



# Erros Inatos de Metabolismo

*Aparecida Maria Fontes*



# Roteiro:

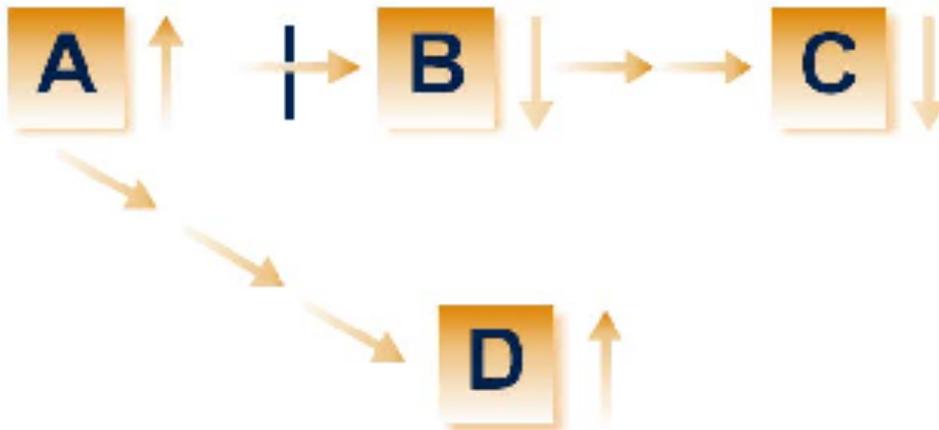
- **Erros Inatos do Metabolismo: Definição**
- **Histórico: Descoberta**
- **Tipos de Herança**
- **Grupo 1: Distúrbios na síntese ou catabolismo de moléculas complexas**
- **Grupo 2: Distúrbios no metabolismo intermediário**
- **Grupo 3: Distúrbios na produção ou utilização de energia**
- **Quando suspeitar de uma doença do erro inato do metabolismo**
- **Diagnóstico Pré-Natal e Triagem**
- **Questões**

# Erro Inato do Metabolismo

## Definição: Doenças Metabólicas Hereditárias

Grupo de Doenças geneticamente determinadas, decorrente da deficiência em alguma via metabólica que está envolvida na síntese (anabolismo), transporte ou na degradação (catabolismo) de uma substância.

### ❖ Manifestações clínicas decorrentes de:



➤ A: do acúmulo do substrato de uma reação.

➤ B e C: da falta de produto dessa mesma reação.

➤ D: do acúmulo de um produto originado por via alternativa.

# Primeira Doença do Erro Inato do Metabolismo



Archibald E. Garrod  
(1857 – 1936)

## INBORN ERRORS OF METABOLISM

The Croonian Lectures delivered before  
the Royal College of Physicians  
of London, in June, 1908

By

ARCHIBALD E. GARROD

D.M., M.A. OXON.

*Fellow of the Royal College of Physicians.  
Assistant Physician to, and Lecturer on Chemical Pathology  
at St. Bartholomew's Hospital.  
Physician to the Hospital for Sick Children,  
Great Ormond Street*

- Descoberta: **1904. Acaptonúria**: alteração química congênita.
  - **1909**: Descobriu outras doenças o albinismo, cistinúria e a pentosúria e introduziu o termo: “**Erros Inatos do Metabolismo**”.
  - “**Várias doenças como a fenilcetonúria, são causadas pela incapacidade do corpo de realizar certos processos químicos e são de natureza hereditária**”
- Postula a existencia da: “individualidade química”.

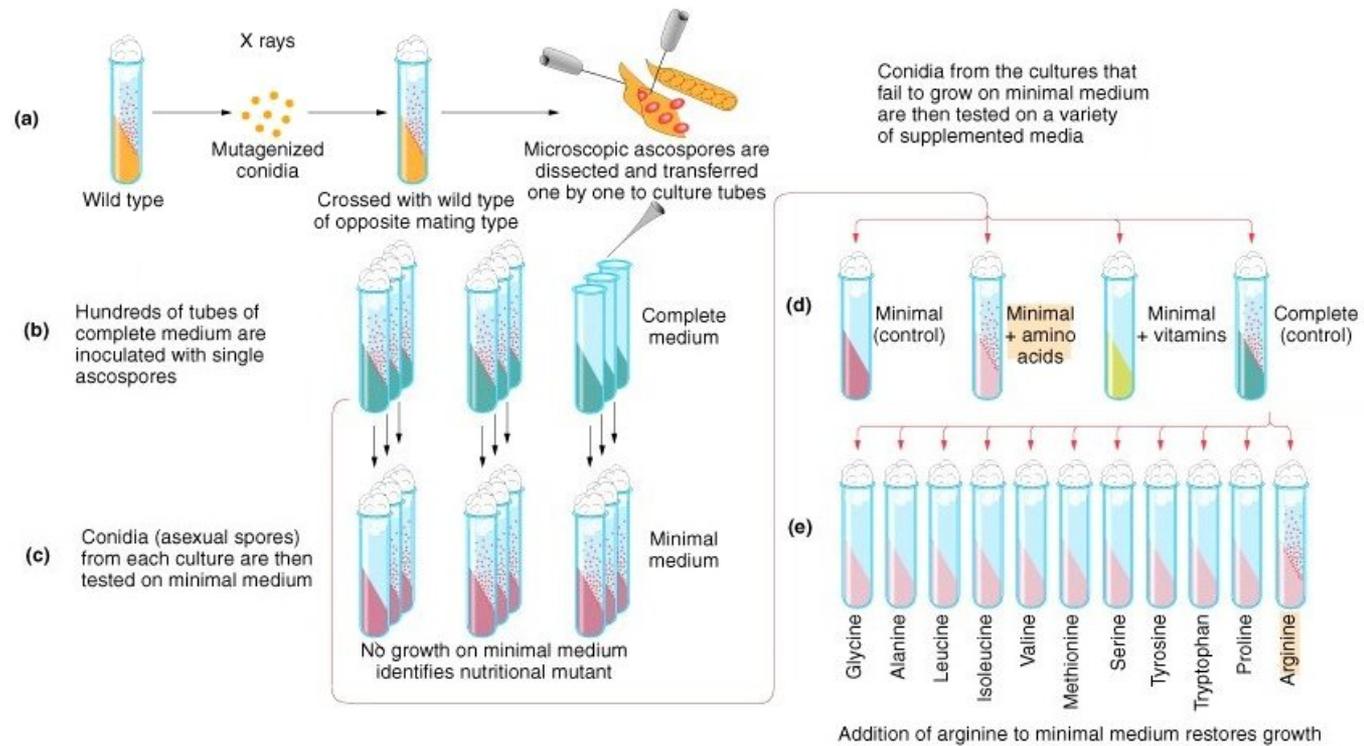
# Genética Bioquímica (década 40)



George Wells Beadle  
(1903 - 1989)

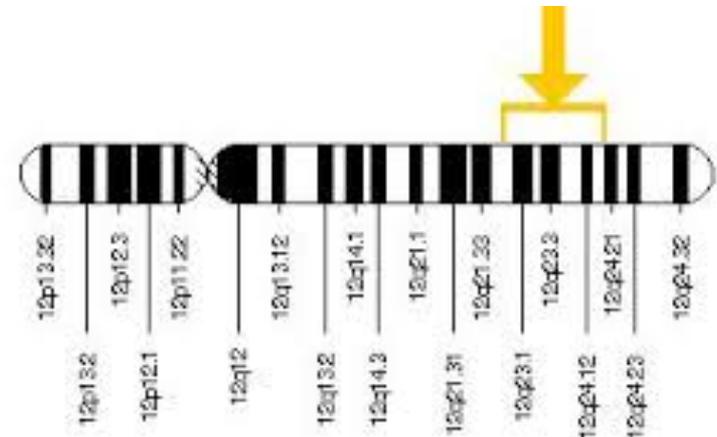
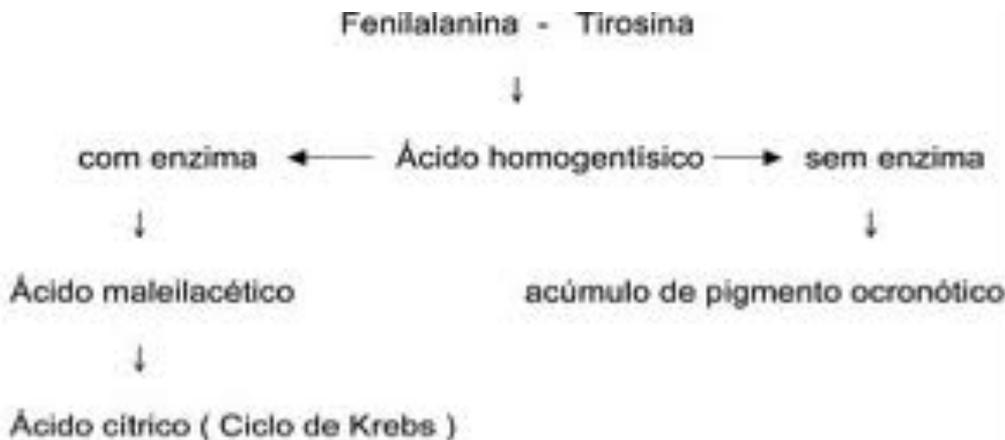
Edward Lawrie Tatum  
(1909 - 1975)

➤ Estabeleceram o conceito: um gene – uma enzima (proteína)



# Alcaptonúria (Ocronose)

- Descoberta: Doença autossômica recessiva.
- **Incidência:** 1 em 250.000 à  $1 \times 10^6$  nascimentos.
- **Mutação gene:** HGD (enzima oxidase do ácido homogentísico) que catalisa a quebra de tirosina e fenilalanina resultando em aumento do ácido homogenístico.
- **Localização:** 12q22-24. + 500 mutações descritas



# Alcaptonúria: Bioquímico e Molecular

- **Diagnóstico clínico:** tornam-se sintomáticos na quarta década de vida: artropatia ocrônica, ocrinose cardiovascular, cutânea e ocular
- **Rastreamento neonatal:** entre 2 e 5 dia do nascimento.
- **Diagnóstico:** elevados níveis de ácido homogentísico na urina que é oxidado em pigmento enegrecido.
- **Métodos:** espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa, testes enzimáticos e fluorímetros.



