

TESTE MÚLTIPLO DA FEPE

CARTILHA DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO

Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS)



Elaboração:

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL - FEPE
Centro de Pesquisas - Laboratório do Serviço de Referência em Triagem
Neonatal do Paraná

Av. Prof. Lothário Meissner, 836 - Jardim Botânico

80210-170 - Curitiba - Paraná - Brasil

Fone/Fax: 55 41 3111-1836/ 55 41 3111-1842

www.fepe.org.br / cepe@fepe.org.br

Presidente da Fepe

José Alcides Marton

Diretor do Centro de Pesquisas

Dr. Ehrenfried Othmar Wittig

Texto:

Alexandra Mitiru Watanabe

Maria Aparecida Veiga Ribas

Maria Marta Ferreira Jucksch

Mouseline Torquato Domingos

Regina Maria Tokunaga

Yuri Cleverthon Sica

Revisão:

Marly B. Gervásio Marton da Silva

Rafaela Suzan Meller

Diagramação:

Raphael Gimenes Maia

Apoio:

Secretaria de Estado da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior do Paraná

- SETI

APRESENTAÇÃO

A Fundação Ecumênica de Proteção Excepcional - FEPE, desde 1974, se dedica à pesquisa dos Erros Inatos do Metabolismo. No primeiro momento, tendo como objetivo o estudo das causas da deficiência mental, realizava testes para detecção da fenilcetonúria. Passados mais de 30 anos, a preocupação com essa pesquisa continua motivando os profissionais da FEPE, que já contam com recursos tecnológicos de última geração como grandes aliados.

Hoje, o laboratório da FEPE conta com o Teste Múltiplo, realizado por meio da técnica da Espectrometria de Massas em Tandem, que possibilita o diagnóstico de mais de 20 doenças do metabolismo. A tendência é que, futuramente, a Triagem Neonatal no Brasil conte com essa metodologia; assim, toda sociedade se beneficiará dos avanços científicos conquistados nessa área.

Com satisfação, apresentamos essa 'cartilha', esperando que ela possa fornecer subsídios aos profissionais de saúde, possibilitando, assim, a orientação de pacientes, gestantes e familiares sobre os benefícios do novo teste na promoção da qualidade de vida.

José Alcides Marton
Presidente da FEPE

INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) não são tão raros - a incidência acumulativa é de aproximadamente 1:5.000.

Quando um médico deixa de reconhecer um EIM pode ser devastador tanto para a criança afetada, quanto para os pais, porém se diagnosticado e iniciado o tratamento precocemente, muitas vezes o desenvolvimento normal da criança pode ser assegurado.

Para pacientes que apresentem quadros clínicos de difícil explicação pela fisiopatologia das doenças mais comuns, deve-se aventar a possibilidade de um EIM, e esforços devem ser realizados para que o diagnóstico seja definido e o tratamento iniciado o mais precocemente possível.

A Espectrometria de Massas em Tandem é uma revolucionária metodologia que permite identificar mais de 20 Erros Inatos do Metabolismo. O uso desta avançada tecnologia como ferramenta no diagnóstico dessas doenças congênitas, permite a prevenção de deficiências e mortes prematuras.

Com esta Cartilha sobre Erros Inatos do Metabolismo, que oferece informações básicas sobre algumas doenças do metabolismo, seus sinais, sintomas e formas de tratamento, pretendemos contribuir para o diagnóstico clínico e possibilitar a realidade do diagnóstico laboratorial por meio do Teste Múltiplo - Espectrometria de Massas em Tandem.

ERROS INATOS DO METABOLISMO

1. AMINOACIDOPATIAS

São causadas pela deficiência de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos aminoácidos utilizados pelo organismo. Pode ocorrer pela ausência ou pelo mau funcionamento da enzima, provocando acúmulo do aminoácido e de seus catabólitos, que são prejudiciais ao organismo.

1.1 Fenilcetonúria (PKU)

Definição: É um distúrbio do metabolismo de herança autossômica recessiva. PKU significa “fenilcetonúria” (phenylketonuria em inglês). A proteína dos alimentos é degradada em partes menores chamadas de aminoácidos, para que o organismo possa utilizá-la. Pessoas com PKU têm dificuldade para degradar o aminoácido fenilalanina, que é encontrado em quase todos os alimentos, com exceção da gordura pura e do açúcar. Crianças com fenilcetonúria têm como defeito bioquímico primário a falta da enzima fenilalanina-hidroxilase hepática (FAL-OH) que converte a fenilalanina em tirosina.

Sinais e sintomas: O início dos sintomas ocorre na infância, e tem como conseqüências o retardo mental, diminuição da pigmentação comparada aos outros membros da família, erupção da pele eczematosa, crises convulsivas, modo de andar anormal e a urina apresenta-se com odor incomum (urina de rato).

Tratamento: Consiste em uma dieta restrita em proteínas, com alimentos que contenham teores baixos de fenilalanina, mas com quantidade suficiente para evitar síndrome carencial, incluindo uma suplementação de tirosina e aminoácidos essenciais. Alimentos de origem animal e de origem vegetal, ricos em proteínas, estão excluídos da dieta. Frutas, vegetais e alguns cereais são mantidos, porém com restrições de quantidade. Mulheres com fenilcetonúria que desejam ter filhos precisam de níveis sanguíneos de fenilalanina muito baixos antes de engravidarem. Durante a gestação, deve-se manter em dieta e monitorar o nível de fenilalanina no sangue, caso contrário é alto o risco de seus filhos apresentarem algum defeito congênito e/ou retardo mental.

1.2 Doença do Xarope de Bordo (MSUD)

Definição: A doença do Xarope de Bordo ou MSUD (maple syrup urine disease) é assim denominada devido ao odor doce de xarope de bordo presente na urina de bebês não tratados. É resultante de um distúrbio do metabolismo dos ácidos orgânicos. Estes pacientes têm dificuldade em degradar certos aminoácidos encontrados nas proteínas. A MSUD clássica, na forma mais comum, é causada pela ausência de um grupo de enzimas chamadas de “desidrogenases dos cetoácidos de cadeia ramificada” (BCKAD, de branched-chain ketoacid dehydrogenase em inglês). A função deste grupo enzimático é degradar três aminoácidos: leucina, isoleucina e valina. Quando não conseguem ser metabolizados, estes aminoácidos acumulam-se no sangue prejudicando o desenvolvimento normal do organismo. A leucina, a isoleucina e a valina são chamadas de “aminoácidos de cadeia ramificada” (BCAAs, de branched-chain amino acids em inglês) por causa de sua estrutura “semelhante à uma árvore”.

