

## ERROS INATOS DO METABOLISMO: REVISÃO DE LITERATURA<sup>1</sup>

INBORN ERRORS OF METABOLISM: LITERATURE REVIEW

Antonette Souto EL HUSNY<sup>2</sup> e Milena Coelho FERNANDES-CALDATO<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** estudo de revisão sobre Erros Inatos do Metabolismo (EIM). **Método:** realizado por levantamento de dados nas bases MEDLINE e LILACS. **Conclusões:** compreendem alterações enzimáticas de origem genética responsáveis por manifestações metabólicas em que há falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo. Os Erros Inatos do Metabolismo são clássicos distúrbios genéticos, tornando-se importante conhecê-los para um bom aconselhamento familiar que inclua, principalmente, o prognóstico do paciente e o risco de recorrência da doença.

**DESCRITORES:** erros inatos do metabolismo, doenças metabólicas hereditárias.

### INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são distúrbios de natureza genética que geralmente correspondem a um defeito enzimático capaz de acarretar a interrupção de uma via metabólica.<sup>1,2,3,4</sup> Ocasionalmente, portanto, alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo.

Tais erros do metabolismo são considerados a causa das Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) em que a ausência de um produto esperado, acúmulo de substrato da etapa anterior a interrompida ou o surgimento de uma rota metabólica alternativa podem levar ao comprometimento dos processos celulares.<sup>1,3</sup>

Esse grupo de doenças representa cerca de 10% de todas as doenças genéticas.<sup>1,3</sup> E ainda hoje, são tidos por muitos profissionais como casos extremamente raros de se deparar durante a prática clínica sendo, muitas vezes, a última hipótese diagnóstica.<sup>5,6,7</sup>

Em grande parte, são doenças que afetam todo o organismo e podem se manifestar em qualquer faixa etária, fazendo com que médicos de diferentes especialidades devam atentar aos sinais e sintomas de um erro metabólico em qualquer paciente que, porventura, possa ser encaminhado aos seus cuidados.<sup>1,5</sup>

A incidência isolada de cada uma das doenças metabólicas é pequena, até porque tratam-se de doenças que, em geral, têm herança autossômica recessiva. No entanto, se forem contabilizados os dados dos cerca de

500 distúrbios conhecidos,<sup>1,3,8</sup> a frequência se torna mais expressiva, de aproximadamente 1/5000 nascidos vivos.<sup>3,5,6</sup> Deve ser considerado que os números baixos podem representar, não só a raridade dos distúrbios, como, também, a subestimação de seu diagnóstico.

No Brasil, estima-se a prevalência isolada de algumas doenças, como da fenilcetonúria, variando entre 1:12000 e 1:15000, da Doença da Urina de Xarope de Bordo com prevalência de 1:43000 e da Deficiência de Biotinidase com 1:125000 recém nascidos vivos.<sup>5,9,10</sup>

### HISTÓRIA

Os estudos sobre os EIM iniciaram-se na primeira década do século XX quando Archibald Garrod descreveu a alcaptonúria. Em seu clássico artigo eram destacados os aspectos genéticos da doença que foi uma das primeiras alterações para a qual a herança mendeliana recessiva foi proposta. Ao tratar da “individualidade química, estava dando início à genética bioquímica.<sup>3,11</sup>

A Garrod deve-se o termo consagrado “Erros Inatos do Metabolismo”, título de seu livro, publicado em 1909, no qual descrevia além da alcaptonúria, outras doenças metabólicas como o albinismo, porfiria e pentosúria.<sup>3</sup>

É válido ressaltar que a relação entre os aspectos bioquímicos e genéticos puderam ser melhor esclarecidos apenas em 1941, quando Beadle et al.

Recebido em 23.01.2006 - Aprovado em 17.05.2006

<sup>1</sup>Trabalho realizado pelo Departamento de Patologia da Universidade do Estado do Pará

<sup>2</sup>Graduanda do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Monitora da disciplina de Genética.

