

Acidémia Metilmalónica – Forma Tardia Caso Clínico

MANUEL JOÃO BRITO *, LUISA DIOGO *, ISABEL TAVARES ALMEIDA **, JENI CANHA *

* Hospital Pediátrico de Coimbra.

** Centro de Metabolismos – Faculdade de Farmácia de Lisboa

Resumo

Descreve-se um caso de acidémia metilmalónica de manifestação tardia em que foi inicialmente colocado erroneamente o diagnóstico de fibrose quística. Embora anteriormente tivesse sido evocada uma possível doença hereditária do metabolismo, o diagnóstico de acidémia metilmalónica foi feito aos 25 meses de idade, aquando de uma grave crise de acidose metabólica da qual resultou uma síndrome extrapiramidal.

Chama-se a atenção para a necessidade e urgência de ponderar a hipótese de acidémia orgânica nos casos com uma clínica compatível, uma vez que a instituição precoce de uma terapêutica dietética poderá melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: acidémia metilmalónica, síndrome extrapiramidal.

Summary

We report a case of metilmalonic acidemia in which cystic fibrosis was wrongly the first diagnosis made. Although metabolic disease was evoked before, metilmalonic acidemia diagnosis was made at 25 months of age, when a serious metabolic acidosis episode resulted in an extrapyramidal syndrome.

As an appropriate diet may improve prognosis, organic acidemia should be urgently evoked whenever clinical signs are compatible.

Key-words: metilmalonic acidemia, extrapyramidal syndrome.

Introdução

A acidémia metilmalónica (AMM) é uma doença, autossómica recessiva, causada pelo défice da metilmalonil-CoA mutase ou respectiva coenzima, o que impede a normal conversão do metilmalonil-CoA em succinil-CoA ⁽¹⁾. (Fig. 1)

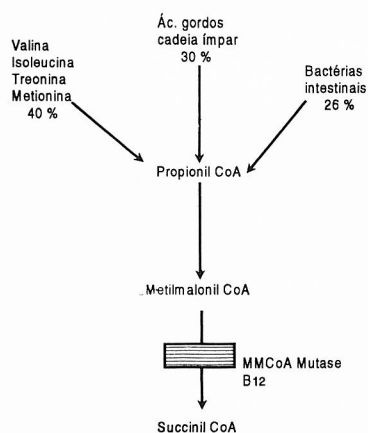


FIG. 1 – Acidémia metilmalónica – O défice funcional de metilmalonil CoA mutase leva à acumulação da metilmalonil CoA, propionil CoA e seus derivados.

Entregue para publicação em 95/06/08.
Aceite para publicação em 95/12/28.

A acumulação de ácido metilmalónico (amm) e seus precursores está na origem de uma intoxicação endógena. Esta pode-se manifestar de forma aguda, quer no período neonatal quer posteriormente, por um quadro de acidose metabólica com atingimento frequente do sistema nervoso central (coma acidocetósico recorrente) ou de forma crónica (atraso de desenvolvimento, lesões neurológicas focais sequelares) ^(1, 2).

Em cerca de um terço dos casos a AMM manifesta-se após o período neonatal, com um intervalo livre muito variável ⁽³⁾. Mais do que as formas neonatais, as variantes de apresentação tardia podem revelar-se por sinais comuns a outras entidades mais frequentes, pelo que o seu diagnóstico pode ser mais dificilmente evocado ^(1, 3).

Caso Clínico

F. é o 3.º filho de um casal jovem, consanguíneo em 1.º grau. As irmãs, de 13 e 15 anos, são saudáveis e a restante história familiar é irrelevante. F. nasceu de parto normal, de uma gravidez de termo, com um peso de 2980 g.

Da história pessoal há a realçar regurgitações frequentes desde os 2-3 meses de vida, atribuídas a refluxo gastro-esofágico, sujeito a tratamento médico. Apresentou também frequentes crises de dispneia sibilante que levaram ao diagnóstico de bronquiolite-asma e ao recurso a broncodilatadores.

Alimentado com leite materno até aos 6 meses, iniciou diversificação alimentar aos 4 meses, com introdução do glúten

e das proteínas animais aos 6 meses. Fora desde sempre considerado um «vomitor fácil». Pelos 12 meses de idade, após substituição do leite adaptado por leite de transição, os vômitos tornaram-se mais frequentes, embora sem grande repercussão na curva ponderal. Retomou então o leite adaptado, assistindo-se a uma diminuição dos vômitos até aos 20 meses. Nesta altura iniciou leite de vaca em natureza, constatando-se novo agravamento dos vômitos, com perda de peso e sinais clínicos de desnutrição, associados a paragem do crescimento estatural (Fig. 2). Com a substituição do leite de vaca por leite parcialmente adaptado verificou-se uma recuperação ponderal significativa. Há ainda a referir episódios de candidíase cutânea frequentes. O desenvolvimento psico-motor era normal.

