

DOENÇAS DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

AGUINALDO CABRAL, REGINA PORTELA, TERESA TASSO, FILOMENA EUSÉBIO, ISABEL
TAVARES DE ALMEIDA, CARLOS SILVEIRA

Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria.
Centro de Metabolismos e Genética. Faculdade de Farmácia de Lisboa. Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam 19 casos de doenças do catabolismo dos AA de cadeia ramificada: 9 Leucinoses, 6 Acidémias Metilmalónicas e 2 Propiónicas, 1 caso de deficiência de 3-OH-3-metilglutaril-CoA-liase e outro de 2-metil-cetoacetil-CoA-tiolase. Quinze são formas neonatais precoces, 4 de início mais tardio. Quinze doentes (78,9%) necessitaram de uma ou mais técnicas extracorporais, quer na fase aguda, quer no decurso de descompensações. Quinze pacientes apresentaram, ao longo da evolução, várias descompensações metabólicas, por vezes mortais (3 crianças). A mortalidade global foi de 26,3% ou seja 5/19 doentes: 4 crianças com forma neonatal, uma com início mais tardio. Onze doentes (57,9%) alcançaram um QI/QD \geq 80: apenas 46,6% das formas neonatais atingiram este nível em contraste com a totalidade das formas tardias. Dos sobreviventes, 9 (64,2%) apresentam quadro neurológico residual. São definidas as orientações diagnósticas e terapêuticas consideradas correctas e reforçada a obrigatoriedade de pensar na existência destas doenças, em qualquer idade, mas principalmente no período de RN.

SUMMARY

Branched-Chain AA Catabolism Disease 19 Case Report

The authors present 19 cases of branched-chain AA catabolism disease: 9 Maple Syrup Urine Diseases, 6 Methylmalonic Acidemias, 2 Propionic Acidemias, 1 case of 3-OH-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency and another of 2-methyl-ketoacetyl-CoA-thiolase deficiency. Fifteen are early neonatal forms and in 4 the onset occurred later. Fifteen patients (78,9%) needed one or several extra-corporal procedures either in the initial acute phase or during relapse. Fifteen patients presented several metabolic relapses, sometimes fatal (3 children). Global mortality was 26,3%, that is 5/19 patients: 4 children with neonatal forms, one with a later onset. Eleven patients (57,9%) had an IQ/DQ \geq 80: only 46,6% of the neonatal forms obtained these results, in contrast with all the late onset forms. Of the survivors, 9 (64,2%), presented a residual neurologic condition. The correct diagnostic and treatment procedures are defined and the need to consider the existence of these diseases at any age, particularly in the neonatal period, is stressed.

Os aminoácidos de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina são aminoácidos essenciais em cujo catabolismo se descrevem, pelo menos, onze diferentes doenças metabólicas. As patologias mais frequentes são a Leucinose e as Acidémias Metilmalónica, Propiónica e Isovalérica¹⁻⁴.

As formas de apresentação destas doenças são diversas: aguda neonatal, geralmente muito severa; aguda ou intermitente de início mais tardio; crónica progressiva ou até formas assintomáticas¹⁻⁴.

Ainda que partilhando aspectos comuns, o quadro clínico, diagnóstico, frequência, tratamento, gravidade e prognóstico são muito variáveis, necessitando estratégias de actuação muito diversificadas e apoio multidisciplinar.

É necessário que os pediatras estejam sensibilizados para a existência destas doenças, a fim de que o diagnóstico e o tratamento possam ser o mais precoces possível, de modo a evitar a morte ou uma severa deficiência mental e neurológica e se concretize o aconselhamento genético.

É neste contexto que se apresenta a experiência da Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (Lisboa), sobre o diagnóstico e terapêutica de 19 doentes: 9 com Leucinose (LEUC), 6 com Acidémia Metilmalónica (AMM), 2 com Acidémia Propiónica (AP), 1 doente com deficiência de 3-OH-3-metil-glutaril CoA liase (3OHMG) e outro com deficiência de 2-metil-cetoacetil-CoA-tiolase (2MAAT).

DOENTES ESTUDADOS

Foram estudados 19 doentes, 12 do sexo feminino (63,2%) e 7 do sexo masculino (36,8%). Três pacientes são de etnia cigana e um de raça negra, os restantes são caucasianos.

Quinze doentes (78,9%) iniciaram a doença no período neonatal.