Sinais e sintomas: Os sintomas iniciam-se assim que o bebê recebe dieta proteica, sendo os principais a falta de apetite, sucção fraca, perda de peso, choro agudo, urina com odor de xarope de bordo ou açúcar queimado. Bebês com MSUD podem ter crises metabólicas que causam sonolência extrema, lentidão, irritabilidade e vômitos. Outros sintomas incluem hipertonia seguida de hipotonia, edema cerebral, crises convulsivas, acidose metabólica e coma, podendo levar à morte.

Tratamento: Consiste em uma dieta pobre em proteína, principalmente dos aminoácidos de cadeia ramificada, com suplementação nutricional, por meio de fórmulas lácteas especiais. Mesmo frutas e verduras que têm apenas pequenas quantidades destes aminoácidos devem ser consumidas sob orientação nutricional. Crianças com uma forma rara da doença, chamada “MSUD tiamina-responsiva”, podem ser tratadas, também, com suplementos de tiamina.

1.3 Homocistinúria

Definição: É um distúrbio do metabolismo dos aminoácidos que contém enxofre em sua composição, resultante da ineficiência da enzima “cistationina--sintase” (CBS) na degradação da metionina, a partir dos

alimentos ingeridos que se acumula no sangue, bem como a homocistina.
Sinais e sintomas: Ectopia do cristalino; doença vascular oclusiva; crises convulsivas; vermelhidão malar; osteoporose; possível diminuição da pigmentação de pele, cabelo e íris; anormalidades esqueléticas incluindo joelho valgo, pectus excavatum, pé cavo e biotipo marfanóide. Alguns pacientes apresentam desenvolvimento deficiente, baixa estatura e retardo mental também é possível.

Tratamento: Suplementação com piridoxina, restrição dietética de metionina com suplementação de L-cisteína, suplementação com betaína. Além de uma dieta restrita em metionina, para algumas crianças é fornecida uma fórmula láctea médica especial como um substituto para o leite, que fornece à criança a quantidade correta de proteína e nutrientes, enquanto ajuda a manter as concentrações de metionina e homocistina dentro de níveis seguros.

Suplementos:

Vitamina B6 - ajuda a prevenir o retardo mental e problemas de comportamento. Também pode reduzir o risco de coágulo sangüíneo e de problemas ósseos e oculares.

Betaína - é uma substância semelhante à vitamina, encontrada em grãos e similares. Pode ser comprada como suplemento em forma de pílula. A betaína ajuda a diminuir a quantidade de homocistina no sangue e pode reduzir o risco de coágulos sangüíneos.

Vitamina B12 - Algumas pessoas com homocistinúria têm níveis baixos de vitamina B12 no sangue, que podem ser repostas na forma injetável.

Ácido fólico - Algumas pessoas têm níveis baixos de ácido fólico, no sangue. Pode ser necessário tomar suplementos de ácido fólico via oral. Esta vitamina pode ajudar a reduzir o nível de homocistina no sangue.

L-cistina - É um aminoácido que pode auxiliar na diminuição dos níveis de homocistina. A L-cistina pode já estar presente em uma fórmula láctea especial, caso contrário pode ser ingerida oralmente como suplemento.

1.4 Hipermetioninemia

Definição: É uma desordem metabólica causada pela deficiência hepática da enzima metionina S-adenosiltransferase, que leva ao acúmulo

plasmático de metionina. Níveis elevados de metionina no plasma e na urina (este último detectado por métodos cromatográficos usuais) sem aumento da homocistina é sugestivo deste defeito, mas várias outras causas de hipermetioninemia são possíveis e devem ser excluídas.

Sinais e sintomas: Os pacientes afetados apresentam retardo mental, edema e desmielinização cerebral, cuja etiopatogenia é desconhecida.

Tratamento: Em geral, não tem tratamento conhecido, mas em pacientes com evidência de desmielinização, a administração de S-adenosilmetionina corrige a deficiência deste composto. Se a associação postulada entre mutações específicas levando a uma deficiência severa da enzima for válida, o tratamento com S-adenosilmetionina pode ser recomendável em tais casos.

1.5 Citrulinemia

Definição: É um distúrbio do metabolismo dos aminoácidos. É caracterizado pela deficiência da síntese do ácido argininossuccínico para citrulina. A citrulinemia pertence a um pequeno grupo de condições chamadas de “distúrbios do ciclo da uréia” (UCD, de urea cycle disorders em inglês). Ocorre quando uma enzima chamada “argininossuccinato-sintetase” (ASAS, de argininosuccinic acid synthetase, em inglês) está ausente ou não está funcionando adequadamente. A função desta enzima é auxiliar no catabolismo de certos aminoácidos e remover a amônia do organismo. Quando a ASAS não está funcionando, a citrulina acumula-se no sangue. A amônia e outros catabólitos também se acumulam, provocando dano cerebral. Se não tratado, o excesso de amônia no sangue pode causar a morte.

Sinais e sintomas: Coma potencialmente letal, crises convulsivas, anorexia, vômitos, letargia, apnéia e hipertonia. É possível a hepatomegalia. Os sintomas de amônia elevada frequentemente devem ser tratados no hospital. O médico deve estar atento ao aparecimento dos seguintes sintomas: perda de apetite, sonolência extrema, vômitos, febre, quadro infeccioso, mudanças de comportamento e dificuldade para caminhar ou problemas de equilíbrio.

