

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras

- Situações Comuns -

17 e 18 de junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha

Paula Garcia
pg@chuc.min-saude.pt



MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

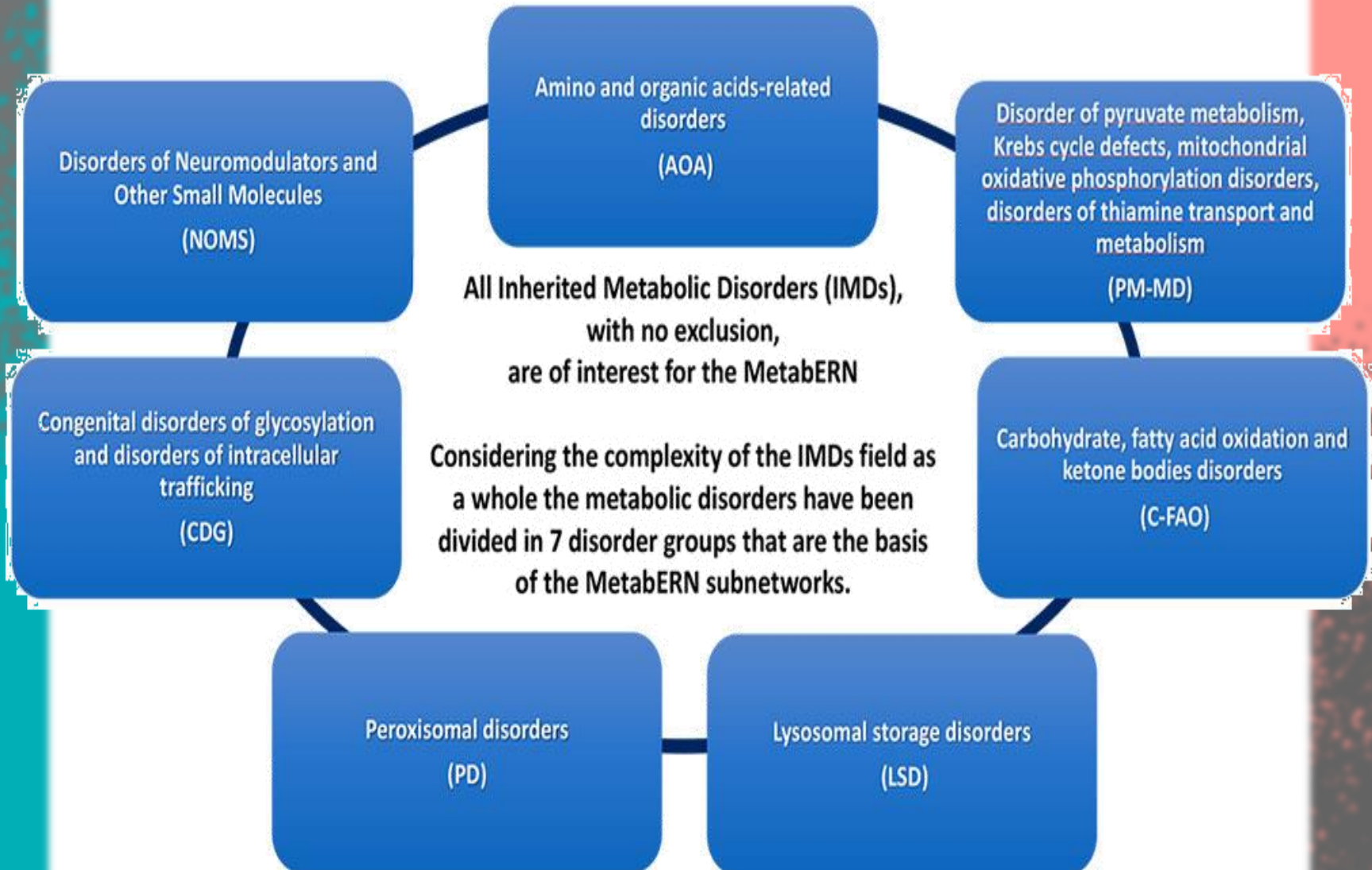
SUMÁRIO

- Generalidades
- Novas classificações DHM
- Diagnóstico pre-sintomático
 - Rastreamento neonatal
- Circunstâncias clínicas que podem alertar para DHM
- Deterioração neurológica
 - Tipo intoxicação
 - Tipo déficit energético
 - Tipo encefalopatia epilética
- Organomegalia
 - Com hipoglicemia
 - Com insuficiência hepática
 - Com colestase
 - Com dismorfismo

GENERALIDADES

- DHM: raras, crónicas, variantes genéticas patogénicas
- Disfunção no normal funcionamento do organismo (enzima, transportador...)
- Classificação clínica de DHM multissistemicas:
 - Intoxicação (AA, AO, DCU, metais, açucares, porfirias...)
 - Défice energetico (DCRM, BoxAG, GSD, creatina cerebral...)
 - Moléculas complexas (LSD, PRX, CDG, α 1-AT, SLO...)

