

DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO



**Unidade de Doenças Metabólicas
Centro de Desenvolvimento Dr Luís Borges
Hospital Pediátrico de Coimbra**

**IX Curso Básico de DHM
Coimbra, 21-23 de Março 11**


Erros Inatos do Metabolismo

1º Centenário (1908-2008)

SSIEM
ANNUAL SYMPOSIUM
LISBOA 2008

FRIDAY, 5 SEPTEMBER 2008

Inborn Errors of Metabolism
One Century after Garrod



THE GARROD DAY AUDITORIUM I

Chairpersons: *C. Jakobs (Amsterdam, The Netherlands)*
L. Rosenberg (Princeton, USA)

09:00 - 09:15 Opening
Ana Jorge, Minister of Health (TBC)
Cornelis Jakobs, SSIEM Chairman

09:15 - 09:30 Introduction.
L.E. Rosenberg (Princeton, USA)

09:30 - 09:55 Archibald Garrod: 1858 - 1936.
D. Galton (London, UK)

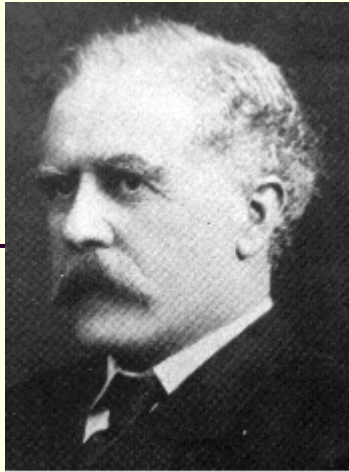
09:55 - 10:35 Garrod's four diseases: what has happened since?
C. Scriver (Montreal, Canada)

FINAL PROGRAMME **SSIEM**
ANNUAL SYMPOSIUM
LISBOA 2008



SSIEM - SOCIETY FOR THE STUDY
OF INBORN ERRORS OF METABOLISM

2-5 SEPTEMBER



Sir Archibald Garrod,
around 1910.

Archibald Garrod (1857-1936)

1902 “**alternativa metabólica**”
variação bioquímica, rara, hereditária,
recessiva, perpétua,
defeito de uma enzima →
→ bloqueio na via metabólica

Variações do comportamento químico:
individualidade química

www.msu.edu/course/lbs/333/fall/beadle.html

Garrod, Archibald E. 1902. The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *Lancet*, vol. ii, pp. 1616-1620.

THE INCIDENCE OF ALKAPTONURIA: A STUDY IN CHEMICAL INDIVIDUALITY

ARCHIBALD E. GARROD

Physician to the Hospital for Sick Children, Great Ormondstreet,
Demonstrator of Chemical Pathology at St. Bartholemew's Hospital

Indivíduo - produto da evolução
Doença - individualidade química vs ambiente
“Não há doenças, há doentes”

2.

*Correct copy -
Rec. June 1908*

The Croonian Lectures
ON
**INBORN ERRORS OF
METABOLISM**

*Delivered before the Royal College of Physicians of London
on June 18th, 23rd, 25th, and 30th, 1908*

BY
ARCHIBALD E. GARROD, M.A., M.D. OXON.
F.R.C.P. LOND.

ASSISTANT PHYSICIAN TO, AND LECTURER ON CHEMICAL PATHOLOGY
AT, ST. BARTHOLOMEW'S HOSPITAL; SENIOR PHYSICIAN, HOSPITAL
FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMOND STREET.

Reprinted from THE LANCET, July 4th, 11th, 18th, and 25th, 1908.

1908.

Garrod:

- Alcaptonúria
- Porfíria
- Albinismo
- Pentosúria

✚ **leis Mendel (~1860)**

✚ **via metabólica**

✚ **bloqueio metabólico**

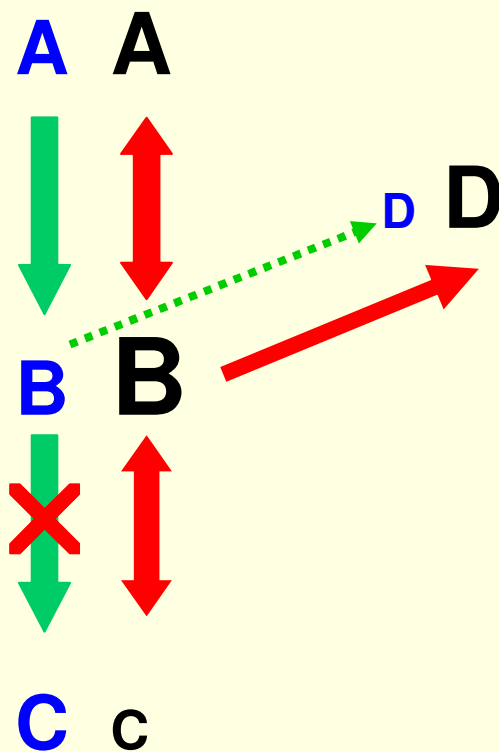
> **300** (Scriver 2001)

> **500** (Saudubray 2006)

Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

Conceito clássico:

défice enzimático → bloqueio via metabólica



↑ substrato

↓ produto

produto aN

Primeiros defeitos enzimáticos

1948 – Metahemoglobinemia

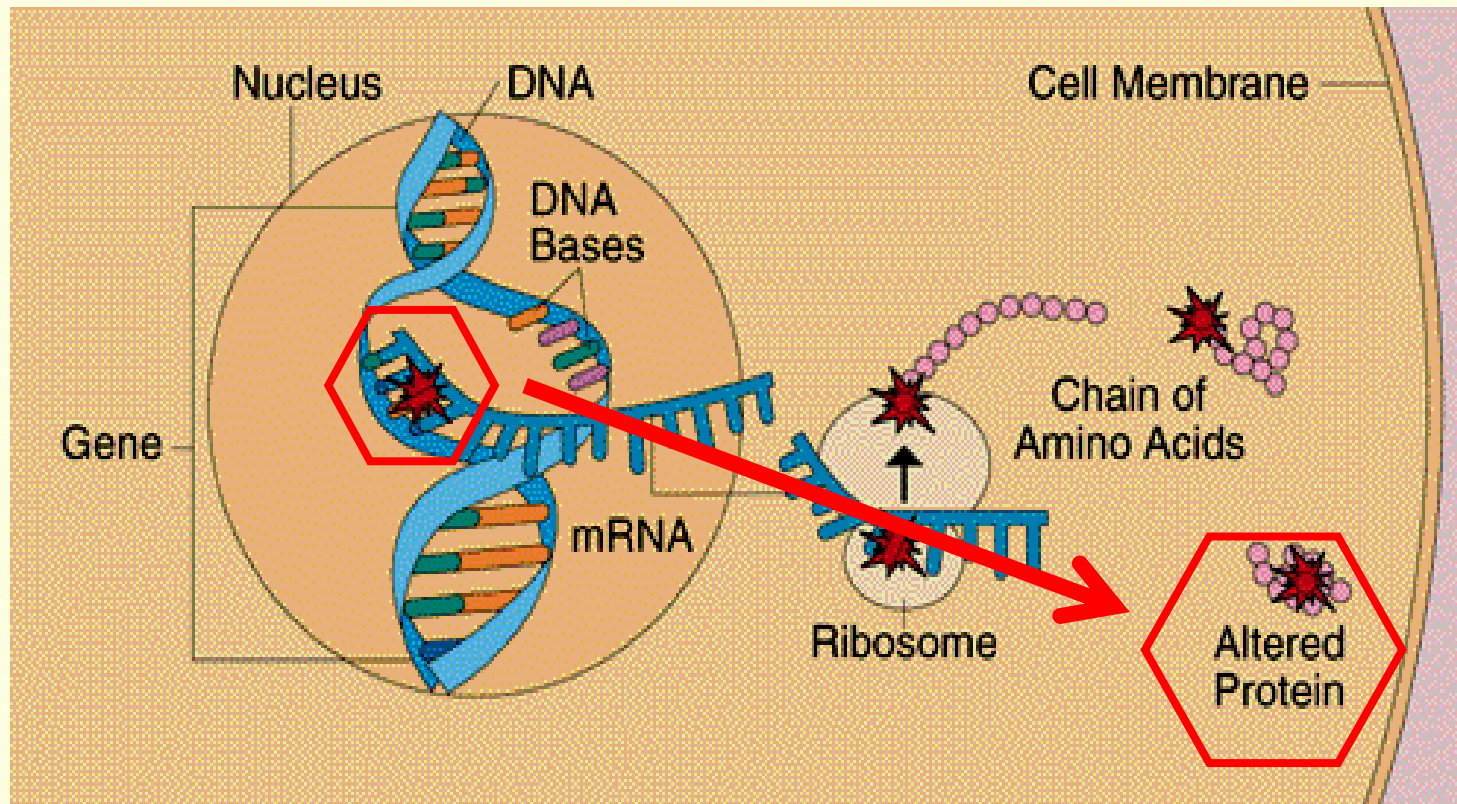
1952 – Glicogenose I

1953 – Fenilcetonúria Clássica

1956 – Galactosémia

Doença Hereditária do Metabolismo (DHM)

Gene → Proteína



Função **enzimática**/outra (ex: transportador)

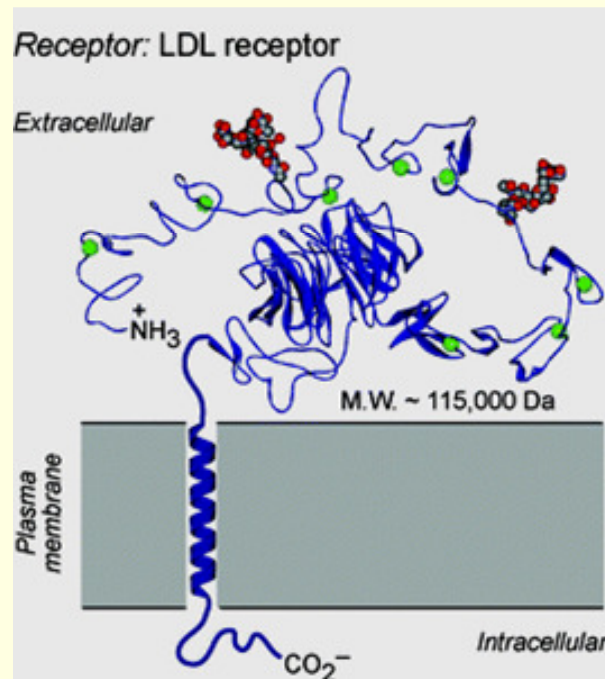
Doença Hereditária do Metabolismo (DHM)

Proteínas- funções não enzimáticas

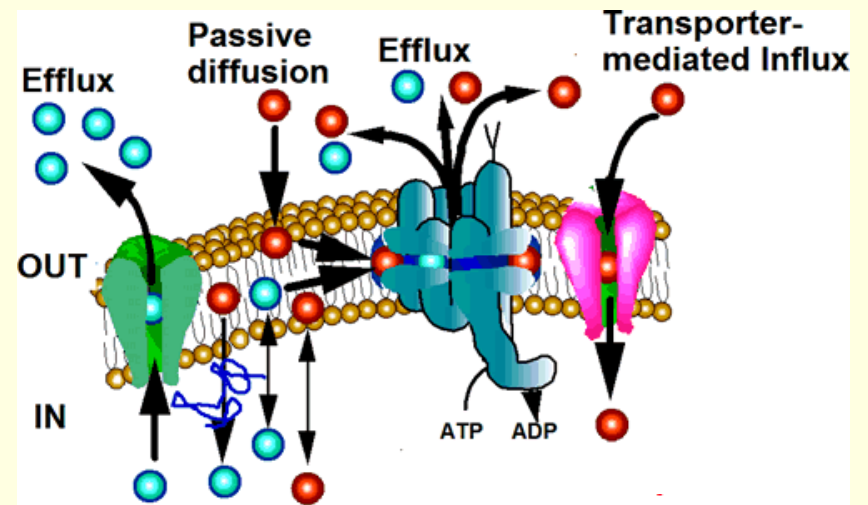
ex: transportadores

receptores de membrana

...



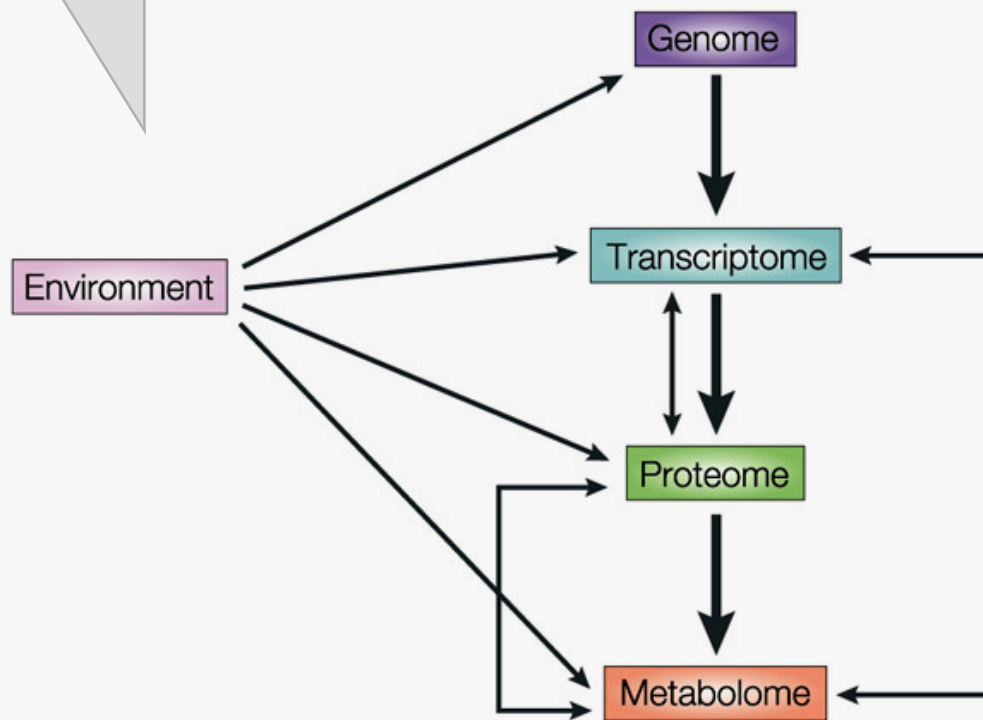
www.rsc.org/delivery/ArticleLinking/DisplayH...