# Alcaptonúria: características



Fralda de uma criança com alcaptonúria



Pigmento ocrônico na esclera



Pigmento  
ocrônico na  
cartilagem da  
orelha

# Doenças Herança Mendeliana

# OMIM<sup>®</sup>

Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>

Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated 30 August 2013

OMIM Entry Statistics:

Number of Entries in OMIM (Updated 30 August 2013) :

Prefix	Autosomal	X Linked	Y Linked	Mitochondrial	Totals
* Gene description	13,607	664	48	35	14,354
+ Gene and phenotype, combined	112	4	0	2	118
# Phenotype description, molecular basis known	3,569	278	4	28	3,879
% Phenotype description or locus, molecular basis unknown	1,602	133	5	0	1,740
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	1,753	119	2	0	1,874
Totals	20,643	1,198	59	65	21,965

Search: 'inborn metabolic disorder'

Results: 1 - 10 of 6,874

# Doenças Herança Mendeliana

**OMIM<sup>®</sup>**

**Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>**

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

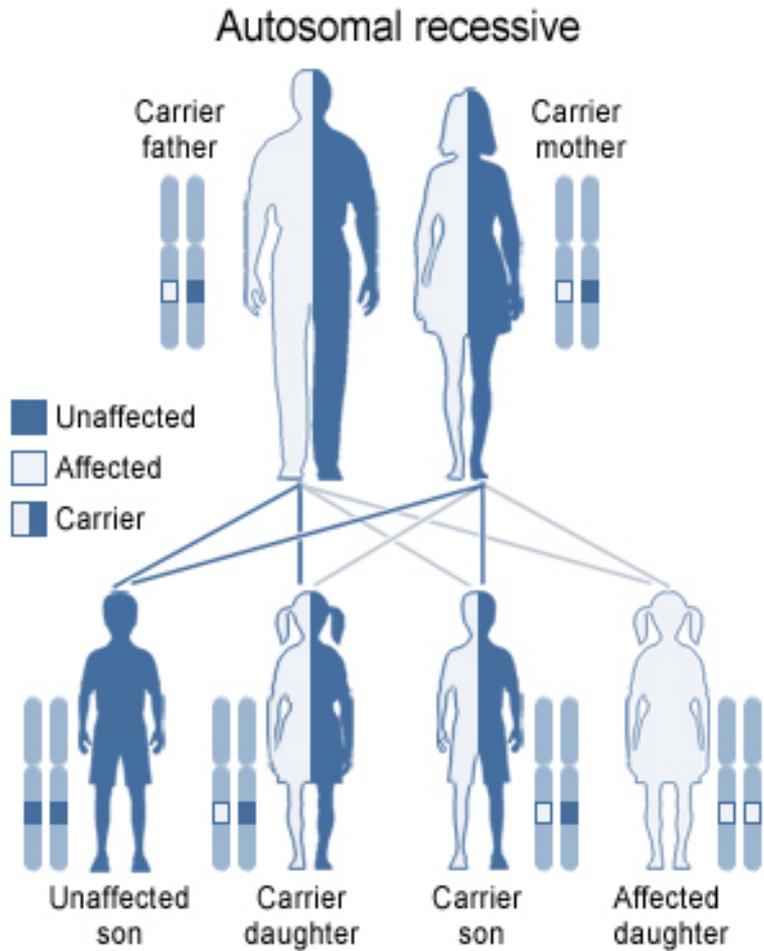
Updated 2 September 2014

Search: 'inborn metabolic disorder'

Results: 1 - 10 of 7,309 | [Show top 100](#)

# Tipos de Herança

## ➤ Herança Autossômica Recessiva



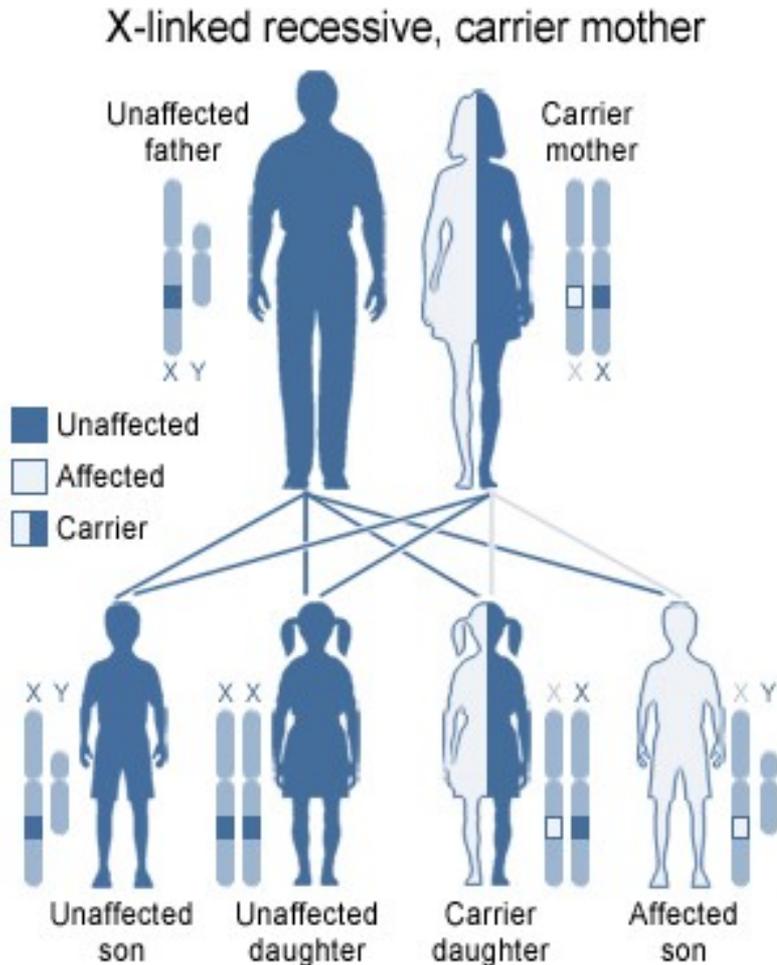
➤ Se o pai e a mãe forem portadores do gene mutado (heterozigoto) há a probabilidade de 25% de ter um filho com doença metabólica hereditária. Exemplo: Doença de Gaucher.

➤ Se a mãe for afetada e o pai normal, nenhuma criança apresentará a doença, mas todos irão ser portadores do gene mutado (heterozigoto).

➤ Se a mãe for afetada e o pai carregar um alelo mutante: 50% dos filhos serão afetados e 50% portadores.

# Tipos de Herança

## ➤ Herança Ligada ao X: Recessiva



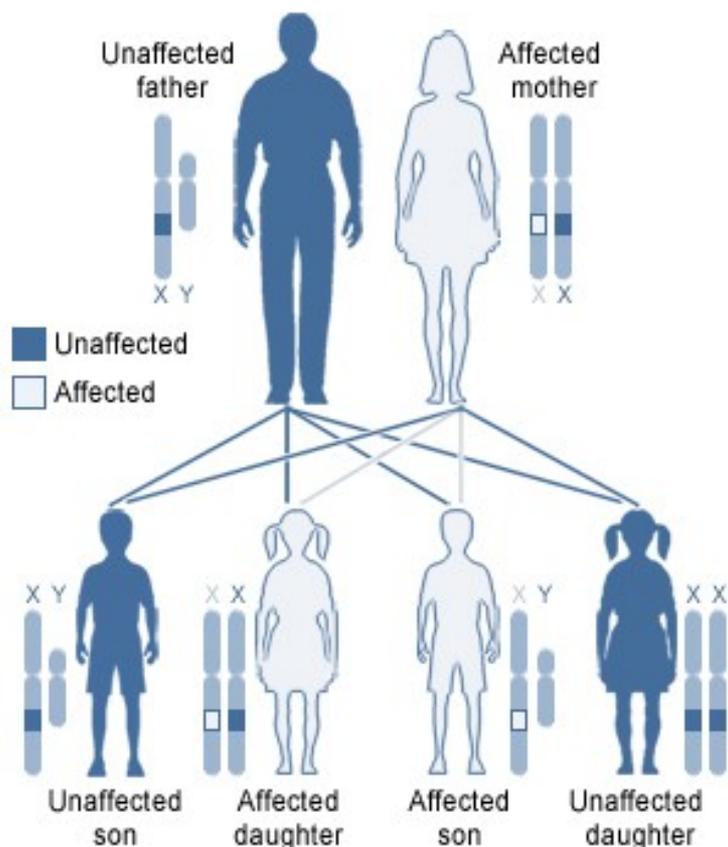
➤ **Recessiva:** as manifestações ocorrem nos homens, porque eles apresentam apenas um cromossomo X, ou seja não tem nenhum gene normal para aquela característica. Exemplo: Doença de Fabry.

➤ **Nas mulheres:** quando existe alguma manifestação clínica em geral é mais leve, pois apresentam uma forma normal.