Os doentes estão repartidos pelas seguintes patologias: 9 casos de LEUC (7 F, 2 M), todos com início agudo, severo, no período de RN; 6 casos de AMM (3 F, 3 M), três com início neonatal, três com começo mais tardio aos 2 m, 6 m e 6,5 m; 2 doentes do sexo feminino com AP, ambas formas neonatais; 1 caso de 3OHMG, do sexo masculino, de início neonatal, e 1 caso de 2MAAT também do sexo masculino, com forma aguda tardia.

A idade média do início dos sintomas nas formas neonatais foi de 5,2 d (2-9 d), nas formas tardias foi de 11,2 m (2-30 m).

Entraram em coma 8/9 doentes com LEUC, 4/6 doentes com AMM, os dois casos de AP, num total de 14

pacientes (73,7%). Apenas um doente com forma tardia entrou em coma (rapaz com AMM, coma aos 8 m).

Os doentes com LEUC apresentaram na fase aguda: cetose marcada (9/9), hipoglicémia (4/9); neurologicamente: convulsões (9/9), coma (8/9), hipertonia/hipotonia (5/9). A idade média do começo dos sintomas foi de 5,6 dias. A idade média do diagnóstico foi de 16,5 dias (11-30 d), a demora média entre o começo dos sintomas e o diagnóstico foi de 10,8 dias (6-21 d).

Os pacientes com AMM apresentaram: acidocetose (6/6), anemia (5/6), vômitos frequentes (4/6), hiperglicémia (4/6), hiperamoniémia (4/6), pancitopénia num caso, leucopénia 1 caso, hipocalcémia 1 caso. Neurologicamente: hipotonia (5/6), coma (4/6), convulsões (2/6), mioclonias num doente. A idade média do início dos sintomas nas formas neonatais foi de 4 dias (2-5 d), nas formas tardias de 4,8 m (2-6,5 m). A idade média de entrada em coma foi de 22,3 dias (6-54 d) nas formas neonatais, 8 m no único caso tardio, já referido. A idade média do diagnóstico foi de 27,6 dias (10-60 d) nas formas neonatais, 10 m nas formas tardias (3-19 m). A demora média entre início dos sintomas e diagnóstico foi de 23,6 dias (5-58 d) nas formas precoces, 5,2 m nas formas mais tardias.

Os doentes com AP iniciaram os sintomas ao 5º e 8º dia de vida, um com grave acidocetose, outro com alcalose (amónia: 671 µmol/l), ambos com marcada hiperglicínemia; neurologicamente: coma (2/2), hipotonia severa (2/2), um deles tinha malformações cerebrais (agenésia calosa, colpocéfalo, hipoplasia vermiana) e convulsões, o outro mioclonias. A doente com malformações cerebrais nasceu em França e fora rotulada erroneamente de hiperglicínemia não cetótica (diagnóstico correcto só aos 2,5 anos); a outra entrou em coma ao 12º dia de vida, fez o diagnóstico aos 18 d, com demora média entre o início dos sintomas e o diagnóstico de 10 dias.

O doente com 3OHMG iniciou a sintomatologia ao 2º dia de vida, com recusa alimentar, grave acidose sem cetose, hipoglicémia e hiperamoniémia, hipotonia e estado de estupor ao 3º dia. Foi suspeitada acidúria orgânica ao 6º d, confirmada ao 16º dia de vida.

O paciente com 2MAAT teve quadro inaugural aos 2,5 anos, após infecção respiratória e anorexia: acidocetose grave, hiperglicémia, reacção "positiva" aos salicilatos no sangue e urina, estupor prolongado.

Da totalidade dos doentes, necessitaram de Ventilação Assistida (VA): 13/19 (68,4%), Diálise Peritoneal (DP): 9/19 (47,4%). Em 7 pacientes utilizou-se VA e DP, um doente com LEUC necessitou de 2 ET, VA e DP, um caso de AMM precisou de VA e Alimentação Parentérica (AP).

MÉTODOS

O diagnóstico de LEUC foi estabelecido por cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários por HPLC (High Performance Liquid Chromatography)⁵, com doseamento de leucina, isoleucina, valina, allo-isoleucina; os respectivos α -ceto-ácidos foram analisados por GC/MS (Gas Chromatography/Mass Spectrometry)⁶.

