



ARTIGO ORIGINAL

Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil

Organic aciduria: diagnosis in high-risk Brazilian patients

Moacir Wajner^{1,2}, Alethéa G. Barschak¹, Ana Paula Luft¹, Ricardo Pires^{1,2}, Eugênio Grillo³, Alfredo Lohr⁴, Carolina Funayama⁵, Maria Teresa Sanseverino¹, Roberto Giugliani¹, Carmen R. Vargas¹

Resumo

Objetivo: o objetivo deste trabalho foi o de verificar a prevalência das acidúrias orgânicas em pacientes brasileiros de alto risco.

Métodos: técnicas laboratoriais para a detecção e quantificação de ácidos orgânicos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa foram implantadas em Porto Alegre, Brasil. Foram analisados 1.480 pacientes suspeitos, investigados entre janeiro de 1994 e junho de 2000.

Resultados: foram diagnosticados 73 (4,9%) casos de acidemias (acidúrias) orgânicas entre os indivíduos testados. Na maioria desses pacientes a terapia resultou em rápida melhora na sua sintomatologia, distintamente de nossos casos previamente diagnosticados em outros laboratórios na Europa e nos Estados Unidos, quando muitos pacientes faleciam antes que quaisquer medidas pudessem ser tomadas.

Conclusões: estes resultados mostram a importância de diagnosticar as acidúrias orgânicas *in loco* mesmo em países em desenvolvimento, apesar dos custos extras envolvidos.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (5): 401-6: acidúrias orgânicas, ácidos orgânicos, erros inatos do metabolismo.

Introdução

As acidúrias/acidemias orgânicas são doenças hereditárias autossômicas recessivas causadas pela deficiência severa da atividade de uma enzima, resultando no acúmulo tecidual de um ou mais ácidos carboxílicos^{1,2}.

A prevalência das acidúrias orgânicas na Holanda, um país modelo para o estudo dos erros inatos do metabolismo, é a que mais se aproxima da realidade, sendo de 1 para cada 2.200 habitantes, enquanto na Arábia Saudita, onde a taxa de consanguinidade é elevada, é de pelo menos 1 para cada 740 nascimentos^{3,4}.

Abstract

Objective: to determine the prevalence of organic acidurias in high-risk Brazilian patients.

Methods: laboratory techniques for the detection and quantification of organic acids by gas chromatography/mass spectrometry were implemented in Porto Alegre, Brazil. We investigated 1,480 patients suspected of organic aciduria between January 1994 and June 2000.

Results: seventy three (4.9%) cases of organic acidemias (acidurias) were diagnosed among the tested individuals. In most of these patients, prompt therapy resulted in rapid symptom improvement; these results are completely different from our previous cases diagnosed in other laboratories in Europe and the United States, where several patients died before any measures could be taken.

Conclusions: these results demonstrate the importance of diagnosing organic acidurias *in loco* even in developing countries, in spite of the extra costs involved.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (5): 401-6: organic acidurias, organic acids, inborn errors of metabolism.

As acidemias orgânicas são consideradas as mais frequentes doenças metabólicas em crianças severamente doentes e dos mais frequentes grupos de enfermidades hereditárias do metabolismo, sendo a deficiência da acil-CoA desidrogenase dos ácidos graxos de cadeia média (MCAD), a acidemia propiônica e a acidemia metilmalônica as mais frequentes na população (Tabela 1)⁴⁻⁶.

Os achados clínico-laboratoriais mais comuns que devem chamar a atenção do médico para o diagnóstico destes distúrbios estão relacionados na Tabela 2. Enfatize-se que a maioria dos afetados apresenta disfunção neurológica³.

A forma de apresentação na maioria dessas doenças ocorre de forma súbita no período neonatal. Os pacientes apresentam sintomas graves que muitas vezes os levam ao desenlace fatal e são frequentemente confundidos com

1. Serviço de Genética Médica, Hosp. de Clínicas de Porto Alegre, RS.
2. Depto. de Bioquímica, UFRGS, Porto Alegre, RS.
3. Serv. de Neurologia, Hosp. Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC.
4. Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
5. Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP.

