orgânicas em nosso meio.

IV.7 - INVESTIGAÇÃO DE EIM EM CRIANÇAS COM QUADROS AGUDOS E GRAVES

A apresentação clínica dos EIM é bastante variável, desde uma doença aguda e grave no período neonatal até formas de apresentação mais crônicas e de aparecimento tardio. Os sinais e sintomas freqüentemente são inespecíficos e as desordens são individualmente raras. Estes fatores dificultam o diagnóstico de um EIM e a melhor abordagem de investigação é direcioná-la de acordo com a forma de apresentação clínica (GREEN, 1991).

Sempre que possível a investigação deve ser realizada de maneira lógica, iniciando com testes de triagem antes da realização de testes específicos. Porém, é importante a coleta de sangue e urina durante o episódio agudo, armazenando adequadamente para estudos posteriores (GREEN, 1989).

Nos quadros metabólicos que se manifestam agudamente é importante o direcionamento adequado da investigação de forma a permitir a identificação mais precoce de um distúrbio metabólico e oferecer tratamento quando possível, aconselhamento genético do casal em risco e possibilitar o oferecimento de diagnóstico pré-natal em uma próxima gestação (GREEN, 1991).

Nos pacientes que apresentam evolução clínica rapidamente desfavorável, é importante a coleta de amostras adequadas de sangue, urina e pele para permitir o diagnóstico de certeza mesmo após o óbito (GREEN, 1991). Um roteiro para coleta de amostras nestes casos já foi apresentado anteriormente (Tabela I.22, p.106).

O acompanhamento clínico especializado dos pacientes com suspeita clínica de EIM, mesmo que os exames iniciais tenha sido normais ou com alterações inespecíficas, permite a adequação da investigação de acordo com a evolução de cada caso. Os achados laboratoriais isolados, especialmente nos exames de primeira linha, geralmente não permitem o diagnóstico de certeza ou de exclusão de um EIM. Assim, a avaliação clínica é o fator mais importante para o diagnóstico de um EIM, orientando quais exames laboratoriais são mais adequados em cada caso.

IV.8 - IMPORTÂNCIA DOS EIM DIAGNOSTICADOS

A aplicação do protocolo nos 46 pacientes estudados permitiu a confirmação de um EIM em 6 deles. Os EIM diagnosticados foram: um caso de galactosemia clássica, um caso de hiperglicinemia não cetótica e quatro casos de acidúrias orgânicas: acidúria propiônica, acidúria isovalérica, acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica e deficiência de 2-metil-acetoacetil-CoA tiolase.

A galactosemia clássica, causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridil transferase, é uma desordem que pode determinar precocemente alteração grave da função hepática e renal, levando em muitos casos ao óbito por sepsis; os pacientes que sobrevivem desenvolvem retardo mental grave e catarata. O tratamento consiste na administração de uma dieta isenta de galactose (sem leite ou derivados). Quando diagnosticada e tratada precocemente, permite ao paciente um desenvolvimento próximo do normal, embora se observe disfunção de Sistema Nervoso Central e insuficiência ovariana, mesmo nos pacientes adequadamente tratados, possivelmente por dano pré-natal e pela produção endógena de galactose (GITZELMAN, 1990). No caso diagnosticado neste trabalho (caso 19), embora o diagnóstico tenha sido um pouco tardio (em torno de 3 meses de vida), o tratamento adequado poderia permitir à paciente um melhor prognóstico quanto às seqüelas neurológicas e oculares; infelizmente, uma situação familiar complicada impediu a adesão adequada à dieta.

Para a hiperglicinemia não-cetótica, não há tratamento efetivo disponível no momento. A forma neonatal é usualmente fatal e os pacientes que se recuperam desenvolvem severo retardo neuropsicomotor; a forma tardia se manifesta na infância ou adolescência por retardo neuropsicomotor. O diagnóstico pré-natal já foi relatado para quatro gestações, através da demonstração de um defeito no sistema de clivagem da glicina em vilosidade coriônica (TADA, 1990). A família da paciente diagnosticada neste trabalho (caso 41), além do esclarecimento diagnóstico, pode beneficiar-se do aconselhamento genético.

A acidúria propiônica e a acidúria isovalérica podem se apresentar em tres formas principais: como um distúrbio metabólico severo no recém-nascido, como uma forma crônica intermitente de inicio tardio, e como uma forma crônica progressiva, incluindo hipotonia e retardo de crescimento e desenvolvimento; há casos assintomáticos detectados em estudos familiares. O diagnóstico final é obtido pela identificação dos metabólitos anormais em sangue e urina através da cromatografia gasosa com espectrometria de massa. O tratamento inclui o manejo adequado do quadro agudo e o manejo a longo prazo para prevenir o desenvolvimento de novas crises (OGIER et alli, 1990).

Para a acidúria isovalérica, o tratamento de manutenção inclui restrição proteica, a administração de uma mistura de aminoácidos livre de leucina e administração oral de glicina e carnitina. O prognóstico é relativamente bom, mas depende do diagnóstico precoce e tratamento adequado (OGIER et alli, 1990).

O paciente identificado neste trabalho (caso 24) foi diagnosticado retrospectivamente, após o óbito.

A acidúria propiônica pode ser manejada a longo prazo com a administração de uma fórmula livre de isoleucina, valina, metionina e treonina, suplementação oral com biotina (10 mg/dia), e metronidazol (10-20 mg/kg/dia) para controle da flora anaeróbica intestinal produtora de ácido propiônico. O prognóstico depende da tolerância individual aos estados de catabolismo e maioria dos pacientes podem sobreviver se tratados adequada e rapidamente (OGIER et alli, 1990). O paciente com acidúria propiônica (caso 9) também foi diagnosticado retrospectivamente após o óbito.

A acidúria 3-hidroxi-3-metil glutárica ocorre por deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase, enzima da rota de metabolização da leucina e da via de síntese dos corpos cetônicos a partir da oxidação de ácidos graxos. Manifesta-se usualmente no período neonatal, ou durante o primeiro ano de vida por um quadro semelhante à Síndrome de Reye, com letargia, taquipnéia, vômitos, hipoglicemia, hiperamonemia, hepatomegalia e elevação de transaminases séricas. As crises devem ser tratadas com a administração endovenosa de glicose e bicarbonato. O manejo dietético adequado a longo prazo inclui restrição proteica (1,5 a 2 g/kg/dia), restrição de gordura (25 % da ingesta calórica) e alto conteúdo de carboidratos, evitando períodos de jejum prolongado; o prognóstico dos pacientes tratados é bom (SWEETMAN, 1989). Neste trabalho foi diagnosticada em um paciente (caso 32),

que iniciou a investigação por episódios de hipoglicemia severa e alteração de consciência, sendo todos os episódios acompanhados de acidose metabólica; está em acompanhamento no ambulatório de EIM do HCPA, mantendo dieta adequada, com crescimento e desenvolvimento normais. Durante a investigação, a mãe estava grávida e este irmão foi investigado no período neonatal através da pesquisa da atividade enzimática em fibroblastos a qual foi normal.

A deficiência de 2-metil-acetoacetil-CoA tiolase (também chamada de beta-cetotiolase ou oxotiolase), enzima da rota de metabolização da isoleucina, determina excreção elevada de ácido 2-metil-3-hidroxi-isobutírico, freqüentemente associada à elevação de ácido 2-metilacetoacético, butanona e tigliglicina. O quadro clínico é variável, incluindo episódios agudos severos em lactentes ou até adultos assintomáticos. Os achados mais comuns incluem acidose metabólica severa e cetose, vômitos e coma, após infecções respiratórias ou gastrointestinais ou após ingesta protéica elevada. O tratamento dos episódios agudos inclui a administração endovenosa de glicose e bicarbonato, normalmente com boa recuperação; a longo prazo, os pacientes devem ser mantidos em dieta com restrição protéica (1,5 a 2 g/kg/dia), que reduz os episódios agudos e permite um desenvolvimento normal (SWEETMAN, 1989). Foi diagnosticada em um paciente de 2 anos (caso 20), durante o segundo episódio de acidose metabólica severa e alteração de consciência após quadro infeccioso. O paciente recebe dieta adequada, apresentando crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados. O

defeito enzimático foi demonstrado em fibroblastos e os pais apresentam níveis de atividade da enzima compatíveis com os de heterozigotos (WAJNER et alli, 1992).

Para os casos 20 e 32, o manejo terapêutico adequado através de dieta e orientação para o manejo das crises agudas tem permitido um crescimento e desenvolvimento dentro do normal.

A evolução desfavorável dos casos 9 e 24, com óbito antes que o diagnóstico definitivo fosse obtido, demonstra a importância do manejo rápido e agressivo dos pacientes com suspeita de um EIM, especialmente no período neonatal, mesmo antes da comprovação diagnóstica.

Todos os EIM diagnosticados apresentam um padrão de herança autossômico recessivo, havendo uma chance de recorrência para os irmãos dos afetados de 25 %. O diagnóstico permitiu o aconselhamento genético dos casais em risco, naqueles casos que mantiveram acompanhamento no ambulatório de Genética do HCPA. O diagnóstico pré-natal seria possível para todos os casos.

Por fim, o estabelecimento do diagnóstico correto é importante do ponto de vista científico, permitindo um conhecimento maior a respeito dos distúrbios metabólicos que se manifestam de forma aguda e grave e contribuindo para o diagnóstico mais precoce de pacientes que apresentem quadros clínicos similares.

Os casos de acidúria orgânica identificados neste trabalho foram detectados pela primeira vez no Laboratório

Regional de EIM (LREIM) a partir da aplicação do protocolo. A tabela IV.9 apresenta os EIM diagnosticados no LREIM, em 6.000 pacientes estudados no período de 1982 a 1992, incluindo os pacientes diagnosticados neste trabalho. A maioria dos EIM diagnosticados corresponde a doenças lisossômicas (214 casos ou 55,7% dos EIM diagnosticados), o que pode ser explicado pela maior experiência do serviço com estes distúrbios, recebendo pacientes referidos de todo o país com suspeita de doenças deste grupo.

É possível que as acidúrias orgânicas sejam mais freqüentes em nosso meio do que o indicado pelos dados apresentados na tabela IV.9 (19 casos ou 4,9% dos EIM diagnosticados), hipótese que poderá ser confirmada pelo emprego mais amplo de algumas técnicas utilizadas no protocolo empregado neste trabalho, especialmente a pesquisa de ácidos orgânicos.

TABELA IV.9 - EIM DIAGNOSTICADOS NO PERÍODO DE 1982 A 1992
NO LABORATÓRIO REGIONAL DE EIM

EIM DIAGNOSTICADOS	CASOS
EIM DOS CARBOHIDRATOS	
Defeitos no metabolismo do glicogênio	
Glicogenose tipo I.....	6
Glicogenose tipo II.....	1
Defeitos no metabolismo da galactose	
Galactosemia clássica.....	7
Pentosúria.....	<u>1</u>
	Sub-total 15
EIM DOS AMINOÁCIDOS	
Hiperfenilalaninemias	
Hiperfenilalaninemia transitória.....	6
Fenilcetonúria clássica.....	37
Deficiência de tetrahydrobiopterina (BH ₄).....	6
Tirosinemia e desordens relacionadas	
Tirosinemia transitória.....	28
Outras desordens da tirosina.....	7
Defeitos no metabolismo da prolina e hidroxiprolina	
Hiperprolinemia.....	2
Defeitos no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada	
Doença da urina do xarope de bordo.....	4
Defeitos na transulfuração	
Metioninemia transitória.....	1
Homocistinúria.....	7
Hiperglicinemia não cetótica.....	<u>5</u>
	Sub-total 103
EIM DOS ÁCIDOS ORGÂNICOS	
Acidúrias orgânicas de cadeia ramificada	
Acidúria 3-hidroxi-3-metil glutárica.....	1
Acidúria isovalérica.....	1
Deficiência de 2-metilacetoacetyl-CoA tiolase..	1
Defeitos no metabolismo do propionato e metilmalonato	
Acidúria propiônica.....	1
Acidúria metilmalônica.....	3
Hiperoxalúrias primárias.....	10
Acidúria glicérica.....	1
Acidemia láctica.....	<u>1</u>
	Sub-total 19
EIM DO METABOLISMO DAS PURINAS E PIRIMIDINAS	
Síndrome de Lesh-Nyhan.....	<u>1</u>
	Sub-total 1
EIM DAS PORFIRINAS E HEME	
Porifirias	<u>7</u>
	Sub-total 7
DESORDENS DOS PEROXISSOMAS	
Síndrome de Zellweger.....	<u>1</u>
	Sub-total 1

continua

TABELA IV.9 - EIM DIAGNOSTICADOS NO PERÍODO DE 1982 A 1992
NO LABORATÓRIO REGIONAL DE EIM

EIM DIAGNOSTICADOS	CASOS (%)
EIM DOS METAIS	
Defeitos no transporte de cobre	
Doença de Wilson.....	1
Doença de Menkes.....	<u>1</u>
	Sub-total 2
DOENÇAS LISSOSSÔMICAS	
Mucopolissacaridoses (MPS)	
MPS tipo I.....	34
MPS tipo II.....	19
MPS tipo III.....	28
MPS tipo IV.....	14
MPS tipo VI.....	21
MPS tipo VII.....	3
MPS outros.....	9
Mucolipidoses	
Mucolipidoses tipo II.....	1
Mucolipidoses tipo III.....	2
Mucolipidoses outro.....	2
Defeitos na degradação de glicoproteínas	
Sialidose.....	3
Lipidoses esfingomielina-colesterol	
Doença de Niemann-Pick tipo A.....	3
Doença de Niemann-Pick tipo B.....	2
Doença de Gaucher.....	3
Doença de Krabbe.....	3
Leucodistrofia Metacromática.....	21
Doença de Fabry.....	6
Gangliosidoses	
Gangliosidose GM1.....	31
Gangliosidose GM2 - Doença de Tay-Sachs.....	6
Gangliosidose GM2 - Doença de Sandhoff.....	<u>3</u>
	Sub-total 214
EIM DOS HORMÔNIOS (síntese e ação)	
Defeitos do metabolismo da tireóide	
Hipotireoidismo.....	<u>1</u>
	Sub-total 1
EIM DOS SISTEMAS DE TRANSPORTE DE MEMBRANA	
Cistinúria.....	8
Doença de Hartnup.....	1
Iminoglicinúria familiar.....	2
Acidose tubular renal.....	3
Hipofosfatemias	
Raquitismo hipofosfatêmico.....	<u>5</u>
	Sub-total 19
OUTROS.....	<u>2</u>
	Sub-total 2
TOTAL 384	

IV.9 - AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DO PROTOCOLO EMPREGADO

O estabelecimento de um protocolo de investigação permite o direcionamento adequado da avaliação com um menor custo, pela seleção dos casos nos quais está indicado o prosseguimento da avaliação com exames mais especializados.

O protocolo empregado mostrou-se eficiente para a detecção de EIM em crianças com quadros agudos e graves que necessitam cuidados intensivos, tendo sido diagnosticados 6 casos de EIM em 46 pacientes, correspondendo a uma frequência de 13%.

O percentual significativo de pacientes sem um diagnóstico definitivo em que não foi possível excluir a possibilidade de um EIM (12 casos ou 26 % do total), pode ser explicado em parte pela gravidade e complexidade dos casos estudados, muitos com evolução defavorável e óbito antes da conclusão do estudo. Para alguns deles não foi possível a realização de todas as etapas do protocolo, especialmente a pesquisa de ácidos orgânicos e a análise quantitativa de aminoácidos, por não estarem facilmente disponíveis no momento da realização deste trabalho.

Outro procedimento que poderia ter contribuído para o esclarecimento de alguns casos é a cultura de células, através da biópsia de pele e cultura de fibroblastos para ensaios enzimáticos, disponível atualmente no LREIM. É um procedimento simples e que deve ser realizado em pacientes com suspeita de um EIM apresentando quadros graves de evolução rápida, pois pode permitir a confirmação diagnóstica mesmo após o óbito.

IV.10 - FREQUÊNCIA DE EIM NA AMOSTRA ESTUDADA

Diversos estudos tem demonstrado uma frequência significativamente mais elevada de EIM em grupos considerados de alto risco. GIUGLIANI et alli. (1991) encontraram uma frequência de EIM de 7,9% (251 casos) em uma amostra de 3161 pacientes que foram encaminhados ao Laboratório Regional de Erros Inatos de Metabolismo para investigação.

PELLINI (1984) estudou um grupo de 232 crianças internadas em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) Pediátrica ou Neonatal de Porto Alegre, incluindo todos os pacientes internados em determinado período, independente do motivo de internação. Encontrou uma frequência baixa de EIM (1/232 ou 0,004) e concluiu que a investigação de EIM neste grupo de pacientes só está justificada se houver dados clínicos sugestivos. WAJNER et alli (1986) comparam esta frequência com uma significativamente mais elevada (4/59 ou 6,8%) encontrada em outra amostra, constituída também por crianças internadas em UTI, porém selecionadas a partir de achados clínicos.

A amostra selecionada para o presente estudo consistiu de crianças internadas em UTI, porém com quadro clínico sugestivo de um EIM. A frequência encontrada de EIM foi elevada (6/46 ou 13%), justificando a investigação sistemática deste grupo de pacientes.

V - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

V - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Os resultados encontrados permitiram as seguintes conclusões e recomendações, relativas ao protocolo empregado para a detecção de EIM em crianças agudamente enfermas:

1) Os testes de triagem na urina para Erros Inatos de Metabolismo tem um valor diagnóstico limitado, uma vez que estão sujeitos a resultados "falso positivos" pela interferência de drogas e outros fatores, e a resultados "falso negativos" já que o número de desordens que permitem detectar é reduzido. Resultados anormais devem ser sempre confirmados por testes mais específicos. Em face do baixo custo envolvido, são mantidos em diversos protocolos de detecção de EIM, já que permitem orientar a investigação mais focalizada, como por exemplo, no caso 19, a pesquisa positiva de substâncias redutoras na urina indica que a cromatografia de glicídios na urina deve ser realizada com vista ao diagnóstico de galactosemia.

2) A cromatografia de aminoácidos é um exame qualitativo que também está sujeito à interferência de drogas e de outros fatores como, por exemplo, idade, função hepática e função renal. As anormalidades detectadas devem ser melhor avaliadas através da análise quantitativa de aminoácidos e outros exames específicos indicados conforme a alteração detectada. Este procedimento contribui significativamente para o diagnóstico de aminoacidopatias, como por exemplo a hiperglicinemia não cetótica (caso 41), bem como para a suspeita de acidúrias orgânicas, através da detecção de glicinúria, presente em dois

dos casos pertencentes a este grupo de EIM diagnosticados neste trabalho (caso 9 e 20).

3) A dosagem de amônia no plasma é fundamental para orientação diagnóstica e terapêutica nos defeitos do ciclo da uréia e da Taquipnéia Transitória do Recém-nascido, contribuindo também para o diagnóstico das acidúrias orgânicas e da Síndrome de Reye. Neste trabalho, níveis significativamente elevados de amônia no plasma foram detectados em um paciente com diagnóstico final de acidúria propiônica (caso 9) e em um paciente com Síndrome de Reye (caso 13), no qual a hipótese de um EIM não pode ser completamente afastada.

4) A dosagem de lactato no sangue permite a detecção das acidoses lácticas. O diagnóstico diferencial entre as acidoses lácticas primárias e secundárias deve ser realizado com base nos achados clínicos e exames mais específicos. Embora níveis significativamente elevados de lactato tenham sido detectados em vários pacientes, o quadro clínico e a evolução posterior sugeriram ser o achado secundário para a maioria dos casos, exceto para um paciente com acidemia láctica persistente (caso 7), cuja evolução é sugestiva de uma alteração primária do metabolismo do piruvato.

5) A pesquisa de ácidos orgânicos na urina permite a detecção das acidúrias orgânicas e contribui para o diagnóstico de aminoacidopatias. Neste trabalho, possibilitou o diagnóstico definitivo de acidúrias orgânicas em 4 pacientes (casos 9, 20, 24 e 32), e contribuiu para o diagnóstico diferencial no paciente

com hiperglicinemia não cetótica (caso 41). Poderia ter contribuído também para o esclarecimento de alguns dos casos sem diagnóstico definitivo. Pela importância diagnóstica e possibilidades terapêuticas abertas, deveria ser incluída, sempre que possível, entre os exames obrigatórios no grupo de pacientes estudados (crianças com quadros agudos e graves).

6) Os exames mais especializados, como os ensaios enzimáticos específicos e dosagens mais complexas de metabólitos, devem ser reservados àqueles casos em que haja uma hipótese diagnóstica específica a partir dos achados clínicos e exames laboratoriais preliminares.