Tratamento: Consiste na dieta hipoproteica, suplementação de arginina e aminoácidos essenciais. Recomenda-se, também, o tratamento dos casos hiperamonêmicos com benzoato de sódio e/ou fenilacetato e arginina. O nutricionista elaborará uma terapia alimentar que contenha quantidade correta de proteína, nutrientes e energia, para manter a criança saudável. A terapia alimentar especial deve ocorrer por toda a vida do paciente. Alimentos de origem animal devem ser evitados. Mesmo verduras e frutas com baixo teor de proteínas necessitam acompanhamento nutricional. Medicamentos para remover a amônia são freqüentemente administrados por via endovenosa; diálise também pode ser necessária. A arginina é com freqüência, administrada via oral para ajudar a evitar o acúmulo de amônia. Regularmente devem-se dosar os níveis de amônia e aminoácidos. A dieta e a medicação devem ser ajustadas, baseadas nos resultados dos exames de sangue.

1.6 Acidúria Argininosuccínica

Definição: É uma doença metabólica, hereditária de caráter autossômico recessivo, e se deve à deficiência da enzima argininosuccinato liase (ASL). Caracteriza-se por um aumento das concentrações plasmáticas de amônia e citrulina, acompanhado por uma excreção urinária significativa de ácido argininosuccínico. A enzima ASL atua no ciclo da uréia, um importante mecanismo celular de eliminação de amônia. Este composto forma-se durante o catabolismo celular normal dos aminoácidos, mas em elevadas concentrações é tóxico para as células.

Sinais e sintomas: Anorexia, vômitos, letargia, crises convulsivas e coma podendo levando à morte.

Tratamento: Consiste numa dieta hipoproteica suplementada com arginina (para auxiliar a completar e regular o ciclo da uréia), e carnitina nos casos em que o paciente tem uma deficiência secundária. Outra forma é ministrar fenilbutirato/benzoato de sódio para facilitar a eliminação da amônia e suplementar com aminoácidos essenciais.

1.7 Tirosinemia Tipo I

Definição: É uma doença hereditária causada pela deficiência da enzima

fumarilacetoacetase, presente no fígado e nos rins. O acúmulo nos rins e fígado de fumarilacetoacetato e maleilacetoacetato, metabólitos tóxicos e causadores de dano hepatorenal, é uma das manifestações da doença. Estas substâncias são convertidas em succinilacetona, que é eliminada em grande quantidade pela urina que confirma o diagnóstico. Além disso, os pacientes apresentam elevação de metionina e tirosina no sangue e na urina.

Sinais e sintomas: Existe uma grande heterogeneidade clínica, podendo manifestar-se desde o recém-nascido até a idade adulta. A forma mais aguda se caracteriza por uma insuficiência hepática, que na maioria dos pacientes, aparece durante as primeiras semanas de vida, e vem acompanhada de vômitos, diarreia, dificuldade de ganho de peso, icterícia, edema e letargia. Na forma crônica, apresenta-se com sintomatologia menos exacerbada, com leve visceromegalia, raquitismo subclínico e/ou hepatomegalia. Alguns pacientes apresentam insuficiência renal e requerem transplante renal. As complicações mais frequentes ocorrem por insuficiência hepática ou hepatoma, frequentemente em crianças maiores ou adolescentes, durante a primeira década de vida.

Tratamento: É baseado em uma dieta restrita em fenilalanina e tirosina, tendo em vista que grande parte de fenilalanina é hidroxilada em tirosina. É indicada alimentação parenteral, contendo fórmula metabólica, isenta de fenilalanina e tirosina, para suplementação protéica. A redução dos níveis de fumarilacetoacetato e succinilacetona é obtida por meio desta dieta, que melhora a função renal, porém não previne a doença hepática e o hepatoma. Outra forma de tratamento, mais atual, é a administração de NTBC-2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanedione (NTBC), que age prevenindo a formação de metabólitos tóxicos, associados à dieta restrita em fenilalanina e tirosina. Se o tratamento com NTBC não for eficaz, e tratar-se de um caso agudo de insuficiência hepática, o transplante hepático é aconselhado.

2 DEFEITOS DA -OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

É um grupo raro de doenças genéticas causadas por enzimas que não trabalham corretamente. Um determinado número de enzimas é necessário

para metabolizar os lipídios do organismo em um processo chamado oxidação do ácido graxo. Os indivíduos com deficiência de oxidação de ácido graxo não podem quebrar corretamente a gordura dos alimentos que ingerem ou a gordura armazenada necessária para produção de energia.

2.1 Deficiência de Cadeia Média Acil-Coenzima A Desidrogenase (MCAD)

Definição: A MCADD ocorre quando a enzima “acil-CoA desidrogenase de cadeia média” (MCAD) é deficiente ou inativa. Esta enzima auxilia na produção de energia para o organismo através da quebra de ácidos graxos provenientes de alimentos e armazenados no organismo.

Sinais e sintomas: A MCADD pode provocar crises metabólicas. Em crianças os sintomas normalmente surgem entre três meses e dois anos de vida. Alguns sintomas característicos de crise metabólica são: sonolência extrema, mudanças no comportamento, irritabilidade, fraqueza muscular e perda de apetite. Outros menos específicos tais como febre, diarréia, vômito e hipoglicemia, podem ocorrer. Se a crise metabólica não for tratada, a criança com MCADD pode desenvolver problemas respiratórios, doenças repentinas e coma algumas vezes levando à morte. Pessoas com MCADD normalmente aparentam ser saudáveis, quando não estão em crise. Entretanto, episódios repetitivos podem causar danos permanentes ao cérebro. As principais conseqüências são problemas de aprendizado, retardo mental e convulsões. A hipoglicemia pode ocorrer, com ou sem outros sintomas de uma crise metabólica. Se não tratada, pode levar ao coma e muitas vezes à morte.

A hipoglicemia e as crises metabólicas ocorrem com mais facilidade em pacientes com infecções.

Tratamento: O tratamento é específico para cada paciente durante toda a sua vida. Deve-se evitar o jejum prolongado (por mais de 4 a 6 horas) como meio de evitar as crises metabólicas. Recomenda-se uma refeição à base de amido antes de dormir e ao acordar. O amido de milho cru, com água, leite ou qualquer outra bebida que seja uma boa fonte de energia de longa duração é indicado, assim como uma dieta com baixas quantidades de gordura e proteínas e altas quantidades de carboidratos. Estes fornecem diferentes tipos de açúcares que podem ser utilizados pelo organismo como

fonte de energia prevenindo as crises metabólicas. Não se deve retirar todas as gorduras e proteínas da dieta; deve haver ingestão de quantidade mínima para a criança crescer adequadamente. Algumas crianças podem ser suplementadas com L-carnitina que auxilia as células do organismo a produzir energia e a liberar os catabólitos.

