




ARTIGO DE REVISÃO

Estratégias de vacinação para pessoas com erros inatos do metabolismo no Brasil[☆]

Barbara C.F. Ramos ^{a,*}, Carolina S. Aranda ^b, Rita S.B. Cardona ^a,
Ana Maria Martins ^c, Dirceu Solé ^b, Sue Ann C. Clemens ^{d,e}, Ralf Clemens ^f

^a University of Siena, Siena, Itália

^b Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Erros Inatos do Metabolismo e Instituto de Genética, São Paulo, SP, Brasil

^d University of Oxford, Pediatric Infectious Disease and Vaccinology, Oxford, Reino Unido

^e University of Siena, Institute for Global Health, Siena, Itália

^f International Vaccine Institute, Seul, Coreia do Sul

Recebido em 16 de novembro de 2022; aceito em 30 de novembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Erros inatos do metabolismo;
Imunização;
Descompensação metabólica;
Resposta imune

Resumo

Objetivo: Por meio de uma revisão da literatura, fazer recomendações sobre imunizações em pessoas com erros inatos do metabolismo (EIM) no Brasil, avaliar o possível impacto nas descompensações metabólicas após a imunização e se essa população específica pode ter uma resposta imune prejudicada às vacinas.

Fonte de dados: Os termos MeSH *vaccination* OU *vaccine* OU *immunization* associado com o termo *inborn error of metabolism* E *recommendation* foram utilizados em combinação com bancos de dados de pesquisa. Foram incluídos apenas artigos publicados após 1990, nos idiomas inglês, espanhol, francês ou português, relacionados a seres humanos.

Síntese dos dados: Um total de 44 artigos foi incluído para fazer nossas recomendações. Indivíduos com EIM precisam estar com suas imunizações atualizadas. Em relação a quais vacinas devem ser oferecidas, crianças e adultos devem seguir os esquemas de imunização de rotina disponíveis localmente, incluindo as vacinas contra COVID-19. A única exceção é a vacina contra rotavírus para intolerância hereditária à frutose. O benefício da imunização supera o risco muito baixo de descompensação metabólica. Como nem todos os pacientes terão resposta imune adequada, recomenda-se avaliar a conversão e os títulos de anticorpos.

Conclusões: Todos os pacientes devem receber as imunizações adequadas à idade em seus respectivos calendários vacinais com o mínimo de atraso. A única situação em que a vacinação pode ser contraindicada é com a vacina oral contra o rotavírus na intolerância hereditária à frutose. O monitoramento dos níveis de anticorpos deve ser feito para detectar qualquer disfunção imunológica ou a necessidade de doses de reforço. Um esquema de imunização perso-

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.12.001>

* Como citar este artigo: Ramos BC, Aranda CS, Cardona RS, Martins AM, Solé D, Clemens SA, et al. Vaccination strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S70-S80.

* Autor para correspondência.

E-mail: ramosbcf@gmail.com (B.C. Ramos).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nalizado é o ideal para pacientes com EIM. Nossas organizações de referência poderiam melhorar suas recomendações para abordar todos os EIM, não apenas alguns deles. 0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os erros inatos do metabolismo (EIMs) são distúrbios genéticos que podem afetar a via metabólica intermediária, causados por uma deficiência enzimática, uma molécula transportadora anormal ou qualquer outra proteína anormal.¹ Individualmente, cada EIM é raro, mas juntos representam um número considerável de pessoas acometidas.²

Mais de 1.100 distúrbios de EIM foram descritos e classificados em 130 grupos com base em suas alterações bioquímicas.³ Uma classificação simplificada os divide em três grandes grupos: aqueles que envolvem moléculas pequenas, moléculas complexas e defeitos de energia.⁴ O primeiro grupo inclui EIM onde há acúmulo de substrato normal ou anormal em decorrência de um bloqueio metabólico. O segundo grupo inclui distúrbios que afetam a síntese, o processo e o catabolismo de moléculas complexas, como glicogênio, triglicerídeos, glicosaminoglicanos, ácidos graxos de cadeia longa, colesterol e oligossacarídeos, entre outros. O último grupo é causado por um defeito na produção e/ou utilização da energia necessária para as células.²

Os EIM podem se manifestar em qualquer idade, desde o pré-natal até a idade adulta, podendo acometer qualquer órgão/tecido do corpo.⁵ Como esses distúrbios podem ter ampla gama de manifestações, seu diagnóstico requer alta suspeição clínica e pode ser feito por uma variedade de ferramentas diagnósticas, desde testes laboratoriais mais simples até sequenciamento genético. Alguns distúrbios podem agora ser diagnosticados em fase pré-sintomática por meio do desenvolvimento do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).⁵

Em geral, não há cura para os EIM, mas diferentes modalidades de tratamento estão disponíveis e outras estão em desenvolvimento. As terapias disponíveis incluem a regulação da ingestão do substrato por meio de dietas especiais, administração de cofatores ou terapia de reposição enzimática.⁶ Outras terapias são transplante de células-tronco hematopoiéticas e transplante de fígado. A mais nova terapia em desenvolvimento é a terapia gênica para correção dos EIM, na qual o gene a ser corrigido é entregue ao paciente ou corrigido dentro do genoma.⁵

Com uma parte do metabolismo intermediário ausente, levando a várias manifestações, o sistema imunológico também pode ser afetado em indivíduos com EIM. De fato, relatos de anormalidades imunológicas mostram a diminuição de células T e B e diminuição dos níveis de imunoglobulina (Ig) G (IgG) e IgM, principalmente quando em descompensação metabólica, ou seja, no estado de acidose metabólica.⁷ Outro exemplo é a neutropenia com comprometimento da adesão de neutrófilos, diminuição da sobrevivência dos neutrófilos e explosão metabólica.⁸⁻¹⁰ As células imunes inatas também podem apresentar disfunção.¹¹⁻¹³ Com essas afecções no sistema imunológico, os indivíduos com EIM podem ser mais suscetíveis a infecções. Por isso, esse grupo de doenças precisa ser observado com cautela no que diz respeito às recomendações de imunização primária e de reforço.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) oferece 48 diferentes imunobiológicos, 20 deles disponíveis nas Uni-

dades Básicas de Saúde (UBS) para a população em geral. Os demais são acessíveis pelo Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), para atender indivíduos com condições clínicas especiais, como pacientes com câncer, portadores de doenças crônicas que os tornam mais suscetíveis a infecções, pacientes transplantados, portadores de HIV, entre outros.¹⁴ Os pacientes com EIM recebem suas imunizações de rotina na UBS e devem ser encaminhados aos CRIEs para receber vacinas complementares de acordo com sua patologia. No entanto, o manual do CRIE, da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) refere-se apenas às doenças de depósito, não aos EIM em geral. Para doenças de depósito, são indicadas as seguintes vacinas como complemento ao esquema vacinal adequado à idade: influenza, hepatite A e B, pneumocócica 23-valente, meningocócica C/ACWY e *Hemophilus influenzae* b.^{14,15} O objetivo primário deste estudo foi poder, por meio de uma revisão da literatura, fazer recomendações sobre imunizações em pessoas vivendo com EIM no Brasil. Outros objetivos foram avaliar o possível impacto nas descompensações metabólicas após a imunização e se essa população específica pode ter uma resposta imune prejudicada às vacinas.

Coleta de dados

Foi realizada revisão da literatura com os termos MeSH *vaccination* OU *vaccine* OU *immunization* associados ao termo *inborn error of metabolism* E *recommendation*, usados em combinação com os bancos de dados, os quais incluíram Medline/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Science Direct. Os artigos foram enviados para o Mendeley Reference Manager.