7) A avaliação clínica inicial é fundamental para o diagnóstico definitivo de um EIM, por possibilitar uma orientação adequada da investigação. Como a decisão sobre quais os exames a serem realizados para cada paciente depende principalmente dos achados clínicos principais e da história familiar, dados detalhados a este respeito devem ser enviados ao laboratório de referência, junto com as amostras para investigação. A idade, as condições clínicas gerais, a dieta e os medicamentos em uso no momento da coleta podem interferir com os resultados de exames para a detecção de EIM, sendo importante a inclusão destes dados no encaminhamento de um paciente para investigação.

7a) O acompanhamento ambulatorial dos pacientes que se recuperam dos quadros agudos sem que o diagnóstico etiológico definitivo tenha sido estabelecido permite a indicação dos exames

mais adequados de acordo com a evolução de cada caso, confirmando ou afastando a possibilidade de um EIM.

8) Na suspeita de um EIM, especialmente do grupo das acidúrias orgânicas e dos defeitos do ciclo da uréia, o protocolo de investigação deve ser aplicado com agilidade e rapidez, e medidas terapêuticas específicas devem ser instituídas mesmo antes da confirmação diagnóstica, já que muitas destas desordens podem ter uma evolução favorável após a resolução do quadro agudo.

9) O diagnóstico de um EIM permite em muitos casos um tratamento específico e evita a realização de exames desnecessários; permite também o aconselhamento genético dos casais em risco e abre a possibilidade de diagnóstico pré-natal do defeito em uma próxima gestação, bem como o manejo adequado de outros afetados na família.

10) Nos casos que evoluem desfavoravelmente, é importante a coleta de amostras adequadas antes do óbito, já que o diagnóstico definitivo, mesmo que retrospectivo, além da orientação adequada das famílias em risco, contribui para aumentar o conhecimento sobre este grupo de desordens, favorecendo a identificação mais precoce de novos pacientes que venham a se apresentar com quadros similares.

11) O protocolo mostrou-se eficiente para a detecção de EIM nas crianças com quadros agudos e graves, com indicação de internação em UTI, que apresentam achados clínicos sugestivos de um EIM, permitindo a detecção de um EIM em 6 (13%) dos 46

pacientes estudados. Esta proporção é bem mais elevada do que a encontrada na amostra geral de pacientes de alto risco estudados em nosso serviço (7,9%).

12) A alta freqüência de EIM no grupo estudado justifica a investigação sistemática de crianças que apresentam alguma das seguintes alterações clínicas: acidose metabólica, hipoglicemia, alteração de consciência, crises convulsivas, alteração da função hepática, desequilíbrio hidroeletrolítico, sem uma justificativa clínica razoável, ou ainda na presença de quadros graves com história familiar sugestiva de um EIM.

VI - RESUMO

VI - RESUMO

Com o objetivo de identificar Erros Inatos de Metabolismo (EIM) em crianças com quadros agudos e graves e avaliar a eficiência de um protocolo especialmente elaborado para a detecção destes distúrbios neste grupo de pacientes, foram estudados prospectivamente 46 indivíduos com suspeita de uma desordem metabólica.

Os pacientes foram encaminhados ao Laboratório Regional de Erros Inatos de Metabolismo, sendo procedentes de Unidades de Tratamento Intensivo Pediátricas ou Neonatais da Grande Porto Alegre (com exceção de um paciente procedente de Caxias do Sul), no período de novembro de 1987 a dezembro de 1989. Os critérios para inclusão neste trabalho foram a presença de uma ou mais das seguintes alterações clínicas, desde que não houvesse etiologia definida: acidose metabólica, desequilíbrio hidroeletrólítico, hipoglicemia, convulsões, alterações no nível de consciência, alteração da função hepática ou história familiar sugestiva de um EIM. Os pacientes foram avaliados do ponto de vista clínico, através de história clínica e exame físico, e foram submetidos à coleta de amostras de sangue e urina para estudos laboratoriais.

O protocolo constou de testes obrigatórios, realizados para todos os pacientes, e de testes opcionais, realizados em função da hipótese diagnóstica ou de alterações encontradas nos exames obrigatórios; outros exames mais específicos foram

realizados em amostras de sangue, urina e outros tecidos foram realizados de acordo com as características de cada caso.

Em 23 casos, foi afastada a possibilidade de um EIM e houve diagnóstico de uma outra desordem que justificava as alterações clínicas que motivaram a investigação. Em 17 casos não foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico, sendo que em pelo menos 12 destes casos a possibilidade de um EIM não pode ser excluída. Foram diagnosticados 6 casos de EIM, sendo um caso de galactosemia clássica, um caso de hiperglicinemia não cetótica, e quatro casos de acidúrias orgânicas (acidúria propiônica, acidúria isovalérica, acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica e deficiência de 2-metilacetoacetil-Coenzima-A tiolase).

Estes resultados permitiram as seguintes conclusões, relativas ao protocolo empregado para a detecção de EIM em crianças agudamente enfermas:

1) O protocolo mostrou-se eficiente para a detecção de EIM nas crianças com quadros agudos e graves, com indicação de internação em UTI, que apresentam achados clínicos sugestivos de um EIM, permitindo a detecção de um EIM em 6 (13%) dos 46 pacientes estudados. Esta proporção é bem mais elevada do que a encontrada na amostra geral de pacientes de alto risco estudados em nosso serviço (7,9%).

2) A alta frequência de EIM no grupo estudado justifica a investigação sistemática de crianças que apresentam alguma das seguintes alterações clínicas: acidose metabólica, desequilíbrio

hidroeletrolítico, hipoglicemia, convulsões, alterações no nível de consciência, alteração da função hepática, sem uma justificativa clínica razoável, ou ainda na presença de quadros graves com história familiar sugestiva de um EIM.

VII - SUMMMARY

VI - SUMMARY

To identify Inborn Errors of Metabolism (IEM) among children presenting acute life threatening illnesses and to evaluate the efficacy of a special protocol elaborated for detection of IEM in this group of patients, we studied prospectively 46 children which were suspected of having a metabolic disturb. The patients were referred from Pediatric and Neonatal Intensive Care Units of Porto Alegre (except one patient from Caxias do Sul) to the Regional Laboratory for the Detection of IEM, between november 1987 until december 1989. The criteria for inclusion in this work were one or more of the following abnormalities, with no apparent cause: metabolic acidosis, eletrolyte disturbances, hypoglycemia, seizures, abnormality of conciousness, abnormal liver function or a family history that suggests an IEM. The clinical evaluation of the patients included history and physical examination; blood and urine samples were obtained too. The protocol consisted of obligatory tests that were done to all the patients, and optional tests that were done according to a diagnostic hypothesis or some abnormality found in the obligatory tests. In some selected cases, more specific tests were done on blood, urine or other samples.

In 23 cases, the possibility of an IEM was discarded and another disease was detected that explain all the patient abnormalities. In 17 cases, the etiologic diagnosis was not

obtained, and in at least 12 cases the possibility of an IEM was not excluded. In 6 cases an IEM was detected. The following disorders were identified: galactosemia (one case), non ketotic hyperglycinemia (one case) and four cases of organic acidurias (propionic acidemia, isovaleric acidemia, 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria and 2-methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiency).

These results lead to the following conclusions about the protocol applied for detection of IEM among critically ill children:

1) The protocol was efficient for the detection of IEM in children presenting acute life threatening illnesses needing intensive care, with some abnormality that suggests an IEM. An IEM was detected in 6 (13%) of the 46 patients studied. This percentage is much higher than that found among a general group of high risk patients in our service (7,9 %).

2) The high frequency of IEM detected in the group of patients studied justifies the systematic investigation of children presenting one of the following abnormalities: metabolic acidosis, hypoglycemia, abnormality of consciousness, seizures, abnormal liver function, electrolyte disturbances, without a good clinical explanation, and also in presence of life threatening illness with a family history that suggests an IEM.

VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADACHI, T.; TANIMURA, A.; ASAHINA, M. (1963). A colorimetric determination of orotic acid. *J.Vitaminol.*, 9: 217-226.
- ALONSO, N. & HIRS, C.H.W. (1968). Automation of samples application in amino acid analyses. *Anal. Biochem.*, 23: 272-288.
- AMPOLA, M.G. (1982). *Metabolic Diseases in Pediatric Practice*. Little Brown, Boston, p. 151-155.
- BACHMANN, C. (1984) Treatment of Congenital Hyperammonemias. *Enzyme*, 32: 56-64.
- BALLARD, R.A.; VINOCUR, B.; REYNOLDS., J.W.; WENBERG, R.P.; MERRIT, A.; SWEETMAN, L.; NYHAN, W.L. (1978) Transient Hyperammonemia of the preterm infant. *The New England Journal of Medicine*, 229 (17): 920-925.
- BARTH, M.L. (1988) Avaliação de um Protocolo para a Detecção Laboratorial das Doenças Lisossômicas de Depósito. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Bioquímica da UFRGS, Porto Alegre.
- BEAUDET, A.L.; SCRIVER, C.H.; SLY, W.S.; VALLE, D.; COOPER, D.N.; MCKUSIK, V.A.; SCHMIDKE, J. (1989). Genetics and Biochemistry of Variant Human Phenotypes. In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6a. edição, McGraw Hill, New York, p. 3-53.
- BESLEY, G.T.N.; YOUNG, E.P.; FENSON, A.H.; COOPER, A. (1991). First Trimester Diagnosis of Inherited Metabolic Disease: Experience in the UK. *J. Inher. Metab. Dis.*, 14: 128-133.
- BICKEL, H. (1987). Early Diagnosis and Treatment of the Inborn Errors of Metabolism. *Enzyme*, 38: 14-26.
- BOGGS, D.E. (1971) Detection of inborn errors of metabolism. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2: 529-572.
- BRAND, E.; HARRIS, M.M.; BILLOON, S. (1930). The excretion of a cystine complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine. *J. Biol. Chem.*, 86: 315-331.
- BRANDT, N.J. (1984). Symptoms and Signs in Organic Acidurias. *J. Inher. Metab. Dis.* 7 (suppl.1): 23-27.

- BROWN, G.K.; HAAN, E.A.; KIRBY, D.M.; SCHOLEM, R.D.; WRAITH, J.E.; ROGERS, J.G.; DANKS, D.M. (1988). "Cerebral" lactic acidosis: defects in pyruvate metabolism with profound brain damage and minimal systemic acidosis. *Eur J Pediatr*, 147: 10-14.
- BRUSILOW, S.W. (1985). Inborn errors of urea synthesis. In: *Genetic and Metabolic Diseases in Pediatrics* (ed.: LLOYD, J.K. & SCRIVER, C.R., Butterworth & Co., p.140-165.
- BRUSILOW, S.W. & HORWICH, A.L. (1989). Urea Cycle Enzymes. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6 a. edição, McGraw Hill, New York, p.629-663.
- BUIST, N. (1968). Set of simple side-room tests for detection of inborn errors of metabolism. *British Med. J.*, 2: 745-9.
- BUIST, N.R.M.; & JHAVERI, B.M. (1973). A guide to screening newborn infants for inborn errors of metabolism. *The Journal of Pediatrics*, 82 (3): 511-522.
- BUONO, M.J. (1986). Freezing provides a Viable Method for the Prolonged, Stable Storage of Blood Lactate. *Canadian J. Applied Sport Sciences*, 11: 80-81.
- BURTON, B.K. (1978). Clinical Diagnosis of the Inborn Errors of Metabolism in the Neonatal Period. *Pediatrics* 61(3): 398-405.
- BURTON, B.K. (1987). Inborn Errors of Metabolism: The Clinical Diagnosis in early infancy. *Pediatrics*, 79: 359-369.
- CAMARGO, J.L.; ROSSATO, E.; PINHO, C.; FILLMANN, L. Amônia plasmática: comparação de dois métodos. Trabalho apresentado no III. Encontro de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de 22/11/ a 24/11/90.
- CENTRO DE TRIAGEM NEONATAL (1991). Material de Divulgação.
- CHALMERS, R.A. & LAWSON, A.M. (1980). Screening for Organic Acidurias and Amino Acidopathies in Newborn and Children. *J. Inher. Metab. Dis.* 3: 27-43
- CHALMERS, R.A. & LAWSON, A.M. (1982). *Organic acids in man.* Chapman and Hall Ltd, London, 523 p.
- CHALMERS, R.A. (1984). Organic Acids in Urine of Patients with Congenital Lactic Acidoses: An Aid to Differential Diagnosis. *J. Inher. Metab. Dis.*, 7, Suppl.1: 79-89.
- COHEN, R.D. & WOODS, H.F. The clinical presentations and classification of lactic acidosis (pp. 40-76). In: *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis.* R.D. CONHEN and H.F. WOODS eds. Blackwell, Oxford, 1976. Citado por POLI, S; VINCENT, A.; PERRET, C. (1985). Lactic Acidosis. *Ann. Fr.*

Anesth. Réanim., 4: 47-58.

- COHN, R.M. & ROTH, K.S. (1983). Catastrophic Metabolic Diseases Presenting in the Newborn Period. In: **Metabolic Diseases - A Guide to Early Recognition**. WB Saunders Company, Philadelphia. p.3-6.
- COLLINS, J. (1990). A practical approach to the diagnosis of metabolic disease in the neonate. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 32: 79-86.
- COX, D.W. (1989). Alfa-Antitripsin Deficiency. In: **The Metabolic Basis of Inherited Disease** (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6 a. edição, McGraw Hill, New York, p.2409-2437.
- DANKS, D.M. (1981). Inborn Errors of Metabolism - A Review of Some General Concepts. **Aust. N. Z. J. Med**, 11: 309-320.
- DeLONG, G.R. & GLICK, T.H. (1982) Encephalopathy of Reye's Syndrome: A Review of Pathogenetic Hypotheses. **Pediatrics**, 69: 53-63.
- DING, J-H.; ROE, CR.; IAFOLLA, A.K.; CHEN, Y-T. (1991) Medium Chain Acyl-coenzyme A Dehydrogenase Deficiency and Sudden Infant Death. **The New England Journal of Medicine**, 325 (1): 61-62.
- DICK, T. (1970). **Práticas de bioquímica**. Porto Alegre, Instituto de Pesquisa Bioquímicas.
- EFRON, M.L.; YOUNG, D.; MOSER, H.W. & MAC CREADY, R.A. (1964) A simple chromatographic screening test for the detection of disorders of amino acid metabolism. A tentative of using whole blood or urine collected on filter paper. **New England J. Med.**, 270: 1378-1383.
- EDWARDS, M.A.; GRANT, S. & GREEN, A. (1988) A practical approach to the investigation of amino acid disorders. **Ann Clin Biochem**, 25: 129-141.
- EMERY, J.L.; HOWAT, A.L.; VARIEND, S.V.; VAWTER, G.F. (1988) Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. **The Lancet**, July 2: p. 29-31.
- GALJAARD, H. (1985) Biochemical Approaches to Early Diagnosis and Prevention of Genetic Disease. In: **The Developing Brain and its Disorders**. (ed. ARIMA, M.; SUZUKI, Y.; YABUUCHI, H.). Ed. Karger, Tóquio, p. 113-127.
- GAUTHIER, M.; GUAY, J.; LACROIX, J.; LORTIE, A. (1989) Reye's Syndrome - A Reappraisal of Diagnosis in 49 Presumptive Cases. **ADJC**, 143: 1181-1185.

- GIORGIO, A.J. & LUHBY, A.L. (1969) A rapid screening test for the detection of congenital methylmalonic aciduria in infancy. *Am. J. of Clin. Pathol.*, 52: 374-379.
- GITZELMAN, R.; STEINMANN, B.; van den BERGHE, G. (1989) Disorders of the Fructose Metabolism. In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6 a. edição, McGraw Hill, New York, p. 399-424.
- GITZELMAN, R. (1990). Disorders of Galactose Metabolism. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (ed.: FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J-M; TADA, K.), Springer-Verlag, Berlin, p. 95-106.
- GIUGLIANI, R. (1988). Erros Inatos do Metabolismo uma visão panorâmica. *Pediatria Moderna*. 22, 1: 29-40.
- GIUGLIANI, R. (1990) Guidelines for Emergency Specimen Collection from Critically Ill Patients with Suspected Metabolic Diseases. *Rev. Brasil. Genet.*, 13 (2) : 383-386.
- GIUGLIANI, R. (1991) Erros Inatos do Metabolismo no Período Neonatal. In: *Neonatologia: Princípios e Prática*. (Ed.: MIURA, E. et alli.), Ed. Artes Médicas, Porto Alegre/RS, p. 167-177.
- GIUGLIANI, R.; DUTRA FILHO, C.S.; BARTH, M.L.; DUTRA, J.C.; WAJNER, M.; WANNMACHER, C.M.D. & MONTAGNER, L.T. (1989) Sensitivity of Screening Tests in High Risk Patients. *Clinical Pediatrics*, 28 (11): 494-499.
- GIUGLIANI, R.; DUTRA, J.C.; BARTH, M.L; DUTRA-FILHO, C.S.; GOLDENFUM, S.L.; WAJNER, M. (1991) Seven-Year Experience of a Reference Laboratory for Detection of Inborn Error of Metabolism in Brazil. *J. Inher. Metab. Dis.*, 14: 400-402.
- GOLDENFUM, S.L. (1990). Diagnóstico Diferencial das Mucopolissacaridoses: Um estudo de 40 casos no Brasil. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Ciências biológicas - Bioquímica da UFRGS, Porto Alegre.
- GOLDSMITH, L.A. & LABERGE, C. (1989). Tyrosinemia and related disorders. In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, M.S.; VALLE, D.), 6a. edição, McGraw Hill, New York, p. 547-576.
- GOLDSTEIN, A.S; HOOGENRAAD, N.J.; JOHNSON, J.D.; FUKANAKA, K.; SWIERCZEWSKI, E.; CANN, H.M. & SUNSHINE, P. (1974). Metabolic and genetic studies of a family with ornitine transcarbamylase deficiency. *Ped. Res.*, 8: 5-12.
- GOODMAN, S.I. (1986). Inherited Metabolic Disease in the Newborn: Approach to Diagnosis and Treatment. *Adv Pediatr.*, 33: 197-224.

- GREEN, A. (1988). Whem and how should we measure plasma ammonia? *Ann. Clin. Biochem.* 25: 199-209.
- GREEN, A. (1989). Guide to diagnosis of inborn errors of metabolism in district general hospital. *Journal of Clinical Pathology*, 42(1): p. 84-91.
- GREEN, A. (1991). Investigation for Inborn Errors of Metabolism - An Approach to Diagnosis. *Journal of the International Federation of Clinical Chemistry*, 3 (3): 104-105.
- GREENE, C.L.; BLITZER, M.G.; SHAPIRA, E. (1988) Inborn errors of metabolism and Reye syndrome: Differential diagnosis. *The Journal of Pediatrics*, 113: 156-159.
- HAAN, E.A. & DANKS, D.M. (1981). Clinical Investigation of Suspected Metabolic Diseases. In: *Laboratory Investigation of Fetal Disease*. (ed.: BARSON, A.J.) Bristol: John Wright, p. 410-428.
- HERS, H-G.; van HOOF, F.; de BARSY, T. (1989). Glycogen Storage Diseases. In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6 a. edição, McGraw Hill, New York, p. 425-452.
- HEUBI, J.E.; PARTIN, J.C.; PARTIN, J.S.; SCHUBERT, W.K. (1987) Reye's Syndrome: Current Concepts. *Hepatology*, 7 (1): 155-164.
- HODSON, S. (1990) Conference on Gene Therapy, Royal College of Physicians, London, 1 March 1990. *J. Med. Genet*, 27: 529-531.
- HOLTON, J.B. (1982). Diagnosis of inherited metabolic diseases in severely ill children. *Ann Clin Biochem*, 19: 389-395.
- HSIA, Y.E. (1990) Changing Trends of Inborn Errors in Reye' Syndrome: Rarity is relative. *Hepatology*, 11 (2): 327-328.
- HUDAK, M.L.; JONE, M.D.; BRUSILOW, S.W. (1985) Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *The Journal of Pediatrics*, 107 (5): 712-719.
- HUDAK, M.L. (1990) Erros Inatos do Metabolismo com Apresentação Aguda Neonatal. In: *Neonatologia - manejo básico, plantão, doenças e drogas*. (Ed.: GOMELLA, T.L. & CUNNINGHAM, M.D.) Editora Artes Médicas, Porto Alegre, p. 274-283.
- IAFOLLA, A.K.; McCONKIE-ROSELL, A. (1990) Prenatal Diagnosis of Metabolic Disease. In: *Clinics in Perinatology*, 17 (4): 761-777.
- JARDIM, L.B.; SILVEIRA, E.L.; LEITE, J.C.L.; BARTH, M.L.; GIUGLIANI, R. (1991). Resultados preliminares de um programa de detecção neonatal de Aminoacidopatias no Rio Grande do Sul. *Jornal de Pediatria*, enviado para publicação.