<sup>3</sup>Médica endocrinologista. Doutora em Medicina. Professora de Genética da Universidade do Estado do Pará.

propuseram a hipótese “um gene - uma enzima”, considerando que todos os processos bioquímicos do organismo ocorrem sob controle gênico e, portanto, mutações gênicas levariam a rotas bioquímicas deficientes.<sup>3</sup>

Desde a segunda edição do livro Erros Inatos do Metabolismo, em 1923, quando se incluíam no grupo apenas seis doenças metabólicas hereditárias, até o ano de 1950, o avanço no conhecimento sobre estes distúrbios foi lento. A situação se transformou a partir dessa década com o desenvolvimento de novas técnicas laboratoriais, como a cromatografia e eletroforese de proteínas. Além disso, a tecnologia do DNA possibilitou a detecção das causas moleculares dos erros inatos.<sup>2</sup>

Nos dias atuais, admite-se a existência de mais de 500 doenças metabólicas hereditárias, às quais se juntam novas descobertas, progressivamente.

## CLASSIFICAÇÃO

Tratando-se de alterações metabólicas bastante distintas, os Erros Inatos do Metabolismo possuem diversas classificações. No entanto, é conveniente descrever aquela estabelecida por Saudubray e Charpentier (1995)<sup>1</sup> por se apresentar mais didática e de maior aplicação clínica.

De acordo com essa classificação, os EIM dividem-se em duas categorias: a **Categoria 1**, engloba as alterações que afetam um único sistema orgânico ou apenas um órgão, como o sistema imunológico e os fatores de coagulação ou túbulos renais e eritrócitos; a **Categoria 2**, abrange um grupo de doenças cujo defeito bioquímico compromete uma via metabólica comum a diversos órgãos, como as doenças lisossomais, ou restrito a um órgão apenas, porém com manifestações humorais e sistêmicas, como a hiperamonemia nos defeitos do ciclo da uréia.

Dessa forma, as doenças da Categoria 2 apresentam enorme diversidade clínica e acarretam grande dificuldade diagnóstica, diferenciando-se, ainda, neste aspecto das doenças da Categoria 1 nas quais os sintomas são uniformes e, portanto, o diagnóstico é facilitado.

Respeitando a grande variabilidade de alterações da Categoria 2, as doenças metabólicas hereditárias que a compõem são divididas em três diferentes grupos conforme suas características fisiopatológicas e fenótipo clínico:<sup>3,5,6,12</sup>

**Grupo I:** Distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas;

**Grupo II:** Erros inatos do metabolismo intermediário que culminam em intoxicação aguda ou crônica;

**Grupo III:** Deficiência na produção ou utilização de energia.

Entre os distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas estão as doenças lisossomais, que são as mucopolissacaridoses e as esfingolipidoses, assim como as doenças peroxissomais.<sup>5,6</sup>

Os distúrbios do grupo I apresentam sintomas permanentes que tendem a acentuar com o passar do tempo, como facies grosseira, dismorfias, visceromegalias, neurodegeneração, entre outros, respeitando a localização do acúmulo.<sup>2,5,6</sup>

As doenças metabólicas enquadradas no grupo II compreendem as aminoacidopatias, os defeitos dos ácidos orgânicos e do ciclo da uréia e as intolerâncias aos açúcares. Caracterizam-se por apresentarem intervalos livres de sintomas e relação evidente com o aporte alimentar. As manifestações levam, de maneira geral, à intoxicação aguda e recorrente ou crônica e progressiva.<sup>3,6,2</sup>