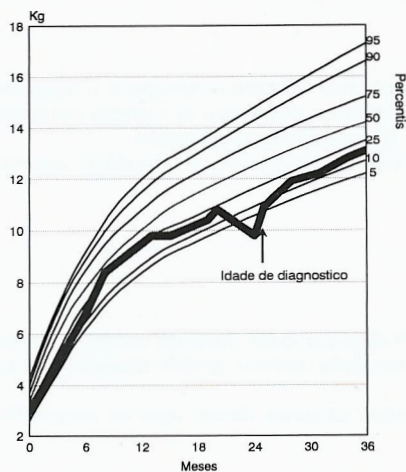


FIG. 2 – Curva de crescimento ponderal de F..

A investigação etiológica iniciada pelos 20 meses – xilosemia e biópsia intestinal normais, dois testes do suor positivos (215 e 200 mmol/Kg, para um normal < 200) – levou à convicção de se tratar de uma fibrose quística, pelo que as outras hipóteses diagnósticas colocadas, nomeadamente a de doença hereditária do metabolismo, não foram valorizadas. Entretanto foi excluída a mutação delta F 508.

Pelos 25 meses de idade e no 2.º dia de um episódio de gastroenterite aguda febril entrou em coma (Glasgow de 7: M4 V1 O2) apresentando sinais de desidratação (sem alterações hemodinâmicas), polipneia e hepatomegália (7 cm na linha médio-clavicular). No dia anterior apresentava já dispneia que motivara a prescrição de um broncodilatador. Dos exames complementares ressaltam: pH 6,8; pCO_2 14 mmHg; HCO_3^- 2,6 mmol/l; EB -29; clorémia 112 mmol/l; hiato aniônico 28; natrémia 137 mmol/l; kaliémia 5,2 mmol/l; calcémia 1,9 mmol/l; fosforémia 2,1 mmol/l; urémia 12 mmol/l; creatinínemia 126 μ mol/l; hemoglobínemia 10,1 g/dl e cetonúria marcada. Cinco horas após o início da correção da desidratação e da acidose apresentava ligeira melhoria neurológica, pH 7,12; pCO_2 14 mmHg; HCO_3^- 4,7 mmol/l; BE-21; hiato aniônico 25,4; amoniémia 120,8 μ mol/l; lactato 2,2 mmol/l; e piruvato 0,17 mmol/l. A glicémia mostrou valores normais em várias determinações. A cromatografia de ácidos orgânicos séricos e urinários com espectrometria de massa confirmou o diagnóstico de AMM (amm urinário: 24 mmol/mmol creatinina, para um nor-

mal inferior a 0,02). Posteriormente, o estudo da incorporação proteica de propionato ^{14}C em cultura de fibroblastos da pele mostrou um valor de 15 pmol/h/mg para um normal de 50 ± 30 .

Após a correção inicial da desidratação e da acidose instituiu-se uma terapêutica com hidroxicoalamina e carnitina e um aporte calórico (desprovido de proteínas) suficiente para reverter o catabolismo (inicialmente intravenoso – glicose e lípicos – e posteriormente intra-gástrico contínuo). Sob manutenção com bicarbonato de sódio assistiu-se a uma recuperação gradual do estado de consciência até um Glasgow de 14 (M6 O4 V4) pelo 6.º dia de doença. Apresentava então uma hipotonia axial com hipertonia dos membros e sinal de Babinski bilateral.

Nas semanas seguintes foi-se tornando evidente uma síndrome extrapiramidal traduzida por disartria marcada, com incapacidade de comunicação verbal, disfagia e movimentos distônicos generalizados de predomínio nos membros, além da hipotonia axial. O contacto social era muito pobre e havia manifesto sofrimento à mobilização. A RMN cerebral mostrou lesão dos núcleos da base (Fig. 3).



FIG. 3 – Ressonância magnética nuclear – Imagem mostrando necrose do globo pálido bilateral (x).

Desde o diagnóstico, tem-se mantido sob dieta hipoproteica (0,5-1g/kg/d), carnitina e metronidazol. A hidroxicoalamina foi abandonada após verificação de que não alterava a excreção de amm. O haloperidol, iniciado após o aparecimento da síndrome extrapiramidal, foi substituído pela associação de tri-hexifenidil e baclofen que mantém associado a nitrazepan. Sob intenso apoio fisioterapêutico, tem feito significativos progressos do ponto de vista motor e do comportamento. Actualmente com 3 anos de idade mantém hipotonia axial, distonia importante dos membros e disartria acentuada, o que lhe impede o controlo da cabeça e do tronco, a manipulação de objectos e o contacto verbal, articulando apenas monossílabos. Os reflexos cutâneo-plantares voltaram a ser em flexão. O comportamento e a sociabilidade são praticamente normais, estando integrado num Infantário.