Os artigos incluídos precisavam ter sido publicados após o ano de 1990 e nos idiomas inglês, espanhol, francês ou português. Não houve exclusão por tipo de publicação. Foram excluídos artigos não relacionados a humanos, publicados antes de 1990 e em outro idioma além dos quatro citados.

Síntese dos dados

As bases de dados PubMed, SciELO e ScienceDirect foram pesquisadas entre 6 de abril e 30 de setembro de 2022, para publicações relevantes utilizando uma combinação dos termos de pesquisa. Um total de 1.913 artigos foi identificado inicialmente, e 1.224 permaneceram após a remoção das duplicatas. Após a análise do título e do resumo, foram excluídos 1.144 artigos (falavam sobre EIM, mas não sobre vacinação; estavam relacionados a erros inatos da imunidade; ou doenças crônicas mais imunização), e os 80 restantes selecionados foram lidos na íntegra. Trinta e três trabalhos foram excluídos por não abordarem especificamente os EIM, dois foram escritos em outro idioma que não inglês, espanhol, francês e português e um não

envolvia seres humanos. Ao final, 44 artigos foram incluídos na análise (fig. 1). A tabela 1 reúne os estudos selecionados e contemplados no presente artigo.

Risco de descompensação metabólica

No passado, havia falta de confiança no uso de vacinas em pacientes com EIM, principalmente por causa de relatos de casos únicos de eventos adversos (EA) e da falta de uma revisão sistemática. Se a possibilidade de ter um EA com um filho saudável já deixa os pais hesitantes em vacinar seus filhos, a hesitação é ainda maior em pais com filhos especiais. De fato, um estudo mostrou que um dos principais motivos apresentados pelos pais de filhos com EIM para não vacinar ou atrasar a vacinação foi a possibilidade de deterioração metabólica e a ocorrência de outros EAs.¹⁶ Uma revisão de 2021¹⁷ também afirmou que os pais têm grandes preocupações com a possibilidade de o filho ter uma crise metabólica após a imunização.

Não apenas os pais demonstram seu medo, mas os profissionais de saúde também podem ter perguntas e dúvidas sobre a segurança das vacinas. Um menino de 2 meses com EIM teve o calendário vacinal de rotina atrasado porque a equipe de saúde básica temia um possível EA da vacina. A criança foi, então, encaminhada a um centro especializado para ser autorizada a receber as vacinas.¹⁸ Essas questões costumam atrasar a vacinação em pacientes com EIM, tornando-os mais suscetíveis a

doenças infecciosas.^{17,19,20} Apenas um artigo mostrou que pacientes com EIM receberam o mesmo esquema de imunizações que seus controles saudáveis, sem atrasos.²¹

Alguns EIM têm a tendência de descompensar mais facilmente do que outros, assim como o grupo de moléculas pequenas e o grupo de defeitos de energia. A crise metabólica pode ocorrer com qualquer intercorrência, como jejum, infecções agudas e até mesmo na vacinação seguinte, podendo ser grave o suficiente para que seja necessária a internação hospitalar do paciente.^{2,4}

É incomum ver descrições de pacientes que sofrem descompensação metabólica após receberem uma vacina. A justificativa para uma descompensação metabólica após a imunização é que a vacina desencadearia estado catabólico no organismo que quebraria o equilíbrio sutil com o qual esses pacientes convivem.^{22,23}

Foram encontradas oito diferentes publicações relatando essa situação, em 15 pacientes, a maioria deles da China.²⁴⁻³¹ Entretanto, devemos ter em mente que, além dos dois eventos relacionados à vacina para COVID-19,^{24,25} muitos dos indivíduos não haviam sido diagnosticados anteriormente como portadores de EIM e, portanto, não estavam em sua melhor homeostase metabólica, aumentando o risco de sofrer descompensação.

Especificamente, um EA após a imunização (EAAI) foi relatado na Índia depois que uma criança apresentou febre e convulsões pós-imunização com a vacina pentavalente (vacina contra Hib, hepatite B, tétano, difteria e pertussis). Após a alta do paciente, ele teve uma parada cardíaca. Imagens do cérebro