# Tipos de Herança

## ➤ Herança Ligada ao X: Dominante

X-linked dominant, affected mother



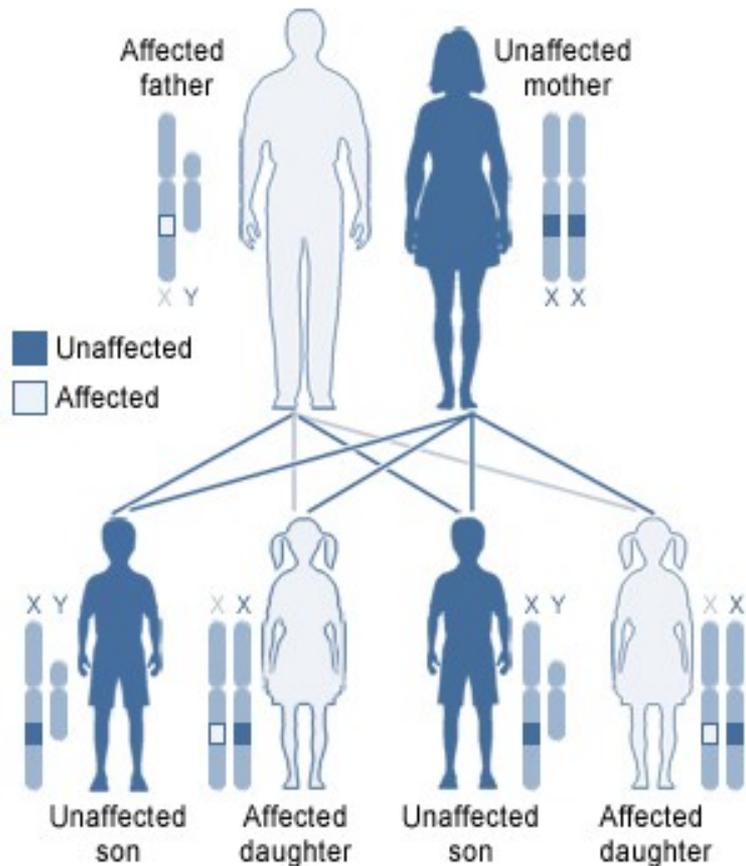
➤ **Dominante:** um gene alterado é suficiente para determinar a doença. Em geral as mulheres são gravemente afetadas e para os homens a doença pode ser letal, pela ausência de um gene normal daquele par. Exemplo: síndrome de Rett.

➤ Há a probabilidade de 50% de ter uma filha com a doença e também 50% de ter um filho com a doença.

# Tipos de Herança

## ➤ Herança Ligada ao X: Dominante

X-linked dominant, affected father

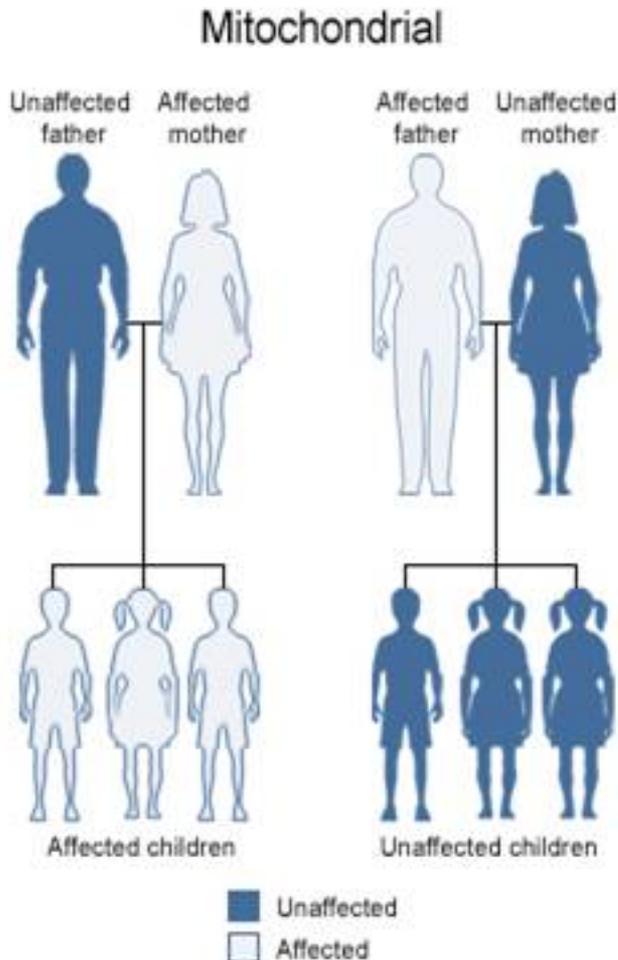


➤ **Dominante: um gene alterado é suficiente para determinar a doença.**

➤ **Todas as filhas serão portadoras da doença, mas todos os filhos serão normais.**

# Tipos de Herança

## ➤ Herança Mitocondrial



➤ A mitocôndria apresenta seu próprio DNA, o qual é responsável pela síntese de algumas enzimas.

➤ As mitocôndrias são todas maternas, porque o espermatozóide quando penetra no óvulo só entra com os cromossomos. A célula em que os seres humanos se desenvolvem é materna com todas as suas organelas.

➤ Se a mãe for portadora de um gene deficiente no DNA mitocondrial, o risco é praticamente 100%, a cada gestação, de ter um filho ou filha com a doença.

# 3 Classes Principais de Doenças Metabólicas Hereditárias

## Grupo 1

- **Distúrbios na síntese ou catabolismo de moléculas complexas**

## Grupo 2

- **Distúrbios no metabolismo intermediário**

## Grupo 3

- **Distúrbios na produção ou utilização de energia**

# Grupo I: Distúrbios na síntese ou catabolismo de moléculas complexas:

- **Doenças de Depósito Lisossômico**
- **Doenças dos Peroxissomos**
- **Defeito no Metabolismo de Lipídeos**
- **Defeito na síntese de purinas e pirimidinas**
- **Defeito no transporte de metais**

# Grupo I: Distúrbios na síntese ou catabolismo de moléculas complexas:

## ■ Características:

- Sintomas são permanentes e progressivos
- Quadro clínico independe de intercorrências
- Não tem relação com ingestão alimentar
- Manifestações clínicas em todas as faixas de idades

# Doenças do Depósito Lisossômico

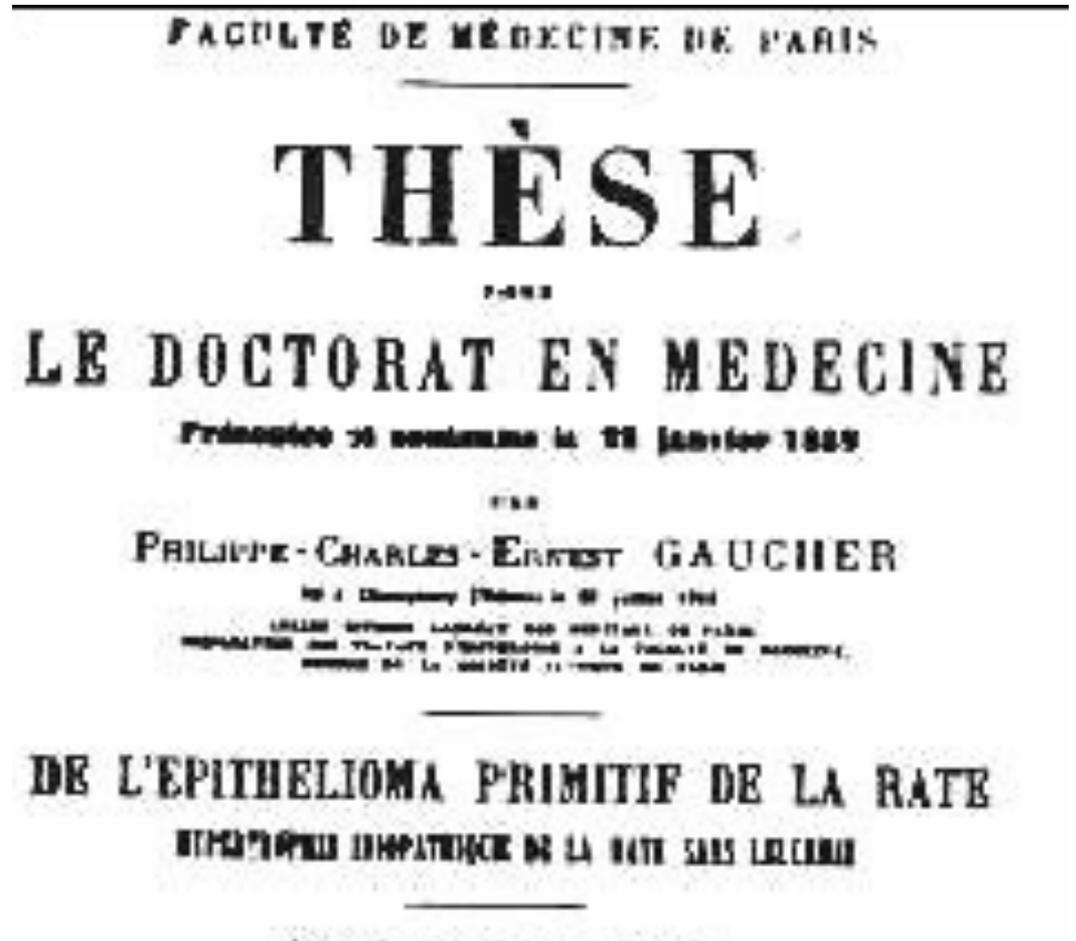
<b>N</b>	<b>Tipo</b>	<b>Herança e Frequência</b>	<b>Enzima Deficiente</b>	<b>Características Clínicas</b>
1	<b>Doença de Gaucher</b>	<b>AR, 1/50 mil</b>	<b>Beta- glicosidase</b>	Esplenomegalia, hepatomegalia, infiltração na medula óssea
2	<b>Doença de Tay-Sachs</b>	<b>AR, muito rara</b>	<b>Beta-hexosaminidase</b>	Hipotona, espasticidade, convulsões, cegueira
3	<b>Doença de Niemann-Pick</b>	<b>AR, 1/40 mil a 250 mil</b>	<b>Esfingomielonase</b>	Hepatomegalia, opacidades corneanas
4	<b>Doença de Fabry</b>	<b>RX,</b>	<b>Alfa- galactosidase</b>	Distrofia da córnea, hipertensão, miocardiopatia
5	<b>Gangliosidose</b>	<b>AR, 1/100 mil a 200 mil</b>	<b>Beta- galactosidase</b>	Organomegalia, insuficiência cardíaca
6	<b>Doença de Krabbe</b>	<b>AR, 1/166 a 100 mil</b>	<b>Galactosilceramidase</b>	Hipertonicidade, cegueira, surdez, atrofia cerebral

