

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras

- Situações Comuns -

17 e 18 de junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha

Manifestações clínicas comuns das DHM

Manifestações agudas

Anabela Bandeira, CMIN – CHUPorto

MESA I - Manifestações clínicas comuns das DHM

Manifestações agudas

Manifestações crónicas

MESA II – Manifestações clínicas comuns das DHM

Doença Cardíaca

Doença Hepática

Manifestações Neurológicas

Manifestações Oculares

Apresentação clínica das DHM

- ✓ Sintomas agudos precoces: no período antenatal e neonatal
- ✓ Início agudo na infância ou ataques recorrentes de sintomas (coma, ataxia, vômitos, acidose, intolerância ao exercício, falência cardíaca, renal, hepática ou outra)
- ✓ Sintomas crónicos e progressivos, maioritariamente neurológicos (atraso desenvolvimento, deficit cognitivo, epilepsia, deterioração neurológica) ou psiquiátricos
- ✓ Apresentação específica e permanente de órgão /sistema (cardiologia, dermatologia, endocrinologia, gastroenterologia, hematologia)

Apresentação clínica das DHM

- ✓ **Sintomas agudos precoces: no período antenatal e neonatal**
- ✓ **Início agudo na infância ou ataques recorrentes de sintomas (coma, ataxia, vômitos, acidose, intolerância ao exercício, falência cardíaca, renal, hepática ou outra)**
- ✓ **Sintomas crónicos e progressivos (atraso desenvolvimento, deficit cognitivo, epilepsia, deterioração neurológica e sinais psiquiátricos)**
- ✓ **Apresentação específica e permanente de órgão /sistema (cardiologia, dermatologia, endocrinologia, gastroenterologia, hematologia)**

Apresentação Aguda

As doenças com curso agudo / agudo
recorrente

podem apresentar-se como emergências,
com risco de morbidade e mortalidade,
com necessidade

de uma abordagem diagnóstica na fase aguda.

A evicção de um novo episódio de
descompensação aguda passa por um
diagnóstico atempado.

Urgência metabólica

Mais frequente no RN e pequeno lactente mas pode surgir em qualquer idade

Mais frequentemente associadas às doenças do tipo intoxicação e deficit energético

Urgência metabólica

A urgência clínica é muitas vezes a primeira apresentação da doença

Fundamental o reconhecimento e tratamento precoces

Urgência metabólica

Momento ideal para colheita de produtos que permitirão o diagnóstico

Sangue em EDTA

Sangue em cartão de Guthrie

Urina

Apresentação Aguda - Antenatal

A
N
T
E
N
A
T
A
L

- **Malformações verdadeiras**
- **Displasias**
- **Malformações funcionais**

Apresentação Aguda - Antenatal

A
N
T
E
N
A
T
A
L

Malformações verdadeiras

- Malformações esqueléticas
- Doença cardíaca congénita
- Defeitos do tubo neural

Defeitos congénitos da glicosilação

Defeitos sínteses do colesterol

Defeitos da glutamina sintetase (lisencefalia)

Acidúria glutarica tipo II

Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial

Apresentação Aguda - Antenatal

Displasias

- Heterotopias corticais
- Quistos corticais
- Anormalidade da fossa posterior
- Rins poliquísticos
- Quistos hepáticos



Doenças lisosomais

Doenças peroxisomais

Defeitos congénitos da glicosilação

Filho de mãe com PKU não tratada /mal controlada

Apresentação Aguda - Antenatal

- **Malformações funcionais**
 - RCIU
 - Hidropsia fetal
 - Hepatoesplenomegalia
 - Microcefalia

Doenças lisosomais

Doenças peroxisomais

Defeitos congénitos da glicosilação

Hidropsia fetal não imune

- **Doenças lisosomais**
 - MPS tipo I, IV A e VII
 - Gangliosidose GM1
 - Doença Gaucher
 - Doença de Niemann Pick
 - Sialidose
 - Galactosialidose
 - Doença Farber
- **Defeitos congénitos da glicosilação**
- **Glicogenose tipo IV**
- **Defeitos da cadeia respiratoria mitocondrial**



Hydrops fetalis



Apresentação Aguda - Antenatal

A
N
T
E
N
A
T
A
L

Clínica na mulher grávida

Insuficiência hepática aguda

HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), pré eclampsia e enfartes da placenta

Patologia no feto: nos defeitos da oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa, as acilcarnitinas produzidas pelo feto com esta patologia são tóxicas para a mãe

Apresentação Aguda – Neonatal

Recém nascido tem repertório limitado de resposta à doença; sintomas inespecíficos:

- Dificuldade respiratória
- Hipotonia
- Reflexo sucção débil
- Vômitos, diarreia
- Desidratação
- Letargia, convulsões
- Sepsis like

Apresentação Aguda – Neonatal

N
E
O
N
A
T
A
L

Recém nascido de termo

Parto sem intercorrências

Período livre de sintomas: horas a semanas

Deterioração neurológica sem causa aparente

Clínica de “sépsis” (hipotonia, vômitos, desidratação, dificuldade respiratória, diarreia, letargia)

Rastreio séptico negativo

Pensar num EIM tipo intoxicação

Apresentação Aguda – Neonatal

Alterações neurológicas

Irritabilidade; letargia

Vómitos

Hipotonia

Convulsões

Coma

Anomalias respiratórias, soluços, apneias, bradicardia e hipotermia, alt tónus muscular e movimentos involuntários

Apresentação Aguda – Leucínose

N
E
O
N
A
T
A
L

**Episódios generalizados
de hipertonia com
opistótono**

**Movimentos de boxing
e pedalagem**

**Elevação lenta dos
membros**

Apresentação Aguda – Neonatal

N
E
O
N
A
T
A
L

Dismorfias

Defeitos Congênitos da Glicosilação

Anomalias lipocutâneas (pele tipo casca de laranja, distribuição anormal da gordura)

Mamilos invertidos

Estrabismo

Atrofia olivo-ponto-cerebelosa



Síndrome de Zellweger

Dismorfia craneo facial:

macrocefalia

fontanela anterior alargada e
suturas abertas

fronte alta, face achatada

cristas supraorbitais hipoplásicas,
telecanto, pregas epicanto

ponte nasal alargada e deprimida,
narinas antevértidas

orelhas displásicas

pele redundante no pescoço



Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Dismorfias craneofaciais:

microcefalia, estreitamento frontal

blefaroptose

nariz pequeno com base alargada e narinas
invertidas

orelhas de implantação baixa e rodadas
posteriormente

filtro longo

micrognatia/retrognatia

fenda do palato

Apêndice digital

Polidactilia

Sindactilia parcial do 2º e 3º dedos
dos pés



Doença de Menkes

Cefalohematomas volumosos

Aumento da elasticidade da pele;
cabelo fino, esparso, quebradiço
hipopigmentado (pili torti)



Características faciais:

- bosselamento frontal
- bochechas/maxilares salientes.



Apresentação Aguda – Lactente

Sobreponível ao período neonatal

Sintomas agudos estão frequentemente associados a sintomatologia de carácter crónico de instalação progressiva, do foro digestivo, muscular e/ou neurológico.

Anorexia seletiva (ex: alimentos ricos em sacarose/frutose ou em proteínas)

Desenvolvimento psicomotor subnormal

Apresentação Aguda – criança e adolescência

Doença aguda inexplicada, recorrente ou refratária

Período livre de sintomas: anos

Após cada surto: melhora ou morte súbita

Normal entre os episódios

Eventos precipitante: ingestão proteica excessiva, jejum prolongado, exercício prolongado, qualquer situação que aumente o catabolismo proteico

Apresentação Aguda – criança e adolescência

Apresentação neurológica aguda

Doenças hepática aguda

Cardiomiopatia ou arritmias cardíacas e morte súbita

Intolerância ao exercício

A presença de acidose metabólica, cetose, hiperlactacidémia, hipoglicémia e/ou hiperamoniémia são sugestivas de uma alteração metabólica.

Apresentação Neurológica Aguda

Encefalopatia aguda

Coma inexplicado sem sinais neurológicos focais

Coma inexplicado com sinais focais

Stroke-like

Ataxia aguda / recorrente

Apresentação Psiquiátrica Aguda

Histeria, esquizofrenia

Deficit de OTC, início tardio

Ataques recorrentes de vômitos, dor abdominal, neuropatia e sintomas psiquiátricos

Porfíria intermitente aguda e coproporfíria hereditária

Esquizofrenia like

Defeitos da remetilação da homocisteína

Amónia; Porfírias; Homocisteína total

Intolerância ao exercício

Defeitos glicólise: fases iniciais do exercício ou durante exercício intenso (carboidratos como fonte de energia)

Fenómeno second wind

Mioglobinuria recorrente

Defeitos da beta oxidação

Exercício prolongada ligeiro a moderado e sob stress (jejum, frio ou infeção)

Intolerância ao exercício

**Intolerância ao exercício de breve duração mas muito intenso (levantar objetos pesados, correr)-
Glicogenoses**

Fenómeno second wind: melhoria da tolerância ao exercício após uma breve pausa (aumento da circulação da glucose devido a mobilização da glicose hepática) - McArdle (glicogenose tipo V)