- KODAMA, H.; OKABE, I.; GUNJI, Y.; YANAGISAWA, M. (1988). Neonatal hyperlactacidemia and hypoglycemia caused by delayed maturation of fructose-1,6-diphosphatase activity. *The Journal of Pediatrics*, 113 (5): 898-900.
- KOHLSCHÜTTER, A. (1983). The clinical presentation of Organoacidopathies - When to Investigate. *Neuropediatrics*, 14: 191-196
- KRIEGER, I.E; NIGRO, M.; SARNAIK, A.; TAQI, Q. (1981) Screening of High Risk Infants for Metabolic Disease in a Metropolitan Hospital. *J. Inher. Metab. Dis.* 4: 81-82.
- LaFRANCHI, S. (1987) Hypoglycemia in Infancy and Childhood. *Pediatric Clinics of North America*, 34 (4): 961-982.
- LEONARD, J.V. (1985). The early detection and management of inborn errors of metabolism presenting acutely in the neonatal period. *Eur. J. Pediatr.*, 143: 253-257.
- LEONARD, J.V.; GREEN, A.; HOLTON, J.B.; BARTLETT, K. (1988) Inborn Error of Metabolism and Unexpected Infant Deaths. *The Lancet*, october 8: 854.
- MCCABE, E.R.B.; (1989). Disorders of the Glycerol Metabolism. In: *The Metabolic basis of Inherited Diseases*. (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6 a. edição, McGraw Hill, New York, p. 945-961.
- MCKUSIK, V.A. (1988) *Mendelian Inheritance in Man*. 8 a. edição, The John Hopkins University Press, Baltimore. 1626 p.
- MEHTA, H. & SAINI, A. (1974). Separation of aminoacids from untreated urine on thin-layers of silica gel. *J. Chromat.* 96: 148-50.
- MITCHELL, G.; OGIER, H.; MUNNICH, A.; SAUDUBRAY, J.M. (1986). Neurologic Deterioration and Lactic Acidemia in Biotinidase Deficiency. *Neuropediatrics*, 17: 129-131.
- MITCHELL, R.A.; PARTIN, J.S.; ARCINUE, E.L.; PARTIN, J.C.; RAM, M.L.; SARNAIK, A.P. (1985) Prognosis and Diagnosis of Reye Syndrome by Discriminant Analysis. *Experimental and Molecular Pathology*, 43: 268-273.
- OGIER, H.; CHARPENTIER, C.; SAUDUBRAY, J-M. (1990). Organic Acidemias. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (ed.: FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J-M; TADA, K.), Springer-Verlag, Berlin, p. 271-300.
- ORKIN, S.H. (1989) Molecular Genetics of Inherited Human Disease. In: (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. (1989) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6a. edição. McGraw Hill, New York, p. 165-175)

- ORLOWSKI, J.P.; GILLIS, J.; KILHAM, H.A. (1987) A Catch in the Rye. *Pediatrics*, **80**: 638-642.
- ORTEN, J.M. & NEVHANS, O.W. (1982). Metabolic Interrelationships of tissues. In: *Human Biochemistry*. 10 a. edição, p. 663-682.
- PEREIRA, M.B. (1990) Detecção de Distúrbios Metabólicos em Deficientes Mentais em Salvador - BA. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Salvador, Bahia.
- POLI, S.; VINCENT, A.; PERRET, C. (1985). Lactic Acidosis. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, **4**: 47-58.
- ROBINSON, B.H. (1985) The Lacticacidemias. In: *Genetic and Metabolic Disease in Pediatrics*, ed.: LLOYD, J.K. & SCRIVER, C.R., Butterworth & Co, p. 111-139.
- ROBINSON, B.H. (1989) Lactic Acidemia. In: (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. (1989) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6a. edição. McGraw Hill, New York, p. 669-688.
- ROBINSON, B.H.; TAYLOR, J. & SHERWOOD, W.G. (1980) The Genetic Heterogeneity of Lactic Acidosis: Occurrence of Recognizable Inborn Errors of Metabolism in a Pediatric Population with Lactic Acidosis. *Pediatr. Res.*, **14**: 956-962.
- ROSENBERG, L.E. & FENTON, A.W. (1989). Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. (1989) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6a. edição. McGraw Hill, New York, p. 821-44.
- ROWE, P.C.; VALLE, D.; BRUSILOW, S.W. (1988) Inborn Errors of Metabolism in Children Referred With Reye's Syndrome - A Changing Pattern. *JAMA*, **260** (21):3167-3170.
- SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. (1989) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6a. edição. McGraw Hill, New York. 3006 p.
- SCRIVER, C.R. & PERRY, T.L. (1989) Disorders of w-Aminoacids in free and peptide-linked forms. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, (Ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6a. edição. McGraw Hill, New York. p. 760.
- SHIH, V.E.; MANDELL, R.; SHEINHAIT, I. (1991) General Metabolic Screening Tests. In: *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics - a Laboratory Manual*. (Ed.: HOMMES, F.A.); Ed. Wiley-Liss, New York.
- SIGMA DIAGNOSTICS - PROCEDURE No.170-UV. (1980). Ammonia. Quantitative enzymatic determination in plasma at 340 nm.

- SIGMA DIAGNOSTICS - PROCEDURE No. 726-UV/826-UV. (1984). Pyruvate/Lactate. Quantitative enzymatic determination in whole blood at 340 nm.
- SINCLAIR, L. (1982). A new look at the inborn errors of metabolism. *Ann Clin Biochem*, 19:314-321.
- SØVIK, O. (1989). Inborn Errors of Amino Acid and Fatty Acid Metabolism with Hypoglycemia as Major Clinical Manifestation. *Acta Paediatr Scand*, 78: 161-170.
- SPACKMANN, D.H.; STEIN, W.R.; MOORE, S. (1958). Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids. *Anal. Chem.*, 30: 1190-1206.
- STANBURY, J.B.; WYNGARDEN, J.B.; FREDRICKSON, D.S.; GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S. (1983). Inborn Errors of Metabolism in the 1980s. In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. (ed.: STANBURY, J.B.; WYNGARDEN, J.B.; FREDRICKSON, D.S.; GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S.) Ed. McGraw Hill, p. 29-37.
- SWEETMANN, L. (1989) Branched Chain Organic Acidurias. In: *The Metabolic basis of the Inherited Diseases*. (ed.: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D.), 6 a. edição, McGraw Hill, New York, p. 791-819.
- TADA, K. (1989). Nonketotic Hyperglycinemia: Clinical and Metabolic Aspects. *Enzyme*, 38: 27-35.
- TADA, K. (1990). Nonketotic Hyperglycinemia. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (ed.: FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J-M; TADA, K.), Springer-Verlag, Berlin, p. 323-330.
- TADA, K. & HAYASAKA, K. (1987) Non-ketotic hyperglycinaemia: clinical and biochemical aspects. *Eur. J. Pediatr.* 146: 221-227.
- THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R. (1973). Selected screening tests for genetic metabolic diseases. Ed. Year Book Med. Publish., Chicago. 101p.
- TOKLATLI, A.; COSKUN, T. & OZALP, I. (1991) Fifteen Years' Experience with 212 Hyperammonaemic Cases at a Metabolic Unit. *J. Inher. Metab. Dis*, 14: 698-706.
- VAUGHAN, V.C. (1987) The field of Pediatrics. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, (Eds.: BEHRMAN, R.E. & VAUGHAN, V.C.), 13 a. edição, WB Saunders Company, Philadelphia, p. 2.
- WAJNER, M.; WANNMACHER, C.M.D.; GAIDZINSKI, D.; DUTRA, C.S.; BUCHALTER, M.S.; GIUGLIANI, R. (1986) Detection of Inborn Errors of Metabolism in Patients of Pediatric Intensive Care Units of Porto Alegre, Brazil: Comparison of the Prevalence of such Disturbances in a Selected and an Unselected Sample. *Rev.*

Brasil.Genet., IX, 2: 331-340.

WAJNER, M.; SANSEVERINO, M.T.; GIUGLIANI, R.; SWEETMAN, L.; YAMAGUSHI, S.; FUKAO, T.; SHIH, V.E. (1992). Biochemical investigation of a Brazilian patient with a defect of mitochondrial acetoacetylcoenzyme-A thiolase. *Clin. Genet.*, 41 (4): 202-205.

WANNMACHER, C.M.D.; WAJNER, M.; GIUGLIANI, R.; GIUGLIANI, E.R.J.; COSTA, M.G.; GIUGLIANI, M.C.K. (1982) Detection of Metabolic Disorders among High Risk Patients. *Rev. Brasil. Genet.* V, 1: 187-194.

WISWELL, T.E. & WEISSE, M.E. (1987). Inborn Errors of Metabolism. *Pediatrics*, 80: 599-600.

WRAITH, J.E. (1989). Diagnosis and management of inborn errors of metabolism. *Archives of Disease in Childhood*, 64: 1410-1415.

IX - ANEXOS

PROTOCOLO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS

DATA: _____ CASO: _____

1. IDENTIFICAÇÃO:

PACIENTE: _____ EIM: _____

DATA NASC: _____ SEXO: _____ COR: _____

PAI OU RESP.: _____

ENDREÇO: _____

CEP: _____ CIDADE/EST: _____ FONE: _____

OUTRO ENDEREÇO: _____

SERVIÇO QUE ENCAMINHOU: _____

MEDICO RES: _____

ENDEREÇO: _____

CEP: _____ FONE: _____

2. MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO:3. PRINCIPAIS DADOS CLINICOS:4. HIPOTESES DIAGNOSTICAS:

5. AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

CASO: _____

5.1. TESTES OBRIGATORIOS:

A. Triagem na urina:

- Benedict (acucares redutores): () NEG () POS () DUV
- Cloreto ferrico (fenicetonas): () NEG () POS () DUV
- Dinitrofenilhidrazina: () NEG () POS () DUV
- Nitrosonaftol (tirosina): () NEG () POS () DUV
- Cianeto-NPS (cistina/homoc.): () NEG () POS () DUV
- Brometo de CTMA (MPS): () NEG () POS () DUV
- p-Nitroanilina (ac.metilma1): () NEG () POS () DUV

B. Cromatografia de AMINOACIDOS no plasma:

C. Cromatografia de AMINOACIDOS na urina:

D. Dosagem de LACTATO no sangue:
Dosagem de PIRUVATO no sangue:

E. Dosagem de AMONIA no plasma:

5.2. TESTES OPCIONAIS:

- () Cromatografia de GLICIDIOS na urina: (___/___/___)
- () Dosagem de ACIDO OROTICO na urina:
- () Dosagem quantitativa de AMINOACIDOS em plasma e urina:
- () OUTROS:

5.3. INVESTIGAÇÕES ADICIONAIS:

1. DATA: _____ EXAME: _____
RESULTADOS: _____2. DATA: _____ EXAME: _____
RESULTADO: _____3. DATA: _____ EXAME: _____
RESULTADO: _____6. OBSERVAÇÕES
CONCLUSÃO:

ANEXO II - RESUMO DOS CASOS ESTUDADOS

Os principais achados clínicos e laboratoriais para cada um dos pacientes estudados, bem como a conclusão dos casos, são apresentados a seguir.

CASO No.1 - I.C.L.M., DN: 07/10/79, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigação de EIM por crises convulsivas e coma, aos 8 anos de idade. Paciente é a terceira filha de um casamento não consanguíneo; conforme informação da mãe, duas meio-irmãs faleceram com quadro neurológico não bem esclarecido, havendo a suspeita de ataxia-telangectasia para uma delas. A gestação foi complicada por hipertensão arterial; o parto foi cesáreo, a termo; Peso de nascimento (PN) = 3.600 g; APGAR ?. Apresentou icterícia neonatal e fez uso de antibioticoterapia por 15 dias. O desenvolvimento neuropsicomotor foi atrasado, tendo sentado com 9 meses e caminhado com 2 anos e 6 meses. A paciente internou pela primeira vez no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em 07/10/89 com história de crises convulsivas de repetição, a investigar. Conforme relato da mãe, as crises iniciaram aos 6 anos de idade já tendo diversas internações em outros hospitais pelo mesmo motivo; fazia uso de fenobarbital e difenilhidantoína desde o início do quadro. Ao exame físico, apresentava ataxia discreta da marcha, sem outras alterações. O eletroencefalograma evidenciou ritmos lentos e atividade paroxística focal fronto-temporal direita; os demais exames complementares, incluindo liquor e imunoglobulinas foram normais; recebeu alta hospitalar em 15/10/87, recebendo fenobarbital e difenilhidantoína. A paciente reinternou em 19/10/87 em estado de coma, acompanhado de extensa broncopneumonia com padrão compatível com aspiração. Apresentou boa evolução, recebendo alta em 30/10/87. Em 05/11/87 houve nova internação, em estado de coma profundo, sem resposta a estímulos, com arreflexia generalizada; 3 dias após a internação, apresentou episódio de parada-cardiorrespiratória que reverteu com manobras de reanimação; necessitou ventilação mecânica por 6 dias; evoluiu bem recebendo alta em 3/12/87. Em 09/12/87, reinternou com o mesmo quadro, acompanhado de episódios de apnéia, sendo necessária ventilação mecânica por 3 dias; apresentava ainda broncopneumonia com derrame pleural; houve boa recuperação, mantendo discreta ataxia da marcha; recebeu alta em 21/12/92, em boas condições. Em 28/12/87, reinternou em estado de coma profundo, hipotérmica, pupilas midriáticas, com episódios de apnéia, na presença de extensa broncopneumonia; algumas horas após a internação apresentou parada cardio-respiratória, sem reversão.

Revisando as gasometrias arteriais de todas as internações, em nenhuma delas foi detectada acidose metabólica, variando o pH entre 7,23 e 7,50, sendo que a acidose detectada sempre estava relacionada à retenção de CO₂.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: reação da dinitrofenilhidrazina duvidosa, demais exames de triagem, negativos; cromatografia de aminoácidos no

plasma e na urina, normais. A dosagem de lactato mostrou-se elevada em duas ocasiões (44,72 e 85,87 mg/dL, sendo esta última coletada durante coma e má perfusão). Os outros exames realizados foram normais, incluindo cromatografia de oligossacarídeos e sialoligossacarídeos na urina, dosagem de mucopolissacarídeos na urina, dosagem de hexoaminidases A e B e de beta-glicuronidase no plasma. A análise quantitativa de aminoácidos no plasma mostrou alterações inespecíficas.

O exame anátomo-patológico evidenciou broncopneumonia, atelectasia pulmonar bilateral, congestão multivisceral, esteatose hepática focal e cistos ovarianos mucinógenos. O exame do sistema nervoso central mostrou edema cerebral, cerebelar e de tronco cerebral, com degeneração neuronal ao nível do tálamo e células de Purkinje, sem outras anormalidades.

Conclusão:

A partir da evolução do irmão, descrita no caso seguinte, foi levantada a hipótese de maus tratos, com as alterações neurológicas sendo secundárias à intoxicação causada pela administração de fenobarbital e possivelmente outras drogas pela mãe da paciente.

CASO No.2 - P.M.M., DN: 17/11/81, masculino, misto, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigar EIM por coma e crises convulsivas, aos 6 anos de idade. Paciente é o segundo filho de um casamento não consanguíneo, a irmã faleceu aos 8 anos com alterações neurológicas cuja etiologia não ficou esclarecida (Caso no. 1, descrito acima), e uma meio irmã falecida também sem diagnóstico definitivo, com suspeita de ataxia-telangectasia. Não há dados referentes a gestação. O desenvolvimento neuropsicomotor e o crescimento foram normais. Paciente sem anormalidades anteriores, internou em 31/01/88, no HCPA, aos 6 anos, com história de diarreia há 15 dias, febre há 3 dias e crise convulsiva generalizada com perda de consciência no dia da internação. Ao exame físico, apresentava coma profundo, sem resposta a estímulos, arreflexia, pupilas mióticas não reagentes à luz, sem outras anormalidades. A cintilografia cerebral, realizada em 1/2/88, foi normal. O eletroencefalograma, em 3/2/88, apresentava ritmos lentos nas regiões temporais; foi repetido em 9/2/88, sendo considerado normal para idade. Recebeu alta em 1/3/88, usando carbamazepina. Reinternou em 4/3/88, comatoso, com história de crises convulsivas. Foi repetido o eletroencefalograma em 10/3/88, que mostrou alterações paroxísticas generalizadas de leve intensidade com traçado de base bem organizado. Em 18/3/88 realizou tomografia computadorizada de crânio, que foi normal. Recebeu alta em boas condições em 18/3/88. Internou novamente em 9/4/88, com história de crises convulsivas, comatoso, apresentando episódios de apnéia acompanhados de cianose e hipertonia. Apresentava também broncopneumonia com padrão compatível com aspiração. Evolui bem, com recuperação do estado de consciência sem anormalidades. A partir do relato da criança à psicóloga que estava acompanhando o caso de ter sido obrigado pela mãe a ingerir comprimidos no dia

anterior a internação (os mesmos que eram fornecidos às irmãs), da ausência de crises convulsivas durante as internações e das contradições encontradas nas informações dadas pela mãe aos diferentes membros da equipe, foi levantada a hipótese de maus tratos, com a responsabilização da mãe na indução das alterações neurológicas apresentadas pelo paciente, através da administração inadequada de medicamentos. O caso foi acompanhado pelo serviço de Psicologia, Psiquiatria e Serviço Social do HCPA, sendo sugerido o afastamento do paciente da mãe. Em junho de 88, o Juizado de Menores determinou a sua transferência para a FEBEM. Desde então o paciente não recebe medicação e não há relato de outros episódios de coma ou crises convulsivas.

A investigação metabólica realizada teve os seguintes resultados: reação de Benedict positiva (glicose negativa), demais testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no plasma, normal, e na urina havia a presença de uma mancha não característica (sugestiva de medicamento) na primeira amostra, sendo normal na segunda amostra. As dosagens de lactato e piruvato foram normais, e a amônia estava levemente elevada (1,21 e 1,8 mcg/dL). A cromatografia de glicídios mostrou traços de frutose na primeira amostra e traços de glicose na segunda amostra.

Conclusão:

Coma medicamentoso (barbitúrico) induzido pela mãe.

CASO No.3 - C.P.C., DN: 28/02/88, feminina, branca, procedente de São Leopoldo. Encaminhada para investigar EIM por hipoglicemia, aos 3 meses de vida. Paciente é a quarta filha de um casal não consanguíneo, sendo que um irmão faleceu com 1 ano e 3 meses de vida por meningite tuberculosa e uma irmã faleceu com 24 horas de vida por cardiopatia congênita. A gestação foi complicada por hipertensão arterial e edema no último mês; nega história de diabetes. Parto vaginal, a termo, PN 4.800 g, comprimento: 53,5 cm, perímetro cefálico (PC): 35,5 cm, APGAR 9/9. Permaneceu no berçário até o sexto dia de vida por hipoglicemia e crises convulsivas. Reinternou com 9 dias de vida na UTI Neonatal do Hospital São Lucas (HSL) apresentando crises de cianose; apresentou também hipoglicemia na internação, que não se repetiu, sendo considerada como secundária à infecção. Em 2/4/88, foi novamente internada na UTI Pediátrica do Hospital Centenário de São Leopoldo por crises convulsivas e hipoglicemia de difícil controle, sendo transferida em 7/4/88 à UTI Pediátrica do HSL para manejo e investigação. Ao exame físico apresentava facies atípica, prega epicântica, hipotonia, hipoatividade, sucção débil, fígado 2 cm abaixo do rebordo costal direito, baço não palpável, sem outras alterações. Durante a internação apresentou diversos episódios de hipoglicemia, recebendo infusão de glicose endovenosa (Taxa de infusão de glicose de 10 mg/kg/min) e alimentação por sonda nasogátrica; os episódios ocorriam principalmente nos períodos de jejum e mesmo na ausência de um fator desencadeante, sendo alguns acompanhados de crises convulsivas e outros assintomáticos. Apresentava também episódios

de crises convulsivas focais com glicemia normal (controle por fita). A investigação neurológica incluiu eletroencefalograma que mostrou inicialmente um padrão imaturo para a idade e após alguns dias evidenciou foco temporal; a cintilografia cerebral em 27/7/88 foi normal; os exames de líquor também foram normais. Na avaliação endocrinológica foi sugerida a hipótese de hiperinsulinismo, sendo solicitada ecografia abdominal, normal, e dosagens de insulina, cortisol e hormônio de crescimento em jejum ou na vigência de hipoglicemia; as amostras coletadas foram normais, embora não se disponha da correlação exata com as glicemias; o teste teve que ser interrompido pela ocorrência de crises convulsivas. Em 17/5/88, realizou teste do Glucagon com os resultados apresentados na tabela 1. O teste de tolerância à glicose, incluindo dosagens de lactato e insulina é apresentado na tabela 3. Em 27/8/88 foi realizada biópsia de fígado, cirúrgica, sendo coletados fragmentos para anátomo patológico, que não mostrou alterações diagnósticas (havia a presença de material PAS positivo, não resistente a diastase, porém não foram realizados estudos histoquímicos), e fragmento para dosagens enzimáticas, também normais. Paciente mantinha durante toda a internação dificuldade de alimentação por não sugar e pela presença de vômitos freqüentes; realizou estudo cintilográfico de trato digestivo superior, que confirmou a presença de refluxo gastro-esofágico. Em 15/8/88, foi realizada gastrostomia e funduplicadura de Nissen, para permitir administração de dieta hipercalórica com intervalos curtos. Em 31/8/88 apresentou quadro de obstrução intestinal, tendo sido realizada laparotomia exploratória, onde foi constatada a presença de obstrução jejunal secundária a bridas. Apresentou boa evolução pós-operatória. Recebeu alta em 12/9/88, sem diagnóstico etiológico definido, com evidência de comprometimento neurológico, recebendo anticonvulsivante, com controle de glicemias por fita, e dieta hipercalórica com intervalos curtos.

