

Erros inatos do metabolismo: abordagem no período neonatal

Eugênia Ribeiro Valadares*

Nos últimos 30 anos, os erros inatos do metabolismo passaram a ser melhor compreendidos a partir da identificação das enzimas envolvidas nos processos bioquímicos subjacentes. A importância médico-social do diagnóstico dessas doenças causadas por deficiências enzimáticas, que isoladamente são raras, mas em conjunto expressivas, é que a maioria delas está relacionada com o retardo mental. Se o diagnóstico for precoce, existe a possibilidade de tratamento dietético para muitas delas, especialmente para as amino-ácidopatias, acidemias orgânicas e para os erros inatos do metabolismo de carboidratos, prevenindo ou atenuando assim o retardo mental. Pacientes com fenilcetonúria diagnosticados através do *screening* neonatal recebem prontamente o tratamento dietético adequado e assim se desenvolvem normalmente. Atualmente, as pesquisas científicas nessa área são intensas, com resultados promissores. Em sua grande maioria, as deficiências enzimáticas são herdadas de forma autossômica recessiva. A terapia genética é o grande alvo do tratamento definitivo de todas essas doenças, mas ainda se limita a pesquisas laboratoriais. O diagnóstico exato propicia também o aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal e a identificação de heterozigotos.

Duas perguntas são fundamentais no estudo dos erros inatos do metabolismo: quando suspeitar e quais exames complementares devemos solicitar. A época de início dos sintomas é variável conforme a doença, mas a evolução das doenças, se não for fatal, sem a possibilidade de tratamento é crônica e progressiva. Os exames laboratoriais iniciais podem falhar, mas se houver uma forte suspeita clínica, deve-se avançar na propedêutica mais específica.

Neste artigo abordaremos essas duas questões básicas, dando enfoque ao recém-nascido sintomático. Não serão discutidos aqui os exames de triagem neonatal legalmente obrigatórios ("exame do pezinho"). Deixamos à disposição do leitor referências de literatura mais abrangente.

Quando suspeitar de erro inato do metabolismo no período neonatal

Uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso são fundamentais. Na anamnese, observar a época do início dos sintomas, identificar se há um

RESUMO

A autora aborda duas questões fundamentais com relação aos erros inatos do metabolismo no período neonatal: quando suspeitar e quais exames complementares devem ser solicitados quando há suspeita clínica de doenças causadas por deficiências enzimáticas

* Eugênia Ribeiro Valadares Especialista em Pediatria e Genética Clínica
Doutora em Medicina pela Universidade de Mainz, Alemanha
Doutora em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS
Profa. do Departamento de Pediatria da UFMG
Chefe do Serviço de Genética da Clínica Origen

caráter crônico e progressivo ou se o quadro clínico é de doença aguda fulminante, forma mais freqüente em recém-nascidos. É importante a história familiar de consangüinidade entre os pais, de irmãos falecidos no período neonatal ou de morte súbita, ou ainda, de casos semelhantes na família. Os pacientes nascem normais e malformações congêntas, em geral, não estão relacionadas. Exceções ocorrem nas doenças peroxissomais, em que dismorfismos podem estar presentes ao nascimento.

No período neonatal predominam os defeitos no metabolismo dos aminoácidos, ácidos orgânicos, carboidratos ou do ciclo da uréia. A deficiência enzimática pode se manifestar clinicamente como quadro de "intoxicação" ou "déficit" energético, ou ainda como disfunção hepática (Saudubray e col., 1991).

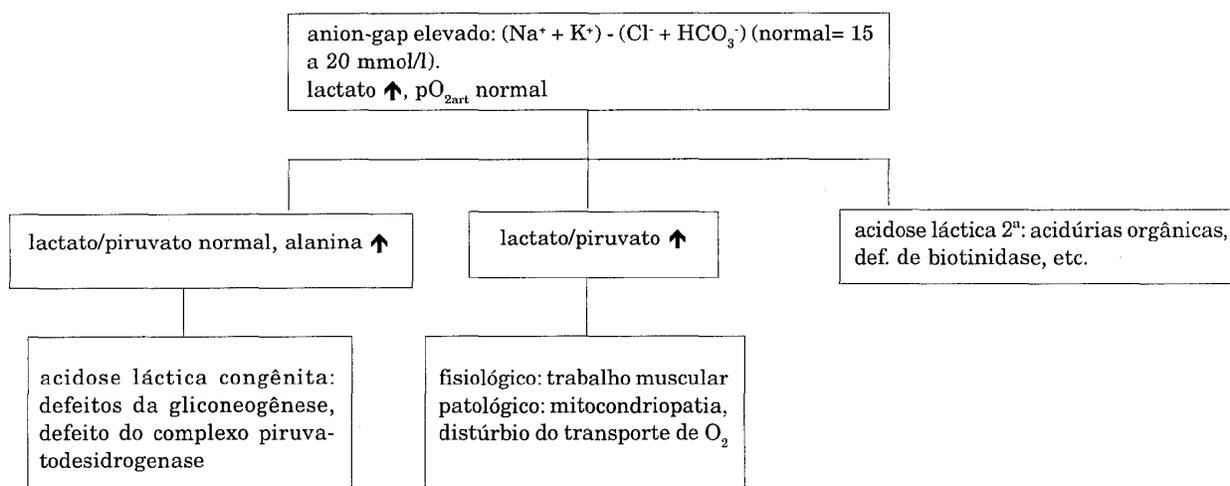
a) Intoxicação: O acúmulo dos metabólitos que estão antes do bloqueio enzimático leva à intoxicação aguda ou gradualmente progressiva. Os sintomas surgem depois de um intervalo assintomático de horas ou semanas após o nascimento e se assemelham aos da sepsis: sucção débil, vômitos, letargia/coma, hipertonia, convulsões, icterícia. Não há melhora do quadro com a terapêutica habitual para sepsis. O quadro piora com a alimentação e melhora com exsangüíneotransfusão ou diálise peritoneal. Achados laboratoriais inespecíficos freqüentes são acidose, cetose e hipera-