O grupo III inclui doenças cuja clínica é decorrente de alterações de produção e consumo energéticos. Em sua maioria, são provenientes de distúrbios do fígado, miocárdio, músculo e cérebro. Manifestam-se, comumente, através de hipoglicemia, hipotonia generalizada, miopatia, insuficiência cardíaca, retardo de crescimento e até morte súbita, entre outros sintomas. Exemplos desse grupo são as glicogenoses, hiperlactemias congênitas, doenças mitocondriais da cadeia respiratória e defeitos na oxidação de ácidos graxos.<sup>3,5,6</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As crianças portadoras de muitos EIM, como aqueles de manifestação aguda, parecem perfeitamente normais ao nascimento. Em geral, os sintomas aparecem quando há alteração, por fatores exógenos, do equilíbrio bioquímico mantido até o momento pela criança.<sup>7,13</sup>

O diagnóstico clínico correto das DMH é dificultado pelo enorme número de doenças de grande complexidade, pela variedade de sintomas clínicos, além de serem consideradas, extremamente, raras pela maioria dos profissionais.<sup>3,5,6,7,3</sup>

Soma-se a tais dificuldades, uma apresentação clínica bastante inespecífica, incluindo letargia, recusa alimentar, icterícia, vômitos, diarreia, visceromegalia, retardo de crescimento, convulsões e coma. Sintomas que sugerem causas bem mais frequentes, a exemplo das infecciosas, as quais dificultam ainda mais o diagnóstico quando associadas.<sup>3,5,6,7</sup>

Entretanto, existem alguns critérios e sinais que sem outra causa definida levam a pensar em uma Doença Metabólica Hereditária, quais sejam:<sup>7,8</sup>

- Hipotonia, hipoglicemia, irritabilidade, acidose, distúrbio hidroeletrólítico, entre outros já citados;
- Crianças que, em associação aos citados acima, apresentem odores peculiares ou dismorfias;
- Perda de habilidades adquiridas anteriormente;
- História de recorrência familiar ou consangüinidade entre os pais.

A clínica que alia a história da doença e um bom exame físico contribui, imensamente, para um diagnóstico preciso através da identificação de sinais característicos de cada grupo de erros inatos do metabolismo. É capaz de conduzir para a realização de exames laboratoriais confirmatórios mais adequados, para a terapêutica precoce, quando esta já se encontra desenvolvida, assim como para o importante aconselhamento genético.<sup>2,3,5,8</sup>

Embora grande parte das DMH se apresentem logo nos primeiros dias de vida, não se pode desconsiderar as doenças do metabolismo que se manifestam na idade adulta, seja pelos sinais que passam despercebidos durante a infância ou mesmo pelo curso natural da doença.<sup>3,5,6</sup>

A intolerância à frutose detectada no adulto representa um bom exemplo. Foi descrita em paciente que desenvolveu aversão a doces durante a infância e, sem diagnóstico, permaneceu sem sintomas por longo período, até a infusão de uma solução contendo frutose na ocasião de uma cirurgia, quando evoluiu com grave crise metabólica.<sup>4</sup>

Entre as DMH de manifestação em adultos estão as doenças cujo diagnóstico é realizado na infância e, desde que acompanhado de tratamento adequado, os pacientes atingem a idade adulta apenas com algumas complicações.<sup>3</sup>

A fenilcetonúria, por exemplo, tratada com dieta pobre em fenilalanina é importante mesmo na vida adulta no que se refere aos benefícios sobre as funções neuropsicológicas do paciente<sup>3</sup> e, também, à saúde fetal durante a gravidez de mulheres com hiperfenilalaninemia<sup>5</sup>. A manutenção da dieta pela mãe diminui a incidência no feto de retardo mental, microcefalia, defeitos congênitos do coração e retardo de crescimento intra-uterino.<sup>16</sup>

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Diagnosticar, rapidamente, é essencial para impedir o agravamento e a irreversibilidade dos sintomas, podendo representar a vida do paciente em alguns casos.<sup>7,6</sup>

Nesse contexto, vale destacar o papel fundamental da triagem neonatal que possibilitou grande

avanço no conhecimento e tratamento de DHM a partir de sua detecção em fase pré-clínica, prevenindo o dano neurológico ou mesmo a morte que essas patologias podem ocasionar.<sup>9,7</sup>

