

IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

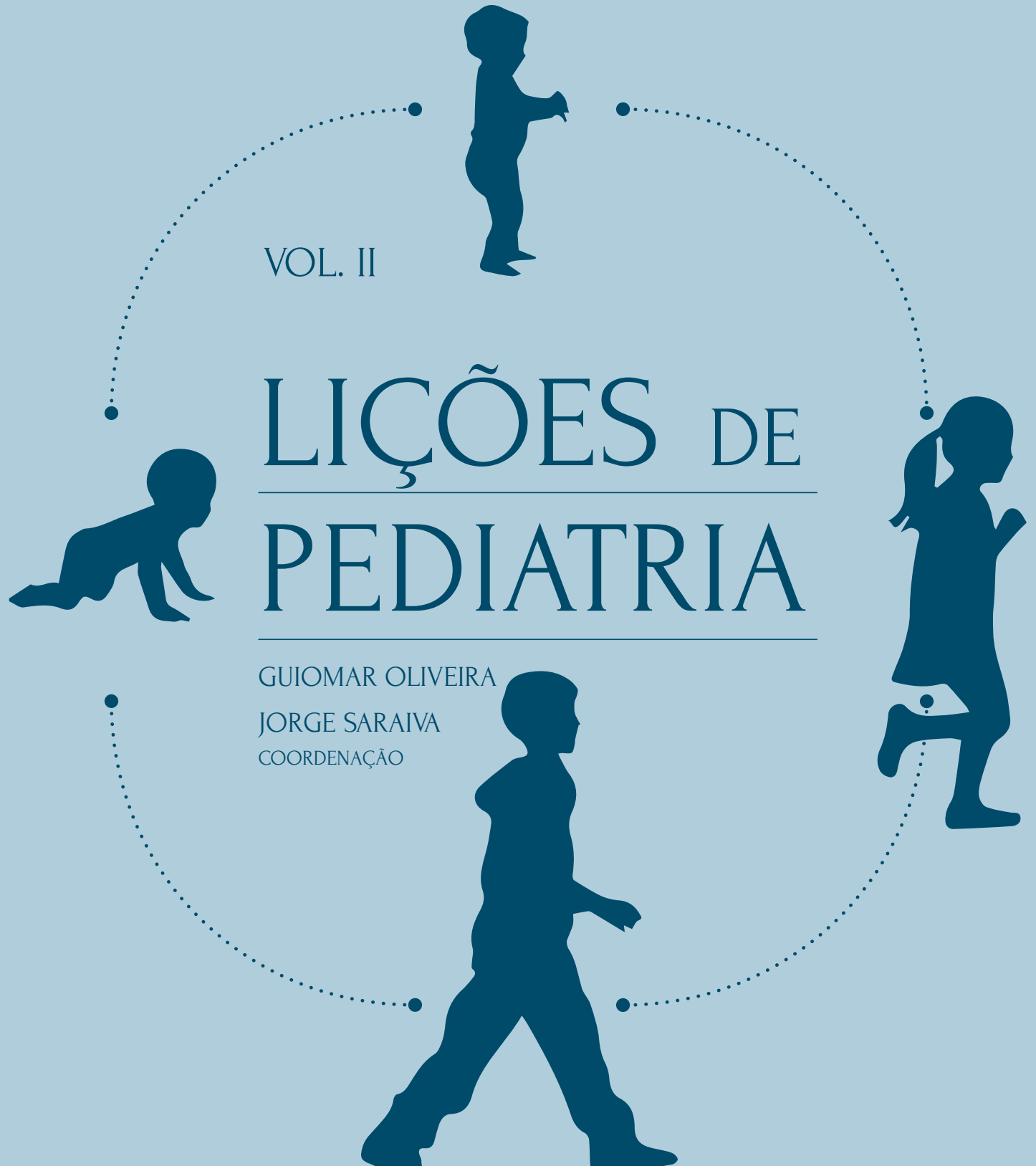
VOL. II

LIÇÕES DE  
PEDIATRIA

GUIOMAR OLIVEIRA

JORGE SARAIVA

COORDENAÇÃO



**Capítulo 42.**  
**Introdução às doenças hereditárias  
do metabolismo**

# 42

**Luísa Diogo**

DOI: [https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0\\_42](https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0_42)

## 42.1 CONTEXTO

O metabolismo é o conjunto de reações intracelulares, catabólicas (oxidativas, produtoras de energia - adenosina trifosfato - ATP) ou anabólicas (de síntese, redutoras, consumidoras de ATP).

O conceito de erro inato do metabolismo surgiu em 1908 (Archibal Garrod), estabelecendo a noção de bloqueio de via metabólica, quatro décadas antes de se identificar o primeiro déficit enzimático.

As doenças hereditárias do metabolismo (DHM) são doenças monogénicas, classicamente associadas a um déficit enzimático. No entanto, a proteína em falta/ anormal, que está na origem do fenótipo (bioquímico/clínico), pode ter outras funções na célula (*i.e.* transportador/ recetor de membrana). Excepcionalmente, a mutação causal leva a ganho de função da proteína, o que é igualmente deletério.