# Doença de Gaucher: Histórico



Philippe Charles Ernest Gaucher (1854 – 1918)

**1882:** “Infiltração de células grandes no baço: neoplasma”

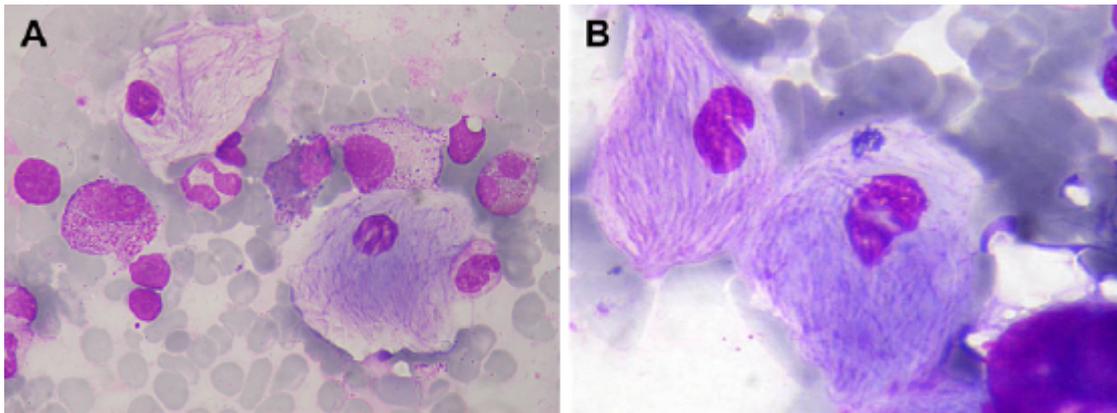


# Células de Gaucher:

- **1924:** H. Lieb (Alemanha)

Isolou células Gaucher do baço de pacientes com doença de Gaucher.

Hoppe-Seylers, 1924 *Z. Physiol. Chem.* 140:305



Células de Gaucher na Medula Óssea

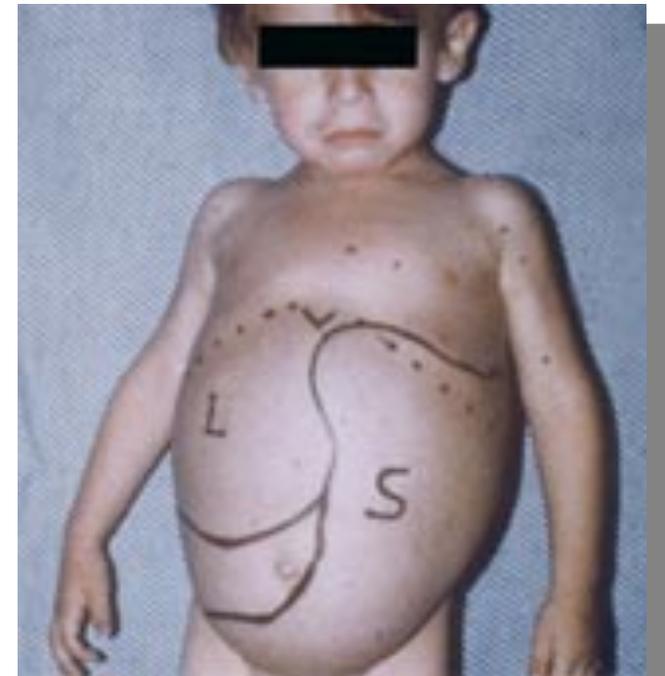
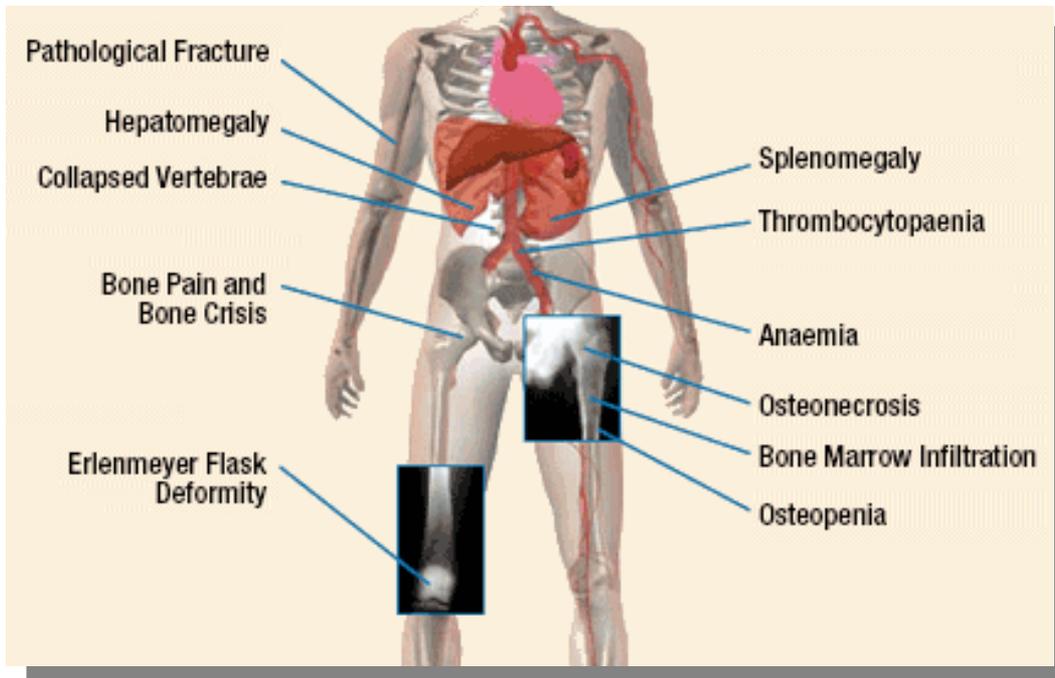
- **1934:** H. Aghion (França)

Identificou a substância como glicocerebrosídeo.

(La maladie de Gaucher dans l'enfance [Ph.D. thesis]. Paris, 1934)

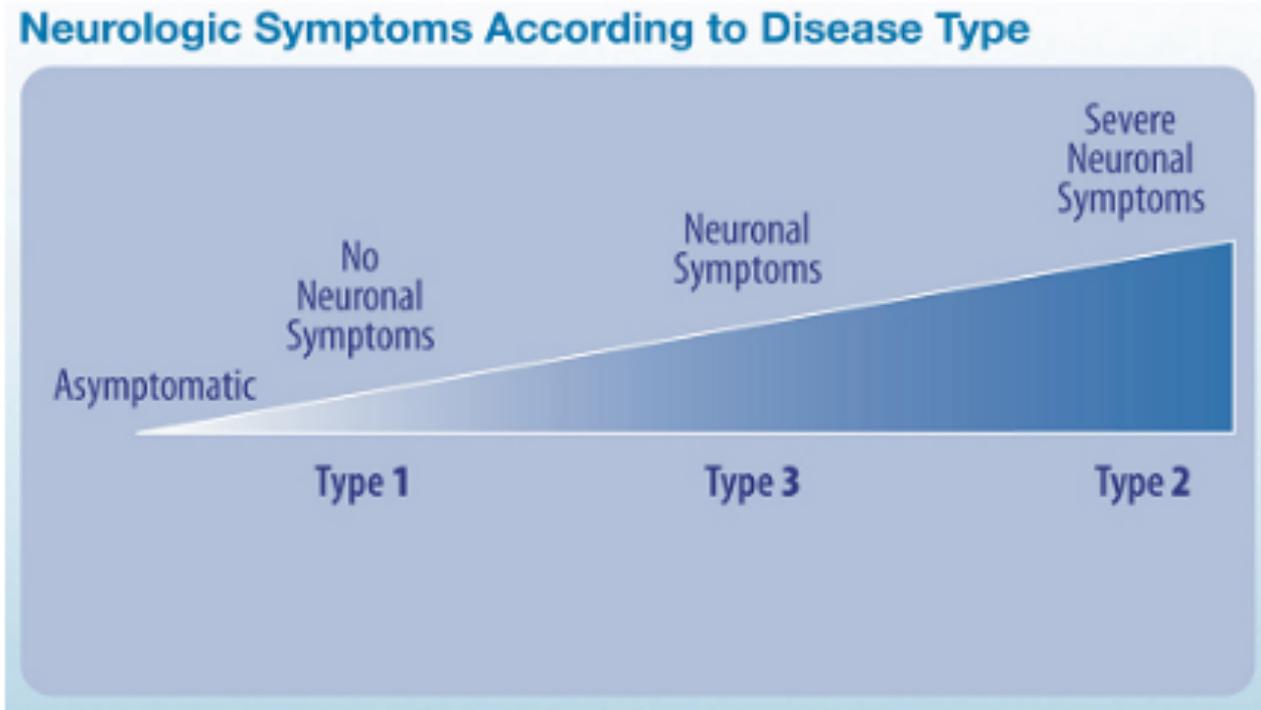
# Doença de Gaucher: Características Clínicas

- Fígado, baço, ossos, pulmão e sistema nervoso central.
- Hepatomegalia, esplenomegalia, anemia e plaquetopenia.
- Comprometimento ósseo.
- **3 subtipos clínicos:** 1, 2 e 3.