A análise clínica abrangente encaminhará aos exames laboratoriais adequados que podem começar com simples testes de urina. Esses testes não são suficientes para o diagnóstico, porém, direcionam a suspeita para determinados tipos de EIM e devem ser acompanhados de análises sanguíneas que incluam hemograma, gasometria venosa, sódio, potássio, cloro, lactato, glicemia em jejum, amônia, transaminases hepáticas, colesterol, triglicérides, piruvato, cálcio, fósforo, uréia, creatinina e ácido úrico.<sup>3,5,8</sup>

A cromatografia de açúcares e de aminoácidos na urina e no sangue faz parte dos testes iniciais. A simples observação da amostra e a percepção de odores peculiares podem auxiliar muito.<sup>5,8</sup>

A partir dos testes já citados e da suspeita clínica, pode-se chegar bem próximo do diagnóstico correto. No entanto, só será definitivo após a determinação da atividade enzimática ou a identificação do defeito molecular que são exames bem mais especializados e nem sempre disponíveis.<sup>3,5,8</sup>

Portanto, juntar dados clínicos com o resultado de testes indiretos, como a dosagem sanguínea de substância acumulada, identificação de metabólitos na urina e visualização de estruturas anormais em materiais de biópsia é uma saída para o início de um tratamento eficaz.<sup>3</sup>

Ainda nos casos de evolução dramática, é importante coletar material de análise antes do óbito para fins diagnósticos e para o posterior aconselhamento genético da família.<sup>8</sup>

## TRATAMENTO

A terapêutica adequada das DMH depende muito do erro inato do metabolismo responsável pela doença e da substância acumulada que está levando ao desequilíbrio bioquímico.<sup>5,18</sup>

Os procedimentos de emergência incluem a coleta de material para análise laboratorial como já descrito; o tratamento do desequilíbrio metabólico a exemplo da desidratação, acidose, hipoglicemia e distúrbio eletrólítico; a remoção de metabólitos tóxicos seja por transfusão sanguínea ou estimulando a excreção; a suspensão da ingesta de proteínas e carboidratos por cerca de 24 horas, mantendo nutrição parenteral, e, quando possível, a suplementação com co-fatores que podem aumentar a atividade da enzima residual.<sup>5,7</sup>

Com a manifestação aguda controlada, segue-se para o controle permanente. Este pode relacionar-se diretamente com a dieta. O tratamento através da dieta, comumente, está direcionado para a redução de substrato acumulado, para a suplementação de um produto, para a estimulação do bloqueio metabólico com co-fatores ou precursores enzimáticos, ou ainda para a desintoxicação por metabólitos.<sup>5,18</sup>

Outros procedimentos são utilizados em doenças específicas com relativo sucesso, como o transplante de medula óssea para alguns tipos de mucopolissacaridoses, atenuando os sintomas de forma significativa. A terapia de reposição enzimática já vem se tornando realidade eficaz para algumas doenças de depósito lisossômico, como a doença de Gaucher, a doença de Fabry e a mucopolissacaridose I, e, somada

à terapia gênica, representa grande esperança para que se altere, radicalmente, o prognóstico de muitos pacientes portadores de Doenças Metabólicas Hereditárias.<sup>5,8</sup>

## CONCLUSÃO

Considerando a complexidade e a enorme quantidade de informações acerca das DMH, este artigo de revisão apenas introduz o tema para que o olhar sobre este grupo de doenças, se torne mais amplo, o que é de fundamental importância para a suspeita clínica e o diagnóstico precoce.

Os Erros Inatos do Metabolismo são clássicos distúrbios genéticos, portanto, é necessário conhecê-los para o indispensável aconselhamento familiar que compreenda, principalmente, o prognóstico do paciente e o risco de recorrência da doença.

