

Erros inatos do metabolismo confirmados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP no período de 2000 a 2008

Inborn errors of metabolism in the Hospital of Clinics of Ribeirão Preto - SP from 2000 to 2008

André Luiz de C. Righetto¹, Marlene de Fátima Turcato², José Nilson N. Anselmo¹, Maria Celeste D. Jotha¹, Cristiane D. Santos¹, Daniel F. Garcia³, Emanuele A. B. da Silveira⁴, Charles M. Lourenço⁵, Regina Sawamura⁶, José S. Camelo Junior⁷, Maria Inez M. Fernandes⁷, Cláudia F. R. Sobreira⁸, Lea Maria Z. Maciel⁹, Carolina A. R. Funayama⁸, João M. de Pina Neto⁸

RESUMO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) vêm sendo cada vez mais identificados nos últimos anos. A preocupação com o diagnóstico precoce decorre do foco na prevenção de deficiências, especialmente a mental. Este estudo descritivo teve por objetivo verificar diagnósticos confirmados e modalidades de tratamento utilizadas de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. Método: foi realizada busca ativa de casos confirmados nos serviços que atendem esse tipo de doença: neurologia (neuropediatria e doenças neuromusculares), pediatria (serviço de gastrologia e hepatologia) e genética clínica, além de levantamento no Serviço de Arquivo Médico do HCFMRP-USP. Foram confirmados 165 pacientes com EIM, com idades de um dia a 22 anos (mediana de um ano); 50 casos foram defeitos na síntese ou catabolismo de moléculas complexas, 65 no metabolismo intermediário, e 50 na produção ou utilização de energia. O tratamento foi instituído para 12 dos 50 pacientes do grupo I sendo reposição enzimática em 11 e transplante de medula óssea em um; todos do grupo II e III receberam orientação nutricional; 60 do grupo II receberam fórmula dietética industrializada; dos 50 do grupo III, 43 com mitocondriopatias receberam L-carnitina e coenzimas e aqueles com glicogenose, orientação sobre aporte de carboidratos. A formação de novos recursos humanos, integração com a Rede EIM Brasil e linhas de pesquisa na área são prioridades para melhorar a acuidade na detecção e tratamento de erros inatos do metabolismo.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo. Atenção Terciária à Saúde. Diagnóstico. Serviços de Diagnóstico. Tratamento.

¹Médico Residente em Neurologia Pediátrica ; ²Médica Assistente em Neurologia Pediátrica ; ³Médico Pós-graduando; ⁴Docente. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP-USP

⁵Médico Residente em Genética Médica do HCFMRP-USP. Departamento de Genética da da FMRP-USP

⁶Médica Assistente em Gastropediatria; ⁷Docente em Pediatria pela Fundação de Amparo ao Ensino, Pesquisa e Assistência do HCFMRP-USP. do HCFMRP-USP; ⁸Docente Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP-USP.

⁹Docente do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

Correspondência:
Profª Drª Carolina A R Funayama
Setor de Neurologia Infantil
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Hospital das Clínicas da FMRP-USP
14048-900 Ribeirão Preto / SP
carfunay@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 08/04/2010
Aprovado em 20/09/2010