## 42.2 DESCRIÇÃO DO TEMA

### 42.2.1 Incidência e prevalência

Estão descritas mais de 600 DHM e o seu número tem aumentado, à medida que o proteoma é decifrado. São de um modo geral doenças individualmente raras, com prevalência inferior a 1/2000 (órfãs). O interesse pelas doenças órfãs tem aumentado nos últimos anos, uma vez que, estando associadas a risco de vida e/ou invalidez crónica, no seu conjunto atingem um número significativo de indivíduos, desprotegidos pela raridade e desconhecimento da sua doença ([www.orpha.net/national/PT](http://www.orpha.net/national/PT)).

### 42.2.2 Classificação

Nos anos 90, *Saudubray* estabeleceu uma classificação das DHM que permite a sua abordagem clínica compreensiva:

**Doenças afetando predominantemente um órgão/sistema**, de diagnóstico mais “simples” (*i.e.* osteogénese imperfeita).

**Doenças numa via metabólica comum a vários órgãos ou localizadas a um órgão e causando manifestações sistémicas.**

Abrangem três subgrupos fisiopatológicos: intoxicação, défices energéticos e alteração do metabolismo de moléculas complexas.

#### DHM tipo intoxicação:

Incluem as do catabolismo de aminoácidos, a galactosémia e a frutosemia. A acumulação de tóxicos proximal ao bloqueio enzimático causa uma intoxicação aguda e/ou crónica, progressiva, traduzida por vómitos, coma precoce, insuficiência hepática, atraso de desenvolvimento psicomotor/ déficit intelectual, entre outros. Frequentemente a sintomatologia depende de situações intercorrentes associadas a catabolismo (*i.e.* infeções, jejum prolongado, exercício físico intenso) e/ou da composição alimentar. Pode haver um “intervalo livre” de sinais e sintomas após o nascimento, de poucas horas a muitos anos.

#### DHM tipo déficit energético:

Nestas doenças predomina o defeito na produção/utilização de energia, com envolvimento dos principais órgãos produtores e/ou consumidores: fígado, músculo (cardíaco/esquelético) e cérebro. Miopatia, hipotonia generalizada, miocardiopatia, colapso circulatório, morte súbita,

malformações congénitas, atraso de crescimento ponderal e/ou estatural, hipoglicémia (com/sem hepatomegália/ insuficiência hepática) e hiperlactacidémia são manifestações possíveis. Os sintomas podem ou não estar relacionados com o jejum. O coma, quando surge, é mais tardio do que nas intoxicações. As glicogenoses (doenças do armazenamento do glicogénio hepático e/ou muscular), as acidoses lácticas congénitas e os défices da oxidação dos ácidos gordos são exemplos de DHM deste tipo. Nos défices de oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa, ao défice energético associa-se acumulação de tóxicos, o que deve ser tido em conta no tratamento.

#### **DHM de moléculas complexas:**

Neste grupo, os sinais e sintomas são permanentes, progressivos e não relacionados com a composição da alimentação ou situações intercorrentes. As doenças lisossómicas, as dos peroxissomas, as congénitas da glicosilação (CDG) e as da síntese do colesterol, entre outras, fazem parte deste grupo.

Recentemente, a *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* (SSIEM) -[www.ssiem.org/](http://www.ssiem.org/), promoveu uma classificação das DHM que tem em conta as vias metabólicas primariamente afetadas e os aspetos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Esta deverá vir a ser integrada na próxima (décima primeira) Classificação Internacional de Doenças (ICD11).

### **42.2.3 Apresentação clínica**

As DHM podem apresentar-se em qualquer idade, causar qualquer sintomatologia, com origem em qualquer órgão/sistema e com qualquer

tipo de hereditariedade. As mais frequentes são de transmissão autossómica recessiva. Também podem ser esporádicas.

Em até metade dos casos, as primeiras manifestações clínicas de DHM ocorrem no recém-nascido e no lactente. De um modo geral, os fenótipos clínicos mais graves apresentam-se em idades mais precoces. Isto explica o diagnóstico mais frequente em idades pediátricas e o subdiagnóstico das formas de apresentação no adulto.

Em função da grande diversidade clínica, podem apresentar-se a qualquer médico, que deve ser capaz de as suspeitar, promover as medidas terapêuticas urgentes, se necessário, e orientar para centros com experiência (Hospitais do grupo III).

Nas DHM podemos distinguir várias formas de apresentação clínica:

#### **42.2.3.1 Sintomatologia aguda antenatal, neonatal e/ou nos primeiros meses de vida (com ou sem dismorfismos)**

Vómitos, recusa alimentar global ou anorexia seletiva (*i.e.* alimentos ricos em sacarose/frutose ou em proteínas); letargia, coma, hipotonia, convulsões; hepatomegália, insuficiência hepática, colestase; miocardiopatia, derrame pericárdico, arritmia.

#### **42.2.3.2 Sintomatologia de início mais tardio, aguda e/ou recorrente**

Com recuperação total ou parcial nos intervalos das "crises". Estas podem traduzir-se por episódios de coma ou do tipo acidente vascular cerebral, vômitos recorrentes com letargia, desidratação, ataxia recorrente, sintomas psiquiátricos agudos, síndrome de Reye (vómitos, letargia/coma, convulsões, edema cerebral, hiperamoniémia,

hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência hepática com esteatose), episódios de *Apparent Life Threatening Event* (ALTE) / *Brief Resolved Unexplained Event* (BRUE), ou morte súbita.

A presença de acidose metabólica, cetose, hiperlactacidemia, hipoglicemia e/ou hiperamoniemia são sugestivas de uma alteração metabólica. Podem no entanto ser secundárias a outras doenças (i.e. sépsis), que fazem diagnóstico diferencial com as DHM.