# Doença de Gaucher: Subtipos Clínicos

- **Tipos I:** (N370S) – não neuronopática (95% casos).
- **Tipo II:** (L444P) – neuronopática (1% casos)
- **Tipo III:** (L444P e D409H) – neuronopática (4% casos)



# Doença de Gaucher Tipo I (heterozigoto composto - genótipo N370S/L444P)



Materiais necessários:

Bomba de infusão

Medicações para reação alérgica disponíveis

Volume da solução final:  
200 ml

Velocidade de infusão: 150  
ml/h



➤ **Em uso** – Terapia de Reposição (Imiglucerase)

# Doença de Gaucher Tipo II



- Estrabismo precoce
- Regressão neurológica
- Retroflexão do pescoço
- Visceromegalia



- Baixo ganho pômdero-estatural
- Óbito antes dos 2 anos de idade
- Portador de dois rearranjos complexos no gene GBA

# Doença de Gaucher Tipo III (homozigota – genótipo L444P)



- Hepatosplenomegalia
- Dificuldade de aprendizado
- Ataxia
- Epilepsia mioclonica progressiva
- Apraxia oculomotora



➤ **Em uso – Terapia de Redução de Substrato**

# Doença de Gaucher: Terapia

## ■ Abordagens Terapêuticas:

- **Terapia de Reposição** - infusão de concentrados de  $\beta$ -glicosidase derivada da placenta ou proteína recombinante
- **Medicamentos orais** – redução do substrato glicosilceramida
- **Transplante de Medula óssea** – tratamento efetivo quando não há comprometimento neuronal



- Não apresenta cura, apenas tratamento



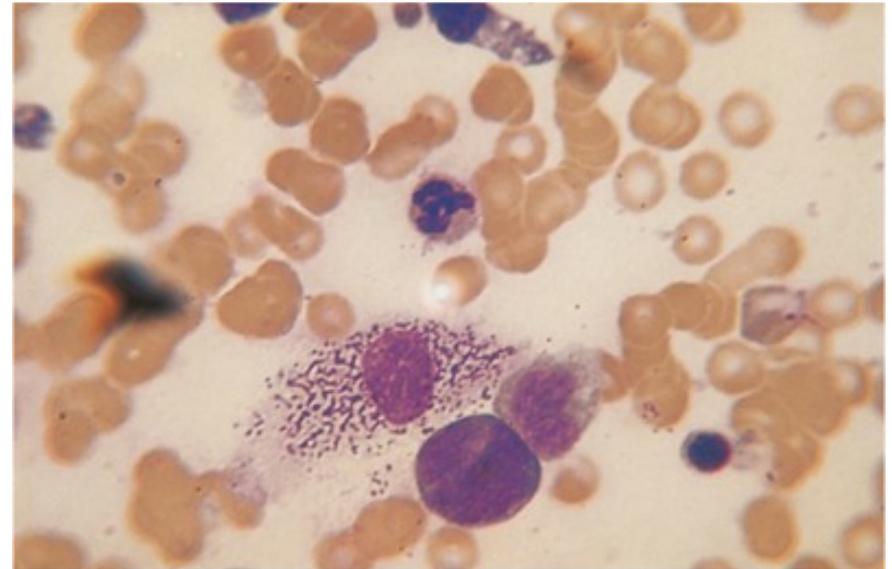
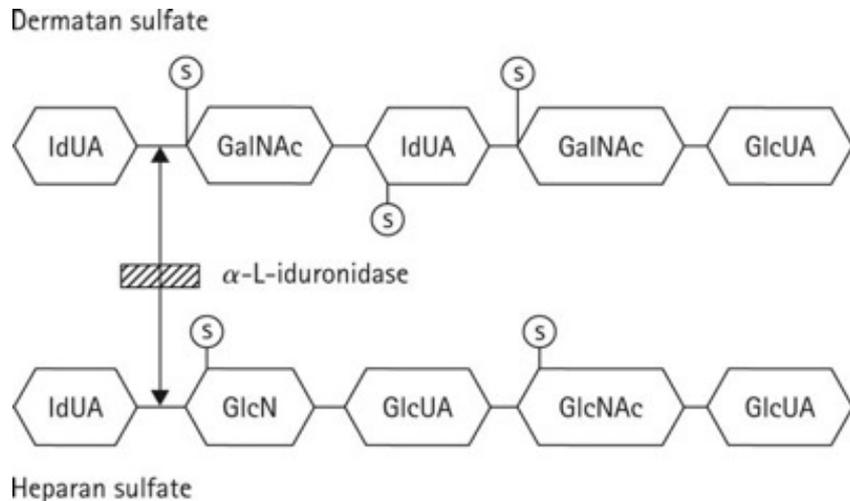
- **Doença de Gaucher**: 1<sup>ª</sup> experiência do uso de **Terapia de Reposição** das doenças de depósito de lisossômico : mudou a história natural da doença.

# Mucopolissacaridoses

N	Tipos	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Glicosaminoglicanas acumulados
1	MPS I (Síndrome de Hurler)	AR, 1/100 mil	a-L-iduronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
2	MPS II (Síndrome de Hunter)	DX, muito rara	Iduronato sulfatase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
3	MPS III (Síndrome de Sanfilippo)	AR, 1/70 mil	Sulfatases e glicosaminidases	Heparan sulfato
4	MPS IV (Síndrome de Mórquio)	AR, 1/200 mil	A: N-acetilgalactosamina – 6- sulfatase B: b-galactosidase	Keratan sulfato
5	MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)	AR, 1/250 mil	Arylsulfatase B	Dermatan sulfato
6	MPS VII (Síndrome de Sly)	AR, 1/250 mil	B-glucoronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato Condroitin sulfato

# Mucopolissacaridoses – Ação enzima iduronidase

Dermatan sulfate and heparan sulfate accumulate when  $\alpha$ -L-iduronidase activity is defective.



Bone marrow illustrating the Reilly bodies of Hurler syndrome. The histiocytes in the center of the field were full of these inclusions.

# Mucopolissacaridoses – Exemplos



# Mucopolissacaridoses - Acompanhamento

❑ **Diagnóstico clínico:** suspeita clínica, triagem urinária para EIM, dosagem de GAGS na urina; raio X de esqueleto; polissonografia; avaliações cardíaca e oftalmológica. A confirmação do diagnóstico é feita pela dosagem da enzima que está deficiente ou pela análise da alteração nos genes específicos da doença (mutação).

## ➤ Equipe multidisciplinar:

- ❑ Geneticista Clínico
- ❑ Neurologista
- ❑ Ortopedia e Radiologia
- ❑ Fisioterapia
- ❑ Pneumologia
- ❑ Ortorrinolaringologia
- ❑ Odontologia
- ❑ Fonoaudiologia

# Mucopolissacaridoses - Fonoaudiólogo

- **Objetivo:** é necessário em função das alterações da função dos músculos, a audição, da aprendizagem, fala e linguagem características dos pacientes com mucopolisacaridose.
- **Características:** os lábios grossos e flácidos, a boca entreaberta, a postura da língua entre os dentes e alterações de mastigação e deglutição. A respiração é ruidosa, a voz é grave e, alguns, apresentam alteração da linguagem.

➤ **Exercícios específicos para fala e língua**

➤ **Mastigação e Deglutição**

➤ **Fala e Aprendizagem**

➤ **Suporte**

# Tratamento

## ➤ Terapia de Reposição (Reposição Enzimática):

- Doença de Gaucher
- Doença de Fabry
- Doença de Niemann-Pick
- Doença de Pompe
- Mucopolissacaridoses tipo I, II e VI

## ➤ Dietoterapia:

- Doenças dos Peroxissomos: restrição de ácido fitânico

# Grupo II: Distúrbios no Metabolismo Intermediário

- **Aminoacidopatias**
- **Defeitos no ciclo da uréia**
- **Acidemias Orgânicas**
- **Intolerância aos Açúcares**

# Grupo II: Distúrbios no Metabolismo Intermediário

## ■ Características:

- Sinais de intoxicação aguda e recorrente
- Sinais de intoxicação crônica e progressiva
- Relação com ingestão alimentar e intercorrências
- Intervalo livre de doença
- Retardo no crescimento
- Hipotonia, Hipertonia
- Macrocefalia, Microcefalia
- Alterações oculares

# Aminoacidopatias

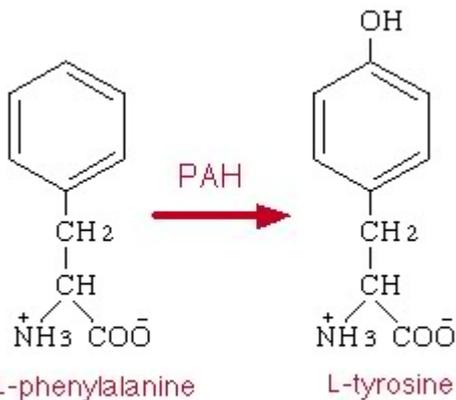
N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Alcaptonúria	AR, 1/250 mil	Oxidase do ácido homogentísico	Artrite
2	Fenilcetonúria	AR, 1/10 mil	Fenilalanina hidroxilase	Retardo mental, pele clara, eczema, epilepsia
3	Doença da urina de xarope de bordo	AR, 1/180 mil	B-cetoácido descarboxilase de cadeia ramificada	Retardo mental
4	Homocistinúria	AR, 1/340 mil	Cistationina a-sintase	Retardo mental, descolamento do cristalino, trombose e anomalias esqueléticas
5	Albinismo oculocutâneo	AR, 1/35 mil	B-cetoácido descarboxilase de cadeia ramificada	Retardo mental
6	Cistinose	AR, 1/26 mil a 200 mil	Proteína transportadora cistinosina	Danos aos rins, olhos, pâncreas, músculos, testículos
7	Cistinúria	AR, 1/7mil	Proteína transportadora nos rins	Acúmulo de cristais de cistina nos rins e na bexiga

# Fenilcetonúria

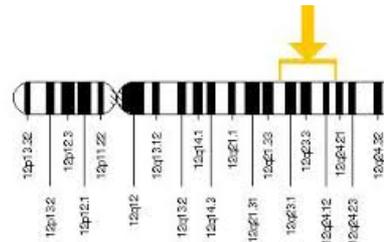


Ivar Asbjorn Folling  
(1888 – 1973)

- Descoberta: 1934. Doença autossômica recessiva.
- **Incidência:** varia conforme o País. **USA. Média:** 1 em 12.000 nascimentos. **Brasil:** 1:15.839 (2001) ou 1: 24.780 nascimentos (2002).
- **Mutação gene:** FAH (enzima hepática fenilalanina-hidroxilase) que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina.
- **Localização:** 12q22-24. + 500 mutações descritas



The enzyme phenylalanine hydroxylase converts the amino acid phenylalanine to tyrosine.