Tabela 1 - Acidemias orgânicas mais freqüentes na população geral

Distúrbio (Freqüência)	Defeito bioquímico	Sintomatologia	Metabólitos urinários
Deficiência de Biotinidase (1:61.000) (12)	Biotinidase	Hipotonia, convulsões, ataxia, dermatite, alopecia, alterações visuais, surdez	Ácidos láctico, 3-hidroxi-propionico, 3-hidroxi-valérico, metilcitríco, 3-metilcrotonilglicina
Acidemia propiônica (1:50.000) (13)	Propionil-CoA carboxilase	Letargia, coma, vômitos, convulsões, cetoacidose, atraso no desenvolvimento, hipotonia, ataxia	Ácidos propiônico, 3-hidroxi-propionico e metilcitríco, propionilglicina
Acidemia metilmalônica (1:48.000) (14)	L-metilmalonil-CoA mutase	Letargia, coma, hipotonia, vômitos, convulsões, recusa alimentar, cetoacidose, ataxia	Ácidos metilmalônico, propiônico, 3-hidroxi-propionico e metilcitríco, propionilglicina
Acidemia glutárica (1:40.000) (15)	Glutaril-CoA desidrogenase	Macrocefalia, atrofia fronto-temporal, crises encefalopáticas agudas, destruição dos gânglios da base, distonia, discinesia	Ácidos glutárico, 3-hidroxi-glutarico e glutacônico, glutaril-carnitina
Deficiência da acil-CoA desidrogenase de ácidos graxos de cadeia média (MCAD) (1:10.000) (16)	Desidrogenase das acil-CoA de cadeia média de carbono	Manifestações neurológicas e hepáticas com hiperamonemia após jejum, hipotonia, miopatia, coma, hipoglicemia, convulsões	Ácidos octanóico, cis-4-decenóico e dicarboxílicos de cadeia média (adípico, subérico e sebáico) hexanoilglicina

(12 – 16) correspondem a referências bibliográficas

septicemia, visto que ambas as situações se caracterizam por acidose e encefalopatia aguda.

O desenvolvimento da cromatografia gasosa aplicada para a detecção de ácidos orgânicos em líquidos biológicos possibilitou o diagnóstico e a detecção de um número crescente desses distúrbios, sendo que hoje mais de 60 acidúrias orgânicas são conhecidas^{2,7}.

O tratamento das acidúrias orgânicas deve ser fundamentado nos seguintes princípios: 1) na prevenção do acúmulo de substâncias tóxicas (ácidos orgânicos), que é feita através da restrição de proteínas ou de outros substratos na dieta, bem como através da inibição do catabolismo, prevenindo jejum prolongado e tratando sem demora as infecções; 2) na eliminação dos metabólitos tóxicos por exsanguíneo transfusão, hemodiálise ou diálise peritoneal, bem como pela administração de L-carnitina; e 3) por medidas de suporte geral, tais como correção do pH sérico, ventilação mecânica assistida e hidratação adequada.

A disponibilidade de uma terapia adequada parece justificar a detecção dessas doenças em pacientes sem diagnóstico definido. Por essa razão, foi criado, em 1994, um laboratório para o diagnóstico dessas enfermidades no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Neste trabalho, descreveremos o resultado da investigação de acidúrias em pacientes suspeitos de distúrbios do metabolismo nos últimos 6 anos e meio. Nosso objetivo foi

o de estabelecer a prevalência desses distúrbios em uma população brasileira de alto risco, assim como promover o melhor conhecimento dessas entidades para a comunidade médica como um importante e freqüente grupo de doenças genéticas.