Introdução

Erros Inatos do Metabolismo (EIM), denominação introduzida por Archibald Garrod, referem-se a um grupo de doenças genéticas do metabolismo nas quais uma alteração gênica leva a deficiência de uma enzima.¹ Uma das formas de classificação clínica² divide os EIM em defeitos de síntese ou catabolismo de moléculas complexas como os neurolipídeos, mucopolissacarídeos, colesterol e vitaminas, metabolismo intermediário, como os aminoácidos, os açúcares, e os defeitos de produção ou utilização de energia como os de beta-oxidação mitocondrial, cadeia respiratória e as glicogenoses, que levam à hipoglicemia. Alguns EIM têm sido diagnosticados por triagem neonatal, outros após o início das manifestações da doença, de modo geral na infância. A triagem neonatal foi introduzida no Brasil, iniciando pela investigação de fenilcetonúria.³ A escolha da doença do grupo de erros inatos a ser incluída em triagem neonatal deve contemplar critérios como: ser doença passível de tratamento efetivo para prevenção de deficiência mental e ter avaliação favorável ao benefício na relação com os custos do teste.^{3,4} A grande maioria dos erros inatos não se enquadra nesses critérios, sendo então a investigação do diagnóstico iniciada a partir das manifestações clínicas. O Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), com a função de atendimento de nível terciário, tem planejado e efetivado ações para oferecer profissionais preparados para esse diagnóstico, seguimento e tratamento, recursos laboratoriais desde os básicos para início de investigação aos mais específicos como investigação em bioquímica, patologia e genética, bem como convênios para a realização de exames não disponíveis em sua rotina laboratorial. Sendo raras essas doenças, torna-se pouco viável economicamente a implementação de todas as técnicas necessárias para sua detecção, que, além disso, envolvem mais de uma área laboratorial.

Diante das dificuldades diagnósticas, ao longo das últimas décadas tem havido um movimento em torno dessas doenças, esforço conjunto de pesquisadores e clínicos em todo o mundo, observando-se maior acuidade no delineamento de suas manifestações e viabilidade no diagnóstico laboratorial, que vem ocorrendo de modo crescente.

Assim, o objetivo deste trabalho é a verificar os diagnósticos e modalidades de tratamento de EIM confirmados no HCFMRP-USP, realizados no período de 2000 a 2008.

Material e métodos

Os pacientes atendidos no HCFMRP-USP de janeiro de 2000 a dezembro de 2008, como caso novo e diagnóstico confirmado de um EIM foram registrados no Sistema de Processamento de Dados do HCFMRP-USP e detectados por levantamento dos arquivos individuais de cada serviço: Neurologia, Pediatria e Genética Clínica. Posteriormente os diagnósticos foram revistos por verificação do prontuário médico. Os dados foram registrados em um roteiro constando registro no HCFMRP-USP, data do nascimento, gênero e procedência, ano do diagnóstico, idade por ocasião do diagnóstico, presença de consanguinidade entre os pais, número de casos semelhantes na família, número de irmãos vivos e falecidos e duração da doença até 2008, exames relevantes e os diagnósticos em hipótese e definidos. Foram incluídos no presente relato somente os diagnósticos de EIM definidos.

Resultados

No período de 9 anos, o diagnóstico de EIM foi confirmado em 165 pacientes. As doenças detectadas foram separadas segundo o tipo de comprometimento em: 1) defeitos de síntese ou do catabolismo de moléculas complexas (grupo I, Quadro 1), no qual são incluídas as doenças de depósito neurolipídoses e mucopolissacarídeos, a doença de Canavan, que se deve a um erro por mutação de ponto ou deleções no gene da aspartato acilase (17 pter-p13), que leva a um acúmulo de N-acetil-aspartato, cujo mecanismo, ainda não esclarecido, promove degeneração esponjosa de substância branca.⁵ No grupo I são incluídas também a deficiência de biotinidase e a de múltiplas carboxilases porque a biotinidase promove a liberação da biotina da dieta, e a biotina é substrato para a síntese de holocarboxilases⁶; 2) defeitos do metabolismo intermediário, no qual foram incluídas as aminoacidopatias clássicas e as acidemias derivadas de final de catabolismo de aminoácidos, bem como as doenças de açúcares (grupo II, Quadro 2); 3) defeitos na produção ou utilização de energia, no qual foram incluídas as mitocondriopatias e as glicogenoses, que podem cursar com hipoglicemia ou hiperlactatemia (grupo III, Quadro 3). A ocorrência de casos novos com confirmação do diagnóstico variou de 11 a 25, em média que passou de 18 nos primeiros quatro anos para 22 nos anos seguintes, quando foi implementado o laboratório para investigação de doenças mitocondriais, permitin-

do o diagnóstico de algumas das doenças do grupo III. A frequência foi maior para a doença de Gaucher tipo I no grupo I, fenilcetonúria no grupo II, sendo este o único EIM detectado por triagem neonatal no HCRP, no referido período⁷, e síndrome de Leigh no grupo III. A idade dos pacientes variou de 1 dia a 22 anos,

com mediana de 1 ano. Na discussão será apresentado um histórico dos recursos diagnósticos.

