

Erros Inatos do Metabolismo: Descompensações Agudas

**Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Jr.
Nutrição e Metabolismo em Pediatria
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo**

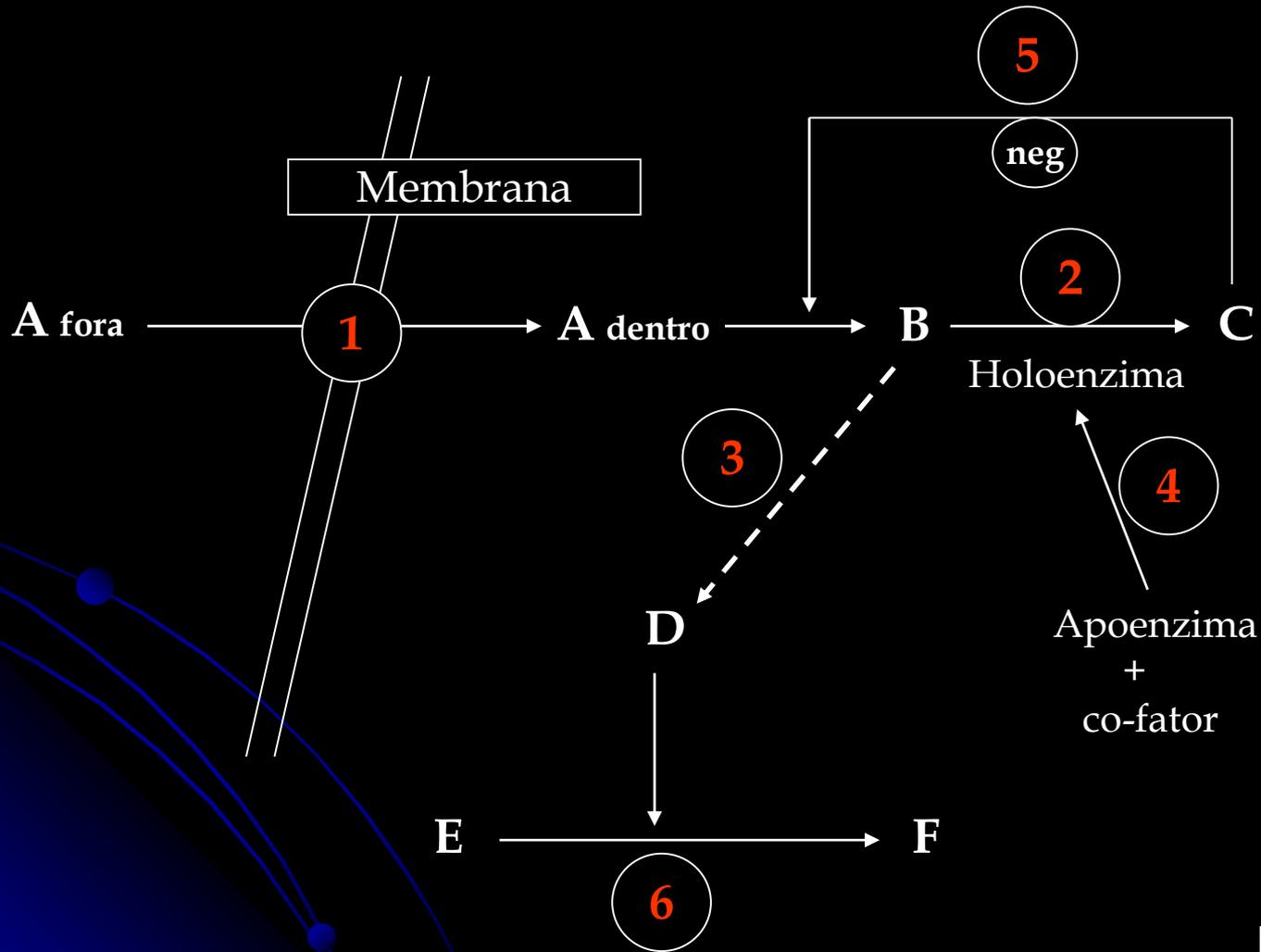
EIM - História

- Sir Archbald Garrod, 1908: Royal College of Physicians of London:
 - *Inborn Errors of Metabolism*
 - Alcaptonúria, pentosúria benigna, albinismo e cistinúria, tratamento não modifica a doença
 - Herança autossômica recessiva, doenças crônicas e leis Mendelianas
- Følling, 1934:
 - Fenilcetonúria (PKU) – retardo mental grave
 - Tratamento com restrição dietética de Phe

EIM - História

- Scriver, 2001: mais de 500 doenças atribuíveis a defeitos herdados
- Raros individualmente MAS significantes coletivamente
- Apresentação variada, virtualmente em QUALQUER tecido ou órgão corporal
- Diagnóstico preciso é importante para o TRATAMENTO e PREVENÇÃO em outros membros da família

EIM – Conseqüências Primárias



EIM – Fisiopatologia

- Acúmulo de substrato:
 - Envolvem enzimas mutantes responsáveis por processos de degradação
 - Metabólitos geralmente hidrossolúveis:
 - **Aminoacidopatias**
 - **Acúmulo de Ácidos Orgânicos**
 - Refletem-se em rápidos acúmulos em plasma e urina
 - Acúmulo de lipídeos complexos hidrofóbicos:
 - Limitam-se a tecidos como o SNC, por exemplo
 - Diagnóstico mais difícil

EIM – Fisiopatologia

- Acúmulo de substrato:
 - Mucopolissacaridoses / **Doenças de Depósito**
 - O acúmulo é o principal fator fisiopatológico
 - Acúmulo de um mucopolissacáride serve como *screening*, mas o metabolismo de 1 MPS envolve pelo menos 10 enzimas lisossomiais
 - Qualquer uma pode estar alterada
 - Diagnóstico exige demonstração da enzima alterada no tecido apropriado
 - Leucócitos ou cultura de fibroblastos de pele

EIM – Fisiopatologia

- Acúmulo de metabólito normalmente menor:
 - Produto em excesso de uma reação de importância geralmente trivial
 - **Galactosemia**
 - Cataratas
 - Acúmulo de Galactitol
 - **Leucodistrofia de células globóides de Krabbe**
 - Acúmulo de Psicossina
 - Desmielinização desproporcional ao acúmulo de galactocerebrosídeo

EIM – Fisiopatologia

- Deficiência de um produto:

- Doença depende da importância do produto

- Exemplos:

- **Hipotireoidismo Congênito** – deficiência de hormônio tireoideano – Cretinismo e bócio
- **Deficiência de Transcobalamina II** – deficiência de vitamina B₁₂ – Anemia megaloblástica
- **Doença de Hartnup** – deficiência de niacinamida – condição semelhante à Pelagra
- **Intolerância Protéica Lisinúrica** – deficiência de ornitina – Hiperamonemia recorrente

EIM – Fisiopatologia

- Deficiência de um produto pode estar associada ao acúmulo de substrato tóxico (duplo mecanismo fisiopatológico):
 - **Acidúria arginino-succínica – UCD**
 - Deficiência de conversão de ácido succínico em arginina
 - Deficiência de arginina e de ornitina
 - Depleção de ornitina na mitocôndria
 - Acúmulo de carbamil-fosfato e NH_3
 - Hiperamonemia e encefalopatia
 - **“Roubo” e “Seqüestro” metabólicos**

EIM – Fisiopatologia

- Fenômenos metabólicos secundários geram conseqüências que ocorrem além dos efeitos imediatos causados por deficiências enzimáticas ou defeitos de transporte
 - **Hiperglicinemia cetótica / Acidemia Propiônica**
 - Acúmulo de glicina secundário a efeitos metabólicos secundários em pacientes com defeitos primários no metabolismo do ácido propiônico
 - **Acidemias Orgânicas (Metilmalônica)**
 - Acúmulo acentuado de glicina, cetoacidose grave e hiperamonemia

Erros Inatos são herdados!

