

Obrigada por ver esta apresentação

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

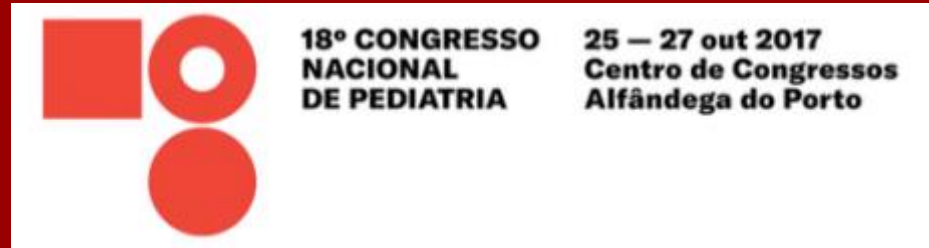
É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no contexto do 18º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor



SECÇÃO DE DOENÇAS
HEREDITÁRIAS DO
METABOLISMO

Parte 2



Manifestações tardias: abordagem diagnóstica e terapêutica

orientação diagnóstica inicial

Paula Garcia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

pg@chuc.min-saude.pt

Curso 3 Do feto ao adolescente: das manifestações clínicas e diagnóstico à terapêutica

SUMÁRIO

CURSO 3

- Contextualização
- Emergências em DHM / Fluxograma diagnóstico
 - Hipoglicemia
 - Hiperamoniémia
 - Acidose metabólica
- Mensagem final



Grupos de DHM

- Dças Intoxicação
- Dças Défice Energético
- Dças Moléculas Complexas

A intervenção terapêutica é mais eficaz em patologias dos dois 1^{os} grupos

Diagnosticadas/suspeitadas através de alterações bioquímicas acessíveis

- G, Lact, Amónia, gasimetria, iono, CC
- AA, AO, Acilcarnitinas, doseamentos enz, estudos funcionais



Percurso clássico:

hx clínica (antecedentes),
exame físico

laboratório básico

avaliação multiorgânica



Percurso “moderno”

painéis genéticos



1º Excluir Dças tratáveis

rastreio NN alargado

rastrear por degraus e
prioridades

colheitas “em bloco”
SOS



Alto índice de suspeição

achados
inesperados

envolvimento
multiorgânico

evolução
inesperada

2º filho afetado

Diagnóstico de DHM por rastreio

CURSO 3

- rastreio universal
- rastreio de populações em risco

Diagnóstico de DHM por suspeita clínica

- sintomas ante ou neonatais
 - malformação, displasias, alt funcionais
- sintomas agudos ou recorrentes
 - coma, ataxia, vômitos, intolerância exercício, cardíacos, renais, hepáticos, ...
- sintomas crónicos ou progressivos
 - frequentemente com envolvimento neurológico



◆ Apresentação aguda clássica

- ◆ Intervalo livre
- ◆ Início agudo coincidente com período catabólico / vacinas / Ingestão de determinados alimentos ou medicamentos
- ◆ Avaliação inicial em “crise”

◆ Apresentações crónicas

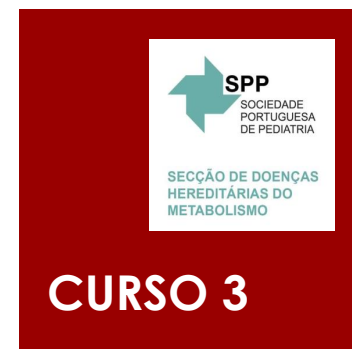
- ◆ Progressivas
- ◆ Independentes de alimentos / medicamentos / estados catabólicos
- ◆ Envolvimento multiorgânico, freq SNC
- ◆ Exames lab mais complexos



