



## Consenso para o tratamento nutricional das acidúrias isovalérica, propiónica e metilmalónica

Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

### Resumo

As acidúrias isovalérica, propiónica e metilmalónica são doenças hereditárias do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada resultantes, respectivamente, dos défices enzimáticos da desidrogenase do isovaleril-CoA, da carboxilase do propionil-CoA e da mutase do metilmalonil-CoA. Tratam-se de doenças de transmissão autossómica recessiva com incidências variáveis. Assim, enquanto na acidúria isovalérica a incidência é desconhecida, nas acidúrias propiónica e metilmalónica, a mesma parece não ser superior a 1:50000. Estas acidúrias orgânicas são detectadas através da excreção urinária de ácidos orgânicos, bem como pelas concentrações séricas anormais de acilcarnitinas. O diagnóstico precoce e o tratamento atempado e correcto das descompensações agudas são cruciais para o prognóstico. O tratamento nutricional consiste na implementação de uma dieta hipoproteica, pontualmente suplementada com uma mistura de aminoácidos específica, de modo a controlar a acumulação de metabolitos tóxicos. Embora os avanços no diagnóstico e tratamento destas doenças tenham sido notórios, o estado nutricional e o quadro neurológico destes doentes, não podem ser considerados totalmente animadores.

**Palavras-chave:** acidúria isovalérica, acidúria propiónica, acidúria metilmalónica, ácido isovalérico, ácido propiónico, ácido metilmalónico, dieta, tratamento nutricional

*Acta Pediatr Port 2008;39(1):30-40*

### Consensus for the nutritional treatment of isovaleric, propionic and methylmalonic acidurias

#### Abstract

Isovaleric, propionic and methylmalonic acidurias are a group of inherited metabolic diseases that result from the enzymatic defects of isovaleryl-CoA dehydrogenase, propionyl-CoA carboxylase and methylmalonyl-CoA mutase, respectively. These disorders have an autosomal recessive trait with variable incidences. While in the isovaleric aciduria the incidence is not known, in the propionic and methylmalonic acidurias,

same it seems that not be superior to 1:50000. These organic acidurias are detected through the urinary excretion of organic acids, as well as for the abnormal blood concentrations of acylcarnitines. The precocious diagnosis and the quick and correct treatment are crucial for the prognosis. The nutritional treatment consists of the implementation of a low natural protein diet, eventually supplemented with a specific amino acid mixture, in order to control the toxic metabolites accumulation. Though the advancements in the diagnosis and treatment of these diseases should have been considerable, the nutritional status and the neurological picture of these patients, it cannot be considered totally encouraging.

**Key-words:** isovaleric aciduria, propionic aciduria, methylmalonic aciduria, isovaleric acid, propionic acid, methylmalonic acid, diet, nutritional treatment

*Acta Pediatr Port 2008;39(1):30-40*

#### 1. Definição

As acidúrias orgânicas constituem um grupo de doenças hereditárias do metabolismo que resultam de défices enzimáticos no catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina<sup>1</sup>. Juntamente com a leucinose, a acidúria isovalérica (AIV; MIM # 243500), a acidúria propiónica (AP; MIM # 606054) e a acidúria metilmalónica (AMM; MIM # 251000) constituem o grupo de acidúrias orgânicas mais frequentemente diagnosticadas<sup>2</sup>.

A AIV, a primeira acidúria orgânica reconhecida no Homem<sup>3,4</sup>, é causada pelo défice da desidrogenase do isovaleril-CoA, uma flavoproteína mitocondrial responsável pelo transporte de electrões na cadeia respiratória e que catalisa o terceiro passo do catabolismo da leucina<sup>2</sup>. A AP é causada pelo défice da carboxilase do propionil-CoA, uma enzima mitocondrial dependente da biotina<sup>2</sup>. A AMM é causada pelo défice da mutase do metilmalonil-CoA, uma enzima dependente da vitamina B<sub>12</sub><sup>2</sup>. Todavia, há ainda formas da doença causadas por défices ao nível da coenzima: (AMM; MIM # 251100) e (AMM; MIM # 251110)<sup>1</sup>.

**Recebido:** 17.12.2007

**Aceite:** 02.01.2008

#### Correspondência:

Manuela Ferreira de Almeida  
Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães  
Praça Pedro Nunes N.º 88  
4099-028 Porto, Portugal  
Telf. (+351) 226070339  
manuela.almeida@igm.min-saude.pt

## 2. Genética

Todas estas acidúrias orgânicas são doenças de transmissão autossômica recessiva<sup>2</sup>. A AIV apresenta uma elevada variabilidade genética<sup>1</sup>, estando descritas várias mutações no gene que se localiza no braço longo do cromossoma 15 (15q14-q15)<sup>4</sup>. As mutações são bastante heterogêneas, não havendo uma boa correlação entre o fenótipo e o genótipo<sup>1</sup>. Todavia, os doentes portadores da mutação 932C>T parecem exibir um fenótipo mais suave, eventualmente assintomático<sup>1</sup>. Até 2001 estavam descritos mais de 50 indivíduos afectados, embora se desconheça a real incidência da doença. No entanto, parece ser menos frequente que a AP e AMM<sup>4</sup>.

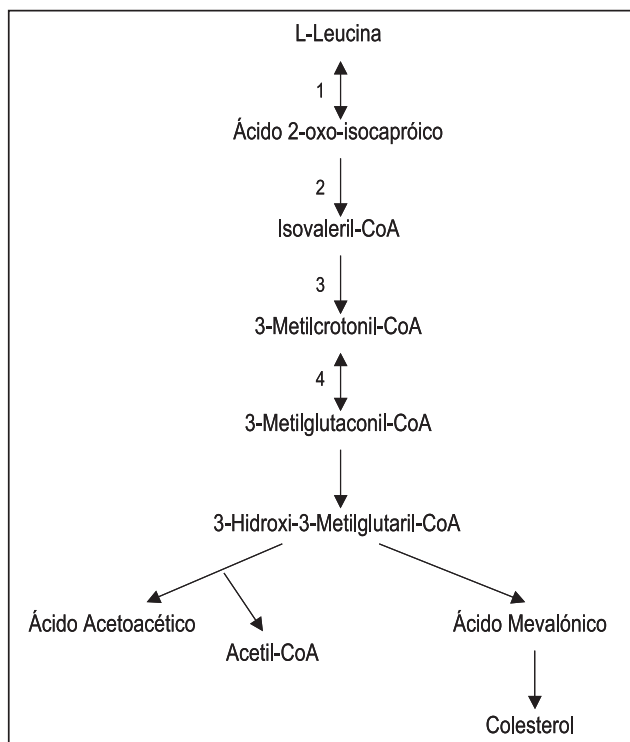
AAP tem uma incidência inferior a 1:100000<sup>15</sup>. Há dois genes envolvidos na codificação das subunidades  $\alpha$  (PCCA) e  $\beta$  (PCCB) da enzima carboxilase do propionil-CoA<sup>1</sup>, estando descritas mais de 40 variações alélicas no gene PCCA e mais de 60 no gene PCCB<sup>6</sup>.

AAMM tem uma incidência de cerca de 1:50000<sup>15</sup>. Estão descritas mais de 80 mutações no gene da mutase<sup>6</sup>, localizado no braço curto do cromossoma 6<sup>17</sup>. Estes doentes são classificados em mut<sup>9</sup> e mut consoante a actividade da enzima é nula ou se encontra reduzida, respectivamente<sup>1</sup>. Em cerca de metade a 2/3 dos indivíduos com AMM, está em causa um défice na apoenzima<sup>15</sup>.