#### 42.2.3.3 Sintomatologia generalizada crônica e progressiva

Gastrointestinal (vômitos e/ou diarreia crônica, anorexia/recusa alimentar, atraso de crescimento), muscular (hipotonia, fraqueza, hipotrofia) e/ou neurológica (atraso de desenvolvimento psicomotor/ défice intelectual/regressão), frequentemente em associação.

#### 42.2.3.4 Sintomatologia orgânica permanente

Como hepatoesplenomegália, luxação inferior do cristalino, catarata, opacidade da córnea, disostose *multiplex*, miocardiopatia, defeito de compactação do ventrículo esquerdo.

#### 42.2.3.5 Apresentações particulares

##### 42.2.3.5.1 Recém-nascido

As DHM iniciam-se frequentemente no período neonatal. Podem traduzir-se clinicamente por um quadro neurológico com coma precoce (intoxicação) ou tardio (défice energético), dismorfismos, hepatomegália (com ou sem esplenomegália) e laboratorialmente por hiperamoniemia, acidose metabólica, cetose, hipoglicemia e/ou hiperlactacidemia.

O recém-nascido tem um estreito leque de respostas à doença, pelo que o diagnóstico clínico específico é virtualmente impossível. A DHM, embora rara, deve ser considerada em todas as situações sugestivas de sépsis ou asfixia peri-natal, sobretudo quando a evolução é particularmente grave ou inesperada. *A identificação de um agente infeccioso não exclui uma DHM subjacente: a infecção pode desencadear uma “crise metabólica” e a DHM, agravar o prognóstico de uma infecção.*

*Em todo o recém-nascido doente, mesmo se for prematuro ou em pausa alimentar, deve ser acionado o rastreio neonatal urgente, ainda que mais tarde possa ser necessário repeti-lo.*

##### 42.2.3.5.2 Alteração do estado de consciência

Na criança mais velha e no adulto, episódios de agitação psicomotora/coma de causa desconhecida devem fazer pensar em DHM, sobretudo se for detetado: hipoglicemia, hiperamoniemia (com/sem alcalose respiratória), cetose, cetoacidose, hiperlactacidemia e/ou hiperglicemia com cetoacidose. De notar que a presença de sinais neurológicos focais não afasta o diagnóstico de DHM. O mesmo acontece com a identificação de um agente infeccioso ou a história de traumatismo craniano prévio, sobretudo quando a evolução da infecção seja inusitadamente grave ou as lesões traumáticas não pareçam justificar o grau de coma.

##### 42.2.3.5.3 Epilepsia

As convulsões, muito frequentes na população geral, devem fazer suspeitar de DHM se ocorrerem no período neonatal, estiverem associadas a encefalopatia, forem mioclônicas e/ou farmacorresistentes. O padrão de hipsarritmia ou

de surto-supressão no traçado do eletroencefalograma (EEG) neonatal é sugestivo, embora não específico, de DHM. De entre as convulsões que melhoram com o tratamento da DHM subjacente estão as que cursam com hipoglicémia, hipocalcémia ou hipomagnesiémia, as que respondem à piridoxina, fosfato de piridoxal ou ácido folínico e as associadas aos défices de biotinidase, da síntese da serina, da creatina cerebral ou do transportador cerebral da glicose (GLUT1). A hiperglicinémia não cetótica manifesta-se por encefalopatia epilética e não tem ainda tratamento específico eficaz.

#### 42.2.3.5.4 Atraso de desenvolvimento psicomotor/défice intelectual

Embora as DHM tenham frequentemente envolvimento cerebral, serão responsáveis por apenas 1% (até 9% em algumas séries) dos casos de atraso de desenvolvimento psicomotor global/défice intelectual não sindromático/isolado. A associação com outras alterações neurológicas ou sistémicas sugere DHM. Nestas, o défice é frequentemente global e está muitas vezes associado a irritabilidade, alterações do sono e/ou do comportamento ou manifestações extra-neurológicas. As DHM podem evoluir com progressos, paragem ou regressão psicomotora/intelectual. A regressão pode levar anos a notar-se, sendo importante excluir *pseudorregressão*, por exemplo coincidente com convulsões.

#### 42.2.3.5.5 Perímetro craniano

A macrocefalia progressiva (notada nos primeiros anos de vida ou mesmo pré-natal) pode ser a forma de apresentação de algumas DHM, *i.e.* a acidúria glutárica tipo 1 (atualmente incluída no rastreio neonatal). Outras acidúrias orgânicas

“cerebrais” podem cursar igualmente com macrocefalia. A microcefalia, que surge em diversas DHM com envolvimento cerebral, é um sinal menos específico.

### 42.2.4 Diagnóstico

#### 42.2.4.1 Rastreio seletivo

O diagnóstico (pré ou pós-natal) de DHM pode ser realizado por rastreio seletivo, *ie* em indivíduos sintomáticos ou com história familiar positiva de DHM.

A idade de início das manifestações clínicas pode ser pré-natal. O diagnóstico pré-natal sem caso *índice* prévio tem sido feito em algumas doenças (*i.e.* lisossómicas, doenças congénitas da glicosilação). Ocasionalmente, uma clínica frustrada ou inespecífica apenas é valorizada como manifestação de DHM na sequência do estudo familiar de um doente. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico chega a ser de 30 anos ou mais, em formas menos graves de DHM. O número de diagnósticos de DHM em adultos tem tido um incremento muito acentuado nos últimos anos, coincidente com o melhor conhecimento destas patologias pela generalidade dos clínicos e do público em geral. Na história de doentes com DHM é relativamente comum haver familiares com clínica semelhante, falecidos sem diagnóstico.