- Doenças autossômicas recessivas:

- Maioria das doenças metabólicas herdadas
- Mendelianas, defeitos em gene único
- Doença se expressa em homozigotos, com 2 mutações, nem sempre iguais, no mesmo gene
- Raros:
 - Mutação *de novo*
 - Isodissomia uni-parental

- **Consangüinidade:**

- Mesma mutação recessiva rara

Erros Inatos são herdados!

- Doenças recessivas ligadas ao X:

- Sexo masculino, mutação de um gene no cromossomo X → DOENÇA
- Mutações novas representam até $\frac{1}{3}$ dos casos, quando mães NÃO são portadoras
- Exemplo:
 - Doença de Hunter
 - Mucopolissacaridose do tipo II
 - Doença de herança recessiva ligada ao X
 - Herança materna ou mutação nova

Erros Inatos são herdados!

- Doenças autossômicas dominantes:
 - Contribuem POUCO como causas de doenças metabólicas herdadas, embora sejam causas comuns de doenças genéticas
 - Enzimas e proteínas de transporte geralmente NÃO são ligados a processos ou interações que envolvam dominância
 - 1 indivíduo – 1 dos pais afetado ou **MUTAÇÃO NOVA**
 - Sexos igualmente afetados
 - Conceito de PENETRÂNCIA é importante
 - Exemplos:
 - Síndrome de Marfan, Amiloidose Hereditária, Esferocitose Hereditária, Porfiria Aguda Intermitente

Erros Inatos são herdados!

- Herança mitocondrial:

- **mtDNA:** molécula de DNA pequena, circular e de dupla-cadeia
- Genes codificando produção de RNA ribossomal e tRNA necessários à síntese de proteínas mitocondrial e algumas proteínas envolvidas no transporte de elétrons na mitocôndria (maioria das proteínas → DNA nuclear)
- Origem do **mtDNA:** ÓVULO MATERNO
 - mtDNA e mitocôndrias do espermatozóide perdem-se
 - **HERANÇA MITOCONDRIAL É MATERNA!!!**

Fontes de Confusão Diagnóstica

1. Confusão com condições adquiridas comuns:

1. INFECÇÕES

- Hepatites, enterovírus, mononucleose, toxoplasmose e CMV congênitos, arbovírus, herpes-vírus

2. INTOXICAÇÕES

- Depressores SNC, anti-histamínicos, anti-convulsivantes, etanol, salicilismo, amiodarona, cardiomiopatia por ACTH

3. DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS

- Deficiência de vitaminas B1 e B12

4. PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS

- Hemoglobinopatias, linfomas, histiocitose com má-evolução

Fontes de Confusão Diagnóstica

2. Confusão causada por associação com doenças intercorrentes:

- **OMA resistente ao tratamento:**
 - problema comum em crianças com mucopolissacaridoses
- **NEUTROPENIA:**
 - GSD tipo Ib
 - Algumas Acidemias Orgânicas
- **SEPSE NEONATAL por E.coli:**
 - Galactosemia

Fontes de Confusão Diagnóstica

3. Confusão proveniente de heterogeneidade genética:

- Entre as doenças metabólicas herdadas, duas ou mais doenças clinicamente semelhantes podem ser causadas por mutações em genes completamente diferentes
- Exemplo: DOENÇA DE SANFILIPPO:
 - MPS, grupo de doenças clinicamente indistinguíveis, causadas por defeitos em diferentes enzimas envolvidas na degradação do HEPARAN SULFATO, um glicosaminoglican
- Implicação importante: **ERRO DIAGNÓSTICO**



EIM: Classificação por Grupos

- GRUPO 1:
 - Defeito de síntese ou catabolismo de moléculas complexas (doenças de depósito)
 - Sinais e sintomas permanentes e progressivos
 - **Doenças Lisossomiais:**
 1. Mucopolissacaridoses
 2. Esfingolipidoses
 3. Glicoproteinoses
 4. Distúrbios do transporte da membrana
 - **Doenças Peroxissomiais:**
 - Zellweger, Adrenoleucodistrofia, etc

EIM: Classificação por Grupos

- GRUPO 1:
 - Manifestações clínicas das doenças do Grupo 1 em todas as faixas etárias

Hidropsia fetal, ascite	Achados dismórficos
Hepato-esplenomegalia	Discrasias sanguíneas
Alterações esqueléticas	Alterações oculares
Hipotonia e convulsões	Alterações de pele
Fácies grotesco	Limitação articular
Neurodegeneração aguda	Involução DNPM
Mieloneuropatias subagudas	Deficiência auditiva

EIM: Classificação por Grupos

- GRUPO 2:
 - Defeito no metabolismo intermediário
 - Intoxicação aguda e crônica
 - Aminoacidopatias
 1. Fenilcetonúria
 2. Tirosinemias, etc
 - Acidemias Orgânicas
 - Doenças do Ciclo da Uréia
 - Intolerância aos Açúcares
 1. Galactosemia
 2. Intolerância à Frutose

EIM: Classificação por Grupos

- GRUPO 2:
 - Manifestações clínicas de intoxicação aguda das doenças do Grupo 2

Acidose metabólica	Desidratação
Alcalose respiratória	Vômitos
Hiperamonemia	Letargia e coma
Hipoglicemia	Cetose
Hiperglicemia	Icterícia
Insuficiência hepática	Hepatomegalia
Complicações tromboembólicas	Odor anormal

EIM: Classificação por Grupos

- GRUPO 3:
 - Defeito na produção e utilização de energia
 - Metabolismo intermediário de fígado, músculo e cérebro
 - Doenças de Depósito de Glicogênio
 - Hiperlactemias Congênitas
 - Doenças Mitocondriais
 - Defeitos de β -Oxidação de Ácidos Graxos
 1. Medium chain (MCAD)
 2. Short chain
 3. Long chain
 4. Very Long chain
 5. Déficit transporte de carnitina, etc