## 3. Metabolismo

### 3.1. Acidúria isovalérica

Na AIV, o défice da desidrogenase do isovaleril-CoA<sup>2</sup> na cascata de degradação da leucina leva à acumulação dos derivados do isovaleril-CoA, incluindo o ácido isovalérico livre, de elevada toxicidade (Figura 1)<sup>1</sup>. Os doentes podem apresentar níveis

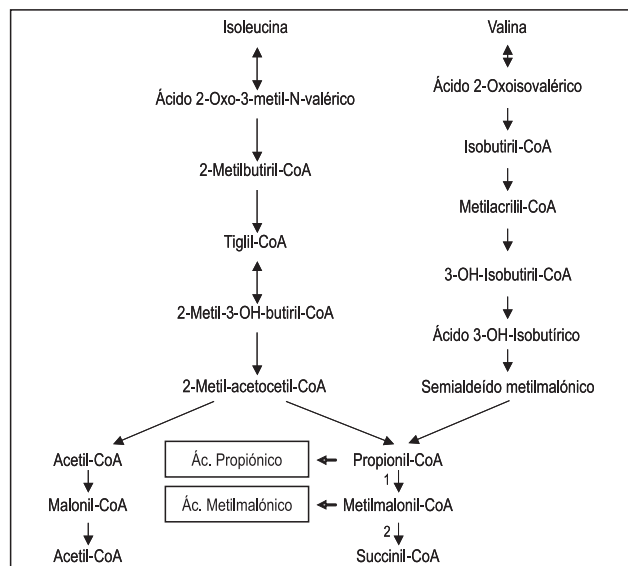


**Figura 1** – Degradação da leucina. (Adaptado de Sweetman and Williams, 2001<sup>4</sup>). Legenda: 1 - Transaminase; 2 - Desidrogenase dos 2-oxo-ácidos de cadeia ramificada; 3 - Desidrogenase do isovaleril-CoA; 4 - Carboxilase do 3-metilcrotonil-CoA.

plasmáticos e urinários normais (<10 $\mu$ M) ou ligeiramente aumentados (até 50 $\mu$ M), podendo atingir valores de 600 a 5000 $\mu$ M em períodos de descompensação metabólica<sup>1,2,4</sup>. Há ainda acumulação do ácido 3-hidroxi-isovalérico e da N-isovalerilglicina<sup>12</sup>. Este conjugado é o principal derivado do isovaleril-CoA, constituindo, juntamente com a isovalerilcarnitina, formas importantes de excreção renal do ácido isovalérico<sup>12</sup>.

### 3.2. Acidúria propiônica

Cerca de 50% do propionato tem origem no catabolismo dos aminoácidos isoleucina, valina, metionina e treonina<sup>1,8,9</sup>, 30% provém da oxidação dos ácidos gordos de cadeia ímpar e 20% da fermentação intestinal<sup>1,9</sup>. Na AP, o défice da carboxilase do propionil-CoA conduz à elevação das concentrações sanguíneas e urinárias do ácido propiônico<sup>2</sup>, bem como de outros metabolitos como o propionilcarnitina, o 3-hidroxi-3-propionato e o metilcitrato<sup>1</sup> (Figura 2).



**Figura 2** – Degradação da isoleucina e valina. (Adaptado de Ogier de Baulny and Saudubray, 2000<sup>2</sup>). Legenda: 1 - Carboxilase do propionil-CoA; 2 - Mutase do metilmaloni-CoA.

### 3.3. Acidúria metilmalónica

O metilmaloni-CoA é sintetizado essencialmente a partir do propionil-CoA<sup>8</sup>, numa reacção catalisada pela carboxilase do propionil-CoA. O défice da mutase do metilmaloni-CoA ou da sua coenzima (vitamina B<sub>12</sub>)<sup>12</sup> leva à acumulação de metilmaloni-CoA e de ácido metilmalónico no plasma e na urina (Figura 2)<sup>1,2</sup>. Concomitantemente, e dada a inibição secundária da carboxilase do propionil-CoA, acumula-se também ácido propiônico, sendo que outros metabolitos resultantes do propionil-CoA são frequentemente encontrados na urina<sup>1</sup>. Nas formas mais suaves da doença, incluindo os casos assintomáticos, pode ocorrer apenas uma elevação ligeira do ácido metilmalónico no plasma e urina<sup>1</sup>.

## 4. Apresentação clínica e evolução

As crianças com AIV, AP e AMM apresentam manifestações clínicas comuns. Podem distinguir-se três formas principais

de apresentação clínica: neonatal, tardia aguda intermitente e crónica progressiva<sup>1,2</sup>.

Na **forma de apresentação neonatal**, grave, o intervalo entre o nascimento e o aparecimento dos sintomas clínicos pode ir de horas até semanas, dependendo da natureza do defeito enzimático<sup>1,2</sup>. Habitualmente, entre o terceiro e o sexto dia, verifica-se recusa alimentar, vômitos e perda de peso progressiva, acompanhados de hipotonia generalizada e letargia, com evolução para coma com postura e movimentos anormais<sup>1,6,10</sup>. O edema cerebral, traduzido por fontanela hipertensa<sup>6</sup>, poderá fazer suspeitar de infecção a nível do sistema nervoso central (SNC)<sup>1</sup>. Nestes doentes, é frequente a desidratação grave<sup>1</sup> com acidose metabólica, com aumento do hiato aniónico (isto é, normocloremia) e cetonúria<sup>1,6,10,11</sup>. A glicemia poderá estar normal ou alterada (hipo ou hiperglicemia)<sup>1</sup>. A hiperglicemia, associada a glicosúria, cetoacidose e desidratação, pode fazer pensar em diabetes neonatal<sup>1,5</sup>. Em alguns casos, a hiperamoniémia significativa ( $>500\mu\text{mol/L}$ )<sup>11</sup> com alcalose respiratória<sup>6</sup>, leva à suspeita de doença do ciclo da ureia<sup>1</sup>. A toxicidade medular, traduzida por anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia, pode sugerir erroneamente uma sépsis<sup>1,5,6</sup>. Poderão ainda também estar presentes hipocalcemia moderada ( $<1.7\text{mmol/L}$ ), hiperlactacidemia ( $3\text{--}6\text{mmol/L}$ )<sup>1,5,12</sup> e hiperuricemia<sup>10</sup>.

Em algumas situações, a combinação de vômitos, distensão abdominal e obstipação pode mimetizar uma obstrução abdominal<sup>1</sup>. As hemorragias cerebrais, que ocorrem na sequência de uma inadequada correcção da acidose, podem explicar em parte o mau prognóstico neurológico<sup>1</sup>. Nas crianças com AIV, poderá notar-se um cheiro característico a pés suados devido à elevação do ácido isovalérico<sup>4</sup>.

A **forma de apresentação tardia aguda intermitente** ocorre em cerca de 1/4 dos doentes, após um período com ausência de sintomas, por vezes superior a um ano<sup>1,2</sup>. Poderá mesmo manifestar-se mais tarde, na adolescência ou idade adulta<sup>1</sup>. Caracteriza-se por crises recorrentes de ataxia com letargia ou coma<sup>1</sup>. As manifestações neurológicas como hemiplegia aguda, hemianopsia ou sintomas e sinais de edema cerebral podem imitar uma encefalite, acidente cerebrovascular ou tumor cerebral<sup>1</sup>. Pode igualmente ocorrer um quadro de síndrome tipo Reye com edema cerebral, hepatomegalia, disfunção hepática, hiperamoniémia e infiltração lipídica<sup>1</sup>. Paralelamente a presença de anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia, particularmente na infância, faz diagnóstico diferencial com doenças hematológicas e anomalias imunológicas, em doentes com infecções frequentes<sup>1</sup>.