Blood
Electrolytes
Blood gases: pH, pCO ₂ , HCO ₃ ⁻ , pO ₂
→ Calculate anion gap:
$[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ (normal range: 7–16 mmol/L)
Ammonia
Glucose
Lactate, pyruvate
3-hydroxybutyrate
Uric acid
Creatine kinase
Creatinine and/or cystatin C
Alanine and aspartate aminotransferase (ALAT, ASAT)
Complete blood count
Urine
Ketones
Reducing substance
Dinitrophenylhydrazine
Sulfites (sulfite test at the bedside in fresh urine)
Benzidine, guaiac
Store at -20 °C (-4 °F)
Urine
Heparinized plasma
CSF
Store at 4 °C (39 °F)
Heparinized whole blood

- Lab inicial consiste em exames de rotina acessíveis
- Podem definir quadros sugestivos de DHM:
 - **Hipoglicemia**
 - **hiperamoniémia**
 - **Acidose ou alcalose**
 - **Cetose**
 - **Hiperlatacidémia**
 - **Disfunção de órgãos:**
 - Rim
 - Fígado
 - Cérebro
 - Coração
 - Músculo
 - pâncreas

Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach
 Editors: Hoffmann, Georg F., Zschocke, Johannes, Nyhan, William L. (Eds.), 2017



Emergências em DHM

- ◆ Só reconhecendo se trata
- ◆ Reconhecimento rápido é essencial
 - ◆ Manifestações são inespecíficas e geralmente GI / neurológicas
 - ◆ Diminui mortalidade / Melhora prognóstico
- ◆ Frequentemente a gravidade da 1ª crise determina o prognóstico
- ◆ O melhor tratamento é a prevenção da recorrência de novas crises

- ◆ Nas dças crónicas progressivas o diagnóstico importa
 - ◆ Algumas já com tratamento

- ◆ Aconselhamento genético familiar



HIPOGLICEMIA - distúrbio metabólico frequente

CURSO 3

- hipoglicemia quando $G \leq 50\text{mg/dl}$, mas sintomas podem aparecer antes
- avaliar no coma de causa desconhecida
- mais frequentes: hipoglicémia cetótica e causas endocrinológicas
- colheitas em bloco no período de hipoglicemia (sangue, urina, Guthrie)

Outras causas importantes são a dça hepática e efeitos 2ºs de fármacos

O Timing da hipoglicemia e a presença /ausência de CC são essenciais

- hipoglicemia hipocetotica aleatória – hiperinsulinismo
- hipoglicemia hipocetotica do jejum longo – défices BOAG
- hipoglicemia do jejum curto - glicogenoses