2.2 Deficiência da Acyl-Coenzima A Desidrogenase de cadeia muito longa (VLCADD)

Definição: Ocorre quando a enzima “Acyl-CoA desidrogenase de cadeia muito longa” (VLCADD) está deficiente ou inativa. Esta enzima auxilia no metabolismo de ácidos graxos provenientes dos alimentos fornecendo energia para o organismo.

Sinais e sintomas: A VLCADD apresenta sinais e sintomas variáveis, podendo ser moderados em algumas pessoas e graves em outras. Existem três formas de VLCADD: “premature”, “na infância” e “idade adulta”.

Alguns dos sintomas de crises metabólicas são: sonolência extrema, mudanças no comportamento, irritabilidade do humor e perda de apetite. Outros sintomas que podem ocorrer são: febre, diarreia, vômito e hiperglicemia. Cerca de metade dos bebês diagnosticados com VLCADD apresenta a doença “precocemente”. Os sintomas começam a surgir entre o nascimento e os quatro meses de vida. Junto às crises metabólicas, estes pacientes também podem apresentar: dilatação do coração, batimentos cardíacos irregulares, cardiomegalia, hepatomegalia e outros problemas hepáticos e musculares. Na infância, cerca de 1/3 (um terço) dos indivíduos com VLCADD manifestam essa doença. Já na idade adulta, aproximadamente 1/5 (um quinto) dos indivíduos com VLCADD manifestam esta doença. Nesta fase, os sintomas começam a surgir em torno dos dez anos de idade ou quando adulto. Períodos de fraqueza muscular são comuns. Estiramentos de fibras musculares podem ocorrer principalmente durante exercícios pesados ou após jejum prolongado. Adultos com sintomas musculares que não estão em tratamento podem desenvolver insuficiência renal. Pessoas que possuem a forma adulta de VLCADD normalmente não têm problemas de coração e hiperglicemia.

Tratamento: Bebês e crianças com deficiência de VLCADD precisam se alimentar frequentemente para evitar as crises metabólicas. O jejum não

deve exceder mais de 4 a 6 horas. Amido de milho cru, com água, leite ou outra bebida, é uma boa fonte de energia de longa duração. Isto é, algumas vezes, sugerido para crianças com mais idade. Algumas vezes uma dieta com baixo teor de lipídios e alto nível de carboidratos é recomendada. O ácido graxo de cadeia média (MCT) e suplementação com L-Carnitina são, frequentemente, utilizados como parte do plano alimentar para pessoas com deficiência em VLCADD, podendo ser utilizados em pequenas quantidades para obter energia. Exercícios vigorosos podem desencadear os sintomas.

2.3 Deficiência de Cadeia Curta Acyl-Coenzima A Desidrogenase (SCAD)

Definição: SCADD ocorre quando há deficiência ou inatividade da enzima “Acyl-CoA desidrogenase de cadeia curta” (SCADD), que auxilia na decomposição de ácidos graxos provenientes de alimentos para a produção de energia, bem como no metabolismo da gordura armazenada no organismo.

Sinais e sintomas: A maioria dos bebês que são diagnosticados precocemente com SCADD não apresentará sintomas. Episódios de insônia, perda de apetite, jejum, doenças e/ou infecções são fatores que podem desencadear crises metabólicas em algumas crianças. Os sintomas surgem entre a primeira semana e o terceiro mês de vida. Alguns dos primeiros sinais de crises do metabolismo são: sonolência extrema, mudanças no comportamento, irritabilidade e perda de apetite. Outros sintomas menos frequentes incluem febre, diarreia, vômito e acidose metabólica. Se a crise metabólica não for tratada, a criança pode desenvolver problemas respiratórios e doenças repentinas além de coma, que podem levar à morte. Outros sintomas de SCADD podem incluir: perda de peso, atrasos na aprendizagem, atraso no caminhar e em outras habilidades motoras, perda de tônus e fraqueza muscular ou, também, rigidez muscular, hepatomegalia e aumento do baço. A forma adulta da doença afeta os músculos, provocando fraqueza e dores progressivas. Adultos com SCADD podem, também, ter episódios de náuseas, vômitos e problemas respiratórios. Os problemas musculares normalmente são agravados após exercícios pesados ou esforço físico.

Tratamento: O tratamento é específico para cada paciente e deve ser seguido por toda a vida. Deve-se evitar jejum prolongado (mais de 4 a 6 horas) como forma de evitar as crises metabólicas. Quando o tratamento for bem sucedido, muitos adolescentes e adultos podem ficar sem se alimentar por até 12 horas. Em alguns casos, uma dieta com baixo teor de lipídio e alto nível de carboidratos é recomendada. Algumas crianças e adultos necessitam de uma suplementação de L-Carnitina, para ajudar o organismo a eliminar os catabólitos. Alguns bebês com SCADD devem ser suplementados com riboflavina (vitamina B12).

2.4 Deficiência Múltipla da Acyl-Coenzima A Desidrogenase (MADD ou GA-II)

Definição: A acidemia glutárica tipo II (GA II) ocorre quando há deficiência ou ausência das enzimas "flavo proteína de transferência de elétron" (ETF) e de "ETF ETF-ubiquinona oxido-reductase" (ETF:QO). Estas efetuam a quebra de gorduras e proteínas dos alimentos ou armazenados no organismo, para a obtenção de energia.

Sinais e sintomas: A GA-II apresenta sintomas que fazem parte de dois grupos diferentes de enfermidades: doenças da oxidação dos ácidos graxos e acidúrias orgânicas. Os mais comuns observados são: sonolência extrema, mudanças no comportamento, irritabilidade, perda do apetite, entre outros, além de febre, diarreia, vômito e hiperglicemia.