As crises podem surgir por stress catabólico, na sequência de infecções, vômitos ou défice de ingestão calórica, por ingestão proteica excessiva ou sem causa aparente<sup>1,2,6</sup>. No intervalo destas descompensações agudas, que também se podem acompanhar de acidose e desidratação, a criança pode estar aparentemente normal<sup>2</sup>.

Na **forma de apresentação crónica progressiva**, particularmente na AP e AMM, o quadro clínico é mais inconstante<sup>10</sup>, com anorexia, vômitos recorrentes, atraso de crescimento, osteoporose, hipotonia e atraso de desenvolvimento psicomotor<sup>1,2</sup>. Podem associar-se ataxia intermitente e comportamen-

tos anormais com recusa alimentar para alimentos ricos em proteína<sup>10</sup>. Os doentes com esta forma de apresentação podem ficar sem diagnóstico até que uma crise neurológica aguda com coma possa fazer suspeitar dele<sup>1</sup>. Alguns doentes apresentam hipotonia severa, com fraqueza muscular, atraso de desenvolvimento psicomotor com demência, convulsões e alterações do movimento<sup>1</sup>.

#### 4.1. Evolução

O prognóstico dos doentes com AP e AMM não é bom<sup>10,13-16</sup>, excepto nos cerca de 15% dos casos de AMM que respondem à administração de vitamina B<sub>12</sub><sup>1,15,17</sup>. A evolução na AIV parece ser de um modo geral mais favorável do que na AP e AMM<sup>1,5,17,18</sup>.

Muitas crianças com AP e AMM evoluem com atraso da mielinização e/ou atrofia cerebral<sup>19,20</sup>. A síndrome extrapiramidal aguda ou progressiva, associada a hipersinal nos gânglios da base (glóbulos pálidos) pode surgir em doentes com AMM.

A insuficiência renal progressiva, que é frequente na AMM<sup>15</sup>, não é característica das outras acidúrias orgânicas<sup>21</sup>. A sua fisiopatologia está pouco esclarecida, parecendo relacionar-se com a acumulação de ácido metilmalónico<sup>1,15</sup>, o que acarreta alterações secundárias do metabolismo energético ao nível das células tubulares renais<sup>6,21</sup>. Não parece bastar a manutenção, a longo prazo, de um controlo metabólico aceitável para a evitar<sup>6</sup>. Em algumas formas de apresentação tardia de AMM podem surgir acidose tubular renal e hiperuricemia<sup>1</sup>. Muitos casos de AMM vêm a necessitar de diálise ou transplante renal pelo final da segunda década de vida<sup>1,22,23</sup>.

Alguns doentes podem ainda manifestar lesões cutâneas (descamação, alopecia), eventualmente associadas a diarreia, em resultado de malnutrição proteica aguda ou deficiência em isoleucina. São ainda complicações possíveis a pancreatite aguda ou crónica<sup>6,24,25</sup> e a cardiomiopatia<sup>1</sup>. A cardiomiopatia, que é uma complicação relevante nos doentes com AP<sup>6</sup>, eventualmente fatal<sup>26</sup>, pode ser uma forma de apresentação da doença.

Embora a taxa de sobrevivência destes doentes possa atingir os 70%, o impacto negativo no seu desenvolvimento motor e cognitivo constitui uma preocupação<sup>1</sup>.

## 5. Diagnóstico

Perante um quadro clínico suspeito, o padrão de ácidos orgânicos na urina ou das acilcarnitinas sanguíneas, determinados por cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/MS) ou espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS), respectivamente, estabelecem o diagnóstico a nível bioquímico<sup>1,6</sup>. A cromatografia dos aminoácidos pode mostrar alterações inespecíficas como a hiperglicinemia e a hiperalaninemia<sup>1,2,5,6</sup>.

Em Portugal, o rastreio neonatal alargado por espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) inclui estas acidúrias<sup>27</sup>. Na AP e AMM, o metabolito encontrado é o propionilcarnitina (C3-carnitina) enquanto na AIV é o isovalericarnitina (C5-carnitina)<sup>28</sup>. Esta metodologia veio antecipar o diagnóstico dos portadores de formas de apresentação tardia da doença, melhorando o seu prognóstico<sup>10</sup>.

A confirmação do diagnóstico é feita com recurso a estudos enzimáticos e moleculares<sup>1,10</sup>. O diagnóstico pré-natal destas acidúrias orgânicas pode ser realizado entre a 12<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semana de gestação, através da determinação dos metabolitos no fluido amniótico, do doseamento da actividade enzimática em células coriônicas ou do estudo das mutações quando conhecidas<sup>5,29</sup>.

## 6. Tratamento

### 6.1. Princípios gerais do tratamento

Como em outras doenças metabólicas do tipo intoxicação, o tratamento consiste na evicção da ingestão dos tóxicos em causa ou da sua libertação endógena e/ou remoção dos mesmos através de medidas mais ou menos agressivas. A prevenção e o tratamento célere de situações favorecedoras do catabolismo, como o jejum prolongado e as infecções, são de primordial importância neste contexto. Aplicam-se ainda a estes doentes as medidas gerais de suporte e o tratamento sintomático das complicações.

### 6.2. Recomendações nutricionais

O tratamento nutricional consiste na restrição dos aminoácidos tóxicos, através da restrição proteica e eventual suplemento com uma mistura de aminoácidos não tóxicos<sup>1</sup>. O grau de restrição pode variar muito de doente para doente. Assim, nas

formas moderadas da AIV, pode não ser necessário implementar uma restrição proteica<sup>3</sup>.

O plano alimentar deverá fornecer as necessidades energéticas e nutricionais de modo a prevenir o catabolismo, garantir um desenvolvimento físico e mental adequado, tendo em conta os gostos da criança e eventuais dificuldades alimentares<sup>1</sup>. Particularmente na AMM e AP, uma ingestão insuficiente de proteína e energia pode resultar em atraso de desenvolvimento estatura-ponderal e mental<sup>15,30</sup>.

O Quadro I resume as recomendações nutricionais que podem servir de base para o cálculo das necessidades dos doentes com AP e AMM<sup>30</sup>. Nos casos com má evolução ponderal, recomenda-se o uso do peso ideal e não do peso actual<sup>30,31</sup>.

### 6.3. Tratamento na fase aguda

Os objectivos do tratamento da fase aguda, tanto na apresentação da doença como nas descompensações, são: corrigir a desidratação e a acidose, reverter o catabolismo e a intoxicação endógena e eliminar os tóxicos acumulados.

Deve dedicar-se especial atenção aos balanços energético e hídrico<sup>4</sup>, uma vez que nestas circunstâncias, se verifica um aumento da taxa de metabolismo basal<sup>1,4,6,32</sup>. A reidratação e a correcção da cetocidose severa ( $\text{pH} < 7,1$  /  $\text{HCO}_3^- < 10\text{mEq/L}$ ) deve ser feita com cuidado, de modo a evitar uma hidratação excessiva e uma alcalinização agressiva<sup>4,6,33</sup> (Quadro II). A

**Quadro I** – Recomendações nutricionais para doentes com acidúria propiónica e acidúria metilmalónica. (Adaptado de Yannicelli S, 2006<sup>30</sup>).