Os tratamentos registrados foram: para o grupo I - 1) reposição enzimática em 8 pacientes com doença de Gaucher tipo I e 3 com mucopolissacaridoses (2 do tipo II e um do tipo IV); 2) transplante de

Quadro 1

Defeitos de síntese ou catabolismo de moléculas complexas (grupo I EIM) em 50 pacientes diagnosticados no HCFMRP-USP entre 2000 e 2008.

EIM GRUPO I			
	Nº		Nº
Doença de Gaucher tipo I	8	Doença de Niemann-Pick tipo A	2
Doença de Tay-Sachs variante B1	5	Doença de Nieman-Pick tipo C	2
Doença de Krabbe	5	Doença de Niemann-Pick B	1
Síndrome Smith-Lemli-Optz	4	Mucopolissacaridose tipo II	2
Deficiência Biotinidase	4	Mucopolissacaridose tipo III b	1
Lipofuscinoses Ceróide não especificada	3	Mucopolissacaridose tipo III c	1
Doença de Niemann-pick não especificada	3	Mucopolissacaridose tipo VI	1
Leucodistrofia Metacromática	2	GM2 (Tay-Sachs)	1
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	2	GM1 Gangliosidose	1
Deficiência de Múltiplas Carboxilases	1	Doença de Canavan	1

Quadro 2

Defeitos do metabolismo intermediário (grupo II EIM) em 65 pacientes diagnosticados no HCFMRP-USP entre 2000 e 2008

EIM – GRUPO II			
	N		N
Hiperfenilalaninemia Transitória	15	Acidemia metil-Glutacônica	1
Fenilcetonúria confirmada no HC	11	Acidemia Piroglutâmica	1
Fenilcetonúria confirmado fora	10	Acidemia Propiônica	1
Galactosemia	5	Tirosinemia Tipo II	1
Acidemia Glutárica tipo II	3	Tirosinemia Transitória	1
Intolerância Hereditária à Frutose	2	Síndrome de Lowe	1
Argininemia	2	Hiperprolinemia tipo II	1
Hiperglicinemia Não Cetótica	2	Hiperprolinemia Transitória	1
Acidemia Isovalérica	2	Hiperamonemia Congênita	1
Acidemia 3-OH-3-metil-Glutárica	1	Hiperamonemia Transitória	1
Deficiência de Sulfito-Oxidase	1	Distúrbio Transitório do Ciclo da Uréia	1

Quadro 3

Defeitos de utilização ou gasto de energia (grupo III EIM) em 50 pacientes diagnosticados no HCFMRP-USP entre 2000 e 2008.

EIM - GRUPO III			
	N		N
Síndrome de Leigh – não especificado	17	Glicogenose não especificada	2
Miopatia Mitocondrial PEO Del mDNA	3	Glicogenose tipo VI	2
Miopatia Mitocondrial com RRF	3	Glicogenose IA	1
Neuropatia com RRF	3	G6PD def.	1
Acidemia Láctica	2	Glicogenose I	1
MERRF	2	Miopatia Mitocondrial def. CoQ10	1
MELAS – mutação 3243	2	Miopatia Mitocondrial def. COX	1
Defeito de Beta-Oxidação MCAD	2	LHON 11778	1
Sd. Leigh – mutação 8993	1	LHON 3460	1
Sd. Leigh – def. complexo I da cadeia respiratória	1	Def. 3-OH-Acetil-CoA Desidrogenase de Cadeia Longa	1
Def. complexos II e III da cadeia respiratória	1	Síndrome de Leigh – def. PDH	1