Tratamento: Deve-se evitar o jejum prolongado (4 a 6 horas) na prevenção das crises metabólicas. Quando o tratamento for bem sucedido, muitos adolescentes e adultos portadores da GA-II podem ficar sem se alimentar por até 12 horas. Outra forma de tratamento é a dieta pobre em lipídios e proteínas e rica em carboidratos que fornece ao organismo diferentes tipos de açúcares, que podem ser usados como energia. Não se deve remover toda a gordura e proteína da dieta, pois crianças com GA-2 necessitam de determinada quantidade destas substâncias para se desenvolver corretamente. Suplementos de riboflavina, L-carnitina e glicina para crianças e adultos com GA-2 podem ajudar no tratamento.

2.5 Deficiência da Palmitoil Carnitina Transferase (CPT-II)

Definição: É uma desordem da oxidação de ácidos graxos, ocasionada pela deficiência ou ausência da enzima responsável pela quebra de gorduras e proteínas dos alimentos ou armazenados no organismo, para a obtenção de energia.

Sinais e sintomas: Raramente bebês com a deficiência de CPT-II apresentam sintomas no período neonatal. Recém-nascidos com sintomas, usualmente, têm episódios de crises metabólicas freqüentes. Alguns sintomas compreendem cardiomegalia com batimento cardíaco irregular, hepatomegalia e fraqueza muscular. Alguns dos primeiros sinais de crises metabólicas são: sonolência extrema, mudanças no comportamento, irritabilidade e perda de apetite. Outros menos freqüentes incluem febre, diarréia, vômitos e hiperglicemia. Na deficiência de CPT-II em recém-nascidos, pode ocorrer cisto nos rins, catarata e imperfeições no cérebro. Sem tratamento, eles podem morrer com poucos dias de vida.

A deficiência de CPT-II em adultos é também chamada de deficiência CPT-II “clássica” ou de forma “muscular”. Os sintomas geralmente começam entre 15 e 30 anos de idade. Podem ocorrer períodos de fraqueza muscular; também a decomposição de fibras musculares. Sinais de fraqueza muscular incluem: dores musculares, fraqueza muscular e urina com cor castanho-avermelhada. Os sintomas usualmente ocorrem durante exercícios pesados ou após jejum prolongado.

Tratamento: O tratamento é específico para cada criança e por toda a vida. Deve-se evitar o jejum prolongado. Crianças com a deficiência CPT devem ter uma refeição à base de amido antes de dormir e necessitam de uma refeição leve pela manhã. O amido de milho cru, com água, leite ou outra bebida, é uma boa fonte de energia de longa duração. Algumas vezes, uma dieta com baixa gordura e alto nível de carboidratos é recomendada. Crianças com deficiência em CPT não conseguem metabolizar os “ácidos graxos de cadeia longa”. A maioria da gordura proveniente da dieta estará provavelmente na formulação dos ácidos graxos de cadeia média.

O óleo triglicéride de cadeia média (Óleo MCT) e a L-carnitina são, freqüentemente, utilizados como parte do plano alimentar para pessoas com deficiência em CPT. Longos períodos de exercícios vigorosos podem

desencadear sintomas, tanto em crianças quanto em adultos, principalmente em tempo frio.

2.6 Deficiência do transporte da Carnitina (CTD)

Definição: CTD significa “carnitine transporter deficiency” (deficiência do transportador de carnitina). É um tipo de distúrbio da oxidação dos ácidos graxos que ocorre pela deficiência ou ausência da enzima “transportador de carnitina” (CT, de carnitine transporter em inglês). A função desta enzima é transportar uma substância chamada carnitina para dentro das células. A carnitina ajuda o organismo a produzir energia a partir da gordura presente nos alimentos e a armazenada no organismo em situações de baixa disponibilidade de glicose.

Sinais e sintomas: Nas crianças, os primeiros sintomas ocorrem entre o nascimento e a idade de três anos. Observam-se episódios de crises metabólicas. Alguns dos sintomas incluem sonolência extrema, mudanças de comportamento, irritabilidade, perda de apetite, febre, náusea, vômitos, diarreia e hipoglicemia. Outros sintomas incluem problemas respiratórios, edema cerebral, crises convulsivas, cardiomegalia, hepatomegalia, anemia, coma, às vezes levando à morte.

Tratamento: O tratamento é específico, por toda a vida do paciente e consiste no uso permanente de L-carnitina, que auxilia as células do organismo a produzirem energia e a removerem os catabólitos. A L-carnitina pode reverter os problemas cardíacos e a fraqueza muscular que ocorrem em crianças com CTD. Deve-se evitar o jejum prolongado (mais de 4 ou 6 horas). Recomenda-se amido de milho antes de dormir e durante a noite. Quando o tratamento é responsivo, a maioria dos adolescentes e adultos com CTD pode ficar sem jejum por até 12 horas. Recomenda-se dieta com baixo teor de lipídios e alto teor de carboidrato.

2.7 Deficiência da Carnitina/Acilocarnitina Translocase (CAT)

Definição: Ocorre pelo déficit da enzima “carnitina acilocarnitina translocase” que atua na quebra dos lipídios e produção de energia. Pertence ao grupo de desordem de oxidação dos ácidos graxos. A deficiência enzimática leva a um quadro de hipoglicemia e acúmulo de

metabólitos indesejáveis no sangue.

Sinais e sintomas: Hipoglicemia, crises metabólicas, febre, diarreia e vômitos.

Tratamento: Idem ao tópico 2.6.

2.8 Deficiência de Cadeia Longa da Hidroxi Acyl Coenzima A Desidrogenase (LCHAD)

Definição: Ocorre pela deficiência da enzima "Carnitina CoA 3-hidroxiacyl desidrogenase", responsável pela oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa. Corresponde a um grupo de alterações metabólicas hereditárias que afetam a produção intramitocondrial de energia a partir dos lipídios.

Sinais e sintomas: Usualmente surgem ao nascimento até por volta dos dois anos de idade. Os sintomas incluem hipoglicemia não cetótica, náusea, vômitos, problemas respiratórios, insuficiência hepática aguda, miocardiopatia ou miopatia desencadeada por jejum prolongado ou esforço repetitivo, dano cerebral e coma podendo levar à morte.