## SUMMARY

### INBORN ERRORS OF METABOLISM: LITERATURE REVIEW

Antonette Souto EL HUSNY e Milena Coelho FERNANDES-CALDATO

**Objective:** review article about Inborn Errors of Metabolism (IEM). **Method:** made by research from MEDLINE and LILACS data base. **Conclusion:** they correspond to enzymatic alterations with genetic origin responsible for metabolic manifestations in which there is an error in the synthesis, degradation, storage or transportation of molecules in the organism. IEM are classic genetic disorders, therefore it is very important to know them for a good genetic counseling.

**KEYWORDS:** inborn errors of metabolism, inherited metabolic disease.

## REFERÊNCIAS

- 1 - ARAUJO APQC. Psychiatric features of metabolic disorders. *Rev Psiq Clin.* 2004; 31(6): 285-9.
- 2 - SAINZ CM, MUÑOZ CZ, MONTEAGUDO AGQ. Errores innatos del metabolismo. Enfermedades lisosomales. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74(1): 68-76.
- 3 - SOUZA ICN. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento [Tese – Mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 2002.
- 4 - SILVA LCS, LAUANDE RO. Investigação de doenças metabólicas através de triagem bioquímica na urina de pacientes, 2003. Disponível em: <http://www.saudebrasilnet.com.br> – Acessado em 20 de janeiro de 2006.
- 5 - MARTINS AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; 117(6):251-65.
- 6 - MARTINS AM. Erros Inatos do Metabolismo: Abordagem Clínica, 2ª ed. São Paulo, 2003.
- 7 - JARDIM LB, ASHTON-PROLLA P. Erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas: guia para o seu diagnóstico e manejo. *J Pediatr* 1996; 72(2): 63-70.
- 8 - SANSEVERINO MTV, WAJNER M, GIUGLIANI R. Aplicação de um protocolo clínico-laboratorial para identificação de erros inatos do metabolismo em crianças gravemente enfermas. *J Pediatr* 2000; 76(5): 375-82.
- 9 - SOUZA CFM, SCHWARTZ IV, GIUGLIANI R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência & Saúde Coletiva* 2002; 7(1):129-37.
- 10 - PINTO ALR, RAYMOND KM, BRUCK I, ANTONIUK AS. Neonatal screening for biotinidase deficiency. *Rev Saúde Pública* 1998; 32(2): 148-52.
- 11 - GARROD AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902; 2: 1616-20.
- 12 - SAUDUBRAY JM, CHARPENTIER C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of Inherited Disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.327-400. Apud MARTINS AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; 117(6):251-65.
- 13 - FUMERO RA. Enfermedades heredometabólicas y embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003; 29(2).
- 14 - BURTON BK. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102(6): 69-77.
- 15 - LAMEIRE N, MUSSCHE M, BAELE G et al. Hereditary fructose intolerance: a difficult diagnosis in the adult. *Am J Med* 1978; 65:416-23. Apud MARTINS AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; 117(6):251-65.

- 16 - CLARKE JTR. The maternal phenylketonuria Project: a summary of progress and challenges for the future. *Pediatrics* 2003; 112(6): 1584-7.
- 17 - FUMERO RA, ¿Son los errores congénitos del metabolismo causa prevenible de muerte súbita? *Rev Cubana Pediatr* 2004; 76(1).
- 18 - CORNEJO V. Dietoterapia en errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Nutr* 2004; 31(1):18-24.
- 19 - Genzyme do Brasil. Mucopolissacaridose I - uma doença de depósito lisossômico multissistêmica complexa. Disponível em: <http://www.genzyme.com.br> - Acessado em 07 de fevereiro de 2006.

**Endereço para correspondência:**

Antonette Souto El Husny  
Trav. Castelo Branco, 1564  
66063 000 São Braz Belém-PA  
Telefone: 91 32494698/ 88012042  
e-mail: sh\_antonette@ibest.com.br