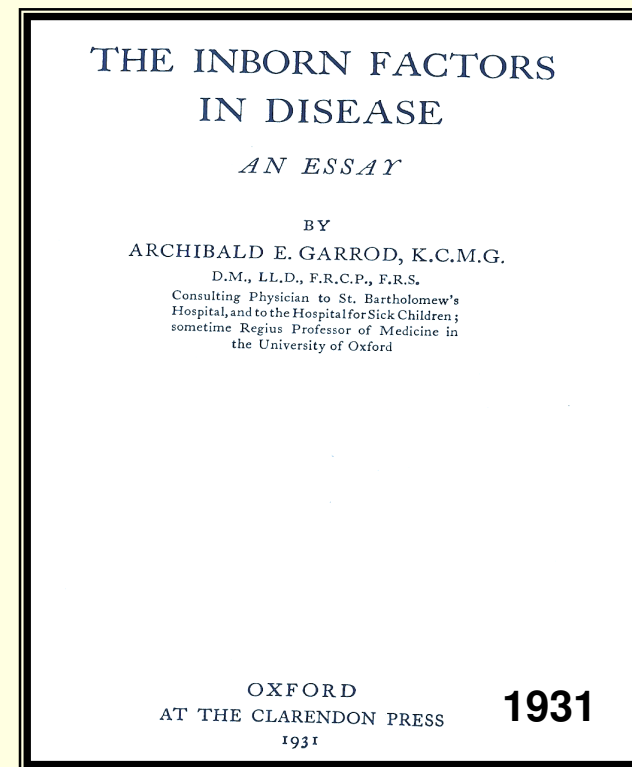
www.p.kanazawa-u.ac.jp/lab/souzai.html

DHM - doenças monogénicas

D^{as} poligénicas, multifactoriais



todos fenótipos são multifactoriais



DHM - “Das raras” ou “órfãs”

- qualquer etiologia
- risco de vida / invalidez crónica
- prevalência m^{to} baixa: UE **<1/ 2.000**

Fonte: Orphanet

% significativa da população: ~20-25 milhões de pessoas na Europa

→ Problema de saúde pública

>7000 doenças raras

80% - de origem genética

(**das hereditárias do metabolismo**)

PKU ~1:10.000 (Portugal) (Comissão Nac.Diagn Precoce)

Hipercolesterolemia familiar heteroz.~ 1/ 500 (Scriver)

DHM- incidência

Incidência DHM (*rastreio selectivo - clínico*)

1994

Holanda	1/650	nado-vivos
Alemanha (W)	1/1800	« «
Portugal	?	

Acidúrias orgânicas (1994)

Holanda	1/2200
Israel	1/5200
Inglaterra	1/7300
França	1/13000
Alemanha (W)	1/ 6700
Alemanha (L)	< 1/100000

Rastreio NN *alargado* → 3-metil-crotonil-glicinúria

DHM - Doenças orfãs

DHM - doenças orfãs:

Prevalência <1/2 000

→ risco de vida / invalidez crónica

D^a mitocondrial ~1/8 000

Fenilcetonúria ~1/10 000

Défice de MCAD ~1/15 000*

Acidúria glutárica I ~1:30 000

D^a de Fabry ~1/100 000 -1/40 000

Galactosémia ~1/100 00 -1/50 000*

D^a Gaucher tipo1 ~1/200 000

...

* rastreio

>500 doenças

Individualmente raras

Colectiva/ frequentes

nº crescente ...

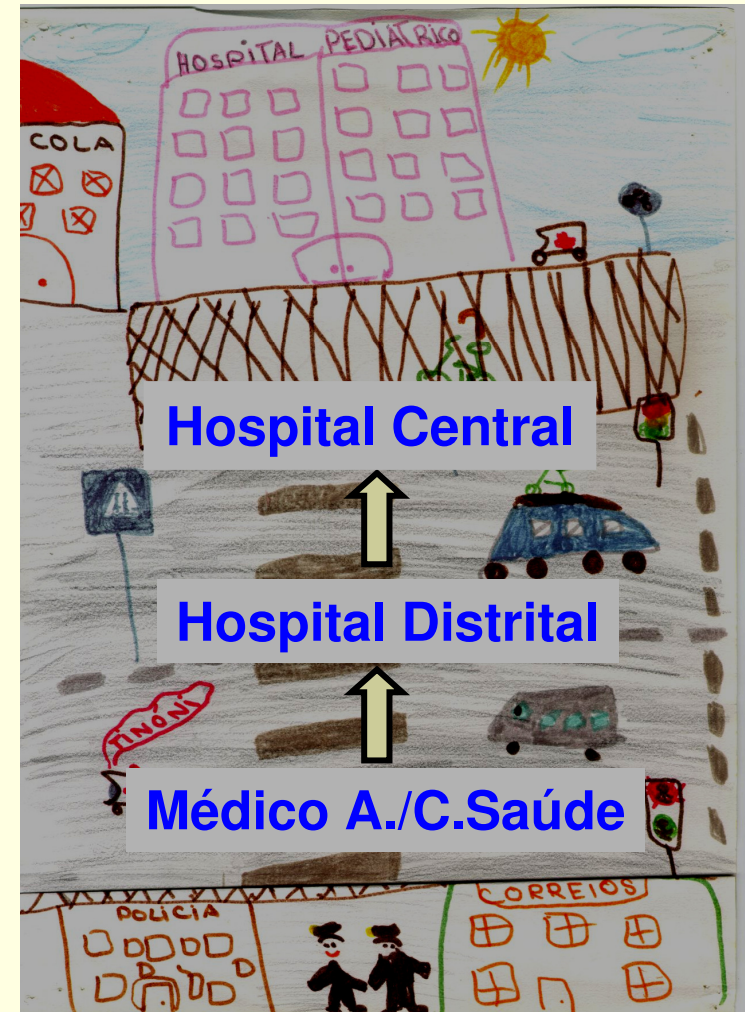
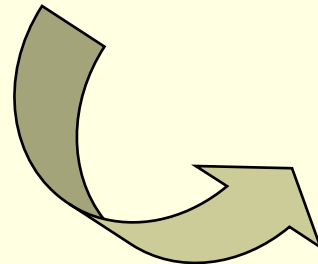
DHM – apresentação

Qualquer

- sintoma
- órgão /sistema
- idade (**++ pediátrica**)
- tipo de hereditariedade (... esporádica)

...Qualquer médico

- Suspeita do diagnóstico
- Orientação inicial (fase aguda)



DHM - Classificação clínica

(Saudubray)

I) D^{as} afectando apenas um órgão ou sistema

Sintomas uniformes; diagnóstico “simples”

Ex: Osteogénese imperfeita III, HiperCLT familiar



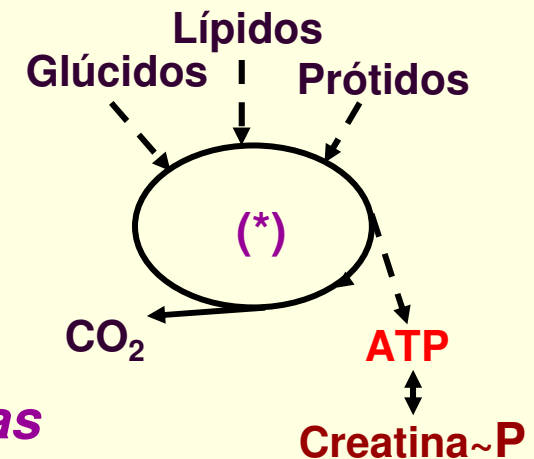
HiperCLT familiar
homozigótica

II) D^{as} afectando:

uma via metabólica comum a vários órgãos ou localizada a um órgão → alt. sistémicas

Classificação fisiopatológica

- Intoxicação
- Défice energético (*)
- Alt. metabolismo de moléculas *complexas*



DHM – classificação fisiopatológica

(Saudubray)

I- Intoxicação

Alt. metab. intermediário:

↑ tóxicos proximal ao bloqueio enzimático

intoxic. aguda e/ou progressiva

vómitos, **coma precoce**, insuf. hepática, ADPM

-- Intervalo livre --

Sintomas frequente/ dependentes de
situações intercorrentes (catabolismo)
e/ou alimentação

AA, UCD, galactosémia, frutosemia...

DHM – classificação fisiopatológica

(Saudubray)

II- Défice energético

D^a do metabolismo intermediário:

Déf. produção /utilização energia

(+ acumulação de tóxicos) :

fígado, miocárdio, músculo, cérebro

Sintomas podem estar relacionados com o jejum

Miopatia, Hipotonia generalizada severa

Miocardopatia, Colapso circulatório,

Morte súbita,

Malformações congénitas Atraso crescimento

Coma ... tardio

Hipoglicémia c/ s/ hepatomegália/ insuf. hepática

Hiperlactacidémia

Glicogenoses, acidoses lácticas cong., déf.oxidação AG ...

