



ARTIGO ESPECIAL

Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para o seu diagnóstico e manejo

Inborn errors of metabolism: practical guidelines for clinical diagnosis in acutely ill children and infants

Laura B. Jardim¹ e Patrícia Ashton-Prolla²

Resumo

As manifestações dos Erros Inatos do Metabolismo (EIM) de instalação aguda são extremamente inespecíficas, tornando o seu diagnóstico uma tarefa de interpretação laboratorial. Ao mesmo tempo, o diagnóstico precoce de vários destes EIM leva a medidas terapêuticas bastante satisfatórias, seguidas de evoluções clínicas favoráveis.

Para facilitar a tarefa de pediatras e neonatologistas no diagnóstico e manejo imediato destes EIM de apresentação aguda, é sugerido um fluxograma de condutas. Os passos sugeridos são justificados e complementados por comentários colaterais, limitando-se às manifestações mais graves e mais comuns destes distúrbios, como a acidose metabólica, a hiperamonemia e a hipoglicemia. Ao final, é sugerida a leitura de literatura específica dentro das “famílias” de diagnósticos específicos dos EIM.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(2):63-70: erros inatos do metabolismo, aminoacidopatias, hiperamonemias, acidemias orgânicas.

Introdução

As perturbações metabólicas agudas são eventos relativamente frequentes na infância, e suas causas mais comuns são as infecções, a imaturidade e as disfunções ventilatórias e hidroeletrólíticas. Entretanto, num pequeno grupo de pacientes, elas são decorrentes de uma doença metabólica primária - como os erros inatos do metabolismo (EIM) dos ácidos graxos e orgânicos, dos aminoácidos e da amônia.

Abstract

The manifestations of Inborn Errors of Metabolism (IEM) with an acute presentation are extremely unspecific, which makes its diagnosis a task of laboratorial interpretation. At the same time, the early diagnosis of many of these IEM allows quite satisfactory therapeutic interventions, followed by favorable clinical evolutions.

To make the work of pediatricians and neonatologists easier in the diagnosis and immediate management of these conditions with an acute onset, a flowchart of procedures is suggested. The different steps suggested are justified and complemented by adjacent comments, which are restricted to the more serious and common manifestations of these disorders, like metabolic acidosis, hyperammonemia and hypoglycemia. Finally, the reading of specific and more detailed literature is suggested for the understanding of the different families of specific IEM.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(2):63-70: metabolism, inborn errors of; aminoacid disorders; hyperammonemias; organic acidemias.

Este grupo de EIM caracteriza-se por envolver moléculas de pequeno tamanho, circulantes em todos ou quase todos os compartimentos corporais e originárias do metabolismo intermediário corporal. Por isso, suas manifestações clínicas tendem a ser disruptivas, repentinas, adiadas para a vida extra-uterina (com a perda da função dialisadora da placenta materna) e desencadeadas por circunstâncias provocadoras exógenas (Tabela 1).

Como todos os EIM são individualmente raros e têm apresentações clínicas bastante inespecíficas, é comum o pediatra cogitá-los tardiamente^{1,2,3}. A demora no diagnóstico e tratamento dos EIM pode trazer danos irreparáveis ao sistema nervoso central da criança. Por outro lado, sabe-se que o esforço na detecção e a intervenção precoces

1. Professora assistente do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Médica residente em Genética Clínica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

em pacientes portadores de um EIM são recompensados por evoluções clínicas favoráveis e pela prevenção de novos afetados⁴. Por isso, e porque esta experiência está se tornando comum entre nós, apresentamos um guia prático, formado inicialmente por testes não sofisticados, para o diagnóstico e manejo imediato de crianças com suspeita de portarem um EIM de apresentação aguda.