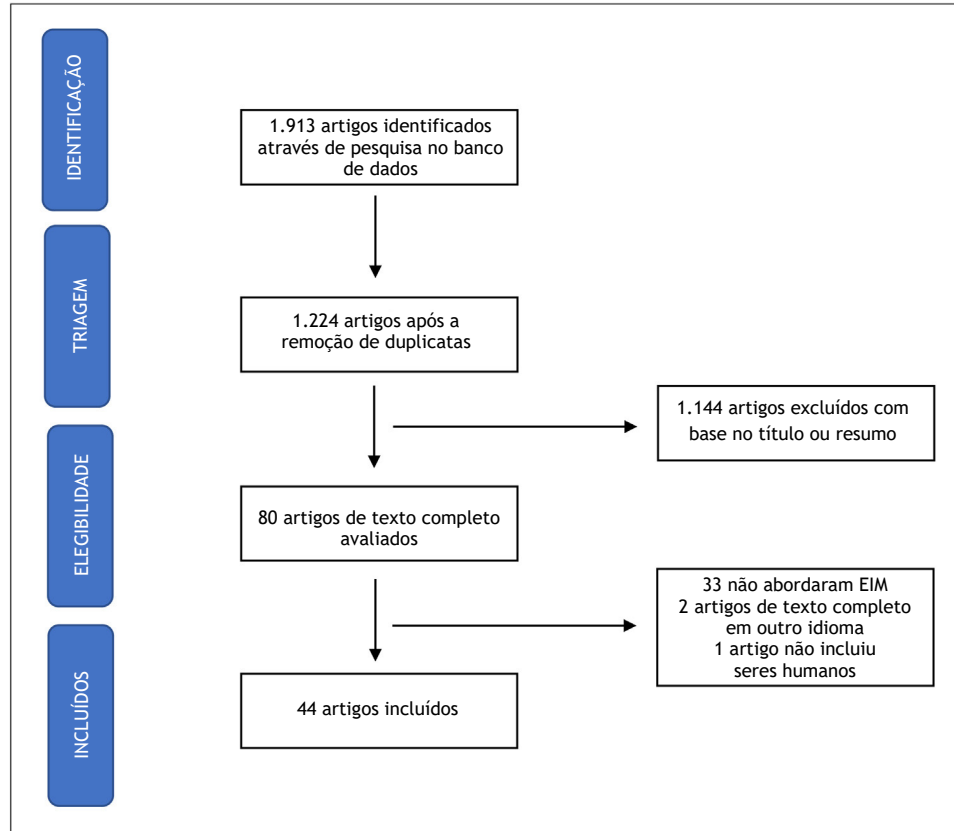


Figura 1 Pesquisa da literatura e seleção

Tabela 1 Artigos incluídos na análise e suas características

Autor, Ano	Tipo de Estudo	País	Doença/grupo de EIM	Número de indivíduos incluídos	Vacina	A vacinação é recomendada?	Aborda a descompensação metabólica?	Avalia a resposta imune à vacinação?
M. Zlamy et al., 2022 ²⁰	Transversal	Áustria	Acidemia propiônica	10 pacientes 10 controles	Triplíce viral Difteria e tétano	Sim	Não	Sim
S. Sirrs et al., 2022 ³⁹	Diretriz	Canadá	Todos os EIM	NA	COVID-19	Sim	Sim	Não
T. Zubarioglu et al., 2022 ³³	Coorte retrospectiva	Turquia	Distúrbio de ácidos graxos/ Deficiência de GSD LPIN1/ GA-1/ Acidemia propiônica/ Acidemia isovalérica/ Distúrbio do ciclo da ureia/ MSUD e PKU	18 pacientes	COVID-19 Pfizer e CoronaVac	Sim	Sim	Não
S. Zaffina et al., 2022 ⁶⁴	Relato de caso	Itália	Lipodistrofia Generalizada Tipo 4	1 paciente Profissionais de saúde como controles	COVID-19 Pfizer e Jassen	Sim	Não	Sim
G. Ismailova et al., 2022 ³⁷	Transversal	Holanda	Doença de armazenamento de glicogênio tipo 1	169 pacientes	COVID-19, Pfizer, Moderna e AstraZeneca	Sim	Sim	Não
E. Izquierdo-Garcia et al., 2022 ⁵¹	Comentário	Espanha	Intolerância hereditária à frutose	NA	COVID-19	Sim	Não	Não
R. Hady-Cohen et al., 2021 ¹⁷	Revisão	Grécia	Todos os EIM	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Sim
P. Yilmazbas et al., 2021 ¹⁹	Transversal	Turquia	Todos os EIM	99 pacientes	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
R. Saborido-Fiaño et al., 2021 ⁴¹	Relato de caso	Espanha	Intolerância hereditária à frutose	1 paciente	Rotavírus	Sim	Sim	Não
R. A. Kfoury et al., 2021 ⁵²	Revisão	Brasil	Todos os EIM	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
Tan et al., 2021 ²⁴	Relato de caso	Reino Unido	Carnitina palmitoil transferase II	1 paciente	COVID-19 AstraZeneca	Sim	Sim	Não
B. Cheung et al., 2021 ²⁵	Relato de caso	EUA	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH)	1 paciente	COVID-19 Pfizer	Sim	Sim	Não
J. J. Lin et al., 2021 ²⁶	Relato de caso	China	Niemann-Pick C1	1 paciente	BCG	Sim	Sim	Não
S. A. M. Urru et al., 2021 ⁵⁰	Comentário	Itália	Intolerância hereditária à frutose	NA	COVID-19	Sim	Sim	Não
R. Saborido-Fiaño et al., 2021 ⁴⁹	Comentário	Espanha	Intolerância hereditária à frutose	NA	COVID-19 Pfizer e Moderna	Sim	Não	Não
U. Hamiel et al., 2021 ⁶⁰	Transversal	Israel	Doença de Gaucher	19 especialistas	COVID-19	Sim	Não	Não
S. Mao et al., 2020 ²⁷	Relato de caso	China	Acetoacetil-CoA tiolase mitocondrial (T2)	1 paciente	Encefalite japonesa inativada	Sim	Sim	Não
Fois et al., 2020 ⁶⁵	Transversal	Canadá	Síndrome de Leigh	8 pacientes 8 controles	Triplíce viral	Sim	Sim	Sim
B. Han et al., 2020 ³⁸	Coorte	China	Acidemia metilmalônica	20 pacientes	Influenza	Não	Sim	Não
A. Maiorana et al., 2020 ⁴⁶	Revisão	Itália	Intolerância hereditária à frutose	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não

Autor, Ano	Tipo de Estudo	País	Doença/grupo de EIM	Número de indivíduos incluídos	Vacina	A vacinação é recomendada?	Aborda a descompensação metabólica?	Avalia a resposta imune à vacinação?
K. M. Naur et al., 2020 ¹⁸	Relato de caso	Indonésia	Mucopolissacaridose	1 paciente	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
S. K. Kruk et al., 2019 ⁶⁶	Transversal	EUA	Doenças mitocondriais	26 pacientes	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Sim
I. J. Chang et al., 2018 ⁶³	Revisão	EUA	Distúrbios congênitos da glicosilação	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
V. Mahajan et al., 2018 ²⁹	Relato de caso	Índia	Acidúria glutárica tipo 1	1 paciente	Pentavalente	Não	Sim	Não
R. E. Williams et al., 2017 ⁵⁸	Revisão	Reino Unido	CLN2	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
S. Parikh et al., 2017 ³⁸	Diretrizes	NA	Doenças mitocondriais	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
A. M. J. Van Wegberg et al., 2017 ⁵³	Diretrizes	Países Baixos	PKU	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
M. Cerutti et al., 2015 ⁶	Transversal	França	Todos os EIM	128 pacientes 128 controles	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
P. S. Kishnan et al., 2014 ⁵⁶	Diretriz	EUA	Doença de armazenamento de glicogênio tipo 1	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
S. Esposito et al., 2013 ³⁵	Ensaio clínico	Itália	EIM com alto risco de descompensação	20 pacientes 20 controles	Influenza	Sim	Sim	Sim
V. R. Sutton et al., 2012 ⁵⁵	Diretriz	EUA	Acidúria propiônica	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
F. Menni et al., 2012 ³²	Revisão	Itália	Todos os EIM	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
N. P. Klein et al., 2011 ²¹	Transversal	EUA	Todos os EIM	77 pacientes 1540 controles	DTP, PVI, MMR, Hep B, Hib	Sim	Sim	Não
T. M. Morgan et al., 2011 ³⁴	Transversal	EUA	Distúrbios do ciclo da ureia	112 pacientes	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
P. S. Kishnani et al., 2010 ²⁷	Diretriz	EUA	Doença de armazenamento de glicogênio tipo 3	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
M. Varghese et al., 2009 ⁴⁰	Transversal	Irlanda	EIM com alto risco de descompensação	122 pacientes	Varicela	Sim	Não	Não
K. Wilson et al., 2009 ²²	Revisão	Canadá	Doenças dos ácidos graxos	NA	DTPw	Sim	Não	Não
B. A. Barshop et al., 2008 ³⁶	Transversal	EUA	Todos os EIM	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
Brady et al., 2006 ²³	Comentário	EUA	Todos os EIM	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Sim	Não
J. D. Kingsley et al., 2006 ⁵⁴	Revisão	EUA	Todos os EIM	NA	Vacinas no calendário vacinal	Sim	Não	Não
Y. Yang et al., 2006 ³⁰	Série de casos	China	Acidúria metilmalônica Acidúria glutárica 1 Doença de Leigh	5 pacientes	DPT, Hep B, Sarampo	Sim	Sim	Não
C. Blank et al., 2006 ⁶⁷	Série de casos	EUA	Distúrbio congênito de glicosilação 1a	2 pacientes	DPT, Hep B, MMR, Hib, Pneumocócica	Sim	Não	Sim
A. Alkan et al., 2002 ³¹	Relato de caso	Japão	Acidúria glutárica tipo 1	2 pacientes	Poliovírus	Não	Sim	Não
M. Lukkarienen et al., 1999	Transversal	Finlândia	Intolerância à proteína lisínúrica	15 pacientes	dT, Hib, PPSV 23	Não	Não	Sim

BCG, Bacilo Calmette-Guérin; CLN2, lipofuscinose ceróide neuronal 2; COVID-19, doença do coronavírus 2019; DTP, difteria, tétano e pertussis; DTPw, difteria, tétano e pertussis inteira; GSD, doença de armazenamento do glicogênio; Hep B, hepatite B; Hib, Hemophilus influenzae b; EIM, erro inato do metabolismo; PVI, poliovírus inativado; MMR, sarampo, caxumba e rubéola; MSUD, doença da urina do xarope de bordo; PKU, fenilcetonúria; PPSV23, vacina pneumocócica polissacarídica 23; dT, tétano e difteria; RU, Reino Unido; EUA, Estados Unidos da América; NA, não aplicável

foram altamente sugestivas de acidúria glutárica tipo 1, não diagnosticada anteriormente.²⁹ Caso semelhante aconteceu na Turquia, onde dois pacientes foram diagnosticados com acidúria glutárica após apresentarem encefalopatia aguda pós-imunização com a vacina contra poliovírus.³¹

