

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



**18º CONGRESSO
NACIONAL
DE PEDIATRIA**

**25 — 27 out 2017
Centro de Congressos
Alfândega do Porto**



Manifestações tardias na criança e adolescente

Esmeralda Rodrigues
Centro Hospitalar São João

Doença Hereditária do Metabolismo

- Sintomas precoces no periodo antenatal e neonatal
- **Manifestações tardias com sintomatologia aguda recorrente, como coma, ataxia, vômitos, acidose, intolerância ao exercício, cardíaco, renal , hepático,...**
- **Sintomatologia crónica progressiva que pode ser geral (atraso crescimento) muscular ou em particular neurológica (atraso desenvolvimento, deterioração neurológica, sinais psiquiátricos)**
- Sintomatologia especifica e permanente de vários órgãos ou sistemas



DHM manifestações tardias

- Fenótipos atenuados
- **Diagnóstico tardio** apesar de sintomas precoces em que não foi considerada etiologia metabólica, ou doença não descrita anteriormente
- Apresentação tardia



Doença Hereditária do Metabolismo

- considerar em qualquer idade perante sintomatologia de risco:
 - **Sintomatologia aguda, inexplicada, recorrente ou refratária**
Em 50% dos doentes o início da sintomatologia é tardio
(período livre de sintomatologia pode ser longo)
 - **Sintomatologia crónica e progressiva, em particular neurológica**
(atraso mental, epilepsia, deterioração neurológica e sintomatologia psiquiátrica)
- ...! Não esquecer causas tratáveis



Doença Hereditária do Metabolismo

- Característica sugestivas
 - **Sintomatologia flutuante ou recorrente**,
especificamente se **despertado** por jejum, exercício, febre, catabolismo ou pos parto (**fatores precipitantes**)
 - **Atingimento multissistémico**,
incluindo sinais neurológicos + sinais sistémicos (olho, pele, organomegalia, etc)
 - Envolvimento de diferentes áreas do sistema nervoso
(nervo ótico e cerebelo; leucoencefalopatia e polineuropatia)
 - **Sinais clínicos específicos** altamente **sugestivos** de DHM particular ou grupo particular de DHM



Síndrome ou sinais com elevado valor diagnóstico idade tardia

Síndromes ou sinais	Defeito metabólico
Neurológico	
Coma recorrente	Doenças ciclo ureia / Acidúria Orgânica
RMN cerebral...	
Hipersinal T2 ganglios base	Def .metabolismo energético (PDH, CR, CoEnz Q10)
Stroke like	Def. metabolismo energético (Mutações DNA mt, POLG
Oftalmológico...	
Supra nuclear gaze palsy	DSL (Gaucher, NPC)
Neuropatia otica bilateral	Metabolismo energético
Retinite pigmentar	Metabolismo energético, peroxisoma
Mancha cereja	Sialidose
Cutâneo...	
Dismorfia progressiva	LSD
Angioqueratomo	LSD
Xantoma	Xantomatose cerebrotendinosa
Visceral...	
Esplenomegalia	LSD
Trombose venosa/ arterial	hiperhomocisteinemia
Gota	Metabolismo purinas, Sind Lesch Nyhan
...	

Doença Hereditária do Metabolismo

- Manifestações tardias
 - 1. com **sintomatologia aguda** recorrente, como coma, ataxia, vômitos, acidose, intolerância ao exercício, manifestações cardíacas, hepáticas, renais...



M. tardias: **Encefalopatia Aguda** (coma, stroke, vómitos com letargia)

- **Coma metabólico sem sinais neurológicos focais**
 - acidose metabólica
 - Hiperamoníemia
 - Hipoglicemia
 - Hiperlactacidemia
- **Coma neurológico com sinais focais**, convulsões, hipertensão intracraniana, stroke, ou stroke like
- **Coma + disfunção hepática**