# Fenilcetonúria: Bioquímico e Molecular

- **Diagnóstico clínico:** dano neurológico com retardo mental, microcefalia, retardo na fala, convulsões, distúrbios do comportamento, irritabilidade, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina.
  - **Rastreamento neonatal:** entre 2 e 5 dia do nascimento.
  - **Diagnóstico:** elevados níveis de fenilalanina do sangue circulante (>1.200 mmol/L, acompanhada <118 mmol/L tirosina).
  - **Métodos:** espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa, testes enzimáticos e fluorímetros.
- **Tratamento: dieta restrita em FAL e complemento.**

# Fenilcetonúria: Exemplos



# Cistinúria: Exemplos



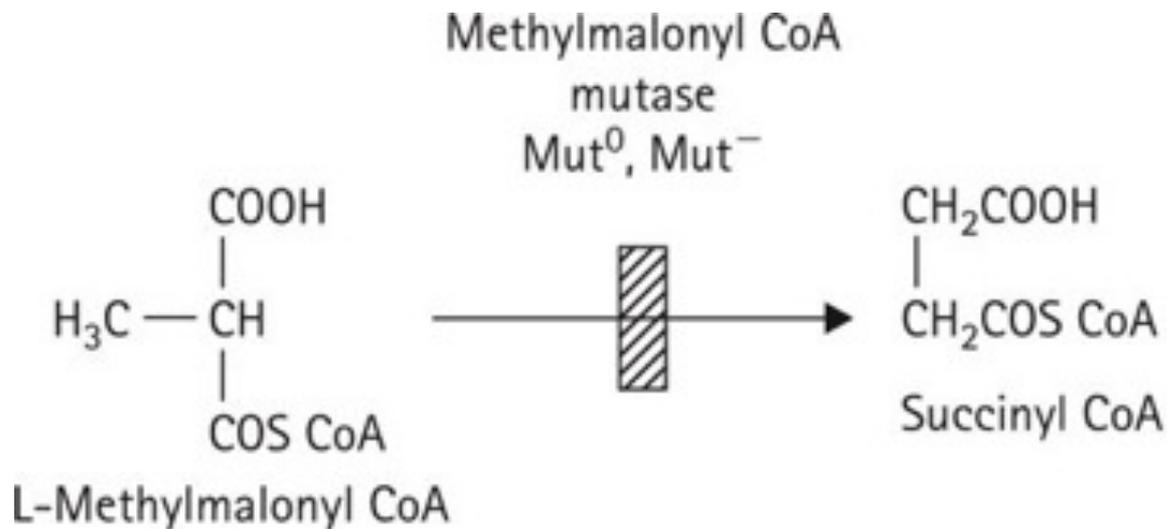
# Defeitos no Ciclo de Uréia

<b>N</b>	<b>Tipo</b>	<b>Herança e Frequência</b>	<b>Enzima Deficiente</b>	<b>Características Clínicas</b>
1	Deficiência de Ornitina transcarbamilase	DX, 1/70 a 100 mil	Ornitina carbamil transferase	Hiperamonemia, morte na lactância
2	Deficiência de carbamil fosfato sintetase	AR, 1/70 a 100 mil	Carbamil sintetase	Hiperamonemia, coma, morte
3	Hiperargininemia	AR, 1/ 300 mil a 1 milhão	Arginase	Hiperamonemia, espasticidade progressiva, deterioração intelectual
4	Citrulinemia	AR, 1/57 mil a 230 mil	Ácido argininossuccínico sintetase	Vômitos, convulsões, desvios comportamentais
5	Acidúria argininossuccinica	AR, 1/ 70 mil	Ácido argininossuccínico liase	Hiperamonemia, retardo mental brando, intolerância a proteína

# Distúrbios de Ácidos Orgânicos

N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Acidemia metilmalônica	AR, 1/20 mil	Metilmalonil-CoA mutase	Hipotonia, acidose, retardo desenvolvimental
2	Acidemia propiônica	AR, rara	Propionil-CoA carboxilase	Falta de desenvolvimento, vômitos, acidose, hipoglicemia

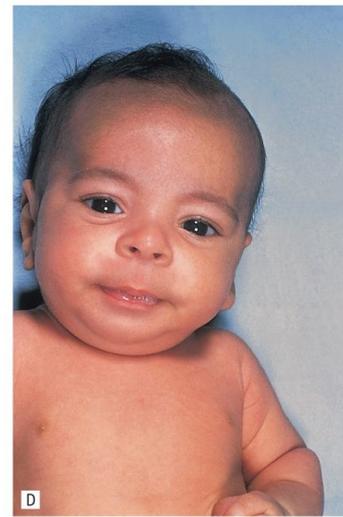
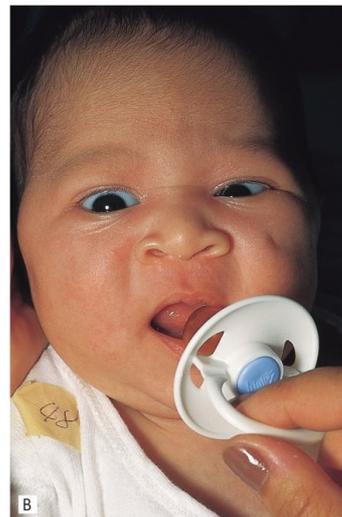
## ■ Acidemia metilmalônica:



# Acidemia metilmalônica - Exemplos



Pernas: severa hipotonia



Similaridades faciais:  
A testa larga, ponte nasal alta, olhos com epicanto. Em alguns, o nariz era arrebitado e, em alguns, a boca era triangular.

# Distúrbios do Metabolismo de Carboidratos

N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Galactosemia clássica	AR, 1/30 mil a 60 mil	Galactose 1-fosfato uridil transferase	Cataratas, retardo mental, cirrose
2	Intolerância hereditária a frutose	AR, 1/20 mil a 30 mil	Frutose 1-fosfato aldolase	Falta de desenvolvimento vômitos, icterícia, convulsões
3	Frutosuria	AR, 1/100 mil	Frutoquinase	Excesso de frutose na urina
4	Hipolactasia (Intolerância a lactose)	AR, 1/60 mil	Lactase	Diarréia, dor abdominal, flatulência, náuseas

# Tratamento

➤ **Emergência**

➤ **Fórmulas Metabólicas ou Retirada de Açúcar**

➤ **Suplementação de vitaminas, antibióticos, substratos depletados**

➤ **Transplante Hepático**

➤ **Suporte**

# Grupo III: Distúrbios na Produção ou Utilização de Energia

➤ **Doenças Mitocondriais/ Defeitos de Cadeia Respiratória**

➤ **Doenças de Depósito de Glicogênio**

➤ **Hiperlactemias Congênitas**

➤ **Defeito de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos**

# Grupo III: Distúrbios na Produção ou Utilização de Energia

## ■ Características:

- **Manifestações clínicas em todas as faixas de idades**
- **Hepatomegalia, cardiomiopatia, malformação cerebral, alterações renais**
- **Hipoglicemia, hiperlactemia, convulsão, surdez, diabetes**
- **Hipotomia, Miopatia, Deficit de crescimento**
- **Sintomas decorrentes do acúmulo de substâncias tóxicas e/ ou deficit de energia**

# Doenças Mitocondriais

N	Tipo	Herança e Frequência	Enzima Deficiente	Características Clínicas
1	Deficiência de Citocromo C oxidase	Mt ou AR, 1/35 mil	Citocromo oxidase	Miopatia, hipotonia, cardiomiopatia, acidose láctica
2	Deficiência de Piruvato carboxilase	AR 1/250 mil	Piruvato carboxilase	Acidose láctica, hiperamonemia, falência hepática
3	Doença de Leigh	Mt, 1/40 mil	Subunidade 6 da ATPase	Hipotonia, regressão pscomotora, ataxia, quadriparesia espástica
4	Neuropatia óptica hereditária Leber	Mt, 1/30 mil a 50 mil	Complexo enzimático mitocondrial	Degeneração da retina, defeitos ocasionais de condução cardíaca
5	Síndrome de Barth	RX, 1/10 mil a 200 mil	Ácido 3-metilglutacônico	Miopatia cardiosquelética, retardo de crescimento, neutropenia
6	Deficiência de Piruvato Desidrogenase	RX, rara	Piruvato descarboxilase	Problemas neurológicos, respiratórios e cardíacos

