

PLANO DE AULA		MÓDULO:	PERÍODO LETIVO: 2023
TEMA	Erros Inatos do Metabolismo		
CARGA HORARIA	2		
PROFESSOR (A)			
Lilian Ferreira Shikasho			
OBJETIVO GERAL			
Explorar os conceitos fundamentais, as causas, os mecanismos fisiopatológicos e as abordagens terapêuticas dos erros inatos do metabolismo, capacitando os alunos a reconhecer, compreender e manejar essas condições.			
OBJETIVOS ESPECÍFICOS			
<ul style="list-style-type: none"> • Compreender o conceito de erros inatos do metabolismo e sua importância clínica. • Identificar as principais vias metabólicas afetadas pelos erros inatos do metabolismo. • Conhecer os diferentes tipos de erros inatos do metabolismo e suas causas. • Explorar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos erros inatos do metabolismo. • Discutir as opções terapêuticas disponíveis para o manejo dos erros inatos do metabolismo. 			
DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO			
<ul style="list-style-type: none"> • Aula Expositiva e Dialogada • Recursos Necessários: <ul style="list-style-type: none"> - Projetor de slides - Computador ou dispositivo para apresentação 			
Bibliografia Básica			
<ul style="list-style-type: none"> • PEDIATRIA, Sociedade Brasileira de. Tratado de Pediatria, Volume 1. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520455869. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455869/. • MOURA-RIBEIRO, Maria Valeriana Leme de. Condutas em Neurologia Infantil. [Digite o Local da Editora]: Thieme Brazil, 2017. E-book. ISBN 9788554650681. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554650681/. • MORAIS, Mauro Batista de; CAMPOS, Sandra de O.; HILÁRIO, Maria Odete E. Pediatria: Diagnóstico e Tratamento. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2013. E-book. ISBN 9788520447598. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447598/. 			



Erros Inatos do metabolismo

Dra Lilian F. Shikasho

Campo Mourão, 14/03/24

Definição:

Grupo de doenças raras decorrentes da deficiência de componentes intracelulares de uma via metabólica, resultando no acúmulo de um substrato ou intermediário nessa via e/ou reduzindo a capacidade de síntese de compostos essenciais.