EIM: Classificação por Grupos

- GRUPO 3:
 - Manifestações clínicas das doenças do Grupo 3 em todas as faixas etárias

Hipoglicemia	Diabetes	Alterações oculares
Hepatomegalia	Hepatopatia	MF cerebral
Hiperlactícemia	Hipotonia	Abortos repetidos
Cardiomiopatia	Miopatia	Alterações renais
Acidente vascular cerebral	Surdez	Convulsões
Insuficiência cardíaca	Morte súbita	
Déficit de crescimento	Odor anormal	



EIM: Classificação Clínica

- Síndrome Neurológico
- Acidose Metabólica
- Síndrome Hepático
- Síndrome Cardíaco
- Síndrome de Depósito e Dismorfismo
- Doença Metabólica do Recém-Nascido

Síndrome Neurológico

1. Encefalopatia Crônica
2. Encefalopatia Aguda
3. Desordens do Movimento
4. Miopatias
5. Anormalidades Psiquiátricas ou do Comportamento

Encefalopatia Aguda

- **EMERGÊNCIA MÉDICA**
 - Independentemente da causa:
 1. Trauma
 2. Infecções
 3. Intoxicações
 4. Crises Convulsivas
 5. Causa Vascular
 6. Anormalidades Cerebrais Estruturais
 - MF congênicas
 - Tumores

Encefalopatia Aguda

- **CAUSAS METABÓLICAS**
 - Insuficiência de Grandes Sistemas / Órgãos
 - Cetoacidose Diabética
 - Distúrbios Hidroeletrolíticos
 - Hipoglicemia
- **ERROS INATOS DO METABOLISMO**

Encefalopatia Aguda

- Erros Inatos do Metabolismo
 - **Hiperamonemia**
 - Doenças do Ciclo da Uréia
 - **Aminoacidopatias**
 - Doença da Urina do Xarope do Bordo (MSUD)
 - Hiperglicinemia não-cetótica
 - **Acidemias Orgânicas**
 - Acidemia Propiônica
 - Acidemia Metilmalônica
 - **Defeitos de β -oxidação de Ácidos Graxos**
 - **Mitocondriopatias**
 - Defeitos de Transporte na Cadeia de Elétrons

Encefalopatia Aguda

CONDIÇÃO	RN	Lactente	PE / Escolar
UCD	+++++	+ (fem) OTC	(+)
NKHG	+++++	0	0
Acidemias	+++++	+	(+)
MSUD	+++++	++	++
FAOD	+	+++++	?
Sd Reye	0	++	+++
Drogas	+ (materna)	+++	+++

Encefalopatia Aguda

	UCD	MSUD	Acidem	FAOD	ETC def
Acidose	0	±	+++	±	++
Glicemia	N	N ou ↓	↓↓	↓↓↓	N
Cetonúria	N	↑↑	↑↑	0	0
NH ₃	↑↑↑	N	↑↑	↑	N
Lactato	N	N	↑	±	↑↑↑
Fígado	N	N	N	↑↑	N
Carnitina	N	N	↓↓↓	↓↓	N
AA	Anormal	↑ BCAA	↑ Gly	N	↑ Ala
Ác Org Ur	N	Anormal	Anormal	Anormal	N



Síndrome Neurológico

1. Encefalopatia Crônica
2. Encefalopatia Aguda
3. Desordens do Movimento
4. Miopatias
5. Anormalidades Psiquiátricas ou do Comportamento

Miopatias

- São comumente o resultado de defeitos no metabolismo energético, geralmente divididos em 4 categorias:
 1. Fraqueza muscular progressiva
 2. Intolerância ao exercício com espasmos e hemoglobinúria
 - Fenótipo de deficiência de mio-fosforilase
 3. Intolerância ao exercício com espasmos e hemoglobinúria
 - Fenótipo de deficiência de CPT II
 4. **Manifestação de doença multi-sistêmica**
 - **Miopatia mitocondrial**

Miopatia Mitochondrial





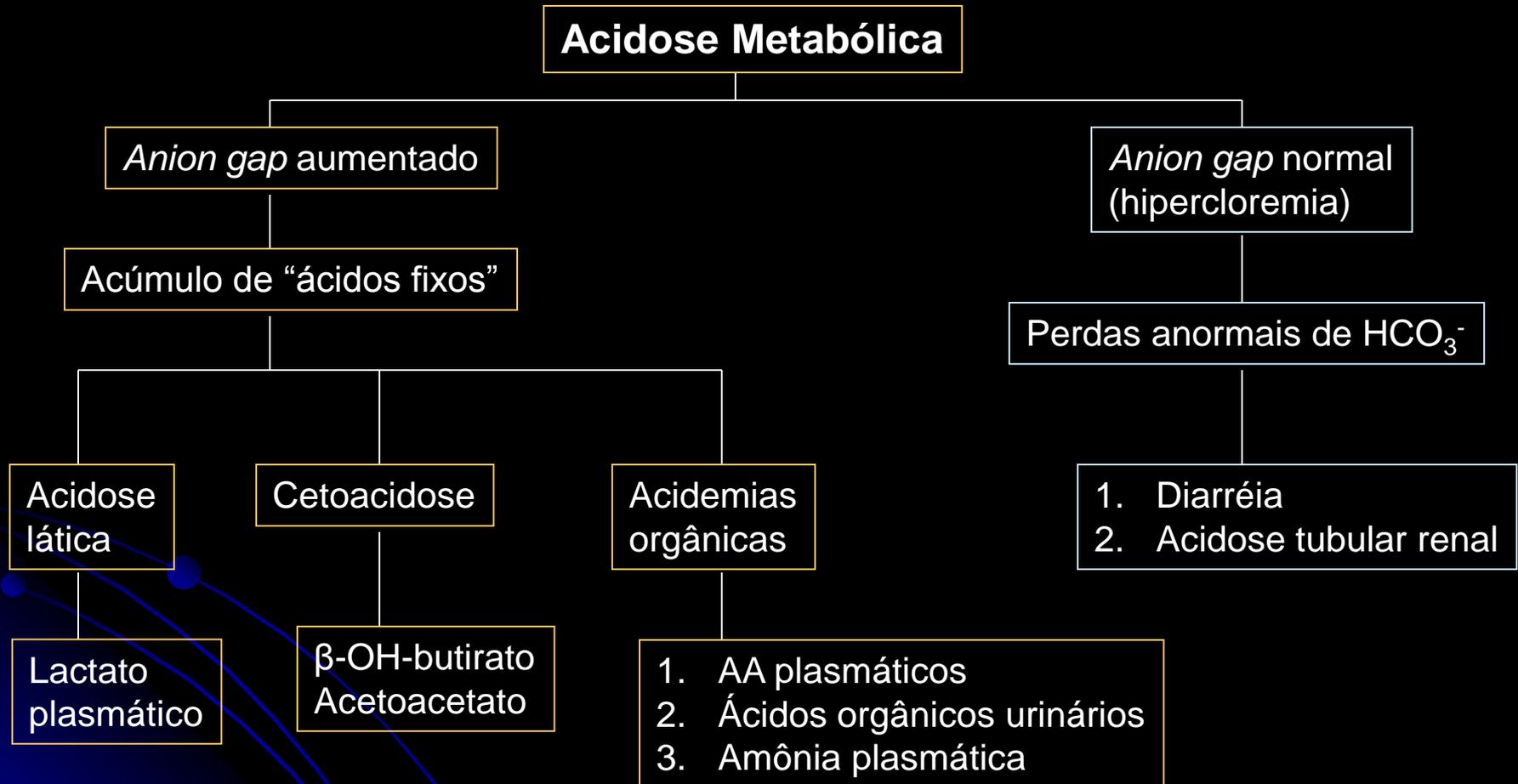
EIM: Classificação Clínica

- Síndrome Neurológico
- Acidose Metabólica
- Síndrome Hepático
- Síndrome Cardíaco
- Síndrome de Depósito e Dismorfismo
- Doença Metabólica do Recém-Nascido