A investigação metabólica mostrou os seguintes resultados: testes de triagem na urina negativos, cromatografia de aminoácidos em sangue e urina, normais; dosagem de lactato e piruvato normais; dosagem de amônia no plasma moderadamente elevada. Foram realizados ainda dosagem da atividade da frutose-1,6-difosfatase em leucócitos e dosagem da atividade da glicose-6-fosfatase no fígado, que foram normais.

Paciente reinternou diversas vezes no Hospital São Lucas por crises convulsivas, por hipoglicemia e por quadro infeccioso a esclarecer (infecção urinária). Durante as internações mantinha episódios de hipoglicemia (abaixo de 30 mg/dl); em maio de 1989 foram repetidas dosagens de insulina sendo uma de 7 mU/mL (glicemia simultânea 15 mg/dL) e outra de 14,5 mU/mL (na presença de hipoglicemia por glicofita). Realizou tomografia de crânio em dezembro de 1988 (10 meses de vida) que mostrou atrofia cerebral difusa e dilatação do sistema liquorico; repetida em dezembro de 1989 mostrava o mesmo padrão, sem progressão. Apresentou também diversos episódios de broncopneumonia sendo internada em São Leopoldo para tratamento. Internou também na Santa Casa para controle das crises convulsivas.

Em janeiro de 1992 foi revisada no ambulatório de

Genética do HCPA. com 3 anos e 10 meses apresentava retardo neuropsicomotor severo, audição e visão preservadas; várias internações em diversos hospitais por crises convulsivas, broncopneumonia e outras intercorrências. Ao exame físico, apresentava peso acima do percentil 95, estatura no percentil 10 e perímetro cefálico na média para idade; movimentos oculares erráticos, assimetria de fendas palpebrais, estrabismo divergente à direita, epicanto, gengivas hiperplásicas, abdomen globoso de difícil palpação, cicatriz transversa em região supraumbilical, sonda de gastrostomia, fígado 2 cm abaixo do rebordo costal direito, discreta hipertonia de membros superiores, hipotonia de tronco, reflexos presentes.

Conclusão:

Encefalopatia crônica não progressiva, secundária à hipoglicemia.

Hiperinsulinismo ?

Embora não tenha sido claramente documentado, diversos aspectos sugerem a presença de hiperinsulinismo, como: os níveis de glicemia muito baixos mesmo na ausência de um fator desencadeante, a aceleração de crescimento de início pré-natal, o ganho ponderal excessivo apesar de todas intercorrências clínicas. Para alguns autores, a detecção de qualquer nível de insulina na presença de hipoglicemia é diagnóstica para hiperinsulinismo.

TABELA 1 - TESTE DO GLUCAGON (0,03 mg/kg endovenoso)
Data: 16/05/88

	0'	30'	60'	90'
GLICOSE (mg/dL)	36	82	45	38
LACTATO (mg/dL)	14,8	6,7	6,1	6,4

TABELA 2 - DOSAGENS HORMONAIAS
Data: 01/07/88

	INSULINA (microU/mL)	HGH (ng/mL)	CORTISOL (microU/mL)
1	<5,0	2,0	9,2
2	<5,0		
3	<5,0		
4	<5,0		
5	<5,0		
6	24,0	5,7	21,5

Valores normais: HGH (Hormônio de crescimento): até 10 ng/mL
Cortisol: 5 - 25 microU/mL

TABELA 3 - TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE
(Jejum de 2 horas, recebeu 1,75 g/kg de glicose VO)

	GLICOSE (mg/dL)	LACTATO (mg/dL)	INSULINA (microU/mL)	INSUL/GLIC
0'	84	16,9	48	0,57
15'	93	10,7	42	0,45
60'	56	14,7	34	0,61

CASO No.4 - F.P.S., DN: 13/4/88, masculino, branca, procedente de Cruz Alta/RS. Encaminhado para investigação, aos 2 meses de vida, por sepsis e história familiar sugestiva de EIM. Paciente é filho de pais consanguíneo em 4o. grau. A gestação foi gemelar, sendo que o primeiro gêmeo evolui ao óbito na primeira semana de vida com quadro de gastroenterite aguda e sepsis. Com 9 dias de vida, o paciente iniciou com quadro clínico de sepsis, tendo recebido diversos esquema antibióticos sem melhora clínica. Com 60 dias de vida, internou na UTI Neonatal do Hospital Moinhos de Vento, para investigar alterações neurológicas e apresentando quadro clínico e laboratorial de sepsis. Ao exame físico, apresentava fontanela ampla, tensa e abaulada, paresia facial esquerda, hepatoesplenomegalia, sem outras anormalidades. A tomografia computadorizada de crânio foi normal, bem como o exame do líquor. A investigação para infecção congênita teve os seguintes resultados: Toxoplasmose, IgG 1/64 e IgM não reagente; Rubéola, não reagente; Herpes, reagente 1/40; Lues, não reagente; Citomegalovirus, reagente 1/20. A análise de células do sedimento urinário revelou a presença de células escamosas com inclusões compatíveis com citomegalovirus. Recebeu alta em 16/04/88, em condições regulares.

A investigação metabólica teve os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal e na urina, presença de banda inespecífica sugestiva de medicamento. A dosagem de lactato e piruvato estava dentro do normal, e a dosagem de amônia foi ligeiramente elevada (2,6 mcg/mL).

Conclusão:

Doença de Inclusão Citomegálica Congênita.

CASO No.5 - F.C.O., DN: 02/07/86, feminina, branca, procedente de Canoas/RS. Encaminhada para investigação por crises convulsivas, com 1 ano e 8 meses. Paciente é a quinta filha de um casal não consanguíneo, sendo os quatro irmãos hígidos. Gestação sem intercorrências, parto vaginal a termo, PN = 3.700g, chorou logo, APGAR ?, recebeu alta com a mãe. Evolui sem intercorrências significativas até os 8 meses de vida, quando começou a apresentar crises convulsivas generalizadas, inicialmente controladas com fenobarbital. Conforme descrição da mãe, as crises iniciavam com movimentos mastigatórios, seguidos de cianose perioral e movimentos tônico-clônicos de membros; os episódios não estavam relacionados a nenhum fator desencadeante. Permaneceu sem crises durante 6 meses, quando recomeçou a apresentar crises convulsivas freqüentes, tendo internado em torno de 12 vezes por este motivo em Canoas. Em fevereiro de 1988, apresentou exantema, tosse e edema palpebral, sendo diagnosticado sarampo. Paciente internou na UTI Pediátrica do HCPA em 7/3/88, procedente de Canoas, onde estava hospitalizada desde 27/2/88 por crises convulsivas e broncopneumonia, sem melhora clínica. Ao exame físico, apresentava peso abaixo do percentil 5, comprimento entre os percentis 25 e 50, perímetro cefálico dentro dos limites normais (45 cm), coma leve, com

resposta a estímulos, pupilas midriáticas e fotorreagentes, cutâneo-plantar em extensão à esquerda, sem outras anormalidades. Permaneceu em estado de mal convulsivo durante 3 dias, tendo utilizado clonazepan, difenilhidantoína, fenobarbital e Thiopental para controle das crises. Necessitou ventilação mecânica por vários dias; apresentou como complicações parada cardio-respiratória por obstrução da cânula e septicemia, sem resposta a antibioticoterapia, sendo diagnosticada infecção sistêmica por fungo, confirmada em sangue e urina, tratada com anfotericina. Após o controle das crises convulsivas, manteve posição de opistótono, hipertonia de membros, hiperreflexia generalizada, tremores, sem reação a estímulos, olhos abertos sem fixar o olhar e sem fuga à ameaça visual, sinal de Babinski bilateral; o exame de fundo de olho mostrou papilas pálidas, sem outras alterações. Durante a internação, mantinha picos febris, hemograma sugestivo de infecção; realizou ecocardiografia que foi sugestiva de endocardite bacteriana (vegetação na parede ventricular); após 20 dias de tratamento com vancomicina e cefalotina, mantinha a mesma imagem sendo considerado um resultado falso-positivo. Os eletroencefalogramas realizados mostraram piora progressiva do traçado, sendo compatíveis com comprometimento tipo lesional cerebral difuso grave. A eletromiografia mostrou sinais neurofisiológicos de lesão com atividade denervatória periférica com comprometimento miélinico e/ou axonal, compatível com polineuropatia. O exame de líquor, incluindo proteinograma, foi normal. A tomografia computadorizada de crânio em 26/4/88 mostrou atrofia grave de substância cinzenta com aumento acentuado de ventrículos e espaço sub-aracnoideo, e calcificações de núcleos da base. A pesquisa de linfócitos vacuolados em esfregaço de sangue periférico foi negativa. Paciente recebeu alta a pedido da família em 12/5/88, sem concluir a investigação.

A investigação metabólica obteve os seguintes resultados: reação de Benedict positiva (glicose negativo), cianeto-nitroprussiato duvidoso, demais testes de triagem na urina foram negativos; a repetição dos exames em uma segunda amostra não mostrou alterações. A cromatografia de aminoácidos em sangue e urina foi normal. A dosagem de amônia estava moderadamente elevada (3,0 mcg/mL), a dosagem de lactato não pode ser realizada por problema técnico, e a dosagem de piruvato foi normal. A cromatografia de glicídios foi normal. Realizou ainda cromatografia de oligossacarídeos (normal), dosagem de beta-glicuronidase no líquor (normal) e no plasma (normal), dosagem de hexoaminidases no plasma (discreta elevação). A dosagem de galactocerebrosidase em leucócitos (Doença de Krabbe) mostrou atividade baixa, embora acima dos níveis de afetados.

Conclusão:

Quadro neurológico degenerativo sem etiologia definida. Doença de Krabbe? Embora o quadro clínico fosse sugestivo, a dosagem enzimática em fibroblastos (galactocerebrosidase) estava abaixo do normal, mas acima dos níveis encontrados em afetados.

Os achados tomográficos podem ser sugestivos de infecção, congênita ou adquirida, porém paciente não realizou

pesquisa de infecção do grupo STORCH nem pesquisa de anticorpos anti-HIV.

CASO No.6 - L.F., DN: 13/04/88, masculino, branco, procedente de Caxias do Sul. Encaminhado para investigar EIM por crises convulsivas desde o período neonatal. Conforme nota de encaminhamento, paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo, sendo que tres gestações anteriores evoluíram para abortamento espontâneo entre o terceiro e quarto mes. A gestação evoluiu sem intercorrências, parto cesáreo, APGAR 9. Paciente iniciou com vômitos e crises convulsivas aos tres dias de vida, evoluindo para estado de mal convulsivo e coma; apresentava também hepatoesplenomegalia, que regrediu nos primeiros 15 dias de vida; nesta ocasião apresentou acidose metabólica, que reverteu espontaneamente. A investigação complementar, incluindo STORCH, foi normal. Recebeu alta aos 36 dias de vida, permanecendo bem até os 7 meses de vida, quando passou apresentar crises de espasmo em flexão e eletroencefalograma compatível com hipsarritmia. Faz uso de fenobarbital, ácido valpróico e carbamazepina.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, aumento de tirosina. A cromatografia de aminoácidos na urina foi repetida e em uma segunda amostra e mostrou aminoacidúria generalizada; em uma terceira, aumento de fenilalanina e em uma quarta amostra foi normal. A dosagem de lactato no sangue foi normal, e adosagem de amônia no plasma estava levemente elevada (1,2 mcg/mL). A cromatografia de glicídios foi normal. A dosagem da atividade de hexoaminidases e beta-glicuronidase no plasma foi normal. A dosagem de Arilsulfatase A em leucócitos estava levemente baixa em uma amostra (19/12/88) e normal na repetição. A dosagem de alfa-fucosidase em leucócitos foi normal.

Conclusão:

Crises convulsivas de início precoce sem etiologia definida.

Embora a história clínica seja sugestiva de um EIM, as alterações encontradas na cromatografia de aminoácidos foram incharacterísticas, não sendo sugestivas de nenhum EIM específico. Para que pudesse ser afastada definitivamente a hipótese de um erro metabólico, seria necessária a avaliação clínica dirigida e exames específicos, se indicado.

CASO No. 7 - R.S.W., DN: 02/02/1988, masculino, branco, procedente de Canoas-RS. Encaminhado para investigação por acidose metabólica, aos 3 meses de vida. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. A gestação foi complicada por trabalho de parto prematuro, parto vaginal, prematuro (IG = 33 semanas), peso ao nascer = 1560g, APGAR 3/6. Permaneceu no berçário do Hospital Presidente Vargas (HPV), sem intercorrências

significativas, até atingir o peso de 2.250g. Recebeu alta com 31 dias, em boas condições. Reinternou com 2 meses e 20 dias de vida no mesmo hospital, apresentando quadro de diarreia, vômitos e desidratação. Os exames laboratoriais mostraram acidose metabólica persistente e de difícil controle, mesmo após melhora das condições clínicas. Apresentou boa evolução, recebendo alta em boas condições após 4 semanas, continuando a investigação a nível ambulatorial.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal e na urina, um discreto aumento de leucina, isoleucina e valina, que se manteve em uma segunda amostra; a terceira amostra foi normal. A dosagem de lactato no sangue foi elevada (36,4 mg/dL), confirmada em uma segunda amostra (53,6 mg/dL); a dosagem de piruvato estava discretamente elevada (0,89 mg/dL), bem como a dosagem de amônia (1,36 mcg/mL). A pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi normal.

R.S.W. está em acompanhamento no ambulatório de Genética do HCPA. Mantém-se com crescimento adequado e desenvolvimento neuropsicomotor dentro dos limites normais, recebendo bicarbonato por via oral.

Conclusão:

A conclusão do caso, até momento, é de uma acidemia láctica primária, ainda sem etiologia definida.

CASO No. 8 - J.C.M., DN: 01/03/88, masculino, branco, procedente de Caxias do Sul. Encaminhado para investigação por crises convulsivas, aos 2 meses de vida. Paciente é o segundo filho de pais não consanguíneo, irmã hígida. A gestação evoluiu sem intercorrências, parto vaginal, com circular de cordão apertada e líquido amniótico meconial, chorou logo ao nascer, PN: 3.610g, APGAR ?. Evoluiu sem intercorrências até os dois meses de vida, quando já fixava o olhar e sorria socialmente. Em 6/5/88, iniciou com crises convulsivas, inicialmente controladas com fenobarbital, evoluindo para estado de mal convulsivo dois dias após. Em 9/5/88, foi transferido para a UTI Pediátrica do HCPA; na admissão apresentava-se pálido, comatoso, respondendo, sem localizar, a estímulos dolorosos, hipotonia generalizada, reflexo cutâneo-plantar em extensão, pupilas isocóricas e fotorreagentes. Apesar das medidas terapêuticas iniciadas, o paciente persistiu com crises convulsivas generalizadas durante 4 dias. Os exames laboratoriais incluído cálcio sérico, não mostraram anormalidades significativas. A ecografia cerebral foi normal em 12/5/88, e repetida em 9/6/88, mostrava diminuição do volume encefálico, ventrículos normais. O eletroencefalograma mostrou um padrão surto-supressão, e crises de início focal nas regiões centro-parietais de ambos os hemisférios; os eletroencefalogramas sequenciais mostraram o mesmo traçado porém com melhora progressiva. A pesquisa de STORCH foi negativa. Paciente recebeu difenilhidantoína, ACTH, clonazepan, posteriormente descontinuados, sendo mantida com fenobarbital e ácido valpróico,

com controle das crises. A tomografia de crânio, em 11/6/88, evidenciou diminuição grosseira da substância cinzenta cortical, com calcificações nas circunvoluções occipitais e diminuição de densidade nas regiões cerebrais adjacentes.

A investigação metabólica teve os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de citrulina em uma primeira amostra e normal na segunda amostra. A dosagem de lactato, piruvato e amônia no sangue foram normais. A dosagem de ácido orótico na urina foi normal. Realizou ainda dosagem de ceruloplasmina no plasma, normal; dosagem de beta-glicuronidase no liquor, normal e dosagem de arilsulfatase A em leucócitos, normal.

Aos 3 anos e 6 meses, foi revisado no ambulatório de Genética do HCPA. Paciente estava em programa de fisioterapia e estimulação precoce. Firmou a cabeça com 1 ano, sentou sem apoio, engatinhou e caminhou com apoio em torno dos 3 anos. Ao exame, apresentava microcefalia (PC 43 cm), movimentos oculares erráticos, atrofia ótica, sem outras anormalidades. Foi solicitada Tomografia de Crânio que mostrou proeminência dos sulcos corticais, cisternas subaracnoeias e de ventrículos laterais e terceiro ventrículo; calcificações da dura mater (foice cerebral), e calcificações simétricas em ambos os hemisférios cerebrais, núcleos da base e córtex; a conclusão do radiologista é que os achados podem estar relacionados a esclerose tuberosa bem como a outras patologias especialmente de natureza inflamatória.

Conclusão:

Crises convulsivas sem diagnóstico etiológico definido.
Esclerose tuberosa?

CASO No. 9 - F.F.T., DN= 18/05/88, masculino, branco, procedente de Viamão. Paciente é o quinto filho de um casal consanguíneo em primeiro grau, sendo que dois irmãos do sexo masculino evoluíram ao óbito no período neonatal. Internou na UTI Neonatal do Hospital da Criança Conceição, com 48 horas de vida, apresentando dificuldade respiratória, acompanhada de vômitos incoercíveis e acidose metabólica. Com 12 dias de vida, paciente iniciou com crises convulsivas, evoluindo para parada respiratória e coma, sendo colocado em ventilação mecânica. No dia seguinte coletou exames para pesquisa de EIM. Evoluiu ao óbito com 14 dias de vida.

A investigação metabólica realizada mostraram uma elevação acentuada dos níveis de amônia no plasma (12,1 mcg/mL). A cromatografia de aminoácidos mostrou aumento de glicina e prolina no sangue e urina. A dosagem de ácido orótico na urina foi ligeiramente elevada (21,48 mcg/mg de creatinina, normal até 20). A pesquisa de ácidos orgânicos na urina evidenciou a presença de níveis elevados de ácido propiônico.

Conclusão:

Acidúria propiônica.

CASO No. 10 - A.C.H.S., DN: 11/04/88, feminina, branca, procedente de Sapucaia do Sul. Encaminhada para investigação de EIM por apresentar hipoglicemia de difícil controle no período neonatal. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo. A gestação evoluiu ao termo sem intercorrências; o parto foi vaginal ("traumático"), PN: 3.000, APGAR 5/7, necessitando reanimação na sala de parto. No primeiro dia de vida, apresentava hipotonia e distensão abdominal, e após algumas horas começou a apresentar crises convulsivas, sendo transferida do interior para a UTI Neonatal do HSL. Ao exame físico apresentava hipotonia, hipoatividade, sucção débil, reflexos próprios do recém-nascido diminuídos, sem visceromegalias, sem outras anormalidades. Apresentou diversos episódios de crise convulsiva acompanhados de apnéia, na presença de hipoglicemia (glicofita 0 mg/dL); necessitou infusão contínua de glicose a 25% (Taxa de infusão de glicose: 15 mg/kg/min), associado à hidrocortisona, mantendo glicemias baixas. Apresentou quadro clínico de sepsis, recebendo dois esquemas antibióticos, com boa resposta. A avaliação neurológica foi compatível com sofrimento cerebral secundário à hipóxia e hipoglicemia. O estudo poligráfico mostrou padrão de imaturidade cerebral. O eletroencefalograma em 6/7/88 mostrou sofrimento cerebral difuso. A investigação para infecção congênita foi normal. A investigação endocrinológica incluiu dosagens seriadas de insulina, glicemia, cortisol e hormônio de crescimento, inicialmente normais. Realizou teste com glugacon, apresentado na tabela 4. A repetição das dosagens hormonais foi compatível com hiperinsulinismo, conforme os resultados expostos na tabela 5. Em 15/07/88, foi submetida à pancreatectomia parcial (resseção de 90% da área pancreática); o exame anátomo-patológico mostrou a presença de nesidioblastose. Evoluiu regularmente no pós-operatório, recebendo alta em 9/8/88, usando diazoxide por via oral, mantendo controles de glicemia dentro do normal.