Nutriente	Idade (anos)					
	0-0.5	0.5-1.0	1-4	4-7	7-11	11-19
isoleucina (mg)	60-110/kg	40-90/kg	485-735/dia	630-960/dia	715-1090/dia	956-1470/dia
metionina (mg)	20-50/kg	15-40/kg	275-390/dia	360-510/dia	410-580/dia	550-780/dia
treonina (mg)	50-125/kg	20-75/kg	415-600/dia	540-780/dia	610-885/dia	830-1200/dia
valina (mg)	60-105/kg	40-80/kg	550-830/dia	720-1080/dia	815-1225/dia	1105-1655/dia
D-biotina (mg)			5-10/dia para a AP (ensaio terapêutico)			
L-carnitina (mg)			100-300/kg			
proteína (g)	~2,5/kg	~2,5/kg	≥30/dia	≥35/dia	≥40/dia	≥50/dia
energia (kJ)			100-125% da RDA para a idade			

**Quadro II** – Exemplo de uma solução de reidratação para um recém-nascido de 3,5kg com cetocidose severa provocada por acidúria orgânica. (Adaptado de Ogier de Baulny H, 2002<sup>35</sup>).

Nutriente	Volume mL	Na <sup>+</sup> mEq	K <sup>+</sup> mEq	Ca <sup>++</sup> mg	Pi mg	Glicidos G	Energia kcal
glicose 10%	500					50	200
NaCl *		72					
KCl *			35				
fósforo *					200		
gluconato de cálcio 10%	30			270			
água **							
<b>Total</b>	1000	72	35	267	270	50	200
<b>Total nas 24h</b>	630	45	22	168	170	31	126

\* - quantidades suficientes para atingir os objectivos (70-85mmol/L de Na<sup>+</sup> e 30-40mEq/L de K<sup>+</sup>) tendo em conta outras fontes destes iões.

\*\* - quantidade necessária para atingir um volume de 1000mL.

Glicidos – glicose e polímeros de glicose.

A reidratação é planeada para um período de 48 horas.

Os micronutrientes devem ser adicionados de modo a garantir a totalidade das necessidades.

Esta solução garante 180mL.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> de água, 13mEq.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> de Na<sup>+</sup>, 6.3mEq.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> de K<sup>+</sup>, 48mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> de Ca<sup>++</sup> e P<sup>-</sup>.

infusão contínua de insulina, após correcção da desidratação e da acidose, e garantindo uma administração adequada de glicose, é benéfica, ao promover o anabolismo<sup>6,30,34</sup>.

Nas formas moderadas pode inicialmente optar-se pela nutrição entérica (oral/sonda nasogástrica ou gastrostomia) (Quadro III). Esta pode ser feita em bólus ou em débito contínuo ou intermitente, de acordo com a tolerância. No entanto, em caso de intolerância digestiva ou nos casos mais graves, deverá ser instituída a nutrição parentérica (Quadro IV)<sup>12,34,35</sup>. Gradualmente, com a melhoria da situação clínica, o suporte transitará para nutrição entérica<sup>35</sup> e finalmente para alimentação oral.

A nutrição entérica deverá ter uma carga energética elevada (130 a 150kcal.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>), livre de proteína natural e eventualmente suplementada com uma mistura de aminoácidos não tóxicos. Esta mistura pode, em episódios catabólicos severos, aumentar o risco de hiperamoniémia, pelo que o seu uso sistémico é controverso<sup>33</sup>.

Após 24 a 48 horas, dependendo da gravidade da situação, deverá iniciar-se o aporte proteico na quantidade de 0,5g.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>, seja intravenoso ou via oral, recorrendo, por exemplo, a leite

materno ou fórmula/leite adaptado. Não é desejável que se prolongue a dieta isenta em proteína para além das 48 horas pelo risco de desencadear catabolismo muscular<sup>12</sup>.

Um aspecto importante destas dietas de restrição proteica, principalmente quando contêm misturas de aminoácidos, é a sua osmolalidade, que não deve ser superior a 450mOsm/kg, (aproximadamente 0,7 a 0,9kcal/mL), pelo risco de diarreia osmótica.

Os ácidos orgânicos acumulados ligam-se normalmente à carnitina, sendo sob essa forma excretados na urina e levando a um défice secundário de carnitina. Deve assim administrar-se carnitina (100 a 400mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>) por via oral/intravenosa, com o objectivo de repor as suas reservas e aumentar a excreção urinária dos tóxicos acumulados, sob a forma de acilcarnitinas, substâncias não tóxicas. No caso particular da AIV, a glicina administrada por via oral numa solução aquosa a 100mg/mL na dose de 250 a 600mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>, em 4 a 8 doses<sup>1,2,4-6</sup>, tem um efeito depurador semelhante, com excreção urinária de isovaleril-glicina<sup>4</sup>.

Se estes procedimentos, associados à promoção do anabolismo (depuração endógena), não forem eficazes na remoção dos

**Quadro III** – Exemplo de uma solução de nutrição entérica isenta de proteínas para um recém-nascido de 3,5kg. (Adaptado de Ogier de Baulny H, 2002<sup>35</sup>).

Nutriente	Quant.	Energia (kcal)	Proteína (g)	Gordura (g)	Glicídios (g)	Na <sup>+</sup> (mEq)	K <sup>+</sup> (mEq)	Ca <sup>++</sup> (mg)	Pi (mg)
maltodextrina	92g	344			86				
óleo	13mL	117		13					
NaCl	0,75g					12,75			
KCl	0,65g						8,6		
gluconato de cálcio	4.5g							405	
fósforo									250
água *									
<b>Total</b>	500mL	460	0	13	86	13	9	400	250
<b>% do total energético</b>			0	25	75				

\* – quantidade necessária para atingir um volume de 500mL.

Glicídios – glicose e polímeros de glicose.

Nestas dietas deve ser monitorizado o aporte de micronutrientes de modo a garantirmos a concretização das necessidades.

120mL.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> desta solução garantem por Kg/dia: 110kcal, 3mmol de Na<sup>+</sup>, 2mmol de K<sup>+</sup>, 97mg de Ca<sup>++</sup> e 60 mg de P<sup>-</sup>.

**Quadro IV** – Exemplo de uma solução de nutrição parentérica isenta de proteínas para um recém-nascido de 3,5kg. (Adaptado de Ogier de Baulny H, 2002<sup>35</sup>).

Nutriente	Quant. (mL)	Energia (kcal)	Proteína (g)	Gordura (g)	Glicídios (g)	Na <sup>+</sup> (mEq)	K <sup>+</sup> (mEq)	Ca <sup>++</sup> (mg)	Pi (mg)
glicose 30%	240	288			72				
lípidos 20%	50	90		10					
NaCl *						13			
KCl *							10		
fósforo *									200
gluconato de cálcio 10%	30							270	
água **									
<b>Total</b>	500	378	0	10	72	13	10	270	200
<b>% do total energético</b>			0	24	76				

\* - quantidades suficientes para atingir os objectivos.

\*\* - quantidade necessária para atingir um volume de 500mL.

Glicídios – glicose e polímeros de glicose.

As soluções de NaCl e KCl devem ser dadas em volumes tais que forneçam: 34mmol/L de Na<sup>+</sup> e 20mmol/L de K<sup>+</sup>, tendo em conta outras fontes.

Os micronutrientes devem ser adicionados de forma a garantir a totalidade das necessidades.