Acidose Metabólica

- Acidose por perdas anormais de HCO_3^-
 - Diarréia (perdas GI)
 - Acidose tubular renal
- Acidose resultante de acúmulo de ânions orgânicos
 1. Acidose láctica
 2. Cetoacidose
 3. Acidemias orgânicas

Acidose Metabólica

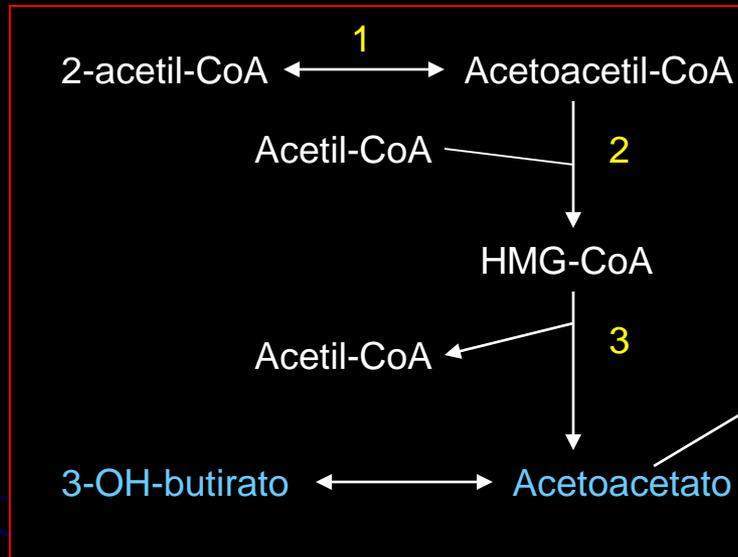


Acidose Metabólica

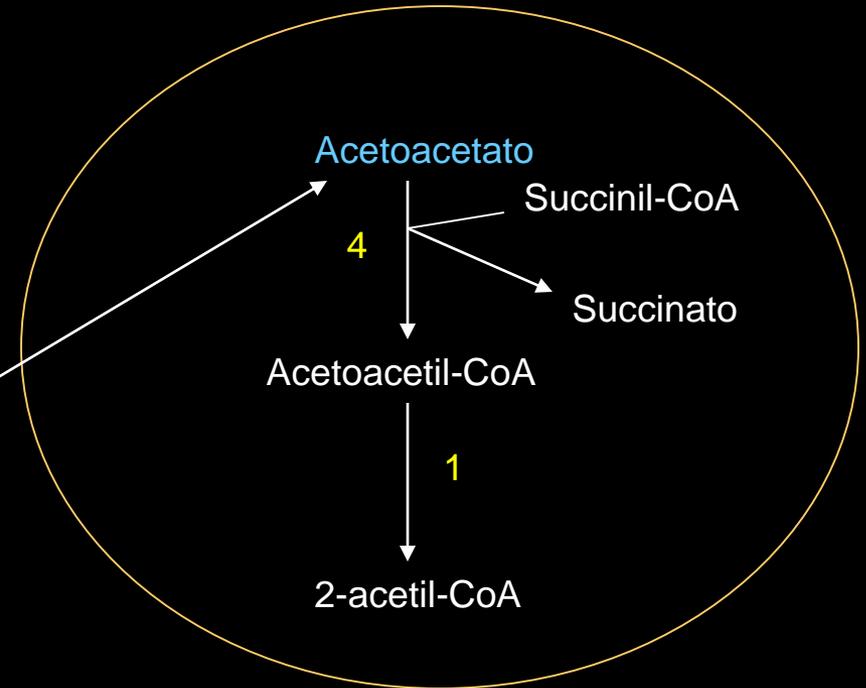
- Acidemia láctica primária
 - Defeitos do metabolismo do piruvato
 - Defeitos da oxidação do NADH
- Acidemia láctica secundária
 - Desordens da gliconeogênese
 - Defeitos de β -oxidação de ácidos graxos
 - Defeitos do metabolismo da biotina
 - Defeitos do metabolismo de ácidos orgânicos