O diagnóstico das outras acidúrias orgânicas fez-se por cromatografia de ácidos orgânicos plasmáticos e urinários por GC/MS⁶, com doseamento dos metabolitos fundamentais: ácido metilmalónico e propiónico, metilcitrato, 3-OH-propionato e 3-OH-isovalérico para a AMM; ácido propiónico, 3-OH-propionato, metilcitrato e 3-OH-isovalérico para a AP; 3-OH-3-metilglutárico, 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico, 3-OH-isovalérico, 3-metilglutaril-carnitina no caso de 3OHMG; 3-OH-butirato, 2-metil-3-OH-butirato, tiglilglicina, 2-metil-acetoacetato e butanona no caso de 2MAAT.

Quanto à terapêutica, a heterogeneidade clínica e bioquímica destas afecções determinam estratégias e métodos de tratamento muito diferenciados^{2,4,7}.

A fase aguda destas doenças, e particularmente no RN, é uma autêntica urgência/emergência médica. O recurso a técnicas extracorporais é praticamente constante: VA, ET, Hemodiálise, DP ou esquemas combinados. Necessário ainda: hidratação conveniente (soros iv), restabelecimento do equilíbrio biológico, utilização de cofactores apropriados (tiamina, biotina, vit. B12), prevenção da infecção. A preocupação fundamental é, contudo, evitar o catabolismo, podendo ser necessário, por curto período, administrar glucose, insulina e lípidos IV. A alimentação entérica deverá ser precoce, por SNG contínua, com exclusão temporária ou restrição drástica de proteínas naturais, dieta com alto valor calórico e osmolaridade normal. Juntar-se-à a este regime, em tempos diversos consoante as patologias, as proteínas sintéticas (misturas de aminoácidos) apropriadas. Quando os metabolitos "tóxicos", aminoácidos ou ácidos orgânicos, estabilizarem num nível aceitável, no sangue e urina, inicia-se cautelosamente o aporte de proteínas naturais (leite no RN) até à tolerância do doente.

A terapêutica de manutenção destas afecções é baseada numa restrição variável de proteínas naturais, em regime lacto-vegetariano, em que o aporte de proteínas naturais e aminoácidos é feito de acordo com a idade, peso, estado clínico, velocidade de crescimento e tolerância do doente. O valor calórico deverá ser normal para a idade ou ligeiramente superior. O recurso às misturas de aminoácidos é de importância variável, consoante a doença de base e a tolerância da criança às proteínas na-

turais. A utilização de produtos dietéticos hipoproteicos (massas, pão, leite, sopas, farinhas...) evita a monotonia das dietas, controla o apetite e melhora o estado nutricional dos doentes. As dietas são suplementadas em vitaminas, minerais, elementos vestigiais e fibras, mantendo-se a administração de: tiamina (LEUC), biotina (AP), vit. B12 (AMM), carnitina (AMM, AP, 3OHMG), metronidazol (AMM, AP).

A terapêutica das descompensações, tão frequentes e possíveis em qualquer idade, passa pela redução ou restrição imediata das proteínas naturais, ao primeiro sinal. É fundamental: uma boa hidratação, aumentar o aporte de calorías e de cofactores. por vezes também de misturas de aminoácidos (como é o caso da LEUC). Se a situação se agravar ou prolongar, com vômitos, recusa alimentar, prostração, ataxia, acidose ou hiperamoniémia, o doente deverá ser hospitalizado de imediato para iniciar o esquema terapêutico da fase aguda com recurso, por vezes, a técnicas extracorporais.

A vigilância clínico-laboratorial destes doentes deverá ser regular e frequente, as alterações dietéticas constantes, particularmente no RN e latente. Assim, serão seriadas e regulares as determinações dos níveis séricos e/ou urinários dos AA, AO, amónia e outros parâmetros bioquímicos indicadores de um bom equilíbrio metabólico.

Particular atenção deve ser dada à evolução do peso, estatura, perímetro cefálico, idade óssea, avaliação neurológica, EEG, avaliação de desenvolvimento, avaliação nutricional, cumprimento cauteloso do calendário vacinal, aproveitamento e integração escolar...

A avaliação dos parâmetros físicos foi feita utilizando as Tabelas de Registo de Crescimento, adoptadas no nosso país, e elaboradas pelo National Center for Health Statistics, e pelo Center for Disease Control, dos EUA. Para idades superiores aos 36 m, e no referente ao perímetro crâniano, utilizou-se a Tabela de Gerard-Nelhaus, da Universidade do Colorado.

A avaliação nutricional foi feita utilizando as Fórmulas de Pollack⁸, e o Normograma de McLaren e Read⁹.

