



Avaliação da efectividade do tratamento das doenças metabólicas tipo intoxicação diagnosticadas no período sintomático

Esmeralda Martins¹, Clara Barbot¹, Maria Luísa Cardoso², Ermelinda Silva³, Laura Vilarinho²

1 - Unidade Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto, Unidade Maria Pia, Porto

2 - Centro de Genética Médica, INSA, Porto

3 - Centro Hospitalar do Porto, Unidade Maria Pia, Porto

Resumo

Objectivos: Avaliar a efectividade do tratamento nas doenças hereditárias do metabolismo tipo intoxicação diagnosticadas em crianças sintomáticas.

Método: Avaliação clínica e bioquímica retrospectiva dos doentes com aminoacidopatias e acidurias orgânicas, mais frequentemente diagnosticadas no Norte de Portugal, entre Janeiro 1990 e Dezembro 2006, através de recolha de dados registados nos processos clínicos. Os doentes foram divididos por grupos de patologia e idade de aparecimento. Registou-se idade de início dos sintomas, forma de apresentação, idade de diagnóstico e de início de tratamento, adesão à terapêutica, descompensações e evolução.

Resultados: Foram identificados e incluídos 22 doentes com doenças hereditárias do metabolismo nomeadamente: leucínose, homocistinúria, argininemia e acidurias metilmalónica, propiônica e 3-hidroxi-3-metilglutárica. Em oito casos a apresentação foi neonatal (início de sintomas entre o terceiro e o 13º dias de vida) com diagnóstico e respectivo início de tratamento dois a cinco dias após. Nas formas de apresentação tardia os sintomas surgiram entre o mês e os 16 anos de idade com diagnóstico e início de tratamento em média 2,8 anos mais tarde. A adesão à terapêutica foi adequada nas duas formas de apresentação. No total de doentes avaliados há a salientar que dois doentes faleceram, que um tem má evolução estado-ponderal e sequelas neurológicas graves e que onze apresentam atraso cognitivo ligeiro a moderado.

Conclusões: O período de tempo que decorreu entre a apresentação clínica sintomática e o início do tratamento foi excessivamente longo, sobretudo para as formas tardias, levando ao aparecimento de lesões que mesmo um tratamento correctamente efectuado não conseguiram regredir.

Palavras-chave : Doenças hereditárias do metabolismo, aminoacidopatias, acidurias orgânicas, diagnóstico sintomático, avaliação da efectividade do tratamento

Acta Pediatr Port 2008;39(6):233-9

Evaluation of treatment effectiveness in intoxication type inborn errors of metabolism diagnosed in symptomatic state

Abstract

Aims: Evaluation of treatment effectiveness in inborn errors of metabolism, intoxication type, diagnosed in symptomatic children.

Methods: The authors present a retrospective clinical and biochemical evaluation of patients with the more frequently diagnosed amino acid metabolism and organic acid disorders. The study was performed in North of Portugal, from January 1990 to December 2006, and the data was obtained from consultation of the clinical files. The patients were divided by groups of pathology and age of presentation. The age of beginning of the symptoms, presentation from age of diagnosis and of beginning of handling, adherence to the therapeutic, decompensations and clinical course were registered.

Results: In this study 22 patients were identified and included with inborn errors of metabolism, namely: MSUD, homocystinuria, argininemia, methylmalonic, propionic and 3-hydroxy-3-methylglutaric acidurias. Eight cases had neonatal presentation (first symptoms between the 3rd and the 13th days of life) with diagnosis and therapeutic approach 2 to 5 days later. In the late-onset presentation the symptoms appeared between one month and 16 years of age with diagnosis and beginning of handling on average 2.8 years after. Therapeutic adherence was good in the two clinical forms of presentation. Presently, in this cohort of patients, two deceased, one has failure to thrive and severe neurological disease, eleven present slight to moderate mental retardation and the remaining are normal.

Conclusions: The elapsed time between the symptomatic clinical presentation and the beginning of the handling was too long, mainly for the late-onset cases, leading to the

Recebido: 05.07.2007

Aceite: 14.11.2008

Correspondência:

Esmeralda Martins
Unidade Metabolismo
Centro Hospitalar do Porto, Unidade Maria Pia
Rua da Boavista, nº 87, 4050-111 Porto
Telefone: 226089900
esmeraldamartins@portugalmail.pt

appearance of disabilities that otherwise would have been avoided.