DHM – classificação fisiopatológica

(Saudubray)

III- Alt. metabolismo moléculas complexas

Alt. metabolismo de organelos, glicosilação de proteínas, tráfego intracelular...

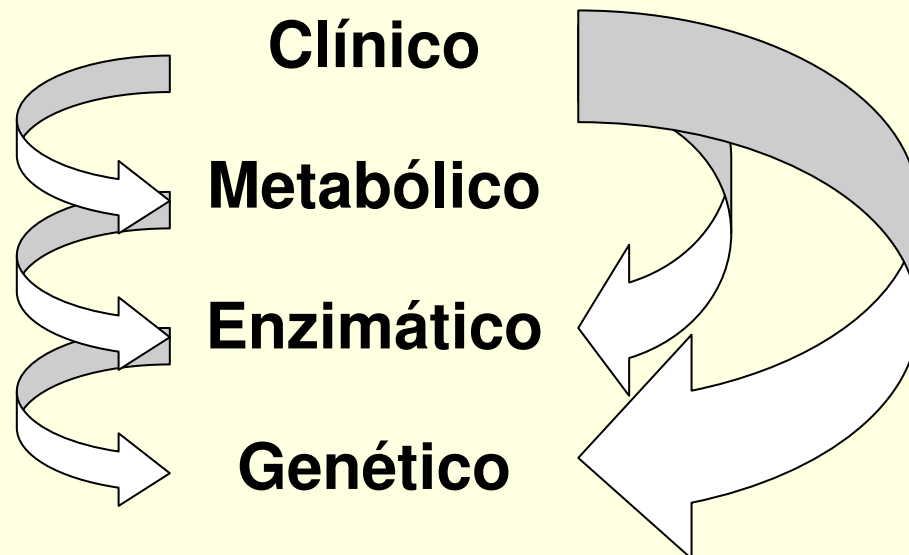
Sintomas permanentes, progressivos

Independentes de situações intercorrentes

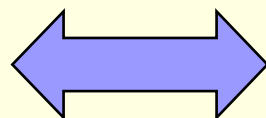
Não relacionados com a alimentação

Das lisossomas, peroxissomas, CDG, déf.síntese CLT...