Tabela 1 - Circunstâncias desencadeadoras de quadros sintomáticos agudos em pacientes portadores de um EIM

Desencadeantes	EIM principais
Proteína	Defeitos do ciclo da uréia Intolerância à proteína com lisinúria Síndrome do triplo H Doença da urina do xarope de bordo Acidemias orgânicas Hiperinsulinismo
Desmame	Intolerância à frutose Def. de frutose 1,6- difosfatase Defeitos do ciclo da uréia Intolerância à proteína com lisinúria Síndrome do triplo H Doença da urina do xarope de bordo Acidemias orgânicas
Frutose	Intolerância à frutose Def. de frutose 1,6-difosfatase
Galactose	Galactosemia
Glicerol	Intolerância ao glicerol
Carboidratos	Def. de piruvato desidrogenase Def. da cadeia respiratória mitocondrial Hiperinsulinismo
Jejum, infecção, febre, catabolismo	Aminoacidopatias Acidemias orgânicas Defeitos da oxidação dos ácidos graxos Defeitos do ciclo da uréia Defeitos da gliconeogênese Defeitos da glicogenólise (glicogenoses)
Anestesia, cirurgias	Acidentes tromboembólicos na homocistinúria Todas as doenças listadas acima
Medicamentos	Porfirias Def. de glicose-6-fosfato desidrogenase

Adaptada de Saudubray e Charpentier, 1995.

Apresentação clínica

As manifestações clínicas dos EIM costumam ser divididas, de um modo geral, em 4 grandes grupos:

- 1) o dos sintomas agudos no período neonatal;
- 2) o dos sintomas agudos e freqüentemente intermitentes, de apresentação tardia (dos 29 dias de vida até a vida adulta);

- 3) o dos quadros específicos que envolvem deterioração progressiva de determinado órgão ou sistema (doenças degenerativas cerebrais; hepatopatias progressivas; síndromes altamente específicas como a da homocistinúria; etc.);
- 4) o dos quadros crônicos gerais e inespecíficos (retardo mental por acúmulo de substâncias tóxicas; retardo de crescimento por evitação alimentar de substâncias tóxicas)⁵.

Nesta revisão, reunimos os dois primeiros grupos por ambos se constituírem da sobreposição das mesmas doenças básicas, nas suas variantes neonatais e tardias. Além disso, as manifestações clínicas de ambos os grupos são da mesma natureza: muito gerais e inespecíficas, envolvendo uma perturbação geral do sensorio, ou em outras palavras, do Sistema Nervoso Central. Assim, a partir de agora chamaremos ambos os grupos (o neonatal e o tardio, intermitente ou não) como o dos EIM de manifestação aguda.

Quando descrevemos estas manifestações gerais e agudas, vemos que há uma grande analogia entre elas e entre o que é chamado, nos adultos, de “Encefalopatia Metabólica Aguda”⁶.

Os sintomas iniciais incluem recusa alimentar, vômitos, letargia e às vezes hipotonia marcada (Tabela 2). Eles parecem traduzir o que seria o correspondente à irritabilidade das fases iniciais de uma Encefalopatia Aguda e à aversão a algum componente da dieta que fosse precursor de substâncias tóxicas. A evolução destes sintomas costuma prosseguir, não obstante medidas terapêuticas gerais, para o coma, para as crises convulsivas e para as perturbações ventilatórias - desde a taquipnéia (por acidose metabólica ou por estímulo direto dos centros ventilatórios) até parada respiratória. Esta evolução seria o reflexo de uma continuada ação tóxica sobre o Sistema Nervoso Central, com aprofundamento dos efeitos lesivos sobre a córtex cerebral, sobre a substância reticular ascendente e sobre os centros respiratórios bulbares.

Sobre estes sintomas gerais de encefalopatia aguda da infância, podem se sobrepor sinais não neurológicos que podem auxiliar a levantar a suspeita de um EIM de manifestação aguda. Nunca é demais lembrar como são úteis para a suspeita diagnóstica os odores anormais, a presença de catarata, de visceromegalia, de icterícia ou mesmo de dismorfias⁷.

Muitas crianças portadoras de um EIM de manifestação aguda parecem ser normais ao nascimento. Os sintomas poderão se iniciar desde as primeiras horas até as primeiras semanas de vida. Outras vezes podem ser adiados por meses até que um evento desencadeie o catabolismo (como febre, infecção, trauma, etc) ou até que uma modificação alimentar suplante equilíbrios bioquímicos até ali sustentados pela criança. Assim, essas doenças costumam ter variantes de apresentação neonatais agudas, infantis subagudas ou ainda intermitentes². Esta variação na idade de início e na severidade de um mesmo EIM tanto

Tabela 2 - Sinais e sintomas dos EIM (Síndrome da deterioração geral)