MERRF – epilepsia mioclônica com fibras rasgadas vermelhas (RRF- “ragged red fibers”); MELAS – mitocondrial encefalomiopatia, acidose láctica e episódios “stroke-like”. PEO – oftalmoplegia externa progressiva; LHON - neuropatia óptica hereditária de Leber. MCAD – def. de β -oxidação de ácidos graxos de cadeia média. COX- citocromo C oxidase. G6PD- glicose -6- fosfato desidrogenase. PDH- piruvato desidrogenase. CoQ10 – coenzima Q10. Def. deficiência
 N – número de pacientes.

medula óssea em um paciente com leucodistrofia metacromática cujo procedimento foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Curitiba; 3) para a deficiência de biotinidase a dose de biotina recomendada foi de 5 a 20 mg/dia. 4) Os dois pacientes novos com adrenoleucodistrofia ligada ao X utilizaram óleo de Lorenzo, 30 ml/dia e lovastatina no sentido de reduzir os níveis de ácidos graxos de cadeia muito longa. 5) Para o paciente com síndrome de Smith-Lemli-Opitz o colesterol foi suplementado na dose de 100 mg/Kg/dia. 6) Para a doença de Niemann-Pick e as demais registradas, apenas cuidados paliativos e dirigidos para problemas decorrentes da doença, como epilepsia, infecções, insuficiência hepática, distúrbios nutricionais, foram realizados. Para o grupo II - fórmulas dietéticas industrializadas e orientação nutricional para todos desse grupo, exceto casos transitórios; para a fenilcetonúria, orientação para exclusão de alimentos ricos em proteínas, como carnes, leite e derivados, ovos, determinados cereais como o trigo e milho, e as leguminosas; bem como

produtos dietéticos com aspartame; as fórmulas industrializadas livres de fenilalanina foram disponibilizadas pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) a partir de 2001, e sua indicação não tem limite de idade.^{6,8,9} As dietas proporcionaram ingestão proteica de 3 g/kg/dia nos primeiros dois anos de vida e 2 g/kg/dia nos anos seguintes. Tirosina foi controlada em 100 mg/kg/dia, bem como suplementação de vitaminas (principalmente com propriedades antioxidantes como a E) e minerais, principalmente ferro; controle da relação cálcio/fósforo e as crianças maiores são monitoradas quanto à massa óssea e hemoglobina, conforme recomendações.^{6,7,8} Para as demais doenças do grupo II fórmulas industrializadas foram prescritas como recurso único de melhora desses pacientes. Para o grupo III - o tratamento ambulatorial das glicogenoses consistiu de orientação para fracionamento das refeições, a cada 3 a 4 horas, com carboidratos de reposição lenta como amido, leite de soja com reposição de cálcio e à noite ingestão de amido

de milho cru antes de dormir, sendo objetivos manter a glicose, lactato, triglicérides, ácido úrico e função hepática em níveis normais. No caso de glicogenose Ib foi prescrito ainda a filgastrina subcutânea na dose de 2 mcg/Kg/dia. Para as mitocondriopatias, além da L-carnitina indicada para todos os casos diagnosticados, os pacientes com doença de Leigh por deficiência de piruvato desidrogenase receberam tiamina na dose de 100 a 500 mg/dia; para os defeitos de beta-oxidação mitocondrial acrescentou-se riboflavina na dose de 50 a 200 mg/dia. Para o caso confirmado de deficiência da Coenzima Q10, esta foi prescrita na dose de 10 mg/Kg/dia até 300 mg em dose única ou dividida ingerida em óleo, para melhor absorção intestinal. Para casos com acidemia láctica com descompensação foi manipulado sob autorização dos pais o dicloroacetato de sódio 2% para uso via oral na dose de 25 mg/Kg dividido em 4 doses/dia, administrado ambulatorialmente por alguns meses. O dicloroacetato de sódio estimula a conversão de piruvato em Acetil Co-A, reduzindo formação de lactato, e aumentando ATP, porém pode levar a neuropatia¹⁰ entre outros efeitos colaterais, e seu uso foi desencorajado.