RESULTADOS

Verificou-se uma mortalidade global de 26,3% (5/19), ou seja 4 dos 15 doentes com forma neonatal, e 1 dos 4 pacientes com formas tardias. Os 4 falecidos com início da doença no período de RN, foram: 3 LEUC (morte aos 18 d, 20 d e 2,5 anos, este por peritonite) e 1 AMM (morte aos 2 m) que nos chegou pela primeira vez ao hospital em coma e malnutrição extrema aos 58 d de vida. O único doente falecido com início tardio da doen-

ça (2 m), foi uma menina com AMM que chegou cadáver ao nosso hospital, aos 21 m, após intercorrência febril e recusa alimentar.

Sobreviveram 14 pacientes, 9 do sexo feminino e 5 do masculino. Têm uma idade média actual de 4,8 anos (2 m - 16 a).

Quanto à evolução do peso, estatura e perímetro cefálico, verificamos que a percentagem de doentes que continuam em estudo, que alcançaram valores superiores ao percentil 25 foram, respectivamente: 50% para o peso, 42,8% para a estatura e 78,6% para o perímetro cefálico.

Uma avaliação nutricional mais pormenorizada aponta para 9/14 doentes com estado nutricional perfeitamente normal (64,3%), 1 caso de obesidade, e 4 casos de malnutrição calórica proteica crónica (28,6%), dos quais: 1 severa (LEUC, sexo masculino, 9 a 2m), 1 moderada (AMM, sexo feminino, 2 a 8 m) e 2 ligeiras (1 rapaz com AMM e 16 m de idade, e outro com 2MAAT com 9 a 3 m).

Onze doentes, dum total de 19, ou seja 57,9%, alcançaram um QI/QD \geq 80. Apenas 7/15 das formas neonatais (46,6%) alcançaram esse nível, sendo de registar que todos os doentes com início mais tardio da doença atingiram QI/QD dentro da normalidade.

O quadro neurológico residual nos sobreviventes é, contudo, frequente: 9/14 (64,2%), sendo bem mais frequente nas formas neonatais: 8/11 (72,7%), e apenas 1/3 (33,3%) nas formas tardias. De notar que essas alterações neurológicas são predominantemente minor: 6/9 (66,6%). Nas LEUC é mais habitual a espasticidade nos membros inferiores, nas AMM é a hipotonia que prevalece. Nas outras acidúrias, apenas o rapaz com 2MAAT com 9 a 3 m apresenta ligeira ataxia residual. Dois doentes, um rapaz com AMM e 16 m de idade, e uma menina com 7 a 8 m com AP e malformações cerebrais, mantêm convulsões, de difícil controlo no último.

A evolução destes doentes é marcada por descompensações frequentes, particularmente devidas a intercorrências infecciosas, erros dietéticos ou sem causa aparente. Tiveram descompensações 15/19 doentes (78,9%), sendo de realçar que 3/15 (20%) faleceram na sequência dessas crises.

DISCUSSÃO

As doenças do catabolismo dos AA de cadeia ramificada constituem o tipo mais comum de acidúria orgânica no RN². As formas neonatais, de início agudo, são mais frequentes que as formas de início tardio^{2,4}. Dos 19 doentes apresentados, 15 surgiram com sintomas no período de RN, 4 mais tardiamente.

A idade média do diagnóstico, e a demora média entre

os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo foi, de modo geral, muito elevado, o que indicia um grande desconhecimento acerca destas doenças.

Os doentes apresentaram na fase aguda profundas alterações biológicas que precederam e/ou acompanharam a severa degradação neurológica. A cetonúria na Leucino-se^{1,2}, e a ácido-cetose na AP, AMM e 2MAAT^{3,4} são "marcas" fundamentais destas patologias. Contudo, quando a hiperamoniémia secundária é importante, pode não existir acidose metabólica mas alcalose⁴, como sucedeu numa das nossas doentes com AP. Na acidúria 3OHMG não há cetose, ou esta é pouco significativa¹⁰⁻¹⁵, a hiperamoniémia é variável^{10,16}, e a "marca" é a acidose e hipoglicémia, por vezes extremas¹⁰. Nesta doença os sintomas agudos podem ser semelhantes ao síndrome de Reye^{10,12,17-19}.