Na China, uma criança recebeu a vacina Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) conforme recomendado. Aos 6 meses, foi diagnosticada com BCGite, confirmada por reação em cadeia da polimerase, levando a investigação para doença de base, culminando com o diagnóstico de doença de Niemann-Pick C1. Os autores postularam que as células de Niemann-Pick são um ambiente favorável para a sobrevivência e a viabilidade da micobactéria.²⁶ Outro caso da China apresentou perda de consciência, convulsão e acidose metabólica grave um dia após receber a segunda dose da vacina inativada contra encefalite japonesa. Durante a hospitalização da criança, foi diagnosticada deficiência de beta-cetotiolase (T2). É digno de nota que esse indivíduo também apresentou sintomas de infecção do trato respiratório superior, não detectado durante a imunização.²⁷

Autores da China relataram uma crise metabólica em uma criança após imunização com a vacina contra influenza. Antes desse episódio, nenhum EIM havia sido suspeitado. A criança foi examinada e diagnosticada com acidemia metilmalônica.²⁸ Um grupo chinês delineou uma série de indivíduos que apresentaram descompensação metabólica 3 a 12 horas após receberem uma vacina. Todos, exceto um deles, não haviam sido previamente diagnosticados como portadores de EIM.³⁰

Apesar da aparente segurança da vacina da COVID-19, houve dois casos de EIM relatando descompensação. Um paciente com hipertrigliceridemia familiar apresentou aumento acentuado nos triglicérides no dia seguinte à segunda dose da vacina de mRNA da Pfizer. Em decorrência dessa elevação, ele não conseguiu completar sua aférese de LDL de rotina, que foi concluída com sucesso uma semana depois.²⁵ O segundo caso ocorreu após a aplicação da vacina da AstraZeneca, no qual um indivíduo com deficiência de carnitina palmitoil transferase 2 sofreu rabiomólise.²⁴

No entanto, muitos outros estudos já afirmaram que esses pacientes têm baixo risco de descompensação após a imunização,^{16,21,27,32-34} incluindo um que foi acompanhado três meses após a vacina contra influenza, sem relato de crise metabólica.³⁵ Pode-se então dizer que quanto mais estável o quadro, mais segura é a imunização.¹⁹ Para garantir a estabilidade, o primeiro passo é fazer o diagnóstico e depois iniciar o tratamento. O avanço na triagem neonatal possibilitou a detecção de alguns dos EIM em fase pré-sintomática, garantindo melhor prognóstico devido à rápida implementação do manejo específico da doença.⁵

Um estudo transversal da Turquia¹⁹ avaliou 99 pacientes. Eles não encontraram relatos de EAs, atendimentos de emergência, hospitalização ou descompensação metabólica após a imunização. Em outro estudo,¹⁶ desta vez na França, 128 pacientes foram avaliados quanto a eventos adversos graves (EAG) após a vacinação. O perfil de segurança foi semelhante entre os pacientes, e nenhum EAG foi observado. Um estudo²¹ analisou os EAs de 271 indivíduos com EIM vacinados. Receber uma vacina não aumentou o risco de EAs durante os 30 dias após a imunização, embora crianças entre 1 e 4 anos, com o grupo de maior risco de descompensação metabólica, possam

ter tido maior frequência de hospitalização durante as duas primeiras semanas após a vacinação.

Nos Estados Unidos, 112 pacientes com diagnóstico de distúrbio do ciclo da ureia (DCU) não apresentaram evidência de episódios de hiperamonemia após vacinação de rotina.³⁴ Quando os profissionais foram questionados se haviam tido casos de descompensação decorrente da imunização, 3/4 responderam que nunca haviam visto um caso.³⁶

Em relação às vacinas da COVID-19, dois estudos analisaram o possível risco de crise metabólica após a vacinação. O primeiro³⁷ abordou pacientes com diagnóstico de doença de Pompe. Cinquenta pacientes foram imunizados contra COVID-19 e cerca de 60% tiveram EAs leves, como dor no local da injeção, mialgia, dor de cabeça, febre e fadiga. Um paciente desenvolveu perimicardite duas semanas após a segunda dose da vacina de mRNA contra COVID-19 da Moderna. O outro estudo³³ examinou 18 adolescentes com diferentes tipos de EIM. Todos os adolescentes receberam a vacina de mRNA contra COVID-19 da Pfizer, exceto um, que recebeu CoronaVac por causa de uma síndrome de QT longo existente. Dois pacientes com fenilcetonúria apresentaram níveis elevados de fenilalanina 24 horas após a segunda dose. Nenhuma alteração clínica ou laboratorial ocorreu nesses casos. Ambos os grupos concluem que a vacina contra a COVID-19 é recomendada para pacientes com EIM, mas é aconselhável monitorá-los de perto quanto a sinais de descompensação ou qualquer outro EA.^{33,37}

Como qualquer outra pessoa, os pacientes com EIM são muito suscetíveis a doenças infecciosas, e a vacinação reduz a morbimortalidade causada por doenças imunopreveníveis em pacientes com EIM, uma vez que podem desenvolver crises metabólicas com maior frequência de hospitalização. Assim, o benefício da imunização supera o baixíssimo risco de descompensação metabólica, sem contar que crianças com EIM não apresentam risco aumentado de EAs da vacina em comparação com a população em geral.^{18,19,21,23,30,32,34,38} Dois pesquisadores recomendam sempre considerar avaliar se o indivíduo não tem infecção concomitante no momento da imunização, pois a infecção pode causar uma descompensação, que pode ser potencializada pela vacina.^{27,39} Além disso, um acompanhamento clínico e/ou laboratorial próximo à vacinação pode ser realizado, principalmente em indivíduos com quadro mais instável, para garantir que não ocorram sinais ou sintomas de descompensação.^{16,17,22,24,27,33,40}

O caso especial de intolerância hereditária à frutose

A revisão da literatura encontrou relato de caso único de uma criança de 2 meses⁴¹ que apresentou descompensação metabólica 2 horas após receber a vacina Rotarix. Posteriormente, o paciente foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF). Portanto, os benefícios e os riscos precisam ser ponderados e, se a vacinação for realizada, é necessário cautela e observação extras. Entretanto, essa observação não é para todas as vacinas.

Pacientes diagnosticados com IHF precisam ter uma dieta isenta de frutose para evitar a descompensação metabólica. Além disso, a sacarose e o sorbitol também devem ser evitados. Essa restrição de ingestão de frutose também se aplica a medicamentos e vacinas. Segundo o Instituto Superiore di Sanità, da Itália, uma quantidade de até 2,4 mg/kg em cada dose de me-

dicamento ou vacina é segura e não causa crise metabólica.⁴² Infelizmente, muitas vacinas têm em sua formulação alguma forma de açúcar, que na maioria das vezes é a sacarose. Portanto, qualquer dose de vacina administrada dentro desse limite de 2,4 mg é recomendada para esses pacientes.