#### 42.2.4.2 Rastreio não seletivo

Um subgrupo de DHM “tratáveis” tem sido objeto de rastreio não seletivo. O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (*teste do pezinho*), implementado em 1979 com o rastreio da fenilcetonúria e atualmente sediado no Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA), Porto,

tem uma taxa de cobertura de aproximadamente 100%. A colheita da amostra de sangue para um cartão próprio (de “Guthrie”, em homenagem ao autor da técnica inicialmente usada no rastreamento da fenilcetonúria), deve ser realizada de preferência entre os terceiro e sexto dias de vida. Com o advento da espectrometria de massa em *tandem*, que permite a detecção e quantificação de aminoácidos e acilcarnitinas, foi disponibilizado a partir de 2005 o rastreamento de 24 DHM. Estas incluem algumas das do catabolismo do esqueleto carbonado de aminoácidos (*i.e.* fenilcetonúria) e das do ciclo da ureia (*i.e.* citrulinemia) e a maioria dos defeitos da oxidação dos ácidos gordos (*i.e.* ácidos gordos de cadeia média). A lista pode ser consultada em [www.diagnosticoprecoce.org](http://www.diagnosticoprecoce.org). A incidência conjunta das DHM atualmente rastreadas é de 1/2.400. Note-se que o déficit de ornitina-carbamiltransferase, o mais frequente dos defeitos do ciclo da ureia, não é detetado neste rastreamento. Por outro lado, há a possibilidade de formas “tardias” das doenças incluídas no rastreamento não serem detetadas por não apresentarem, nos primeiros dias de vida, alterações dos metabolitos doseados. ***Assim, perante a suspeita clínica, deve prosseguir-se a investigação, mesmo que o rastreio neonatal tenha sido negativo.***

#### 42.2.4.3 Níveis de diagnóstico

Nas DHM podem ser considerados diversos níveis diagnósticos: *clínico*, *metabólico*, *enzimático* e *genético*. Nenhum diagnóstico dispensa a presença de manifestações clínicas. Esta questão torna-se pertinente nos casos assintomáticos, detetados na sequência de estudo familiar ou por rastreio sistemático. Uma vez feito o diagnóstico de doenças com manifestações clínicas

potencialmente graves, “tratáveis”, devem ser implementadas as medidas terapêuticas adequadas. No caso de familiares assintomáticos, a investigação diagnóstica pode ser oferecida aos indivíduos de maior idade que o solicitem.

#### 42.2.4.4 O estabelecimento de um diagnóstico de DHM

Consiste, tal como nas outras doenças, na construção de um *puzzle*. As peças são muito variáveis e incluem sinais e sintomas, história pessoal e familiar, exames complementares, colheita de amostras biológicas em situações basais ou após provas de sobrecarga, espontâneas (“crises”) ou provocadas, exames laboratoriais gerais ou específicos, conhecimento dos valores de referência, entre outras. A sua seleção e “encaixe”, *ie* o diagnóstico final que orienta a terapêutica e o aconselhamento familiar dependem da experiência e perícia do médico responsável e dos meios disponíveis. Tratando-se de doenças raras, são imperativos a centralização dos doentes diagnosticados/suspeitos, o trabalho “em rede” e a formação específica.

#### 42.2.5 Quando suspeitar de DHM e como orientar

##### 42.2.5.1 Clínica

Deve suspeitar-se de DHM perante a associação inexplicada de sinais e sintomas; a presença de sintomas agudos ou intermitentes de invulgar gravidade; uma doença multissistémica de causa desconhecida; doença crónica progressiva (frequentemente com envolvimento neurológico); a presença de sintomas “acompanhantes”, como atraso de desenvolvimento psicomotor global/

défice intelectual “sindromático”; história pré-natal “positiva” para restrição de crescimento intra-uterino, malformações, fígado gordo agudo da gravidez/ síndrome HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) materno na gravidez; história familiar de abortamentos espontâneos, mortes inexplicadas em irmãos ou outros familiares; consanguinidade (pela maior probabilidade de ocorrência de doenças autosómicas recessivas).

Como em todas as áreas da Medicina, a história clínica bem feita, incluindo uma anamnese dirigida e um exame físico completo é a base de qualquer diagnóstico. Aquela deve incluir a história alimentar e possível relação das queixas com períodos de jejum, refeições causais ou ingestão de determinado tipo de alimentos. De notar que em certos casos de “intoxicação”, os doentes reduzem espontaneamente os alimentos “tóxicos” (*i.e.* frutose ou proteínas) e/ou apresentam vômitos e/ou alterações do estado de consciência após a sua ingestão, mormente se excessiva.

#### 42.2.5.2 Exames complementares

Na primeira linha da investigação laboratorial incluem-se os testes disponíveis em qualquer laboratório, cujos resultados podem fornecer importantes elementos de orientação para investigação mais específica. É o caso da deteção de acido-se metabólica com aumento do hiato aniónico. Esta, na ausência de uma intoxicação exógena ou cetoacidose diabética, traduz acumulação de ácidos orgânicos endógenos, provenientes do catabolismo incompleto dos aminoácidos ou dos ácidos gordos (acidémia/acidúria orgânica) ou ainda da glicólise anaeróbica. A ressonância magnética cerebral, quando indicada, deve fazer-se

acompanhar sempre que possível de espectroscopia protónica. Esta é importante, por exemplo, no diagnóstico de défices da creatina cerebral.