Key Words: Inborn errors of metabolism, amino acid metabolism disorders and organic acid disorders, symptomatic diagnosis, effectiveness evaluation

Acta Pediatr Port 2008;39(6):233-9

Introdução

Ao longo dos últimos 50 anos, o desenvolvimento científico e tecnológico permitiu o reconhecimento de um grande número de doenças hereditárias do metabolismo (DHM). Embora todos os diagnósticos sejam importantes, a identificação de doenças metabólicas tratáveis assume a maior relevância devido à necessidade de se dar início urgente a uma terapêutica adequada ^{1,2}.

Na área do metabolismo após o êxito que foi o tratamento pré-sintomático da fenilcetonúria, novas terapêuticas têm vindo a ser testadas para as DHM, umas com sucesso efectivo salvando a vida a centenas de doentes, outras com carácter mais experimental e menos promissoras ².

Actualmente, são cada vez em maior número, os doentes metabólicos que atingem a idade adulta, levantando-se novas questões sobre os métodos actuais de diagnóstico, tratamento e seguimento. A avaliação da história natural de grandes séries de doentes, envolvendo estudos multicêntricos, é fundamental porque nos permite avaliar quais os factores do tratamento e seguimento que são efectivamente importantes a longo prazo ^{2,3}.

Fazem parte do grupo das doenças metabólicas tratáveis, as aminoacidopatias, as acidúrias orgânicas, as do ciclo da ureia e as devidas à intolerância aos açúcares. Neste primeiro grupo de doenças (referidas como tipo intoxicação na classificação fisiopatológica, o tratamento requer a remoção imediata dos metabolitos tóxicos para o doente através da utilização de dietas específicas, técnicas de remoção extra corporal, fármacos depuradores ou vitaminas que são cofactores enzimáticos. O outro grande grupo de patologias metabólicas tratáveis integra parte das doenças com alteração do metabolismo energético como os defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, glicólise, neoglicogénese, cetogénese e cetólise, glicogenoses e hiperinsulinismo. Neste segundo grupo, o tratamento consiste em evitar períodos de jejum e aumentar o aporte de hidratos de carbono particularmente durante intercorrências infecciosas ¹.

Neste estudo é feita a avaliação de doentes com DHM tipo intoxicação, sendo incluídas as patologias que foram diagnosticadas com maior frequência nomeadamente leucinose, homocistinúria e argininemia e ainda as acidúrias metilmalónica, propiónica e 3-hidroxi-3-metilglutárica.

Em termos bioquímicos a leucinose (*Mendelian Inheritance in Man* - MIM # 248600) e as acidúrias metilmalónica (MIM # 251000) e propiónica (MIM # 232000) resultam de um bloqueio enzimático no catabolismo dos aminoácidos ramificados (leucina, valina e isoleucina). A clínica pode surgir no período neonatal com recusa alimentar, letargia progressiva e

evolução para coma após um intervalo livre de sintomas ou manifestar-se mais tardiamente quer por episódios de descompensação aguda intermitente, quer de forma crónica e progressiva com hipotonia, má evolução estatoponderal e atraso de desenvolvimento psicomotor ^{4,5}.

A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (MIM # 246450) é também uma doença que afecta o catabolismo da leucina e simultaneamente a produção de corpos cetónicos (cetogénese). Esta patologia tem um mecanismo misto com uma fisiopatologia de doença tipo intoxicação e de defeito do metabolismo energético. Clinicamente caracteriza-se por episódios de vómitos e letargia com evolução para coma. Cerca de metade dos casos têm início neonatal com episódios de hipoglicemia sintomática ^{6,7}.

A homocistinúria (MIM # 236200) por défice de cistationina β - sintetase é a alteração mais frequente do metabolismo da metionina. A clínica é caracterizada pelo envolvimento dos órgãos alvo, nomeadamente olho (luxação do cristalino), esqueleto (dolicoestenomegalia e aracnodactilia), sistema vascular (tromboembolismo) e sistema nervoso central (atraso cognitivo e acidentes vasculares cerebrais) ^{8,9}.

A argininemia (MIM # 207800) é uma doença do ciclo da ureia causada pelo défice em arginase I. Tipicamente apresenta-se com um quadro de paraparésia espástica progressiva e atraso mental, sendo o envolvimento hepático menos grave comparativamente com as outras doenças do ciclo da ureia ^{10,11}.

Pretende-se com este estudo, avaliar a evolução dos doentes diagnosticados no estado sintomático, quer no período neonatal ou mais tardiamente, realçando a heterogeneidade clínica das patologias referidas anteriormente.