Muitas vacinas pediátricas respeitam esse limite, exceto as suspensões orais de rotavírus Rotarix® (a suspensão oral contém 1.073 mg de sacarose por dose⁴³) e Rotateq® (que contém 1.080 mg de sacarose por dose⁴⁴), ambas com um total de sacarose acima do limite de segurança. O pó branco da Rotarix® e o solvente têm 9 mg de sacarose e 13,5 mg de sorbitol em cada dose,⁴⁵ podendo ser administrada se a criança pesar mais de 9,3 kg, para evitar eventos adversos.⁴⁶ É preciso ter em mente que quando a vacina contra rotavírus é administrada de acordo com o esquema vacinal, as crianças não têm esse peso e provavelmente não têm nem mesmo o diagnóstico de IHF.⁴¹

Para vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR), normalmente não há problemas, pois no momento da vacinação as crianças pesam mais de 6 kg. A vacina M-M-RVAXPRO® contém 14,4 mg de sorbitol por dose,⁴⁷ e a Proquad® tem em sua composição 16 mg de sorbitol por dose.⁴⁸ Outras vacinas administradas na infância são seguras para crianças com IHF.⁴⁶

É preciso cautela também com a vacina contra a COVID-19, que agora está sendo aprovada para a faixa etária pediátrica - elas também precisam respeitar o limite de 2,4 mg/kg/dose de sacarose. A vacina de mRNA da Pfizer contra a COVID-19 contém 6 mg/dose de sacarose e, portanto, pode ser administrada a crianças com essa condição, ao contrário da vacina de mRNA da Moderna contra a COVID-19, que só pode ser administrada a crianças com peso acima de 18,2 kg devido à quantidade de sacarose, que é de 43,5 mg/dose.⁴⁹ Entretanto, tanto as vacinas quanto as vacinas de vetores virais (AstraZeneca e Janssen) podem ser utilizadas em adolescentes e adultos com IHF,⁵⁰ sem restrições. A vacina inativada CoronaVac contra a COVID-19, aprovada para lactentes e crianças em alguns países, não foi mencionada em nenhuma das correspondências, provavelmente porque essa publicação vem da Europa, onde a vacina não é aprovada.

Curiosamente, um artigo comentou que medicamentos parenterais ou vacinas com sacarose em sua formulação podem ser administrados a pacientes com IHF porque a sacarose não é metabolizada na corrente sanguínea e é excretada inalterada na urina. A contraindicação surgiria apenas com a administração parenteral de medicamentos/vacinas que contenham frutose ou sorbitol, bem como sacarose oral se a quantidade exceder o limite para ingestão de frutose.⁵¹ Mais estudos são necessários para ajudar a entender a quantidade segura de sacarose em fármacos parenterais a serem utilizadas em indivíduos com IHF.

Recomendações de imunização

Das publicações analisadas, quase todas afirmaram que o esquema vacinal de rotina deve ser realizado em pacientes com EIM. Apesar dessa recomendação, muitos autores sugerem medidas para prevenir uma possível descompensação do EIM.

As vacinas que não estão incluídas no esquema de imunização de rotina devem ser consideradas em alguns pacientes com EIM. Considerações sobre a patologia subjacente do EIM e sua predisposição a infecções específicas podem ser úteis para decidir quais vacinas podem fornecer um benefício adicional.⁵² Por exemplo, foi demonstrado que crianças com EIM tiveram maior taxa de hospitalização por infecção por varicela quando

comparadas a crianças saudáveis. Portanto, vacinar pacientes com EIM para varicela é benéfico na redução do ônus da hospitalização.⁴⁰ Além disso, em pesquisa realizada com profissionais, 75% responderam que recomendam o esquema de rotina associado à vacinação anual contra influenza.³⁶

Indivíduos com aminoacidopatia, como aqueles com fenilcetonúria e tirosinemia tipo 1, devem seguir o esquema vacinal infantil de rotina, mas os marcadores da doença devem ser monitorados, de acordo com um artigo,¹⁷ pois já foi relatado o aumento do nível de fenilalanina, embora não sintomático e transitório. A diretriz europeia para fenilcetonúria diz apenas que esses pacientes devem receber imunizações de rotina, sem mencionar o monitoramento por marcadores laboratoriais.⁵³ Receber terapia com 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC) não é uma contraindicação à vacinação; portanto, pacientes com tirosinemia devem receber todas as vacinas.⁵⁴ Pessoas com acidemias orgânicas também devem receber todas as vacinas adequadas à idade disponíveis, incluindo a vacina anual contra influenza.^{20,54,55}

Crianças com galactosemia, distúrbio no metabolismo de carboidratos, após o diagnóstico e início do tratamento, devem seguir o calendário de rotina de vacinas infantis.^{17,54} A mesma recomendação é feita para aqueles com doenças de armazenamento de glicogênio.^{54,56,57} As vacinas pneumocócica e influenza devem ser consideradas nesses últimos pacientes pelo risco de hipoglicemia causada pelas infecções.^{56,57}

Essas duas últimas vacinas também devem ser consideradas em pacientes com doenças mitocondriais e doenças pulmonares associadas. Caso não haja quadro pulmonar, eles devem seguir o esquema vacinal de rotina.³⁸

Recomenda-se que os pacientes com DCU recebam todas as vacinas apropriadas para a idade. Dois estudos^{17,54} sugerem monitorar os níveis de amônia após a imunização, mas em outro estudo não houve risco aumentado para episódios de hipereamoniemia.³⁴

Para distúrbios de depósito lisossômico, a recomendação é vacinar de acordo com o esquema vacinal e adicionar as vacinas pneumocócica e meningocócica.¹⁷ Um artigo para o manejo da lipofuscinose ceróide neuronal 2 (CLN2) foi o único a também recomendar a vacinação contra influenza e infecção pneumocócica aos familiares.⁵⁸

Desde o início da pandemia de SARS-CoV-2 em dezembro de 2019, 634 milhões de casos foram notificados e 6,6 milhões de mortes ocorreram em todo o mundo.⁵⁹ Ainda é debatido se o fato de ter um EIM representa risco aumentado para COVID-19 grave. Os dados que avaliam essa questão ainda são limitados, mas mesmo que o EIM não provoque um curso mais grave da infecção, a própria infecção pode causar uma crise metabólica, levando a maior morbidade.^{39,54} Dois estudos, um com pacientes com doença de Pompe³⁷ e outro com pacientes com doença de Gaucher,⁶⁰ mostraram que a maioria dos que adquiriram COVID-19 apresentavam doença assintomática ou leve. Entretanto, em decorrência de possível descompensação pela infecção por SARS-CoV-2, a vacinação contra COVID-19 é de extrema importância para esses pacientes^{33,37} e o benefício supera o risco da vacinação. Em geral, a vacina de mRNA será preferida a outras vacinas licenciadas para COVID-19, mas outras advertências do rótulo precisam ser consideradas, como miocardite com as vacinas de mRNA⁶¹ e a trombose com síndrome de trombocitopenia com vacinas de vetores virais.⁶²

Além de recomendar e garantir que os pacientes com EIM sejam vacinados, é importante que eles recebam as vacinas no momento adequado em que são oferecidas, pois o atraso pode colocar esses pacientes em risco de adquirir uma infecção. Um estudo¹⁶ demonstrou que, para sete vacinas diferentes, os pacientes com EIM tiveram cobertura menor para cinco (vacinas pneumocócica conjugada, meningocócica conjugada, tríplice viral, influenza e dose de reforço de difteria-tétano-pertussis); também houve atraso na aplicação de quatro vacinas (conjugada pneumocócica, conjugada meningocócica, segunda dose das vacinas MMR e BCG).

Para resumir, todos os indivíduos com EIM precisam estar com suas imunizações atualizadas. A respeito de quais vacinas devem ser oferecidas, a maioria das diretrizes e publicações^{17,22,32,35,38,53,55-58,63} sobre diferentes distúrbios metabólicos recomenda que crianças e adultos sigam os esquemas de imunização de rotina disponíveis localmente. Isso inclui as vacinas contra COVID-19.^{33,37,39} A **tabela 2** resume as recomendações de imunização e as contraindicações para os principais grupos de EIM.