DHM – níveis de diagnóstico

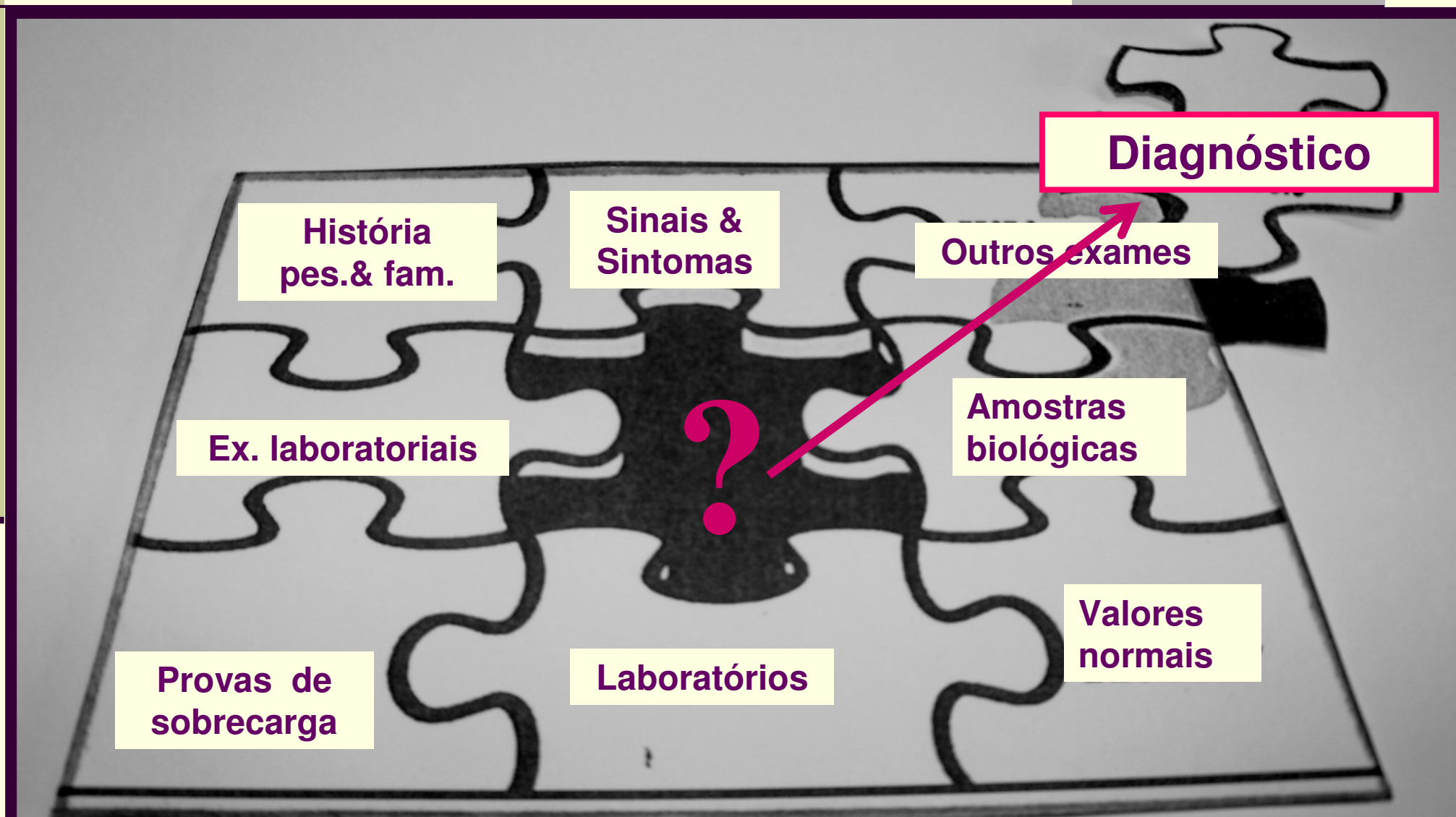


Clínica



Laboratório

DHM – “puzzle” diagnóstico



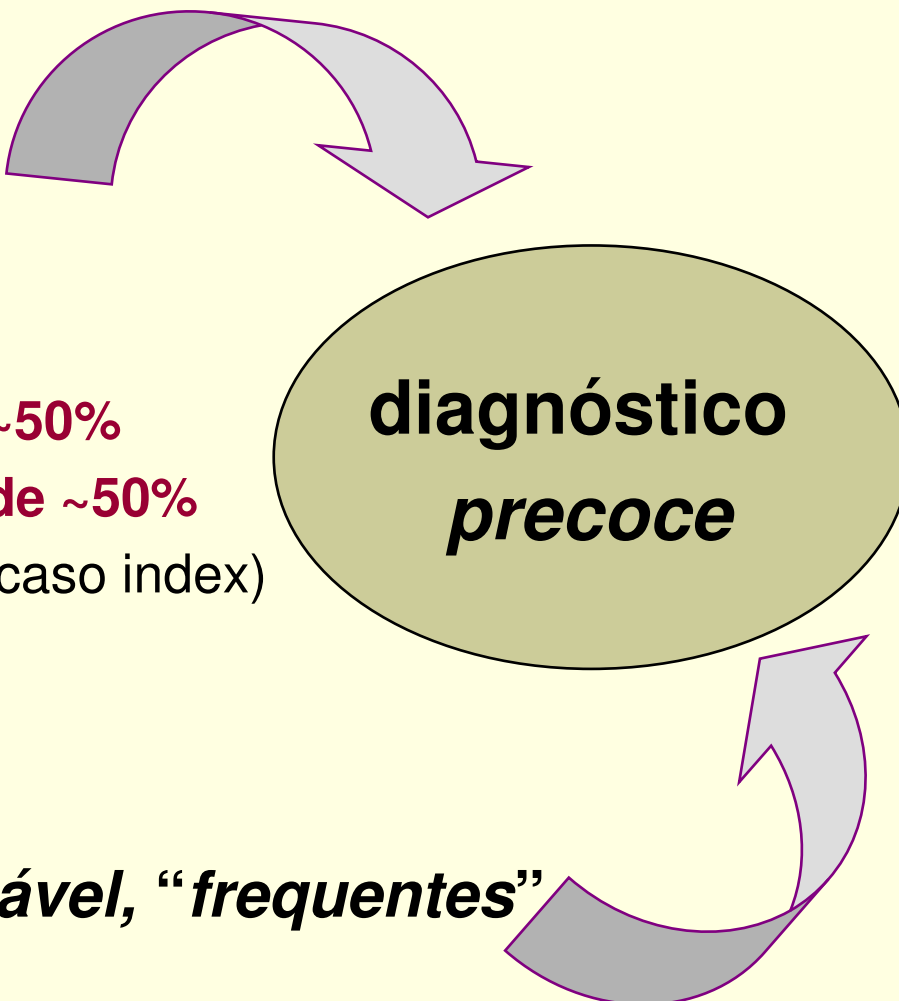
DHM – Circunstâncias do diagnóstico

Rastreio selectivo

- manifestações clínicas
- diagnóstico pré-natal (HF +)

Idade de início da clínica

- ❖ recém-nascido / lactente ~50%
- ❖ tardia: até idade adulta/ 3ª idade ~50%
- ❖ pré-natal (diag. pré-natal sem caso index)



**diagnóstico
*precoce***

Rastreio não selectivo

- RN assintomáticos
- d^{as} tratáveis, diagn. lab. *rentável*, “*frequentes*”

DHM – apresentação clínica I

a) Sintomas agudos antenatal /neonatal e 1^{os} M de vida

- Vômitos, recusa alimentar
- Letargia Coma, Hipotonia, Convulsões
- Hepatomegália, Ins.hepática, Colestase
- Miocardiopatia, Derrame pericárdico, Arritmia
- Dismorfismos
- ...

b) Apresentação mais tardia aguda e/ou recorrente

- Coma, episódios tipo AV
- Vômitos recorrentes com letargia
- Desidratação
- Ataxia recorrente
- Sintomas psiquiátricos agudos
- Síndrome Reye, morte súbita/ ALTE
- ...

- Acidose metabólica
- Cetose
- Hiperlactacidémia
- Hipoglicémia
- Hiperamoniémia

DHM – apresentação clínica II

c) Sintomas generalizados crônicos e progressivos:

gastrointestinais

(vômitos cr., anorexia, atraso de crescimento, diarreia cr., osteoporose ...)

musculares (hipotonia, fraqueza muscular, hipotrofia ...) **e/ou**

neurológicos (ADPM, neurodegeneração ...)

isolados/ acompanhados

d) Sintomas orgânicos permanentes sugestivos de DHM:

miocardiopatia, hepatomegália, luxação cristalino...

DHM – avaliação laboratorial

Substrato(s) acumulado(s)

Produto deficitário

Produto(s) an/ tóxicos

Doseamento enzimático

Défice funcional 1º de um órgão ou tecido

Alt. 2ª da função/ estrutura órgãos/ tecidos

Alt. genética subjacente (d. monogénicas)

DHM neonatal - síndromes clínico-laboratoriais

Clínica

Quadro neurológico

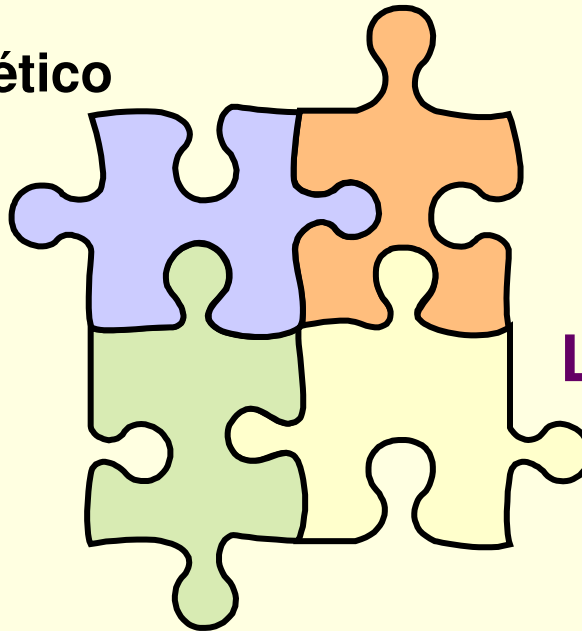
intoxicação

défice energético

Dismorfismos

Hepatomegália

(± esplenomegália)