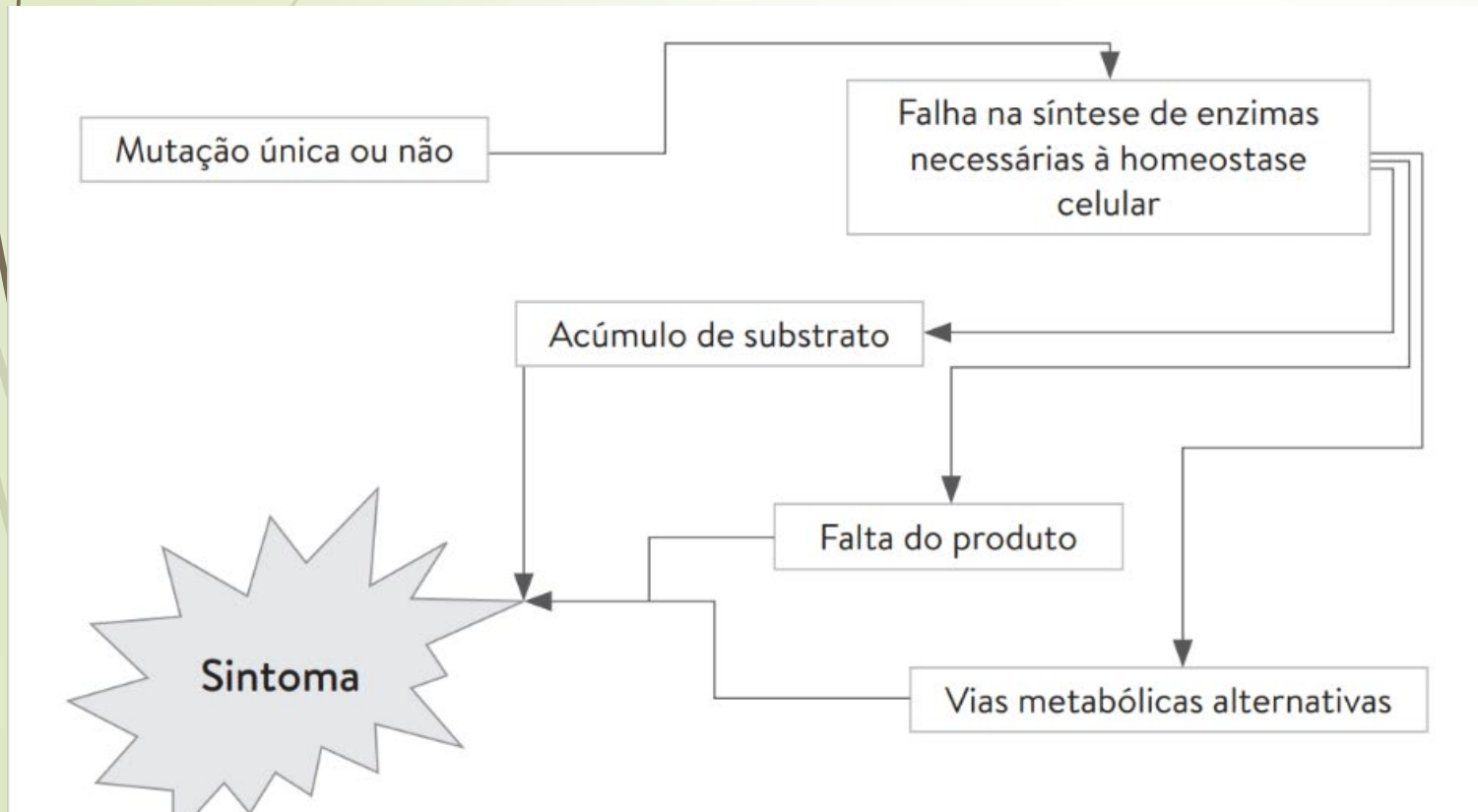


Figura 1 Esquema de via metabólica com deficiência da enzima responsável pela reação e pelo acúmulo de substrato e deficiência do produto.



Importância

- ▶ Recém nascidos normais ao nascimento
- ▶ Sinais inespecíficos
- ▶ Heterogeneidade clínica
- ▶ Sintomatologia sistêmica
- ▶ Acometimento do SNC

O diagnóstico precoce é fundamental para instituição do tratamento e/ou dieta específica, que pode minimizar ou estabilizar a expressão da doença no indivíduo.



Epidemiologia

- 1:1000-2000
- 25% no período neonatal
- 40-60% tem como manifestação principal a epilepsia.
- Alta taxa de morbidade e mortalidade.



Classificação

- ▶ **Grupo 1: Doenças que afetam a síntese ou catabolismo de grandes moléculas:**
 - ▶ Doenças de depósito lisossômicas: mucopolissacaridoses, gangliosidoses, neurolipidoses, doença de Gaucher
 - ▶ doença de depósito dos peroxissomos
 - ▶ desordem congênita da glicolisação e outras.
- ▶ **Grupo 2: Doenças do metabolismo intermediário:**
 - ▶ doenças do ciclo da ureia
 - ▶ aminoacidopatias (fenilcetonúria, tirosinemia, homocistinúria, doença do xarope de bordo)
 - ▶ intolerância ao açúcar (galactosemia, intolerância a frutose hereditária),
 - ▶ intoxicação por metais (doença de Wilson, Menkes e hemocromatose),
 - ▶ acidemias orgânicas (acidemia metilmalômica)
 - ▶ porfirias.



Classificação

- ▶ **Grupo 3: doenças com déficit energético**
 - ▶ Doenças mitocondriais
 - ▶ Defeitos de betaoxidação dos ácidos graxos
 - ▶ Defeito da glicólise
 - ▶ Glicogenoses.



Grupo 1

Doenças causadas pelo acúmulo de macromoléculas
Evolução com piora progressiva
Sintomas relacionados com a introdução de alimentos
Acúmulo leva ao aumento do tecido ou órgão

Mucopolissacaridoses, doença de Gaucher, Tay-Sachs, Sandhoff, Niemann-Pick, adrenoleucodistrofia, sialidose



Grupo 2

Doenças causadas por intoxicação (aguda ou crônica)
Sintomas agudos, em crises, relacionados com a introdução de alimentos e de natureza variável: vômitos, sonolência, coma, crises convulsivas, acidose metabólica, desidratação, etc.