É actualmente alimentado por débito contínuo nocturno, através de gastrostomia que substituiu recentemente a sonda

naso-gástrica, fazendo pequenas refeições por via oral. A gastrostomia tornou-se necessária pelas graves dificuldades alimentares decorrentes da anorexia e disfagia que apresentava. O crescimento estatura-ponderal é aceitável (Fig. 2). O perímetro craneano mantém-se no percentil 5. Não repetiu episódios de descompensação metabólica, apesar de algumas intercorrências infecciosas banais e de três crises de pieira ligeiras. A excreção urinária de amm mantém-se elevada. A função renal é normal.

Discussão

A metilmalonil-CoA mutase é uma enzima da via de degradação comum de quatro aminoácidos essenciais e do propionato. Este resulta ainda do catabolismo dos ácidos gordos de cadeia ímpar, do colesterol e do metabolismo da flora bacteriana intestinal (Fig. 1) ⁽⁴⁾.

Na AMM a acumulação do amm e seus derivados a montante do bloqueio enzimático provoca, além de uma possível toxicidade celular directa, uma perturbação da homeostase intramitocondrial, comprometendo a produção de energia. Por outro lado, o excesso de propionil-CoA condiciona um aumento da síntese de ácidos gordos com número ímpar de carbonos que são armazenados nos triglicerídeos do tecido adiposo ou se incorporam nas membranas celulares ⁽⁵⁾. Estes mecanismos fisiopatológicos explicariam o compromisso multissistémico (cérebro, fígado, rim, coração, pele e sistema hematopoiético) observado nestes doentes.

São sinais de apresentação em mais de metade dos casos de início agudo: letargia, vômitos, desidratação, «dificuldade respiratória» e coma. Nas formas crónicas salienta-se o atraso de crescimento com vômitos recorrentes e o atraso de desenvolvimento ⁽²⁾.

A par das manifestações neurológicas agudas (irritabilidade, letargia, hipotonia, convulsões e coma) e do atraso psicomotor, têm sido descritos quadros extrapiramidais, com ou sem lesão piramidal associada. As lesões do globus pallidum e eventualmente da cápsula interna adjacente desenvolvem-se aquando de surtos de descompensação metabólica graves, tornando-se clinicamente evidentes vários dias a semanas após a recuperação da acidose. A localização preferencial das lesões a nível do pallidum estaria relacionada com um elevado metabolismo local da propionil-CoA ⁽²⁾.

Nesta criança, a intensidade e a dificuldade de correcção da acidose com um hiato aniónico tão elevado, acompanhada de cetose e hiperamoniémia, apontavam para uma acumulação endógena de ácidos, o que associado à história anterior tornou óbvio o diagnóstico de acidemia orgânica. A cromatografia dos ácidos orgânicos e espectrometria de massa permitiu detectar a presença de amm em quantidades elevadas na urina, estabelecendo o diagnóstico. O estudo da incorporação proteica do propionato radioactivo em fibroblastos, embora não necessária para estabelecer o diagnóstico, veio corroborá-lo e confirmar a existência de uma actividade residual da mutase, que era de suspeitar pela apresentação clínica tardia ⁽¹⁾.

A actividade enzimática residual permitiu a esta criança uma sobrevivência aceitável, embora com manifestações sugestivas de doença hereditária do metabolismo intermediário ⁽³⁾. Constatou-se uma flutuação da intensidade dos vômitos e da sua repercussão em termos de crescimento com a variação do

teor proteico fornecido pelo leite da dieta. Por outro lado, a existência de micoses cutâneas frequentes como se verificou neste caso, é frequente na AMM e poderia ter chamado a atenção para a hipótese diagnóstica ⁽⁴⁾.

O facto de se verificarem aparentemente critérios diagnósticos de fibrose quística levou a que a hipótese de doença metabólica, apesar de ter sido colocada, não tivesse sido confirmada a tempo de evitar a grave crise de descompensação, causadora das lesões neurológicas. A presença de patologia respiratória, associada à má progressão ponderal e à existência de consanguinidade orientou o estudo etiológico inicial no sentido da fibrose quística ⁽⁶⁾. A constatação de testes do suor positivos ou duvidosos veio reforçar esse diagnóstico, que a ausência da mutação delta F 508 não excluía. Retrospectivamente, pode atribuir-se a positividade do teste do suor à malnutrição presente, reconhecida causa de falsos positivos ⁽⁶⁾. A coexistência de dispneia expiratória terá mesmo «encoberto» algumas crises de acidose metabólica menos graves, protelando a valorização da polipneia como sinal de acidose metabólica no início do episódio diagnóstico.