Material e Métodos

A análise de ácidos orgânicos foi feita na urina e algumas vezes em sangue, coletados de 1.480 crianças cuidadosamente selecionadas por critérios clínico-laboratoriais, de janeiro de 1994 a junho de 2000. Os indivíduos testados deveriam apresentar pelo menos dois dos seguintes parâmetros sem causa definida: disfunção neurológica em suas diferentes formas (convulsões, coma, hipotonia, ataxia, atraso no desenvolvimento psicomotor/retardo mental), crises de apnéia ou hiperpnéia, hepatopatia, acidose metabólica, hipoglicemia, acidemia láctica, cetonúria, hiperamonemia e atrofia ou outra alteração cerebral ou cerebelar nos exames de neuroimagem.

Nossa amostra consistiu fundamentalmente de pacientes hospitalizados de dez diferentes estados brasileiros. As principais características clínico-laboratoriais foram sintomas neurológicos, principalmente convulsões, coma e retardo neuropsicomotor (57,2%), vômitos (24,5%), acidose metabólica (20,2%), hipoglicemia (12,2%), hepatopatia (6,7%) e disfunção respiratória (6,4%).

Tabela 2 - Principais achados clínico-laboratoriais de acidúrias orgânicas**Manifestações clínicas**

letargia
coma intermitente
hipotonia
 hipertonia
convulsões
 mioclonias
ataxia
 paralisia cerebral
taquipnéia/apnéia
 vômitos incoercíveis
 atraso do desenvolvimento físico
atraso do desenvolvimento neuropsicomotor/retardo mental
 hepatopatia/síndrome de Reye
miopatia/cardiomiopatia
 malformações congênitas
 infecções de repetição
 história prévia de morte neonatal na família

Manifestações laboratoriais

cheiro peculiar na urina ou no paciente
 cetose
cetonúria
 pancitopenia, trombocitopenia
acidose metabólica
 baixos níveis de bicarbonato
aumento do anion gap
 hiperamonemia
hipoglicemia / hiperglicemia
acidemia láctica
 hipertrigliceridemia
 aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres
 hiperglicinemia/hiperglicinúria

As manifestações clínico-laboratoriais mais comumente encontradas estão em itálico

Todas as amostras de pacientes suspeitos de apresentarem erros inatos do metabolismo foram submetidas a testes de triagem que consistiam de testes qualitativos em urina (teste de Benedict, cloreto férrico, dinitrofenilhidrazina, nitrosonaftol, cianeto-nitroprussiato, p-nitroanilina, Ehrlich e azul de toluidina), assim como cromatografia de aminoácidos em papel de sangue e urina. A análise cromatográfica em urina para a detecção semi-quantitativa de glicosaminoglicanos, oligossacarídeos, sialooligosacarídeos ou carboidratos⁸, bem como ensaios quantitativos em urina e sangue para aminoácidos por cromatografia líquida de alta performance - HPLC^{9,10} - e para ácidos orgânicos por cromatografia gasosa ou cromatografia gasosa associada a espectrometria de massa¹⁰ foram feitos quando pelo menos um teste de triagem mostrou resultado positivo ou duvidoso, ou quando havia uma forte suspeita clínica, apesar de os testes de triagem serem negativos. De 1994 a 1996, submetemos amostras de urina e algumas vezes sangue apenas à cromatografia gasosa (CG) e, de agosto de 1996 em diante, à CG acoplada à espectrometria de massa

(EM) para o diagnóstico específico das acidemias orgânicas¹¹. Em 1999 passamos a participar do Programa Internacional para o Controle de Qualidade em Ácidos Orgânicos¹².

Os ácidos orgânicos na urina foram extraídos com acetato de etila, derivatizados com bis-trimetil-trifluoroacetamida + trimetilclorosilano e identificados como compostos trimetilsilil¹⁰ em um cromatógrafo gasoso (CG) da marca Varian equipado com detector de ionização de chama e coluna capilar DB-5 ou em um espectrômetro de massa (CG/MS) Varian Saturn 2000 equipado com coluna DB-5MS.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes que participaram deste trabalho ou seus responsáveis legais assinaram um consentimento para a coleta das amostras biológicas necessárias às análises laboratoriais.