População e métodos

Local: Hospital Pediátrico de nível III

Crítérios de inclusão: doentes com DMH passíveis de tratamento que foram diagnosticados no estado sintomático entre 1990 e 2006. Consideramos as aminoacidopatias e as acidúrias orgânicas diagnosticadas com maior frequência na Região Norte antes do início do rastreio neonatal alargado integrado no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Assim, foram incluídos 17 doentes com aminoacidopatias (6 leucinoses, 7 homocistinúrias clássicas e 4 argininemias) e 5 acidúrias orgânicas (2 acidúrias metilmalónicas, 1 acidúria propiónica, 2 acidúrias 3-hidroxi-3-metilglutáricas).

Todos os casos em seguimento que cumpriam os critérios estabelecidos foram incluídos no estudo.

Métodos: Estudo retrospectivo com recolha de dados a partir do processo clínico. Em todos os doentes foi avaliada a história familiar, idade de início dos sintomas, forma de apresentação, idade de diagnóstico e de início de tratamento, adesão à terapêutica, descompensações e evolução.

A avaliação metabólica que permitiu o diagnóstico (em 21/22 doentes), e os controlos bioquímicos posteriores foram efectuados no centro de referência para o diagnóstico de doenças metabólicas na Região Norte.

Foram considerados como critérios de sucesso o crescimento e desenvolvimento cognitivo normais (avaliados respectivamente por tabelas de peso - estatura e escalas de desenvolvimento: Griffiths até aos 6 anos e Wisc III posteriormente), associados a um bom controlo nutricional e metabólico com marcadores bioquímicos dentro de limites considerados para as patologias.

A adesão à terapêutica foi avaliada pelo crescimento e desen-

volvimento, controles bioquímicos e episódios de descompensação não relacionados com doenças agudas desencadeantes.

Resultados

Os resultados globais são apresentados de forma sumária para as aminoacidopatias no Quadro I e para as acidúrias orgânicas no Quadro II.

Quadro I - Manifestações clínicas, diagnóstico e evolução de 17 doentes com aminoacidopatias

DOENÇA	Doente	Sexo	Idade Início	Sintomas	Idade	Diagnóstico	Diagnóstico	Idade	Evolução
			Sintomas		Diagnóstico	Bioquímico plasma	Molecular	Actual	
Leucinose	1	M	6 D	Recusa alimentar Letargia	8 D	↑ Val e Ile Leu 3167 µmol/L (VR 68-158)	Q267X / Q267X	12 A	Dificuldades de aprendizagem (QG 80)
	2	F	8 D	Má evolução ponderal Coma - convulsões	13 D	↑ Val e Ile Leu 3283 µmol/L	P200X / P356L	13 A	QG 93
	3	F	5 D	Recusa alimentar Coma - convulsões	8 D	↑ Val e Ile Leu 3287 µmol/L	P200X / I214K	---	Sequelas neurológicas Morte aos 7 anos
	4	M	7 D	Letargia	9 D	↑ Val e Ile Leu 1889 µmol/L	H37VfsX3 / H37VfsX3	2 A	Desenvolvimento psicomotor normal
	5	M	20 M	Episódios de distonia e sonolência	27 M	↑ Val e Ile Leu 495 µmol/L	A220V / y413H	8 A	Dificuldades de aprendizagem (QG 76)
	6	M	33 M	Episódios de ataxia recorrente	3 A	↑ Val e Ile Leu 314 µmol/L	D152N / /D152N	16 A	Dificuldades escolares após adolescência (QG 96)
Homocistinúria	7	M	1 A	Hipotonia Atraso no desenvolvimento	4 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 240 µmol/L (VR 4,2-14.6)	T191M / T191M	12 A	Atraso cognitivo Defice visual Alterações esqueléticas
	8	M	6 A	Fenotipo marfanóide Atraso cognitivo Luxação do cristalino	13 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 240 µmol/L	T191M / T191M	18 A	Atraso cognitivo Defice visual Alterações esqueléticas
	9	F	6 A	Fenotipo marfanóide Atraso cognitivo	15 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 215 µmol/L	T191M / T191M	20 A	Atraso cognitivo Defice visual Alterações esqueléticas
	10	F	16 A	Trombose venosa cerebral	16 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 280 µmol/L	T191M / T191M	21 A	Epilepsia
	11	F	6 A	Atraso cognitivo	10 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 188 µmol/L	T191M / T191M	17 A	Atraso cognitivo
	12	M	5 A	Atraso cognitivo Luxação do cristalino	14 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 216 µmol/L	T191M / T191M	20 A	Atraso cognitivo Defice visual
	13	F	6 A	Defice visual Luxação do cristalino	7 A	↑ Met, ↓ Cys Homocisteína 179 µmol/L	N D	8 A	Sem defice cognitivo
Argininemia	14	F	1 M	Colestase neonatal	2 M	Arg 1756 µmol/L (VR 20-140) NH ₄ 180 µmol/L (VR 45-80)	R21X / R21X	15 A	Transplante hepático Exame neurológico e Desenvolvimento cognitivo normais
	15	F	9 M	Elevação das transaminases	18 M	Arg 485 µmol/L NH ₄ 90 µmol/L	R21X / R21X	15 A	Transplante hepático Paraparesia estável
	16	M	3 A	Alteração na marcha	4 A	Arg 560 µmol/L NH ₄ 80 µmol/L	R21X / ?	16 A	Paraparesia progressiva Atraso cognitivo
	17	M	4 A	Letargia Convulsões	5 A	Arg 923 µmol/L NH ₄ 196 µmol/L	R21X / ?	23 A	Paraparesia progressiva Atraso cognitivo