Tratamento: Deve-se evitar o jejum prolongado. Recomenda-se dieta rica em carboidratos para prover suficiente quantidade de glicose, de forma a evitar a lipólise do tecido adiposo, sendo fundamental no período neonatal e em descompensações metabólicas. Também é utilizada suplementação de L-carnitina.

2.9 Deficiência Trifuncional das Proteínas (TFP)

Definição: A TFP ocorre quando um grupo de enzimas chamado "proteína tri-funcional" (TFP) está ausente ou não funciona adequadamente. Estas enzimas atuam na metabolização dos lipídios e produção de energia. A deficiência enzimática ocasiona hipoglicemia, com conseqüente crise metabólica e elevação de catabólitos no sangue.

Sinais e sintomas: A deficiência de TFP pode causar sintomas moderados em algumas pessoas e graves em outras. Existem três formas de manifestação da TFP: prematura, juvenil e na idade adulta. Bebês e crianças com manifestação da TFP prematura ou na infância têm episódios

de crises metabólicas que se caracterizam por sonolência extrema, mudanças de comportamento, irritabilidade e perda de apetite. Outros sintomas incluem febre, náuseas, vômitos, diarreia, hipoglicemia, coma, algumas vezes levando à morte. Episódios repetitivos de crises metabólicas podem causar danos neurológicos graves. Crianças com a TFP precoce, se permanecerem sem tratamento normalmente morrem por complicações cardíacas e respiratórias por volta dos três anos de idade. A deficiência de TFP juvenil tem sido encontrada em um pequeno número de pessoas. Os sintomas podem começar a qualquer momento após os dois anos de idade. Episódios de hipotonia são comuns. Estiramentos de fibras musculares podem ocorrer, após exercícios ou esforços extremos, durante episódio infeccioso ou após jejum prolongado, seguido de problemas respiratórios e insuficiência renal.

Tratamento: Deve-se evitar o jejum prolongado. Recomenda-se dieta rica em carboidrato à base de amido e os ácidos graxos de cadeia longa devem ser suprimidos da dieta. Ácido graxo de cadeia média e L-carnitina são, freqüentemente, utilizados como parte do plano alimentar.

3 ACIDÚRIAS ORGÂNICAS

Compreende um grupo de enfermidades causadas por um defeito no catabolismo de alguns aminoácidos, pela ausência ou mau funcionamento de determinadas enzimas, gerando acúmulo de ácidos orgânicos no sangue e urina, prejudiciais ao desenvolvimento normal do organismo.

Os sintomas e o tratamento variam entre os diferentes Erros Inatos do Metabolismo (EIM). Além disso, nem todos os pacientes respondem igualmente a um mesmo erro inato de metabolismo.

3.1 Acidemia Glutárica Tipo I (GA-1)

Definição: Deve-se a deficiência da enzima “glutaril-CoA desidrogenase” que produz uma alteração do metabolismo de aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano. Sua herança é autossômica recessiva. Caracteriza-se pelo acúmulo e excreção pela urina, de elevadas quantidades de diferentes ácidos orgânicos e seus derivados conjugados, alguns dos quais são tóxicos para as células.

Sinais e sintomas: Os pacientes apresentam hipoglicemia, acidose, hipotonia, cardiomiopatia e coma no período neonatal. Os defeitos enzimáticos parciais se assemelham clinicamente aos defeitos de acilcoenzima desidrogenase de ácidos graxos de cadeia média ou larga (MCAD ou LCAD).

Tratamento: Consiste em dieta hipoprotéica restrita em lisina e triptofano e suplementada com carnitina.

3.2 Acidemia Propiônica (PA) e Acidemia Metilmalônica (MMA)

Definição: Doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos, principalmente da valina, isoleucina, treonina e metionina, de herança autossômica recessiva. A acidemia propiônica deve-se à deficiência da enzima "propionil-Coa carboxilase" e a acidemia metilmalônica deve-se à deficiência da enzima "metilmalonil-CoA mutase". Ambas caracterizam-se pelo acúmulo e excreção na urina de elevadas quantidades de diferentes ácidos orgânicos e seus derivados conjugados, alguns dos quais são tóxicos para a célula.

Sinais e sintomas: São apresentados de três formas: (i) neonatal aguda com grave descompensação metabólica: apresentando diminuição na alimentação, vômitos, desidratação, comprometimento da consciência progressiva podendo chegar ao coma, hipotonia e convulsões; (ii) apresentação tardia, crônica e intermitente, podendo apresentar ataques recorrentes de coma cetoacidótico precedido de letargia e ataxia, anorexia, vômitos, hipotonia, retardo de crescimento e de desenvolvimento. São os mais frequentes; (iii) apresentação tardia, crônica progressiva, com hipotonia, retardo de crescimento e de desenvolvimento. Caracteriza-se por anorexia persistente, retardo de crescimento e osteoporose.

Tratamento: Dieta hipoproteica restrita em isoleucina, valina, metionina e treonina; suplementação de carnitina e Hidroxi-cobalamina injetável. Transplante de fígado ou transplante combinado fígado/rim pode auxiliar no controle metabólico, porém, não previne as complicações neurológicas.

3.3 Acidemia Isovalérica (IVA)

Definição: é causada pelo déficit da enzima isovaleril-CoA desidrogenase, que é a primeira enzima na via metabólica da leucina.

Sinais e sintomas: Pode ocorrer na fase neonatal, aguda ou mais tardiamente. Apresenta odor característico de “pés suados”. A forma neonatal se caracteriza pela recusa na alimentação e por apresentar vômito entre o terceiro e sexto dias de vida. Também pode ocorrer desidratação, letargia, tremores, convulsões, cianose e coma, podendo levar à óbito. Em exames de laboratório revela-se acidose metabólica, láctica e hiperamonemia.

Tratamento: durante o período agudo inicia-se o apoio nutricional intensivo com soro glicosado a 10% ou 15%, lipídios (0.5 a 4 g/kg/dia), L-glicina (150 a 300 mg/kg/dia) e L-carnitina (100 a 300 mg/kg/dia) e correção da acidose metabólica. O tratamento nutricional crônico consiste em restringir as proteínas naturais a 1.2 a 1.5 g/kg/dia em lactantes e em crianças maiores a 1g/kg/dia.