Letargia ou coma	Recusa alimentar	Apnéia/Taquipnéia
Hipotonia	Vômitos	Odores anormais
Convulsões	Hepatoesplenomegalia	Dismorfias
Retardo de desenvolvimento	Icterícia	Hipertonia (criança maior)

reflete a existência de heterogeneidade alélica nas mutações (resultando numa grande variação de atividades enzimáticas residuais) como é consequência da história alimentar do indivíduo (quando ele se expôs aos precursores tóxicos, ou ao jejum noturno, por exemplo). A Tabela 1 resume as circunstâncias alimentares exógenas que podem desencadear quadros agudos em portadores de EIM.

Portanto, o elenco de sintomas é bastante inespecífico e pode se assemelhar a um quadro de septicemia. Por sua vez, o diagnóstico de infecção não exclui necessariamente o de um EIM, pois em alguns deles há redução das defesas celulares. Há inclusive uma peculiar associação entre determinados EIM e certas infecções: septicemias por *E. coli* são causas frequentes de morte em casos de galactosemia não diagnosticados e monilíase sistêmica e mucocutânea são características em pacientes com as acidemias propiônica e metilmalônica e nos EIM da biotina⁴.

Além do curso clínico do paciente, devemos ainda nos lembrar de que alguns dados gerais da história da família podem ajudar a identificar a criança portadora de um EIM de manifestação aguda. Como virtualmente todos os EIM em questão obedecem ao modelo recessivo de herança (seja autossômico, seja ligado ao X), a ocorrência de um irmão ou irmã previamente afetado por um quadro clínico semelhante deve ser considerada um “fator de risco” para o diagnóstico de um EIM. Pelas mesmas razões, a existência de consangüinidade entre os pais do paciente em investigação deve ser igualmente valorizada.

Em resumo, podemos listar os seguintes critérios de identificação de crianças com risco de serem portadoras de um EIM de manifestação aguda:

- crianças que apresentem agudamente um quadro de deterioração geral do sensorio, como o listado na Tabela 2;
- crianças que, em associação com isso, apresentem odores peculiares, cataratas, visceromegalias ou dismorfias;
- crianças nas quais se identifique uma modificação alimentar ou uma situação de catabolismo subjacente, como as listadas na Tabela 1;
- crianças com história de recorrência familiar ou de consangüinidade entre os pais.

Investigação Diagnóstica e Manejo

Não é objeto do presente “Guia de Investigação” descrever as diferentes famílias de EIM que podem ter apresentação aguda, recorrente ou não. Para isso, remetemos o leitor para excelentes revisões já existentes na literatura

nacional¹⁰. Para os nossos propósitos, basta-nos-á listar todo o elenco de EIM envolvidos com estas formas de apresentação - os que envolvem o acúmulo de aminoácidos, amônia e ácidos orgânicos; e os que envolvem as deficiências energéticas secundárias às hipoglicemias (Tabela 3) .

Tabela 3 - Erros inatos do metabolismo de manifestação aguda, intermitente ou não

Distúrbios do metabolismo dos carboidratos

- 1 - Hiperproinsulinemia e hiperinsulinemia familiares
- 2 - Distúrbios do metabolismo da frutose (intolerância à frutose e def. de frutose 1,6 - difosfatase)
- 3 - Glicogenoses tipo I, tipo III e tipo IV
- 4 - Galactosemia

Acidemias lácticas

- 5 - Def. de piruvato carboxilase
- 6 - Def. do complexo piruvato desidrogenase

Distúrbios da fosforilação oxidativa mitocondrial

- 7 - Encefalomiopatia mitocondrial, acidemia láctica e episódios “stroke-like” (MELAS)
- 8 - Acidemia glutárica tipo II

Acidemias orgânicas

- 9 - Distúrbios do metabolismo do propionato e do metilmalonato
- 10 - Distúrbios dos ácidos orgânicos ramificados (ácido isovalérico e outros)
- 11 - Def. de biotinidase
- 12 - Acidemias devidas aos defeitos da oxidação da lisina
- 13 - Def. de glutatona sintetase e correlatos
- 14 - Distúrbios do metabolismo do glicerol