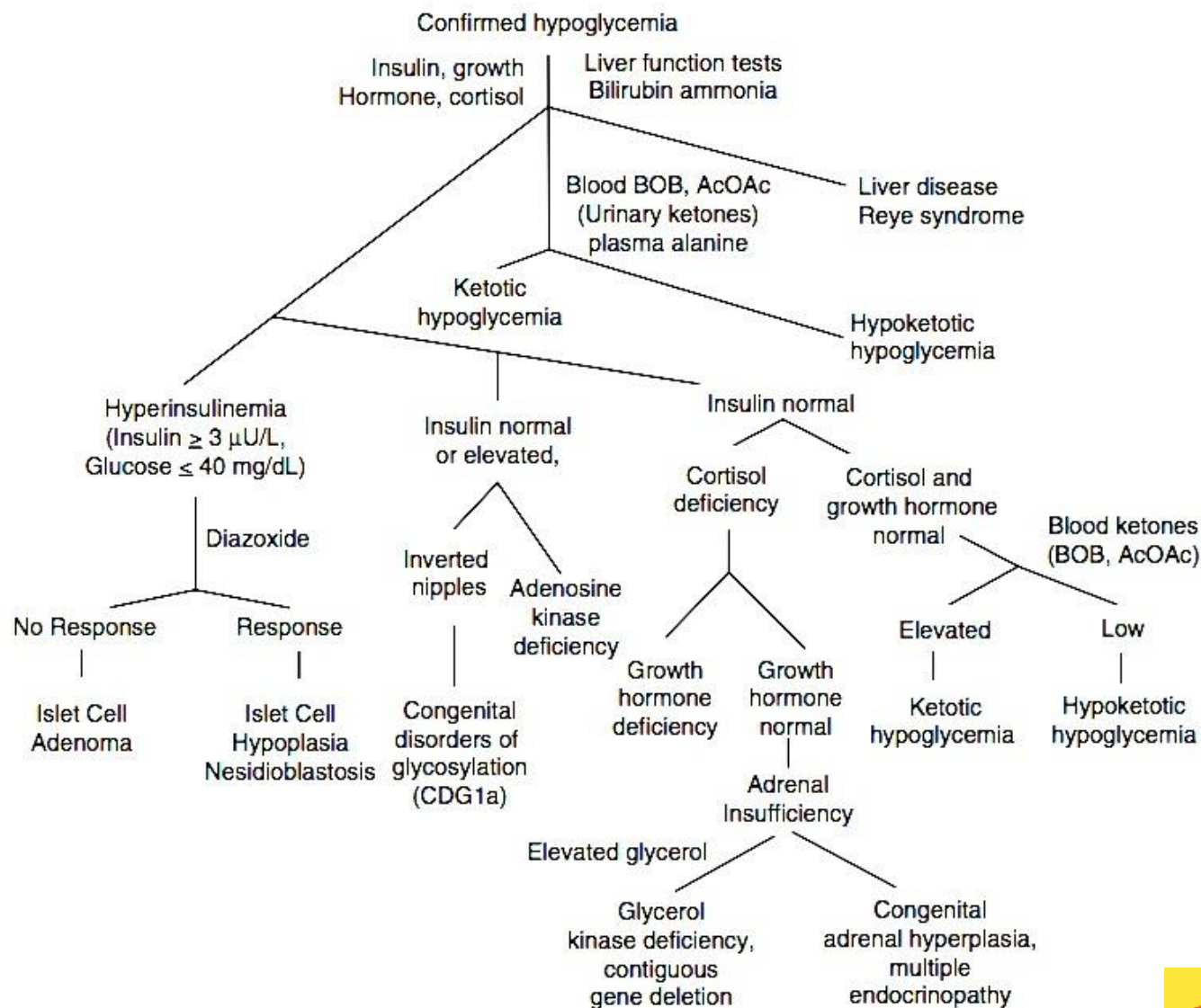
Hypoglycemia

Initial laboratory evaluation of the hypoglycemic patient



SECÇÃO DE DOENÇAS
HEREDITÁRIAS DO
METABOLISMO

CURSO 3



Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach

Editors: Hoffmann, Georg F., Zschocke, Johannes, Nyhan, William L. (Eds.), 2017

Curso 3 Do feto ao adolescente: das manifestações clínicas e diagnóstico à terapêutica



HIPERAMONIEMIA - emergência clínica e deve ser evocada em coma de causa desconhecida

O seu doseamento deve fazer parte do laboratório de rotina

É altamente sugestiva de DHM mas existem outras causas

- má colheita, falência hepática, 2º a fármacos (VPA)