Resposta imune à vacina

Um ponto a considerar quando os pacientes com EIM são vacinados é que nem todos irão desenvolver uma resposta imune adequada ao antígeno. A produção de anticorpos e células de memória pode ser prejudicada porque o acúmulo de um substrato ou a deficiência de uma enzima também podem afetar as células imunes. Poucos estudos foram conduzidos sobre a imunogenicidade das vacinas em distúrbios de EIM e menos ainda sobre a função

imunológica. Em geral, os artigos que avaliaram essas informações mostram que alguns distúrbios podem, de fato, estar associados à disfunção imunológica ou a pior resposta de anticorpos.

Na acidemia propiônica (AP) ocorre deficiência na maturação e proliferação das células imunes em decorrência do acúmulo de ácido propiônico.²⁰ Essa deficiência é mais pronunciada durante uma crise catabólica. Pacientes com distúrbios mitocondriais (DM) apresentam uma variedade de anomalias no sistema imunológico, como títulos baixos de IgG, resposta deficiente aos antígenos vacinais e células B de baixa memória.^{17,38} Do mesmo modo que os DM podem apresentar números incomuns de células B, a intolerância à proteína lisínica também pode apresentar anormalidades nas células B e T.⁵⁴ Além disso, foram relatados desarranjos imunológicos em distúrbios congênitos de glicosilação e distúrbios de armazenamento lisossômico.¹⁷

O estudo mais recente abordando a resposta imunológica em EIM foi feito em pacientes com AP.²⁰ Ele incluiu 10 pacientes e seus controles saudáveis pareados para avaliar os títulos de IgG e a avides para cinco antígenos vacinais (sarampo, caxumba, rubéola, difteria e tétano). Os pacientes apresentaram concentrações de anticorpos mais baixas para todos os cinco antígenos quando comparados aos controles, mas isso não foi estatisticamente significativa. Não foi possível fazer correlações para idade, sexo e tempo desde a vacinação em decorrência do pequeno tamanho da amostra. Uma conclusão importante para esse trabalho é que todos os pacientes apresentaram proteção imunológica para pelo menos um dos antígenos testados. Assim, a avaliação do sistema imunológico é fundamental para detectar um indivíduo não respondente e indicar uma dose de reforço.

Um paciente com lipodistrofia generalizada tipo 4 recebeu duas doses da vacina de mRNA da Pfizer, mas quando a resposta imune foi avaliada, ele teve uma resposta mínima quando com-

Tabela 2 Recomendações para imunização em pacientes com EIM (grupos principais)

Erros inatos do metabolismo	Imunização de rotina	Vacina adicional	Contraindicações
Distúrbios do catabolismo de aminoácidos (PKU, MSUD, tirosinemia)	Sim	Influenza, varicela, COVID-19	Não
Acidemias orgânicas (AP, AG-1)	Sim	Influenza, varicela, COVID-19	Não
Distúrbio do ciclo da ureia	Sim	Influenza, varicela, COVID-19	Não
Doença de armazenamento de glicogênio	Sim	Influenza; pneumocócica 23-valente, varicela, COVID-19	Não
Doença mitocondrial	Sim	Influenza; pneumocócica 23-valente (se houver patologia pulmonar), varicela, COVID-19	Não
Distúrbios do armazenamento lisossômico	Sim	Pneumocócica 23-valente; meningocócica ACWY e B, varicela, COVID-19	Não
Distúrbio congênito de glicosilação	Sim	Influenza, varicela, COVID-19	Não
Intolerância hereditária à frutose	Sim	Influenza, varicela	Rotavírus suspensão oral* parcial: COVID-19 de mRNA Moderna (apenas para mais de 18 kg)

* Cautela na vacinação; somente crianças com peso superior a 9 kg.

COVID-19, doença do coronavírus 2019; AG-1, acidúria glutárica tipo 1; mRNA, RNA mensageiro; MSUD, doença da urina do xarope de bordo; AP, acidúria propiônica; PKU, fenilcetonúria.

parado aos profissionais de saúde. No entanto, ele teve resposta satisfatória após uma única dose da vacina de vetor viral da Jansen.⁶⁴

Um estudo do Canadá analisou a resposta de anticorpos à vacina MMR em pacientes com diagnóstico de síndrome de Leigh.⁶⁵ A taxa de soroconversão para sarampo nos oito pacientes analisados foi muito semelhante aos controles pareados. Entretanto, a taxa de resposta geral à MMR e aos antígenos específicos para caxumba e rubéola foi menor. Considerando apenas os pacientes soropositivos e comparando-os com os controles, os títulos de anticorpos foram os mesmos. Os autores encorajam uma dose adicional de MMR naqueles pacientes considerados não respondedores.⁶⁵

Vinte e seis pacientes com DM tiveram seus anticorpos séricos avaliados para várias doenças imunopreveníveis.⁶⁶ É importante ressaltar que a grande maioria recebeu o esquema vacinal completo. Em geral, mais da metade não tinha anticorpos para dois ou mais antígenos. Mais de 60% dos pacientes eram soronegativos para varicela, seguidos por 55% negativos para hepatite B, 33% para *Hemophilus influenzae* b, 20% para sarampo e menos de 15% eram negativos para caxumba, rubéola, poliomielite, difteria e tétano. Observou-se tendência a valores mais baixos de IgG nos pacientes que apresentavam três ou mais antígenos negativos. Uma diretriz sobre o manejo de DM endossa a necessidade de avaliar a função do sistema imunológico nesses pacientes, principalmente naqueles que apresentam infecções recorrentes e/ou graves.³⁸

Títulos mais baixos de anticorpos são reconhecidos como uma das alterações que os pacientes com DCG podem apresentar. Dois irmãos apresentando infecções recorrentes tiveram seus títulos de anticorpos avaliados para vários antígenos imunopreveníveis (difteria, tétano, pertussis, sarampo, caxumba, rubéola, hepatite B, *Hemophilus influenzae* b e pneumococos) após receberem o esquema vacinal completo. Na primeira análise, o “irmão 1” não apresentou títulos de anticorpos protetores para difteria, pertussis e sete sorotipos de pneumococos. Ele foi revacinado e soroconvertido com sucesso para todos os antígenos previamente negativos, exceto pertussis. Alguns anos depois, porém, perdeu a proteção contra hepatite B e antígenos pneumocócicos. Seu irmão mais novo recebeu a imunização de acordo com o cronograma, mas obteve títulos protetores para hepatite B, varicela e sete sorotipos de pneumococos. Ambos os irmãos tinham baixos níveis inespecíficos de IgG e alto número de células B.⁶⁷ Duas revisões expressam que os níveis sorológicos de anticorpos devem ser monitorados nesses pacientes e, se necessário, uma dose de reforço deve ser administrada.^{17,63}

A intolerância à proteína lisínica pode apresentar anormalidades nos compartimentos das células B e T, resultando em uma resposta humoral pior aos antígenos. Um estudo finlandês com 15 pacientes demonstrou boa resposta à vacina contra *Hemophilus influenzae*. Observou-se resposta relativamente adequada à vacina contra tétano e difteria, que melhorou após a administração de uma dose de reforço. Entretanto, a resposta aos antígenos polissacarídeos, na vacina pneumocócica 23-valente, foi deficiente.⁶⁸ A avaliação de sua resposta imune seria uma estratégia para recomendar doses de reforço, como indicado por uma revisão.⁵⁴