Aminoacidopatias

- 15 - Tirosinemia tipo I
- 16 - Hiperornitinemia - hiperamonemia - homocitrulinúria (síndrome do triplo H)
- 17 - Doença da urina do xarope de bordo
- 18 - Hiperiglicinemia não-cetótica
- 19 - Distúrbios do metabolismo do GABA e de outros neurotransmissores

Defeitos do ciclo da uréia

- 20 - Def. de carbamil-fosfato sintetase
- 21 - Def. de ornitina transcarbamilase
- 22 - Citrulinemia
- 23 - Acidúria argininosuccínica
- 24 - Def. de arginase

Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos

- 25 - Def. das acil-CoA desidrogenases de cadeia média
- 26 - Def. primária de carnitina

Uma vez que amônia, aminoácidos e ácidos orgânicos são todos metabólitos de proteínas, as manifestações clínicas de seus acúmulos são tipicamente associadas ao início do aleitamento, ou às mudanças alimentares da criança mais velha, ou ainda, à sobrecarga protéica.

Problema: as primeiras condutas clínicas frente a um bebê com vômitos, apnéia, coma, etc. sempre incluem suspensão da via oral (NPO) e administração de soluções parenterais (glicose, eletrólitos e às vezes bicarbonato, se houver acidose metabólica)¹.

Ao mesmo tempo deve ser iniciada a investigação bioquímica. Esta só será eficaz se as amostras de sangue (S) e de urina (U) forem colhidas **antes** de qualquer manejo terapêutico³.

Conduta Sugerida:

Tempo Zero- na chegada ao hospital (ou no início do quadro) coleta do seguinte material:

- a) *Urina:*
- corpos cetônicos (EQU, quantificar)
 - substâncias redutoras (Clinitest)
 - cetoácidos (DNPH)
 - pH (EQU)
 - cromatografia de aminoácidos
 - amostra para congelamento imediato (-20°C, maior volume possível)***
- b) *Sangue:*
- gasometria arterial (principalmente para pCO₂, HCO₃⁻ e pH)
 - sódio e cloretos para cálculo de ânion gap (> 16 nas acidemias orgânicas), glicose e cálcio
 - amônia
 - lactato
 - cromatografia de aminoácidos
 - amostra para congelamento imediato (separar 5 ml de plasma, não congelar sangue total)***

Comentários:

a) *Urina*

- a presença de corpos cetônicos (cuja detecção é mais fácil na urina devido à sua alta depuração) indica que os ácidos graxos estão sendo desviados para seu aproveitamento energético. Ao mesmo tempo em que isso possa se dever à indisponibilidade momentânea de glicose às células (p. ex., na condição de jejum), a existência de cetonas circulantes é evidência de que não há bloqueio ao aproveitamento dos ácidos graxos; o teste denominado *clinitest* identifica açúcares redutores presentes na urina. Inespecífico em nefropatas, ele é essencial na identificação imediata das galactosemias, em que é positivo;
- o teste DNPH (dinitrofenilhidrazina), se disponível,

pode ajudar a identificar casos de acúmulo de cetoácidos;

- o pH urinário ácido confirmará uma acidose metabólica causada por perturbações do metabolismo intermediário, enquanto que o pH normal ou alcalino deverá levantar a suspeita de acidose metabólica por espoliação de bicarbonato (p.ex. acidose tubular renal);
- as “amostras para congelamento imediato” (tanto de sangue como de urina) serão utilizadas em etapas subsequentes da investigação, de acordo com os primeiros resultados. Por exemplo, a urina poderá ser encaminhada à cromatografia de ácidos orgânicos - um exame extremamente caro e sofisticado, que deve ser reservado para casos selecionados - se os exames iniciais sugerirem a possibilidade de uma acidemia orgânica. Estas amostras têm a inestimável vantagem de terem sido coletadas no clímax das perturbações bioquímicas e antes do manejo clínico/terapêutico.