Dças do ciclo da ureia são o paradigma da hiperamoniémia

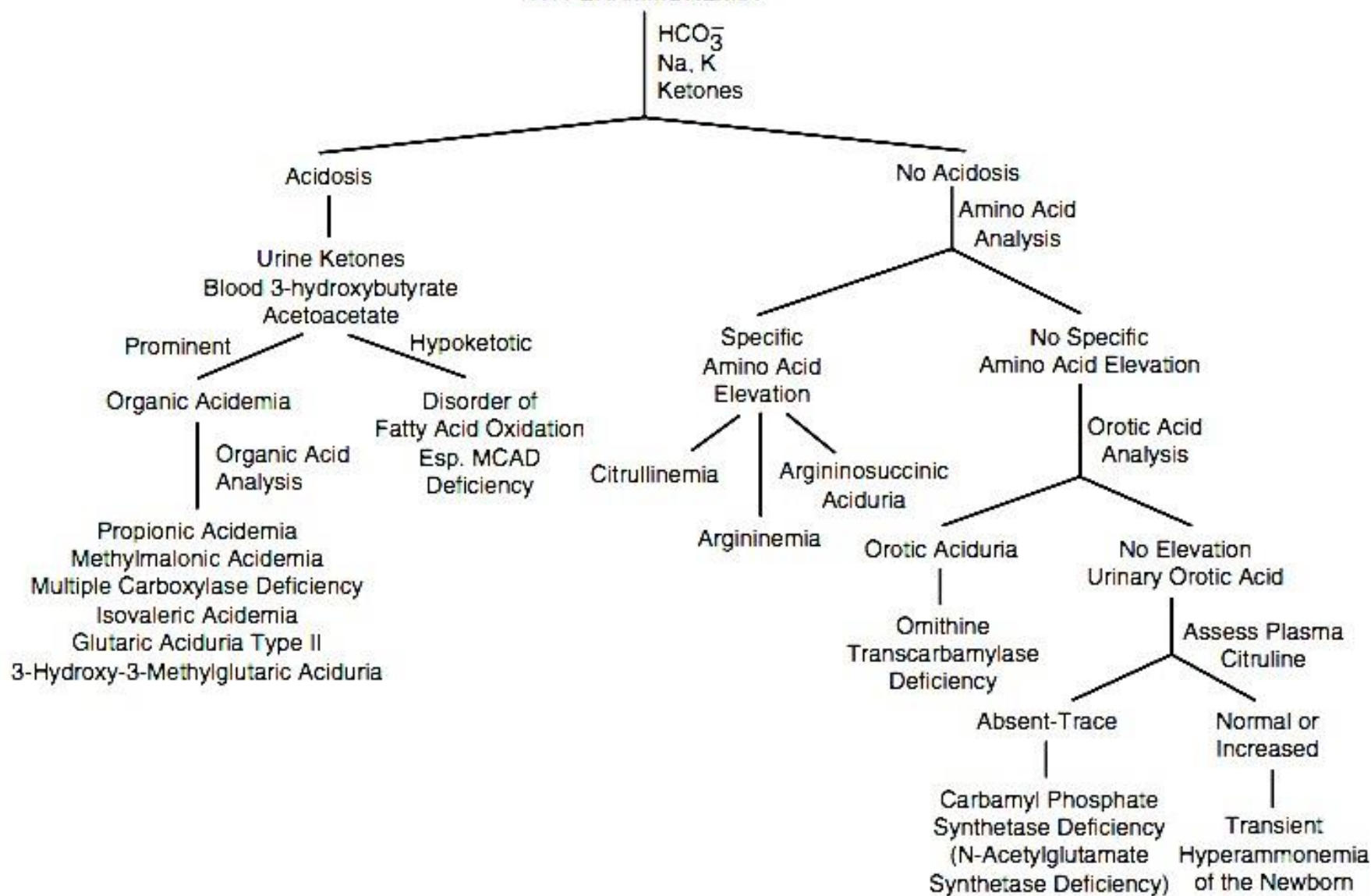
- mais frequente é o déficit de OTC
- diagnostico pela cromatografia AA pl e urina e acido orótico urina. Algumas pelo perfil acilcarnitinas

Outras DHM que cursam com hiperamoniemia

- acidurias orgânicas (CC+++)
- défices da BOAGCL (hipoG)



HYPERAMMONEMIA



Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach
 Editors: Hoffmann, Georg F., Zschocke, Johannes, Nyhan, William L. (Eds.), 2017

Curso 3 Do feto ao adolescente: das manifestações clínicas e diagnóstico à terapêutica



Acidose metabólica e cetose na criança, excluindo diabetes, são palavras chave para acidúria orgânica

- obrigatório testar cetonúria / cetonemia ($n < 1 \text{ mM}$)

As acidúrias orgânicas mais frequentes

- propiônica, metilmalônica, isovalérica, déficit múltiplo das carboxilases e 3 metilcrotonilglicinúria

O Laboratório de rotina revela

- baixo pH sg e urina, baixo bicarbonato, aumento do hiato aniônico, $\text{CC}++++$

O Laboratório especializado

- cromatografia de ácidos orgânicos
- perfil de acilcarnitinas em cartão
- Estudos genéticos