O controlo metabólico tem sido conseguido com a restrição do aporte proteico alimentar (1 g/Kg/dia) antibioterapia dirigida à flora intestinal propiogénica (metronidazol) e suplementação com carnitina ^(7, 8, 9). Não tem sido usada mistura de aminoácidos desprovida de precursores do ácido propiónico. Grande cuidado tem sido posto na evicção de estados catabólicos (mobilizadores das proteínas e dos ácidos gordos de cadeia ímpar endógenos) como infecções, outras situações febris e o jejum prolongado ^(4, 7). Foi necessário recorrer à sonda nasogástrica e à gastrostomia porque não se conseguiu, por via oral um aporte alimentar suficiente, dadas as dificuldades de deglutição resultantes do quadro neurológico.

A suplementação com vitamina B12 foi posteriormente abandonada por se verificar não existir resposta terapêutica ^(1, 3).

A existência de fontes importantes de propionato não proteico torna o manuseamento da AMM mais complexo do que a simples manipulação dietética. Pogy sugere o estudo da excreção urinária de amm, ureia e creatinina e suas relações para avaliar o grau de catabolismo proteico e a fracção de amm dele derivado ⁽⁷⁾. De qualquer modo, o controlo metabólico destes doentes não é simples, sendo para tal necessária uma atenção permanente, com grande envolvimento familiar e individual. O transplante hepático poderia ser um recurso terapêutico para os casos em que as medidas habituais se revelam insatisfatórias ⁽⁴⁾.

A extensão das lesões observáveis na RMM cerebral deixava antever o fracasso da terapêutica dirigida ao síndrome extra-piramidal, mas o aparente desaparecimento do síndrome piramidal é um dado positivo. No entanto, a presença de alterações neurológicas tão graves proscreeve uma eventual opção por uma forma de tratamento mais radical como o transplante hepático.

As lesões do pallidum, que podem surgir na sequência de graves crises de cetoadidose, parecem ser mais frequentes quando o coma é inaugural, como aconteceu neste caso. De facto, três de quatro casos publicados eram formas tardias em que a lesão se instalou no episódio que levou ao diagnóstico ⁽²⁾.

Este caso alerta para a possibilidade das doenças hereditárias do metabolismo apresentarem sinais clínicos comuns a

outras doenças. A hipótese de doença metabólica deve ser colocada em pé de igualdade com outras, se a clínica for sugestiva ⁽¹⁰⁾.

Uma vez evocado o diagnóstico de erro congénito do metabolismo intermediário impõe-se que seja rapidamente confirmado (ou infirmado) particularmente nos casos susceptíveis de uma abordagem terapêutica eficaz (como as acidúrias orgânicas) já que a precocidade do diagnóstico é um importante factor de prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Fenton W A, Rosenberg L E. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S, Valle D, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995: 1432-49.
2. Heidenreich R, Natowicz M, Hainline B, et al. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: «Metabolic stroke» involving the globus pallidus. *J Pediatr* 1988; 113: 1022-77.
3. Saudubray J M, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnostic algorithms. In: Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S, Valle D, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995: 327-400.
4. Ogier H, Charpentier C, Saudubray JM. Organic Acidemias In: Fernandes J, Saudubray J M, Tada K ed. Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 271-99.
5. Wendel U. Abnormality of Odd-Numbered Long-Chain Fatty Acids in Erythrocyte Membrane Lipids from Patients with Disorders of Propionate Metabolism. *Pediatr Res* 1989; 25:147-50.
6. Welsh M J, Tsui L-C, Boat T F, Beaudet A L. Cystic fibrosis. In: Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S, Valle D, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995: 3799-876.
7. Poggi F, Depondt E, Saudubray J M. Nutrition et maladies héréditaires du métabolisme. In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O, ed. Traité de nutrition pédiatrique. Paris: Maloine, 1993: 787-828.
8. Thompson G N, Chalmers RA, Walter JH, et al. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidemias. *Eur J Ped* 1990: 377-81.
9. Roe CR, Hoppel CL, Stacey TE, Chalmer RA, Tracey BM, Millington DS. Metabolic response to carnitine in methylmalonic aciduria. *Arch Dis Child* 1983; 58: 916-20.
10. Cardoso M L, Vilarinho L, Ramos A, Lima C, Bárbaro F, Paiva D, Sousa C. Acidúrias orgânicas. *Rev Port Pediatr* 1994; 25: 341-5.

Correspondência: Manuel João Brito
Hospital Pediátrico de Coimbra
3000 Coimbra