As outras alterações biológicas descritas nos nossos pacientes são devidas, em parte, à acumulação de ácidos orgânicos e respectivos ésteres que inibem secundariamente importantes processos intramitocondriais específicos, tais como a clivagem da glicina originando hiperglicinémia; a piruvato-carboxilase e a neoglucogénese determinando hipoglicémia, excessivo catabolismo dos lípidos, cetose e acidose metabólica; as etapas iniciais do ciclo da ureia explicando a hiperamoniémia; a piruvato-desidrogenase levando a acidose láctica^{3,16,20}. Excluindo a Leucino-se e a Acidémia 3OHMG onde existe hipoglicémia, nas outras situações pode ocorrer hipo ou hiperglicémia¹⁻⁴, como foi o caso de 55,5% dos nossos doentes com AMM, AP e 2MAAT que apresentaram hiperglicémia na fase aguda. A confusão com a diabetes é, então, possível^{3,4}. A hipoglicémia na Ac. 3OHMG é devida à inibição da neoglucogénese pela depleção de acetilCoA, à inibição directa da piruvato-carboxilase mas, fundamentalmente, à alteração da cetogénese^{10,16,17}.

A leucopénia, leuco-neutropénia, trombocitopénia e anemia apresentadas pelos doentes são sintomas comuns nas acidúrias orgânicas³, parecendo resultar da acção tóxica dos metabolitos acumulados sobre o crescimento das stem-cells da medula óssea³⁻⁴.

O doente com 2MAAT apresentou, na fase aguda, uma reacção "positiva" aos salicilatos no sangue e urina, sugerindo erroneamente uma intoxicação. Esta reacção falsamente positiva é devida à acumulação de acetoacetato no plasma e urina^{7,21,22}.

Quinze dos 19 doentes (78,9%) necessitaram de uma ou mais técnicas extracorporais: VA, DP, ET, AP na terapêutica inicial da sua situação. O recurso a estas técnicas é de crucial importância na fase aguda e no RN^{2,23-25} mas, também, em qualquer idade nas descompensações

graves^{2,26}, como aliás ocorreu em dois doentes com LEUC que necessitaram de DP e hemofiltração arterio-venosa contínua.

Quanto à terapêutica medicamentosa, a utilização de cofactores (tiamina, vit. B12 e biotina) e de outros adjuvantes (carnitina, metronidazol) foi comum nos doentes apresentados, tanto nas fases de descompensação como na terapêutica de manutenção. O pirofosfato de tiamina é o cofactor solúvel do complexo enzimático mitocondrial cetoácido-desidrogenase de cadeia ramificada, na LEUC^{1,2,27}; a cobalamina é cofactor da metilmalonil-CoA-mutase na AMM; a biotina da propionil-CoA-carboxilase na AP^{3,4}.

Na maioria das acidúrias orgânicas existe deficiência secundária de carnitina devido a grandes perdas urinárias, sob a forma de acilcarnitinas^{4,28}. A administração de carnitina, particularmente na fase aguda, é obrigatória^{4,10,11,13,14,16,17,29}.

A utilização do metronidazol, especialmente na AMM e AP, advem de uma percentagem muito importante do propionato acumulado (30-40%), provir da acção das bactérias anaeróbias intestinais^{4,30-33}.

A suplementação dos regimes dietéticos em vitaminas, minerais e elementos vestigiais é preocupação constante, tomando por vezes carácter específico, como é o caso do selénio na Leucinose^{34,35}.

Quinze dos nossos doentes (78,9%) apresentaram, ao longo da sua evolução, várias descompensações metabólicas; três pacientes faleceram na sequência dessas crises. As descompensações são mais comuns nos primeiros anos de vida², mas podem surgir em qualquer idade, sendo sempre potencialmente fatais². A acidose metabólica aguda e a encefalopatia são, contudo, perigos constantes^{16,36}. Há que evitar, a todo o custo, os factores desencadeantes: catabolismo, erros dietéticos, infecção, vacinação especialmente na Ac. 3OHMG^{10,12,16}, traumatismos, cirurgia, anestesia⁴. Não devem ser administrados ácido acetilsalicílico nem antibióticos contendo propionato aos doentes com AMM e AP⁴.

A mortalidade global foi de 26,3%, ou seja 5/19 doentes: quatro crianças com forma neonatal, uma com forma de início tardio. Dos cinco óbitos verificados três foram devidos a descompensações graves no decurso da evolução. As formas agudas com início neonatal, para além de mais frequentes são, geralmente, mais severas e de pior prognóstico⁴.