Disorder	Detect or suspect	Definitive diagnosis (in addition to mutation analysis)
Propionic aciduria	Massive ketosis; methylcitrate, propionylglycine, and tiglylglycine in urine; hyperglycinemia	Propionyl-CoA carboxylase
Methylmalonic aciduria	Massive ketosis, methylmalonic acid in urine	Methylmalonyl-CoA mutase, complementation analysis
Isovaleric aciduria	Acrid smell ("sweaty feet" odor), massive ketosis, acylcarnitine profile, isovalerylglycine and 3-hydroxyisovaleric acid in urine	Assay of isovaleryl-CoA dehydrogenase
Multiple carboxylase deficiency	Lactic acidemia, hyperammonemia, acylcarnitine profile, hydroxyisovaleric acid, 3-methylcrotonylglycine, methylcitrate in urine	Biotinidase, holocarboxylase synthetase assays
Oxothiolase deficiency	Massive ketosis, tiglylglycinuria	3-oxothiolase
Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	3-methylcrotonylglycinuria	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase
Maple syrup urine disease	Urinary 2,4-DNP, plasma branched-chain amino acids, urinary organic acid pattern	Branched-chain keto acid decarboxylase assay
Lactic acidemia	Growth retardation, ataxia, stroke, hyperalaninemia, lactic acid in blood, CSF, urine	Defective fructose-1,6-diphosphatase, pyruvate dehydrogenase, or decarboxylase, mitochondrial DNA, electron transport chain complexes
Pyroglutamic aciduria	Pyroglutamic acid in blood or urine	5-oxoprolin in urine, 5-oxoprolinase assay
Hawkinsinuria	Iodoplatinate	Cysteinyl-dihydrocyclohexyl acetic acid
Ketolysis defects	Ketosis	Cytosolic or mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase
LCHAD deficiency	(Cardio)-myopathy, hypoglycemia, lactic acidemia, acylcarnitine profile	LCHAD assay

2,4-DNP 2,4-dinitrophenylhydrazones, **LCHAD** long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase

Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach Editors: Hoffmann, Georg F., Zschocke, Johannes, Nyhan, William L. (Eds.), 2017