Doença do xarope de bordo, argininemia, citrulinemia, doenças do ciclo da ureia, acidemias orgânicas, galactosemia



Grupo 3

Doenças causadas por falência energética
Sintomatologia decorrente da falta de ATP ou pela sobrecarga de vias alternativas
Hipoglicemia, acidose láctica, hipotonia muscular e morte súbita são sintomas frequentes

Mitocondriopatias, (síndrome de Leigh, MERRF, Melas, etc.), defeitos de betaoxidação de ácidos graxos (MCAD), e defeitos do transporte de carnitina

Figura 2 Principais EIM de acordo com a classificação por grupos etiopatogênicos.

Fonte: adaptada de Clarke, 2006³ e Saudubray et al., 2016.⁴



Diagnóstico

- ▶ Histórias: pré, peri e pós-natal
- ▶ História familiar
- ▶ Exame físico geral e neurológico
 - ▶ Sinais dismórficos, hepatoesplenomegalia, marcadores cutâneos
 - ▶ Altura, peso, PC
- ▶ Avaliação comportamental
- ▶ Perda ou regressão de habilidade anteriormente adquiridas.
- ▶ Exame laboratoriais
- ▶ Neuroimagem



Quando suspeitar:

- ▶ Período neonatal:
 - ▶ Neonato gravemente enfermo
 - ▶ História de deterioração após um período assintomático
 - ▶ Sintomas de sepse inexplicados ou desproporcionais à gravidade da infecção
 - ▶ Dificuldade alimentar, diarreia, vômitos, desidratação, baixo ganho de peso, hipo/hipertermia, distúrbios da respiração, irritabilidade, movimentos involuntários, hipo/hipertonia, bradicardia.
- ▶ Entre 1 mês e 5 anos:
 - ▶ Episódios paroxísticos recorrentes de vômito, ataxia, letargia, coma.
 - ▶ Dificuldade alimentar, baixo ganho de peso
 - ▶ Miocardiopatia dilatada, hepatomegalia, icterícia, disfunção hepática
 - ▶ Retardo no DNPM, convulsões, ataxia, hipo/hipertonia, movimentos involuntários
- ▶ De 5 anos até a adolescência:
 - ▶ Retardo no DNPM grave, TEA, distúrbios do comportamento, sinais psicóticos, ataxia, paraparesia.



Triagem:

- ▶ Função hepática e renal, FA, coagulograma, ácido úrico
- ▶ CPK, triglicerídeos, bilirrubinas, T4L e TSH
- ▶ Lactato e piruvato no plasma e líquido
- ▶ Homocisteína, perfil de acilcarnitinas livre e total, cobre, ceruloplasmina, cromatografia de aminoácidos no plasma quantitativo, ácidos orgânicos urinários
- ▶ Urina: metabólitos da creatina, oligossacarídes, glicosaminoglicanos, Cetona urinária
- ▶ Dosagem de amônia
- ▶ Glicemia, insulina, cortisol
- ▶ Gasometria venosa ou arterial
- ▶ Teste do pezinho com perfil Tandem

Doenças que causam Intoxicação

► Fenilcetonúria

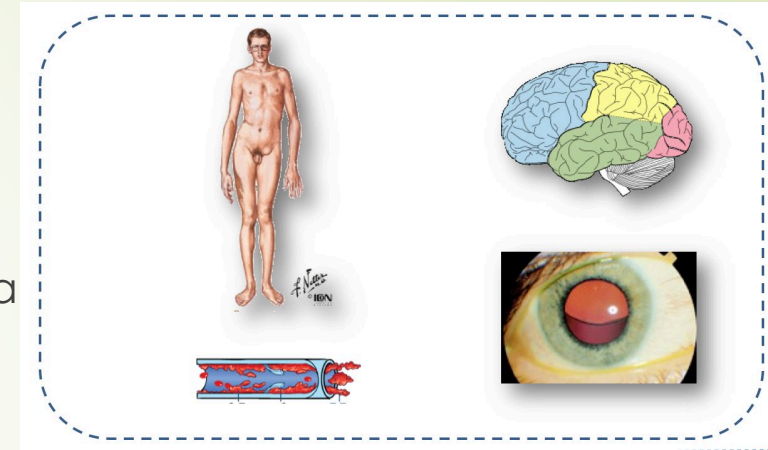
- Aminoacidopatia de herança autossômica recessiva
- Deficiência na enzima fenilalanina hidroxilase (fenilalanina → tirosina)
- Crianças normais ao nascimento
- Pele com “odor azedo” nos primeiros meses de vida
- Atraso no DNPM
- Distúrbios comportamentais: agitação, agressividade.
- 25% dos lactentes apresenta crises epiléticas.
- Cabelos louros, pele pálida e olhos azuis
- Dx: níveis séricos e urinários aumentados de fenilalanina.
- TTO: Restrição dietética de fenilalanina.