b) *Sangue*

- a indicação da gasometria arterial é evidente pois somente ela nos indicará com certeza a ocorrência de um consumo de HCO₃⁻, como acontece nas acidemias orgânicas. Vale lembrar que muitas vezes o pH está normalizado em função de uma alcalose respiratória compensatória (hiperventilação) e que por isso, isoladamente, não é informativo;
- o ânion gap (AG) é uma estimativa dos ânions séricos que não sejam Cl⁻ e HCO₃⁻, ânions estes não mensuráveis, necessários para contrabalançar a carga positiva do sódio. O AG normal equivale a 12 ± 4. As acidoses metabólicas são classificadas de acordo com o status do AG: acidoses com AG elevado resultam de uma superprodução de ácidos orgânicos (cetoacidoses, acidemias lácticas, intoxicações medicamentosas e EIM de ácidos orgânicos ou de aminoácidos), de uma reduzida depuração (insuficiência renal) ou de um desvio entre compartimentos (lise celular maciça); acidoses com AG normal resultam de uma perda de bicarbonato (acidose tubular renal, diarreia, uso de acetazolamida); de adição a componentes com HCl; e de outras nefropatias menos usuais. Logo, a documentação de uma acidose metabólica com AG elevado, numa criança, reforçará a suspeita de que se trate de um EIM^{2,11};
- hiperamonemia costuma resultar tanto dos EIM do ciclo da uréia como de diversas acidemias orgânicas, de algumas acidemias lácticas e de algumas aminoacidopatias. O mesmo vale para a elevação de lactato sérico e para a hipoglicemia. Portanto, a interpretação destes achados, em associação, é complexa, pois eles são comuns a diferentes patologias¹;
- a importância da avaliação dos aminoácidos é óbvia. Aqui a sugestão de realização inicial de cromatografias em camada delgada deve-se ao baixo custo e à disponibilidade das mesmas no nosso meio. Em outros serviços, é possível que a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou o analisador de aminoácidos sejam as técnicas de eleição.

Tempo um - tratamento agudo (após as coletas e antes de seus resultados, muitas vezes)

- interrupção da ingesta protéica (após alguns dias, iniciar com 0,5 a 1 g/kg/dia)
 - oferta aumentada de energia (indução de anabolismo com administração de glicídios EV ou VO, glicoinsulino-terapia, uso de GH). Rever COMO, se suspeita de acidemia láctica
 - correção da acidose metabólica, se houver, com administração de bicarbonato
 - controle da hiperamonemia através da diálise peritoneal ou exsanguíneo-transfusão, se amônia >400mmoles/L. Cuidado com edema cerebral secundário a hiperamonemia.
 - uso de cofatores
 - 1) piridoxina VO ou EV, 10 a 100 mg/dia, para bebês com convulsões
 - 2) coquetel de cofatores deve ser iniciado, com cada unidade contendo o seguinte:
fórmula EV: (conteúdo de 1 unidade*)
 - Vitamina B1(tiamina): 100 mg
 - biotina: 10mg
 - vitamina B2 (riboflavina): 50 mg
 - L-carnitina: 100 mg/kg/dia
 - complementação IM:
 - vitamina B12 (cobalamina): 1 mg/dia IM
- * 1 unidade para crianças de 3 a 6 kg: pode ser ajustado de acordo com o peso.

Comentários:

- a interrupção da ingesta protéica é o primeiro passo no sentido de remoção de toxinas (aminoácidos, ácidos orgânicos e radicais nitrogenados - amônia). Se esta medida é mantida por poucos dias, não traz conseqüências danosas àquelas crianças em que os primeiros exames excluírem um erro inato; por outro lado, é salvadora nos doentes. Sugere-se que a ingesta de proteínas recomece no terceiro dia ou quando, em um bebê com hiperamonemia, esta cair para níveis inferiores a 80 mmoles/L^{1,8}. Na hiperamonemia, pode ser necessário o uso coadjuvante de substâncias que induzam a excreção de produtos nitrogenados através de rotas metabólicas alternativas, como o benzoato de sódio e o fenilacetato de sódio;
- o estímulo ao anabolismo deve ser imediato. Como muitas vezes é aconselhável o NPO, inicia-se com uma solução de glicose a 10% e eletrólitos, numa taxa de 150 a 200 ml/kg/dia. Esta via será substituída pela nutrição

enteral gradualmente. Além da oferta evidente de energia, esta medida promove hidratação e diurese forçada - o que poderá aumentar a excreção renal de compostos tóxicos acumulados. Medidas mais drásticas de estímulo ao anabolismo, como a glicoinsulino-terapia ou o uso de hormônio de crescimento, são reservadas aos quadros com diagnóstico específico da condição^{8,9};