Saudubray 2006

Laboratorial

Hipoglicémia

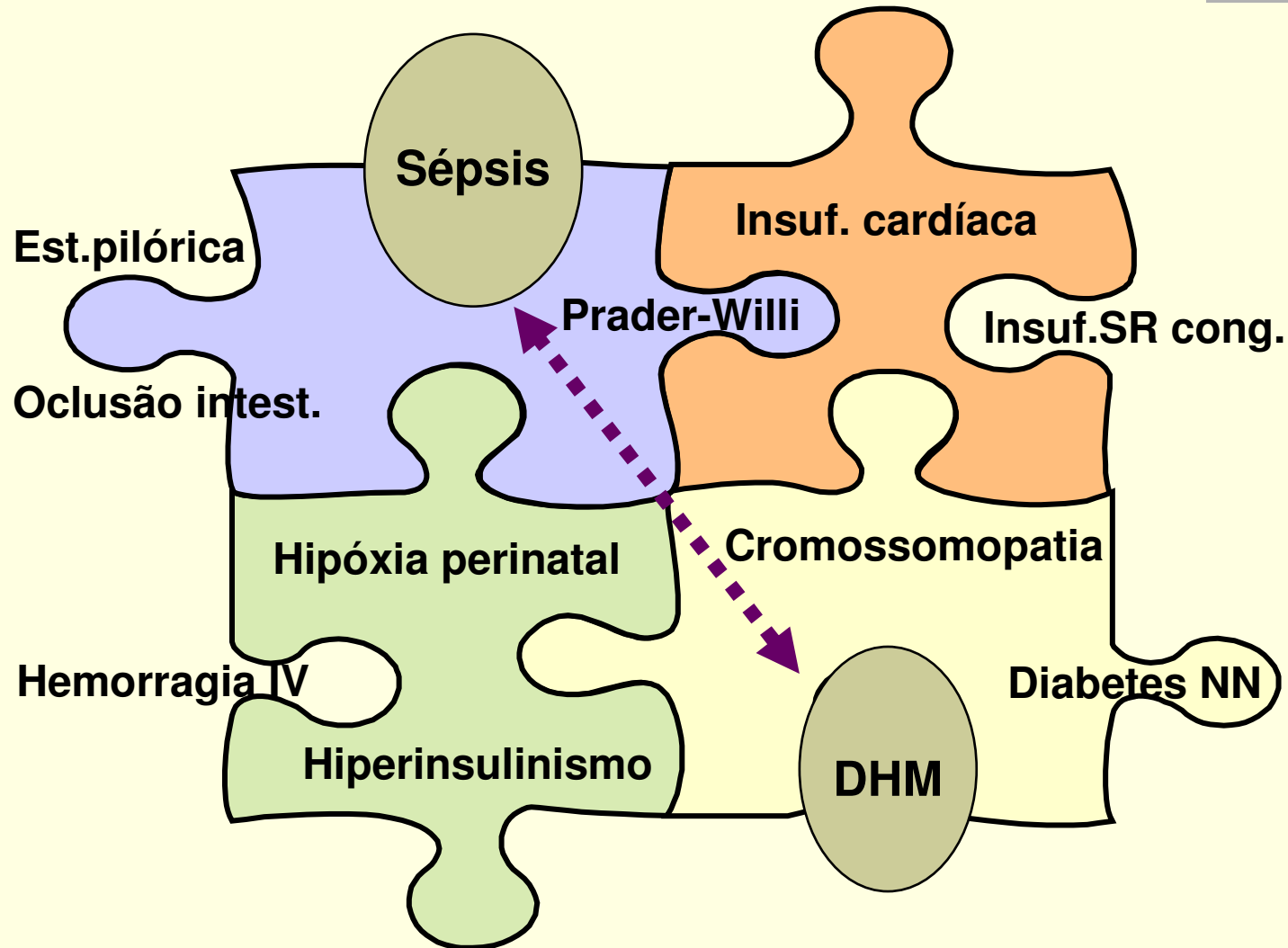
Hiperamoniémia

Hiperlactacidémia

Acidose metabólica

Cetose

DHM neonatal – diagnóstico diferencial



DHM & Coma

Hipoglicémia severa

Hiperamoniémia ± alcalose metab.

Acidose metabólica + cetose

Cetose sem acidose ± hipoglicémia

Hiperglicémia + cetoacidose

Hiperlactacidémia + cetoacidose

Sem alt. análises rotina

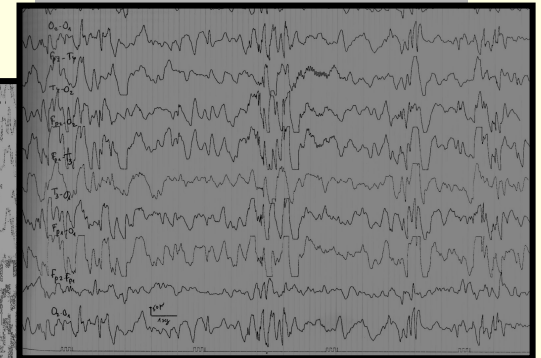
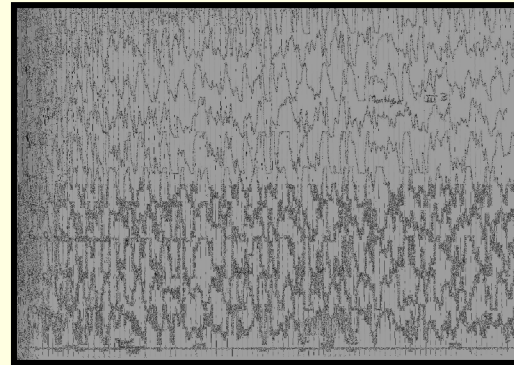
→ **Sinais focais não excluem uma causa metabólica**

DHM & Convulsões

- Início NN
- Assoc. a encefalopatia
- Mioclónicas
- Farmacoresistentes

- ↓ glicémia/calcémia/magnesiémia
- piridoxina/piridoxal-P dependentes
- ácido folínico sensíveis
- déficit GLUT1 (transportador glicose)
- déficit síntese serina
- déficit biotinidase
- déficit síntese creatina

hipsarritmia

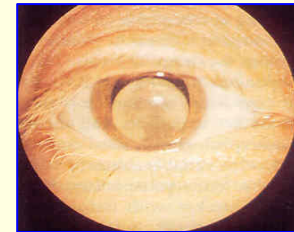


“burst-suppression”

- Hiperglicinémia NK
- D^a peroxissomas
- Déf. sulfito-oxidase
- Def. síntese CLT
- CDG

DHM & ADPM

- ✓ Frequentemente global (mas...)
- ✓ Irritabilidade, perturbações sono, comportamento
- ✓ Progressos/ Paragem/ Regressão
(pode levar anos a notar-se; excluir pseudo-regressão)
- ✓ Associação com outros sinais:
de disfunção neurológica (alt.tónus, p. craneanos...)
ou extra-neurológicos



AM de causa *metabólica*: 0 - 9% (~1%)

Shevell et al. 2003; Hunter, 2000; Battaglia et al. 1999;
Root et al., 1996; Mainemer & Shevell, 1995; Ohdo et al. 1992

DHM – quando suspeitar?

Erros frequentes → atraso / não diagnóstico de DHM

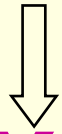
- ❖ Diagnóstico DHM considerado *em última análise*
- ❖ Considerar diagnóstico DHM *muito complicado*
- ❖ Hospitais com SU sem doseamento amónia /lactato
- ❖ Diagnóstico de *infecção grave/sépsis*,
s/ questionar outras causas

DHM – quando suspeitar?

- Associação inexplicada de sinais e sintomas
- Sint. agudos/ intermitentes de gravidade inusitada
- Doença multissistêmica de causa x
- Doença crônica progressiva (env. neurológico frequente)
- Características dos sintomas acompanhantes ex:
 - ADPM “plus”; Paragem/ regressão do DPM
 - Vômitos + alt. da consciência e/ou recorrência
- História pré-natal +
 - ACIU, Malformações, Sínd. HELLP
- História familiar +
 - Abortamentos espontâneos / Mortes inexplicadas
 - Irmãos ou outros familiares ~
- Consanguinidade ...

DHM – “puzzle” diagnóstico

Suspeita de **X** “DHM”



Estudo **X** “metabólico”

Que d^a/ grupo d^{as} ?



Que estudo?

D^a tipo intoxicação

D^a alt. metabolismo energético

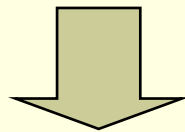
D^a metab. moléculas complexas

DHM – “puzzle” diagnóstico

- Quem investigar
- Como investigar
- Até onde investigar



Que exames ~~complementares~~ fazer ?



