

Doenças Raras - Situaes Comuns -

17 e 18 de Junho de 2021
Sana Silver Coast Hotel | Caldas da Rainha

IX CURSO

DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Hereditárias do Metabolismo Manifestaes Crnicas



Doenças Hereditárias
do Metabolismo
- Manifestações
Crónicas

Este
parece
metabólico
...

Noções
generalistas
sobre doentes
metabólicos

- pouco bonitos
- magros
- baixos
- pouco inteligentes
- fracos
- estranhos
- têm “ataques”

Em linguagem médica...

dismorfia

má progressão ponderal e/ou estatural

displasia óssea

ADPM/PDI

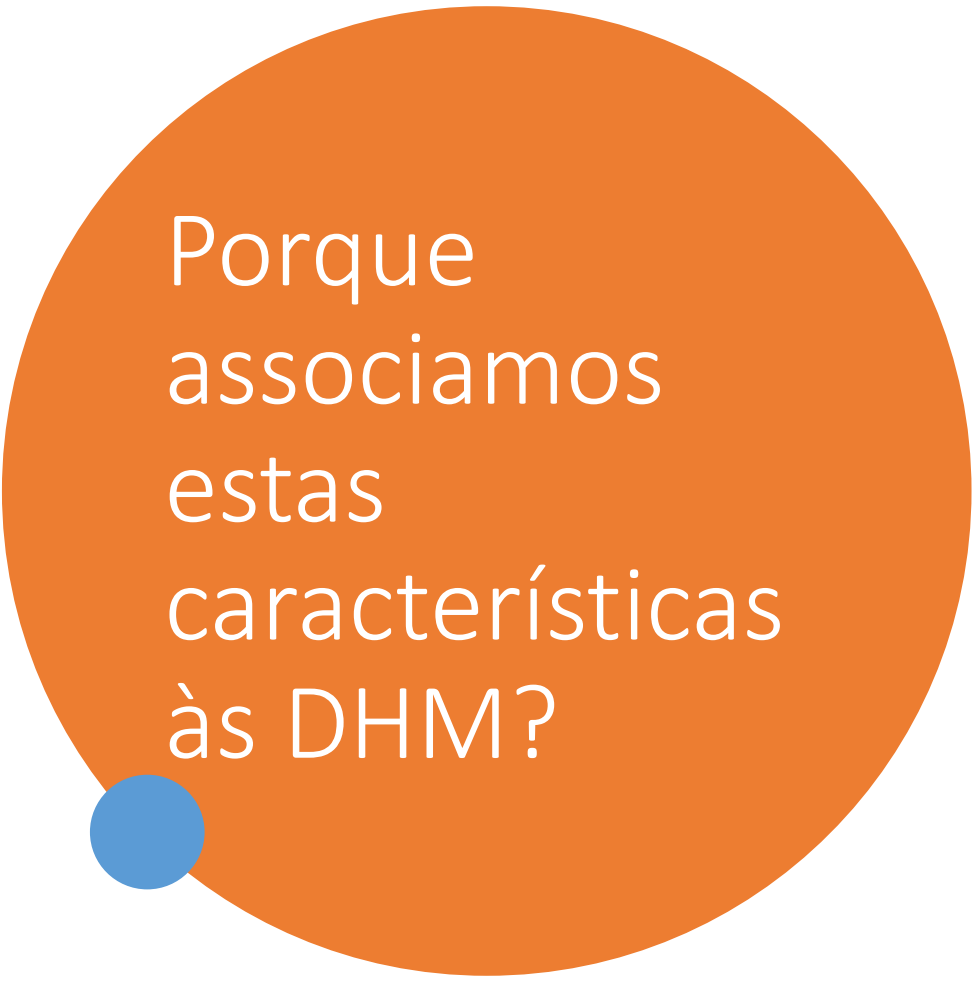
hipotonia/ miopatia/cardiopatia

doença psiquiátrica/perturbações do comportamento alimentar


epilepsia

Organomegalias

...



Porque
associamos
estas
características
às DHM?



As doenças metabólicas têm manifestações
crônicas se e quando:

- impossibilidade de tratamento
- não tratadas
- acumulação crônica de metabolitos tóxicos
- sequelas de crises agudas
- evolução natural

Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

1. ADPM/PDI
2. Má progressão ponderal
3. Dismorfia/displasia óssea /organomegalias
4. Doença Muscular (esquelética/cardíaca)
5. Crises recorrentes
 - vómitos
 - alterações do estado de consciência
 - alterações psiquiátricas

Quando pensar em doença metabólica?