Doenças que causam Intoxicação

► Homocistinúria

- Aminoacidopatia: herança autossômica recessiva
- Deficiência da enzima cistationina betasintase
- Atraso global do desenvolvimento
- Queda progressiva da inteligência
- Tromboembolismo arterial e venoso
- Luxação do cristalino
- Dx: Aumento de homocistina na urina e metionina no sangue. Deficiência de cistationina betasintase no fígado.
- Tto: dieta com restrição de metionina e suplementação de cistina + piridoxina + ácido fólico e vit B12.



Doenças que causam Intoxicação

► Acidemias orgânicas

- Anormalidade em enzimas específicas no catabolismo de aminoácidos.
- Leucinose, acidemia metilmalônica, acidemia isovalérica e acidemia propiônica.
- QC: encefalopatia tóxica associada a cetose ou à cetoacidose.
- Quadro típico: RN a termo que evolui com deterioração clínica sem causa aparente e sem resposta ao tratamento sintomático.
- Anorexia, letargia, coma, desconforto respiratório, soluços, alterações no tônus muscular, distúrbios do movimento.
- Dx: cromatografia de ácidos orgânicos no sangue ou na urina.
- TTO:
 - Leucinose: restrição proteica (2g/kg/dia) + tiamina
 - Acidemia metilmalônica: retirar proteína da dieta + vit B12 IM
 - Acidemia isovalérica: dieta pobre em proteína + reposição de glicina + L-carnitina
 - Acidemia propiônica: retirar proteína da dieta + L-carnitina.



Doenças que causam Intoxicação

► **Distúrbios do ciclo da ureia**

- Período neonatal: RN com peso normal e inicialmente saudável. Evolui com vômitos, letargia, irritabilidade e taquipneia, com rápida deterioração clínica com alteração do tônus, perda de reflexos, instabilidade vasomotora e crises epiléticas.
- Lactentes: anorexia, vômito, atraso no desenvolvimento, irritabilidade e distúrbios comportamentais.
- Pré-escolares e escolares: Vômitos, cefaleia, enxaqueca com vômitos cíclicos, flutuação do nível de consciência, crises e sintomas neurológicos focais.



Doenças que causam Intoxicação

- ▶ Distúrbios do ciclo da ureia
- ▶ Investigação:
 - ▶ Dosagem plasmática de amônia e citrulina
 - ▶ Gasometria, ureia, eletrólitos, glicose, creatinina
 - ▶ Enzimas hepáticas, coagulação
 - ▶ Cromatografia de aminoácidos plasmáticos
 - ▶ Dosagem urinária de ácidos orgânicos, ácido orótico e aminoácidos
 - ▶ Perfil sérico de acilcarnitinas.
- ▶ TTO: hemodiálise ou administração de benzoato de sódio ou fenilbutirato

Doenças que causam Intoxicação

► Intolerância a açúcares

► Galactosemia

- Deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT)

► Frutosemia

- Deficiência de enzima frutose 1-6-bifosfato aldolase

► QC: perda de peso, vômitos, icterícia e letargia.

► Dx: determinação da atividade enzimática

► TIO: dieta livre de lactose ou frutose.