Acidose Metabólica

TECIDO
PERIFÉRICO



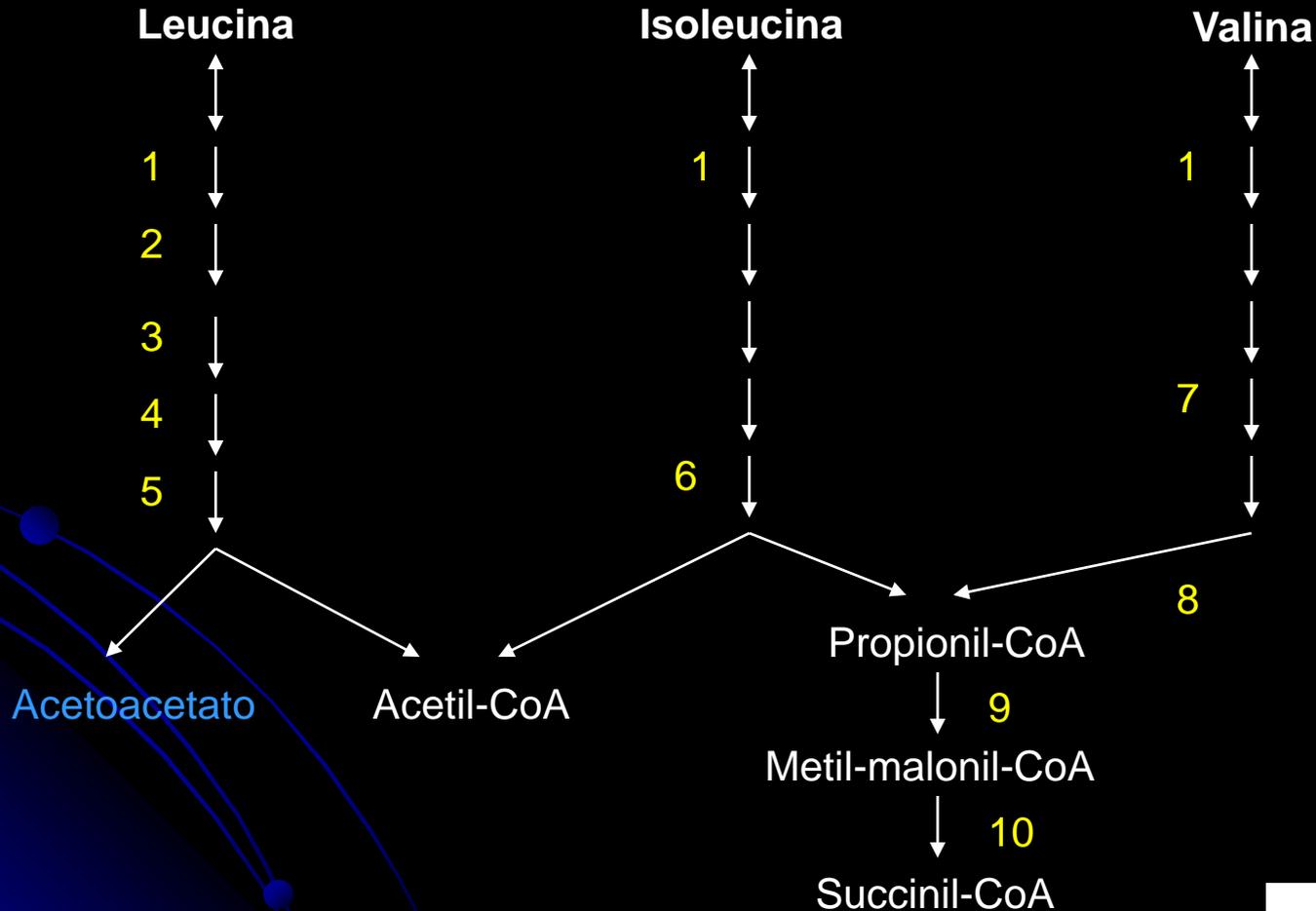
FÍGADO



METABOLISMO DAS CETONAS: PRODUÇÃO E OXIDAÇÃO

Acidose Metabólica

METABOLISMO DOS AA DE CADEIA RAMIFICADA



Acidose Metabólica

- Acidúrias / Acidemias Orgânicas:
 - Acidemia metil-malônica
 - Metil-malonil-CoA mutase depende de Vitamina B12
 - Acidemia Propiônica
 - Ile, Val, Thr, Met
 - Ácidos Graxos de cadeia ímpar
 - Acidemia glutárica
 - Acidúria dicarboxílica
 - Acidúria etil-malônica
 - Acidose D-lática

Acidemia Propiônica





EIM: Classificação Clínica

- Síndrome Neurológico
- Acidose Metabólica
- Síndrome Hepático
- Síndrome Cardíaco
- Síndrome de Depósito e Dismorfismo
- Doença Metabólica do Recém-Nascido

Síndrome Hepático

- Icterícia:

- Hiperbilirrubinemia não conjugada
 - Deficiência de G6PD (recessivo ligado ao X)
 - Deficiência de piruvato-kinase (glicólise)
 - Síndrome de Gilbert
 - Síndrome de Crigler-Najjar 1 e 2 (Arias)
 - Galactosemia (início)
- Hiperbilirrubinemia conjugada
 - Galactosemia
 - Intolerância à frutose
 - **Tirosinemia tipo 1**

Síndrome Hepática

- Hepatomegalia:
 - Doenças lisossomiais (ou de depósito)
 - Comprometimento do SRE: hipertensão portal
 - Baço, ascite, hematêmese, melena
 - Doenças de acúmulo de glicogênio
 - GSD I, GSD III, GSD VI
 - Quadro clínico variável
 - Hepatomegalia isolada
 - Fibrose hepática
 - **Hipoglicemia**

Síndrome Hepática

HIPOGLICEMIA

Descartar:
doença sistêmica grave, sepse, RCIU, FMD

Positivo:
IF, galactosemia,
tirosinemia

Substâncias redutoras na
urina (não glicose)

Negativo

Corpos Cetônicos urina

AA plasmáticos, Ácidos
Orgânicos urinários, NH₃

Anormal:
Desordens AA ou
metabolismo de AO

Baixo

Elevado

Ácidos Graxos plasma

Hepatomegalia

Elevado:
FAOD

Baixo:
Hiperinsulinismo

Presente

Ausente

Lactato plasma

hGH, cortisol, T₄ plasma

Aumentado:
GSD I, Deficiência
FDPase

Normal:
Deficiência de
 β -ketotilase

Adequado:
Hipoglicemia
cetótica

Anormal:
Endocrinopatas

Síndrome Hepático

- Disfunção hepato-celular:
 - Início no primeiro mês de vida
 - Galactosemia
 - Tirosinemia hepato-renal (tipo 1)
 - Deficiência de α -1 anti-tripsina
 - Intolerância hereditária à frutose
 - GSD tipo IV
 - Desordens peroxissomais
 - Síndrome da depleção mitocondrial
 - Deficiência de LCHAD (FAOD)

Síndrome Hepática

- Disfunção hepato-celular:
 - Início no lactente e pré-escolar
 - GSD tipo III
 - Doença de Gaucher tipo III
 - Doença de Niemann-Pick tipo C
 - Deficiência de carnitina-palmitoil-transferase I (CPT I)
 - Início na adolescência
 - Doença de Wilson
 - Doença de acúmulo de colesterol ester
 - Início na idade adulta
 - Doença de Niemann-Pick tipo B

Síndrome Hepático



Insuficiência Hepática, com Deficiência da Glicogênio-sintetase tipo 0;
DOENÇA MITOCONDRIAL ???

Síndrome Hepática



Síndrome da Depleção do DNA Mitocondrial (mtDNA) ???