130mL.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> desta solução garante por Kg/dia: 97kcal, 3,4mmol de Na<sup>+</sup>, 2,6mmol de K<sup>+</sup>, 70mg de Ca<sup>++</sup> e 51 mg de P<sup>-</sup>.

metabolitos tóxicos, deve recorrer-se à remoção mecânica. Esta pode ser feita por exsanguíneo-transfusão, diálise peritoneal, hemofiltração ou hemodiálise, de acordo com a disponibilidade e experiência do centro de tratamento<sup>12</sup>, sendo preferível a hemodiafiltração e a hemodiálise. É de notar que, ao contrário da AIV e AP, na AMM a eliminação do tóxico pode efectuar-se eficazmente por via urinária<sup>15</sup>.

Com excepção da AIV<sup>3</sup>, nos casos que cursam com hiperamoniémia pode ser útil uma terapêutica com benzoato (150 a 250mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> 12,36) ou fenilbutirato, que promovem a excreção de grupos azotados derivados da amónia. O uso do carbamilglutamato (50 a 100mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>), por activação da sintetase do carbamilsulfato<sup>37</sup>, parece estimular o funcionamento do ciclo da ureia, na sequência da inibição deste pelo propionil-CoA acumulado<sup>36</sup>. A hiperamoniémia superior a 400µmol/L<sup>1</sup> pode ser também uma indicação para o uso de diálise.

Uma vez que as bactérias intestinais são uma fonte não negligenciável de propionato e também de amónia, nos doentes com AP e AMM, está indicado o uso de metranidazol (10-20mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>)<sup>5,30,38</sup>. A lactulose, que aumenta o trânsito intestinal, também pode ser administrada com a mesma finalidade.

Cofactores, como a biotina (10-20mg/dia) na AP e a hidroxibalamina (1-2mg/dia intramuscular) na AMM, devem ser tentados. Enquanto foram descritos casos raros de AMM sensíveis à vitamina B<sub>12</sub><sup>6,12</sup>, a eficácia da biotina na AP nunca foi confirmada<sup>30</sup>.

#### 6.4. Tratamento a longo prazo

Os princípios do tratamento a longo prazo prendem-se fundamentalmente com a prevenção e/ou redução da formação dos metabolitos tóxicos<sup>21,30</sup>. A terapêutica nutricional deverá assegurar um bom estado nutricional, favorecedor do melhor desenvolvimento físico e mental possível, impedindo a instalação de estados catabólicos<sup>1,30</sup>. O jejum deve evitar-se, dado o impacto catabólico no tecido muscular e adiposo<sup>39</sup>, conduzindo à libertação de ácidos gordos de cadeia ímpar resultantes da lipólise, os quais são propiogénicos<sup>12</sup>. O tratamento nutricional baseia-se na restrição da ingestão dos aminoácidos implicados na cascata metabólica onde se localiza o défice enzimático<sup>1,2,6</sup>. Tal restrição conduz frequentemente a um insuficiente teor proteico da dieta, pelo que esta poderá ser enriquecida com quantidades adequadas de uma mistura de aminoácidos isenta dos tóxicos<sup>1,6</sup>. Esta pode chegar a representar 50% da necessidade diária de proteína, dependendo da tolerância dos doentes à proteína natural<sup>30</sup>. A quantidade total de proteína prescrita a estes doentes é superior à definida nas *Dietary Reference Intakes* (DRI)<sup>40</sup>, uma vez que parte significativa da prescrição é constituída por aminoácidos livres<sup>41</sup>. A mistura de aminoácidos deve ser repartida em várias doses diárias, de modo a aumentar a eficácia de utilização<sup>42-45</sup>.

A grande variabilidade fenotípica destes doentes está associada a uma tolerância proteica muito variável, pelo que a inclusão dos outros alimentos constituintes da dieta infantil normal terá de ser ponderada caso a caso<sup>6</sup>. A tolerância à ingestão de proteína natural pode ser ajustada com mais segurança através da avaliação da excreção urinária de ureia e de ácidos orgânicos,

especialmente nos doentes tratados sem mistura de aminoácidos. Sempre que a ureia se mantiver baixa, não haverá um grande risco em aumentar o aporte de proteína natural, uma vez que a ureia é um indicador do catabolismo proteico<sup>33</sup>. Pelos 6 anos de idade, a tolerância à proteína natural pode ser cerca de 15g/dia na AMM e 17g/dia na AP<sup>33</sup>. Assim, a mistura de aminoácidos poderá mesmo não ser necessária<sup>1,30</sup>. No caso concreto da AIV, onde por vezes é suficiente restringir o aporte em proteína natural, até um máximo de 1,5g.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup><sup>3</sup> é raramente necessária a mistura de aminoácidos isenta de leucina<sup>1</sup>. Já na AP e AMM, principalmente nas formas de apresentação neonatal grave, pode ser necessária a administração da mistura de aminoácidos isenta de valina, isoleucina, metionina e treonina, como fonte alternativa de azoto e aminoácidos essenciais e não essenciais<sup>1</sup>.

No lactente, a ingestão de proteína natural é assegurada pelo leite materno ou leite/fórmula adaptados<sup>1</sup>. Para além das sobejamente conhecidas vantagens do leite materno, o seu uso está associado a uma menor síntese de ácido propiónico, comparativamente ao leite/fórmula adaptados<sup>46</sup>, o que será vantajoso nestes doentes. O aleitamento materno é, no entanto, pouco usado na prática<sup>47</sup>.

À medida que os doentes crescem, faz-se a substituição gradual das fontes lácteas por alimentos como fruta e vegetais. O uso exclusivo destas fontes proteicas de baixo valor biológico e de pior digestibilidade<sup>48</sup>, pode colocar em risco o crescimento e aumentar a morbidade<sup>30</sup>. De um modo geral, a diversificação alimentar decorre segundo as regras genéricas usadas no lactente normal, à excepção da introdução de alimentos ricos em proteína, como a carne, peixe e ovos, entre outros. O cálculo da ingestão proteica é feito com base numa tabela de partes e na tolerância individual. Assim, para a AIV usa-se uma tabela de partes de leucina, na qual constam pesos de alimentos que fornecem 50mg de leucina. Na AMM e AP, utiliza-se uma tabela de partes de valina, na qual estão presentes os pesos de alimentos que fornecem 25mg de valina.

No que diz respeito às necessidades energéticas, estas podem estar abaixo do esperado, por força da redução do metabolismo basal<sup>49,50</sup>, possivelmente devido a uma redução da percentagem de massa magra corporal. O aporte energético, o paladar da dieta e a qualidade de vida destes doentes aumentaram com a disponibilização de alimentos hipoproteicos especiais, comparticipados a 100% pelo Ministério da Saúde [Despacho n° 25822/2005 (2ª série) de 15 de Dezembro de 2005]. Assim, a satisfação das necessidades energéticas destes doentes é crucial, de modo a permitir a utilização dos aminoácidos para processos de síntese, traduzindo um impacto favorável no estado nutricional.

Especial atenção deverá dedicar-se à suplementação vitamínica e mineral, de modo a evitar situações de carência, especialmente no que respeita ao ferro e ao cálcio, já que a alimentação hipoproteica é pobre nestes nutrientes. Dado haver um reforço do teor em glúcidos da dieta, a suplementação com tiamina pode ser necessária para compensar uma eventual deficiência e impedir situações de acidose láctica associada<sup>51</sup>.

A administração oral de L-carnitina (100mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>) facilita a excreção urinária de propionil-carnitina, prevenindo igual-

mente eventuais estados de carência<sup>1,2,6,12,21,22,52</sup>. O seu uso por rotina nestas acidúrias é praticamente universal (94% de 31 centros de tratamento em todo o Mundo)<sup>52</sup>.