Em que tipo de doenças metabólicas pensar?

Em que doenças metabólicas pensar?

Do not miss a treatable disorder!!!!

Box 1

Principles for clinical diagnosis of IEM: Do not miss a treatable disorder

- In the appropriate clinical context, consider an IEM in parallel with other more common conditions.
- Be aware that symptoms that persist and remain unexplained after the initial treatment and the usual tests for more common disorders have been performed and ruled out, may be owing to an IEM.
- Do not confuse a symptom or a syndrome with etiology—the underlying cause may be an IEM yet to be defined.
- Remember that an IEM can present at any age, from conception through old age.
- If you are looking for a family connection to an IEM remember that although most metabolic errors are hereditary, they are often transmitted as recessive disorders, making the majority of individual cases seem to be sporadic.
- Consider and try to diagnose IEMs that are amenable to treatment (mainly those that cause intoxication) first.
- In emergency situations, first provide care to the affected individual (emergency treatment) and then to the family (genetic advice).

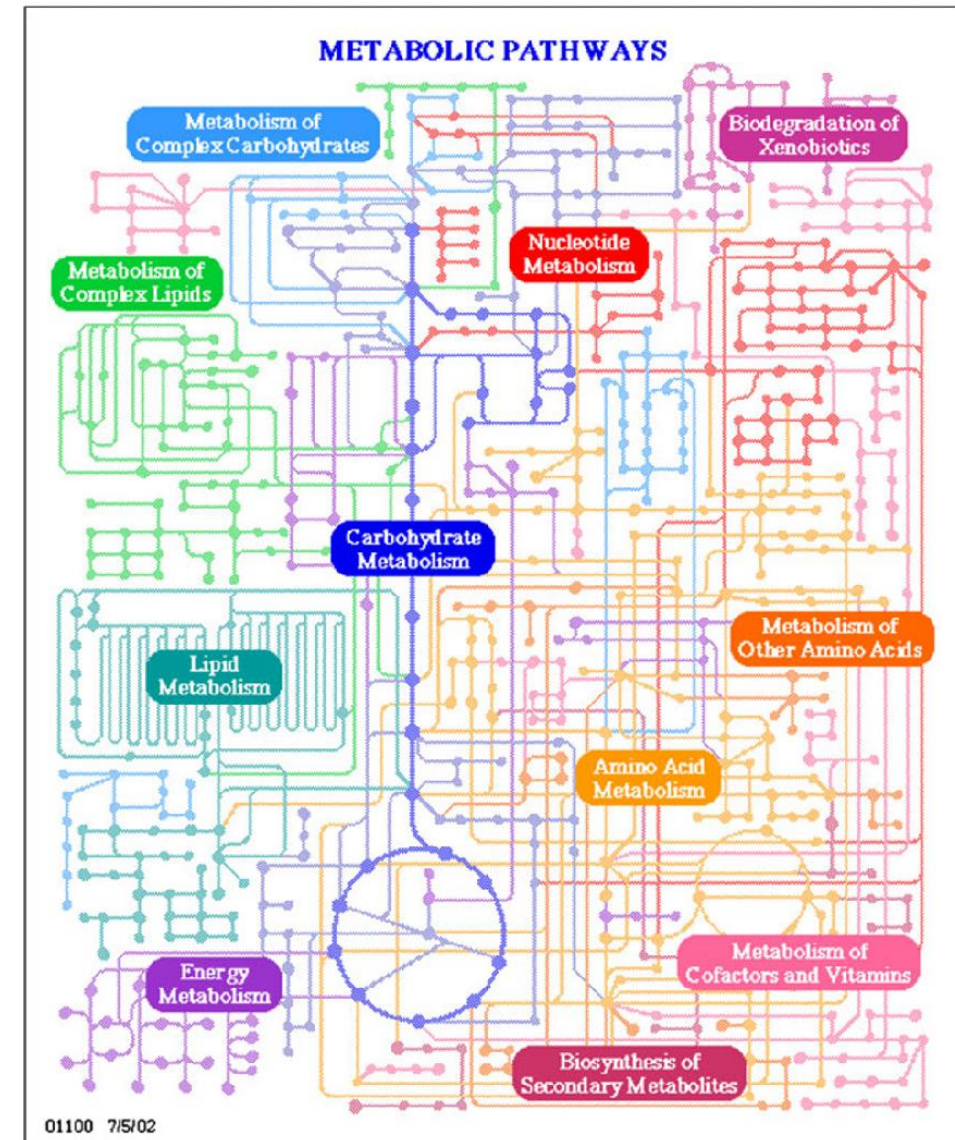
Abbreviation: IEM, inborn error of metabolism.