Das 14 crianças sobreviventes, 9 (64,2%) apresentam um quadro neurológico residual, sendo este mais comum e significativo nas formas neonatais: atraso mental, espasticidade ou hipotonia, convulsões, ataxia... Estão

descritos, aliás, após descompensações graves: enfartes e destruição bilateral dos globus pallidus e cápsula interna^{4,36-39}, desmielinização, atrofia cerebral, hemorragia do cerebelo, lesão dos gânglios basais³⁶, hemiplegia aguda⁴⁰ nas AMM e AP; macrocefalia¹², dilatação ou assimetria ventricular^{10,12}, hipodensidades na substância branca^{10,12}, alterações quísticas¹⁰, gliose e espongirose¹⁴, quadro neurológico focal^{10,41} na Ac. 3OHMG; edema cerebral difuso ou localizado^{42,43}, deficiente mielinização, perda de mielina¹, atraso mental, paralisia cerebral na Leucinose²; ataxia, cefaleias na 2MAAT^{21,22}. Durante a evolução destas doenças é comum surgirem outras complicações tais como: nefrite tubular intersticial na AMM^{4,45,46}, lesões e infecções cutâneas várias^{4,47,48} na AMM e AP; pancreatite aguda ou crónica na Leucinose, AMM e 3OHMG^{10,18,49}, imunodeficiência na AP⁵⁰, hemorragia digestiva e cardiomiopatia na 2MAAT^{21,22}.

Quanto ao crescimento e estado nutricional dos doentes, sublinhe-se que apenas 42,8% dos pacientes alcançaram uma estatura acima do percentil 25; 4 crianças evidenciaram malnutrição calórica proteica crónica e uma obesidade. Os doentes com perturbações do catabolismo dos AA de cadeia ramificada têm anorexia e dificuldades alimentares muito frequentes, por vezes profundas e mantidas, necessitando, em certos casos, de alimentação gástrica nocturna ou mesmo de gastrostomia⁴. O jejum prolongado e a desidratação são mal tolerados por todos estes doentes^{4,30,32,51}.

Quanto ao estado mental e de desenvolvimento, 11 dos 19 doentes (57,9%) alcançaram um QI/QD ≥ 80 , sendo de realçar que apenas 46,6% das formas neonatais atingiram este nível, em contraste com a totalidade dos doentes com formas tardias. Devido à gravidade extrema da maioria destas situações, o atraso mental e a paralisia cerebral são comuns^{1,4,52,53}; as deficiências na área cognitiva e da linguagem são frequentemente encontradas⁵⁴. O diagnóstico precoce e o tratamento atempado e rigoroso na fase aguda são condições essenciais à obtenção de um desenvolvimento intelectual normal^{2,27,52,53}. É, pois, **obrigatório** pensar na existência destas doenças, em **qualquer idade**, mas acima de tudo no RN, colhendo e enviando sem demora sangue e urina para o laboratório especializado, pedindo urgência nos resultados. A terapêutica da fase aguda deve, então, ser iniciada de imediato, com o duplo objectivo de eliminar os metabólitos tóxicos e evitar ou reverter o catabolismo^{4,24,32}. Posteriormente, a qualidade do controlo bioquímico e dietético ao longo da vida, e particularmente o domínio pronto das descompensações são outros determinantes

fundamentais do estado mental e neurológico dos pacientes^{52,53}.

O conhecimento da existência destas situações, das orientações diagnósticas e terapêuticas correctas a tomar, a progressiva experiência na execução das técnicas extra-corporais no RN, vieram melhorar um pouco o mau prognóstico destas graves doenças. O transplante hepático, utilizado num número restrito de casos de AMM e AP^{55,56}, com resultados contraditórios é, contudo, uma esperançosa alternativa às terapêuticas convencionais.