EIM: Classificação Clínica

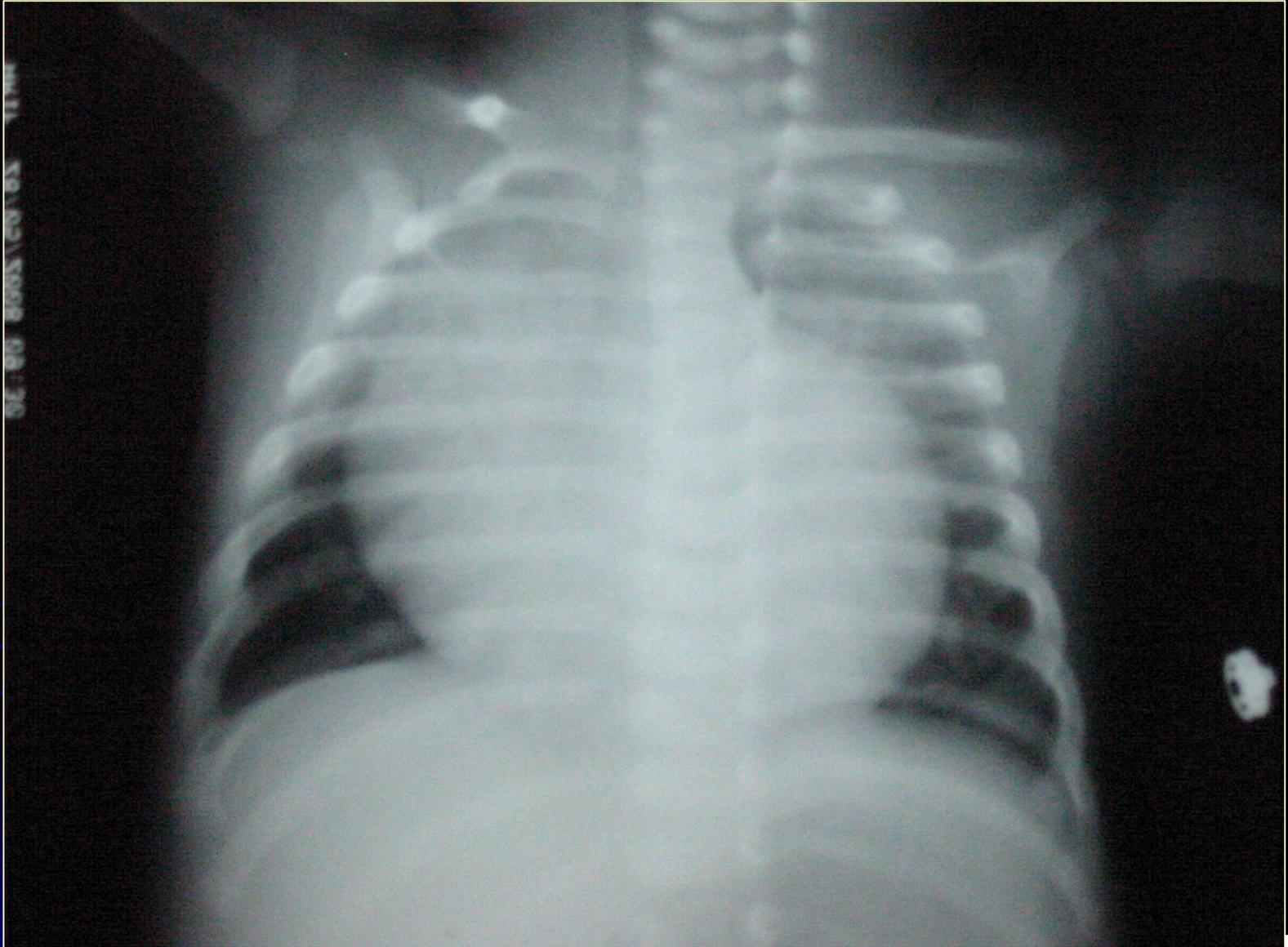
- Síndrome Neurológico
- Acidose Metabólica
- Síndrome Hepático
- Síndrome Cardíaco
- Síndrome de Depósito e Dismorfismo
- Doença Metabólica do Recém-Nascido

Síndrome Cardíaco

● Cardiomiopatias

- Desordens do metabolismo do glicogênio e da glicólise
 - Doença de Pompe (GSD tipo II) / GSD tipo IV / Fabry
- Desordens do metabolismo de ácidos graxos
 - Deficiência sistêmica de carnitina
- Acidemias / Acidúrias orgânicas
- Aminoacidopatias
 - Tirosinemia tipo 1 / Homocistinúria
- Cardiomiopatias mitocondriais

Causas de Morte Súbita na Infância!

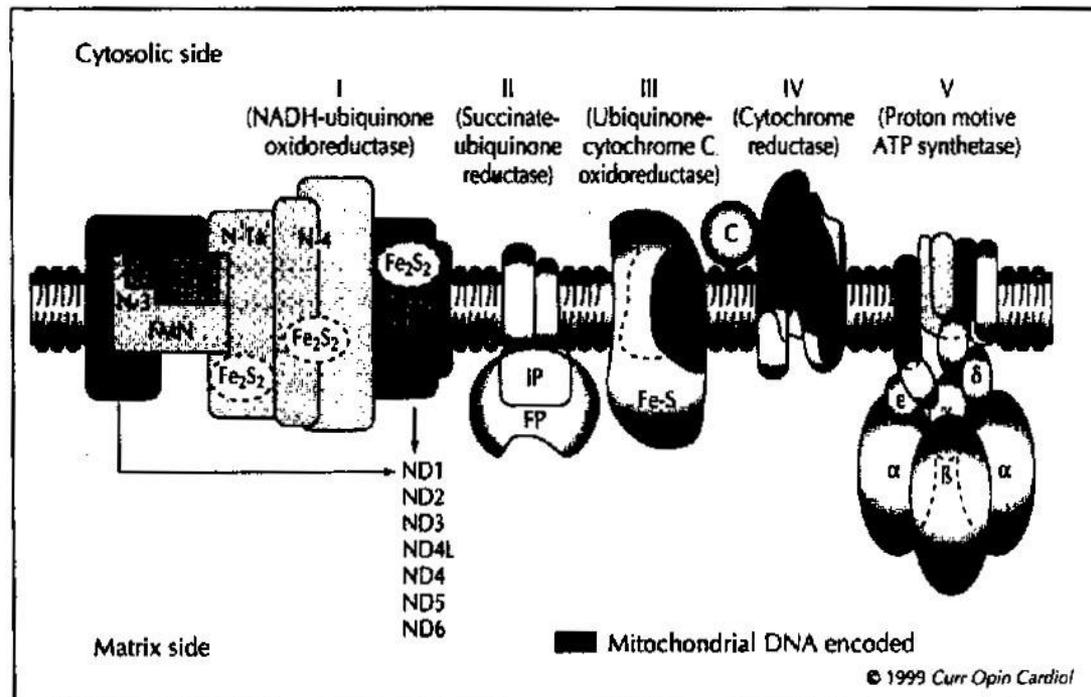




Síndrome Cardíaco

Figure 6. The respiratory chain or electron-transport chain of mitochondria

This chain produces adenosine triphosphate (ATP) energy. 6, ATPase δ ; 8, ATPase δ ; α , β , γ , δ , ϵ , subunits of ATP synthase; C, cytochrome C; C_1 , cytochrome C_1 ; Fe-S, Fe_2-S_2 , iron-sulfur clusters; FMN, flavin mononucleotides; FP, flavoprotein; IP, iron-sulfur protein; N-1a, N-1b, N-4, NADH carriers; ND1-6, NADH dehydrogenase subunits 1-6; QP-N, coenzyme Q.