Clinical Presentation	Metabolic derangements or other important signs		Most frequent diagnosis (disorder/enzyme deficiency)	Differential diagnosis
Metabolic Coma (without focal neurological signs)	Acidosis (metabolic) - pH <7.20 - HCO ₃ ⁻ <10 mmol/l - PCO ₂ <25 mmHg	Ketosis + (acetest ++)	Mitochondrial disorder MCD, PC MMA, PA, IVA, GAI, MSUD* Ketolysis defects Gluconeogenesis defects	Diabetes Intoxication Encephalitis
		Ketosis -	PDH, Ketogenesis defects FAO, FBP, EPDMA	
	Hyperammonemia - NH ₃ > 100 µmol/l - Resp alkalosis - pH >7.45 - pCO ₂ <25 mmHg	Normal glucose	Urea cycle defects* HHH syndrome LPI	Reye syndrome Encephalitis Intoxication
		Hypoglycemia	FAO (MCAD*) HMGCoA lyase CAVA deficiency	
	Hypoglycemia (<2 mmol/l)	Acidosis +	Gluconeogenesis defects MSUD HMGCoA lyase FAO	Drugs and toxin Ketotic hypoglycemia Adrenal insufficiency GH deficiency Hypopituitarism
	Hyperlactatemia (>4 mmol/l)	Normal glucose	PC, MCD, Krebs cycle Respiratory chain*, PDH* (without ketosis) EPDMA syndrome	Hypoxia Sepsis
		Hypoglycemia	Gluconeogenesis defects (ketosis variable) FAO (moderate hyperlactatemia, no ketosis)	

Clinical Presentation	Metabolic derangements or other important signs		Most frequent diagnosis (disorder/enzyme deficiency)	Differential diagnosis
Neurological coma (with focal signs, seizures, or Intracranial hypertension)	Biological signs are very variable, can be absent or moderate; see »Metabolic coma«	Cerebral edema Hemiplegia (hemianopsia)	MSUD, OTC MSUD, OTC, MMA, PA, PGK	Cerebral tumor Migraine Encephalitis
		Basal ganglia involvement/ extrapyramidal signs	TBBGD, Leigh syndrome of diverse etiologies, MMA, GA1, Wilson, homocystinurias*, Manganese transporter defect	Acute encephalitis (Infectious, Immunomediated), metal intoxication
		Cranial nerve involvement, bulbar palsy	Riboflavin transporter defects	Brainstem encephalitis
		»Stroke-like«	UCD, MMA, PA, IVA* Respiratory chain (MELAS*) Homocystinurias* CDG syndrome THTR1 mutations Fabry* Maltase acid* (rare) Racemase deficiency (rare)	Moya Moya syndrome Vascular hemiplegia Cerebral thrombophlebitis, Cerebral tumor
	Abnormal coagulation, (not constant alterations) Hemolytic anemia	»Classic strokes« Thromboembolic events	AT III, Protein C,S deficiencies Homocystinurias* CDG, PGK Menkes and GA1 can produce sub-arachnoidal hemorrhage	Sickle cell anemia

Clinical Presentation	Metabolic derangements or other important signs		Most frequent diagnosis (disorder/enzyme deficiency)	Differential diagnosis
Hepatic coma (hepatomegaly, cytolysis or liver failure) Reye syndrome	Normal bilirubin Slight elevation of Transaminases	Steatosis and fibrosis	FAO, UCD	
	Very high transaminases Severe coagulopathy	Recurrent acute liver failure (RALF) triggered by fever	NBAS mutations	
	Hypoalbuminemia, anemia, seizures and encephalopathic crisis	Recurrent acute liver failure (RALF)	LARS (coding for cytoplasmic leucyl-tRNA synthetase)	
	Hyperlactatemia	Liver failure	Respiratory chain defects	Reye syndrome Hepatitis, Intoxication
	Hemolytic jaundice	Cirrhosis Chronic hepatic dysfunction	Wilson*, Manganese transporter defect	
	Hypoglycemia	Exudative enteropathy	Hepatic fibrosis with enteropathy (MPI-CDG)	

Encefalopatia Aguda

(coma, stroke, vómitos com letargia)



SECÇÃO DE DOENÇAS
HEREDITÁRIAS DO
METABOLISMO

CURSO 3

Sugestivo de DHM se factor precipitante ou lesões cerebrais específicas

- Pensar essencialmente
 - **Doenças de intoxicação:**
 - MRI normal ou achados inespecíficos (edema, ...
 - **Defeitos metabolismo energético**
 - MRI anormal: lesões bilaterais dos nucleos da base , AVC ou lesões stroke like
- Considerar no dx diferencial de lesão cerebral aguda e quadros clinicos que mimetizam encefalite infecciosa /inflamatória , stroke ou stroke like
- **Valorizar sintomas não reconhecidos:** anorexia persistente, vómitos cronicos, atraso crescimento, hipotonia, atraso de desenvolvimento progressivo, anemia ...