Discussão

O processo de confirmação diagnóstica na presente casuística resulta de um esforço conjunto ao longo dos anos, sendo aprimorado, desde a década de 1970, tanto na própria rotina laboratorial do HCFMRP-USP como na implementação de laboratórios de pesquisa dos departamentos de Genética (Genética Médica), Pediatria (Gastrohepatologia), Clínica Médica (Nutrologia e Triagem neonatal - endocrinologia), Patologia (neuropatologia e hepatologia), Centro de Química de Proteínas (Cromatografia de aminoácidos) e área de Neurologia (Setor de doenças neuromusculares e Neurogenética), bem como o avanço observado nos laboratórios da Unidade de Erros Inatos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, parceiro colaborador constante desde 1988. Assim, mais recentemente surgiu a possibilidade de categorizar subtipos das doenças como ocorreu às glicogenoses, à doença de Niemann-Pick, mucopolissacaridoses e doenças mitocondriais. No grupo I o predomínio da doença de Gaucher tipo I reflete sua prevalência maior na população, mas também pode corresponder ao agrupamento desses pacientes em função do tratamento de reposição enzimática que vem sendo dispensado no Hemocentro de Ribeirão Preto desde 1998. Deve ser observado no

grupo II, que o número de casos de galactosemia deveu-se à investigação a partir de 2005 por triagem neonatal em um estudo inicial para a avaliação custo-benefício para implementação do teste na triagem neonatal, sugerindo que a triagem neonatal para galactosemia esteja entre as metas de implementação de novos testes no “Teste do Pezinho” disponibilizado pelo sistema público de saúde no Brasil.¹¹ Quanto ao grupo III, o número de casos de doenças mitocondriais detectados deveu-se à implementação a partir de 2004 de laboratório direcionado para esse fim, possibilitando análises enzimáticas e moleculares.¹²

Quanto ao tratamento, lembramos que foi a fenilcetonúria a primeira doença em todo o mundo a ser beneficiada pela triagem neonatal, e para a qual desenvolveu-se o tratamento por orientação nutricional e dieta industrializada, permitindo um prognóstico de vida saudável, com desenvolvimento motor e mental normais quando essas crianças dispõem do cuidadoso seguimento de monitoração dos níveis de fenilalanina plasmáticos e orientação por pessoal devidamente capacitado. Para esse fim, além da implementação do teste do pezinho, foi criado um ambulatório específico para esses pacientes no HCFMRP-USP, hospital este, designado pelo governo do Estado de São Paulo como centro de referência de triagem neonatal.¹³

Para as demais doenças que necessitam de fórmulas industrializadas ainda não há apoio governamental, as famílias se vêem desamparadas, frequentemente recorrem à justiça, dado o alto custo desses produtos.

Uma reserva orçamentária para o tratamento com fórmulas dietéticas industrializadas ou novos medicamentos, que já têm indicação comprovada, como é o caso da BH4 para a fenilcetonúria¹⁴, certamente não acarretaria despesa exorbitante para o governo, uma vez que tais doenças são raras, como se demonstra na presente casuística. Como várias dessas doenças raras se encontram em estudo quanto à eficácia do tratamento, um consórcio nacional se faz necessário para subsídio através de instituições de fomento à pesquisa, uma vez que centros isolados não conseguem um número adequado de pacientes para conclusões sobre tratamento.

A deficiência de biotinidase é uma das doenças já incluídas no teste do pezinho em vários centros nos diversos países, e no Brasil há vários anos tem sido rotina no Estado do Paraná. Esta doença, que é passível de tratamento eficaz com a suplementação de biotina, foi detectada em 4 de nossas crianças, porém não por triagem, mas tardiamente com sintomatologia

da doença. Sua evolução natural é a de crises convulsivas com início neonatal de difícil controle, acidose, e grave comprometimento no desenvolvimento. Esta doença, no entanto, tratada preventivamente, antes do início dos sinais, com altas doses de biotina, a criança pode evoluir com bom desenvolvimento e sem crises.¹⁵