Legenda: Arg - Arginina / Cys - Cistina / Hom - Homocistina / Ile - Isoleucina / Leu - Leucina / Met - Metionina / NH₄ - Amónia / Val - Valina / D - Dias / M - Meses / A - Anos / VR - Valor de Referência

Quadro II - Manifestações clínicas, diagnóstico e evolução de 5 doentes com acidúrias orgânicas

DOENÇA	Doente	Sexo	Idade início		Idade	Diagnóstico		Idade	Evolução
			Sin-tomas	Sintomas		Bioquímico	Molecular		
Acidúria Metilmalónica	18	F	6 D	Desidratação Letargia, Hipotonia	8 D	AMM 10.250 µmol/mmol creat (VR-n.d)	V399FsX24/R31X	20 meses	Desenvolvimento psicomotor normal QG 98
	19	F	6 M	Má evolução ponderal Hipotonia	9 M	AMM 30.550 µmol/mmol creat	ND	8 anos	Desenvolvimento e crescimento normais (QG 105)
Acidúria Propiónica	20	M	3 D	Letargia - coma Hipotermia	4 D	3-OH-propiónico 9.965 µmol/mmol creat (VR-n.d) propionilglicina 193 µmol/mmol creat (VR-n.d)	ND	6 anos	Sequelas neuroológicas graves
Aciduria 3-Hidroxi 3-Metilglutárica	21	F	2 D	Hipotonia Convulsões	3 D	3HMG 4.250 µmol/mmol creat (VR-n.d)	E37X / E37X	4 anos	Desenvolvimento e crescimento normais (QG 95)
	22	M	4 D	Coma Convulsões Morte aparente	5 D	3HMG 5.430 µmol/mmol creat	E37X / E37X	—	Sequelas neuroológicas graves Morte aos 5 meses

Legenda: AMM - Ácido metilmalónico / 3HMG - Ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico / Creat - Creatinina / D - Dias / M - Meses / VR - Valor de Referência / ND - Não Determinado

Aminoacidopatias

Leucínose: Dos 6 doentes estudados, quatro tiveram revelação neonatal e dois, apresentação tardia. A história familiar era irrelevante havendo a referir consanguinidade apenas num caso.

Clínica – Nas formas de apresentação neonatal a clínica surgiu entre o 5 e 8º dias de vida com recusa alimentar, letargia, hipotonia e convulsões. Nas formas de apresentação tardia as manifestações clínicas foram distintas: um caso apresentou-se com episódios de distonia aos 20 meses (Doente 5) e o outro com episódios de ataxia recorrente aos 33 meses (Doente 6). A pesquisa de corpos cetónicos foi positiva em três das formas neonatais e numa das tardias.

Tratamento – Em dois dos casos de apresentação neonatal, pela maior deterioração neurológica e intolerância digestiva foram efectuadas técnicas de depuração exógena (diálise peritoneal). Os restantes doentes fizeram depuração endógena com administração a débito contínuo, por via oral de uma mistura com carga calórica elevada associada a perfusão endovenosa de insulina endovenosa. Em todos os casos a resposta ao cofactor enzimático, tiamina, foi negativa.

Actualmente cumprem uma dieta restrita em proteínas, enriquecida com uma mistura de aminoácidos essenciais isenta em aminoácidos ramificados.

Evolução – Os doentes com apresentação neonatal tiveram mais episódios de descompensação, todos de curta duração e com valores de leucina inferiores a 1000 µmol/L, excepto o Doente 1 com dois episódios de coma e valores superiores a 1500 µmol/L. Nas formas de apresentação tardia, após diagnóstico não houve novos episódios de descompensação com alterações neurológicas.