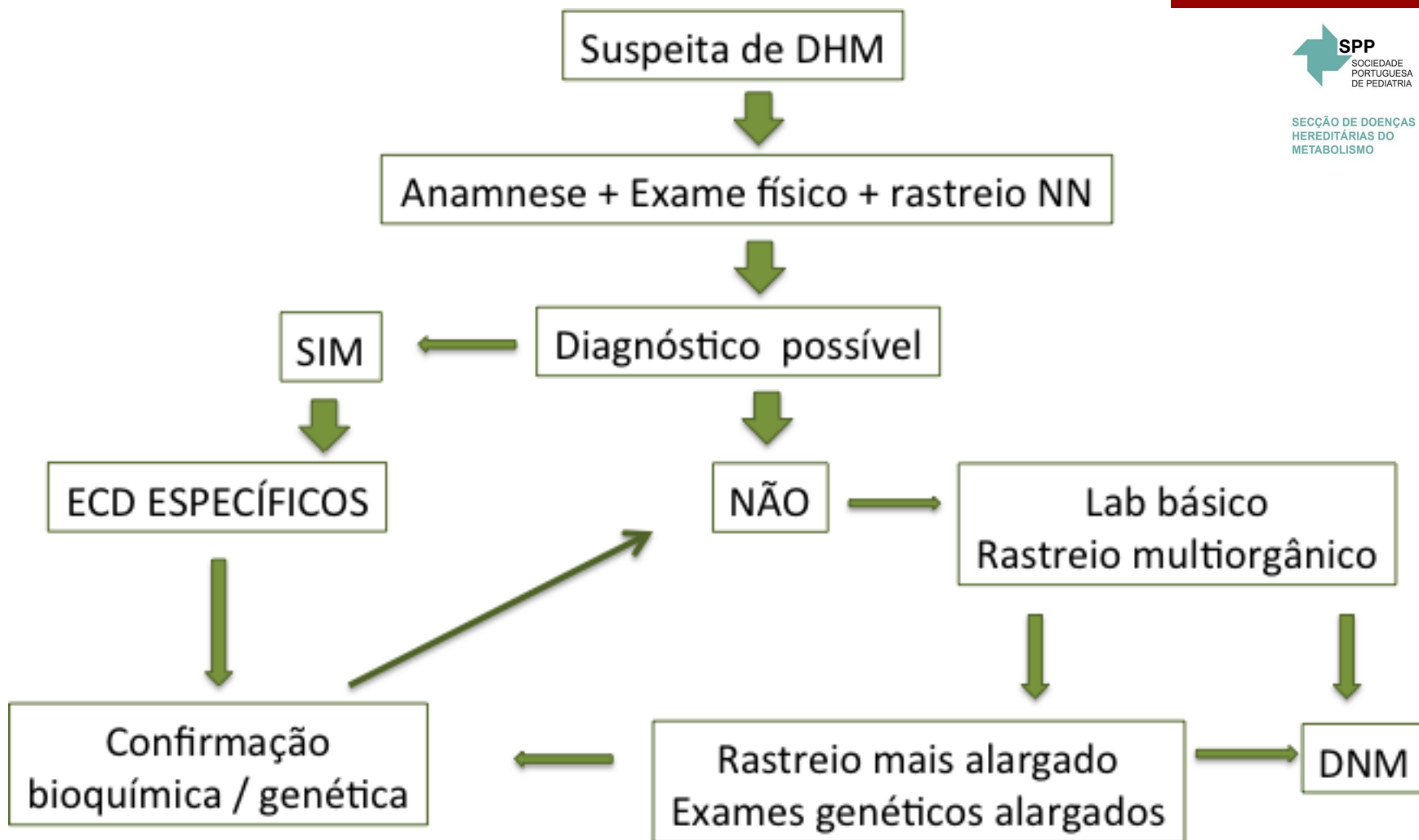
Curso 3 Do feto ao adolescente: das manifestações clínicas e diagnóstico à terapêutica



SECÇÃO DE DOENÇAS
HEREDITÁRIAS DO
METABOLISMO

CURSO 3





Mensagem Final

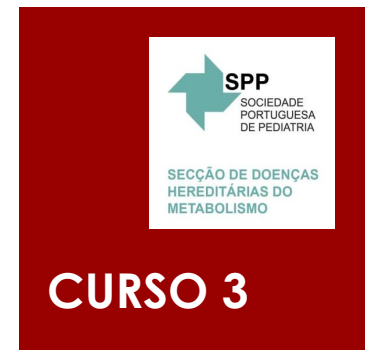


CURSO 3

- ◆ Pensar em DHM paralelamente a outros diagnósticos
 - ◆ Pensar 1º em Dças tratáveis
- ◆ Iniciar de imediato tratamento sintomático (colheitas prévias)
- ◆ Laboratório básico deve estar em todos os hospitais (lactato e amónia)
 - ◆ Permite o diagnóstico diferencial e início de atitudes terapêuticas
- ◆ O Lab específico é acessível, incluindo estudos confirmatórios
- ◆ Rastreio NN alargado ampliou nº de diagnósticos (23+1) e melhorou o prognóstico
 - ◆ Muitas não estão incluídas no rastreio NN (Galactosémia e Frutosémia, 3 DCU, Glicogenoses, LSD, PRX, CDG, CRM...)



BIBLIOGRAFIA



- J Inherit Metab Dis. 2002 Nov;25(7):531-46.

Emergency management of inherited metabolic diseases.

Prietsch V¹, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF.

- Orphanet J Rare Dis. 2014 Sep 2;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.

Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.

Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M, Hochuli M, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A, Fowler B, Grünert SC, Grünewald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A.

- **Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment**

Editors: Saudubray, Jean-Marie, Baumgartner, Matthias R., Walter, John (Eds.), 2016

- **Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach**

Editors: Hoffmann, Georg F., Zschocke, Johannes, Nyhan, William L. (Eds.), 2017