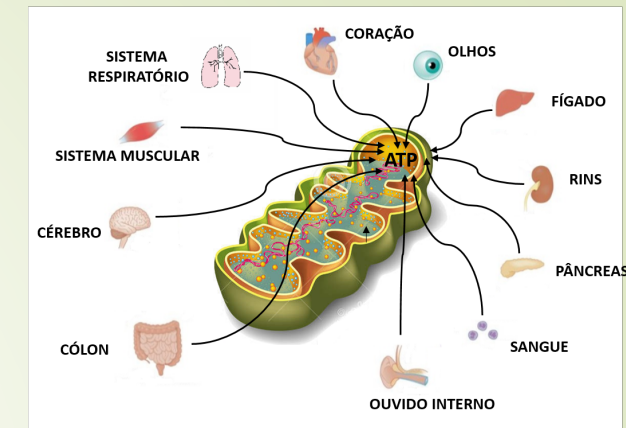


Doenças que envolvem o metabolismo energético

► Doenças mitocondriais

- Achados neurológicos: lesões stroke-like, encefalopatia recorrente, epilepsia, mioclonias, ataxia.
- Cardiovasculares: cardiomiopatia hipertrófica, bloqueio cardíaco inexplicado, cardiomiopatia associada a acidose láctica
- Oftalmológico: degeneração retiniana, sinais de cegueira noturna, retinopatia pigmentar, neuropatia óptica.
- Gastroenterológico: falência hepática inexplicada, dismotilidade grave, episódios de pseudo-obstrução intestinal
- Outros: hipotonia, fraqueza muscular, acidose metabólica, intolerância a exercícios desproporcional a fraqueza, episódios agudos de rabdomiólise.

SISTEMAS/ÓRGÃOS AFETADOS PELA DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL



Doenças que envolvem o metabolismo energético

- Doenças mitocondriais:
 - Doença de Leigh
 - MELAS
 - Síndrome de Keans-Sayre
 - MERRF

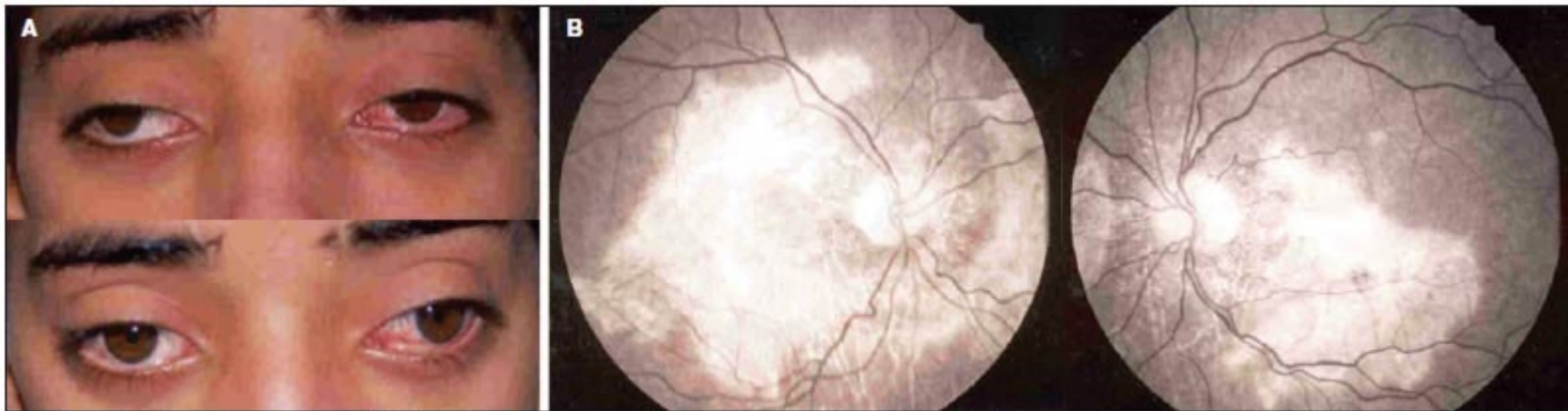



Figura 1 - Paciente do caso 1: A) Fácies de apatia, ptose bilateral e paralisia extrínseca da musculatura extraocular; B) Retinografia "red free" demonstrando atrofia da retina, EPR e coriocupilar no polo posterior.