- entre as outras manobras para a remoção de toxinas, merece destaque a diálise peritoneal e/ou exsanguíneo-transfusão para o tratamento de emergência da hiperamonemia superior a 400mmoles/L¹. Nestes níveis, a amônia é um potente agente osmolar que se acumula na glia produzindo edema cerebral agudo e morte se não tratada a tempo¹². Após o reconhecimento da hiperamonemia, o pediatra deve instituir estas medidas nas primeiras horas de manejo;

- a introdução de cofatores justifica-se por eles serem constituídos de vitaminas sem efeito colateral maior, capazes de corrigir alguns EIM específicos que são, muitas vezes, aqueles com melhor prognóstico após a terapia¹. O coquetel deve ser formado pelos itens abaixo:

- a) *vitamina B1* (tiamina) - pode corrigir parcialmente uma deficiência de piruvato carboxilase (uma acidemia láctica) e uma variante da Doença da urina do Xarope do Bordo;
- b) *vitamina B2*: (riboflavina) - pode corrigir certos casos de acidemia glutárica, tipo II;
- c) *biotina*: corrige a deficiência de biotinidase, pode corrigir deficiências de holocarboxilase sintetase e pode ter boa resposta na deficiência de propionil-CoA carboxilase (acidemia propiônica);
- d) *carnitina* - trata deficiências primárias de carnitina e, nos pacientes portadores de um EIM dos ácidos orgânicos, trata as deficiências secundárias deste transportador de ácidos graxos para dentro das mitocôndrias. Este último é um fenômeno relativamente comum e que complica substancialmente os quadros clínicos e bioquímicos das acidemias metilmalônica, propiônica, isovalérica, glutáricas (I e II), além da deficiência de b-cetotiolase e da deficiência de desidrogenases dos ácidos de cadeia média (EIM dos ácidos graxos). A reposição de carnitina, em todos estes casos, é obrigatória¹;
- e) *vitamina B12* - pode trazer melhora em algumas variantes de acidemia metilmalônica (em especial, a forma associada à homocistinúria);

- deve também ser realizada uma prova terapêutica com piridoxina naqueles recém-nascidos e lactentes com crises convulsivas, especialmente se forem refratárias aos anti-convulsivantes tradicionais. Esta prova visa identificar as crianças portadoras de convulsões dependentes de vitamina B6. Ela pode ser feita com um registro eletroencefalográfico simultâneo à administração endovenosa de vitamina B6. Quando a prova é positiva, há uma melhora dos paroxismos segundos após a injeção. Se este procedimen-

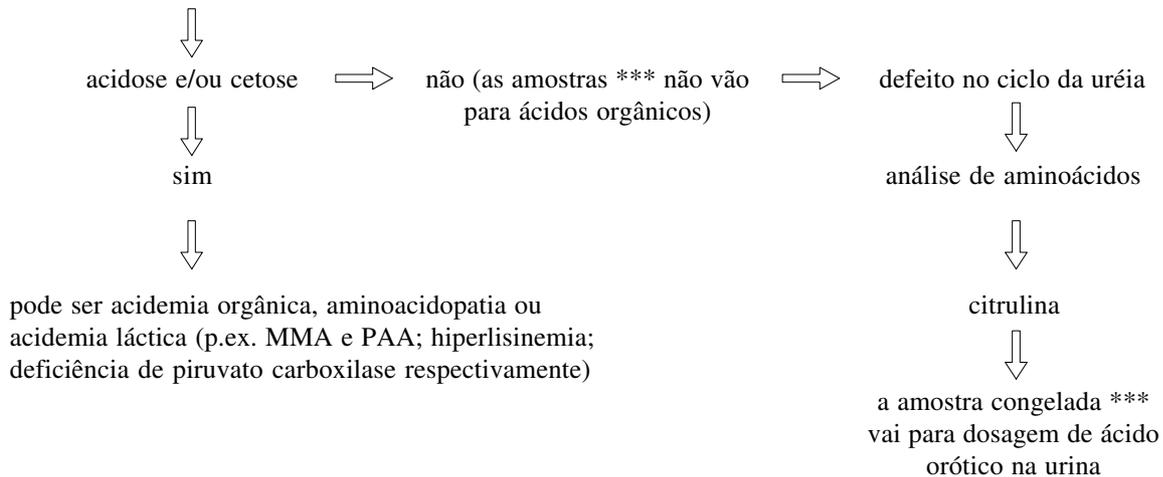
to não é possível, deve-se administrar a vitamina por via oral em doses crescentes diretamente proporcionais à idade (não há rotina estabelecida para isso) e observar-se o efeito clínico nas próximas horas¹³. Outra maneira de se documentar uma resposta positiva ao teste por via oral é a