3.4 Deficiência da 3-Hidroxi 3-Methyl glutaryl Coenzima A liase (HMG)

Definição: A doença ocorre pelo déficit da enzima “liase HMG CoA”, que participa da metabolização do aminoácido leucina proveniente da dieta e também do catabolismo dos corpos cetônicos provenientes dos ácidos graxos armazenados.

Sinais e sintomas: Na maioria dos casos os sintomas iniciam-se entre três meses e dois anos de idade. A deficiência da liase de HMG causa episódios de crises metabólicas que se caracterizam por sonolência, perda de apetite, fraqueza muscular, irritabilidade, hipoglicemia, diarreia, vômito, náuseas, febre, acidose metabólica, hiperamonemia e hepatomegalia.

Tratamento: Consiste em dieta pobre em leucina, porém rica em carboidratos como fonte primária de energia, evitando-se quadro de hipoglicemia e conseqüente, crise metabólica. Pela mesma razão deve-se evitar longos períodos de jejum.

3.5 Deficiência da 3-Methylcrotonyl Coenzima A Carboxilase (3MCC)

Definição: A deficiência 3-MCC ocorre quando a enzima "3-Methylcrotonyl Carboxilase CoA" (3MCC) está ausente ou inativa. A enzima participa do metabolismo do aminoácido leucina proveniente de proteínas da dieta.

Sinais e sintomas: Bebês com deficiência 3MCC são aparentemente saudáveis ao nascimento. Os sintomas ocorrem, freqüentemente, após três meses de idade. Nestes casos, se evidencia durante uma crise metabólica: perda de apetite, sonolência extrema, perda de energia, mudanças no comportamento, irritabilidade do humor, fraqueza muscular, náusea e vômito. É comum: hipoglicemia, acidose metabólica, hiperamonemia, baixos níveis de carnitina, aumento de cetonas e hepatopatias.

Tratamento: Consiste em dieta contendo baixa concentração de leucina, suplementos e fórmulas alimentares especiais. A dieta é rica em carboidratos como fonte primária de energia. A suplementação de L-carnitina em alguns casos é recomendada.

3.6 Deficiência Mitocondrial da Acetoacetyl Coenzima A Thioliase (BKD)

Definição: BKD é a sigla para "beta ketothiolase deficiency" em inglês. A doença ocorre quando há déficit da enzima "tiolase mitocondrial da acetoacetyl-CoA" (MAT) que participa da metabolização do aminoácido isoleucina, ocasionando acúmulo de ácidos orgânicos no sangue, prejudiciais ao desenvolvimento normal.

Sinais e sintomas: Nas crises metabólicas podem ser observadas sonolência extrema e perda de energia, vômito, diarreia, febre e perda de apetite. São comuns a hipoglicemia e a acidose metabólica. Em alguns casos, o coma pode levar à morte. Pode ocorrer, em longo prazo: retardo mental, cardiopatia, crescimento irregular, tônus muscular anormal, entre outros.

Tratamento: Evitar jejum prolongado. Pode ser administrado L-carnitina e dieta pobre em proteínas. Monitorar regularmente o nível de cetonas na urina, que pode ser indicador de início de uma crise metabólica.

4.1 Argininemia

Definição: Doença metabólica hereditária do ciclo da uréia, com transmissão autossômica recessiva. Deve-se à deficiência na enzima “arginase I” (ARG1), que catalisa a última reação deste ciclo convertendo o aminoácido arginina em uréia e ornitina, e caracteriza-se bioquimicamente por um aumento persistente da concentração sanguínea de arginina.

Sinais e sintomas: Perturbações neurológicas (atraso psicomotor), hepatomegalia e descoloração do couro cabeludo.

Tratamento: O tratamento consiste na administração de benzoato e restrição de arginina. Em alguns casos uma dieta hipoproteica suplementada com aminoácidos essenciais é administrada.

4.2 Hiperglicemia não Cetósica

Definição: É uma doença causada pelo déficit da enzima do complexo de clivagem da glicina (CCG), que catalisa a transformação da glicina e tetrahydrofolato em CO₂, NH₃ e metileno tetrahydrofolato. Este complexo enzimático está formado por quatro componentes protéicos, uma proteína P (descarboxilase da glicina dependente do piridoxal-fosfato), uma proteína H (proteína que contém o ácido lipóico), a proteína T (enzima que requer o tetrahydrofolato) e a proteína L (lipoamida desidrogenase). Os níveis da glicina também aumentam pela sobreposição da glicina a partir da serina, via reação da hidroximetil transferase.

Há uma forma neonatal na qual a atividade enzimática do complexo de clivagem da glicina é muito baixa, na forma tardia existe atividade enzimática residual.

Sinais e sintomas: A forma neonatal é mais freqüente e os pacientes são normais ao nascer, sendo que alguns já apresentam agenesia de corpo caloso, e depois de intervalo assintomático, de no máximo 48 horas, apresentam hipotonia, diminuição do reflexo motor, convulsões, apnéias,

letargia e coma. A maioria morre nas primeiras semanas de vida. Os que sobrevivem ficam com grave retardo no desenvolvimento psicomotor. O eletro-encefalograma mostra um traçado característico de estalido supressão. As convulsões são mioclônicas.

Tratamento: Redução da sobrecarga de glicina e uso de antagonistas dos efeitos neurotransmissores da glicina (antagonistas NMDA).

4.3 Tirosinemia Tipo II

Definição: Ocorre por um defeito da enzima citosol tirosina aminotransferase. Como consequência, há elevação do nível de tirosina no plasma e no líquido cefalorraquidiano. Também se formam ácidos fenólicos 4-hidroxifenil-pirúvico, láctico e acético, em consequência da desaminação da tirosina nos rins ou pelo metabolismo da tirosina por ação da aminotransferase mitocondrial.