Out-of-wind fenómeno: aumento da intolerância ao exercício após administração de glucose (devido à diminuição dos ácidos gordos livres e dos corpos cetônicos) - Glicogenose tipo VII

Intolerância ao exercício

Exercício prolongada ligeiro a moderado e sob stress (jejum, frio ou infeção)

Sintomas após o jejum (quando os ácidos gordos estão a ser utilizados)

Defeitos da beta oxidação

Dores nas extremidades e crises ósseas

Crises dolorosas, dor abdominal, obstipação, vômitos e neuropatia

Porfirias; Tirosinemia tipo I

Dor neurológica, irritabilidade, choro incessante

Doença de Krabbe

Crises dolorosas, mioclonias, oftalmoplegia, espasticidade, movimentos anormais

Gaucher tipo III

Dor em queimadura nas palmas e plantas, febre e aumento VS

Fabry

Dor episódica, dura dias a meses, nos ombros, costas, pernas e pelve

Gaucher tipo I

Apresentação Aguda recorrente

Vómitos recorrentes com prostração

Alteração da consciência (letargia, coma), com/sem sinais neurológicos focais

Ataxia aguda recorrente

Rabdomiólise recorrente

Rabdomiólise recorrente

Clínica clássica:

- Mialgias de início súbito
- Fraqueza muscular transitória
- Urina cor de chá ou coca-cola (excesso de mioglobina)
 - Esta tríada está presente em menos de 10% dos casos
- Elevação de 5 vezes do valor sérico de CK

Rabdomiólise recorrente

25% casos: causa hereditária

Defeitos do armazenamento do glicogénio

Glicogenoses tipo V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV

Defeitos da beta oxidação dos ácidos gordos

SCAD, MCAD, LCHAD, VLCAD, CPT II

Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial

Defeito no ciclo das purinas

Deficiência em adenosine monofosfato deaminase

Distrofias musculares

Morte súbita - Protocolo

As colheitas de amostras devem ser realizadas, o mais precocemente possível, de preferência até 30 minutos, após o falecimento.

Contactar o Centro de Referência para orientação do estudo a realizar nos produtos colhidos

Norma nº 012/2017 de 12/07/2017 - Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referenciação de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto

Quando suspeitar de DHM?

História pré-natal positiva:

- **restrição de crescimento intrauterino,**
- **malformações,**
- **síndrome HELLP materno;**
- **história familiar de abortamentos espontâneos, mortes inexplicadas em irmãos ou outros familiares, consanguinidade**

Quando suspeitar de DHM?

Associação inexplicada de sinais e sintomas

Na presença de sintomas agudos ou intermitentes de invulgar gravidade

Doença multissistémica de causa desconhecida

Quando suspeitar de DHM?

Doença crónica progressiva (frequentemente com envolvimento neurológico)

Na presença de sintomas acompanhantes, como por exemplo atraso de desenvolvimento psicomotor/défice intelectual plus;

Quando suspeitar no período neonatal?

- Alteração do padrão respiratório, reflexo de sucção débil, vômitos, diarreia, desidratação, letargia, convulsões, hipotonia/hipertonia
- Recém-nascido cujo quadro persista ou agrave apesar das medidas terapêuticas “habituais”
- A deterioração clínica:
 - neurológica (alterações do tônus, alterações neurodegenerativas, epilepsia e coma)
 - hepática (hepatomegalia, insuficiência hepática, icterícia colestática, hepato-esplenomegalia)
 - cardíaca (cardiomiopatia, arritmia, derrame pericárdico)

Quando suspeitar na infância?

- **Doença aguda e recorrente:**
 - episódios de coma ou do tipo acidente vascular cerebral
 - irritabilidade/ alterações do comportamento
 - vômitos com letargia
 - ataxia
- **Hiperamoniémia, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência hepática com esteatose, cetose, hiperlactacidémia**
- **Anorexia seletiva (ex: alimentos ricos em sacarose/frutose ou em proteínas)**

Quando suspeitar na criança?

- Episódios agudos e recorrentes de doença, com recuperação total ou parcial nos intervalos das “crises”
- Precipitados por fatores desencadeantes (doença infecciosa intercorrente, febre, sobrecarga proteica, jejum prolongado, vômitos e/ou diarreia, exercício físico, cirurgias)
- A intolerância ao exercício com mioglobínúria ou as dores abdominais graves

Comentários finais

Considerar EIM:

- **Em paralelo com outras patologias**
- **Sempre que existam sintomas inexplicados ou persistentes ou recorrentes**

A maioria dos casos são esporádicos, sem historia familiar

Pensar sempre primeiro nos EIM tratáveis

Realizar a investigação necessária a diagnosticar um EIM tratável

BOM ESTUDO