de se dosar a concentração do GABA no liquor antes e durante o uso da vitamina B6: se a piridoxina for eficaz, haverá normalização ou aumento de um GABA liquórico previamente reduzido¹⁴.

Tempo dois - análise dos primeiros resultados

1) *se houver acidose metabólica*, compensada ou não, as amostras congeladas deverão ser encaminhadas à cromatografia de ácidos orgânicos. Suspeitar de acidemias, aminoacidopatias, e, se hipoglicemia associada: erros da gliconeogênese ou da glicogenólise

2) *se houver hiperamonemia*



3) *se houver acidemia láctica*, as amostras *** devem ir à cromatografia gasosa (CG) de ácidos orgânicos, mesmo que não haja acidose metabólica na gasometria (pode não haver acidose com lactato de até 5mmoles/L). Níveis moderados de lactato (3 a 6 mmoles/L) são vistos em acidemias orgânicas e em hiperamonemias; níveis mais altos são vistos em hipóxia tissular e nas acidemias lácticas propriamente ditas, geralmente associadas a hipoglicemia. Neste último caso, são essenciais a dosagem de piruvato plasmático e o cálculo da relação lactato/piruvato para o diagnóstico diferencial das acidemias lácticas. A coleta de piruvato é feita colocando-se 1 ml de sangue heparinizado em 2 ml de ácido perclórico gelado a 8% imediatamente após a punção venosa, e a dosagem de piruvato pode ser feita através de CG. Uma vez confirmada a suspeita de acidemia láctica, deve-se revisar a forma de aporte calórico

4) *se houver hipoglicemia*,

- pode ainda ser uma aminoacidopatia ou acidemia orgânica
- pode-se pensar em erro da gliconeogênese ou da glicogenólise, se o quadro de instalação for associado a um aumento do intervalo alimentar. Nesses casos, há acidose metabólica e cetose associadas, além de haver alterações nas provas hepáticas
- pode-se pensar em EIM dos ácidos graxos (deficiência das acilCoA desidrogenases) afetando a gliconeogênese, se não houver cetose. Nesse caso, o padrão de ácidos orgânicos visto pela cromatografia gasosa pode ser diagnóstico.
- pensar em deficiência de piruvato carboxilase (acidemia láctica - ver seção acima)

Em todos os casos, *evitar jejum*. Em todos os casos, planejar ensaios enzimáticos específicos (a partir de biópsias de pele ou fígado)

5) *se houver icterícia*, a amostra *** também deve ir à cromatografia de glicídios (para investigar galactosemia)

Tempo três

Com as análises de aminoácidos e de ácidos orgânicos concluídas, pode-se chegar a um diagnóstico presuntivo ou definitivo. Terapias específicas poderão então ser postas em prática (consultar literatura sugerida para os diagnósticos mais específicos).

Conclusão

Com rotinas estabelecidas, em especial no que se refere ao primeiro momento, logo após a chegada do paciente ao hospital (tempos *zero e um*), acreditamos que um número cada vez maior de crianças gravemente enfermas receberá diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes. A implantação destas rotinas tem sido sugerida por diversos autores^{3,5,10,15}. É claro que o que propomos aqui é fruto da adaptação às nossas condições locais, mas acreditamos que nossa rotina possa ajudar ou ser adaptada a outros serviços pediátricos. Esperamos também que esta revisão contribua para afastar um dos mitos existentes entre os pediatras a respeito dos EIM: o de que seu diagnóstico requer o conhecimento aprofundado de inúmeras rotas do metabolismo intermediário e de suas interconexões. O nosso argumento é o de que é possível uma abordagem diagnóstica inicial fundamentada em poucos ensaios bioquímicos, dos quais o pediatra e o neonatologista disponham em centros de referência, para que sejam racionalmente utilizados em todas as crianças com suspeita de um EIM.