Resultados

Foram identificados 73 (4,9%) pacientes afetados por acidemias orgânicas entre os 1.480 investigados. A Tabela 3 ilustra as acidemias orgânicas detectadas. Todos os casos foram confirmados por outros laboratórios na Europa e nos Estados Unidos através da análise de ácidos orgânicos na urina por CG/EM em todas as amostras, determinação enzimática na maioria dos casos e estudo mutacional em alguns. Dos 23 casos de acidemia láctica primária diagnosticados (aumento de ácido láctico detectado em 3 ocasiões consecutivas), somente 5 (21,7%) tiveram o defeito bioquímico definido, enquanto em 18 delas o defeito bioquímico não foi caracterizado. Treze (72,2%) destas crianças sem diagnóstico molecular definido faleceram repentinamente após crises severas com coma, convulsões e insuficiência respiratória. Similarmente, 17 (34%) pacientes com outras acidemias orgânicas faleceram após uma crise aguda de acidose metabólica associada com convulsões, distúrbios respiratórios e coma, na maioria das vezes desencadeada por infecções. Dos pacientes que sobreviveram (43), nossos registros, obtidos de 32 deles, mostraram que todos estão em tratamento baseado fundamentalmente em restrição proteica (1,5-2,0 g de proteína/kg/dia), leite especial, bicarbonato de sódio para corrigir a acidose, L-carnitina e vitaminas específicas. Praticamente todos os pacientes obtiveram melhora clínica substancial com ausência de crises e/ou espaçamento significativo entre as mesmas, sendo que uma parcela significativa (9 pacientes, 28,1%) apresenta desenvolvimento físico e mental normal. Verificamos também que a idade média do início dos sintomas foi de 6 meses e a idade média do diagnóstico foi de 19 meses.

A Tabela 4 compara a frequência relativa das acidúrias orgânicas detectadas em nosso laboratório com aquela de outros laboratórios em vários países. Podemos observar que a acidemia glutárica do tipo I ($\chi^2=20,69$; $p<0,001$) e a acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica ($\chi^2=31,6$; $p<0,001$) apresentaram, em nosso meio, uma prevalência significati-

Tabela 3 - Acidemias orgânicas detectadas

Diagnóstico (73)	Ácidos Orgânicos na Urina	Sinais Clínicos
Acidemia Láctica (enzima?) (18)	Ácido láctico, ácido pirúvico, ácido 4-OH-fenil-lático, ácido 2-OH-butírico, ácido 3-OH-butírico, ácido 2-OH-isobutírico	Hipotonia, convulsões, desequilíbrio, vômitos, hipoglicemia
Acidemia Láctica (deficiência da piruvato desidrogenase) (1)	Lactato, piruvato	Dificuldade de alimentação, hipotonia, coma, retardo mental
Acidemia Láctica (deficiência da glicose 6-fosfatase) (3)	Ácido láctico, ácido 2-OH-butírico, ácido 4-OH-fenil-lático	Vômitos, hepatomegalia
Acidemia Láctica (deficiência da piruvato-carboxilase) (1)	Ácido pirúvico, ácido láctico, ácido 4-OH-fenil-lático	Convulsões
Acidemia Metilmalônica (11)	Ácido metilmalônico, ácido metilcátrico, ácido 3-OH-propionico, propionilglicina	Convulsões freqüentes, coma, vômitos, hipotonia
Acidemia Glutárica, tipo I (9)	Ácido glutárico, ácido 3-OH-glutárico, ácido glutacônico	Retardo neuropsicomotor, macrocefalia
Acidemia Propiônica (7)	Ácido 3-OH-propionico, propionilglicina, ácido metilcátrico, ácido láctico	Convulsões, coma, hipotonia, vômitos
Acidemia 3-OH-3-Metil Glutárica (5)	Ácido 3-OH-3-Metilglutárico, ácido 3-metilglutacô- nico, ácido 3-metilglutárico, ácido 3-OH-isovalérico	Hipoglicemia, letargia, convulsões
Acidemia Isovalérica (4)	Isovalerilglicina, ácido 3-OH-isovalérico, ácido 4-OH-isovalérico	Vômito, letargia, convulsões
Acidemia Glutárica, tipo II (5)	Ácido glutárico, ácido etilmalônico, ácido adípico, etc.	Retardo neuropsicomotor, morte súbita
Acidemia Glicérica (1)	Ácido D-glicérico	Hipotonia, taquipnéia, taquicardia, dificuldade de alimentação, hiperglicinú- ria, severo retardo neuropsicomotor
Deficiência de Biotinidase (1)	Ácido láctico, ácido 3-OH-propionico, ácido metilcátrico, ácido 3-OH-valérico	Hipotonia, ataxia, convulsões, apnéia, hiperventilação, retardo neuropsicomotor
Deficiência de Cetotiolase (1)	Ácido 2-metil-3-OH-butírico, ácido 2-metilacetoacético	Coma, convulsões
Deficiência de Holocarboxilase (1)	Ácido láctico, ácido 3-OH-propionico, 3-metilcrotonilglicina, ácido metilcátrico	Coma, convulsões, hipotonia
Deficiência no Transporte de Carnitina (1)	Padrão normal, ácidos dicarboxílicos?	Cardiomiopatia, hipoglicemia, hiperamoniemia, hipotonia
Deficiência de Lipoamida desidrogenase (1)	Ácido láctico, ácido 2-cetoglutárico e cetoácidos de cadeia ramificada	Dificuldade de alimentação, hipotonia, retardo neuropsicomotor
Acidemia 3-Metilglutacônica (1)	Ácido 3-Metilglutacônico, ácido 3-Metilglutárico	Vômitos, hipotonia, letargia, coma
Acidemia D-2-OH-Glutárica (1)	Ácido D-OH-glutárico	Epilepsia, hipotonia, retardo psicomotor, cardiomiopatia, vômitos, apnéia
Deficiência da hidróxi acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (1)	Ácidos 3-OH-dicarboxílicos (6-14 carbonos)	Cardiomiopatia hipertrófica, doença hepática fulminante