As “análises metabólicas” devem ser orientadas pela suspeita clínica, reforçada pelos resultados dos exames de primeira linha, sem esquecer o diagnóstico diferencial. *Não existe um “rastreo metabólico” aplicável à generalidade dos casos!*

O estudo dos aminoácidos (plasmáticos, urinários e /ou do liquido cefalorraquidiano), das acilcarnitinas em sangue colhido em cartão, dos ácidos orgânicos e do ácido orótico urinários pode ser informativo em casos suspeitos de doenças tipo “intoxicação” ou “défice energético”.

Em determinadas circunstâncias, pode ser útil estabelecer perfis metabólicos de 24 horas (*i.e.* ciclo glicémico) ou fazer testes funcionais (*i.e.* prova de jejum, teste de sobrecarga de glicose/ outro). No entanto, o mais adequado é usar, sempre que possível, as amostras biológicas colhidas durante os períodos de crise/descompensação por serem as mais informativas e não acarretarem riscos adicionais para o doente.

O rastreio das doenças dos lisossomas passa pelo estudo dos glicosaminoglicanos e oligossacáridos urinários e/ou das enzimas leucocitárias específicas.

A focagem isoelétrica da transferrina permite o rastreio das doenças da glicosilação, já que a transferrina hipoglicosilada apresenta um padrão de migração anormal.

Em caso de suspeita de doença dos peroxissomas, a determinação da concentração plasmática de ácidos gordos de cadeia muito longa é o teste de primeira linha.

O estudo de outros metabolitos específicos, (*i.e.* ácidos biliares, pterinas, porfirinas, esteróis,



de entre outros) deve ser do mesmo modo orientado pela suspeita clínica.

Em muitos doentes pode ser necessário fazer investigação em tecidos para além dos leucócitos, como fibroblastos da pele, tecido hepático ou muscular, entre outros.

O diagnóstico genético através do rastreio de mutações em genes pontuais não se consegue num número significativo de doentes, mesmo quando apresentam alterações metabólicas sugestivas. Muitos laboratórios oferecem atualmente a possibilidade de investigar “painéis de genes” específicos para determinados grupos de situações clínicas (*i.e.* acidoses lácticas, leucodistrofias), “exomas de patologia” (rastreio dos genes em que foram identificadas mutações patogénicas) ou mesmo “exoma completo”. No entanto, a interpretação dos resultados é complexa e requer a contribuição de equipas multidisciplinares, incluindo Geneticistas.

Em situações de evolução fatal em que permaneça a suspeita de uma DHM, mesmo que tenha sido identificado um gérmen patogénico, devem ser feitos estudos *post mortem* segundo um protocolo bem estabelecido que garanta a reserva de amostras biológicas (incluindo tecidos) bem conservadas para estudos de metabolitos, funcionais e genéticos.

#### 42.2.6 Princípios gerais do tratamento das DHM

##### 42.2.6.1 Tratamento de manutenção

As DHM tipo “intoxicação” e aquelas por “défice energético com redução da tolerância ao jejum” (*i.e.* glicogenose tipo 1, defeitos da oxidação dos ácidos gordos) podem ser objeto

de terapêutica específica. Esta contraria os efeitos da perturbação metabólica e permite antecipar e evitar as crises de descompensação, melhorando o prognóstico vital e funcional. Nestes casos, tal como em todas as doenças crónicas, é muito importante a educação dos doentes e suas famílias. É indispensável que conheçam as características principais da doença, os fatores precipitantes e a sintomatologia de descompensação. Devem estar capacitados para tomar as medidas de emergência no domicílio, antes do recurso aos Serviços de Urgência Hospitalares, evitando-o em muitas ocasiões. Quando aquele se figure necessário, devem estar instruídos para se fazer acompanhar dos produtos dietéticos-terapêuticos específicos da sua doença (*i.e.* misturas de aminoácidos), eventualmente não disponíveis nos Serviços de Urgência.

A **fenilcetonúria** (PKU) é o protótipo da DHM por intoxicação proteica tratável. O défice de fenilalanina-hidroxilase hepática causa elevação da fenilalanina plasmática, aumento do *ratio* fenilalanina/tirosina e alteração da neurotransmissão com atrofia cerebral progressiva, atraso de desenvolvimento psicomotor global/ défice intelectual, défices motores, epilepsia, alterações do comportamento, entre outros. Ao contrário de muitas outras doenças do catabolismo de aminoácidos, não se associa a episódios de coma, embora se verifique agravamento clínico (eventualmente traduzido por agitação/ irritabilidade) em situações de catabolismo e/ou aumento da ingestão de fenilalanina. A fenilcetonúria foi a primeira DHM a ser tratada com dieta de restrição e é o protótipo de doença rastreável. A intoxicação pela fenilalanina é progressiva e pós-natal (*in útero*, o fígado materno compensa o défice). O

“intervalo livre” de sintomas, a instalação insidiosa da clínica e a eficácia da intervenção terapêutica prevenindo os défices neurológicos fazem do rastreio neonatal da PKU um caso de sucesso. O tratamento consiste na restrição de fenilalanina, de modo a manter os níveis plasmáticos dentro de determinados limites. A dieta implementada é restrita em proteínas naturais e suplementada com misturas de aminoácidos isentas de fenilalanina.