A Doente 3 (que sofreu peritonite no período neonatal) ficou com sequelas neurológicas graves e faleceu aos sete anos de

idade. Os outros doentes têm actualmente idades compreendidas entre os dois e os quinze anos de idade. Todos têm um crescimento normal e um QI entre 79 e 93 para as formas de apresentação neonatal e de 76 e 96 para os casos de revelação tardia.

Homocistinúria: Dos sete doentes diagnosticados, três são do sexo masculino, havendo a referir consanguinidade em três casos e, num caso, um irmão falecido, na sequência de uma hemorragia cerebral.

Clínica – Os doentes foram diagnosticados tardiamente, com idades compreendidas entre os quatro e os dezassete anos. À data do diagnóstico a maioria apresentava atraso mental (cinco doentes com QI entre 54 e 75), alterações esqueléticas (quatro doentes, três com fenótipo marfanóide), luxação bilateral do cristalino (seis doentes) e num caso (Doente 10) tromboembolismo cerebral.

Tratamento – Todos os doentes foram submetidos a prova terapêutica com piridoxina (300 a 900mg/dia) e ácido fólico (10mg/dia), com ausência de resposta generalizada. Seguidamente iniciaram uma dieta hipoproteica restrita em metionina, citrato de betaína (100mg/kg/dia) e suplementos em L-cistina (200mg/kg/dia) e vitamina B12 (1mg/dia). A doente que teve o episódio tromboembólico iniciou também terapêutica com antiagregante plaquetar.

Evolução – Quatro dos doentes mantiveram-se estáveis e com valores de homocisteína total entre 50 - 60 µmol/L e em três casos registaram-se valores superiores a 80 µmol/L (Doentes 8 e 9). A idade actual varia entre os sete e os vinte anos de idade.

Argininemia: Nos quatro doentes, dois dos quais do sexo masculino, a história familiar é irrelevante.

Clínica – As idades de diagnóstico oscilaram entre os dois meses e os quatro anos de idade. As manifestações que leva-

ram ao diagnóstico foram: alterações da função hepática (Doentes 14 e 15), paraparésia espástica (Doente 16) e convulsões (Doente 17).

Tratamento – Dieta hipoproteica suplementada em aminoácidos essenciais e benzoato de sódio 250 a 300mg/kg/d.

Evolução – Três doentes têm paraparésia espástica (Doentes 15, 16 e 17) e destes, dois (Doente 16 e 17) têm atraso cognitivo que se tem vindo a tornar mais evidente com a idade. A doente 14, que foi diagnosticada aos 2 meses de idade, nunca teve clínica neurológica.

Foi efectuado o transplante hepático com evolução positiva em dois casos: na doente 14 (pela doença hepática terminal) e na doente 15 (pela paraparésia moderada que estabilizou após o transplante).

Têm actualmente idades compreendidas entre os quinze e os vinte e três anos de idade.

Acidúrias orgânicas

- **Acidurias metilmalónica e propiónica:** Foram identificadas em três doentes, dois casos de apresentação neonatal (uma aciduria metilmalónica e uma propiónica) e um caso de apresentação tardia (aciduria metilmalónica). No doente 19 os pais são primos em primeiro grau.

Clínica– Nos doentes com apresentação neonatal, a clínica teve início ao 3º e 6º dias de vida com recusa alimentar, hipotonia e coma associado a hipoglicemia, acidose metabólica e desidratação. Num caso mais grave (Doente 20) ocorreu hipotermia (temp. rectal 32º) e hipotensão. A forma de apresentação tardia (Doente 19) tinha rejeição electiva para alimentos ricos em proteínas, e má evolução ponderal a partir da data da diversificação alimentar, associada a hipotonia e apatia.

Tratamento – As formas neonatais fazem dieta restrita em proteínas naturais e enriquecida com uma mistura de aminoácidos essenciais suplementada com carnitina e ciclos de antibiótico oral com metronidazol. A acidúria metilmalónica de apresentação tardia teve uma resposta favorável à suplementação em vitamina B12 estando com uma restrição proteica ligeira.

Evolução – Os dois casos de aciduria metilmalónica (Doentes 18 e 19), evoluíram favoravelmente. Têm crescimento e desenvolvimento cognitivo normal, e até ao momento não se registou patologia renal. Os internamentos durante intercorrências infecciosas com vómitos ou recusa alimentar têm sido raros e sem clínica neurológica.

O doente com aciduria propiónica (Doente 20) actualmente com 7 anos, apresenta sequelas neurológicas graves, microcefalia e má evolução ponderal (faz alimentação nocturna a débito contínuo). Durante os três primeiros anos de vida teve múltiplos internamentos com infecções bacterianas e fúngicas associadas a anemia, neutropenia e hiperamoniémia nos períodos de descompensação.