Número de pacientes entre parênteses.

Tabela 4 - Acidúrias orgânicas diagnosticadas em pacientes de alto risco

Distúrbios	Riyadh (3 anos)	Paris (20 anos)	San Diego (2 anos)	Freiburg (18 anos)	Porto Alegre (6 anos)
Número de pacientes	307	196	115	242	73
Acidúrias lácticas	125 (41%)	66 (34%)	41 (36%)	53 (22%)	23 (31,1%)
Acidúria metilmalônica	31 (10%)	31 (16%)	20 (17%)	34 (14%)	11 (16,0%)
Acidúria propiônica	30 (10%)	21 (10%)	21 (18%)	33 (13%)	7 (10,0%)
Glutárica tipo I	10 (3%)	11 (6%)	ND	7 (3%)	9 (13,0%)*
Acidúria isovalérica	5 (2%)	14 (6%)	ND	16 (6%)	4 (6,0%)
Deficiência de biotinidase	8 (2%)	ND	ND	18 (7%)	1 (1,5%)
Deficiência de carboxilases múltiplas	18 (6%)	11 (6%)	15 (13%)	2 (1%)	1 (1,5%)*
Defeitos de oxidação de ácidos graxos	18 (6%)	27 (14%)	ND	34 (14%)	6 (9,0%)
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica	ND	ND	ND	9 (4%)	5 (6,8%)*
Outros	74 (24%)	25 (17%)	-	51 (21%)	6 (8,1%)

Os dados foram retirados de vários estudos: Riyadh⁶; Paris¹⁷; San Diego¹⁸; Freiburg¹⁹