Em se tratando de EIM, o tratamento é mais efetivo para a prevenção da doença mental ou involução, quanto mais precoce o diagnóstico, com o paciente ainda sem sinais de lesão neurológica, o que infelizmente somente tem sido possível detectar pela presença de outro caso mais avançado já diagnosticado na família. Candidatos a transplante de medula óssea são geralmente irmãos de pacientes anteriormente diagnosticados, e que estejam assintomáticos, como ocorreu a um de nossos pacientes, ou com mínimos sinais. A terapia de reposição enzimática tem resultado em grande sucesso para as mucopolissacarídeos tipo I, II e VI e para a doença de Gaucher Tipo I, sem alterações neurológicas.¹⁶ Há também possibilidade de tratamento atualmente para a Doença de Fabry (deficiência de alfa-galactosidase) e de Pompe (deficiência de alfa-glicosidase ácida), que possuem características peculiares em sua apresentação, sendo a primeira com aparecimento paulatino dos sinais ao longo da primeira década, iniciando-se por “angioceratomas, pontos de pigmentação vinhosa com distribuição em “calção de banho”, dores articulares, queimação nos pés insuficiência renal, problemas cardíacos, catarata e alto risco de acidentes vasculares cerebrais; e o segundo já ao nascimento, com hipotonia acentuada e comprometimento cardíaco, ou tardiamente se apresenta com sinais de miopatia.^{2,16}

Quando se atenta para a grande variedade de erros já registrados na literatura a respeito, com as mais diferentes formas de análise bioquímica e molecular, pode se compreender a dificuldade encontrada no esclarecimento dos casos sem diagnóstico que recorrem aos nossos ambulatórios. O laboratório do Serviço de Erros Inatos do HC de Porto Alegre realiza mensalmente em média 14 exames de novos pacientes do HCFMRP-USP. Assim, em 9 anos foram investigados cerca de 1096 casos novos, e diante do número de casos confirmados, podemos verificar que, mesmo com os avanços laboratoriais já alcançados, grande parte dos casos investigados permanecem sem diagnóstico. Esse número expressivo de pacientes sem confirmação diagnóstica pode se dever ao critério de indicação desses exames, que tem ocorrido em três cenários principais: o primeiro, maior, relaciona-se ao

atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com ou sem características das doenças do espectro autista, excluídas as causas como anóxia neonatal ou fetal, malformações, infecções congênicas e outras doenças genéticas reconhecidamente não decorrentes de erros inatos do metabolismo; o segundo grupo refere-se às epilepsias de difícil controle, que também tem encontrado poucos resultados positivos com os recursos atuais. O terceiro grupo, menor, mas com maior acerto diagnóstico, inclui aqueles com algum sinal indicativo de erros inatos, como visceromegalia, atrofia óptica, mancha vermelho-cereja na mácula, regressão nas aquisições neuromotoras ou mentais e ainda, vômitos cíclicos ou acidose metabólica e hipoglicemia.

Um outro aspecto é que muitos dos grupos de EIM ainda se encontram fora do alcance laboratorial disponível em nosso país, embora já existam em algumas localidades, nos grandes centros, aparelhos necessários como o de cromatografia “*in tandem*”.^{6,17}

A seguir são relacionados alguns desses EIM para os quais não se dispõe ainda de recursos laboratoriais no Brasil, conforme experiência adquirida ao longo dessa última década no atendimento ambulatorial desses pacientes. Descrições mais detalhadas sobre esses EIM podem ser encontradas no “The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease” citado na referência 2 do presente trabalho, que se trata de uma das referências mais importantes na área, um livro rotineiramente atualizado e ampliado, hoje incluindo mais de 500 diferentes erros metabólicos de interesse neurológico.