O último estudo determinou a taxa de resposta contra a vacina inativada trivalente. Ele incluiu 20 pacientes com EIM juntamente com 20 controles saudáveis. A resposta imune foi semelhante em ambos os grupos, com os pacientes mantendo os títulos protetores no último momento avaliado (três meses pós-vacinação) assim como os controles. Vale ressaltar que os

pacientes incluídos deveriam estar metabolicamente estáveis por pelo menos três meses antes de receber a vacina; portanto, essa estabilidade pode ter melhorado a função do sistema imunológico.³⁵

Um artigo de revisão e posição recomenda definir o melhor momento para a vacinação, a fim de obter a melhor resposta imune, especialmente em pacientes com EIM que já podem ter comprometimento do sistema imunológico.⁵²

De acordo com esses escassos estudos, pode-se supor que nem todos os pacientes terão resposta imunitária adequada; portanto, medir a conversão de anticorpos é uma boa estratégia, uma vez que pode não apenas detectar indivíduos suscetíveis como também ajudar a compreender melhor a funcionalidade de suas células imunes. Esses tipos de exames laboratoriais não estão amplamente disponíveis no Brasil, mas são encontrados em quase todos os centros especializados para onde o paciente é encaminhado após o diagnóstico, um exemplo de atendimento multidisciplinar ao paciente, envolvendo o sistema primário onde a vacina é aplicada e o centro especializado.

Conclusão

Individualmente raros, mas em conjunto numerosos, os EIM são cada vez mais estudados em todo o mundo, e a cada ano surgem novas formas de diagnosticá-los e tratá-los, com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade e a carga da doença. Um modo de conseguir isso é fornecer o diagnóstico mais cedo possível. Isso pode ser alcançado implementando programas de triagem neonatal (PTN) e educando a equipe de saúde para considerar esses distúrbios um diagnóstico diferencial. Outra maneira de melhorar a saúde dos portadores de EIM é a prevenção de eventos intercorrentes, que podem aumentar a mortalidade de modo desproporcional. Um dos eventos mais importantes são as doenças infecciosas. Contra algumas delas, temos uma das formas mais eficientes de prevenção: a vacinação.

Todos os pacientes devem receber imunizações apropriadas à idade em seus respectivos esquemas, com o mínimo de atraso. É importante garantir, antes da imunização, que o paciente tenha sua condição basal estabilizada e que não haja doença aguda, a fim de garantir chances mínimas de EAs e a melhor resposta possível à vacina. O seguimento com o médico da atenção primária ou especialista pode ser necessário para garantir que qualquer sinal de descompensação metabólica seja detectado precocemente. A única situação em que a vacinação pode ser contraindicada é a da vacina oral contra rotavírus em pacientes com intolerância hereditária à frutose com peso inferior a 9 kg devido à quantidade de sacarose na formulação. Isso deveria ser um alerta a ser escrito no manual do Ministério da Saúde e nas recomendações da SBIm e da SBP no Brasil.

Vacinas adicionais àquelas já incluídas no calendário básico de imunização, como influenza, pneumocócica 23-valente, meningocócica B, bem como doses adicionais de reforço, devem ser consideradas com base na patologia subjacente, história de infecções e comprometimento do sistema imunológico. Um esquema de imunização personalizado é o ideal para pacientes com EIM.

O Programa Brasileiro de Imunizações (PNI) conta com um dos mais completos calendários de vacinas do mundo. É acessível e oferece grande variedade de vacinas. Pessoas com condições/doenças especiais, ou que tiveram algum EA após a imunização, podem ter acesso a biológicos nos CRIEs. No entanto, apenas os EIM classificados como distúrbios de armazenamento

são mencionados em seu manual, bem como no calendário de imunizações da SBlm e da SBP. Entretanto, como discutido aqui, outros distúrbios de EIM também podem se beneficiar de vacinas adicionais ou reforços adicionais. As organizações de referência poderiam melhorar suas recomendações para abordar todos os EIM, não apenas uma parte deles.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: A systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*. 2018;8:1-12.
2. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin N Am*. 2018;65:179-208.
3. Ferreira CR, van Karnebeek CD, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019;21:102-6.
4. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inher Metab Dis*. 2019;42:706-27.
5. Debray F, Weekers L, Dadoumont C, Grandjean C, Deberg M, Boemer F, et al. Actualités thérapeutiques dans les erreurs innées du métabolisme. *Rev Med Liege*. 2020;75:420-5.
6. Sheck Breilyn M, Wasserstein MP. Established and emerging treatments for patients with inborn errors of metabolism education gaps. *Neoreviews*. 2020;21:e699-707.
7. Najjarbashi FA, Mesdagh M, Alaei M, Shakiba M, Jami A, Ghadimi F. A study on the humoral and complement immune system of patients with organic acidemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14:638-41.
8. Kim GY, Lee YM, Kwon JH, Jun HS, Chou J. Glycogen storage disease type Ib neutrophils exhibit impaired cell adhesion and migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482:569-74.
9. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard J V., Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European study on glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2000;137:187-91.
10. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, Kelley ML, Makaryan V, Tran E, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: Outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 2019;26:16-21.
11. Braudeau C, Graveleau J, Rimbart M, Néel A, Hamidou M, Grosbois B, et al. Altered innate function of plasmacytoid dendritic cells restored by enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50:281-8.
12. Limgala RP, Jani C, Ioanou C, Alpan O, Goker-Alpan O. Enzyme replacement therapy reverses B lymphocyte and dendritic cell dysregulations in patients with Gaucher Disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:81-5.
13. Limgala RP, Ioanou C, Plassmeyer M, Ryherd M, Kozhaya L, Austin L, et al. Time of initiating enzyme replacement therapy affects immune abnormalities and disease severity in patients with gaucher disease. *PLoS One*. 2016;11:1-16.
14. Secretaria de Vigilância da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [Internet]. 5th ed. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. [Cited 2022 30]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_
15. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário Especiais SBI; 2021.
16. Cerutti M, de Lonlay P, Menni F, Parini R, Principi N, Esposito S. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines. *Vaccine*. 2015;33:6520-4.
17. Hady-Cohen R, Dragoumi P, Barca D, Plecko B, Lerman-Sagie T, Zafeiriou D. Safety and recommendations for vaccinations of children with inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;35:93-9.
18. Naur O, Anggraini A, Indraswari B, Wandita S, Wibowo T, Haksari E. Immunization issues in patient with mucopolysaccharidosis: A case report. *Med J Malaysia*. 2020;75:51-2.
19. Yılmazbaş P, Çakar NE. Evaluation of vaccination status among children with inborn errors of metabolism. *Med J Bakirkoy*. 2021;17:11-7.
20. Zlamy M, Zöggeler T, Bachmann M, Schirmer M, Lechner C, Michel M, et al. Immunological memory and affinity maturation after vaccination in patients with propionic acidemia. *Front Immunol*. 2022;13:1-9.
21. Klein NP, Aukes L, Lee J, Fireman B, Shapira SK, Slade B, et al. Evaluation of immunization rates and safety among children with inborn errors of metabolism. *Pediatrics*. 2011;127:e1139-46.
22. Wilson K, Potter B, Manuel D, Keelan J, Chakraborty P. Revisiting the possibility of serious adverse events from the whole cell pertussis vaccine: Were metabolically vulnerable children at risk? *Med Hypotheses*. 2010;74:150-4.
23. Brady MT. Immunization recommendations for children with metabolic disorders: More data would help. *Pediatrics*. 2006;118:810-3.
24. Tan A, Stepien KM, Thej S, Narayana K. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis. *QJM*. 2021;114(8):596-7.
25. Cheung B, Hwang J, Stolarczyk A, Mahlof E, Block R. Case study of hypertriglyceridemia from COVID-19 Pfizer-BioNTech vaccination in a patient with familial hypercholesterolemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:5525-8.
26. Jing LJ, Hui LX, Xia L, Ling FY, Hong XX, Hua LS. A Niemann-pick C1 disease child with BCG-itis: a case report and analysis. *BMC Pediatr*. 2021;21:218-23.
27. Mao S, Yang L, Yin X, Yang J, Huang X. Ketoacidotic crisis after vaccination in a girl with beta-ketothiolase deficiency: A case report. *Transl Pediatr*. 2021;10:459-63.
28. Han B, Nie W, Sun M, Liu Y, Cao Z. Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China. *Pediatr Neonatol*. 2020;61:148-54.
29. Mahajan V, Gupta R. AEFI Surveillance - The learning curve continues. *Indian Pediatr*. 2018;55:707.
30. Yang Y, Sujan S, Sun F, Zhang Y, Jiang Y, Song J, et al. Acute metabolic crisis induced by vaccination in seven Chinese patients. *Pediatr Neurol*. 2006;35:114-8.
31. Alkan A, Yakinci C, Sig'irci AS, Kutlu R. Glutaric aciduria type I diagnosed after poliovirus immunization: magnetic resonance findings. *Pediatr Neurol*. 2002;26:405-7.
32. Menni F, Chiarelli G, Sabatini C, Principi N, Esposito S. Vaccination in children with inborn errors of metabolism. *Vaccine*. 2012;30:7161-4.
33. Zubarioglu T, Oral-Cebeci S, Hopurcuoglu D, Uygur E, Ahmadzada S, Uzunyayla-Inci G, et al. Safety of COVID -19 vaccines in children with inborn errors of metabolism in terms of developing metabolic decompensation. *J Paediatr Child Health*. 2022;10.1111/jpc.16231.