Figura 1 - Aspecto físico evidenciando espasticidade dos quatro membros e hipotonia muscular grave



Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)

- ▶ Acúmulo de macromoléculas nos diversos tecidos, causando:
 - 1) Fácies característica
 - 2) Alterações esqueléticas
 - 3) Organomegalia



Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)

- ▶ Doenças Lisossomais

- ▶ Esfingolipidoses

- ▶ GM1 – doença de landing
 - ▶ GM2 – doença de Tay-Sachs
 - ▶ Doença de Niemann-Pick
 - ▶ Doença de Gaucher
 - ▶ Doença de Austin
 - ▶ Doença de Fabry
 - ▶ Leucodistrofia metacromática

- ▶ Mucopolissacaridoses

- ▶ Hurler, Schele, Hunter, Morquio

- ▶ Oligossacaridoses

- ▶ Doença de acúmulo de ácido siálico, alfamanosidose, betamanosidose, galactosialidose

- ▶ Mucolipidoses

- ▶ Sialidose, Mucolipidose

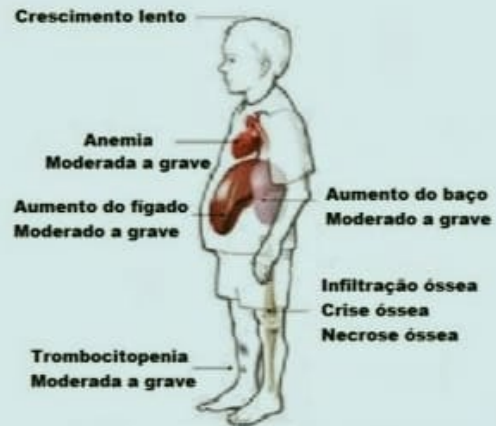
Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)

► Doenças lisossomais

► Doença de Gaucher

- Deficiência de Glucocerebrosidase
- Infiltração óssea → fratura, osteoporose, dor óssea
- Hepatoesplenomegalia → desconforto abdominal, sintomas pulmonares por restrição, com função hepática normal
- Infiltração medular → anemia e plaquetopenia

Quando suspeitar:
esplenomegalia com
osteoporose e plaquetopenia

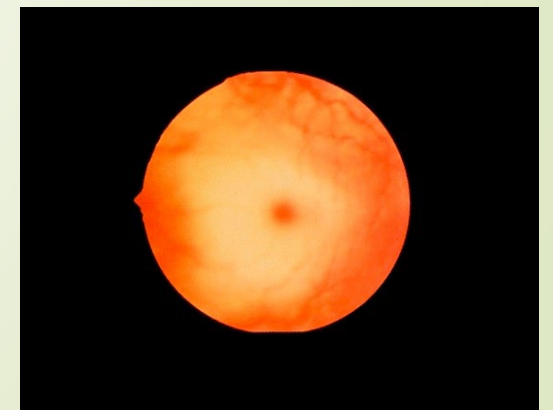
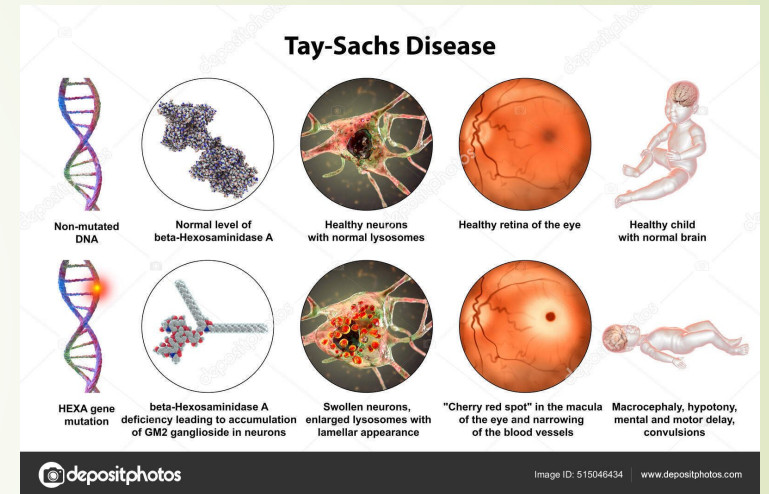


Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)

► Doenças lisossomais

► GM2 – Doença de Tay-Sachs

- Deficiência de beta-hexosaminidase
- Forma infantil: hipotonia e fraqueza aos 4-6 meses, mancha vermelho cereja, espasticidade e epilepsia. Evolui para cegueira. Com 18 meses: macrocefalia e com 3 anos: demência e decerebração
- Forma juvenil: epilepsia, demência, espasticidade, distonia e oftalmoplegia
- Forma adulta: espasticidade e ataxia progressiva, distonia e oftalmoplegia.



Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)


- ▶ Mucopolissacaridoses

- ▶ Sinais precoces: Giba toraco-lombar, hérnia Inguinal recorrente, IVAS de repetição, escoliose, Hepatoesplenomegalia

- ▶ Outros sinais: macrocrania, baixa visão, opacidade corneana, perda auditiva, glaucoma, baixa estatura, mãos em garra, contraturas.

- ▶ Dx: dosagem de glicosaminoglicanos urinários

Quando pensar: Alterações faciais progressivas.



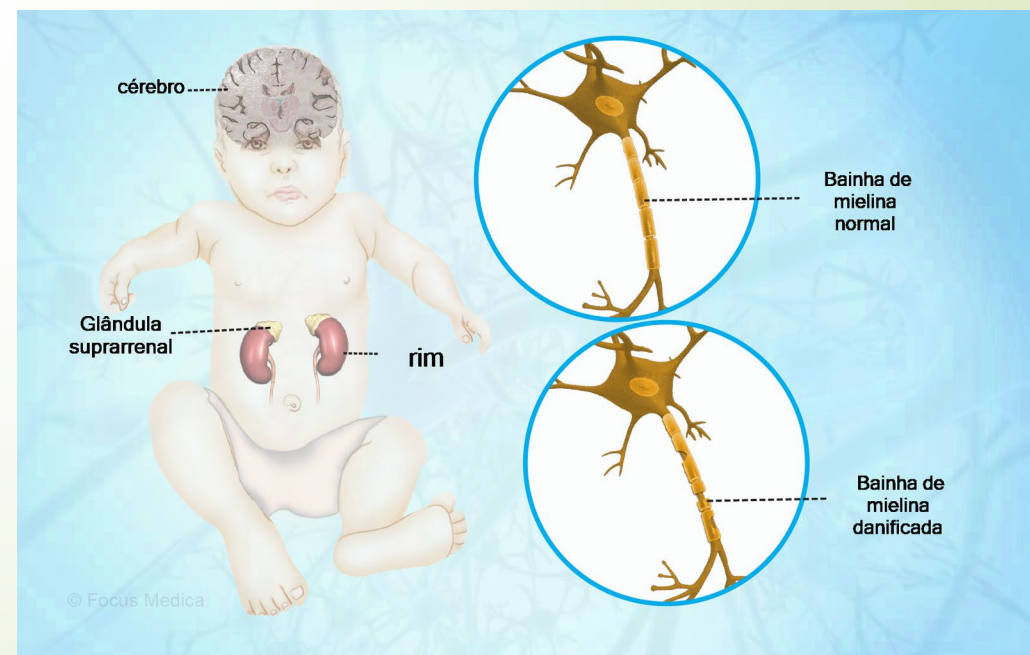
Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)

- ▶ Doenças peroxissomais

- ▶ Dismorfismo craniofacial, anormalidades esqueléticas, encurtamento proximal dos membros, calcificações das epífises.
- ▶ Encefalopatia, epilepsia, neuropatia periférica, hipotonia
- ▶ Anormalidades oftalmológicas: retinopatia e catarata
- ▶ Alterações hepáticas: hiperbilirrubenia, hepatomegalia, colestase

Doenças que envolvem o metabolismo de moléculas complexas (doenças de acúmulo)

- ▶ Doenças peroxissomais
 - ▶ Síndrome de Zellweger
 - ▶ Adrenoleucodistrofia ligada ao X





Bibliografia



- ▶ PEDIATRIA, Sociedade Brasileira de. Tratado de Pediatria, Volume 1. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520455869. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455869/>.
- ▶ MOURA-RIBEIRO, Maria Valeriana Leme de. Conduas em Neurologia Infantil. [Digite o Local da Editora]: Thieme Brazil, 2017. E-book. ISBN 9788554650681. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554650681/>.
- ▶ MORAIS, Mauro Batista de; CAMPOS, Sandra de O.; HILÁRIO, Maria Odete E. Pediatria: Diagnóstico e Tratamento. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2013. E-book. ISBN 9788520447598. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447598/>.