Este princípio geral aplica-se às *doenças do catabolismo do esqueleto carbonado de aminoácidos* (i.e. leucinose, homocistinúria, acidémia metilmalónica, entre outras), sendo que as misturas de aminoácidos diferem no(s) aminoácido(s), tóxicos, ausentes. Em algumas daquelas doenças, os metabolitos acumulados, nomeadamente ácidos orgânicos, são excretados ligados à carnitina (acilcarnitinas) e/ou à glicina (acilglicinas), pelo que a suplementação destas substâncias pode estar indicada.

A *tirosinémia tipo 1*, hepatorenal, manifesta-se por insuficiência hepática com síndrome de *Fanconi*, nas primeiras semanas de vida ou raquismo hipofosfatémico, mais tarde. Os doentes têm o risco de apresentar crises de porfíria e hepatocarcinoma por acumulação de intermediários tóxicos, nomeadamente a succinilacetona. Esta pode ser doseada na urina, contribuindo para o diagnóstico. Atualmente a base da terapêutica da tirosinémia tipo 1 é o NTBC (Nitisone), inibidor de uma enzima a montante do défice, que evita a formação da succinilacetona, à custa de um aumento da tirosinémia (controlável com dieta de restrição específica).

Nas *doenças do ciclo da ureia*, o tratamento impõe a restrição da ingestão de todas as proteínas, de modo a reduzir a carga azotada,

precursora de amónia. Pode ser vantajoso suplementar a dieta com mistura de aminoácidos essenciais para evitar a sua carência, promotora de catabolismo proteico. Para além da referida dieta e das medidas de evicção do catabolismo (indicadas nas “intoxicações endógenas”), é necessária a administração regular de “quelantes” da amónia (fenilbutirato/benzoato de sódio) e de aminoácidos eventualmente deficitários por interrupção do ciclo da ureia (arginina/citrulina), para manter níveis normais de amónia e de glutamina.

Em várias DHM o tratamento inclui a administração de *cofatores enzimáticos*, nomeadamente vitaminas. É o caso dos defeitos do metabolismo das cobalaminas ou dos do transportador do ácido fólico, em que a terapêutica passa pela administração intramuscular crónica de hidroxicobalamina ou ácido folínico, respetivamente. Recentemente foi aprovado em Portugal o uso da sapropterina (BH<sub>4</sub>) para o tratamento dos fenilcetonúricos com resposta positiva. A BH<sub>4</sub> é coenzima da fenilalanina-hidroxilase, atuando igualmente como “estabilizador” da proteína enzimática. Em muitas outras DHM está indicado fazer prova terapêutica com fatores coenzimáticos (i.e. piridoxina na homocistinúria clássica ou nas convulsões piridoxino-sensíveis).

Ocasionalmente, o metabolismo das bactérias intestinais contribui para o agravamento da intoxicação endógena, através da produção de metabolitos tóxicos, nomeadamente propionato e amónia. A “*esterilização intestinal*” com antibióticos não absorvíveis, numa base regular (i.e. acidúrias metilmalónica e propiónica) ou em situações de urgência (i.e. hiperamoniémia), pode ser útil em alguns casos.

Nas doenças de *intoxicação por açúcares* (galactosémia e frutosemia), que se manifestam por doença hepática, com/sem vômitos e hipoglicémia (e cataratas na galactosémia), há reversão do quadro clínico com a instituição de dieta de restrição específica. No entanto, a galactosémia, ao contrário da frutosemia, evolui com neurodegeneração lentamente progressiva e insuficiência ovárica, apesar da regressão completa da doença hepática.

Nas *glicogenoses "hepáticas"* é importante prevenir a hipoglicémia, através da administração regular de hidratos de carbono complexos (*i.e.* maltodextrinas ou amido de milho cru), inclusive durante a noite, de acordo com a tolerância ao jejum. Estas medidas são indispensáveis na glicogenose tipo 1 (défice da glicose-6-fosfatase), que atinge a via comum final da glicogenólise e da neoglicogénese e causa hepatomegália volumosa, hipoglicémia do jejum curto (duas a quatro horas nos lactentes), hiperlactacidémia, hipocetose, hipertrigliceridémia e hiperuricémia.

A base da terapêutica dos *defeitos da oxidação dos ácidos gordos*, nomeadamente nos de cadeia média, é a evicção do jejum prolongado. Estes são os mais frequentes, atingindo sobretudo indivíduos de etnia cigana. A prevenção da hipoglicémia hipocetótica pode implicar o recurso à administração intravenosa de glicose quando a alimentação oral é ineficaz. Nos defeitos da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa é imprescindível a restrição de lípidos alimentares (que são maioritariamente de cadeia longa) e a suplementação com triglicerídeos de cadeia média (MCT) e ácidos gordos essenciais. O reforço calórico deve ser feito com MCT e/ou hidratos de carbono, nomeadamente antes do exercício físico

ou se doença intercorrente. Embora nos defeitos da oxidação dos ácidos gordos possa haver carência de carnitina livre por excesso de produção de acilcarnitinas, a indicação para suplementação com carnitina é controversa, nomeadamente nos défices de cadeia longa pelo possível efeito arritmogénico das acilcarnitinas de cadeia longa.