monemia. Exemplos: doença do Xarope de Bordo (Leucínose), defeitos do ciclo da uréia, acidúrias orgânicas, galactosemia, frutosemia, tirosinemia. Nesses casos, o tratamento a longo prazo, se possível, consiste na restrição dietética dos metabólitos excessivos.

b) Déficit energético: A sintomatologia advém do déficit dos metabólitos envolvidos na transferência de energia, freqüentemente sem intervalo assintomático. O quadro clínico é marcado por hipotonia muscular grave, piora rápida do quadro neurológico, cardiomiopatia hipertrófica, colapso circulatório e também possíveis dismorfismos. Morte súbita do lactente pode ser uma manifestação tardia. Acidose láctica é achado laboratorial freqüente. Exemplos: deficiência de piruvatodehidrogenase, deficiência de piruvatocarboxilase, mitocondriopatias, doenças dos peroxissomos, distúrbios de oxidação de ácidos graxos. O tratamento, se possível, consiste na reposição dos metabólitos deficientes.

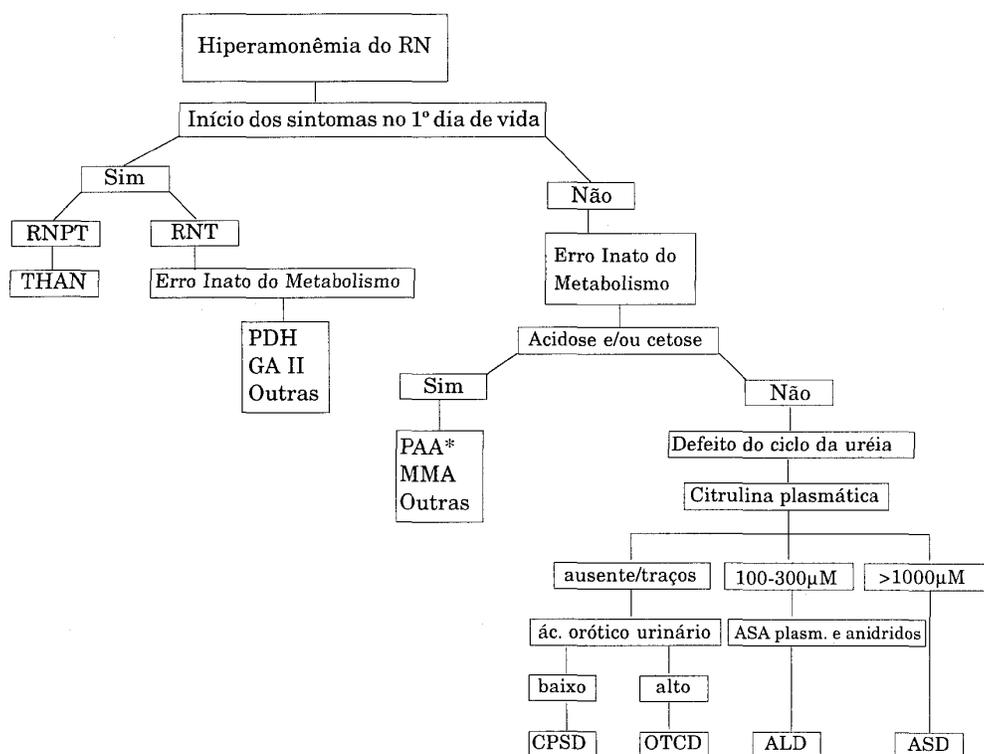
c) Disfunção hepática: O recém-nascido evolui com hepatomegalia, hipoglicemia, provas de função hepática alteradas e coagulação sangüínea alterada. Exemplos: distúrbios da gliconeogênese, glicogenose tipo I ou III, galactosemia, frutosemia (se a dieta contém frutose), tirosinemia tipo I, deficiência de α -1-antitripsina.