A investigação metabólica teve os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de aminoacidúria generalizada. A dosagem de lactato foi normal e a de piruvato discretamente elevada (1,15 mg/dL). A dosagem de amônia foi normal. Realizou ainda dosagem da atividade da frutose-1,6-difosfatase em leucócitos que foi normal.

Paciente estava em acompanhamento no ambulatório de seguimento de recém-nascidos do HSL; última revisão em 26/01/89, com 9 meses e 20 dias de vida, apresentava retardo neuropsicomotor, contato adequado com omeio, firmando a cabeça, perímetro cefálico na média, peso no percentil 75 e comprimento no percentil 75, fazendo uso de fenobarbital e mantendo controles da glicemia por glicofita normais

Conclusão:

Hiperinsulinismo secundário à nesidioblastose.
Encefalopatia crônica secundária à hipoglicemia.

TABELA 4 - TESTE DO GLUCAGON (0,03 mg/kg intramuscular)
Data: 24/5/88

Tempo	Glicose (mg/dL)	Lactato (mg/dL)
0	28	23,3
30	73	-
60	-	9,0
90	34	11,0

TABELA 5 - DOSAGENS HORMONAIS
Data: 12/5/88

Amostra	Insulina (mcU/L)	Cortisol (mcg/dL)	GH (ng/mL)
1	< 5,0	8,8	23,0
2	< 5,0	2,9	21

TABELA 6 - DOSAGENS DE INSULINA
Data: / /88

Amostra	Hora	Glicemia (mg/dl)	Dextrostix (mg/dl)	TIG (mg/kg/min)	Insulina (mcU/l)
1	9:45	32	45-90	7,8	27
2	10:30	28	25	7,2	14
3	11:00	32	25	5,8	24
4	11:30	19	25	-	27
5	12:45	42	45	3,4	17,5
6	13:20	23	25	2,8	28
7	14:00	67	25	1,9	10
8	14:40	37	25-45	1,4	21
9	17:40	41	90	0,9	24

CASO No.11 - O.L., DN: 08/04/88, masculino, branco, procedente de Guaíba/RS. Encaminhado para investigação de EIM por hipoglicemia e choque hipovolêmico. Paciente com 1 mes de vida internou no Hospital da Criança Santo Antônio, com quadro de infecção respiratória, apresentando extensas consolidações. Durante a internação apresentou hipoglicemia (33 mg/dL), necessitando uma taxa de infusão de glicose de 8 mg/kg/min para manter glicemia normal. Recebeu antibioticoterapia com boa evolução, havendo reversão da alteração metabólica.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em plasma e urina, normais; dosagem de lactato e amônia, discretamente elevadas; dosagem de piruvato, normal.

Conclusão:

Hipoglicemia secundária à processo infeccioso.

O quadro clínico, exames complementares e a evolução não sugerem EIM.

CASO No. 12 - S.C.M.; DN: 28/11/87, feminina, preta, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigação de EIM por acidose metabólica. Paciente é a terceira filha de um casal não consanguíneo, dois irmãos normais. Internou no Hospital Presidente Vargas, aos 7 meses de vida, com quadro de broncopneumonia; durante a internação apresentou acidose metabólica persistente. Tinha duas internações prévias no mesmo hospital por gastroenterite aguda, acompanhada de acidose metabólica (Reserva alcalina entre 5,1 e 11 mEq/L).

A investigação metabólica obteve os seguintes resultados: cromatografia de aminoácidos em sangue e urina, normais. A cromatografia de aminoácidos em uma segunda amostra evidenciou aminoacidúria generalizada. As dosagens de lactato, piruvato e amônia foram normais.

Conclusão:

Broncopneumonia.

Gastroenterite aguda.

CASO No. 13 - E.A.C., DN: 18/09/87, masculino, branco, procedente de São Leopoldo. Encaminhado para investigação de EIM por coma e crises convulsivas. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. A gestação evoluiu ao termo sem intercorrências e o parto foi cesáreo por desproporção céfalo-pélvica, PN = 3.380 g, comprimento 51 cm, chorou logo ao nascer, APGAR ?. Evoluiu bem, com desenvolvimento neuropsicomotor adequado, até os 9 meses de vida. Em 10/6/88 paciente iniciou com hipertermia (39°C), seguida de exantema, tendo feito uso de aspirina 100 mg fixo a cada 6 horas. Após 4 dias, começou a apresentar crises convulsivas, diversos episódios, sendo hospitalizado em São Leopoldo. No dia seguinte as crises convulsivas foram acompanhadas de apnéia e não recuperação da consciência. Em 16/6/88 foi transferido para o HCPA; ao exame físico apresentava-se comatoso, pupilas midriáticas não reagentes à luz, ausência de movimentos respiratórios espontâneos, entubado e ventilado com ambu, exantema morbiliforme generalizado, boa perfusão periférica, apresentando diversos episódios de crises convulsivas generalizadas. Houve piora progressiva do estado neurológico, com aprofundamento do coma, respondendo a estímulos com movimentos de decerebração. Os exames complementares evidenciaram alteração de função hepática (TGO 194 e TGP 155 U/L), provas de coagulação alteradas (Tempo de protrombina 72 a 60 % e A-TTP 38 a 50 segundos), hiperglicemia, exceto por uma dosagem de 56 mg/dl, líquor normal. O eletroencefalograma inicialmente apresentava traçado de baixa amplitude, e em 20/6 e 21/6/88 mostrou traçado isoeletrico. A cintilografia cerebral nas mesmas datas evidenciou ausência de fluxo arterial cerebral, sendo compatível com morte cerebral. Paciente evoluiu ao óbito em 23/6/88.

A biópsia hepática realizada após o óbito mostrou tecido hepático com estrutura lobular preservada, com discreto infiltrado linfocitário nos espaços porta, esteatose micronodular moderada difusa, mais acentuada na periferia dos lóbulos; veias centrilobulares dilatadas com deposição de colágeno em suas paredes. O diagnóstico foi de esteatose micronodular e a conclusão foi de que as alterações encontradas poderiam ser atribuídas à Síndrome de Reye, exceto a intensa fibrose das veias centrilobulares "sugestivas de Budd Chiari crônico". Não foi autorizado exame anátomo-patológico.

A investigação metabólica teve os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de leucina, isoleucina ou medicamento. A dosagem de lactato foi normal e a de piruvato não pode ser realizada por problema técnico. A dosagem de amônia foi elevada (7,54 mcg/mL).

Conclusão:

Síndrome de Reye.

Possível EIM:

A fibrose das veias hepáticas centrilobulares é encontrada em deficiências parciais de enzimas do ciclo da uréia. Na deficiência da desidrogenase de ácidos graxos de cadeia longa, cujo quadro clínico é similar, a fibrose costuma ser mais proeminente na veia portal.

CASO No. 14 - RN de V.G. gêmeo II, DN: 20/5/88, masculino, branco, procedente de Viamão. Encaminhado para investigar EIM, aos 13 dias de vida, por sepsis neonatal e óbito do irmão gêmeo. Paciente é o quarto filho de um casal não consanguíneo. A gestação foi gemelar, complicada por trabalho de parto prematuro, tendo utilizado nifedipina, dexametasona e diazoxide. O parto foi cesáreo por apresentação pélvica; bolsa rota na hora, PN = 1.400 g, APGAR 6/7, IG Capurro: 33 semanas. Recém-nascido foi admitido na UTI Neonatal do HCPA logo após o nascimento; apresentou quadro de sepsis, tendo recebido diversos esquemas antibióticos, sem melhora clínica significativa. No quinto dia de vida iniciou com crises convulsivas, controladas com fenobarbital e difenilhidantoína. Os exames complementares evidenciaram anemia, plaquetopenia (até 2.000 plaquetas/mm³, no início do quadro), leucopenia acentuada (1.400 leucócitos), que se repetiu em diversas amostras; o exame de líquor mostrou aumento de proteínas (até 190 mg/dL); o exame comum de urina evidenciou glicosúria (4+), proteinúria (3+), presença de cilindros granulados (20/campo) e leucocitários (2/campo); a pesquisa de infecção do grupo STORCH foi negativa; todos os culturais foram negativos. A ecografia cerebral foi normal em 3/6/88. Em 01/07/88, paciente evoluiu ao óbito por choque séptico, e a família não autorizou o exame anátomo patológico.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina alterados: reação de Benedict, nitrosonaftol e brometo de CTMA, positivas, azul de toluidina duvidoso; a cromatografia de aminoácidos no sangue, normal e na urina, presença de aminoacidúria generalizada. A dosagem de lactato e piruvato no sangue e de amônia no plasma foram ligeiramente elevadas (respectivamente, 23,2 mg/dL, 1,24 mg/dL e 1,36 mg/dL). A cromatografia de glicídios mostrou aumento de glicose. A dosagem de mucopolissacarídeos na urina foi elevada.

O primeiro gêmeo pesou 1010 g, APGAR 3/7. Apresentou quadro de broncopneumonia e sepsis, hemograma com leucopenia, tendo recebido diversos esquemas antibióticos sem melhora clínica. Evoluiu ao óbito com 13 dias de vida. O exame anátomo patológico foi inconclusivo (congestão multivisceral).

Conclusão:

Septicemia.

O quadro clínico é sugestivo de infecção congênita. Foram excluídas as infecções mais frequentes (STORCH). Não ficou excluída a possibilidade de imunodeficiência congênita, primária ou secundária (especialmente, infecção congênita pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

As alterações observadas nos exames metabólicos realizados na urina (exames de triagem para EIM, aminoacidúria generalizada, dosagem elevada de mucopolissacarídeos) são mais provavelmente secundárias a perturbação da função tubular renal, evidenciada também pelas alterações encontradas no exame comum de urina.

CASO No. 15 - RN de E.F.R., DN: 28/6/88, masculino, branco, procedente de Encruzilhada do Sul. Encaminhada para investigação de EIM por apnéia e história familiar sugestiva de EIM. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo, tres tios paternos com história de retardo mental e cegueira e tres tios também pelo lado paterno com história de cegueira, que não ficou esclarecida. A gestação foi complicada por ameaça de abortamento e por infecção urinária. Parto vaginal a termo, PN: 3.350 g, APGAR 8/9. Com 12 horas de vida, inciou com episódios de bradicardia e crise de cianose; no segundo dia de vida foi transferido para a UTI Neonatal do HSL, por suspeita de cardiopatia congênita. Durante a internação apresentou um episódio similar, que regrediu espontaneamente. A avaliação cardiológica foi normal. A avaliação neurológica foi normal. Apresentou boa evolução, sem recorrência das alterações. Recebeu alta hospitalar em 15/7/88. Na revisão, aos 44 dias de vida não apresentava anormalidades.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina negativos; a cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina foi normal. A dosagem de lactato e piruvato no sangue e de amônia no plasma estavam dentro dos limites normais.

Conclusão:

Bradicardia sinusal transitória e crises de apnéia, sem etiologia definida.

CASO No. 16 - J.S.T.L., DN: 25/6/86, masculino, branco, procedente de Itaqui/RS. Encaminhado para investigação de EIM por coma, aos 2 anos de vida. Paciente internou na UTI Pediátrica do HSL em 3/7/88, transferido de São Borja, por coma. Apresentava história de diarréia e vômitos, de início súbito em 28/6/88; dois dias após foi internado no interior por desidratação; no dia seguinte ouve piora clínica, iniciando com crises convulsivas generalizadas, seguida de coma. Durante a internação no HSL foi constatada hemiparesia esquerda, transitória. Os exames laboratoriais mostraram anemia, leucopenia e plaquetopenia, provas de função hepática transitoriamente alteradas, provas de coagulação alteradas em uma ocasião, líquor normal, sem outras anormalidades. A pesquisa de infecção do grupo STORCH foi negativa. A tomografia de crânio mostrou inicialmente discreto aumento de ventrículos, sendo normal na repetição; o eletroencefalograma evidenciou a presença de ondas lentas. Recebeu antibioterapia durante 10 dias (ampicilina e gentamicina). Apresentou boa evolução clínica, recebendo alta em 15/7/88, sem sinais focais e com discreta ataxia de tronco.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal e na urina, presença de banda inespecifica, sugestiva de medicamento. A dosagem de lactato e piruvato no sangue foi normal, e a dosagem de amônia no plasma

foi ligeiramente elevada (1,06 mcg/mL). A dosagem de ácido orótico na urina foi normal.

Conclusão:

Síndrome de Reye.

A discreta alteração da amônia plasmática, abaixo do esperado para o quadro, pode ser explicada pela coleta no momento de melhora do quadro.

CASO No. 17 - G.O.Z., DN: 13/3/88, masculino, branco, procedente de Santa Catarina. Encaminhado para investigar EIM por hepatoesplenomegalia, icterícia e crises convulsivas desde o período neonatal, aos 4 meses de vida. Paciente internou na UTI Neonatal do HSL, em 5/7/88, com história de sepsis no período neonatal, relato de crises convulsivas, para investigação de icterícia, ascite. Ao exame físico, no momento da internação, apresentava movimentos oculares anormais, fígado e baço 2 cm abaixo do rebordo costal, presença de ascite volumosa. Os exames complementares iniciais mostraram acidose metabólica severa, que não se repetiu durante a internação; o hemograma mostrou anemia severa (Hematócrito 18%), leucocitose (35.000 leucócitos/mm³) com aumento de formas jovens, plaquetopenia (20.000 plaquetas/mm³), hipoalbuminemia (2 g/dL). A análise do líquido de ascite foi sugestiva de infecção. A endoscopia digestiva, indicada por sangramento digestivo, mostrou a presença de esofagite e úlcera de bulbo duodenal. A investigação de infecção congênita do grupo STORCH, incluindo a pesquisa de HIVIII, foi negativa. A ecografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia; a cintilografia hepática sugeria cirrose. Paciente recebeu antibióticoterapia (cefotaxime e vancomicina); apresentou como complicações, insuficiência respiratória, necessitando ventilação mecânica, e quadro de coagulação intravascular disseminada. Evoluiu ao óbito em 17/7/88. Não foi realizado exame anátomo-patológico.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina: Reação de nitrosonaftol, positiva, demais, negativos; a cromatografia de aminoácidos no sangue, mostrou a presença de alanina e fenilalanina, e na urina, presença de aminoacidúria generalizada. A dosagem de lactato e piruvato no sangue foram normais, e a de amônia no plasma foi ligeiramente elevada (2,42 mcg/mL). A dosagem de fenilalanina e tirosina no sangue foram discretamente elevadas (3,7 mg/dL e 6,9 mg/dL, respectivamente). A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou níveis elevados de ácido láctico, cítrico, adípico, glutárico, subérico e de ácido para-hidroxi-fenilacético e para-hidroxi-fenilático (estes dois últimos sugestivos de doença hepática).

Conclusão:

Septicemia.

Insuficiência hepática e ascite.

Embora o quadro clínico fosse sugestivo de infecção congênita, a investigação neste sentido foi negativa. As

alterações metabólicas encontradas, especialmente na pesquisa de ácidos orgânicos são sugestivas de um defeito na beta-oxidação mitocondrial, embora possam ser secundárias à doença hepática de outra etiologia. Paciente evoluiu ao óbito antes que se pudesse recoletar as amostras necessárias para confirmar o diagnóstico de um EIM.

CASO No. 18 - RN de L.B.S., masculino, preto, procedente de Canoas/RS. Encaminhado para investigação de EIM por crises convulsivas no período neonatal. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. A gestação foi complicada por ruptura de membranas 30 horas antes do parto. Parto vaginal, PN 3.280 g, APGAR 5/9, IG Capurro 40 semanas e 4 dias. Com uma hora de vida foi admitido na UTI Neonatal do HCPA, por hipoatividade e sofrimento respiratório leve. Com 15 horas de vida iniciou com crises convulsivas de difícil controle. Necessitou ventilação mecânica por dois dias por apnéia. Permaneceu em coma, respondendo a estímulos dolorosos, por 10 dias. Os exames laboratoriais mostraram hemograma com aumento de formas leucocitárias jovens, no primeiro e no 11o. dia de vida, quando foi iniciado novo esquema antibiótico; gasometrias com acidose respiratória, líquor com presença de eritrócitos. A ecografia cerebral foi normal em 8/7 e 15/7; em 21/7 mostrou edema cerebral. O eletroencefalograma, em 15/7, mostrou padrão surto-supressão, compatível com sofrimento cerebral difuso de severa intensidade; em 27/7 houve melhora do quadro eletroencefalográfico. A investigação de infecção congênita do grupo STORCH foi negativa. Recebeu alta aos 22 dias de vida, recebendo anticonvulsivantes, em boas condições.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina: Reação de cianeto/nitroprussiato, duvidosa, demais, negativos; a cromatografia de aminoácidos no sangue, normal e na urina, presença de glicina. A dosagem de lactato e piruvato no sangue foram normais, e a de amônia no plasma foi ligeiramente elevada (2,42 mcg/mL).

No acompanhamento ambulatorial pediátrico e neurológico, paciente apresenta retardo neuropsicomotor severo, com quadro de paralisia cerebral pirâmido-atáxica. O eletroencefalograma mantém as alterações já descritas. Faz uso de ácido valpróico, fenobarbital e nitrazepan.

Conclusão:

Infecção neonatal, secundária a ruptura prematura de membranas.

Asfixia perinatal.

Crises convulsivas no período neonatal sem etiologia claramente definida, possivelmente secundárias à asfixia.

A presença de glicina na cromatografia de aminoácidos na urina pode ser explicada pelo uso de ácido valpróico.

CASO No. 19 - J.R.S., DN: 01/05/88, feminina, branca. Encaminhada para investigação de EIM por hepatoesplenomegalia e catarata, aos 2 meses de vida. Paciente é segunda filha de um casamento não consangüíneo; primeira gestação evoluiu para morte fetal aos 8 meses, sem causa definida; a mãe tem um filho de outro casamento, normal. Não houve intercorrências na gestação; o parto foi vaginal a termo, PN = 3.400g e APGAR 8/8. Apresentou icterícia desde os primeiros dias de vida, que se manteve até a internação. Paciente internou na UTI Pediátrica do Hospital Conceição com 45 dias de vida, com história de recusa alimentar, prostração, vômitos e distensão abdominal nos 4 dias que antecederam a internação. Ao exame, apresentava mal estado geral, desidratação, hepatoesplenomegalia. Iniciou com antibioticoterapia (penicilina e gentamicina) com boa evolução, mas mantendo diarreia. Realizou avaliação oftalmológica sendo constatada a presença de catarata a esclarecer. A investigação para infecção congênita foi normal. Após 20 dias da internação apresentou piora clínica, com febre, diarreia, hemograma sugestivo de infecção. Inicou novo esquema antibiótico com melhora clínica. Foi suspeitado de galactosemia e a paciente foi encaminhada para investigação metabólica.

A investigação metabólica mostrou os seguintes resultados: testes de triagem na urina, reação de Benedict positiva, demais, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e urina, normais. A cromatografia de glicídios evidenciou aumento de galactose, As dosagens de lactato e piruvato no sangue foram ligeiramente elevadas (26 e 0,83 mg/dL, respectivamente), dosagem de amônia elevada (2,57 mcg/dL). Foi realizada a dosagem de galactose-1-fosfato-uridil transferase em eritrócitos que mostrou atividade diminuída. Os pais apresentavam níveis de atividade da enzima compatíveis com os de heterozigotos.

Os pais são de baixo nível sócio-econômico e houve dificuldade de adesão ao tratamento. Paciente não manteve adequadamente a dieta sem galactose, realizando irregularmente acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA. Reinternou no HCPA aos 4 meses de vida, desnutrida, desidratada, séptica, com extensa broncopneumonia, necessitou ventilação mecânica por 7 dias. Com 2 anos e 5 meses de vida, J.R.S. apresentava retardo neuropsicomotor severo, comportamento autista e cegueira; paciente não retornou mais ao HCPA.

Conclusão:

A conclusão é de um caso de galactosemia clássica por deficiência de galactose-1-fosfato-uridiltransferase.