A comparação entre as freqüências das acidemias orgânicas detectadas nos vários estudos foi analisada pelo teste qui quadrado corrigido. As diferenças significativas estão mostradas na tabela. * p<0,001

vamente maior do que em estudos similares realizados em outros países, o oposto ocorrendo para a deficiência de carboxilases múltiplas ($\chi^2= 27,00$; $p<0,001$). A Tabela 5 mostra a freqüência dos diagnósticos de aminoacidopatias, acidemias orgânicas e outros erros inatos do metabolismo identificados em nosso laboratório durante as duas últimas décadas. Esta tabela é dividida em 3 períodos (1982-1993, quando os diagnósticos de acidemia orgânica eram feitos em laboratórios da Europa e dos Estados Unidos; 1994-1996, quando os diagnósticos eram feitos em nosso laboratório por CG; 1996-2000, quando os diagnósticos eram feitos em nosso laboratório por CG/EM). Pode-se verificar que a freqüência das acidemias orgânicas diagnosticada foi significativamente maior nos últimos anos ($\chi^2= 21,38$; $p<0,001$), correspondendo ao período no qual foram implantadas as técnicas para a determinação de ácidos orgânicos por cromatografia gasosa ou cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa em nosso meio.

Discussão

A análise de ácidos orgânicos é considerada de alto custo, quando comparada com outros métodos de detecção de erros inatos do metabolismo, especialmente para países em desenvolvimento. Entretanto, considerando recentes relatos que mostram uma freqüência relativamente alta das acidemias orgânicas entre os erros inatos do metabolismo conhecidos⁴, e desde que muitas destas enfermidades podem ser tratadas com sucesso, decidimos implantar as técnicas para o diagnóstico destas doenças no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que é um centro de referência regional e nacional para o estudo dos erros inatos do metabolismo. Este é o primeiro relato mostrando a prevalência das acidúrias orgânicas no Brasil.

Praticamente 1 para cada 20 pacientes suspeitos encaminhados e testados (4,9%) era portador de uma ou outra forma de acidemia orgânica. Isso indica que houve uma boa

Tabela 5 - Freqüência dos erros inatos do metabolismo diagnosticados

Doenças	Período					
	Jan 1982 - Dez 1993		Jan 1994 - Jul 1996		Ago 1996 - Jun 2000	
	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%
Amino acidopatias	191	33,4	82	32,8	151	23,0
Acidemias orgânicas	13	2,3	19	7,6*	54	8,2*
Outros erros inatos	367	64,2	149	59,6	452	68,7
Total	571	100	250	100	658	100

A comparação entre as freqüências dos diferentes grupos de erros inatos do metabolismo nos vários períodos foi analisada pelo teste de qui quadrado corrigido. As diferenças significativas estão mostradas na tabela relativamente ao período 1982-1993; *p<0,001.

seleção clínica dos pacientes, o que, provavelmente, se deve à utilização de um questionário que foi preenchido pelos médicos requisitantes para cada paciente suspeito, incluindo vários itens como os achados clínicos e laboratoriais, dieta, medicação e idade. É mister que se saliente a importância destes dados para a correta avaliação do perfil cromatográfico dos ácidos orgânicos, visto que ocorre variação na excreção dos mesmos conforme a idade, alimentação e medicação. O diagnóstico precoce permitiu a instituição de um tratamento dietético/vitamínico com a utilização de leites especiais, disponíveis comercialmente, com rápida melhora na sintomatologia em 21 pacientes e melhora mais tardia em 11 deles, um fato que indica a importância de um diagnóstico imediato.

Antes de 1994, o diagnóstico de acidemias orgânicas em nossos pacientes era realizado no exterior, algumas vezes após a morte dos mesmos. Treze (2,3%) casos de acidemias orgânicas foram diagnosticados durante este período (11 anos) de um total de 571 doenças metabólicas hereditárias detectadas, comparando-se com 73 casos (8,3%) de acidemias orgânicas diagnosticados nos últimos 6 anos entre 908 outros erros inatos do metabolismo. Tais resultados bem atestam a possibilidade do diagnóstico destas enfermidades quando da disponibilidade das técnicas laboratoriais para tanto.