- **Acidúria 3 hidroxí-3-metilglutárica:** Foi identificada em dois doentes com história familiar irrelevante.

Clínica – Dois casos de apresentação neonatal com hipoglicemia marcada (glicemia capilar não mensurável), sonolência

e convulsões. Um dos RN estava ainda internado e o quadro foi rapidamente revertido com glicose endovenosa, o outro estava no domicílio tendo dado entrada em coma profundo com hipotermia, hipotensão, acidose metabólica e hiperamoniémia.

Tratamento – Dieta com restrição lipídica e proteica com suplementos de carnitina e sobretudo evicção de períodos de jejum.

Evolução – Um dos doentes, actualmente com quatro anos de idade, tem crescimento e desenvolvimento cognitivo normais. O que foi diagnosticado em morte aparente (Doente 22) ficou com sequelas neurológicas e faleceu aos 5 meses durante uma intercorrência infecciosa.

Discussão

O diagnóstico clínico das DHM nem sempre é fácil devido à sua grande diversidade e raridade. Nas patologias com tratamento eficaz, a sua identificação tem uma importância acrescida pela necessidade imediata de início da terapêutica.

Neste trabalho, apenas consideramos as doenças tipo intoxicação e dentro destas as que são actualmente susceptíveis de serem detectadas no rastreio neonatal alargado por *tandem mass*¹².

Aminocidopatias

Leucínose: Nos nossos doentes há um predomínio das formas de apresentação neonatal, dois terços, de acordo com o que está descrito na literatura⁴.

As manifestações clínicas são principalmente neurológicas com encefalopatia progressiva durante a primeira semana de vida. Há uma recusa alimentar com letargia evolução para coma que foi observada em todos os doentes. As formas tardias podem surgir de forma crónica com má evolução estado ponderal ou manifestar-se por episódios recorrentes de ataxia e alterações de consciência^{3,13}. Esta, foi a forma de apresentação de um dos casos tendo o outro apresentado um quadro atípico de episódios recorrentes de distonia, que ainda não tinha sido descrito previamente associado a leucínose¹⁴.

A RMN cerebral efectuada em alguns destes doentes, apresenta as alterações típicas descritas, edema cerebral, alterações de sinal nos *globus pallidus e talamus*, quando efectuada em pré -tratamento ou nas fases de descompensação aguda com coma, havendo normalização da imagem cerca de um ano após^{4,14}.

Trabalhos retrospectivos de grandes casuísticas efectuados recentemente, alguns com doentes adultos com leucínose, indicam que para um desenvolvimento cognitivo normal, mais importante do que os valores de controlo a longo prazo (que se pretendem inferiores a 300µmol/L), é a precocidade de diagnóstico e o início do tratamento³. Os dois casos com pior evolução foram uma das formas de apresentação neonatal, que fez uma peritonite ao 19º dia de vida evoluindo para um segundo coma com valores de leucina de 1500µmol/L, e que viria a desenvolver um quadro de tetraparésia e atraso grave (Doente 3). O outro caso foi diagnosticado aos 2 anos e, apesar de progressos favoráveis após o início de tratamento

mantêm dificuldades de aprendizagem significativas (Doente 5). Estas crianças poderiam ter ganho com um diagnóstico mais precoce e início imediato do tratamento, sobretudo as formas tardias.

Homocistinúria: Praticamente a totalidade dos autores refere que cerca de 50% dos doentes respondem à piridoxina^{8,15}. Contudo nesta série a resposta à piridoxina foi nula. Todos os doentes estudados têm a mutação T191M em homozigotia no gene *CBS* que está associada a uma actividade enzimática praticamente nula¹⁶. O diagnóstico foi tardio em todos os casos, quando já se tinham instalado manifestações irreversíveis secundárias à hiperhomocisteinemia. De referir que em três casos (Doentes 8, 10 e 12) a detecção da luxação do cristalino tinha sido feita muitos anos antes da homocistinúria ter sido equacionada e esta não tinha sido considerado como diagnóstico diferencial.

De acordo com o que se verificou na Irlanda, onde se faz o rastreio neonatal da homocistinúria desde 1971, o tratamento precoce da doença, com controlo dos níveis plasmáticos de homocisteína, parece proteger contra as complicações associadas¹⁵.

Assim, será benéfico que seja efectuado o diagnóstico precoce para esta doença tratável que pela nossa experiência, parece estar associada a um genótipo particularmente grave, em Portugal¹⁶.