#### 6.4.1. Acidúria isovalérica

O objectivo principal do tratamento é a manutenção da urina isenta de ácidos isovalérico e 3-hidroxi-isovalérico<sup>2</sup>. Para tal, é implementada uma dieta restrita em proteína natural e suplementada em carnitina e glicina<sup>1</sup>. A tolerância à leucina aumenta gradualmente durante o primeiro ano de vida, chegando a valores referenciais de 800mg/dia<sup>5</sup>, que correspondem a mais de 8g de proteína natural<sup>2</sup>. A tolerância pode testar-se, sendo que a maioria das crianças chega a tolerar 20 a 30g de proteína por dia<sup>2,5</sup>. Embora a necessidade de carnitina seja discutível nos períodos de controlo metabólico<sup>53</sup>, pode sempre ser equacionada a suplementação oral (50 a 100mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>)<sup>1,2</sup>. A glicina deve ser administrada via oral na dose de 150 a 300mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup><sup>1,2,53</sup>.

Embora estes doentes necessitem de um controlo metabólico apertado, o prognóstico é o mais favorável, dentro deste tipo de acidúrias orgânicas<sup>1</sup>. Com o crescimento, a frequência das crises metabólicas é baixa<sup>1</sup>. O prognóstico intelectual irá depender do diagnóstico, do tratamento precoce e do seu cumprimento a longo prazo<sup>1</sup>. Quando o aporte proteico se manifeste insuficiente para satisfazer as necessidades, poder-se-á introduzir uma mistura de aminoácidos isenta de leucina<sup>2,4</sup>. No entanto, ela é raramente usada, na medida em que a restrição de proteína natural pode ser suficiente<sup>1</sup>.

A AIV materna, mesmo que não completamente compensada, parece não trazer efeitos adversos ao feto<sup>54</sup>, embora se recomende a manutenção de uma dieta hipoproteica durante a gravidez, suplementada com carnitina e glicina<sup>55</sup>.

#### 6.4.2. Acidúrias propiônica e metilmalónica

Os principais objectivos do tratamento a longo prazo são a diminuição da síntese dos ácidos metilmalónico e propiónico, reduzindo para tal o aporte de proteína natural, mantendo um aporte energético adequado, reduzindo a produção intestinal de propionato e suplementando com carnitina<sup>1</sup>. A valina constitui um dos precursores directos do propionil-CoA. Deste modo, a restrição pode ser quantificada neste aminoácido. Após a fase aguda, no período neonatal, a reintrodução de valina pode ser gradualmente aumentada até 220 a 250mg/dia, durante um período de 5 a 7 dias, dependendo do estado clínico, do ganho de peso e dos resultados dos sucessivos testes bioquímicos. Nos anos seguintes, a ingestão de valina poderá rondar os 350 a 700mg/dia, correspondendo a 5 a 10g de proteína natural<sup>2</sup>. A concretização das necessidades nutricionais pode implicar a prescrição de uma mistura de aminoácidos isenta de valina, isoleucina, metionina e treonina<sup>2,21</sup>. Em alguns casos, o controlo metabólico pode ser atingido sem recorrer à referida mistura<sup>22,33</sup> e sem impacto negativo aparente no crescimento<sup>33</sup>. No entanto, nos doentes a quem é prescrita a mistura de aminoácidos, a ingestão de proteína natural é sensivelmente inferior<sup>33</sup>.

A má evolução estatura-ponderal é frequente nestes doentes<sup>15,16,49,56-59</sup>, estando possivelmente relacionada com a baixa

ingestão de energia e proteína, a par de infecções frequentes e descompensações metabólicas intermitentes<sup>31</sup>. A mistura de aminoácidos pode, neste contexto, facilitar uma nutrição mais adequada.

É importante a detecção precoce da anorexia com recusa alimentar que por vezes surge nestas crianças, de modo a evitar o agravamento do seu estado nutricional<sup>30</sup>. O suporte nutricional pode ser parcialmente realizado durante o período nocturno, evitando o jejum e a desnutrição<sup>1,30</sup>.

Nos casos com maior tolerância proteica, a dieta pode ser calculada pelo teor em proteína, não necessitando de um cálculo rigoroso da valina. Estes doentes podem tolerar até 12g de proteína/dia, sendo neles eventualmente dispensável a mistura de aminoácidos.

Algumas formas tardias e raras formas neonatais de AMM respondem favoravelmente à terapêutica com vitamina B<sub>12</sub><sup>2,21</sup>. Esta deve ser sempre testada, administrando 1000 a 2000µg/dia de hidroxibalamina por via intramuscular<sup>1,2</sup>, com a avaliação da excreção urinária de ácidos orgânicos nas 24 horas seguintes<sup>1</sup>. Os doentes que respondem com a diminuição das concentrações urinárias do propionil-CoA, poderão não necessitar de uma restrição proteica tão marcada<sup>1</sup>. A vitamina B<sub>12</sub> pode ser administrada via oral, uma vez por dia, ou por via intramuscular, uma vez por semana (1000 a 2000µg)<sup>1,2</sup>.

A diminuição da síntese intestinal de propionato, precursor directo do ácido metilmalónico, faz-se com recurso à antibio-terapia com metronidazol<sup>6,21</sup> (10 a 20mg/kg durante 10 dias consecutivos em cada mês<sup>1,2,12,22</sup>). Este uso intermitente poderá evitar os efeitos secundários potencialmente graves do metronidazol<sup>1</sup>. Alguns centros preferem alternar o metronidazol com trimetoprim e amoxicilina em meses consecutivos.

A terapêutica com benzoato de sódio (150 a 250mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>) poderá ter interesse na correcção das situações de hiperamoniemia e hiperglicinemia<sup>12</sup>.

Nos doentes com atraso de crescimento, a utilização de hormona de crescimento poderá ter algum interesse<sup>22</sup>. Todavia, está contra-indicada nas fases agudas, sendo necessários mais estudos que possam comprovar a sua utilidade nestes doentes<sup>1</sup>.

O atingimento crónico, progressivo da função renal na AMM é uma complicação séria e frequente que condicionará o tratamento<sup>15,21</sup>. Nestes casos, a restrição proteica necessária poderá ser maior<sup>30</sup>.

Há poucas referências na literatura a gravidezes bem sucedidas em mulheres com AMM<sup>60-62</sup>. Do mesmo modo, são escassos os registos de gravidezes em mulheres com AP<sup>63</sup>. Nestes casos, a monitorização do tratamento deve ser ainda mais cuidadosa, sendo fundamental um balanço entre a restrição proteica necessária ao controlo da doença e ao crescimento do feto<sup>6</sup>.

A prevenção e/ou minimização das descompensações agudas deve constituir uma preocupação nestes doentes. Erros alimentares, como excesso de ingestão proteica e/ou insuficiência energética e situações que induzem o catabolismo pro-

teico, como intercorrências infecciosas, trauma, anestesia, cirurgia, parto e período pós-parto<sup>6</sup>, podem levar a descompensações graves. Estas devem ser antecipadas e prevenidas com uma pronta redução da quantidade de proteína natural e reforço energético, assegurando uma boa hidratação<sup>1</sup>. Em situações graves, deve mesmo ser instituída a “dieta de emergência”, ou seja, sem proteína natural, durante um período que não deve exceder 48 horas<sup>1</sup>. Nestas situações, a mistura de aminoácidos pode ser mantida nos doentes que a usem, excepto se for patente uma hiperamoniémia grave<sup>1</sup>. Após 24 a 48 horas de boa evolução, a dieta usual poderá ser retomada em 2 a 3 dias<sup>1</sup>.