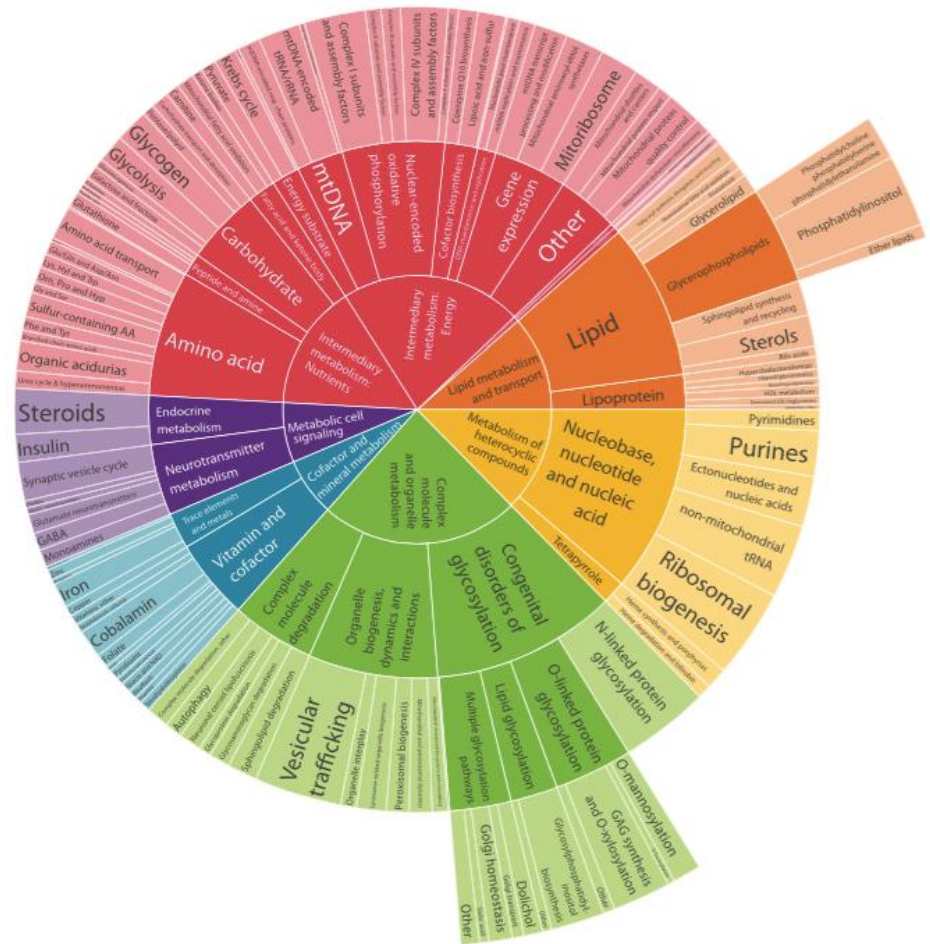
CLASSIFICAÇÃO MetabERN



Classificação internacional de DHM (ICIMD) 2021

(J Inherit Metab Dis. 2021;44:164–177)

- Inclui 1450 dças
- 24 categorias/ 124 grupos
- “aims to include any primary genetic condition in which alteration of a biochemical pathway is intrinsic to specific biochemical, clinical, and/or pathophysiological features”



Diagnóstico pré-sintomático

- Programa Nacional de Rastreio Neonatal:
 - 24 DHM (AA, AO, BoxAG/C Carnitina, DCU)
 - Hipotireoidismo
 - Fibrose Quística
 - iniciar em 2021: Hemoglobinopatias (Drepanocitose)



Circunstâncias clínicas que podem alertar para DHM

- Sintomas/sinais precoces antenatais ou no período NN
- Crises agudas ou recorrentes de:
 - alteração do estado de consciência, ataxia, vômitos, acidose, intolerância ao exercício, falência de órgão (coração, fígado, rim)
- Sintomas neurológicos crônicos e progressivos:
 - AGDPM/PDI plus, epilepsia refratária, regressão, alts psiquiátricas
- Atingimento simultâneo de órgãos ou sistemas
 - SNC, coração, olhos, Fígado, músculo...