BIBLIOGRAFIA

- DANNER DJ, ELSAS II LJ: Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill Information Services Company 1989; 1: 671-92
- WENDEL U: Disorders of branched-chain amino acid metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg 1990: 263-9
- ROSENBERG LE, FENTON WA: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill Information Services Company 1989; 1: 821-44
- OGIER H, CHARPENTIER C, SAUDUBRAY JM: Organic acidemias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg 1990: 271-99
- ALMEIDA IT, LEANDRO PP, RIVERA IC, SILVEIRA C, DURAN M, WADMAN SK: Development of methodology by reversed-phase high performance liquid chromatography applicable to the differential diagnosis of aminoacidopathies. *Aminoacid and Analogues*, 2nd International Congress - Vienna. Austria, 1991
- DURAN M, KETTING D, WAN VOSSEN R, BECKERING TE, DORLAND L, BRUINIVIS L, WADMAN SK: Octanoylglucuronid excretion in patients with a defective oxidation of medium-chain fatty acids. *Clin Chim Acta* 1985; 152: 253-60
- SAUDUBRAY JM, SPECOLA N: Ketolis defects. In: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag 1990; 411-8
- SHAYERITZ JR, WEISSMAN C: Nutrition and Metabolism in the critically ill child. In: Rogers MC, ed. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Williams & Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles. Sydney 1987; 2: 943-73
- MCLAREN DS, READ WWC: Classification of nutritional status in early childhood. *The Lancet* 1992; 2: 146-8
- GIBSON KM, BREUER J, NYHAN WL: 3-OH-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 180-6
- MOSES SW, AVIRAM M, GEIGER R, BERGER R, SMIT PC: 3-OH-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency - case report. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: 341-2
- STACEY TE, DE SOUSA C, TRACEY BM, WHITELAW A, MISTRY J, TIMBRELL P, CHALMERS A: Disygotic twins with 3-OH-3-methylglutaric aciduria: unusual presentation, family studie and dietary management. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 177-81
- DASOUKI M, BUCHANAN D, MERCER N, GIBSON KM, THOENE J: 3-OH-3-methylglutaric aciduria: response to carnitine therapy and fat and leucine restriction. *J Inher Metab Dis* 1987; 10: 142-6
- CHALMERS RA, STACEY TE, TRACEY BM, DE SOUSA C, ROE CR, MILLINGTON DS, HOPPEL CL: L-carnitine insufficiency in disorders of organic acid metabolism: Response to L-carnitine by patients with methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis* 1984; 7 (Suppl); 2: 109-10
- GIBSON KM, BREUER J, KAISER K, NYHAN WL, MCCOY EE, FERREIRA P, REVERTE F: 3-OH-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency: report of five new patients. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 76-87
- WYSOCKI SJ, HAHNEL R: 3-OH-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: a review. *J Inher Metab Dis* 1986; 225-33
- ROE CR, MILLINGTON DS, MALTBY DA: Identification of 3-methylglutaryl-carnitine. A new diagnostic metabolite of 3-OH-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Clin Invest* 1986; 77: 1391-4
- WILSON WG, LASS MB, SOVIK O, GIBSON KM, SWEETMAN L: A child with acute pancreatitis and recurrent hypoglycemia due to 3-OH-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 289-91
- ROWE PC, VALLE D, BRUSILOW SW: Inborn Errors of Metabolism in children referred with Reye's Syndrome: a changing pattern. *JAMA* 1988; 21: 3167-70
- MATSUDA I, TERASHIMA T, YAMAMOTO J, AKABOSHI I, SHINOZUKA S, HATTORI S, NAGATA N, OKA Y: Methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1978; 128: 181-6
- ROBINSON BH, SHERWOOD WG, TAYLOR J, BALFE JW, MAMER OA: Acetoacetyl CoA thiolase deficiency: a cause of severe ketoacidosis in infancy simulating salicylism. *The Journal of Pediatrics* 1979; 95: 228-33
- SWEETMAN L: Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. McGraw-Hill Information Services Company 1989; 791-819
- MCAHON Y, MACDONNELL RC JR: Clearance of branched chain amino acids by peritoneal dialysis in maple syrup urine disease. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 31-4
- RUTLEDGE SL, HARENS PL, HAYMOND MW, MCLEAN RM, KAN JS, BRUSILOW SW: Neonatal hemodialysis: effective therapy for the encephalopathy of inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1990; 116: 125-8
- GORTNER L, LEUPOLD D, POHLANDT F, BARTMANN P: Peritoneal dialysis in the treatment of metabolic crises caused by inherited disorders of organic and amino acid metabolism. *Acta Pediatr Scand* 1989; 78: 706-11
- THOMPSON GN, BUTT WW, SHANN FA, KIRBY DM, HERRNING RD, HOWELLS DW, OSBORNE A: Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1991; 118: 879-84
- PEINEMANN F, DANNER DJ: Maple syrup urine disease 1954 to 1993. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 3-15
- SUGIYAMA N, KIDOUCHE K, KOBAYASHI M, WADA Y: Carnitine deficiency in inherited organic acid disorders and Reye syndrome. *Acta Pediatr Jpn* 1990; 32: 410-6
- CHALMERS RA, ROE CR, STACEY TE, HOPPEL CL: Urinary excretion of l-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of l-carnitine. *Pediatr Res* 1984; 18: 1325-8
- THOMPSON GN, WALTER JH, BRESSON JL, FORD GC, LYONNET SL, CHALMERS RA, SAUDUBRAY JM, LEONARD JV, HALLIDAY D: Sources of propionate in inborn errors of propionate metabolism. *Metabolism* 1990; 39: 1133-7
- THOMPSON GN, CHALMERS RA, WALTER JH, BRESSON JL, LYONNET SL, REED PJ, SAUDUBRAY JM, LEONARD JV, HALLIDAY D: The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidemias. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 792-6
- WALTER JH, THOMPSON GN, LEONARD JV, BARTLETT K, HALLIDAY D: Contribution of aminoacid catabolism to propionate production in methylmalonic acidemia. *Lancet* 1989; 1: 1298-9
- KOLETZKO B, BACHMANN C, WENDEL U: Antibiotic therapy for improvement of metabolic control in methylmalonic aciduria. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117: 99-101
- BORGLUND M, SJOBLED S, AKESSON B: Effect of selenium supplementation on the distribution of selenium among plasma proteins of a patient with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 767-9