M. tardias: **Ataxia**

■ Episódios recorrentes de ataxia

	Alteração metabólica	Sintomas adicionais	Diagnóstico mais frequente
	Cetoacidose AA e AO	Odor Neutropenia/ trombocitopenia	Leucinose Acidurias organicas
	Hiperamoníemia (+/-)	Alcalose hepatomegalia	D. Ciclo Ureia (OTC,...)
ATAXIA AGUDA	Hiperlactacidemia (+/-)...pos prandial	L/P N Neuropatia periférica	PDH
	Hiperlactacidemia (+/-)...pos prandial	L/P ↑, cetose, pele	MCD, def CR Mt
	AA urinários	Rash, intolerância sol	Hartnup
	Glicorraquia↓	Agravamento jejum/ alt. movimento	Def . Glut 1
	Biotinidase baixa		Def Biotinidase



M. tardias: **Sintomas Psiquiátricos agudos**

■ **Doenças Ciclo Ureia (... def OCT)**

hiperamoniemia e disfunção hepática podem ser ligeiras
⇒ falsos rótulos de histeria, esquizofrenia ou intoxicação

■ **Porfirias**

episódios recorrentes de vomitos + dor abdominal
neuropatia e sintomas psiquiátricos

■ **Defeitos da remetição homocisteína**

■ Em todos os doentes com sintomas psiquiátricos agudas e inexplicados :

! amónia, porfirinas, e homocisteína



M. tardias: **Dor abdominal recorrente**

- **Com vômitos, letargia, +/- cetoacidose:** DCU, AO, defeitos cetólise
- **Com neuropatia, sintomas psiquiátricos:** porfirias, DCU
- **Com hepatomegalia e esplenomegalia:** Deficiência Lipase Ácida, intolerância às proteínas com lisinúria, CDG
- **Com dor nas extremidades:** Fabry...
- **Com anemia hemolítica:** coproporfiria
- **Com sind. inflamatório** (febre, rash,) def mevalonato kinase



M. tardias: **Intolerância exercício e mioglobínúria intermitente**

- Mialgias, cãimbras, fraqueza muscular , ↑ ↑ CPK
Apresentação (def energético)

- **Glicogenoses:**

musculo mais vulneravel no inicio do exercicio e se intenso.
CK permanecem elevadas

- **Defeitos da oxidação AG**

Mioglobínúria apos exercicio prolongado e em situações de stress (jejum, frio, infeção)

Características da miopatias metabólicas

- Intolerância ao exercício (cãimbras de exercício ou fadiga)
- Rabdomiólise recorrente
- ... miopatia proximal progressiva
- Cardiomiopatia

Histologia: Fibras vermelhas rotas, gotículas lipídicas, glicogénio



M. tardias: Cardiomiopatia e alterações de ritmo

- Pode ser modo de apresentação (def. energética, moléculas complexas)

Pompe / Danon

Doença Fabry

Sind Barth e Sengers

Defeitos da Oxidação Ácidos Gordos

Def Cadeia Respiratória Mitocondrial

...

- Síndrome Kearns Sayre

- LSD

- ...



M. tardias: **Sintomas neurológicos crónicos e progressivos**

■ **Deterioração neurológica e mental**

- Sintomatologia neurológica é muito frequente e engloba atraso psicomotor , deterioração mental, convulsões, alt. neurológicas SNC e periférico, def. neurosensoriais e alt. psiquiátricas

...precedidas por sint. insidiosos, ignorados, mal interpretados

- atraso crescimento, anorexia, vómitos crónicos
- sintomas musculares (fraqueza muscular, hipotonia, massas musculares pobres)



Deterioração neurológica e mental

■ Com envolvimento visceral, craniovertebral, ocular...

MPS I, II e III (+/-), Mucopolipidose III, Oligossacaridoses, NPC, Gaucher III

Doenças Peroxisoma (retinite pigmentar, surdez...)