# Doenças de Depósito de Glicogênio (afeta o músculo)

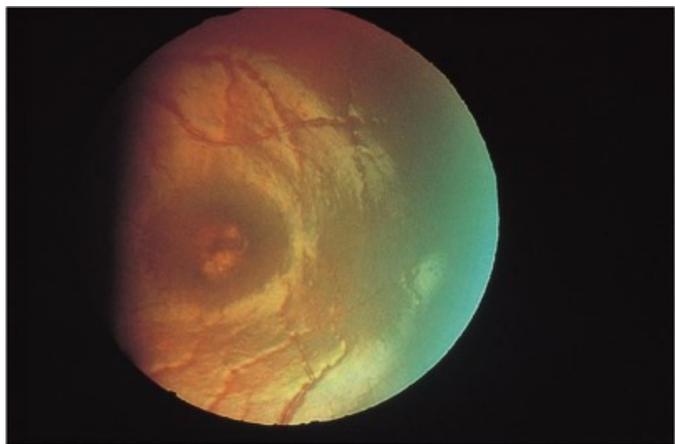
<b>N</b>	<b>Tipo</b>	<b>Herança e Frequência</b>	<b>Enzima Deficiente</b>	<b>Características Clínicas</b>
1	<b>Doença de McArdle</b>	<b>AR, rara</b>	<b>Fosforilase muscular</b>	<b>Cãibras musculares</b>
2	<b>Doença de Pompe</b>	<b>AR, 1/40 mil</b>	<b>A-glicosidase lisossômica</b>	<b>Insuficiência cardíaca, fraqueza muscular</b>
3	<b>Doença de Tarui</b>	<b>AR, rara</b>	<b>Fosforofruetoquinase muscular</b>	<b>Dores e cãibras musculares</b>

# Defeito de $\beta$ -oxidação de ácidos graxos

<b>N</b>	<b>Tipo</b>	<b>Herança e Frequência</b>	<b>Enzima Deficiente</b>	<b>Características Clínicas</b>
1	Acidúria glutárica tipo 1	AR, 1/30 mil a 40 mil	Glutaril-CoA desidrogenase	Hipoglicemia hipocetótica episódica
2	Acidúria glutárica tipo 2	AR, muito rara	Desidrogenase múltipla acil-CoA	Encefalopatia episódica, distonia cerebral tipo paralisia
3	MCAD	AR, 1/17 mil	Desidrogenase acil-CoA de cadeia média	Hipoglicemia, hepatomegalia, acidose, hipoglicemia

# Doença de Leigh

- **Mutação gene:** subunidade 6 da adenosina trifosfatase mitocondrial.



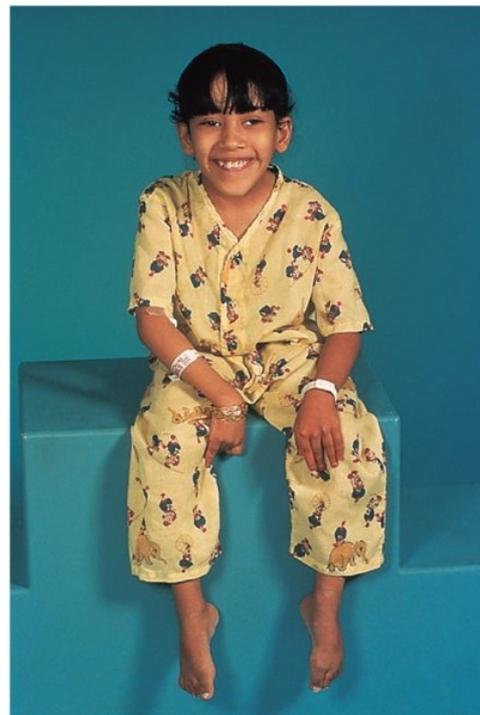
Degeneração pigmentaria da retina



# Doença de Leigh: Exemplos



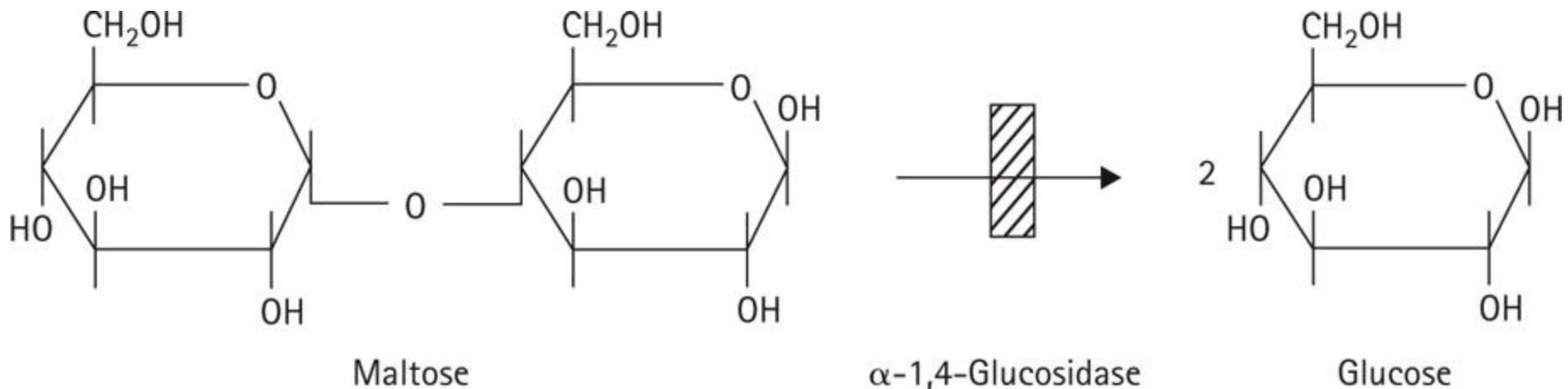
Ataxica e caía com tanta frequência que tinha área óssea da face aumentada



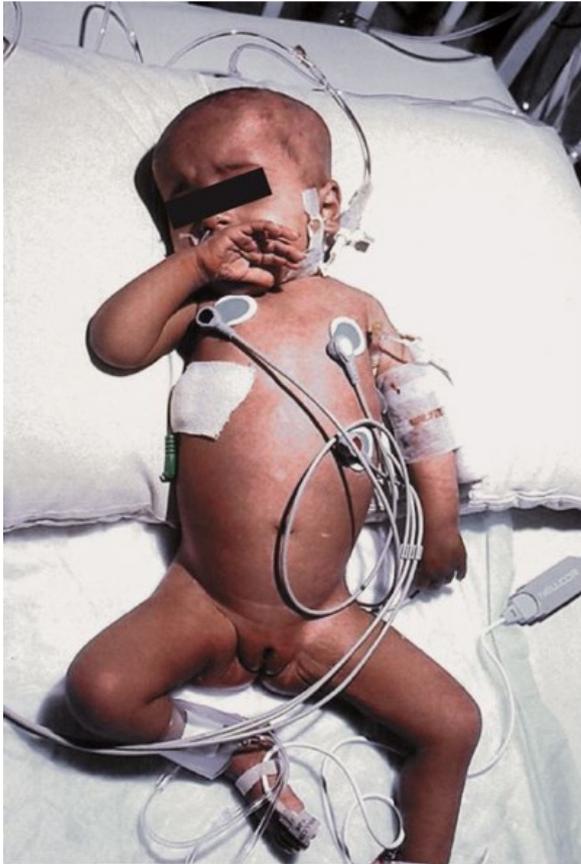
Com neurodegeneração, ataxia e retinite pigmentosa

# Doença de Pompe

- Cardiomegalia; fraqueza muscular e macroglossia.
- **Lisossomo dos músculos cardíacos e esqueléticos:** Acúmulo de glicogênio.
- **Mutação gene:** ácido  $\alpha$ -1-4-glucosidase.



# Doença de Pompe: Exemplos

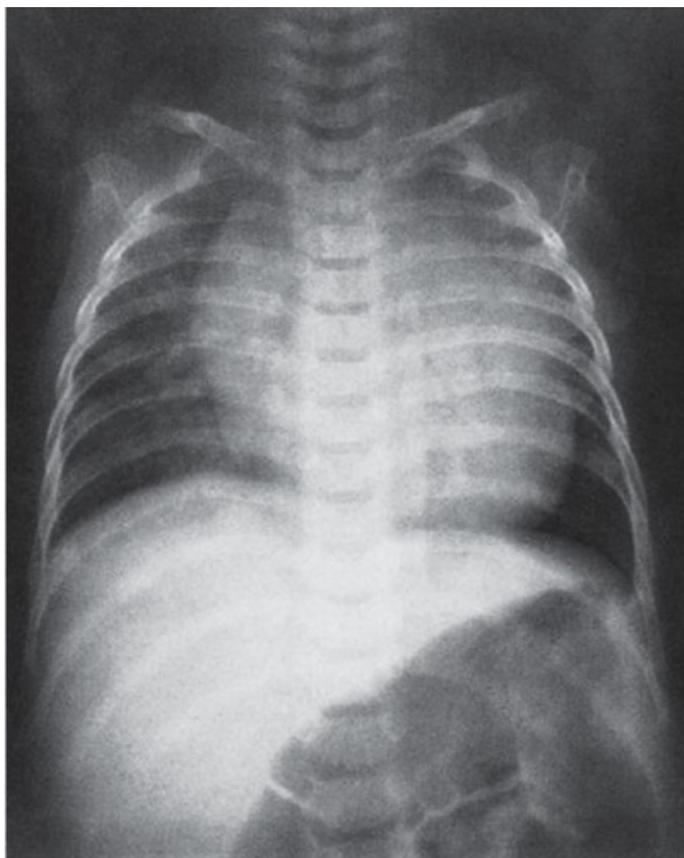


Criança com severa hipotonia,  
Apresentou cardiomiopatia e  
Faleceu aos nove meses de idade