Literatura sugerida:

1. *Terapêutica dos EIM da oxidação dos ácidos graxos*
Angelini C, Vergani L e Martinuzzi A. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of b-oxidation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1992; 29(3,4): 217-242.
2. *Terapêutica dos EIM do ciclo da uréia e outras hiperamônemias*
Dixon MA e Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 67:1387-1397.
Dhondt JL e Farriaux JP. Inborn errors of the urea cycle and other hyperammonemias. In: Schaub J, Van Hoof F e Vis HL (eds). *Inborn Errors of Metabolism*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol.24. Nestle Ltd. New York, Vevey/Raven Press, Ltd., 1991.
Bachmann C. Treatment of congenital hyperammonemias. *Enzyme* 1984; 32: 56-64.
3. *Terapêutica das aminoacidopatias*
Dixon MA e Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 67:1387-1391.

4. *Terapêutica das acidemias orgânicas*

Leonard JV, Daish P, Naughten ER e Bartlett K. The management and long term outcome of organic acidemias. *J Inher Metab Dis* 1984; 7 Suppl.1: 13-17.

Lehnert W, Sperl W, Suormala T e Baumgartner ER. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (Suppl 1): S68-S80.

5. *Terapêutica das acidemias lácticas*

Kuroda Y, Naito E, Takeda E, Yokota I e Miyao M. Congenital lactic acidosis. *Enzyme* 1987; 38: 108-114.

Referências bibliográficas

1. Bradburn J, Shapira E. Nutritional treatment of children with inborn errors of metabolism. In: Suskind RM e Lewinter-Suskind I (eds). *Textbook of Pediatric Nutrition*. New York, Raven Press, Ltd., 1993.
2. Saudubray JM, Ogier H. Clinical approach to inherited metabolic disorders. In: Fernandes J, Saudubray JM e Tada K (eds.) *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
3. Green A. Guide to diagnosis of inborn errors of metabolism in district general hospitals. *Association of Clinical Pathologists: Broadsheet*. 1989; 120: 84-91.
4. Ogier H, Charpentier C, Saudubray JM. Organic Acidemias. In: Fernandes JM, Saudubray JM e Tada K (eds.) *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
5. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis / algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS e Valle D (eds): *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7a ed, New York, McGraw-Hill, 1995.
6. Plum F, Posner J. Disturbances of consciousness and arousal. Em: Wyngaarden JB e Smith LH (eds): *Cecil textbook of medicine*. 18 ed, New York, Saunders.
7. Burton BK. Inborn errors of metabolism: the clinical diagnosis in early infancy. *Pediatrics* 1987; 79 : 359-368.
8. Bain MD, Nussey SS, Chalvers RA. Metabolic and endocrine effects of human growth hormone in a patient with methylmalonic acidemia (Abstract). Apresentado no VI International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Milão, Itália. Maio de 1994
9. Barshop BA, Marsden DL, Nyhan WL. Protein metabolism studies in children with inborn errors of metabolism during treatment with growth hormone (Abstract). Apresentado no VI International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Milão, Itália. Maio de 1994
10. Giugliani R. Erros inatos do metabolismo no período neonatal. In: Miura E(ed). : *Neonatologia - Princípios e Prática*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1991.
11. Windus D. Fluid and electrolyte management. Em: Orland M e Saltman R (eds): *Manual of medical therapeutics*. 25a ed, Boston, Little, Brown, 1986.

12. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS e Valle D. The metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 7a ed, New York, McGraw Hill, 1995.
13. Jaeken J. Disorders of neurotransmitters. In: Fernandes JM, Saudubray JM e Tada K (eds.) Inborn Metabolic Diseases. Berlim, Springer-Verlag, 1990.
14. Jardim LB, Pires RF, Martins CES et al. Pyridoxine-dependent seizures associated with white matter abnormalities. *Neuropediatrics* 1994; 25: 259-261.
15. Harkness RA. Clinical biochemistry of the neonatal period: immaturity, hypoxia and metabolic disease. *J Clin Pathol* 1987; 40:1128-44.

Endereço para correspondência:

Dra. Laura Bannach Jardim
Unidade de Genética Médica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90.035-003- Porto Alegre - RS