Quando pensar numa doença metabólica?

BOM SENSO ANTES DO MAIS!

Uma etiologia metabólica será mais provável se...

- Mais do que um tipo de manifestações crônicas no mesmo doente
- Recorrência de sintomas inespecíficos não explicados
- Mortes em idades jovens inexplicadas
- Peculiaridades alimentares que envolvam nutrientes específicos
- Patologia que afeta cronicamente mais do que um sistema
-



Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

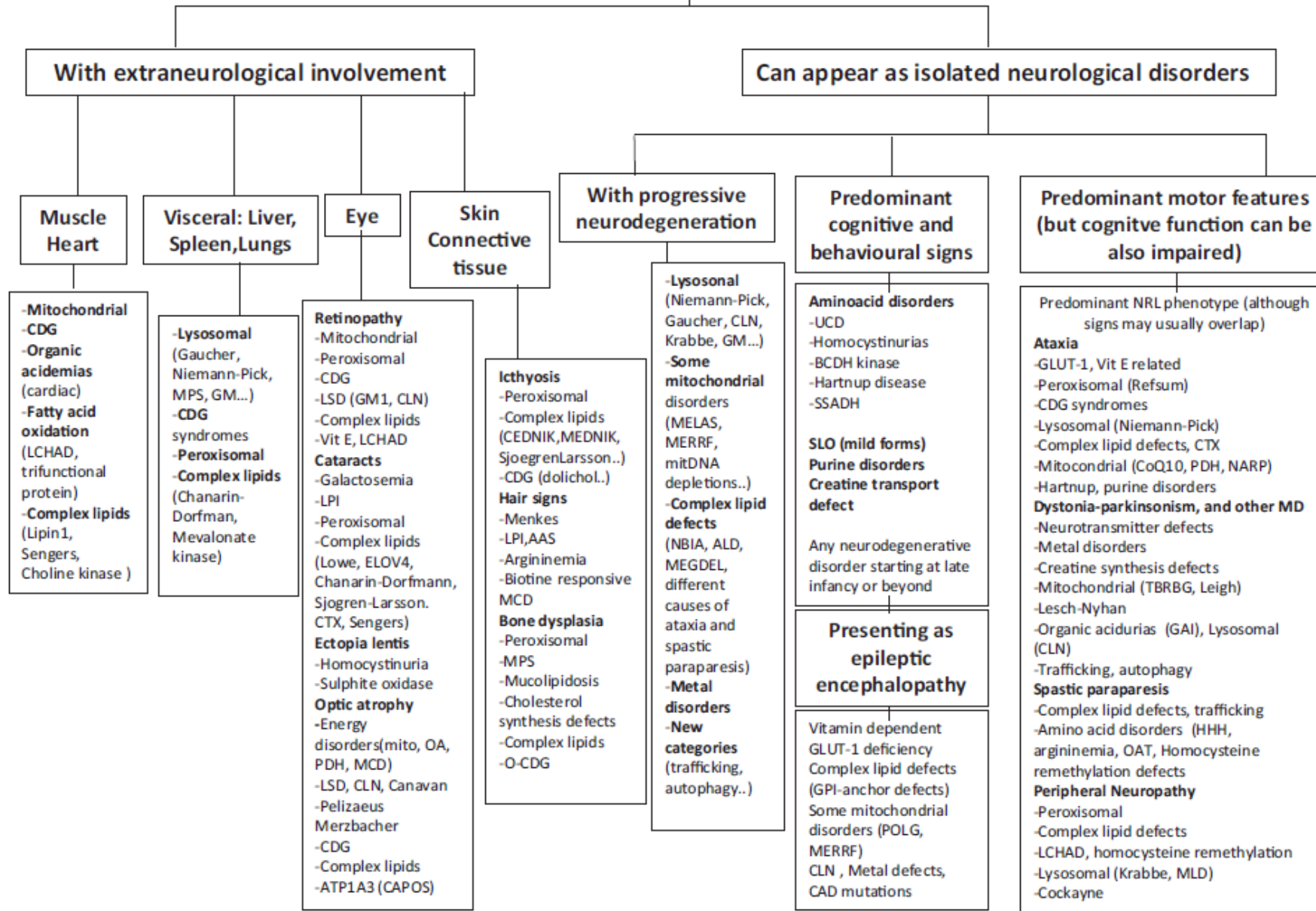
1. ADPM/PDI

Despite the massive progress accomplished in medical and scientific research that has to do with the brain, mainly in neurophysiology, brain imaging, classical and molecular karyotyping, and molecular testing, many individuals with an intellectual disability remain undiagnosed. Isolated developmental delay or intellectual disability of apparently unknown cause has become one of the most important concern in public health because it affects up to 3% of the pediatric population.³¹

- Sinais de alarme
 - regressão ou paragem na aquisição de marcos do desenvolvimento
 - Associação a outro tipo de manifestações (neurológicas ou outras)
- Grupos de doenças associados - TODOS!!!!
 - Distinção ligada às manifestações acompanhantes (dismorfias, organomegalias, epilepsia, neuropatia, manifestações psiquiátricas, má progressão EP, etc)
- Genético ou metabólico??? - limites cada vez mais esbatidos

70% EIM têm atingimento neurológico