Deterioração Neurológica - tipo intoxicação (intervalo livre)

Analises gerais Ns
CC ++
DNPH ++++
Odor a caramelo

Recusa alimentar
Alteração do tonús
Movimentos ANs
Vômitos
Alt estado consciência

Acidose
CC++++
Hiperamoníemia ++/
Hipocalcemia
Neutropenia

AApl/AO ur
Acilcarnitinas cartão

LEUCINOSE

TT sintomático/infecção
Reverter catabolismo
Glicose + Lipidos*
+/- Dialise
Dieta hipoproteica
Suplementos específicos

ACIDURIAS ORGANICAS
(PA, MMA, IVA)

*após excluir BoxAG e C Carnitina

Deterioração Neurológica tipo déficit energético (crises desencadeadas por catabolismo)

Recusa alimentar
Vômitos
Hipotonia
Alt estado consciência

Hipoglicemia
Hipocetose
Hiperamoniemia +/-

Alcalose respiratoria
Hiperamoniemia ++++

Acidose lactic

AApl /AO ur (ac orotico)
Acilcarnitinas

Defices da BOX dos AG
Def ciclo da carnitina
Défices da cetogenese

D do ciclo da ureia

Acidoses laticas congénitas
(DCRM, Krebbs, PDH, PC)

TT sintomático/infecção
Reverter catabolismo*
Glicose /insulina
+/- Dialise
Suplementos específicos
Dieta hipoproteica

TT sintomático
Dieta cetogénica
Suplementos específicos

*lipidos após excluir BoxAG e C Carnitina

Deterioração Neurológica tipo encefalopatia epiletica



Hipotonia
Crises convulsivas
Alts estado consciencia

Sem alterações bioquimicas
UA indoseavel
Hiperlatacidemia +/-



Principios terapêuticos:
Se R TAE habitual

Piridoxina
Piridoxal fosfato
Ac Folinico
Tiamina
Biotina

AApl e LCR	<ul style="list-style-type: none">• NKH• Def sintese serina
AO ur (AASA e ac pipecolico)	<ul style="list-style-type: none">• Def piridoxina
AO ur	<ul style="list-style-type: none">• Def Biotinidase
NT urina e LCR	<ul style="list-style-type: none">• Def NT
G no LCR	<ul style="list-style-type: none">• Glut1
AGCML	<ul style="list-style-type: none">• D Peroxisomas
CDT com focagem	<ul style="list-style-type: none">• CDG
Ac úrico	<ul style="list-style-type: none">• XO/SO

Paineis NGS, WES...

Organomegalia (hepatomegalia)

Hipoglicemia recorrente

AST/ALT/UA/TG
CC++

Painel NGS

GSD I, III, VII, IX

Terapia nutricional
Reforço HC

AST/ALT
Amonia++
CC-
Acilcarnitinas

Def BoxAG
Def Ciclo carnitina

Terapia nutricional
Dieta hipoprot
Carnitina

Falencia hepatica
Tubulopatia renal

AST/ALT/ INR
AApl/AOur
Acilcarnitinas
Açucars reductores ur

Tirosinemia
Galactosemia
Fructosemia

Terapia nutricional
Rest Prot
Rest Galactose
Rest frutose

Organomegalia

Colestase + hepatomegalia

MPP
Diarreia crónica
Osteoporose

Dismorfismo
hepato/esplenomegalia

“Sinais de D armazenamento”

a 1 AT	Eletroforese proteínas
Def sais biliares	Sais biliares pl/ur
D peroxisomas	AGCML pl
CDG	CDT e focagem
NPC	Oxisterois pl
Ac mevalónica	AO ur
MEGDHEL	AO ur
Xantomatose CT	Esterois pl

Tratamento sintomático
Transplante hepático

Mucopolissacaridoses	<ul style="list-style-type: none"> • MPS ur • Oligo ur • Enzimas lisossomicas • Estudo genético
Oligossacaridoses	
Mucolipidoses	
Gangliosidoses	
Sialidoses	
NP A/B	

Tratamento sintomático
Terapia enzimática substituição
Transplante medular
Terapia génica

Take home messages

- No contexto clínico apropriado, considerar DHM paralelamente a outras hipóteses de diagnóstico
- Atenção aos sinais e sintomas que persistem ou permanecem inexplicados após investigação e/ou tratamentos habituais
- Mortes neonatais, mesmo aquelas atribuídas a sépsis devem ser investigadas. Não esquecer de fazer o teste de rastreio neonatal de DHM

Take home messages

- DHM pode apresentar-se em qualquer idade
- A larga maioria das DHM são de transmissão AR
- Considerar sempre numa primeira fase as doenças potencialmente tratáveis, sobretudo em situações de urgência
- Pedir opinião aos centros de referencia