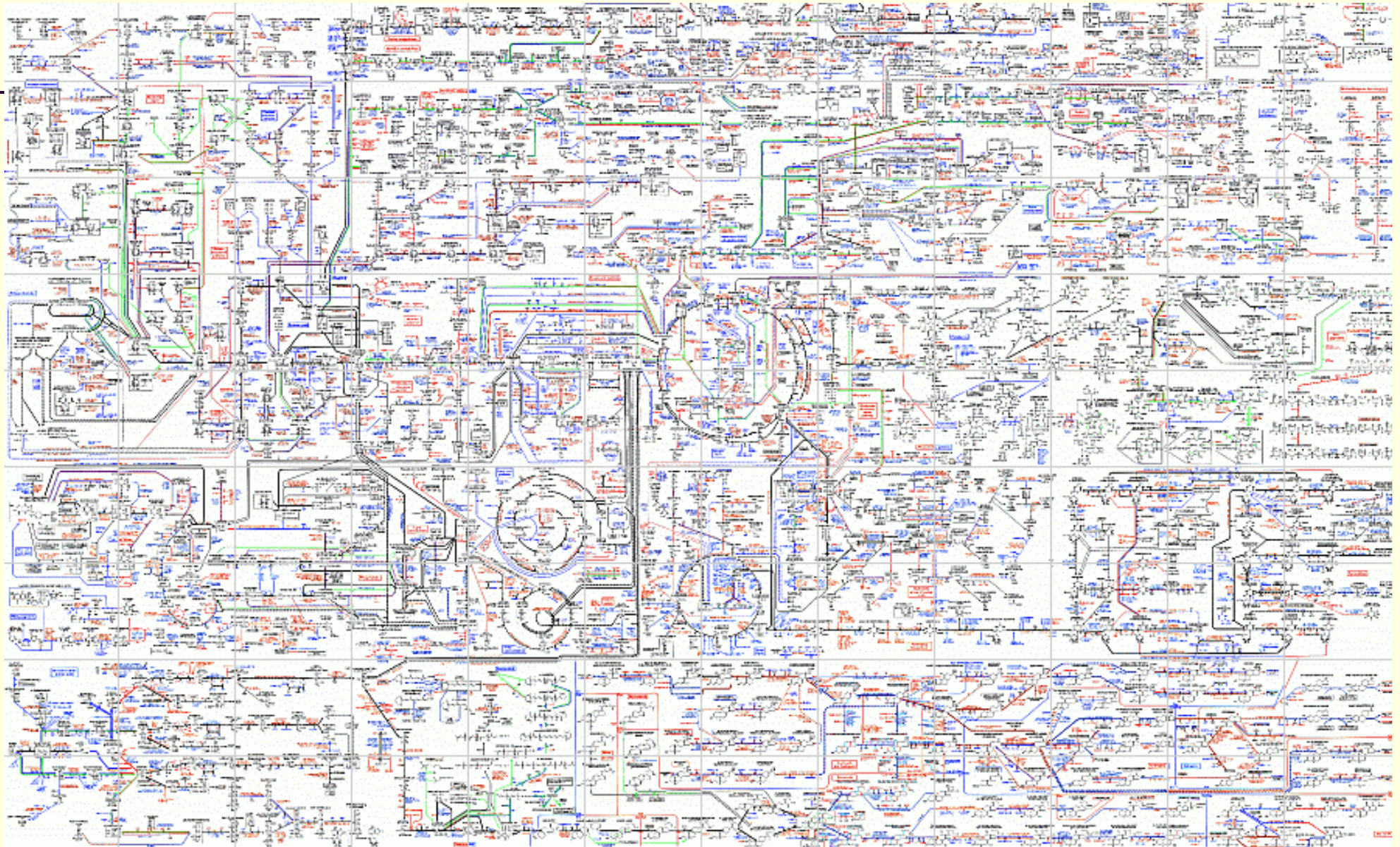
Que diagnósticos não podem ser esquecidos ?

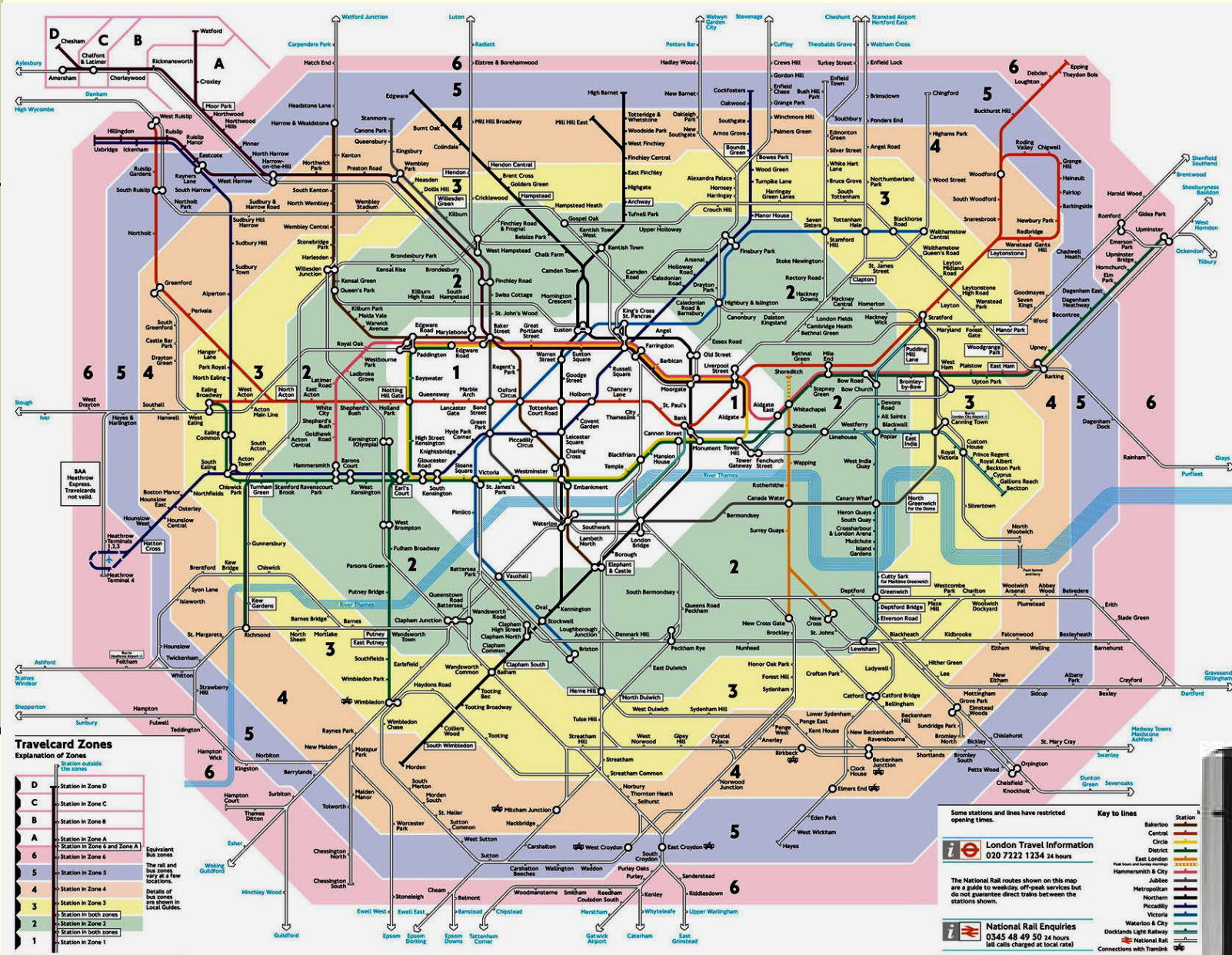
DHM - Diagnósticos a não esquecer

**D^{as} com tratamento específico
→ melhoria significativa
do prognóstico**

Diagn. → aconselhamento genético
- alt. signif. da inf. da % do risco recorrência
- possibilidade de diagn. pré-natal