Argininemia: A apresentação típica com paraparésia espástica e atraso mental progressivo^{10,11,17} foi observada apenas num doente. Os três restantes casos foram diagnosticados sem paraparésia^{18,19} mas em dois o envolvimento neurológico progrediu neste sentido apesar do tratamento correctamente efectuado. Uma das crianças estava em tratamento desde os 10 meses de idade quando surgiram aos 32 meses as primeiras alterações neurológicas (Doente 15). A possível benignidade desta doença é refutada em trabalhos retrospectivos efectuados^{11,20}. Esta evolução desfavorável verifica-se sobretudo quando há um genótipo associado a um mau prognóstico, que é o caso dos doentes que são portadores da mutação R21X no gene *ARG 1* em que a actividade enzimática é nula¹⁷.

A única doente que não tem clínica neurológica, tem a mutação R21X em homozigotia, mas começou o tratamento aos dois meses de idade. Esta evolução está de acordo com o referido em trabalhos recentes²¹, que afirmam que um início de tratamento após um diagnóstico precoce protege das lesões cerebrais.

Embora o transplante hepático seja tratamento eficaz para as doenças do ciclo da ureia, nunca tinha sido efectuado na argininemia. O primeiro transplante hepático foi efectuado na doente 14, que aos 7 anos apresentava uma insuficiência hepática terminal, sem clínica neurológica²². Após o transplante verificou-se uma rápida normalização da amónia, arginina e compostos guanidínicos que se manteve com uma dieta proteica normal. Sete anos após a doente continua sem clínica neurológica. Posteriormente, há cinco anos, uma doente de 10 anos com paraparésia espástica progressiva e desenvolvimento cognitivo normal foi também submetida a transplante hepático com estabilização da clínica neurológica²³.

Assim, o transplante hepático deverá ser considerado um tra-

tamento alternativo na argininemia e deve ser executado precocemente quando há uma progressão da doença neurológica com o tratamento convencional ou insuficiência hepática severa.

Acidúrias orgánicas

Acidúrias metilmalónica e propiónica: Está descrito que na acidúria metilmalónica e propiónica o prognóstico é mais grave nas formas de apresentação neonatal com maior número de mortes e complicações a nível do desenvolvimento psicomotor²⁴. Nos doentes com esta forma de apresentação, um (acidúria propiónica) ficou com sequelas neurológicas graves, o outro (acidúria metilmalónica) tem um desenvolvimento e crescimento normais sendo de vigiar particularmente o envolvimento renal, a nível das complicações tardias, devido à elevada excreção urinária de ácido metilmalónico desta doente. As complicações infecciosas tal como está descrito foram também mais graves na acidúria propiónica nos primeiros anos de vida. Todos os três doentes fazem também um *follow-up* dos órgãos alvo que podem ter atingimento tardio (rim, coração, pâncreas e cérebro)²⁵.

Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica: É uma das acidurias orgánicas mais frequentes na população portuguesa^(7, 26), havendo um predomínio da mutação E37X no gene *HMGL*, que estes doentes apresentam em homozigotia. É uma doença com evolução favorável quando são evitados os episódios de descompensação aguda que podem ser fatais ou deixar sequelas graves⁷. Os casos referidos foram de apresentação neonatal e o rápido início de tratamento no doente 21, foi fundamental para uma evolução clínica favorável.

Na avaliação global desta série, constatou-se que as aminoacidopatias são mais frequentes que as acidurias orgánicas e que está de acordo com o descrito na literatura.

Dos 22 doentes avaliados cerca de 10% faleceram e 55% apresentam défices cognitivos mais ou menos graves. As manifestações clínicas neonatais observaram-se em 28% dos quais quatro são leucinoses e quatro integram o grupo das acidurias orgánicas e surgem muitas vezes na primeira semana de vida **podendo antecipar-se ao resultado do diagnóstico precoce**. Contudo, a disponibilidade de um resultado rápido que é possível pelas determinações em espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) actualmente utilizado no rastreio neonatal permitirá uma orientação mais rápida do tratamento evitando sequelas irremediáveis e graves.

Para os casos de apresentação mais tardia, as revisões das grandes casuísticas para as patologias abordadas, são também consensuais da importância de um diagnóstico precoce para um prognóstico mais favorável^(3,10,15).

A reflexão sobre os números e as patologias diagnosticadas nos últimos 16 anos, permite-nos verificar que determinadas doenças têm indicação inequívoca para integração no Programa Nacional para o Diagnóstico Precoce como aliás se verifica actualmente. Durante o estudo piloto do rastreio neonatal alargado, a homocistinúria e a argininemia não faziam parte do bloco de patologias propostas e a nossa casuística foi importante no sentido de alterar, alargar e proporcionar um diagnóstico pré-sintomático para estas doenças.