CASO No. 20 - F.L.T., DN: 04/05/86, masculino, branco. Encaminhado para investigação por acidose metabólica, aos 2 anos de vida. Paciente é o segundo filho de um casal não consanguíneo, irmão hígido. Gestação sem intercorrências, parto vaginal a termo, PN= 3.350g, APGAR 9. Aos 5 meses, mãe achava que o desenvolvimento neuropsicomotor não estava adequado, comparando com o irmão. Consultou com neurologista que observou aumento do perímetro cefálico e solicitou Tomografia Computadorizada de crânio e eletroencefalograma, que foram normais. Evolui sem intercorrências até 1 ano e 11 meses quando, durante quadro de sarampo, apresentou como complicação acidose metabólica severa (pH 7,01 e HCO_3^- 4,0) e persistente, permanecendo em coma durante 2 dias. Nesta ocasião, houve suspeita de acidose tubular renal e foi enviado material para cromatografia de aminoácidos, que mostrou discreto aumento de glicina na urina. Com 2 anos e 2 meses, reinternou no Hospital Ernesto Dorneles apresentando sonolência, vômitos, taquipnéia, e acidose metabólica compensada (pH= 7,35; pCO_2 20; HCO_3^- 12,1), sem etiologia definida; nesta ocasião, foi incluído neste protocolo. Evoluiu bem, recebendo alta em boas condições.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem na urina: Reação de para-nitroanilina, duvidosa; a cromatografia de aminoácidos no sangue foi normal e na urina, presença de discreto aumento de glicina; em uma segunda amostra, havia a presença de banda sugestiva de medicamento. A dosagem de lactato e piruvato no sangue e de amônia no plasma foram normais. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou marcada elevação de 3-hidroxi-isobutirato, 3-hidroxi-2-metil-isobutirato e 2-metil-crtonil-glicina (tigliglicina), e um pequeno aumento de 3-hidroxi-isovalerato, sugestivo do diagnóstico de deficiência de 2-metil-acetoacetyl-CoA tiolase. A dosagem desta enzima em fibroblasto mostrou ausência de atividade; os pais apresentam níveis de atividade enzimática compatíveis com os de heterozigotos.

Paciente está em acompanhamento no ambulatório de genética do HCPA, mantendo dieta restrita em proteína (2 g/kg/dia), com boa evolução clínica e desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade.

Conclusão:

Acidúria orgânica - Deficiência de 2-metil-acetoacetyl-CoA tiolase.

CASO No. 21 - H.H.; DN: 03/02/88, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigação de EIM por acidose metabólica persistente, aos 5 meses de vida. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo, gestação complicada por ameaça de abortamento, parto vaginal, a termo, PN = 3.100 g, APGAR 8/9. Paciente evoluiu normalmente até os 5 meses de vida, quando iniciou com quadro de diarreia, vômitos e prostração; internou no HSL, em 13/7/88, com suspeita de sepsis. Ao exame físico, apresentava desidratação de primeiro grau, hepatoesplenomegalia, sem outras anormalidades. No segundo dia de internação apresentou piora clínica, irritabilidade, prostração, sinais de irritação meníngea, petéquias disseminadas; o exame de líquor foi normal. Em 15/7/88 realizou Tomografia computadorizada de crânio que foi normal. A investigação laboratorial mostrou acidose metabólica persistente, hemograma com anemia, leucocitose e presença de formas jovens, plaquetopenia, provas de função hepática alteradas (TGO 780 e TGP 395 U/dL); recebeu antibioticoterapia por 12 dias, com boa evolução, recendo alta em condições regulares. Reinternou no mesmo dia, no mesmo hospital, prostrada, com aspecto séptico, sendo iniciado novo esquema antibiótico. Evoluiu mal, com hepatoesplenomegalia, ascite, hipoproteinemia e acidose metabólica persistente. Apresentou também sangramento digestivo baixo (evacuações com sangue vivo). Recebeu diversos esquemas antibióticos, sem melhora clínica. A pesquisa de infecção do grupo STORCH mostrou os seguintes resultados: anticorpos anti-citomegalovírus 1/20, anti-rubéola 1/20, demais negativos; antígeno Austrália negativo (2 ocasiões), anticorpos anti-HIVIII negativo (3 amostras). O proteinograma sérico mostrou diminuição de albumina e de imunoglobulinas, demais frações normais. A dosagem de imunoglobulinas séricas mostrou níveis baixos de IgG, IgA e IgM. Evoluiu ao óbito em 8/9/88.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de banda sugestiva de medicamento, na primeira amostra e normal na segunda amostra. A dosagem de lactato, piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou aumento de lactato e a análise de aminoácidos por eletroforese de alta voltagem mostrou aminoacidúria. Realizou ainda dosagem de ácido siálico na urina, normal; cromatografia de oligossacarídeos na urina, normal; dosagem de hexoaminidases e beta-glicuronidase no plasma, normais.

O exame anátomo-patológico evidenciou presença de inúmeras células de inclusão virais (citomegalovírus) disseminadas, hemorragia em vários órgãos inclusive sistema nervoso central, e achados compatíveis com imunodeficiência (depleção linfocitária, ausência de folículos germinativos nos linfonodos, depleção da polpa branca da medula esplênica), com timo levemente diminuído (microscopicamente normal). A conclusão do patologista foi de uma infecção disseminada por citomegalovírus, associada a uma deficiência de imunológica (anticorpos de células B) primária ou adquirida.

Conclusão:

Doença de inclusão citomegálica adquirida.
Imunodeficiência de células B primária ou adquirida.

CASO No. 22 - C.R.S.; DN: 16/08/88, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigação de Eim por icterícia neonatal de início precoce e hepatoesplenomegalia. Recém-nascido prematuro (IG 36 semanas), PN = 2.350 g, APGAR 5/6. Admitido na UTI Neonatal da ISCM por icterícia acentuada desde o primeiro dia de vida (Bilirrubina total de 21,1 mg/dl e bilirrubina direta de 13,9 mg/dl). Ao exame físico apresentava hepatoesplenomegalia (fígado 4 cm abaixo do rebordo costal e baço 6 cm abaixo do rebordo), petéquias disseminadas, sem outras anormalidades. Apresentava também anemia e leucopenia (1.900 a 3.400 leucócitos). A radiografia de crânio foi normal. Recebeu diversos esquemas antibióticos sem melhora clínica. A investigação para infecção congênita mostrou os seguintes resultados: IF Toxoplasmose: IgG 1/1.000 (17/8/88) e 1/3.000 (9/9/88) e IgM não reagente; IH Rubéola 1/40; IF Lues não reagente, IF Citomegalovírus 1/10, IF Herpes 1/10, anti-HIVIII não reagente, antígeno Austrália não reagente. A ecografia abdominal em 18/8/88 evidenciou hepatoesplenomegalia, sem outras alterações, e a ecografia cerebral na mesma data mostrou aumento de ventrículos laterais e terceiro ventrículo. A avaliação oftalmológica em 9/9/88 constatou catarata e sinéquias de câmara posterior sugestivas de toxoplasmose congênita; iniciou com sulfadiazina e pirimetamina. Apresentou piora clínica, quadro sugestivo de sepsis, sendo associado novo esquema antibiótico, sem melhora clínica. Evoluiu ao óbito em 20/09/88.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina e azul de toluidina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de fosfoetanolamina. A dosagem de lactato no sangue foi discretamente elevada (20,45 mg/dL), e a de piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A cromatografia de glicídios foi normal. A dosagem de ácido siálico na urina foi normal. A cromatografia de oligossacarídeos na urina foi normal; a dosagem de hexoaminidases no plasma foi discretamente elevada e dosagem de beta-glicuronidase normal.

O exame anátomo-patológico foi compatível com infecção disseminada por toxoplasma.

Conclusão:

Toxoplasmose congênita.

CASO No. 23 - L.B.; DN: 28/08/88, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigação de EIM por icterícia neonatal inexplicada. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo. A gestação foi complicada por hipertensão gestacional, parto vaginal, a termo, PN = 3.100 g, APGAR 9/10. RN internou na UTI Neonatal do HSL por icterícia, aos 4 dias de vida. Apresentava níveis de bilirrubina total de 35 mg/dL e bilirrubina direta de 0,5 mg/dL; grupo sanguíneo 0, fator Rh positivo, isogrupo com a mãe e o pai; teste de Coombs direto negativo. Os hemogramas foram compatíveis com hemólise, tendo o hematócrito diminuído de 56 % para 27 % e hemoglobina de 18,5 mg/dL para 9,2 mg/dL. Ao exame físico, apresentava icterícia, sem outras anormalidades. Os exames de triagem para deficiência de glicose-6-fosfatase foram negativos. Foi realizada exsanguíneo transfusão. Apresentou boa evolução, com redução dos níveis de bilirrubina. Recebeu alta em 3/9/88 em boas condições.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina, normal. A dosagem de lactato, piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A cromatografia de glicídios na urina foi normal.

Conclusão:

Hiperbilirrubinemia secundária à hemólise, de etiologia não definida.

O quadro clínico e os exames laboratoriais não sugerem um EIM.

CASO No. 24 - D.L.S; DN: 15/8/88, masculino, branco, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigação de EIM por acidose metabólica persistente e crises convulsivas no período neonatal. Paciente é o segundo filho de um casal consanguíneo em segundo grau; o irmão de 9 anos é hígido. O parto foi cesáreo, eletivo, a termo, PN = 4.000 g, APGAR 9/9, IG: 40 semanas e 3 dias. Evoluiu bem até o terceiro dia de vida, quando apresentou prostração, hipotonia, iniciando com crises convulsivas generalizadas, sendo transferido para UTI Neonatal da ISCM. Apresentou acidose metabólica (pH 7,08, pCO₂ 10, HCO₃⁻ 4,0, pO₂ 95), que persistiu durante vários dias, mesmo com a administração de bicarbonato endovenoso. Houve piora progressiva do quadro neurológico, apresentando diversos episódios de apnéia e retenção de CO₂; necessitou ventilação mecânica do 13o. ao 16o. dia de vida. Os hemogramas mostraram leucopenia (2.700 a 5.600 leucócitos). A investigação de infecção congênita foi negativa. O eletroencefalograma em 26/8/88 mostrou padrão de surto-supressão, com grave comprometimento cerebral difuso. Recebeu diversos esquemas antibióticos, com melhora clínica. Em 17/9/88, recebeu alta hospitalar em condições regulares fazendo uso de fenobarbital.

O paciente reinternou na UTI Pediátrica da ISCM em 24/2/89, com 6 meses e 7 dias de vida, retardo neuropsicomotor severo, apresentando quadro de extensa broncopneumonia e sepsis. Ao exame físico, apresentava-se em mal estado geral, comatoso, aspecto séptico. Os exames complementares mostraram acidose metabólica severa (pH 6,93, pCO₂ 36, HCO₃ 7,4, CO₂ 8,7, pO₂ 44, deficit de base de -26,5), ânion gap de 20,6 mEq/L (Clóretos 110 mEq/l, sódio 138 mEq/l), hemograma com leucopenia (1.400 leucócitos), demais exames laboratoriais, sem particularidades. A radiografia de tórax evidenciou extensas consolidações. Apresentava ainda sangramento digestivo. Em 25/2/89 apresentou parada cardiorrespiratória, que reverteu com manobras de reanimação, sendo colocado em ventilação mecânica; logo após, apresentou nova parada, sem reversão.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina: Reação do nitrosonaftol duvidosa, reação do cianeto-nitroprussiato positiva, e demais exames negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de aminoacidúria generalizada. A dosagem de lactato e piruvato estavam dentro dos limites normais, e a dosagem de amônia foi discretamente elevada. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou níveis elevados de ácido isovalérico.

Conclusão:

Acidúria orgânica - Acidemia isovalérica.

CASO No. 25 - R.D.V.S.; DN: 11/8//88, masculino, branco, procedente de Encantado/RS. Encaminhado para investigação de EIM por hepatoesplenomegalia. Paciente é terceiro filho de um casal não consanguíneo; o primeiro filho nasceu prematuro, e evoluiu ao óbito com poucas horas de vida; o segundo filho é hígido, com dois anos de idade. A gestação foi complicada por ameaça de abortamento e trabalho de parto prematuro, tendo usado salbutamol desde o terceiro mes. O parto foi vaginal, a termo, PN = 2.820 g, APGAR 9. Com 24 horas de vida, internou na UTI Neonatal do HSL, por dificuldade respiratória, icterícia, hepatoesplenomegalia e petéquias disseminadas. Os hemogramas seriados mostravam desvio à esquerda e plaquetopenia (50.000 plaquetas/mm³); as dosagens de bilirrubinas foram elevadas, com bilirrubina direta até 9,9 mg/dL. A investigação para infecção congênita demonstrou os seguintes títulos: citomegalovírus 1/80, IH para rubéola 1/20, demais não reagentes. Recebeu antibioticoterapia por 10 dias, tendo alta em boas condições. Reinternou em 29/8/88 na UTI Neonatal do HSL, com mesmo quadro, acompanhado ainda de episódios de apnéia e bradicardia, sendo necessária ventilação mecânica. Os exames laboratoriais mostraram hemograma com formas jovens, provas de função hepática e provas de coagulação alteradas, aumento de bilirrubinas (total de 23,4 e direta de 11,8 mg/dL). A pesquisa de células de inclusão no sedimento urinário foi negativa. A repetição dos testes para detecção de infecção congênita mostraram os mesmos títulos. A pesquisa de anticorpos anti-HIVIII foi negativa. A avaliação oftalmológica foi normal. A biópsia de fígado (22/9/88) mostrou sinais inespecíficos de infecção. Evoluiu com melhora clínica, recebendo alta em 30/9/88, em condições regulares, pesando 2.720 g.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de etanolamina, na primeira amostra e normal na segunda amostra. A dosagem de lactato estava muito elevada (45,28 mg/dL), e as dosagens de piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A cromatografia de glicídios na urina foi normal. Realizou ainda dosagem de ácido siálico na urina, que foi normal; cromatografia de oligossacarídeos na urina, com a presença de banda não característica na primeira amostra, e normal na segunda amostra; dosagem de hexoaminidases elevadas, em duas amostras e normal em uma terceira, e dosagem de beta-glicuronidase no plasma, normal.

Conclusão:

Doença de inclusão citomegálica congênita?

Quadro sugestivo de infecção congênita, embora não tenha sido possível obter a confirmação diagnóstica. Não dispomos de dados referentes à evolução do paciente.

CASO No. 26 - D.S.; DN: 31/07/88, masculino, branco, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigar EIM por crises de apnéia e septicemia, aos 30 dias de vida. A gestação foi complicada por sífilis tratada no quinto mes, parto cesáreo, a termo, PN = 2.800 g, APGAR 8/9. Paciente evoluiu bem até 27 dias de vida, quando iniciou com obstrução nasal e coriza; 3 dias após, apresentou episódio de hipotonia, seguido de apnéia, durante a consulta a um serviço de urgência apresentou parada cardíaca sendo reanimado e transferido para UTI Pediátrica do HCPA. Ao exame físico, na admissão apresentava bom aspecto geral, peso = 3.500 g, episódios de apnéia, com reversão espontânea, fígado 2 cm abaixo do rebordo costal, sem outras anormalidades. A investigação inicial mostrou hemograma com leucopenia (4.600 leucócitos) e desvio à esquerda, acidose metabólica (pH 7,00 pCO₂ 29,3 e HCO₃- 8,0), líquido e demais exames normais; a radiografia de tórax na internação foi normal, repetida algumas horas após, mostrava áreas de atelectasia e consolidações. Iniciou com antibioterapia (oxacilina e gentamicina), porém mantendo hipotermia, acidose metabólica e hemograma alterado, sendo trocado o esquema no terceiro dia (para clindamicina e amicacina) com melhora clínica e radiológica. Necessitou ventilação mecânica por 12 dias. Os exames culturais de coletados através do tubo endotraqueal mostraram estafilococo epidermidis em uma ocasião e hemófilo sp. em outra cultura; os demais culturais foram negativos. Foi solicitada pesquisa de STORCH que não foi coletada. Recebeu alta hospitalar em 21/9/88 em boas condições.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina: reação de Benedict positiva, reação do nitrosonaftol duvidosa e demais testes negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina, normal. A dosagem de lactato foi moderadamente elevada (31,41 mg/dL), a dosagem de piruvato foi normal e a de amônia foi elevada (1,97 mcg/mL). A cromatografia de glicídios na urina mostrou a presença de glicose.

Paciente estava em acompanhamento no ambulatório de puericultura do HCPA, encontrando-se bem até os 4 meses de vida, quando fez sua última revisão neste hospital.

Conclusão:

Broncopneumonia, com apnéia secundária.

As alterações metabólicas encontradas são mais provavelmente secundárias ao quadro clínico geral.

CASO No. 27 - L.A.S.; DN: 31/05/88, feminina, branca, procedente de Camaquã/RS. Encaminhada para investigar EIM por icterícia, aos 4 meses de vida. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo. A gestação foi complicada por ameaça de abortamento e trabalho de parto prematuro; o parto foi vaginal, a termo, PN = 3.350 g. Com 1 mes de vida apresentou quadro de infecção urinária, permanecendo hospitalizada por 1 semana; durante a internação, a mãe refere contato com hepatite. Evoluiu bem até os 3 meses quando iniciou com icterícia. Internou no HCC com 3 meses e 25 dias de vida, com história de icterícia progressiva, colúria e acolia. Ao exame físico, apresentava hepatomegalia (fígado 3 cm abaixo do rebordo costal) e ponta de baço palpável, sem outras anormalidades. A investigação complementar mostrou alteração das provas de função hepática, investigação para infecção do grupo STORCH negativa, anticorpos anti-HVA IgG reagente e IgM não reagente, antígeno Australia não-reagente, cintilografia de vias biliares normal. Permaneceu 22 dias internada com diagnóstico de hepatite sem etiologia definida; recebeu alta em condições regulares. Reinternou no mesmo hospital após 4 dias, com mesmo quadro, acompanhado de febre, diarreia e desidratação; houve rápida deterioração clínica, com quadro de choque e crises convulsivas sendo transferida para UTI Pediátrica daquele hospital, onde permaneceu durante 13 dias, recebendo nutrição parenteral. Evoluiu bem, tendo alta em 1/11/88 em boas condições.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina, normal. As dosagens de lactato e de amônia estavam elevadas (28,76 mg/dl e 2,42 mcg/dl, respectivamente), e a dosagem de piruvato estava dentro dos limites normais. Realizou ainda dosagem de ácido siálico na urina, que foi normal, e cromatografia de oligossacarídeos na urina, normal. As dosagens de hexoaminidases e beta-glicuronidase no plasma estavam elevadas; na repetição em uma segunda amostra, as enzimas estavam ainda mais elevadas; após a melhora clínica as dosagens foram repetidas a nível ambulatorial e o resultado foi normal.

A paciente realizou acompanhamento no ambulatório de genética do HCPA, até os 8 meses de vida, mantendo crescimento e desenvolvimento adequados, regressão da hepatoesplenomegalia e normalização dos exames laboratoriais.

Conclusão:

Hepatite viral.

Gastroenterite aguda complicada por septicemia.

As dosagens enzimáticas elevadas no plasma (hexoaminidases e beta-glicuronidase) podem ser explicadas pela doença hepática e pelo quadro infeccioso sistêmico.

CASO No. 28 - B.C.L.; DN: 7/8/88, masculino, branco, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigação de EIM por acidose metabólica persistente no período neonatal. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. O parto foi vaginal, prematuro (33 semanas e 1 dia), PN = 1.760 g, APGAR 8/9. Apresentou um episódio de hipoglicemia no primeiro dia de vida. Evoluiu bem até 15 dias de vida quando iniciou com quadro de prostração, diarreia, perda de peso; o hemograma apresentava desvio à esquerda e a gasometria mostrou uma acidose metabólica severa (pH 7,00, pCO₂ 21,2 HCO₃⁻ 6,7 e pO₂ 74,2). Recebeu 10 dias de antibioticoterapia, com boa evolução, porém mantendo episódios de acidose metabólica, que reverteram com a administração de bicarbonato por via oral. A dosagem de sódio e potássio urinários estavam normais. Evoluiu bem, com ganho ponderal adequado, tendo alta aos 38 dias de vida, pesando 2.000 g e em boas condições.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina, normal. A dosagem de lactato foi levemente elevada (26,7 mg/dL) e as dosagens de piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais.

Conclusão:

Septicemia.

Acidose metabólica secundária à processo infeccioso sistêmico.

Acidose metabólica tardia da prematuridade.

CASO No. 29 - R.R.S.; DN: 11/07/88, masculino, branco, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigar EIM por acidose metabólica, aos 2 meses de vida. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. A gestação evoluiu sem intercorrências, sem acompanhamento pré-natal, parto cesáreo por pós-datismo, PN + 2.500 g, APGAR ?. Criança evoluiu bem até 1 mes e 20 dias de vida, quando iniciou com quadro de febre, recusa alimentar e vômitos; internou no HCSA em 3/9/88, com quadro de desidratação e icterícia; recebeu alta a pedido da família em 14/9/88. Internou no HCPA em 15/9/88 com mesmo quadro, desidratação de terceiro grau, aspecto séptico. A investigação complementar mostrou acidose metabólica persistente, mesmo após correção do equilíbrio hidroeletrólítico, que se manteve durante 7 dias, não se repetindo após. Apresentou boa evolução com antibioticoterapia (ampicilina e gentamicina). A coprocultura detectou *Escherichia coli* enteropatogênica. Evoluiu bem, recebendo alta em 29/9/88.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de ácido beta-aminoisobutírico (normal). A dosagem de lactato, piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A cromatografia de glicídios foi normal.

Paciente realizou acompanhamento no ambulatório de puericultura do HCPA. Apresentou como complicação otite média

crônica supurativa. Foi avaliado no ambuatório de otorrinolaringologia com 1 ano de vida por disacusia; a audiometria foi compatível com surdez neurosensorial, ainda em investigação.