Sinais e sintomas: Caracterizam-se por lesões oculares, cutâneas e alterações neurológicas. As lesões oculares podem aparecer nos primeiros meses de vida com fotofobia e lacrimação, acompanhada de dores intensas. A conjuntiva se inflama com desenvolvimento de úlcera corneal, semelhante à herpética, mas bilateral. Como seqüelas se produzem lesões corneais, diminuição da visão e glaucoma. As lesões cutâneas estão limitadas nas plantas dos pés e palmas das mãos. Iniciam-se como vesículas ou erosões dolorosas. Tornam-se hiperkeratóticas com bordo eritematoso e variam de diâmetro de 2 a 3 cm. As alterações neurológicas são variáveis, desde indivíduos que se auto-mutilam com grave retardo mental e microcefalia, até alguns que são normais. Outros apresentam déficit de coordenação fina e de linguagem.

Tratamento: A restrição nutricional de fenilalanina e tirosina aliviam rapidamente as lesões oculares causadas pela cristalização intracelular da tirosina e as lesões da pele regredem após um mês ou dois de tratamento. As recomendações de fenilalanina e tirosina variam grandemente e dependem da atividade da enzima tirosina aminotransferase B, da idade, do peso, da taxa de crescimento e do estado de saúde. Os indivíduos necessitam de dieta e uso de leites especiais sem fenilalanina e tirosina. Os alimentos de origem animal devem ser evitados.

4.4 Deficiência da Palmitoil Carnitina Transferase (CPT-I A)

Definição: A deficiência CPT-1A, conhecida também por "carnitina palmitoil transferase tipo 1A", é um tipo de desordem da oxidação de ácidos graxos. A deficiência de CPT-1A ocorre quando há ausência ou inativação da enzima CPT-1A. A função desta enzima está relacionada à produção de energia pelo catabolismo dos lipídios ingeridos na dieta ou armazenados no organismo.

Sinais e sintomas: Esta deficiência pode causar episódios de indisposição e crises metabólicas. Crianças com a deficiência CPT-1A, usualmente começam a apresentar sintomas entre o 8º e o 18º mês, embora efeitos possam ocorrer prematuramente. Alguns dos primeiros sinais das crises metabólicas são: sonolência extrema; mudança de comportamento; irritabilidade no humor e perda de apetite. Outros sintomas são: febre; diarreia; vômito; hipoglicemia; e níveis altos de amônia no sangue. Se a crise metabólica não for tratada, a criança com CPT-1A pode desenvolver problemas respiratórios; doenças repentinas e coma, algumas vezes seguido de morte.

Tratamento: Idem ao item 2.5 (Deficiência da Palmitoil Carnitina Transferase tipo II).

4.5 Deficiência da Isobutyryl Coenzima A Desidrogenase (IBD)

Definição: A deficiência de IBD ocorre pelo déficit da enzima denominada "dehidrogenase isobutyryl-CoA". Esta enzima participa no metabolismo do aminoácido valina.

Sinais e sintomas: A deficiência de IBD tem sintomas característicos de dois grupos diferentes, acidemias orgânicas e doenças da oxidação de ácidos graxos. A deficiência de IBD é muito rara, sendo assim pouco se sabe sobre seus sintomas. Alguns sinais e sintomas são: baixos níveis de carnitina no sangue (utilizada para decompor ácidos graxos), anemia, perda no crescimento, cardiomiopatia, entre outros.

Tratamento: Evitar longos períodos de jejum, administração de L-carnitina conforme exame laboratorial para determinação dos níveis de carnitina no

sangue. Aderir a uma dieta de alimentos com baixo teor de valina. A valina é encontrada em todos os alimentos com proteína. Alguns alimentos que devem ser limitados são: leite e derivados, carne, feijão, ovos de peixes e de aves, entre outros.

4.6 Acidúria Malônica

Definição: Deve-se à deficiência na enzima “malonil-CoA descarboxilase”, (MCD), que desempenha um papel fundamental na regulação da síntese e degradação dos ácidos graxos.

Sinais e sintomas: Aparecem normalmente na infância. Os principais sintomas são, hipotonia, diarreia, vômito, hipoglicemia, cardiomiopatia entre outros.

Tratamento: O tratamento consiste numa dieta restrita em ácidos graxos e enriquecida em carboidratos, podendo também ser recomendado o suplemento com carnitina.

4.7 Deficiência 2-Methylbutyryl Coenzima A Desidrogenase (2 MBGD)

Definição: A deficiência 2MBGD ocorre quando uma enzima denominada “2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase”, está faltando ou está inativa. Esta enzima é responsável pela metabolização do aminoácido isoleucina.

Sinais e sintomas: Esta deficiência é muito rara, sendo assim, pouco se sabe sobre seus sintomas. Alguns sinais e sintomas são: crises metabólicas apresentando perda de apetite, irritabilidade no humor, febre, náuseas, vômitos, hipoglicemia, acidose metabólica, entre outros. Algumas crianças nunca têm crises metabólicas, podendo apresentar outros sintomas: perda de crescimento, movimentos involuntários, fraqueza muscular, espasticidade, problemas da visão, atraso no desenvolvimento psicomotor e retardo mental.

Tratamento: Evitar longos períodos de jejum, administração de L-carnitina conforme exame laboratorial para determinação dos níveis de carnitina no sangue. Aderir a uma dieta de alimentos com baixo teor de isoleucina e rica em carboidratos para prevenir hipoglicemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COLOMBO, M.C., CORNEJO, V.E., RAIMANN, E.B. Errores Inatos en el Metabolismo del Niño; Editora universitária; 2003 segunda edicion.

FERNANDES, J.; SAUDEUBRAY, J. M.; VAN DEN BERGHE, G.; Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis e Treatment. Second Edition. Springer, 1996.

KARSON, P.; GEROK, W.; GROSS, W.; Patobioquímica; Editora Guanabara Koogan S. A.; 1978.

MARTINS, A. M.; Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos do Metabolismo. Coordenadoras: Ana Maria Martins, Beatriz Jurkiewicz Frangipani, Cecilia Micheletti, Renata Bernardes de Oliveira; Segmento Farma Editores; 2006.

Save Babies Through Screening Foundation of Canada; in <http://www.savebabies.org>

<http://www.newbornscreening.info>



FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL
Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Paraná

Av. Prof. Lothário Meissner, 836 - Jardim Botânico - Curitiba - PR - CEP: 80210-170
Tel.: 41 3111-1800

Home page: www.fepe.org.br

e-mail: fepe@fepe.org.br

Doações: 08006456900