Defeitos do metabolismo de neurotransmissores, nos quais epilepsia de difícil controle constitui o principal sinal requerem estudo líquido (LCR) de ácido gama-aminobutírico, ácido glutâmico, homocarnosina, entre outros. Outros erros inatos como a deficiência de ácido fólico no LCR têm trazido inquietação devido à falta de sinais específicos, fazendo parte da sua clínica desde leve atraso no desenvolvimento a grave epilepsia de difícil controle ou distúrbios extrapiramidais que se acentuam, sinais vistos frequentemente na rotina ambulatorial. Desordens no metabolismo de purinas e pirimidinas, que podem se manifestar com sintomas autísticos, requerem identificação de xantina, hipoxantina e outros metabólitos na urina. No caso da deficiência da adenilo-succinato-liase, um defeito de purinas que impõe diagnóstico diferencial com autismo infantil, faz-se necessária a hidrólise ácida no preparo para a cromatografia para identificação da glicina e ácido aspártico aumentados. Aminoácido

cidopatias como citrulinemia, ornitinemia, defeito de síntese de serina não tem sido diagnosticados por dificuldades técnicas na medida desses aminoácidos em cromatografia. A deficiência de creatina, com 3 defeitos já bem estabelecidos¹⁸, e que tem se apresentado com fenótipos associados à epilepsia e distúrbios extrapiramidais, requer estudo em espectroscopia por ressonância magnética com *software* apropriado e painel de creatina urinário. O grupo das doenças peroxissomais na presente casuística apresentou-se na presente casuística com dois pacientes com adrenoleucodistrofia ligada ao X, com sinais clínicos bem definidos na idade escolar, havendo perda na capacidade visual e visuo-motora inicialmente, e sinais inequívocos na imagem de ressonância magnética, com desmielinização simétrica posterior típica. No entanto, para o diagnóstico da adrenoleucodistrofia ligada ao X e outras doenças peroxissomais tem havido dificuldade na técnica de medida dos ácidos graxos de cadeia muito longa, que requer colunas específicas para a cromatografia, de pouco interesse na sua aquisição nos laboratórios comuns, uma vez que essas doenças são raras. Para as demais doenças peroxissomais, que são cerca de quinze além da adrenoleucodistrofia ligada ao X, se fazem necessários, outros exames após detecção do aumento dos ácidos graxos de cadeia muito longa, como medida de plasmalogenos nos eritrócitos, ácidos biliares e ácido fitânico no soro, além de biópsia de pele para estudos enzimáticos em cultura de fibroblastos. Assim também outros grupos de doenças representam ainda desafios para a implementação de rotinas adequadas para seu diagnóstico, como as desordens do ciclo gama-glutamil, desordens de sín-

tese de ácidos biliares, colesterol e oligoelementos como zinco e cobre.

O recente Projeto “Rede EIM Brasil” foi apoiado pelo Ministério da Saúde¹⁹, o que significa importante investimento governamental nessa área, que possibilitará diagnosticar e tratar um grupo de pacientes que, cientes da raridade de sua doença, acreditam encontrar no hospital de nível terciário um diagnóstico definido e o tratamento a que tem direito.

Conclusão

A grande maioria dos diagnósticos de EIM tem sido feito após a manifestação clínica, durante a infância, em locais de atendimento de nível terciário, como é o caso do HCFMRP-USP, que investe no diagnóstico, seguimento e tratamento dessas doenças, por ações interdepartamentais e interinstitucionais. A triagem neonatal no HCFMRP-USP tem avançado com inclusão de novos exames e disponibilidade de seguimento com qualidade, porém, como ocorre às áreas de EIM, necessita ampliação em recursos humanos. Com a evolução da tecnologia, o diagnóstico dos EIM vem se aprimorando, e em decorrência, requer o necessário empenho na disponibilização de tratamentos para as chamadas doenças órfãs.

Agradecimento

Ao Centro de Química de Proteínas – Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto e Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre – RS pelo suporte nos recursos laboratoriais para diagnóstico dos EIM.