DHM – vias metabólicas

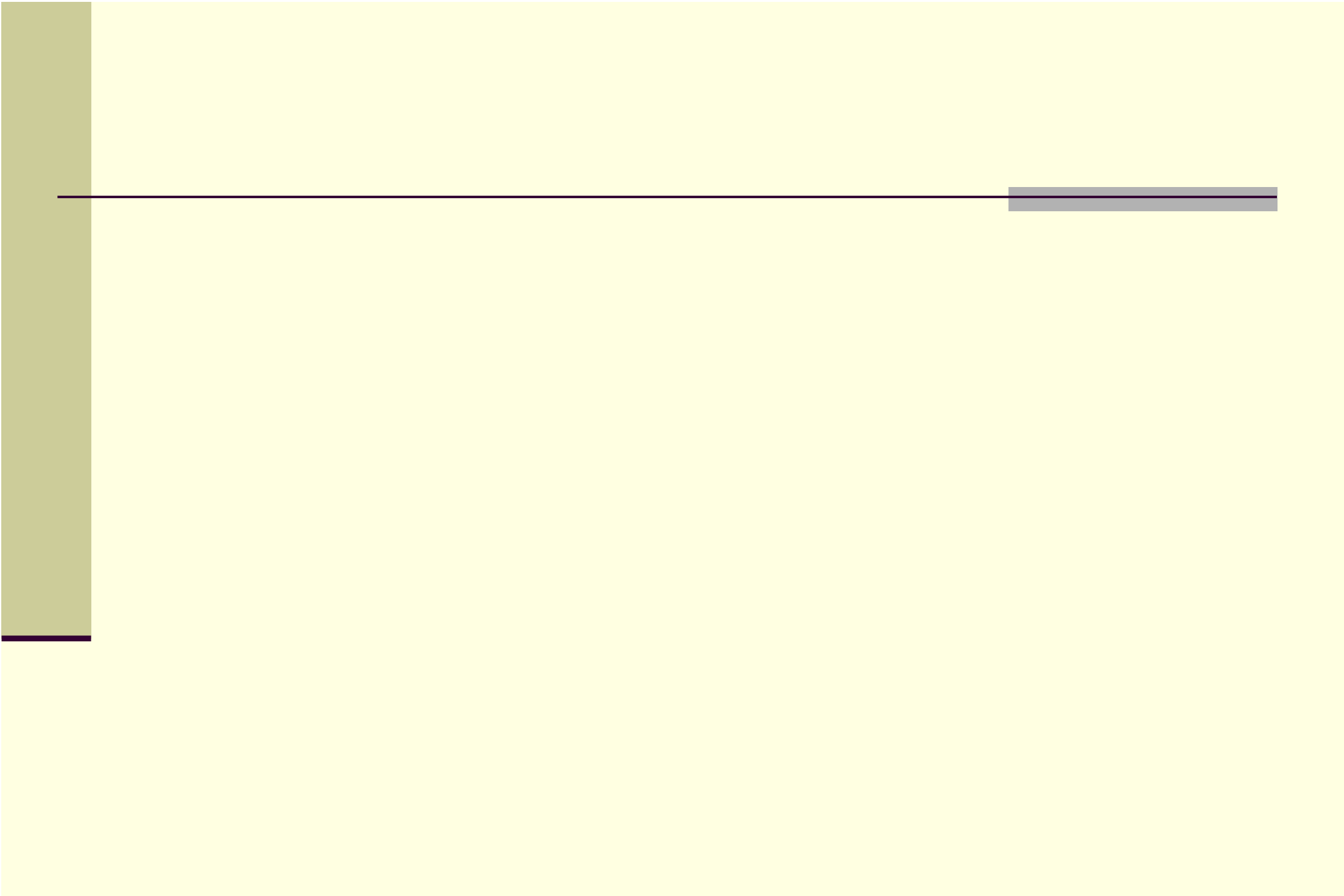




www.tulondres.com/plano.htm



www.testedrivevirtual.com/.../



DHM apresentação neonatal

classificação Saudubray 2006 (I a V)

Tipos clínicos	Acidose/cetose	Outros sinais	Diagn.mais frequentes
I Deterioração neurológica tipo intoxicação Mov. lentos Hipertonia	Acidose 0 DNPH +++ Cetonúria 0/ ±	NH ₃ N/> ± Lactato N Hemograma-N Glicose N Cálcio N	<u>Leucinose</u>
Ila) Deterioração neurológica tipo intoxicação Mov. rápidos Desidratação	Acidose ++ Cetonúria ++ DNPH 0/ ± Cetoacidose	NH ₃ > +/- ++ Lactato N/ > ± Leucopenia Trombocitopenia Glicose N/ > + Cálcio N/ < +	<u>Acidúrias orgânicas</u> (AMM, AP, AIV, MCD) <u>Defeitos da cetólise</u>
Ilb) Deterioração neurológica tipo défi ce energético + sint. cardíacos ou hepáticos	Acidose ++ / ± Cetonúria 0 DNPH 0 (*) Sem cetose/ hipocetose	NH ₃ > ±/ ++ Lactato > ±/ ++ Hemograma-N Cálcio N / < + Glicose < +/ ++ Hipoglicémia	<u>Def. β-oxidação AG e</u> <u>cetogénese</u> (GAII, CPTII, CAT, VLCAD, MCKAT, HMGCoA liase)

N- normal: NH₃<80mM; lactato<1,5mM; glicose 3,5-5,5mM

> aumentado; < diminuído; ± ligeiro; + moderado; ++ marcado; +++ massivo

DHM apresentação neonatal

classificação Saudubray 2006 (I a V)

Tipos clínicos	Acidose/cetose	Outros sinais	Diagn.mais frequentes
III Deterioração neurológica tipo défi ce energético Polipneia Hipotonia	Acidose +++/+ Cetonúria ++/ 0 Lactato +++/+ Acidose láctica	NH ₃ N/ > ± Anemia / N Glicose N/ < ± Cálcio N	Acidoses lácticas congénitas (PC, <u>PDH</u> , C.Krebs, CRM*) <u>Défi ce M. Carboxilases</u>
IVa) Deterioração neurológica tipo intoxicação + alt. hepatocelular moderada, hipotonia, convulsões, coma	Acidose 0 (alcalose) Cetonúria 0/+ DNPH 0	NH₃ > +/- +++ Lactato-N/ > + Hemograma-N Glicose N Cálcio N	<u>Déf. ciclo ureia (*)</u> , <u>Triplo H</u> <u>Def. β-oxidação AG «»</u> (GAI, CPTII, CAT, VLCAD, LCHAD) <u>Acid.orgânicas</u> (AP, AMM,AIV)
IVb) Deterioração neurológica + convulsões abalos mioclónicos hipotonia severa	Acidose 0 Cetonúria 0 DNPH 0	NH ₃ N Lactato N / > ± Hemograma-N Glicose N	HGNK, <u>Déf.síntese serina</u> Défi. cof. Molibdénio* (SO/XO) <u>B₆</u> , <u>PNPO</u> , <u>Ác. folínico</u> , <u>CRM</u> E.trifuncional, Peroxissomas Neurotransmissores CDG, Défi.síntese CLT

> aumentado; < diminuído; ± ligeiro; + moderado; ++ marcado; +++ massivo

DHM apresentação neonatal

classificação Saudubray 2006 (I a V)

Tipos clínicos	Acidose/cetose	Outros sinais	Diagn.mais frequentes
Va) Hipoglicémia recorrente + Hepatomegália	Acidose ++/0 Cetonúria +/-0	NH ₃ N/ >+ Lactato > +/++ Glicose < ++	Glicogenose I (Cet-) III (Cet++) Frutose di-fosfatase Déf.oxid AG
Vb) Hepatomegália Icterícia Insuf. hepática Necrose hepatocelular	Acidose +/- 0 Cetonúria +/- 0	NH ₃ N /> + Lactato > +/++ Glicose N / < ++	Galactosémia, Frutosémia, Tirosinémia I, CRM, Hemocromatose NN Def.Transaldolase (polióis)
Vc) Hepatomegália Ict.colestática ± Atr.crescim ^{to} Diarreia cr Osteoporose, Raquit.	Acidose 0 Cetose 0	NH ₃ N Lactato N Glicose N	LCHAD, Met. ác. biliares, Déf. α-1-AT, CDG, Peroxisoma, N-Pick-C, Ac.Mevalónica, Met.CLT XantomatoseCT, Citrina
Vd) Hepatoesplenomegália + outros sinais armazenamento ± Atr.crescim ^{to} Diarreia cr Anemia hemolítica	Acidose 0 Cetonúria 0 Cetose 0 DNPH 0	NH ₃ N Lactato N / > Glicose N S. hepáticos ±	Porfiria eritrop.cong. CDG GM₁ gangliosidose, d^aCel.I Sialidose II, Galactosialidose, N-Pick IA, MPS VII, Ac.Mevalónica, Def.Transaldolase (polióis)

> aumentado; < diminuído; ± ligeiro; + moderado; ++ marcado; +++ massivo