Chronic Encephalopathy



Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

1. ADPM / PDI (Atraso do desenvolvimento psicomotor / Perturbação do desenvolvimento intelectual)

Some IEM start in early childhood with rather unspecific or insidious symptoms and become characteristic only in adulthood.³⁴

- The clinical approach should be always based on searching for associated extraneurologic symptoms. These signs are sometimes obvious, like generalized ichthyosis, massive hepatosplenomegaly, bone dysplasia, or severe cardiomyopathy, and so on, but may also be subtle and easily missed if not systematically investigated like isolated moderate splenomegaly, interstitial pneumonia, retinitis pigmentosa, macrocytic anemia, or poikilocytosis.

- Estudos a considerar:
 - Não esquecer a avaliação sistemática dos **órgãos sensoriais** e dos **órgão sólidos**
 - Atualmente em elaboração um protocolo colaborativo entre SDHM e Neurodesenvolvimento para definição da avaliação a realizar:
 - Análises gerais “metabólicas”
 - Lactato, piruvato, L/P, acilcarnitinas, amoniácidos, CDT, Biotinidase - sangue
 - Ácidos orgânicos, GAGs e Oligossacarídeos - urina
 - Estudos enzimáticos - FIND (tratáveis) + de acordo com suspeita (oligossacarídeos, ceroidlipofuscinose, esfingolipídios....)

Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

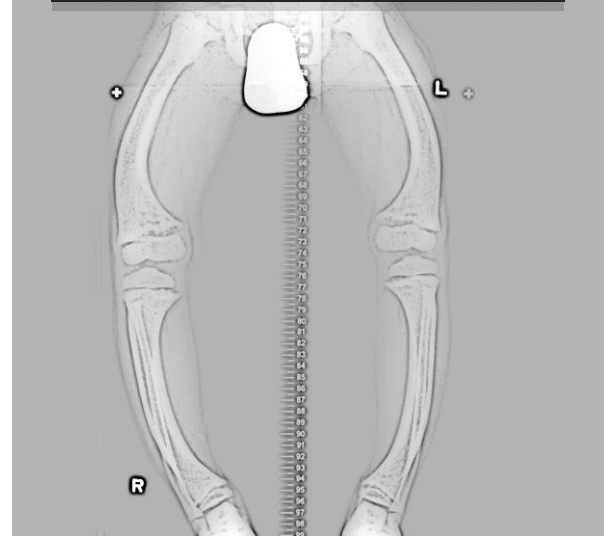
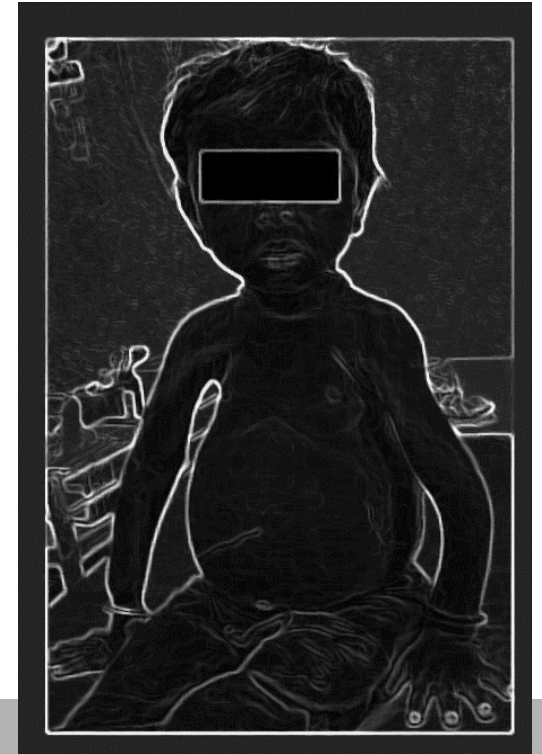
2. Má progressão ponderal/estatural