Cardiomiopatis Mitocondriais

Síndrome Cardíaco

- Arritmias Cardíacas

- Complicações relativamente comuns e inespecíficas
 - Bloqueios e Wolff-Parkinson-White (defeitos de condução)

- Doença Coronariana

- Hipercolesterolemia familiar
- Hiperlipidemias familiares



EIM: Classificação Clínica

- Síndrome Neurológico
- Acidose Metabólica
- Síndrome Hepático
- Síndrome Cardíaco
- Síndrome de Depósito e Dismorfismo
- Doença Metabólica do Recém-Nascido

EIM x Malformações Congênicas

- Grandes MF não eram consideradas sinais de uma doença ou alteração metabólica subjacente
- Descobriu-se, então, um defeito na síntese do colesterol, potencialmente causador de Dismorfismos
 - Novo Paradigma !!

Síndrome de Smith-Lemli-Optiz



Síndrome de Depósito

- Doenças Lisossomiais: Crônicas

- Mucopolissacaridoses
- Glicoproteinoses
- Esfingolipidoses
- Defeitos combinados

- Doenças Peroxissomais: Crônicas

- Síndrome de Zellweger
- Condrodisplasia rizomélica punctata

Síndrome de Depósito

- Doenças Mitocondriais
 - Acidúria glutárica tipo II
 - Defeitos na cadeia de transporte de elétrons

- Defeitos Biossintéticos
 - Acidúria mevalônica
 - Albinismo
 - Homocistinúria



EIM: Classificação Clínica

- Síndrome Neurológico
- Acidose Metabólica
- Síndrome Hepático
- Síndrome Cardíaco
- Síndrome de Depósito e Dismorfismo
- Doença Metabólica do Recém-Nascido

Doença Metabólica do RN

- Quatro “Síndromes” Clínicas:
 - Encefalopatia sem Acidose Metabólica
 - Encefalopatia com Acidose Metabólica
 - Síndrome Hepática
 - Hidropsia Fetal não-imune

Abordagem Laboratorial Inicial no RN

● Sangue:

- Hb, GB, plaquetas
- Gasometria e eletrólitos → *anion gap*
- Glicose, NH₃, lactato, cálcio, magnésio
- Função hepática
 - Albumina, TP, TTPA
- **Análise quantitativa de AA plasmáticos**
- **Teste do Pezinho Ampliado (*Tandem LC-MS-MS*)**
- Estocar de 2 – 5 ml de plasma a -20°C
 - Antes de transfundir hemoderivados

Abordagem Laboratorial Inicial no RN

- Urina:
 - Triagem qualitativa (Laboratório de Nutrição)
 - Corpos cetônicos
 - Substâncias redutoras (Benedict)
 - Cetoácidos
 - Sulfetos
 - Ácidos orgânicos (GC-MS)
 - Estocar urina a -20°C: 30 ml

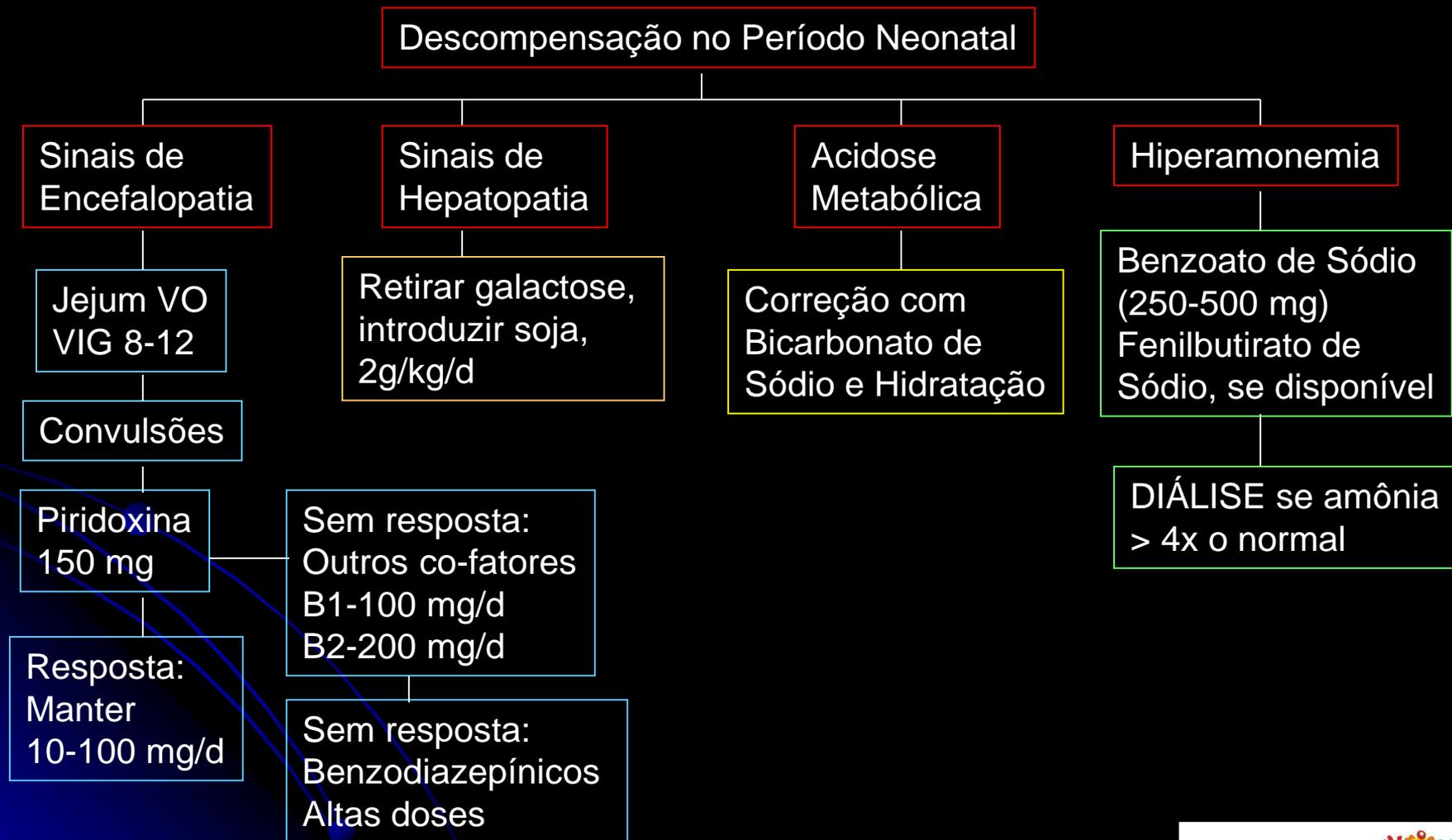
Doença Metabólica do RN

PRINCÍPIO	INICIATIVA ESPECÍFICA
Minimizar aporte e produção endógena de metabólitos tóxicos	Eliminar PROTEÍNA e GORDURA da dieta, hidratação EV com teor alto de calorias / CHO, 1,5x a manutenção, KCl com bom débito urinário (CUIDADO COM EXCESSO DE VOLUME NAS ENCEFALOPATIAS)
Corrigir acidose	Administrar NaHCO ₃ EV; CUIDADOSAMENTE se bicarbonato plasmático < 10 mmol/L
Tratar doença intercorrente	ATB, por exemplo
Convulsões intratáveis, sem hiperamonemia ou acidose	Piridoxina, 100-200 mg EV