O tratamento das *doenças de moléculas complexas* é, de um modo geral, sintomático. São exceção, entre outras, algumas doenças de acumulação lisossómica, para as quais nos últimos anos surgiu terapêutica de substituição enzimática e/ou de redução da produção do substrato. A primeira, já aprovada para as doenças de *Gaucher* tipo 1, de *Pompe*, de *Fabry* e mucopolissacaridoses (tipos I, II, IV e VI) e em fase de ensaio clínico para outras, implica a administração intravenosa com periodicidade de uma a duas semanas. A segunda tem a vantagem de, ao contrário da anterior, ser administrada por via oral e atravessar a barreira hematoencefálica, podendo melhorar os sintomas neurológicos, muito comuns nestes doentes.

#### 42.2.6.2 Tratamento de emergência

Alguns tipos de DHM podem evoluir com manifestações agudas, frequentemente ameaçadoras da vida, causando a morte ou sequelas definitivas. Na maior parte das DHM que cursam com descompensação aguda, o prognóstico vital e funcional depende do intervalo de tempo até ao início do tratamento de emergência específico. Assim, o episódio inaugural, antes do estabelecimento do diagnóstico, é, de um modo geral, o de pior prognóstico.

A avaliação laboratorial numa doença aguda suspeita de DHM deve incluir glicémia, amoniémia, lactacidémia, cetonémia/cetonúria e gasimetria

com cloro, sódio e potássio plasmáticos, para além do rastreio de sofrimento cardíaco, hepático, renal e muscular, entre outros. Os resultados desta investigação inicial devem estar disponíveis em menos de meia hora, permitindo orientar as primeiras etapas do tratamento de emergência. De acordo com o quadro clínico, deverão ser determinados simultaneamente acilcarnitinas, aminoácidos, ácidos orgânicos (incluindo o orótico), com resultados disponíveis idealmente em 24 horas. Nas hipoglicémias, não devem ser esquecidos os doseamentos hormonais na crise, para rastreio de causas endócrinas (*i.e.* hiperinsulinismo).

#### 42.2.6.2.1 As DHM tipo “intoxicação”

Incluem as do catabolismo de aminoácidos (ciclo da ureia, aminoacidopatias/acidúrias orgânicas), defeitos do catabolismo de ácidos gordos de cadeia longa e as intoxicações por açúcares exógenos (galactosémia e fructosémia).

Os tóxicos em causa são a amónia, aminoácidos e ácidos orgânicos, acilcarnitinas ou açúcares tóxicos. Os episódios de descompensação podem ser desencadeados pela alimentação (proteínas, lípidos, galactose/frutose) e/ou catabolismo (degradação de proteínas/ lípidos).

O tratamento consiste em suspender a ingestão oral dos precursores tóxicos em todos os casos. Reverter o catabolismo das proteínas/lípidos, promovendo o anabolismo através da administração de glicose em doses elevadas (e lípidos apenas nas doenças do catabolismo proteico com diagnóstico já estabelecido, estando a sua administração interdita nos defeitos da oxidação dos ácidos gordos), associada a insulina, se necessário. Em certos casos podem ser acionadas medidas de desintoxicação mecânica como a hemodiafiltração

ou a hemodiálise, nomeadamente nas hiperamoniémias graves.

#### 42.2.6.2.2 As DHM com intolerância ao jejum

Incluem as da homeostase da glicose (glicogenoses/armazenamento do glicogénio, defeitos da neoglicogénese) e as do catabolismo dos ácidos gordos e da síntese/degradação dos corpos cetónicos (cetogénese/cetólise). Os sintomas surgem após jejum mais ou menos prolongado e a hipoglicémia (com/sem hepatomegália) é a principal manifestação. A administração de glicose endovenosa ao ritmo da produção hepática (7 a 8 mg/kg/minuto no recém-nascido a 2 a 3mg/Kg/minuto no adulto) é suficiente para manter a glicémia. Não é necessário “forçar o anabolismo” uma vez que não há intoxicação “endógena”, devida ao catabolismo, exceto nos defeitos da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa, como anteriormente referido.

Nos doentes em que o ritmo de glicose necessário para corrigir a hipoglicémia é muito elevado, deve-se pensar em hiperinsulinismo. Este faz diagnóstico diferencial com os défices da oxidação dos ácidos gordos e da cetogénese, na medida em que causa igualmente hipoglicémia hipocetótica.

Algumas DHM que comprometem o metabolismo energético muscular (*i.e.* glicogenoses, défices da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa,) podem apresentar-se ou evoluir com intolerância ao exercício e/ou crises de rabdomiólise. Estas podem ser desencadeadas por exercício físico, jejum prolongado, exposição ao frio e/ou anestesia. Traduzem-se por mialgias generalizadas, tumefação e rigidez muscular, impotência

funcional, elevação acentuada da creatina kinase (até >100.000 UI/L), mioglobulinemia com mioglobinúria (urina avermelhada/escura, com pesquisa de hemoglobulinúria positiva nas tiras-teste). A situação pode complicar-se por insuficiência renal aguda e/ou síndrome compartimental. O tratamento consiste em fazer hiperhidratação endovenosa, com reforço da diurese (administrar manitol, se necessário) e alcalinização da urina.

#### 42.2.6.2.3 Nas acidoses lácticas congênitas (doenças do catabolismo do piruvato, do ciclo de *Krebs* e/ou da cadeia respiratória mitocondrial)

Há perturbação da via final comum da produção de energia. O tratamento passa pela correção da acidose e administração da glicose ao ritmo da libertação hepática normal. Doses de glicose mais elevadas podem agravar a hiperlactacidemia.