As indicações do transplante hepático na AMM e AP, não estão ainda bem esclarecidas. Embora se tenha demonstrado melhoria metabólica<sup>18,64,65</sup>, não se obtém cura da doença, não se conseguindo prevenir totalmente as complicações neurológicas, que podem surgir mesmo durante o transplante<sup>18,23,65-73</sup>. Em caso de insuficiência renal crónica na AMM, poderá realizar-se o transplante renal ou combinado. Nos doentes transplantados, é aconselhável manter alguma restrição proteica e suplementação em carnitina<sup>1</sup>.

### 6.5. Monitorização do tratamento

O equilíbrio entre a malnutrição proteica e o excesso de aporte de proteína natural nem sempre é fácil de atingir, particularmente nas formas graves destas acidúrias<sup>1,3</sup>. Preconiza-se a vigilância clínica e laboratorial destes doentes, semanalmente no primeiro mês de vida e mensalmente até ao final do primeiro ano de vida. Posteriormente, a referida avaliação deve ser programada a cada 3 a 6 meses<sup>1</sup>.

A monitorização do tratamento nutricional deve assentar em avaliações antropométricas, da composição corporal e analíticas regulares.

O registo seriado do peso, estatura e perímetro cefálico<sup>1,3</sup> devem seguir as curvas de percentil ajustadas à idade e sexo<sup>74</sup>. Para estimativa da avaliação da composição corporal<sup>75,76</sup>, recomenda-se a utilização da bioimpedância eléctrica tetrapolar<sup>75</sup>, respeitando as condições de preparação exigidas para o efeito<sup>76</sup>, que permite determinar, para além dos clássicos compartimentos corporais, o ângulo de fase, importante indicador do estado nutricional<sup>77</sup>. Foram descritos doentes com massa magra normal e aumento da percentagem de massa gorda<sup>33</sup>, com reflexo no ângulo de fase.

A determinação regular do hemograma, proteínas totais, albumina, prealbumina, transferrina, proteína transportadora do retinol, IGF1, ferro, ferritina, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, selénio, zinco e avaliação do metabolismo do cálcio e fósforo<sup>1,3,33</sup>, devem fazer parte dos parâmetros de monitorização analítica do tratamento.

O aminograma plasmático deve ser avaliado com cuidado, com destaque para as concentrações de isoleucina e valina<sup>78</sup> e dos outros aminoácidos essenciais. A baixa concentração destes aminoácidos, essenciais à síntese proteica, é um sinal de insuficiente ingestão proteica, com potencial impacto no estado nutricional e no quadro clínico<sup>30</sup>. Baixas concentrações plasmáticas dos AACR podem relacionar-se com aumentos

nas concentrações de glicina e alanina<sup>30</sup>. Particularmente nos doentes com AMM e AP, a hiperglicinemia que lhes é característica pode exacerbar-se com estes estados de carência<sup>30</sup>, embora na AP tenha sido descrita uma correlação positiva entre a ingestão proteica e as concentrações de glicina<sup>13</sup>. Nos doentes tratados apenas com restrição de proteína natural, sem mistura de aminoácidos e em estabilidade metabólica, a determinação da ureia poderá ser importante para aferir o anabolismo e calcular o aporte de proteína natural<sup>1</sup>.

Nas descompensações metabólicas dos doentes com AP e AMM é importante ter em atenção os níveis plasmáticos da amónia, glicose e ácido úrico, da gasimetria sanguínea e cetonúria<sup>1</sup>.

O doseamento do ácido metilmalónico no plasma e urina constitui um bom indicador de eficácia de tratamento, juntamente com a determinação da razão carnitina/acilcarnitinas no sangue<sup>1</sup>.

Estes doentes estão em risco de desenvolver osteopenia e osteoporose<sup>6,79</sup>, seja por insuficiência proteica, pela acidose metabólica crónica, por défices vitamínicos e minerais ou diminuição da actividade física, entre outros factores<sup>30,79-82</sup>. Neste contexto, as misturas de aminoácidos, além de uma fonte de azoto, são um importante meio de administração de nutrientes importantes para a saúde óssea uma vez que contêm na sua composição cálcio, fósforo, vitamina K, magnésio, zinco e ferro<sup>30</sup>. A deficiência nestes nutrientes deve ser prevenida através daquele tipo de suplementos ou outros, e convenientemente monitorizada.

É também importante garantir um adequado aporte de ácidos gordos essenciais, já que a sua deficiência foi descrita nestes doentes<sup>30,83</sup>.

### 7. Conclusão

As acidúrias orgânicas são doenças graves. As formas de apresentação tardia poderão ter um prognóstico mais favorável do que as neonatais. Os avanços no tratamento foram substanciais, aumentando as taxas de sobrevivência, embora não impedindo o impacto negativo no desenvolvimento neurológico. Há, quase invariavelmente, uma deterioração progressiva a nível neurocognitivo. A gravidade e frequência dos episódios de descompensação metabólica contribuem para as alterações motoras severas, agravando as complicações a longo prazo, particularmente a nível cardíaco, pancreático e renal. É frequente constatar nestes doentes atraso de crescimento, associado a mau estado nutricional, o que aumenta a pertinência de um seguimento rigoroso por equipas multidisciplinares com experiência no tratamento deste tipo de patologias.

**Consenso aprovado pela Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas em Janeiro de 2007.**

#### Grupo de Trabalho:

Júlio César Rocha, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.



Luísa Diogo, Hospital Pediátrico de Coimbra

Aguinaldo Cabral, Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas.

Manuela Ferreira de Almeida, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.

### Referências

- Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Heidelberg: Springer; 2006. p245-62.
- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-Chain Organic Acidurias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Heidelberg: Springer; 2000. p195-212.
- Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:95-103.
- Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2125-63.
- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol* 2002;7:65-74.
- Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:104-12.
- Peters HL, Nefedov M, Lee LW, Abdenur JE, Chamoles NA, Kahler SG *et al*. Molecular studies in mutase-deficient (mut) methylmalonic aciduria: Identification of five novel mutations. *Hum Mutat* 2002; 20:406.
- Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2165-93.
- Sbai D, Narcy C, Thompson GN, Mariotti A, Poggi F, Saudubray JM *et al*. Contribution of odd-chain fatty acid oxidation to propionate production in disorders of propionate metabolism. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:1332-7.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:383-9.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview. *Semin Neonatol* 2002;7:3-15.
- de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:415-23.
- Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic acidemia: Clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients. *Eur J Pediatr* 1994;153:S68-80.
- Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983;308:857-61.
- Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:138-42.
- van der Meer SB, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hubert P *et al*. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1994; 125:903-8.
- Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998;78:508-12.
- van't Hoff W, McKiernan PJ, Surtees RA, Leonard JV. Liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S70-4.
- Brismar J, Ozand PT. Ct and mr of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1459-73.
- Chemelli AP, Schocke M, Sperl W, Trieb T, Aichner F, Felber S. Magnetic resonance spectroscopy (mrs) in five patients with treated propionic acidemia. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:596-600.
- Horster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria-recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1071-4.
- Leonard JV. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:430-4.
- Lubrano R, Scoppi P, Barsotti P, Travasso E, Scateni S, Cristaldi S *et al*. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001;16:848-51.
- Burlina AB, Dionisi-Vici C, Piovan S, Saponara I, Bartuli A, Sabetta G *et al*. Acute pancreatitis in propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:169-72.
- Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, Lawless ST, Zaritsky A, Bonham J *et al*. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr* 1994;124:239-43.
- Massoud AF, Leonard JV. Cardiomyopathy in propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1993;152:441-5.
- Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M *et al*. Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediatr Port* 2006;37:186-91.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111:1399-406.
- Cavicchi C, Donati MA, Pasquini E, Poggi GM, Dionisi-Vici C, Parini R *et al*. Mutational spectrum in ten Italian patients affected by methylmalonyl-coa mutase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2005;28: 1175-8.
- Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidemias with amino acid-based formulas: Emphasis on methylmalonic and propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:281-7.
- Yannicelli S, Acosta PB, Velazquez A, Bock HG, Marriage B, Kurczynski TW *et al*. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. *Mol Genet Metab* 2003;80:181-8.
- Bodamer OA, Hoffmann GF, Visser GH, Janecke A, Linderkamp O, Leonard JV *et al*. Assessment of energy expenditure in metabolic disorders. *Eur J Pediatr* 1997;156 Suppl 1:S24-8.
- Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouve P, Depondt E *et al*. Methylmalonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:288-98.
- Kalloghlian A, Gleispach H, Ozand PT. A patient with propionic acidemia managed with continuous insulin infusion and total parenteral nutrition. *J Child Neurol* 1992;7 Suppl:S88-91.
- Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002;7:17-26.

36. Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, Sewell A, Bohles H. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab* 2003;79:303-4.
37. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M *et al.* Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: Modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 2001;16:862-7.
38. Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, Bresson JL, Lyonnet SL, Reed PJ *et al.* The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidemias. *Eur J Pediatr* 1990;149:792-6.
39. Thompson GN, Chalmers RA. Increased urinary metabolite excretion during fasting in disorders of propionate metabolism. *Pediatr Res* 1990;27:413-6.
40. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1621-30.
41. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E *et al.* Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1167-73.
42. Herrmann ME, Brosicke HG, Keller M, Monch E, Helge H. Dependence of the utilization of a phenylalanine-free amino acid mixture on different amounts of single dose ingested. A case report. *Eur J Pediatr* 1994;153:501-3.
43. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P *et al.* The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E340-8.
44. Gropper SS, Gropper DM, Acosta PB. Plasma amino acid response to ingestion of l-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:143-50.
45. Gropper SS, Acosta PB. Effect of simultaneous ingestion of l-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:48-53.
46. Edwards CA, Parrett AM, Balmer SE, Wharton BA. Faecal short chain fatty acids in breast-fed and formula-fed babies. *Acta Paediatr* 1994;83:459-62.
47. MacDonald A. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Defects. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical Paediatric Dietetics* 3<sup>rd</sup> ed. Singapore: Blackwell Publishing; 2007. p309-89.
48. Reeds PJ, Garlick PJ. Protein and amino acid requirements and the composition of complementary foods. *J Nutr* 2003;133:2953S-61S.
49. Thomas JA, Bernstein LE, Greene CL, Koeller DM. Apparent decreased energy requirements in children with organic acidemias: Preliminary observations. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1074-6.
50. Feillet F, Bodamer OA, Dixon MA, Sequeira S, Leonard JV. Resting energy expenditure in disorders of propionate metabolism. *J Pediatr* 2000;136:659-63.
51. Matern D, Seydewitz HH, Lehnert W, Niederhoff H, Leititis JU, Brandis M. Primary treatment of propionic acidemia complicated by acute thiamine deficiency. *J Pediatr* 1996;129:758-60.
52. Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inherit Metab Dis* 2003;26:181-8.
53. Fries MH, Rinaldo P, Schmidt-Sommerfeld E, Jurecki E, Packman S. Isovaleric acidemia: Response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine-carnitine therapy. *J Pediatr* 1996;129:449-52.
54. Shih VE, Aubry RH, DeGrande G, Gursky SF, Tanaka K. Maternal isovaleric acidemia. *J Pediatr* 1984;105:77-8.
55. Spinty S, Rogozinski H, Lealman GT, Wraith JE. Second case of a successful pregnancy in maternal isovaleric acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:697-8.
56. Kahler SG, Millington DS, Cederbaum SD, Vargas J, Bond LD, Maltby DA, *et al.* Parenteral nutrition in propionic and methylmalonic acidemia. *J Pediatr*. 1989;115:235-41.
57. Leonard JV, Daish P, Naughten ER, Bartlett K. The management and long term outcome of organic acidemias. *J Inherit Metab Dis* 1984; 7 Suppl 1:13-7.
58. Luder AS, Yannicelli S, Green CL. Normal growth and development with unrestricted protein intake after severe infantile propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1989;12:307-11.
59. van der Meer SB, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hubert P *et al.* Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1996;155:205-10.
60. Diss E, Iams J, Reed N, Roe DS, Roe C. Methylmalonic aciduria in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1057-9.
61. Wasserstein MP, Gaddipati S, Snyderman SE, Eddleman K, Desnick RJ, Sansaricq C. Successful pregnancy in severe methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:788-94.
62. Deodato F, Rizzo C, Boenzi S, Baiocco F, Sabetta G, Dionisi-Vici C. Successful pregnancy in a woman with mut- methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:133-4.
63. Van Calcar SC, Harding CO, Davidson SR, Barness LA, Wolff JA. Case reports of successful pregnancy in women with maple syrup urine disease and propionic acidemia. *Am J Med Genet* 1992;44:641-6.
64. Schlenzig JS, Poggi-Travert F, Laurent J, Rabier D, Jan D, Wendel U *et al.* Liver transplantation in two cases of propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:448-61.
65. Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ. The management of organic acidemias: The role of transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2001;24: 309-11.
66. Van Calcar SC, Harding CO, Lyne P, Hogan K, Banerjee R, Sollinger H *et al.* Renal transplantation in a patient with methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:729-37.
67. Burlina AP, Manara R, Calderone M, Catuogno S, Burlina AB. Diffusion-weighted imaging in the assessment of neurological damage in patients with methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:417-22.
68. Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, Leonard JV. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 2002;140:261-3.
69. Nyhan WL, Gargus JJ, Boyle K, Selby R, Koch R. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr* 2002;161:377-9.
70. van 't Hoff WG, Dixon M, Taylor J, Mistry P, Rolles K, Rees L *et al.* Combined liver-kidney transplantation in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1998;132:1043-4.
71. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM *et al.* Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002;6:295-300.
72. Morioka D, Takada Y, Kasahara M, Ito T, Uryuhara K, Ogawa K *et al.* Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: Impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation* 2005;80:623-8.
73. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, Jouvot P, Schlenzig J, Narcy C *et al.* Liver transplantation in propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S65-9.
74. Kuczumarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R *et al.* CDC growth charts: United states. *Adv Data* 2000: 1-27.
75. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM *et al.* Bioelectrical impedance analysis—part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43.

76. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J *et al.* Bioelectrical impedance analysis-part II: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53.
77. Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg* 2000;35:1035-9.
78. De Raeve L, De Meirleir L, Ramet J, Vandenplas Y, Gerlo E. Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria. *J Pediatr* 1994;124:416-20.
79. North KN, Korson MS, Gopal YR, Rohr FJ, Brazelton TB, Waisbren SE *et al.* Neonatal-onset propionic acidemia: Neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr* 1995;126:916-22.
80. Orwoll ES. The effects of dietary protein insufficiency and excess on skeletal health. *Bone*.1992;13:343-50.
81. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262:F442-8.
82. Bounds W, Skinner J, Carruth BR, Ziegler P. The relationship of dietary and lifestyle factors to bone mineral indexes in children. *J Am Diet Assoc* 2005;105:735-41.
83. Sanjurjo P, Ruiz JI, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: Effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:783-9.