Doença Metabólica do RN

PRINCÍPIO	INICIATIVA ESPECÍFICA
Acelerar a eliminação de metabólitos tóxicos	Hemodiálise Hemofiltração veno-venosa contínua
Na presença ou suspeita de defeito enzimático do ciclo da uréia	Administrar Cloridrato de Arginina, 2 - 4 mmol/kg, EV, em no mínimo 1 hora, seguido de 2 - 4 mmol/kg/24 hs, dividido em 4 doses
	Administrar Benzoato de Sódio 250 mg/kg EV imediatamente, seguido por 250 mg/kg/24 hs, dividido em 4 dose
	Administrar Fenilacetato de Sódio, 250 mg/kg EV, seguido imediatamente por 250 mg/kg/24 hs, dividido em 4 doses

Fluxograma de Tratamento em Emergências no Período Neonatal



Fluxograma de Tratamento em Emergências Fora do Período Neonatal

EMERGÊNCIA

Acidose
Metabólica

Correção com
Bicarbonato de Na,
Hidratação e
L-Carnitina:
100-200 mg/kg/d

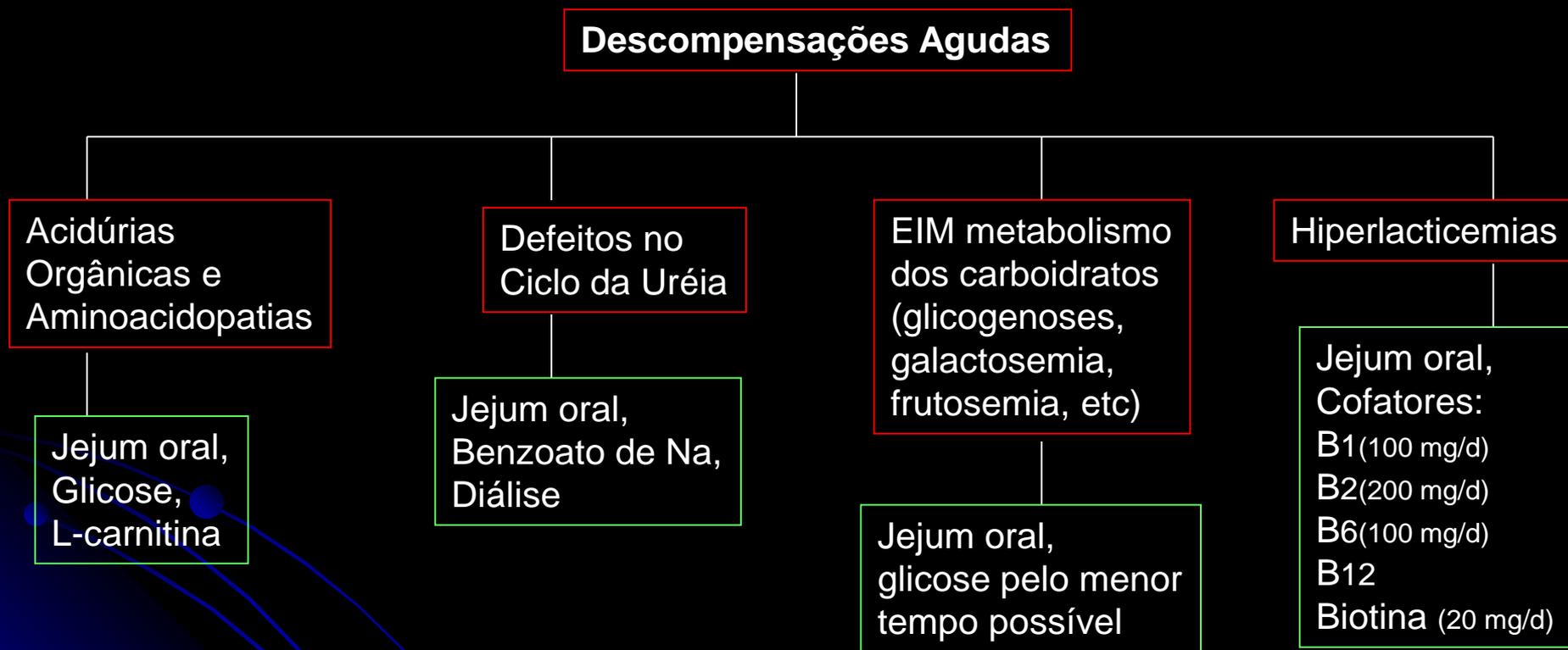
Sinais de Defeito no
Ciclo da Uréia

Benzoato de Na,
250-500 mg/d,
Fenilbutirato de Na,
se disponível;
DIÁLISE se amônia
> 4x o normal

Encefalopatia aguda
E / ou hepatopatia

Jejum oral, Hidratação
Glicose VIG 8-12
Não utilizar Gorduras e
Proteínas

Fluxograma de Tratamento em Emergências em Pacientes com Diagnóstico de EIM





EIM - Investigação

- Exames específicos para confirmar os achados eventuais do *screening* e suspeitas:
 - Carnitina total / livre (espectrofotometria)
 - Perfil de Acil-carnitinas (GC-MS)
 - Ácidos orgânicos (GC-MS)
 - T4 e 17-OH-progesterona (RIA)
 - Testes de sobrecarga
 - Ensaios enzimáticos em culturas de tecidos
 - Biópsias de pele, músculo
 - ETC...

EIM – Tratamento em longo prazo

- Depende da doença de base:
 - Suporte para doenças ainda “intratáveis”
 - Dietas de restrição balanceadas
 - Galactosemia, PKU, acidemias propiônica e metilmalônica, MSUD, etc
 - Dietas com o nutriente deficiente
 - Colesterol (Smith-Lemli-Optiz), carnitina
 - Reposição enzimática
 - Fibrose Cística, Gaucher, Pompe (GSD tipo II), Fabry, MPS I, MPS VI, MPS II (?)

EIM – Tratamento em longo prazo

- Depende da doença de base:
 - Remoção de produtos tóxicos
 - NTBC – Tirosinemia tipo 1
 - Reposição de cofatores
 - B1, B2, B5, B6, Biotina, B12, Ácido fólico, Coenzima Q10, Vitamina C, Vitamina D, Ácido lipóico, Vitamina K
 - Reposição hormonal
 - T4, hormônios adrenais

EIM – Tratamento em longo prazo

- Depende da doença de base:
 - Inibição de substrato
 - Gaucher, Niemann-Pick tipo C
 - Chaperonas
 - Fibrose cística, Gaucher
 - Suporte para doenças ainda “intratáveis”

*Terapia Gênica:
Quem se habilita ao Prêmio Nobel
De Fisiologia e Medicina?*

Obrigado por se manterem
ACORDADOS !