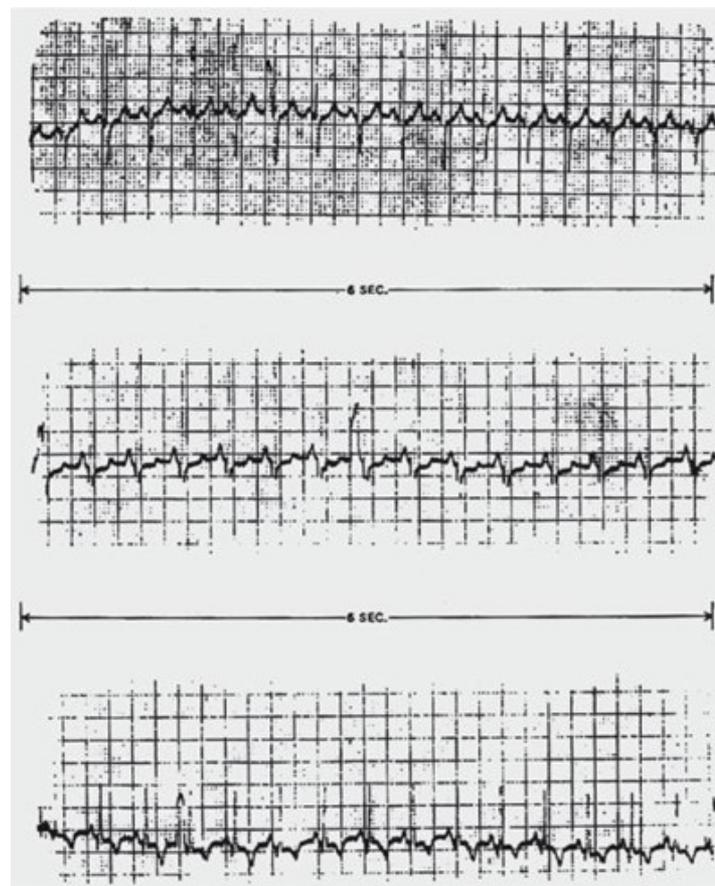


Criança com oito meses,  
Flácida, intubada e com  
Dilatada cardiomiopatia.

# Doença de Pompe: Avaliações Clínicas



Exame roentgenografico  
Evidência de cardiomegalia



Eletrocardiograma,  
Revela hipertrofia biventricular.

# Tratamento

➤ **Prevenção de Jejum**

➤ **Refeições Frequentes**

➤ **Dietoterapia**

➤ **Terapia com amido crú:**

**< 2 anos – 1.0 a 1.5 g/Kg a cada 4 horas;**

**> 2 anos – 1,75 -2.0 g/Kg a cada 4 horas**

# Quando suspeitar de um erro inato do metabolismo?

- **História Familiar Positiva**
- **Consangüinidade**
- **Hipoglicemia e Hiperglicemia**
- **Acidose Metabólica**
- **Discrasias sangüíneas**
- **Hepatomegalia e/ou esplenomegalia**
- **Anormalidades oculares**
- **Convulsões, ataxia, hipo ou hipertonia**
- **Estado neurológico flutuante**
- **Odor anormal – urina, suor**

# Abordagem do Paciente

## ❖ História - Gestação

- ❑ Problema de saúde materna - feto
- ❑ Retardo de crescimento intra-uterino
- ❑ Tempo de Gestação
- ❑ Apresentação do Feto
- ❑ Parto e condições de nascimento

## ❖ História - Familiar

- ❑ Consangüinidade entre os pais
- ❑ Abortos múltiplos
- ❑ Saúde dos pais e irmãos

## ❖ Orientação e Conduta

- ❑ Orientação da família sobre as EIM
- ❑ Investigação do Diagnóstico
- ❑ Testes de Triagem urinários e sanguíneos para EIM
- ❑ Avaliações complementares
- ❑ Atendimento multidisciplinar

# Diagnóstico

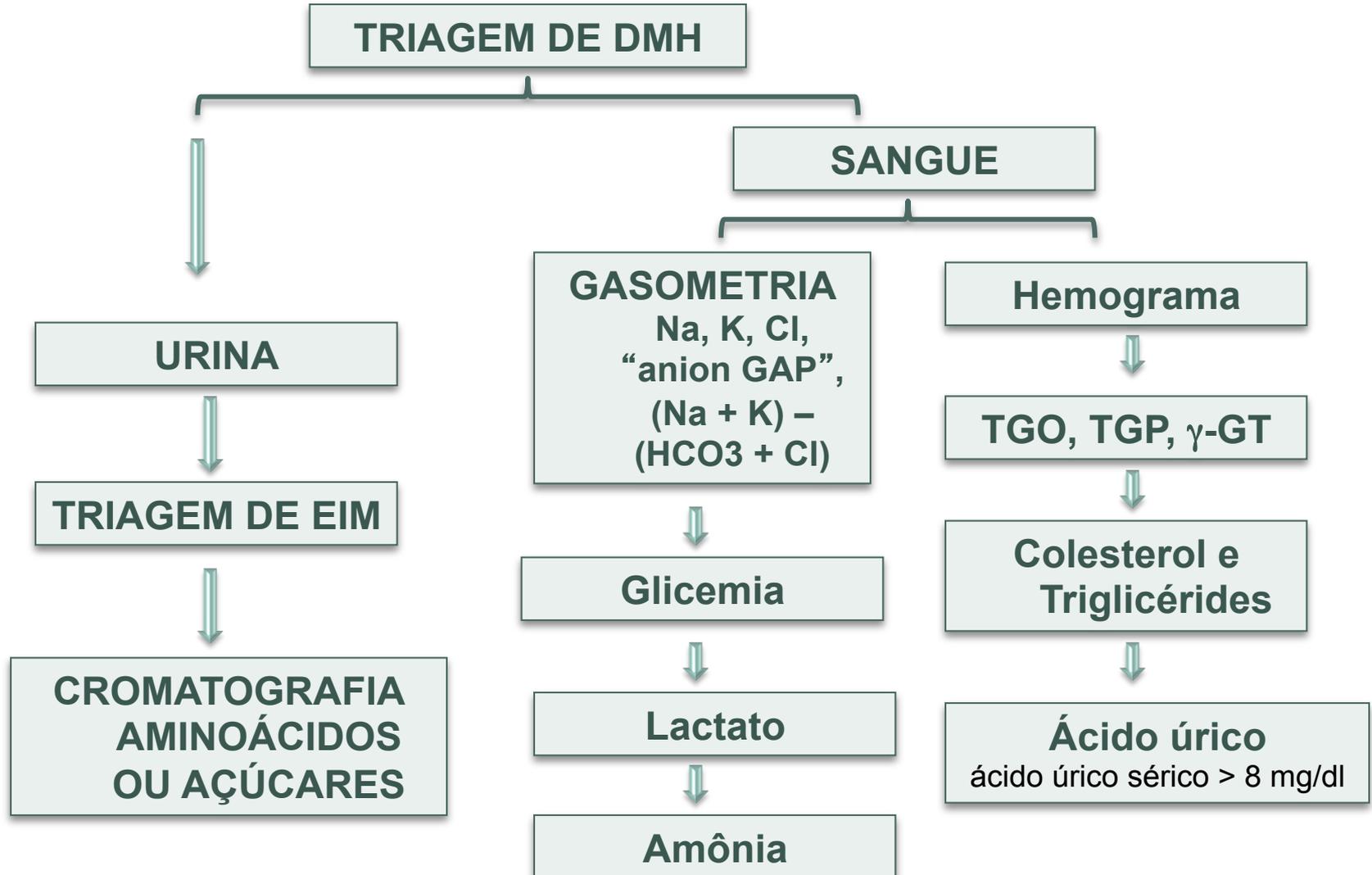
➤ **Estudo individual do paciente**

➤ **Determinação de substâncias específicas excretadas na urina**

➤ **Medida de atividade enzimática**

➤ **Biologia Molecular**

# Triagem das Doenças DMH



# Suporte – Pacientes e Familiares

## ❖ Médicos

- ❑ Clínico
- ❑ Neurologia
- ❑ Cardiologia
- ❑ Oftalmologia
- ❑ Nefrologia
- ❑ Gastroenterologia
- ❑ Hepatologia
- ❑ Pneumologia
- ❑ Distúrbios do sono
- ❑ Imunologia
- ❑ Otorrinolaringologia
- ❑ Acunputura

## ❖ Fonoaudiólogo – motricidade oral

## ❖ Fisioterapeuta – Equoterapia

## ❖ Psicólogo

## ❖ Dentista

# Perspectivas de Tratamento

- **Reposição enzimática para outras doenças**
- **Transplante de órgãos, células-tronco**
- **Agentes farmacológicos – impedir acúmulo de substrato**
- **Terapia Gênica**

# Importância do Diagnóstico

➤ **Angústia da Família**

➤ **Tratamento e Prognóstico**

➤ **Doenças graves; internações frequentes; acompanhamento ambulatorial longo com exames onerosos.**

➤ **Aconselhamento Genético**

# Questões

- ❑ Como definir doença metabólica genética?
- ❑ Quais as principais classes de doenças do erro inato do metabolismo e como definí-las?
- ❑ Em cada classe identifique uma doença com elevada frequência e caracterize a mesma.
- ❑ Como deve ser a triagem de uma doença do erro inato do metabolismo?
- ❑ Identifique uma doença do erro inato do metabolismo que o fonoaudiólogo desempenha importante função e caracterize.

# Bibliografia

- ❑ EMERY Genética Médica - Peter Turnpenny e Sian Ellard (2009) 13ª Edição. Editora Elsevier – Churchill Livingstone
- ❑ Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ – Genética Médica (2010) 4ª Edição. Editora Elsevier – Mosby
- ❑ Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (2012) – Atlas of Inherited Metabolic Diseases – Third Edition – Ed. Hodder Arnold.