Conclusão

Nas DMH tipo intoxicação o início de uma terapêutica adequada tem de ser precoce e prévio ao aparecimento de sintomas que muitas vezes estão associados a lesões irreversíveis. O sucesso do tratamento é determinado à partida, pelas alterações que o doente apresenta ao diagnóstico e que podem afectar negativamente toda a sua vida. O rastreio neonatal alargado implementado no nosso país desde 2005/06 é fundamental para a diminuição da morbilidade e mortalidade nestas patologias.

Referências

1. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:261-74.
2. Leonard JV. Komrower lecture: Treatment of inborn errors of metabolism: a review. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:275-8.
3. le Roux C, E Murphy, Hallam P, Lilburn M, Orlowska D, Lee P. Neuropsychometric outcome predictors for adults with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:201-2.
4. Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-chain organic acidurias. In : Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006; 245-60.
5. Gibson KM, Elpeleg ON, Morton DH, Wappner RS. Disorders of Leucine Metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM editors. *Physicians's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2003; 165-89.
6. Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaric CoA lyase deficiency: review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr* 1998; 148:180-6.
7. Cardoso ML, Leão E, Rodrigues E, Martins E, Vilarinho L. Aciduria 3-hidroxí-3-metilglutárica na população portuguesa. *Arqui Med* 2000; 14 202-6
8. Couce Pico ML, Fraga Bermidez JM. Homocistinuria y alteraciones del metabolismo de float e vitamina B12. In : P. Sanjurjo, A. Baldellou, editors. *Diagnostico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4th ed. Madrid: Ergon; 2006; 357-75.
9. Skovby F. Disorders of Sulfur Amino Acids. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM editors. *Physicians's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2003; 243-60.
10. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003;162:410-6.
11. De Deyn PP, Marescau B, Qureshi IA. Hyperargininemia: A treatable inborn error of metabolism? In: De Deyn PP, Marescau B, Qureshi IA, Mori A, editors. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*. London: Jonh Libbey &Company Ltd 1997: 53-9.
12. Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R. Diagnóstico Precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediatr Port* 2006; 37:186-91.
13. Norton H, Strauss K, Robinson D. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 99-108
14. Temudo T, Martins E, Poças F, Cruz R, Vilarinho L. Maple syrup disease presenting as paroxysmal dystonia. *Ann Neurol* 2004; 56:749-50.
15. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystationine β -syntetase deficiency in Ireland: 25 years of experience in newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:738-47.
16. Urreiziti R, Balcells S, Rodes M, Vilarinho L, Balbellou A, Couce ML et al. Spectrum of CBS mutations in 16 homocystinuric patients from the Iberian Peninsula: high prevalence of T191M and absence of 1278T or G307S. *Hum Mutat* 2003; 22: 103- 11
17. Cardoso M.L, Martins E, Vasconcelos R, Vilarinho L, Rocha J. Identification of a novel R21X mutation in the liver-type arginase gene (ARG1) in four Portuguese patients with argininemia. *Hum Mutat*. 2001;14: 355-6.
18. Braga AC, Vilarinho L, Ferreira E, Rocha H. Hyperargininemia presenting as persistent neonatal jaundice and hepatic cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:218-21.
19. Vilarinho L, Senra V, Barbosa C, Parvy P, Rabier D, Kamoun P. A new case of argininaemia without spastic diplegia in a Portuguese male. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13:751-2.
20. Fidalgo A, Eusébio F, Tasso T, Pedroso H, Tavares de Almeida I, Cabral A. Hiperargininemia. A propósito de 3 casos clínicos. *Acta Pediatr Port* 1997; 28:231-5.
21. Scaglia F, B Lee. Clinical, biochemical and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genetic* 2006;142:113-20.
22. Santos Silva E, Martins E, Cardoso ML, Barbot C, Vilarinho L, Medina M. Liver transplantation in a case of argininemia. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:885-7.
23. Martins E, Santos Silva E, Cardoso ML, Barbot C, Medina M, Vilarinho L. Follow-up of two cases of hyperargininemia after liver transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:64.
24. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Tavares de Almeida I, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. *Acta Med Port* 1998; 11: 659-65.
25. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvét 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;29:268-74.
26. Cardoso ML, Rodrigues MR, Leão E, Martins E, Diogo L, Rodrigues E et al. The E37X is a common HMGCL mutation in Portuguese patients with 3-hydroxy-3-methylglutáric CoA lyase deficiency. *Mol Gen Metab* 2004; 82:334-8.