■ Com paraplegia e espasticidade progressivas

argininemia: diplegia espastica progressiva

Def síntese Cbl: paraparesia flacida progressiva

Doenças por moléculas complexas



Deterioração neurológica e mental

■ **Regressão intelectual isolada**

Rara...

Doença de Sanfilippo (MPS III), geralmente após 5 anos

■ **Com predomínio de atraso intelectual e alteração comportamento**

- Hiperatividade e agitação: MPS III (geralmente antes da regressão)
- Autismo: Def. transportador da creatina

■ **Sind extrapiramidal**

Distonia ... > parkinsonismo, coreia, tremor

Geralmente associado a outros sintomas neurológicos.

Distonia isolada pode ser a apresentação doença NeuroTransmissores.

Ap. Aguda nos defeitos do metabolismo intermédio



Deterioração neurológica e mental

- **Alteração da marcha e descoordenação motora**
(ataxia cerebelar, dispraxias)

Mandatório: AO + AA (+++ stress metabólico), av. bioq. geral

Marcador bioquímico + : intoxicação e def. energético (AO, def creatina, PDH...)

Marcador bioquímico - : doenças moléculas complexas
(gangliosidoses, krabbe, NPC...doenças peroxisoma, CDG)

- **Com predomínio de epilepsia**

- Deterioração progressiva, regressão
- Sem deterioração + sinais neurológicos



Deterioração neurológica e mental + Epilepsia

With seizures as the most prominent symptom	
Seizures and progressive deterioration	
- Rapid mental regression, myoclonic jerks, blindness	INCL (early-flattening EEG, CLN1, CLN14)
- Akinetic myoclonic petit mal, RP, typical EEG pattern	LINCL (misdiagnosed with Lennox-Gastaut)
- Rapid regression, myoclonic seizures, spasticity	Schindler disease (optic atrophy, severe osteoporosis)
- Myoclonic epilepsy, volitional and intentional myoclonias, muscular weakness	MERFF, Niemann-Pick disease type C, Gaucher disease type III (ophthalmoplegia, hepatosplenomegaly)
- Seizures and myoclonic jerks, uncoordinated movements	Alpers syndrome (hepatic symptoms, hyperlactatemia)
- Macular cherry-red spot and myoclonus	Sialidosis
- With spinal muscle atrophy	ASAH1 mutations (new phenotype of Farber disease)
Without clear degeneration, often static, other neurological signs associated	
- Autistic signs, movement disorders	Creatine defects (GAMT, CTD)
- Ataxia, abnormal movements, worse before meals	GLUT-1 deficiency (low glucorachia)
- Late onset pyridoxine dependent seizures	Antiquitin defect (elevated pipercolic acid (CSF, plasma, urine) and alpha-aminoadipic semialdehyde (urine).
- Intellectual disability, dysmorphia (not constant)	GPI-anchor biosynthesis pathway defects



Epilepsia e DHM

- Sugere DHM
 - não enquadrar em síndrome epileptico clássico, apresentação electroclínica atípica,
 - Epilepsia mioclónica progressiva
 - Associação a regressão PM/ intelectual, alteração neurológica (cerebelar, piramidal,...) ou atingimento de outros órgãos
 - Convulsões relacionadas com refeição
 - Agravamento com drogas clássicas
 - *Status epilepticus* inexplicado
 - Alteração espectroscopia



Doença movimento e DHM

- Associação de diferentes perturbações de movimento (distonia + parkinsonismo...)
- Associação a outros sinais neurológicos (epilepsia, demência,..)
- Distonia envolve a região orofacial
- Lesão bilateral do gânglios da base (RMN cerebral)...
- Movimentos paroxísticos despertados jejum ou exercício



Alteração psiquiátrica

- Aguda ou Crónica
- Avaliação Sistemática
 - Sinais psiquiátricos isolados de novo em adolescente / adulto previamente não sintomático
 - Atraso mental e alteração de comportamento sem síndrome psiquiátrico definido (intoxicação crónica)

Investigação mínima perante **sintomatologia crónica**:
RMN cerebral, exame oftalmológico, ecografia abdominal, EMG, homocisteína, oxisterois, colestanol



Pensar etiologia metabólica em qualquer idade

Conhecer sintomatologia de risco

Orientar!