34. Morgan TM, Schlegel C, Edwards KM, Welch-Burke T, Zhu Y, Sparks R, et al. Vaccines are not associated with metabolic events in children with urea cycle disorders. *Pediatrics*. 2011;127:e1147-53.
35. Esposito S, Salvini F, Menni F, Scala A, Salvatici E, Manzoni F, et al. Preliminary data on immunogenicity, safety and tolerability of trivalent inactivated influenza vaccine in children with inborn errors of metabolism at risk of decompensation. *Vaccine*. 2013;31:5149-51.
36. Barshop BA, Summar ML. Attitudes regarding vaccination among practitioners of clinical biochemical genetics. *Mol Genet Metabol*. 2008;95:1-2.
37. Ismailova G, Mackenbach MJ, van den Hout JMP, van der Ploeg AT, Brusse E, Wagenmakers MAEM. Mild disease course of SARS-CoV-2 infections and mild side effects of vaccination in Pompe disease: a cohort description. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:102-9.
38. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the mitochondrial medicine society. *Genet Med*. 2017;19:1-18.
39. Sirrs S. Clinical Guidance on COVID-19 vaccines for people with metabolically unstable inborn errors of metabolism background and context. British Columbia, Ministry of Health, Centre for Disease Control; 2022.
40. Varghese M, Cafferkey M, O'Regan M, Monavari AA, Treacy EP. Should children with inherited metabolic disorders receive varicella vaccination? *Arch Dis Child*. 2011;96:99-100.
41. Saborido-Fiaño R, Martínón-Torres N, Crujeiras-Martinez V, Couce ML, Leis R. Letter to the editor concerning the article 'Safety of vaccines administration in hereditary fructose intolerance.' *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:2593-4.
42. Gallo G, Mel R, Ros E, Filia A. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni [Internet]. [Cited 2022 Nov 25]. Available from: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/10/C_17_publicazioni_2759_allegato.pdf.
43. GlaxoSmithKline. Rotarix oral suspension product characteristics. [Cited 2022 Nov 25]; Available from: https://ca.gsk.com/media/6256/rotarix_pm_en.pdf.
44. Merck Sharp & Dohme B.V. RotaTeq Summary of product characteristics [Internet]. [Cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_en.pdf.
45. GlaxoSmithKline Biologicals SA. Rotarix powder product characteristics [Internet]. [Cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_en.pdf.
46. Maiorana A, Sabia A, Corsetti T, Dionisi-Vici C. Safety of vaccines administration in hereditary fructose intolerance. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:274-81.
47. Merck Sharp & Dohme B.V. M-M-RvaxPro product characteristics [Internet]. [Cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information_en.pdf.
48. Merck Sharp & Dohme B.V. ProQuad product characteristics [Internet]. [Cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proquad-epar-product-information_en.pdf.
49. Saborido-Fiaño R, Martínón-Torres N, Crujeiras-Martinez V, Couce ML, Leis R. Reply letter to "safety of SARS-Cov-2 vaccines administration for adult patients with hereditary fructose intolerance." *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:4115-6.
50. Urru SAM, Maines E, Campomori A, Soffiati M. Safety of SARS-Cov-2 vaccines administration for adult patients with hereditary fructose intolerance. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:4112-4.
51. Izquierdo-Garcia E, Alvaro Alonso EA, Montero Pastor B, Such Díaz A, Escobar Rodriguez I. Reply letter to the editor concerning the article 'Safety of SARS-CoV-2 vaccines administration for adult patients with hereditary fructose intolerance.' *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18:2051414.
52. de Ávila KR, Aranda CS, Levi M, Solé D, Raskin S, Petraglia TC, et al. Imunizações em pacientes com doenças raras - Posicionamento conjunto da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). *Arq Asma Alerg Immunol*. 2021;5:36-50.
53. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:162-218.
54. Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. Immunizations for patients with metabolic disorders. *Pediatrics*. 2006;118:e460-70.
55. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metabol*. 2012;105:26-33.
56. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16:1-29.
57. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010;12:446-63.
58. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol*. 2017;69:102-12.
59. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly epidemiological update; 2022.
60. Hamiel U, Kurolap A, Cohen IJ, Ruhrman-Shahar N, Hershkovitz T, Niederau C, et al. Experts' views on COVID-19 vaccination and the impact of the pandemic on patients with Gaucher disease. *British J Haematol*. 2021;195:e135-7.
61. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-Based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022;327:331-40.
62. Buoninfante A, Andeweg A, Baker AT, Borad M, Crawford N, Dogné JM, et al. Understanding thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines*. 2022;7:141.
63. Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med*. 2018;6:477.
64. Zaffina S, Piano Mortari E, di Prinzio RR, Cappa M, Novelli A, Agolini E, et al. Case Report: Precision COVID-19 Immunization strategy to overcome individual fragility: a case of generalized lipodystrophy type 4. *Front Immunol*. 2022;13:1-6.
65. Fois A, Boucher-Lafleur AM, Legault JT, Renaud C, Morin C, des Rosiers C, et al. Humoral responses to the measles, mumps and rubella vaccine are impaired in Leigh Syndrome French Canadian patients. *PLoS One*. 2020;15:1-13.
66. Kruk SK, Pacheco SE, Koenig MK, Bergerson JRE, Gordon-Lipkin E, McGuire PJ. Vulnerability of pediatric patients with mitochondrial disease to vaccine-preventable diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2415-8.
67. Blank C, Smith LA, Hammer DA, Fehrenbach M, Delisser HM, Perez E, et al. Recurrent infections and immunological dysfunction in congenital disorder of glycosylation Ia (CDG Ia). *J Inher Metab Dis*. 2006;29:592.
68. Lukkarinen M, Parto K, Ruuskanen O, Vainio O, Käykkähty K, Lander, et al. B and T cell immunity in patients with lysinuric protein intolerance. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:430-4.