- Mecanismos múltiplos
 - défice de aporte, défice de utilização, aumento das necessidades, aumento das perdas, geneticamente programada
- Causas metabólicas
 - grupo 1 (intoxicação) e grupo 2 (défice energético) predominantes
- Procurar manifestações associadas
 - Microcefalia, ADPM/hipotonia, diarreia/vómitos, alterações ósseas (raquitismo like), peculiaridades alimentares, dismorfias, alterações cutâneas,

Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

2. Má progressão ponderal/estatural

- Procurar pistas nas análises gerais ...
 - acidose, cetonemia/cetonúria, acidose tubular renal, hipocolesterolemia, hiperuricemia, alterações da função hepática ou enzimas musculares, défices vitamínicos...
- Análises metabólicas a ponderar:
 - Lactato, piruvato, L/P, acilcarnitinas, CDT, aminoácidos, 7DHC - sangue
 - Ácidos orgânicos, aminoácidos - urina



Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

3. Dismorfia/displasia óssea /organomegalias

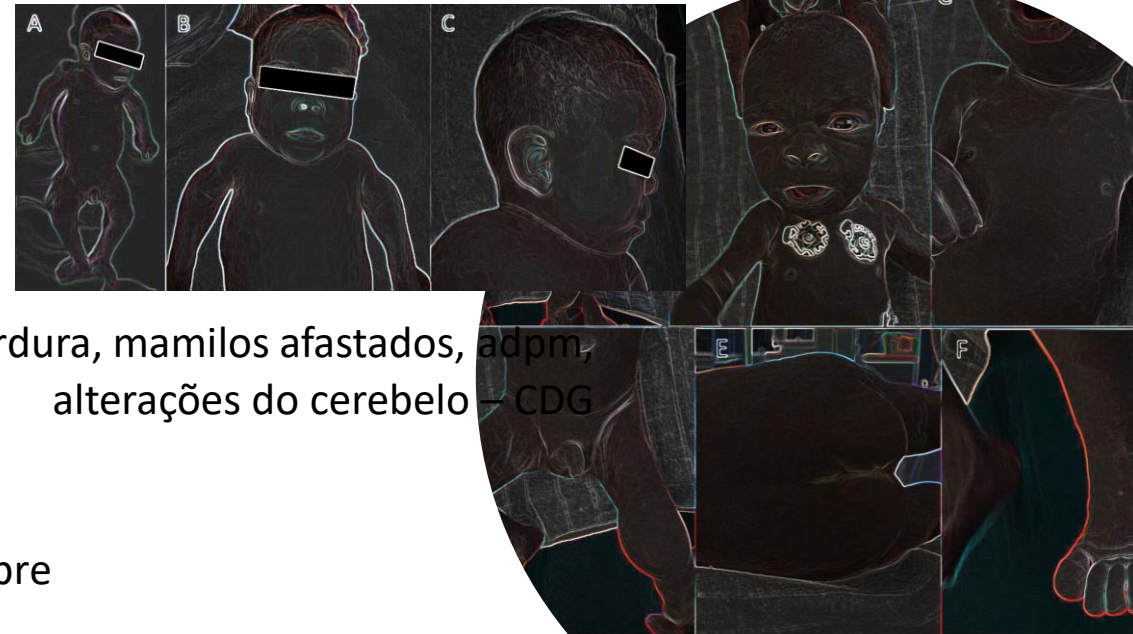
- Mecanismos
 - Depósito++++
 - Alterações da embriogénese
- Causas metabólicas
 - grupo 3 (moléculas complexas) ↑↑↑↑↑
 - grupo 2 (défice energético) – manifestações neonatais
 - grupo 1- hepatomegalia em contexto de descompensação aguda