#### 42.2.6.3 O transplante de órgãos

Poderá ser uma opção terapêutica em algumas DHM. Esta pode colocar-se em dois tipos de cenários: substituição de fígado, rim e/ou coração por falência de órgão ou neoplasia maligna (*i.e.* glicogenose tipo 1, tirosinemia tipo 1, acidemia metilmalônica, algumas doenças mitocondriais) ou como fonte da enzima deficitária (fígado em doenças do catabolismo de aminoácidos, nomeadamente do ciclo da ureia; medula óssea em doenças lisossômicas e algumas mitocondriais).

### 42.2.7 Algumas histórias reais

#### 42.2.7.1 "Intoxicação"

Menina saudável até aos quatro anos, quando foi internada por episódio de sonolência, um

vômito, ataxia e disartria. O quadro regrediu em menos de 24 horas, com perfusão intravenosa de cloreto de sódio e glicose. A pesquisa urinária de benzodiazepinas foi negativa. Transferida aos cinco anos com suspeita de encefalite por novo episódio de agitação, auto e hetero-agressão, vômitos frequentes, desequilíbrio e disartria. Apresentava glicemia e alcoolémia normais e hipertransaminasemia (AST/ALT-329/547 UI/L). Melhorou sob perfusão de soro com cloreto de sódio e glicose, mas a ataxia manteve-se. No intervalo destas duas intercorrências tivera diversos episódios de ataxia, sonolência/insónia e alterações do comportamento (discurso incoerente, auto e heteroagressividade), de um a três dias de duração, habitualmente sem vômitos, com anorexia e sem desencadeante óbvio. As alterações de comportamento, mais graves ao fim do dia, foram consideradas reativas ao ambiente familiar, perturbado pelo divórcio dos pais. Havia consanguinidade remota e a história de um irmão falecido nos primeiros dias de vida, de causa desconhecida. Sem história de vômitos habituais, mas anorexia seletiva para alimentos ricos em proteínas. Constatada hiperamoniémia 360-650  $\mu\text{mol/l}$  (valor de referencia:11-50), aumento acentuado da glutamina plasmática e do ácido orótico urinário. O défice de ornitina transcarbamilase (OTC), doença do ciclo da ureia, foi confirmado por estudo genético. O rastreio neonatal havia sido normal, como seria de esperar.

#### 42.2.7.2 "Sépsis neonatal"

Recém-nascida de termo, primeira filha de pais consanguíneos em primeiro grau, sob aleitamento materno exclusivo, foi admitida no

Hospital aos 12 dias de vida por um quadro de choque. Estava sonolenta, com recusa alimentar e gemido desde o dia anterior. Evoluiu para falência multiorgão rapidamente progressiva e morte, apesar de tratamento intensivo. A hemocultura revelou-se positiva para *Escherichia Coli* (*E.coli*). O estudo do sangue do cartão do rastreio neonatal permitiu o diagnóstico retrospectivo de **galactosémia**. Perante uma sépsis neonatal a *E.coli* de evolução fatal, levantou-se a hipótese de doença metabólica subjacente. Sabe-se que a galactosémia predispõe para infeções graves a este germen. A amostra do rastreio neonatal, que fica armazenada durante algum tempo, pode ser muito útil em casos como este.

#### 42.2.7.3 Giba lombar

Lactente observado aos seis meses de idade no Serviço de Urgência por infeção respiratória alta. Era seguido por tumefação lombar detetada aos quatro meses, com displasia das vertebrae lombares L2-L3. Tinha história de rinofaringites e otites frequentes e obstrução nasal habitual. Apresentava respiração ruidosa, macrocefalia, cifose lombar e hepatoesplenomegália ligeira. O desenvolvimento psicomotor global era normal. Foi colocada a hipótese de doença lisossómica. O estudo urinário dos glicosaminoglicanos foi normal, mas não o dos oligossacáridos. Confirmou-se o diagnóstico de **oligossacaridose** (manosidose) através do doseamento da  $\alpha$ -manosidase em leucócitos e fibroblastos e do estudo genético. Foi submetido a transplante de medula óssea, com bom resultado. Evoluiu no entanto com atraso de desenvolvimento psicomotor e surdez neurossensorial.

#### 42.2.7.4 Vômitos

Rapaz previamente saudável, com história familiar não informativa, que a partir dos seis anos teve quatro internamentos por vômitos com desidratação. Em episódio subsequente, aos oito anos, foi feito o diagnóstico de **doença de Addison**, iniciando tratamento. Pelos 12 anos surgiram dificuldade de aprendizagem e aos 13, comportamento obsessivo e crises de ansiedade. Pelos 14 anos foram notados défice visual e alterações da marcha, com síndrome tetrapiramidal. A ressonância magnética cerebral revelou leucodistrofia periventricular de predomínio posterior, compatível com adreno-leucodistrofia ligada ao cromossoma X. A elevação plasmática dos ácidos gordos de cadeia muito longa, seguida do estudo genético confirmaram o diagnóstico daquela doença, a mais frequente das doenças dos peroxissomas.

#### Leitura complementar

<http://www.vademeta.org>

<http://www.springer.com/us/book/9783642157196>; <http://link.springer.com/book/10.1007%2F3-540-28962-3>;

#### Agradecimento

Dr<sup>a</sup> Paula Garcia pela revisão do manuscrito.