Conclusão:

Gastroenterite aguda com alterações metabólicas secundárias.

CASO No. 30- T.M.A.; DN: 18/8/88, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigação de EIM por septicemia e hipoglicemia, com 1 mes de vida. Paciente é a segunda filha de um casal não consanguíneo, irmão de 3 anos normal. A gestação foi complicada por hipertensão arterial; parto vaginal, a termo, PN = 2.850 g, APGAR 9/9. Criança evoluiu bem até 25 dias de vida, quando iniciou com recusa alimentar, vômitos, seguidos de prostração e gemência. Dois dias após, internou na UTI pediátrica do HCPA com quadro de choque séptico. Apresentou hipoglicemia no período inicial da internação, que não se repetiu. Foi iniciado com antibioterapia, reexpansão volumétrica e dopamina; necessitou ventilação mecânica por dois dias. A investigação complementar mostrou anemia, aumento de formas leucocitárias jovens e plaquetopenia (9.000 a 27.000 plaquetas/mm³), provas de coagulação alteradas. Apresentou ainda alterações cardiológicas que consistiram de flutter atrial (dois episódios), aumento do volume cardíaco à radiografia de tórax, ecocardiografia normal; normalizou com uso de digital por via oral. Evoluiu bem, recendo alta em 4/10/88, ainda em uso de digital.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina, normal. A dosagem de lactato, piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A cromatografia de glicídios na urina foi normal.

Realizou acompanhamento nos ambulatórios de Pediatria e Cardiologia do HCPA, com boa evolução, mantendo crescimento e desenvolvimento adequados; com 1 ano e 2 meses foi suspenso o digital e recebeu alta cardiológica.

Conclusão:

Septicemia.
Flutter atrial.

CASO No. 31 - M.M.S.; DN: 24/9/88, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigar EIM por crises convulsivas no período neonatal. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo, gestação complicada por suspeita de febre tifóide no primeiro trimestre (não confirmada sorologicamente), parto vaginal, a termo, PN = 3.190 g, APGAR 9/9. Desde as primeiras horas de vida, mãe observou hipotonia, dificuldade de sucção e movimentos mastigatórios. Realizou avaliação neurológica, que foi considerada normal; recebeu alta com a mãe. Com 48 horas de vida, internou na UTI Neonatal do HCPA com crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, necessitando de diazepam, fenitoina, fenobarbital e clonazepam para controle das crises. O eletroencefalograma em 27/9/88 mostrava ritmo de base organizado com atividade paroxística multifocal; repetido em 3/10/88 mostrava significativa melhora do padrão. A ecografia cerebral transfontanela foi normal. Apresentou como intercorrências evacuações sanguinolentas, com resolução espontânea. Os exames laboratoriais não mostraram alterações. A pesquisa de infecção STORCH foi negativa. Realizou ainda ecografia abdominal, também normal. Evoluiu bem, sendo suspensa a difenilhidantoína e clonazepam. Recebeu alta em 11/10/88, recebendo fenobarbital por via oral, sem anormalidades.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina, normal. A dosagem de lactato e piruvato estavam dentro dos limites normais. A dosagem de amônia não pode ser realizada por problemas técnicos.

Paciente realizou acompanhamento no ambulatório de puericultura e neuropediatria do HCPA, até um ano e três meses de vida. Apresentou crescimento e desenvolvimento adequados. Os últimos eletroencefalogramas foram normais.

Conclusão:

Crises convulsivas no período neonatal, de etiologia não esclarecida.

A evolução clínica e a investigação laboratorial não sugerem EIM. O quadro é sugestivo de síndrome de abstinência, mas a história materna é negativa com relação ao uso de drogas no período perinatal.

CASO No. 32 - J.S., DN: 02/04/87, masculino, branco, natural e procedente de Bento Gonçalves. Encaminhado para investigar EIM por hipoglicemia, com 1 ano e 9 meses. Paciente é o terceiro filho de um casal consanguíneo em terceiro grau; uma irmã e um irmão normais. Gestação complicada por hipertensão arterial sistêmica, parto vaginal a termo, não chorou logo (APGAR ?), PN 2.050 g. Paciente recebeu leite materno até os 2 anos de vida, nos primeiros 6 meses de vida apresentava vômitos freqüentes, sem outras intercorrências. Aos 11 meses de vida, apresentou quadro súbito de hipoatividade, palidez e perda de consciência, sendo atendido em Bento Gonçalves, onde ficou constatada hipoglicemia (glicofita 0 mg/dL) e acidose metabólica (reserva alcalina 3,5 mEq/L); paciente recebeu infusão de glicose e bicarbonato, sendo transferido para HSL, em 20/5/88, para investigação; realizou avaliação endocrinológica, que foi normal; durante esta internação apresentou um único episódio de hipoglicemia (16 mg/dL) com dosagem simultânea de insulina inferior a 5 U/L; recebeu alta em 2/6/88. Apresentou outros episódios similares, sem fator desencadeante. Com 1 ano e 2 meses de vida, internou no HCPA, transferido do interior para investigação. A avaliação endocrinológica foi inconclusiva, com dosagens hormonais normais, mesmo na presença de hipoglicemia severa (Tabela 7 a 10); recebeu alta para continuar investigação à nível ambulatorial. Em 30/12/88, reinternou no HCPA, para continuar a investigação, sendo solicitada investigação de EIM. Na reavaliação do caso foi observado que todos os episódios de hipoglicemia foram acompanhados de acidose metabólica severa. Paciente recebeu alta em 6/1/89, continuando a investigação à nível ambulatorial (Endocrinologia e Genética).

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, discreto aumento de valina, leucina e isoleucina em uma primeira amostra, e normal em uma segunda amostra. A dosagem de lactato, piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou padrão característico de acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica, e a análise de aminoácidos por cromatografia de troca iônica mostrou leve aumento de glutamato, ornitina e aminoácidos de cadeia ramificada, e na urina, normal. A atividade da enzima hidroximetilglutaril-CoA liase em fibroblastos estava ausente.

Paciente está em acompanhamento no ambulatório de EIM do HCPA, recendo dieta restrita em proteína e lipídios, rica em carboidratos, com boa evolução.

Conclusão:

Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica, por deficiência de hidroximetilglutaril-CoA liase.

TABELA 7 - CURVA GLICÊMICA

Data: 12/8/88

	0'	15'	30'	60'	90'	120'
Glicemia	95	110	126	117	110	102
CO ₂	22,3	19,5	20,6	19,8	19,8	18,2
Ac.úrico	6,4	6,2	6,1	6,2	6,3	5,4
Fósforo	5,4	5,3	5,0	5,5	5,3	5,5

TABELA 8 - CURVA GLICÊMICA

Data: 22/7/88 Jejum, glucagon 1 mg Intramuscular

	0'	30'	60'
Glicemia (mg/dL)	23	15	99
HGH (mU/L)	6,0	6,5	6,0
Cortisol (20,0	40,0	56,0
Insulina (<5,0	<5,0	<5,0

TABELA 9 - CURVA GLICÊMICA

Data: 03/01/89 Jejum de 12 horas, Glucagon 0,03 mg/kg

	0'	10'	20'	30'
Glicemia	20	10	8	15
CO ₂	13,5	9,8	9,0	8,0
Cetonemia	negativa	negativa	negativa	negativa

Obs.: houve problema com as amostras para dosagens hormonais.

TABELA 10 - CURVA GLICÊMICA

Data: 06/01/89 Jejum de 18 horas

	0'	10'	20'	30'	60'	120'
Glicemia	65	97	120	125	123	112
CO ₂	18,5	13,5	14,7	10,5	-	-
Cetonemia	negativa	negativa	negativa	negativa	-	-
Insulina	<1,0	2,0	1,5	1,4	1,0	2,1
HGH	1,0	1,9	1,9	26,0	13,6	1,9
Cortisol	8,6	13,6	19,5	22,6	21,7	14,8
Lactato	16,9	23,0	-	-	31,3	-

UNIDADES E ABREVEATURAS:

Glicemia: mg/dL

CO₂: bicarbonato sérico, mEq/L;

Insulina: mU/L

HGH (hormônio do crescimento):

Cortisol:

Lactato: mg/dL

CASO No. 33 - C.A.S.L.; DN: 04/04/85, masculino, branco, procedente de Canoas/RS. Encaminhado para investigar EIM por hipoglicemia e crises convulsivas, aos 3 anos e 6 meses de vida. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo; duas gestações evoluíram para abortamento espontâneo e uma gestação com feto morto (PN + 1.650 g, provável descolamento prematuro de placenta). A gestação evolui sem intercorrências; parto vaginal, prematuro, apresentação pélvica, PN = 1.150g, APGAR ?. Permaneceu no berçário por 1 mes e 22 dias, apresentou como complicações sepsis, insuficiência ventilatória, necessitando ventilação mecânica, anemia. Apresentou retardo do desenvolvimento neuropsicomotor: firmou a cabeça com 6 meses, engatinhou e caminhou com 1 ano e 9 meses, primeiras palavras aos 2 anos. Aos 10 meses de vida, teve um episódio de broncopneumonia, necessitando hospitalização. Com 18 meses de vida, houve nova hospitalização por anemia severa, necessitando transfusão de sangue. Aos 3 anos e 3 meses de idade apresentou um episódio de crise convulsiva associada à hipertermia. Com 3 anos e 6 meses de idade internou na UTI Pediátrica do HCPA com história de dois episódios de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. Ao exame físico, apresentava-se comatoso, respondendo a estímulos dolorosos, discretas dismorfias (epicanto, telangectasias de face e pavilhão auricular dismórfico). Na internação foi detectada hipoglicemia (Hemoglicoteste zero mg/dL), que respondeu bem à infusão endovenosa de glicose; não repetiu outros episódios mesmo com jejum de até 24 horas. A investigação laboratorial foi normal, incluindo dosagens hormonais e teste do glucagon. O eletroencefalograma mostrou ritmos desorganizados para a idade e foco temporal à esquerda. Paciente apresentou boa evolução, recebendo alta para continuar a investigação a nível ambulatorial. Reinternou em 25/12/89, por hipoatividade e glicofita 40 mg/dL; não apresentou hipoglicemia durante esta internação. As dosagens hormonais forma normias. Alta em 30/12/89.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de ácido beta-amino-isobutírico (normal). A dosagem de lactato, piruvato e amônia estavam dentro dos limites normais. A dosagem de lactato pós-prandial foi normal (5,67 mg/dL).

Paciente permaneceu em acompanhamento ambulatorial no HCPA. Em outubro de 1989 repetiu o eletroencefalograma que foi normal, sendo liberado do acompanhamento neurológico. A avaliação endocrinológica foi normal até o momento, ainda sem diagnóstico definitivo.

Conclusão:

Crises convulsivas de etiologia não definida. A hipoglicemia foi constatada somente em uma ocasião, através de glicofita, e não se repetiu mesmo com jejum prolongado, parecendo tratar-se de um achado secundário.

CASO No. 34 - RN de M.A.M.; DN: 20/01/89, masculino, branco, procedente de Parobé/RS. Encaminhado para investigar EIM por coma e crises convulsivas no período neonatal. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. A gestação foi complicada por infecção urinária, parto cesáreo por não progressão, a termo, PN = 3.380g, APGAR 9/9. Com 4 horas de vida recém-nascido iniciou com hipertermia, sendo coletados exames e iniciado antibioticoterapia; com 12 horas de vida começou a apresentar crises convulsivas, sendo transferido para UTI Neonatal do HSL. Com 36 horas de vida, estava em estado de coma profundo, apresentado episódios de apnéia, necessitando ventilação mecânica por 25 dias. A investigação laboratorial mostrou hemograma com leucocitose (30.000 leucócitos/mm³), presença de formas jovens, líquido alterado (22 leucócitos/mm³, 27% de neutrófilos, proteinorraquia 100 mg/dL, glicorraquia 55 mg/dL). Após 3 dias do início do quadro, não houve melhora clínica, sendo repetidos os culturais e trocado o esquema antibiótico; o exame de líquido, que mostrou piora (130 leucócitos/mm³, 95% de neutrófilos, glicorraquia 60/glicemia 110 mg/dL). A pesquisa de infecção do grupo STORCH foi negativa. A hemocultura foi positiva, crescendo *Stafilococcus aureus*. A tomografia de crânio em 15/2/89 evidenciou a presença de múltiplos abscessos cerebrais. Paciente recebeu alta hospitalar, em 15/2/89, em estado vegetativo.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: teste de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos no sangue, normal, e na urina, presença de leve aumento de glicina e banda sugestiva de medicamento. A dosagem de lactato e amônia estavam dentro dos limites normais.

Conclusão:

Septicemia e meningite por *Stafilococcus aureus*.
Abscessos cerebrais múltiplos.

CASO No. 35-RN de C.R.F., DN: 07/01/89, masculino, preto, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigação de erro inato de metabolismo por coma e crises convulsivas, no período neonatal. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo, gestação sem intercorrências; ruptura de membranas 24 horas antes do parto, sofrimento fetal agudo (DIP II), apresentação occipto-sacra, parto vaginal, líquido amniótico meconial espesso, grande quantidade de mecônio na traquéia, APGAR 9/9, PN = 3.000g. Nas primeiras horas de vida, recém-nascido começou a apresentar episódios de cianose e taquipnéia, sendo admitido na UTI Neonatal do HCPA; o raio-X de tórax mostrou infiltrado difuso e hiperinsulfalção. Com 26 horas de vida, iniciou com crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas de difícil controle, evoluindo com piora progressiva do quadro neurológico até coma profundo, sem resposta a estímulos, insuficiência ventilatória, necessitando ventilação mecânica. Recebeu fenobarbital, difenilhidantoína e clonazepan, mantendo crises focais (movimentos mastigatórios). A investigação laboratorial mostrou aumento de formas leucocitárias jovens e hemácias em alvo no hemograma, líquido alterado (416 leucócitos/mm³, 330.000 eritrócitos/mm³, predomínio de neutrófilos - acidente de punção?), repetido após dois dias de antibioticoterapia ainda alterado (144 leucócitos/mm³, 25.600 eritrócitos/mm³, glicorraquia 89 mg/dl, proteinorraquia 338 mg/dl); demais exames sem alterações significativas. A investigação para infecção do grupo STORCH evidenciou IgG para Toxoplasmose 1/1.000, IgG Rubéola 1/80, demais não reagentes. O eletroencefalograma mostrou alterações paroxísticas multifocais, compatíveis com comprometimento cerebral difuso de severa intensidade. A ecografia cerebral transfontanela foi normal, em 10/01/89. Paciente evoluiu desfavoravelmente, permanecendo em coma profundo. Óbito aos 14 dias de vida, não tendo sido autorizado exame anátomo-patológico. A análise de um fragmento de fígado retirado logo após o óbito evidenciou esteatose micro e macrovesicular discreta.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue, discreto aumento de tirosina e na urina, aumento de leucina, isoleucina, valina e tirosina. A dosagem de lactato no sangue estava elevada (45 mg/dL). A dosagem de amônia no plasma foi normal. A dosagem de tirosina no sangue foi normal (1,61 mg/dL).

Conclusão:

Asfixia perinatal.

As alterações metabólicas encontradas, como o aumento no nível de lactato no sangue e as anormalidades inespecíficas na cromatografia de aminoácidos, parecem ser secundárias ao comprometimento sistêmico.

CASO No. 36 - G.N.P., DN: 19/07/88, feminina, branca, procedente de Cachoeira do Sul. Encaminhada para investigação de EIM por crises convulsivas, com 8 meses de vida. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo, gestação gemelar, complicada por hiperemese e infecção urinária, parto prematuro, APGAR ?, nasceu bem e chorou logo, PN = 1.600g; segundo gêmeo PN = 1.500g, feminina, hígida. Paciente permaneceu 1 mes e 20 dias internada no berçário, sem intercorrências. Desde o nascimento, mãe observava irritabilidade e vômitos freqüentes. Aos 5 meses de vida foi internada em Cachoeira do Sul por crise de choro intenso e vômitos; segundo a família teria sido constatada hidrocefalia. O desenvolvimento neuropsicomotor foi atrasado, não firmando a cabeça e mantendo contato pobre com o ambiente. Aos 7 meses de vida, apresentou quadro de hipertermia e infecção respiratória, seguida de crise convulsiva, evoluindo para mal convulsivo e coma, tendo sido internada em Cachoeira do Sul em 15/2/89. Em 17/2/89 foi transferida para o HCPA para investigação. Na admissão, paciente apresentava-se em coma, respondendo a estímulos dolorosos, edema generalizado, hepatomegalia, sem outras anormalidades. Durante a internação manteve-se em estado vegetativo, com crises convulsivas freqüentes, de difícil controle, episódios recorrentes de vômitos. Os exames complementares mostraram anemia severa (Hematócrito 19% e hemoglobina 8,9 mg/dL), provas de função hepática persistentemente alteradas, episódios de acidose metabólica. O eletroencefalograma em 27/2/89 mostrou atividade de baixa amplitude, sugestiva de atrofia cortical. A tomografia computadorizada de crânio mostrou leve aumento do sistema ventricular, cisternas de base e sulcos corticais; hipodensidade difusa da substância branca e cinzenta supra-tentorial, sendo sugestiva de anóxia ou isquemia severa. A pesquisa de infecção do grupo STORCH foi negativa. A pesquisa de linfócitos vacuolados foi negativa. Recebeu alta em 16/03/89, a pedido da família, sem concluir investigação. No momento da alta, apresentava-se comatosa, não reagindo a estímulos dolorosos, sem sucção, reflexo fotomotor ausente, hipertonia generalizada, discreta hiperreflexia profunda, clônus bilateral nos pés.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue, normal e na urina, aminoacidúria leve, sendo normal na repetição. A dosagem de lactato no sangue estava normal. A dosagem de piruvato e de amônia não pode ser realizada por problema técnico. A cromatografia de oligossacarídeos foi normal. As dosagens enzimáticas no plasma (hexosaminidase A e beta-glicuronidase) estavam ligeiramente elevadas, e a dosagem de hexoaminidase B estava normal. As dosagens enzimáticas em leucócitos foram normais, incluindo arilsulfatase A, beta-galactosidase e galactocerebrosidase.

Foi realizado contato com a família para coleta de novas amostras em junho de 1989 que comunicou o óbito da paciente.

Conclusão:

Quadro neurológico degenerativo, cuja etiologia não

ficou esclarecida.

As alterações encontradas na tomografia de crânio poderiam ser explicadas por asfixia severa. Foram excluídos os principais EIM que entrariam no diagnóstico diferencial, como leucodistrofia metacromática, Doença de Krabbe.

CASO No. 37- C.G., DN: 22/04/89, masculino, branco, procedente de Faxinalzinho/RS. Encaminhado para investigação de EIM por crises convulsivas e coma, com 40 dias de vida. Paciente é o primeiro filho de um casal não consanguíneo. A gestação evoluiu a termo sem complicações; parto cesáreo por pós-datismo, APGAR ?, PN = 3.800g, sem relato de asfixia perinatal. Paciente iniciou com crises convulsivas no segundo dia de vida, sendo hospitalizado em Passo Fundo; realizou ecografia e Tomografia Computadorizada de crânio, que foram normais. Aos 38 dias de vida foi transferido para o HCPA, para continuar investigação. Ao exame, apresentava coma leve, pés equino-varo-adutos, sem outras anormalidades. Recebeu piridoxina 40 mg 12/12 horas durante vários dias. Os exames laboratoriais mostraram anemia, sem outras alterações. A ecografia cerebral foi normal, em 6/6/89. O eletroencefalograma em 6/6/89 mostrou alterações multifocais, intensa contínua e difusa, sem assimetrias. A tomografia computadorizada de crânio em 16/6/89 não mostrou alterações. Paciente evoluiu regularmente, recebendo alta em 22/6/89, fazendo uso de difenilhidantoína e acetazolamida.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e na urina, normais. A dosagem de lactato e piruvato no sangue foram normais. A dosagem de amônia no plasma foi discretamente elevada (1,91 mcg/mL).

Paciente reinternou na UTIP do HSL em 3/8/89 em estado de mal convulsivo. Evoluiu regularmente recebendo alta em 17/8/89, fazendo uso de valproato, acetazolamida e hidrato de cloral. Foram repetidos os exames do protocolo, que mostraram uma reação de para-nitroanilina duvidosa e aminoacidúria discreta.

Conclusão:

Crise convulsivas sem etiologia definida.