Manifestações crónicas comuns das doenças raras

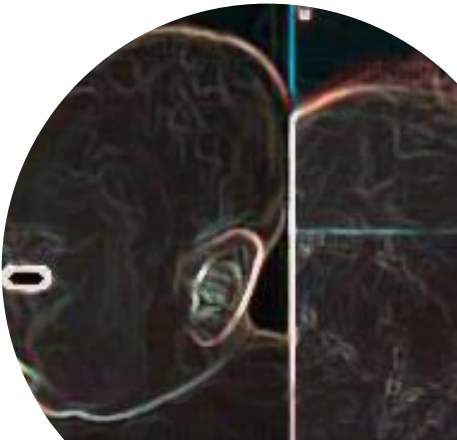
3. Dismorfia/displasia óssea /organomegalias

- Procurar pistas específicas/manifestações associadas
- Disostosis multiplex, alterações oculares, aspeto infiltrado - MPS
- Esplenomegalia, alterações psiquiátricas e alterações movimento oculares - Niemann Pick tipo C
- Ponteado epifisário, fontanelas gigantes, encurtamento membros, baixa estatura sindrómica - doenças peroxissomais



- Deposição anómala de gordura, mamilos afastados, adpm, alterações do cerebelo - CDG

- Alterações do cabelo, hipotonia major, fraturas fácies - doenças do metabolismo do cobre



Manifestações crónicas comuns das doenças raras

3. Dismorfia/displasia óssea /organomegalias

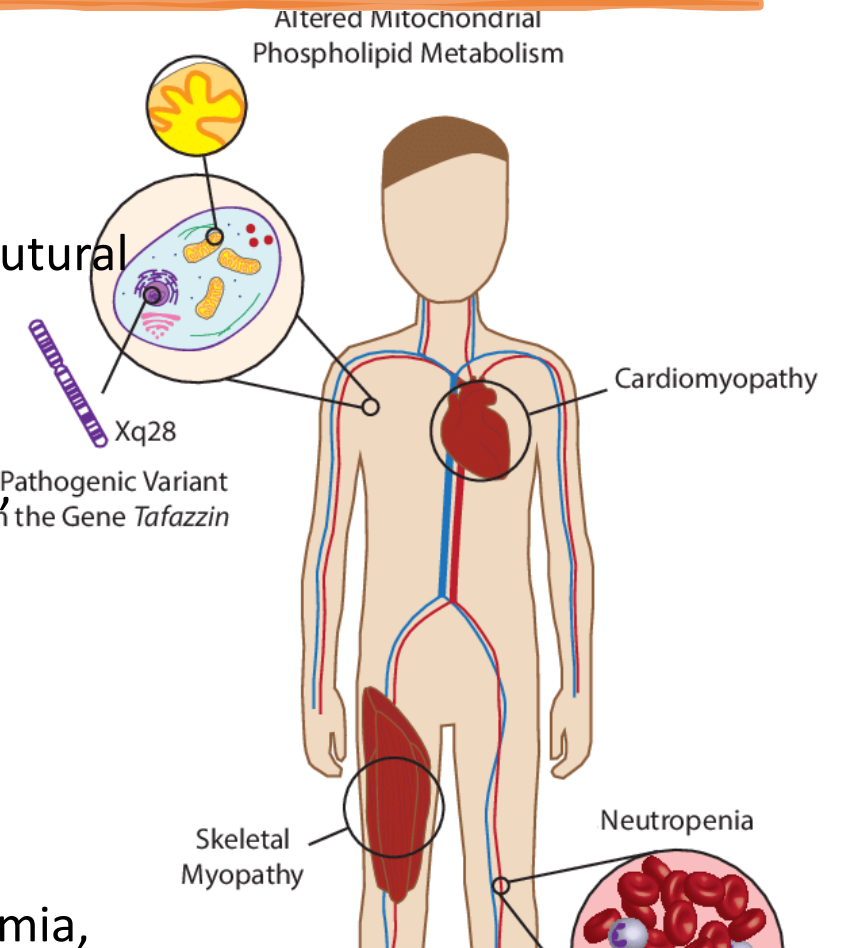
- Análises metabólicas a ponderar (de acordo com suspeita):
 - Cartão FIND – enzimas MPS tratáveis
 - GAGs e oligossacarídeos urina
 - CDT e focagem - CDG
 - Oxiesteróis, metabolismo dos peroxissomas
 - Cobre e ceruloplasmina - MENKES
 - 7DHC - SLO