Mesmo assim, a frequência relativa das acidemias orgânicas (8,2%) e das aminoacidopatias (23%) detectadas em nosso laboratório, comparada com a de outros estudos similares^{3,4}, está ainda longe da realidade, pois esses dois grupos de distúrbios, nas outras populações estudadas, têm prevalências similares. Isso parece indicar que a maioria dos casos de acidemias são perdidos, provavelmente, devido à falta de suspeita pelos médicos, associada à alta mortalidade das acidemias orgânicas comparativamente à das aminoacidopatias. Isso vem ao encontro dos achados do presente trabalho de que a idade média do diagnóstico (19 meses), comparada à idade de apresentação dos sintomas (6 meses), claramente demonstra que os pacientes foram diagnosticados tardiamente, o que poderia ser atribuído à falta de conhecimento dessas enfermidades genéticas pelos médicos e/ou à falta de laboratórios especializados no diagnóstico das mesmas.

Outro achado importante foi a alta prevalência da acidemia glutárica tipo I e da acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica detectadas em nosso meio, similar àquela das acidemias metilmalônica e propiônica, consideradas as mais prevalentes acidúrias orgânicas^{3,13,14}. É possível que, em nosso meio, ocorra uma frequência maior dos genes causadores dessas doenças.

Em conclusão, nossos resultados indicam a importância de diagnosticar acidemias orgânicas *in loco* mesmo em países em desenvolvimento e, particularmente, em pacientes severamente enfermos. A disponibilidade de terapia para muitas dessas desordens e o controle dos indivíduos afetados por análise quantitativa seriada dos ácidos na urina e no sangue dos mesmos é, também, muito importante e

parece justificar ainda mais o estabelecimento de tais técnicas, apesar dos custos extras envolvidos.

Agradecimentos

Agradecemos o suporte financeiro do CNPq, FINEP, FAPERGS, PROPESP/UFRGS, PRONEX e FIPE/HCPA.

Referências bibliográficas

1. Chalmers RA, Lawson AM. Organic acids in man. Analytical chemistry, biochemistry and diagnosis of the organic acidurias. 1ª ed. London: Chapman and Hall; 1982.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2001.
3. Rashed M, Ozand PT, Aqeel A, Gascon GG. Experience of King Faisal Specialist Hospital and Research Center with organic acid disorders. *Brain Develop* 1994; 16 (Suppl): 1-6.
4. Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism – past, present and future. *Eur J Pediatr* 1994;153 (Suppl. 1): S2-S8.
5. Chalmers RA, Purkiss P, Watts RWE, Lawson AM. Screening for organic acidurias and amino acidopathies in newborns and children. *J Inher Metab Dis* 1980; 3: 27-9.
6. Wajner M, Wannmacher CMD, Gaidzinski D, Dutra-Filho CS. Detection of inborn errors of metabolism in patients of paediatric intensive care units of Porto Alegre, Brazil. Comparison between the prevalence of such disturbances in a selected and an unselected sample. *Braz J Gen* 1986; IX: 331-40.
7. Tanaka K, Budd MA, Efron ML, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56: 236-9.
8. Coelho J, Wajner M, Burin M, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 650-4.
9. Joseph MH, Marsden CA. Amino acids and small peptides. In: Lim CK, ed. *HPLC of Small Peptides*. Oxford: IRL Press; 1986. p.13-27.
10. Wajner M, Coelho, DM, Barschak, AG, Araújo PR, Pires RF, Lulhner FLG, et al. Reduction of large neutral amino acid concentrations in plasma and CSF of patients with maple syrup urine disease during crises. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 505-512.
11. Sweetmann L. Organic acid analysis. In: Hommes FA, ed. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics. A laboratory manual*. 1ª ed. New York: Wiley-Liss; 1995. p. 143-176.
12. Downing M, Allen JC, Bonham JR, Edwards RG, Manning NJ, Olpin SE, et al. Problems in the detection of fatty acids oxidation defects: experience of a quality assurance programme for qualitative urinary organic acid analysis. *J Inher Metab Dis* 1999; 22:289-92.
13. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8ª ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2001. p.2165-94.
14. Fernandes J, Saudubray JM, Van dem Berghe G. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 3ª ed. Berlin: Springer Verlag; 2000.

Endereço para correspondência:

Dr. Moacir Wajner

Serviço de Genética Médica, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS

Fone 51 3316.8309 – Fax 51 3316.8010