CASO No. 38 - M.S., DN: 18/6/89, feminina, branca, procedente de Ilha das Flores/RS. Encaminhada para investigar EIM por crises convulsivas no período neonatal. Paciente é a segunda filha de um casal não consanguíneo, gestação complicada por hepatite no quinto mes, infecção urinária nos últimos 10 dias que antecederam o parto e trabalho de parto prematuro; mãe fez uso de ampicilina, salbutamol e indometacina. O parto foi cesáreo por prolapso de ombro, líquido amniótico meconial, APGAR 7/8, PN = 2.140 g, IG Capurro 35 semanas (AIG); recém-nascido apresentava extensas equimoses de ombro e membros superiores. Nas primeiras horas de vida, apresentou tremores e icterícia, sendo admitido na UTI Neonatal do HCPA. No terceiro dia de vida apresentou quadro clínico sugestivo de septicemia, sendo iniciada antibioticoterapia; no 9o. dia de vida houve piora clínica, iniciando com episódios de apnéia e bradicardia, sendo trocado o esquema antibiótico. No 22o. dia de vida, iniciou com crises convulsivas (movimentos mastigatórios e mioclonias). Apresentou episódio de apnéia, e aspiração de leite. Os exames laboratoriais não mostraram anormalidades significativas, exceto anemia progressiva (no segundo dia de vida, hematócrito 46% e hemoglobina 14,4 g/dL, e no 9o. dia hematócrito de 28% e hemoglobina 9,8 g/dL); os exames do líquor mostraram aumento de proteínas (186 a 240 mg/dL), sem outras anormalidades. A pesquisa de infecção do grupo STORCH foi negativa no soro e líquor. Apresentou diversos episódios de parada cardio-respiratória, necessitando ventilação mecânica por vários dias. Após extubação mantinha dificuldade respiratória, sibilância, com gasometrias evidenciando retenção de CO₂. A ecografia cerebral foi normal, em 11/7/89. O eletroencefalograma em 19/7/89 mostrou comprometimento cerebral multifocal de moderada intensidade; repetido em 4/10/89, mostrava intensa atividade paroxística multifocal, com crises convulsivas clínicas e eletrográficas, de início focal temporal esquerdo, com generalização posterior. A tomografia de crânio em 29/8/89 evidenciou tênue redução da densidade da substância branca periventricular; repetida em 28/12/89, não mostrou alterações. Em 19/9/89 foi realizada biópsia hepática, que não mostrou alterações histológicas. Realizou também eletromiografia em 5/10/89 que evidenciou diminuição na velocidade de condução motora em todos os músculos estudados (incluindo membros superiores e inferiores), compatível com neuropatia; o exame foi repetido em 28/12/89, mostrando melhora na neurocondução, compatível com neuropatia em regeneração. Paciente recebeu alta hospitalar em 16/2/90, usando fenobarbital e clonazepam.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e na urina, normais (2 amostras). A dosagem de lactato e piruvato no sangue estava normal. A dosagem de amônia no plasma foi discretamente elevada (1,78 a 2,21 mcg/mL). A cromatografia de glicídios na urina foi normal. As dosagens enzimáticas incluíram a galactose-1-fosfato-uridiltransferase em eritrócitos, beta-galactosidase, arilsulfatase A em leucócitos, hexoaminidases no plasma, sendo todas normais. A dosagem de ceruloplasmina no plasma foi normal. A pesquisa de ácidos graxos de cadeia muito longa foi normal

(Guýs Hospital).

Paciente está em acompanhamento ambulatorial neurológico e pediátrico no HCPA. Apresenta quadro de paralisia cerebral, contato muito pobre com o ambiente, crescimento pândero estatural e perímetro cefálico adequados. Os eletroencefalogramas em 29/10/90 e 18/12/91, mostravam discreta melhora eletroencefalográfica, mantendo paroxismos focais.

Conclusão:

Crises convulsivas no período neonatal sem etiologia definida.

O quadro neurológico é compatível com asfixia severa. Os achados encontrados na primeira tomografia de crânio e a elevação das proteínas líquóricas são sugestivos de hemorragia peiventricular, com leucomalácia secundária.

A investigação metabólica extensa descartou os principais EIM que poderiam apresentar-se de forma similar. A elevação discreta da amônia plasmática parece ser secundária ao quadro geral.

CASO No. 39 - D.P.S., DN: 22/02/88, masculino, branco, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigação de EIM por crises convulsivas e história familiar sugestiva de EIM. Paciente é o primeiro filho de um casal não consangüíneo, história familiar pelo lado materno de catarata congênita (mãe, avó e dois tios-avós afetados). A gestação a termo sem complicações; parto vaginal, APGAR 9/7, PN = . Paciente portador de catarata congênita, microftalmia, e movimentos oculares anormais. Realizou cirurgia para correção de catarata aos dois meses de vida. Paciente internou, aos 5 meses de vida, na UTI Pediátrica do HSL por choque hipovolêmico secundário à gastroenterite aguda e desidratação. Durante a internação apresentou crises convulsivas, evoluindo para estado de mal convulsivo. Os exames laboratoriais mostraram acidose metabólica severa (pH 7,28 e HCO₃⁻ 7,8, com anion gap de 10,2 mEq/L), que se manteve nos dois primeiros dias da internação, hemograma com leucocitose e desvio à esquerda, sem outras anormalidades. A pesquisa de infecção do grupo STORCH foi negativa. A cintilografia cerebral foi normal. Recebeu antibioticoterapia por 10 dias. Apresentou boa evolução recebendo alta em 3/8/89, em acompanhamento na oftalmologia.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; azul de toluidina e reação para homocistina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue, normal, e na urina, aumento de ácido beta-amino-isobutírico. A dosagem de lactato no sangue estava normal, e a dosagem de piruvato, discretamente elevada. A dosagem de amônia no plasma foi moderadaemtn e elevada (2,36 mg/dl). A cromatografia de glicídios foi normal. A cromatografia de oligossacarídeos mostrou a presença de bandas inespecíficas e a de sialoligossacarídeos foi normal. A dosagem de hexoaminidases e beta-glicuronidase foi normal.

Conclusão:

Choque hipovolêmico secundário à gastroenterite aguda.
Catarata congênita, padrão de herança dominante.

CASO No. 40- J.G.M., DN: 17/06/87, feminina, branca, procedente de Porto Alegre/RS. Encaminhada para investigar EIM por coma, aos 2 anos de idade. Paciente é a terceira filha de um casal não consanguíneo, duas irmãs normais. A gestação evoluiu ao termo sem complicações; parto vaginal, APGAR 9/10, PN = 3.430 g. Do período neonatal até os 6 meses de vida, mãe observava hipotonia. O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado. Aos 2 anos e 3 meses, internou na UTI Pediátrica do HSL com quadro de meningite bacteriana. O líquido apresentava 1162 leucócitos/mm³, com predomínio de neutrófilos, 1920 eritrócitos/mm³, proteína 102 mg/dL, glicorraquia 60 mg/dL, cloretos 722 mEq/L. No terceiro dia de antibioticoterapia, apesar de melhora clínica e líquórica, iniciou com hipotonia, tremores de tipo cerebelar e comprometimento de sensório, evoluindo para coma grau 6 na escala de Glasgow; no sexto dia de internação, evoluiu para insuficiência ventilatória, necessitando ventilação mecânica por 3 dias. A tomografia de crânio, a cintilografia cerebral e a angiografia cerebral foram normais. O eletroencefalograma evidenciou ritmo lento difuso. Os potenciais evocados de tronco foram normais. Após 7 dias da piora neurológica, recuperou progressivamente a consciência, apresentando boa evolução. Recebeu alta em 19/8/89, mantendo discreta hipotonia e tremores de extremidades superiores; mãe observava ainda dificuldade para deambular e perda de habilidades lingüísticas já adquiridas.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina: Clinitest positivo, demais, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue, normal e na urina, presença de medicamento. A dosagem de lactato e piruvato no sangue estava normal. A dosagem de amônia no plasma foi discretamente elevada. A cromatografia de glicídios na urina foi normal. A dosagem de carnitina no sangue e na urina foi normal (realizada no Hospital Necker, Paris). A dosagem de alfa-glicosidase e beta-galactosidase em fibroblastos foi normal.

Paciente permanece em acompanhamento com neurologista e no ambulatório de genética do HCPA. Recuperou habilidades, porém mantém hipotonia discreta, mais acentuada em membros superiores. Realizou biópsia de músculo, que evidenciou hipotrofia de fibras musculares tipo 2 e ausência de miopatia estrutural.

Conclusão:

Meningite bacteriana.

Quadro neurológico, caracterizado por hipotonia e alterações de consciência na presença de infecção, não esclarecido.

CASO No. 41 - RN DE N.A.S.M., DN: 27/10/89, feminina, branca, procedente de Sapucaia do Sul. Encaminhada para investigar EIM por crises convulsivas no período neonatal. Paciente é a primeira filha de um casal não consanguíneo, gestação a termo sem complicações; parto cesáreo por sofrimento fetal agudo, APGAR 7, PN = 3.000g. Com 60 horas de vida, recém-nascida começou a apresentar crises convulsivas de difícil controle, evoluindo a coma. Com 4 dias de vida foi transferida para UTI Neonatal do Hospital São Lucas; no momento da admissão, apresentava coma, respondendo a estímulos dolorosos, acentuada hipotonia, reflexos de tronco presentes, reflexos profundos ausentes, estrabismo divergente, ausência de visceromegalias, sem outras anormalidades. Evoluiu com apnéias e retenção de CO₂ (pCO₂ = 120), algumas horas após a internação, sendo colocado em ventilação mecânica. Quatro dias após, estava alerta, responsiva a estímulos, com respiração espontânea, sendo extubada. A investigação laboratorial mostrou acidose respiratória, líquor normal, provas de função hepática normal, investigação para infecção congênita (STORCH) sem alterações significativas, sem outras anormalidades. A ecografia cerebral foi normal. O estudo poligráfico em 28/11/89 evidenciou apnéias de origem central. Apresentou boa evolução posterior, recebendo alta em 01/12/89, em boas condições, com dieta livre para idade.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e na urina, aumento de glicina em uma primeira amostra, e em uma segunda amostra, foi detectado aumento de tirosina no sangue e aumento de glicina, citrulina e tirosina, na urina. As dosagens de lactato, piruvato e amônia no sangue estavam normais. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi normal. A análise quantitativa de aminoácidos evidenciou aumento de glicina no sangue, urina e líquor, com uma razão plasma/líquor 0,0815.

A paciente estava em acompanhamento no ambulatório de Pediatria do HSL, evoluindo bem até a última revisão aos 3 meses de vida.

Conclusão:

Hiperglicinemia não cetótica.

CASO No. 42 - O.V.R., DN: 26/7/89, masculino, branco, procedente de Pelotas. Encaminhado para investigar EIM por coma e história familiar sugestiva de EIM, aos 4 meses de vida. Paciente é segundo filho de um casal não consanguíneo, irmão faleceu aos 4 meses de vida, por complicações operatórias durante uma cirurgia para correção de hérnia inguinal, tinha história de dificuldade de deglutição e dificuldade respiratória desde o nascimento. A gestação evoluiu a termo sem complicações; parto vaginal, PN = 2.900 g, APGAR ?, chorou logo ao nascer. Paciente apresentava obstrução respiratória alta e dificuldade de deglutição desde os primeiros dias de vida. Aos 3 meses e 20 dias de vida, internou na UTI Pediátrica do HSL com dificuldade respiratória severa e letargia; ao exame, apresentava ainda hipotonia, hiporreflexia, sem outras anormalidades. Evoluiu com apnéias, coma e insuficiência ventilatória, necessitando ventilação mecânica por 3 dias. Os exames complementares mostraram acidose metabólica severa (pH 6,87, pCO₂ 37, HCO₃- 6,3), que se manteve nos primeiros dias da internação; investigação para infecção do grupo STORCH, negativa; pesquisa de listeria, negativa. A broncoscopia não mostrou anormalidades significativas. O paciente apresentou boa evolução do ponto de vista respiratório e neurológico, recebendo alta em 20/12/89, em acompanhamento na neurologia.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue, normal e na urina, alterações inespecíficas. A dosagem de lactato e piruvato no sangue foi normal. A dosagem de amônia no plasma foi discretamente elevada. A análise quantitativa de aminoácidos mostrou no plasma mostrou aumento de alanina e lisina, e discreto aumento de glicina, leucina e isoleucina, e na urina foi normal. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina foi negativa.

Conforme relato do pai, paciente reinternou na UTI Pediátrica em Pelotas, em 23/1/90, com mesmo quadro necessitando ventilação mecânica. Não dispomos de dados referentes a evolução posterior.

Conclusão:

Broncopneumononia.

Erro Inato de Metabolismo não detectável pelos exames disponíveis?

CASO No. 43 - M.J.A., DN: 19/10/88, masculino, branco, procedente de Porto Alegre. Encaminhado para investigar EIM por acidose metabólica e coma, com 1 ano e 2 meses de vida. Paciente internou na UTI Pediátrica do HSL em 6/12/89, com 1 ano e 2 meses de vida, procedente de Cruz Alta, por insuficiência respiratória e insuficiência renal. Conforme nota de transferência, paciente iniciou com dificuldade respiratória progressiva súbita, evoluindo para insuficiência ventilatória e parada cardiorrespiratória, sendo reanimado e colocado em ventilação mecânica; apresentou crises convulsivas generalizadas; o raio X de torax mostrou pneumonia viral. No momento da admissão no HSL, apresentava-se com mal aspecto geral, entubado e sendo ventilado com ambu, comatoso, respondendo a estímulos dolorosos, sem outras

anormalidades. Os exames complementares mostraram acidose metabólica persistente (pH até 7,11), perda de função renal (creatinina variando de 3,4 a 7,6 mg/dL), anemia, provas de coagulação alteradas. Apresentou boa evolução, com melhora progressiva do sensorio, recuperando ventilação espontânea após 3 dias; a partir do 4o. dia de internação, iniciou com poliúria. A ecografia renal evidenciou rins policísticos, cistos medulares e corticais distribuídos difusamente; fígado e pâncreas normais. Paciente apresentou boa evolução recebendo alta em 30/12/89.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e na urina, normal. As dosagens de lactato e piruvato no sangue estavam normais. A dosagem de amônia no plasma foi discretamente elevada (1,64 mcg/mL).

Paciente manteve acompanhamento no ambulatório de nefropediatria do HSL, em programa de diálise. Em 31/7/91 foi submetido a transplante renal, com boa evolução.

Conclusão:

- Septicemia.
- Insuficiência renal crônica.
- Rins policísticos congênitos.

CASO No. 44 - L.S.S., DN: 29/11/89, feminina, branca, procedente de Porto Alegre. Encaminhada para investigar EIM por coma, com Paciente é a segunda filha de um casal não consanguíneo, irmão de 2 anos de idade normal. A gestação evoluiu a termo apresentando como complicação hipertensão no final da gestação; parto vaginal, APGAR 9/10, PN = 3.340 g. Desde o nascimento, mãe observava hipoatividade, sonolência e pouca aceitação das mamadas; com 20 dias de vida iniciou complementação com fórmula láctea. Com 26 dias de vida, iniciou com recusa alimentar, edema palpebral, pouca resposta a estímulos. Em 28/12/89, com 29 dias de vida, internou na UTI Pediátrica do HCPA apresentando torpor, hipotonia global, hipoatividade, edema bipalpebral, sialorréia, respiração irregular com pausas respiratórias. Evoluiu com apnéia e bradicardia, necessitando ventilação mecânica. Houve piora progressiva do quadro neurológico evoluindo para coma profundo, sem resposta a estímulos, acompanhado de crises convulsivas sutis (movimentos mastigatórios e protusão de língua). Os exames complementares incluindo gasometria, hemograma, provas de função hepática, líquido, raio X de tórax, foram normais. O eletroencefalograma mostrou alterações paroxísticas à direita. A tomografia de crânio, realizada no dia seguinte à internação, mostrou hipodensidade difusa da substância branca e dos núcleos lentiformes e tálamo; na repetição após 50 dias havia dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, com hipodensidade da substância branca. A avaliação oftalmológica foi normal em 4/1/90. A pesquisa de infecção congênita do grupo STORCH foi negativa. Paciente apresentou como complicação broncopneumonias de aspiração; evoluiu desfavoravelmente, óbito em 27/2/90.

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina, negativos; azul de toluidina, negativo; cromatografia de aminoácidos em sangue, normal, e na urina, discreto aumento de tirosina (ou medicamento). A dosagem de lactato no sangue foi normal e a dosagem de piruvato foi discretamente elevada (1,36 mg/dL). A dosagem de amônia no plasma foi discretamente elevada (1,42 mcg/mL ou 84 mcmol/mL). A cromatografia de oligossacarídeos mostrou um padrão alterado inespecífico, e a cromatografia de sialoligossacarídeos foi normal. A pesquisa de ácidos orgânicos na urina mostrou aumento de ácido alfa-cetoglutarico. A análise quantitativa de aminoácidos no plasma foi normal e na urina mostrou aumento de triptofânio. As dosagens de hexoaminidases no plasma mostraram discreta elevação e as dosagens enzimáticas em leucócitos, incluindo arilsulfatase A, beta-galactosidase, galactocerebrosidase, foram normais.

O exame anátomo-patológico foi compatível com os seguintes diagnósticos: leucoencefalopatia bilateral difusa cística (a microscopia dos sistema nervoso central mostrou necrose com cistificação da substância branca, tanto cerebral quanto cerebelar; adelgaçamento da substância cinzenta; raras células grânulo-gordurosas; dilatação de ventrículos, congestão vascular; atrofia cerebral); polinésia com hipoplasia de ductos intrapancreáticos; hiperplasia tímica acentuada; degeneração hidrópica hepatocitária difusa; leiomioma de brônquio principal, subepitelial, estenosante, com atelectasia total do parênquima correspondente; edema e congestão pulmonares.

Conclusão:

Quadro neurológico degenerativo precoce sem diagnóstico etiológico definido.

O quadro clínico e laboratorial é bastante sugestivo de um EIM, embora não tenha sido possível a conclusão definitiva do caso. Foram excluídos os principais EIM que determinam degeneração de substância branca, como a Leucodistrofia metacromática, a Doença de Krabbe e gangliosidose GM1.

CASO No. 45 - : A.T.B.V., DN: 07/06/89, masculino, branco, procedente de Estância Velha/RS. Paciente evoluiu normalmente até os 7 meses de vida, quando iniciou com quadro de vômitos e diarreia, prostração, sonolência, recusa alimentar. Em 12/1/90 internou no hospital de Estância Velha com suspeita de meningite e broncopneumonia, sendo iniciado antibioticoterapia (amicacina e claforan). Em 17/1/90, foi transferido para a UTI Pediátrica do HPV por piora clínica; no exame de admissão apresentava-se em mal estado geral, hipotérmico, comatoso, respondendo a estímulos dolorosos, hipertonia generalizada, pupilas isocóricas, cianose de extremidades, dificuldade respiratória severa, episódios de apnéia, sendo imediatamente colocado em ventilação mecânica. Os exames complementares evidenciaram leucocitose, líquor com 110 leucócitos/mm³, predomínio de neutrófilos (58%), glicorraquia 83 mg/dl (glicemia 125 mg/dl), proteinorraquia de 79 mg/dl, sem outras anormalidades significativas; a repetição do líquor após 24 horas mostrou a presença de 2 leucócitos/mm³, predomínio de

linfócitos, glicorraquia 45 mg/dl. Evoluiu com melhora progressiva do quadro respiratório e neurológico, sendo extubado em 19/1/90. Em 30/1/90, recebeu alta hospitalar em condições regulares, mantendo hipoatividade, contato pobre com o ambiente. Em 8/2/90 retornou àquele hospital para realizar tomografia computadorizada de crânio, que mostrou pequena dilatação ventricular simétrica e de espaço subaracnoideo frontal e alguns sulcos corticais, sem outras alteações. A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina: Reação de Benedict, positiva, demais, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e urina, normais. A dosagem de lactato e piruvato no sangue estava normal. A dosagem de amônia no plasma foi normal.

Conclusão:

Septicemia.
Encefalopatia pós-sepsis?

CASO No. 46 - A.C.S., DN: 21/12/89, feminina, branca, procedente de Porto Alegre/RS. Paciente é filha de um casal não consanguíneo, irmão com 3 anos normal. A gestação foi gemelar, a termo; parto cesáreo, APGAR 2/7, PN = 2.860 g, irmã gêmea normal. Paciente apresentou icterícia neonatal precoce, necessitando fototerapia por 10 dias, recebendo alta em boas condições. Com 25 dias de vida, internou no HSL com quadro diarreia, 7 a 8 evacuações/dia. fétidas, desde a alta hospitalar; no dia seguinte, foi transferida para a UTI Pediátrica, com quadro de choque, desidratação e aspecto séptico. Recebeu antibioterapia e nutrição parenteral por dias. Apresentou boa evolução recebendo alta em

A investigação metabólica apresentou os seguintes resultados: testes de triagem para EIM na urina: Reação do nitrosonaftol, duvidoso, e demais, negativos; cromatografia de aminoácidos em sangue e urina, normais. As dosagens de lactato e piruvato no sangue estava discretamente elevada (25,1 e 1,77 mg/dL, respectivamente). A dosagem de amônia no plasma foi normal.

Conclusão:

Gastroenterite aguda.
Septicemia.