Manifestações crónicas comuns das doenças raras

4. Doença Muscular (esquelética/cardíaca)

- Mecanismos múltiplos
 - Défice de produção/utilização energia, défice muscular estrutural
 - Arritmias associadas a doenças musculo cardíaco
- Causas metabólicas
 - grupo 2 (défice energético) predominantes – beta-oxidação, mitocôndria, glicogensoses
 - grupo 3 (moléculas complexas) – Danon, Pompe, CDG
 - grupo 1 menos frequentes
- Procurar manifestações associadas
 - Atingimento sistémico grave, epilepsia, má progressão estaturoponderal, ADPM,
 - crises de rabdomiólise, doença hepática/crises de hipoglicemia, encefalopatia,
 - dismorfias, infeções de repetição



Manifestações crónicas comuns das doenças raras

4. Doença Muscular (esquelética/cardíaca)

- Estudos metabólicos a poderar: Avaliação do metabolismo energético!!!
 - Lactato, piruvato, L/P, acilcarnitinas, aminoácidos - sangue
 - Ácidos orgânicos - urina
 - Colheitas em crise se existirem crises!!!!
 - Enzimático doença Pompe
 - Biópsia muscular com estudo da CRM
 - Se biópsia cardíaca
 - PENSAR METABÓLICO



Manifestações crônicas **comuns** das doenças raras

5. Crises recorrentes

- vômitos
- alterações do estado de consciência
- alterações psiquiátricas intermitentes

Later Onset, Acute, and Recurrent Attacks (Late Infancy and Beyond)

In about 50% of individuals with IEM, onset of symptoms is delayed. The symptom-free period is often longer than 1 year and may extend into late childhood, adolescence, or even adulthood. Each attack can follow a rapid course ending either in spontaneous improvement or unexplained death despite supportive measures. Between attacks, the affected individual may seem to be normal. The onset of acute disease may occur without an overt cause, but may be precipitated by an intercurrent event related to excessive protein intake, prolonged fasting, prolonged exercise, or any condition that enhances protein catabolism.

- Recurrent crises in a context of chronic encephalopathy or neurologic deterioration is an important signal for an IEM.

Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras

5. Crises recorrentes

- Mecanismos
 - Acumulação de tóxicos
 - Défice vitamínico
 - Défice energético
- Causas metabólicas
 - grupo 1- intoxicação (metabolismo intermediário, da homocisteína, do cobre)
 - Grupo 2 – défice energético – encefalopatia
- Análises metabólicas a ponderar
 - De acordo com o previamente apresentado - colheitas de fase aguda
 - Não esquecer nas alterações psiquiátricas recorrentes - amónia, homocisteína, Vit B12 e cobre/ceruloplasmina
 - Não esquecer que as peculiaridades alimentares podem ser vistas como doenças psiquiátricas!!!!

Manifestações crónicas **comuns** das doenças raras



WHEN AND HOW FAR TO INVESTIGATE A METABOLIC DISORDER

The hope for a treatable, disorder-specific illness or at least a prognosis and genetic counseling motivates affected individuals and their families to pursue a specific diagnosis as early as possible. In this context, IEM are very attractive possibilities (as compared with other potential diagnoses), because many of them are easily identified using plasma or urine tests, have a well-understood pathophysiology, are amenable to treatment, and can be recognized early in pregnancy.

Mas... as doenças hereditárias do metabolismo *continuam* a ser uma *causa rara* das manifestações comuns!!!!



Que Investigação?

In these contexts, **think first and then sample**, and send to appropriate laboratories for specific targeted investigations rather than performing a systematic checklist, which is time consuming and has a low cost to benefit ratio (see **Table 6**). In all other circumstances, as soon as the basal metabolic tests for identifying treatable disorders have been performed, it is advisable **to wait and see, and to repeat the clinical evaluation.**

Discutir com especialista - CR DHM
Reuniões multidisciplinares
Tirar dúvidas

Take home messages

Primeiro excluir **causas comuns** das manifestações crónicas!

- Manifestações **crónicas múltiplas** com **vários sistemas** atingidos
- **Recorrências** de manifestações agudas
- Atingimento **neurológico > 70%** dos casos
- “Think first, then sample “– discussão **multidisciplinar!!!!**

Obrigada pela atenção