FIGURA 1
INTERPRETAÇÃO DA ACIDOSE LÁTICA



(Wick et Baumgartner, 1987)

FIGURA 2
INTERPRETAÇÃO DA HIPERAMONÊMIA



RNPT = recém-nascido pré-termo, RNT = recém-nascido a termo

THAN = hiperamonêmia transitória do RN, PDH = defic. de piruvatodehidrogenase

GA II = acidemia glutárica tipo II, PAA = acidemia propiônica, MMA = acidemia metilmalônica

CPSD = defic. de carbamilfosfosfatossintetase, OTCD = defic. de ornitintrancarbamilase

ASA = argininosuccinato, ALD = defic. de argininosuccinase, ASD = defic. de ácido argininosuccinico-sintetase

(Brusilow et Horwich, 1989)

Investigação laboratorial no recém-nascido

Os exames laboratoriais devem ser solicitados em etapas.

Exames de 1ª linha:

- Sangue: pH e gases arteriais, HCO_3^- , glicose, ionograma

- Urina: açúcares, cetonas
- Testes de função renal
- Testes de função hepática

- Propedêutica completa para afastar sepsis e hemorragia intracraniana no recém-nascido: hemograma, hemocultura, exames do líquido (rotina e cultura), exames de urina (rotina e cultura), Rx do tórax, ultra-sonografia transfontanela.

Alterações sugestivas de erro inato do metabolismo nos exames de 1ª linha são acidose metabólica, anion-gap elevado: $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (normal = 15 a 20 mmol/l) e hipoglicemia. Cetonúria no recém-nascido é sempre sugestiva de erro inato do metabolismo. Pancitopenia,

neutropenia e plaquetopenia podem ser devido a acidúrias orgânicas, o que pode ser confundido com sepsis.

Exames de 2ª linha:

Devem ser solicitados caso o paciente não esteja apresentando melhora clínica com o tratamento para sepsis ou caso haja alterações nos exames de 1ª linha.

- Sangue: amônia, lactato (colher o sangue sem garrotear, transportar o sangue em gelo e realizar o exame imediatamente)

- Sangue e urina: cromatografia de aminoácidos (urina fresca ou congelada)

- Urina: cromatografia de carboidratos

Hiperamonemia, acidose láctica e padrões anormais nas cromatografias de aminoácidos e de carboidratos começam a definir os possíveis erros do metabolismo. As figuras 1 e 2 mostram-nos como interpretar a acidose láctica e a hiperamonemia. Ressaltamos que nem toda hiperaminoacidúria é patológica e que nas infecções e na hipóxia há elevação de lactato, mas não há cetose.

Exames de 3ª linha:

- Sangue e urina: análise quantitativa de aminoácidos

- Urina: análise quantitativa de ácidos orgânicos na urina (cromatografia gasosa e espectrometria de massa)

Esses exames são solicitados de acordo com alterações específicas encontradas nos exames de 2ª linha. Testes de sobrecarga e dosagens enzimáticas em material de biópsia, leucócitos e fibroblastos são os exames finais, pouco difundidos no nosso meio.

Se houver suspeita de doença dos peroxissomos (exemplo: adrenoleucodistrofia) está indicada a dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa no sangue.

Alguns serviços recomendam que assim que houver suspeita clínica, ou seja, na fase crítica da sintomatologia, deve-se coletar e congelar a urina, plasma heparinizado (2 a 5 ml) e, se possível, líquido (0,5 a 1 ml) do paciente suspeito em -20°C, e aguardar a evolução do caso. Posteriormente, caso não haja melhora efetiva do quadro clínico, faz-se a análise de 2ª e/ou 3ª linha desses materiais, que refletem o estado metabólico agudo do paciente. Em caso de êxito letal agudo, pode-se coletar urina por punção suprapúbica.

Bibliografia

1. BLOM, W.; HUIJMANS, J.G.M. & van der BERG, G.B. - A clinical biochemist's view of the investigation of inherited metabolic disease. *J Inher Metab Dis* 12 (Supp 1) 64-88, 1989.
2. SAUDUBRAY, J.M. & OGIER, H. - Clinical approach to inherited metabolic disorders. In: FERNANDES, SAUDUBRAY & TADA. *Inborn metabolic diseases _ diagnosis and treatment*. Heidelberg, Springer - Verlag Berlin, 1990. 730p. p.3 - 25.
3. Scriver, C.R.; Beaudet, A.L.; Sly, W. & Valle, D. - *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7.ed. (S.L.) McGraw-Hill, Inc., 1994, 4624p.

Endereço para correspondência

Dra. Eugênia Ribeiro Valadares
 Centro de Pesquisa e Tecnologia em Genética e Reprodução Humana. Clínica ORIGEN
 Rua dos Otonis, 881 - 15º andar
 30.110-100 Belo Horizonte - Brasil