ABSTRACT

Inborn Errors of Metabolism have been increasingly identified in recent years. The early diagnosis focuses on prevention of disabilities, especially mental retardation. This descriptive study aims to verify confirmed diagnosis and treatment modalities in HCFMRP-USP cases from January of 2000 to December of 2008. A total of 165 patients with ages ranging from one day to 22 years (median one year) were detected. Fifty patients had synthesis or catabolism of complex molecules (group I), 65 intermediary metabolism (group II), and 50 had production or use of energy (group III) defects. Among the patients of group I, 11 had enzyme replacement therapy, and one bone marrow transplantation; for group II and III, in addition to daily nutritional guidance for all of the patients, 60 from group II received industrialized diets; from group III, 43 with mitochondrial diseases received L-carnitine and coenzymes, and those with glycogenosis were focused mainly on the intake of carbohydrates. New human resources, integration with the Network EIM Brazil and lines of research in the area are priorities for improving the accuracy in the detection and treatment of inborn errors of metabolism.

Keywords: Metabolism, Inborn Errors. Tertiary Health Care. Diagnosis. Diagnostic Services. Treatment.

Referências

1. Scriver CR. Garrod's Croonian Lectures (1908) and the charter "Inborn Errors of Metabolism": Albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inher Metab Dis* 2008; 31: 580-98.
2. Saudubray, JM & Charpentier, C. - Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 327-400.
3. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência e Saúde Coletiva* 2002; 7: 129-37.
4. National Screening Committee. First report of the UK National Screening Committee. London: Department of Health; 1998.
5. Namboodiri AM, Peethambaran A, Mathew R, Sambhu PA, Hershfield J, Moffett JR, Madhavarao CN. Canavan disease and the role of N-acetylaspartate in myelin synthesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 252: 216-23.
6. Zschocke J, Hoffmann GI. *Vademecum Metabolicum* [original em alemão]. Edição em língua portuguesa, tradução coord. Por Roberto Giugliani, Segmento Farma Editores Ltda, Brasil; 2007.
- 7- Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25: 445 -54.
8. Turcato MF, Tanaka NYY. Tratamento Nutricional dos Erros Inatos do Metabolismo. In: Jacqueline Pontes Monteiro; José Simon Camelo Jr. (Org.). *Nutrição e Metabolismo. Caminhos da Nutrição e Terapia Nutricional*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 454-501.
9. Osimo HG, da Silva IW, Feferbaum R. Fenilcetonúria: da restrição dietética à inclusão. *Rev Bras Nutr Clin* 2008; 23: 104-10
10. Spruijt L, Naviaux RK, McGowan KA, Nyhan WL, Sheean G, Haas RH et al. Nerve conduction changes in patients with mitochondrial diseases treated with dichloroacetate. *Muscle Nerve* 2001; 24: 916-24.
11. Camelo Jr JS, Fernandes MIM, Maciel LMZ, Scrideli CA, Santos JLF, Camargo Jr AS et al. Galactosaemia in a Brazilian population: High incidence and cost-benefit analysis. *JIMD Online Report*, 2009.
12. Sobreira C, Marques W Jr, Pontes Neto OM, Santos AC, Pina Neto JM, Barreira AA. Leigh-like syndrome with the T8993G mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene: long-term follow-up discloses a slowly progressive course. *J Neurol Sci* 2009; 278: 132-4.
13. Magalhães PK, Turcato Mde F, Angulo Ide L, Maciel LM. Neonatal screening program at the university hospital of the Ribeirão Preto School of Medicine, São Paulo University, Brazil. *Cad Saude Publica* 2009; 25: 445-54. Portuguese
14. F.K. Trefz, D. Scheible, G. Frauendienst-Egger, H. Korall, N. Blau. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin, *Mol Genet Metab* 2005; 86: S75-S80.
15. Grünwald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2004; 35: 211-6.
16. Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUBMB Life* 2010; 62: 33-40.
17. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, First ed; *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*, Oxford, Great Britain: Chapman & Hall Medical; 1996
- 18- Nasrallah F, Feki M, Kaabachi N. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. *Pediatr Neurol*. 2010; 42: 163-71
- 19- Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação Geral de Média Complexidade Ambulatorial. Nota Técnica Nº 1551 de 01 de Dezembro de 2008: Política de Atenção Integral em Genética Clínica. In: www.saude.gov.br acessado em 12 de dezembro de 2008.