35. LOMBECK J, KASPEREEK K, BACHMANN D, FEIDMENDEGEN LE, BREMER HJ: Selenium requirements in patients with inborn errors of amino acid metabolism and selenium deficiency. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 65-8
36. HEIDENREICH R, NATOWICZ M, HAINLINE BE, BERMAN P, KELLEY RI, HILLMAN RE, BERRY GT: Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: "metabolic stroke" involving the globus pallidus. *The Journal of Pediatrics* 1988; 113: 1022-7
37. ROODHOOFT AM, BAUMGARTNER ER, MARTIN JJ, BLOM W, VAN ACNER KJ: Symmetrical necrosis of the basal ganglia in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1990; 149:582-4
38. DE SOUSA C, PIESOWICZ AT, BRETT EM, LEONARD JV: Focal changes in the globi pallidi associated with neurological dysfunction in methylmalonic acidemia. *Neuropediatrics* 1989; 20: 199-201
39. THOMPSON GN, CHRISTODOULOU J, DANKS: Metabolic stroke in methylmalonic acidemia (letter). *J Pediatr* 1989; 115: 499-500
40. SHIGEMATSU Y, MORI I, NAKAI A, KIKAWA Y, KURIYAMA M, KONISHI Y, FUJII T, SUDO M: Acute infantile hemiplegia in a patient with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 659-60
41. ZOGHBI HY, SPENCE JE, BEAUDET AL, O'BRIEN WE, GOODMAN CJ, GIBSON KM: Atypical presentation and neuropathological studies in 3-OH-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency. *Annals of Neurology* 1986; 20: 367-9
42. BRISMAR J, AGEEL A, BRISMAR G, COATES R, GASCON G, OZAND P: Maple syrup urine disease: findings on CI and MR scans of the brain in 10 infants. *AJNR* 1990; 11: 1219-28
43. UZIEL G, SAVOJARDO M, NARDOCCI N: CT and MRI in maple syrup urine disease. *Neurology* 1988; 38: 486-8
44. D'ANGIO CT, DILLON MJ, LEONARD JV: Renal tubular dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 259-63
45. OHURA T, KIKUCHI M, ABUKAWA D, HANAMIZU H, AIKAWA J, NARISAWA K, TADA K, YUNOKI H: Type 4 renal tubular acidosis (subtype 2) in a patient with methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 115-8
46. WALTER JH, MICHALSKI A, WILSON WM, LEONARD JV, BARRAT TM, DILLON MJ: Chronic renal failure in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 344-8
47. LEWIS LL, HAWKINS HK, EDWARDS MS: Disseminated mucormycosis in an infant with methylmalonic aciduria. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 851-4
48. KOOPMAN RJ, HAPPLE R: Cutaneous manifestations of methylmalonic acidemia. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 272-3
49. KAHLER SG, SHERWOOD WG, WOOLF D, LAWLESS ST, ZARITSKY A, BONHAM J, TAYLOR CJ, CLARKE JT, DURLE P, LEONARD JV: Pancreatitis in patients with organic acidemias. *The Journal of Pediatrics* 1994; 124: 239-43
50. RABY RB, WARD JC, HERROD HG: Propionic acidemia and immunodeficiency. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 250-1
51. THOMPSON GN, CHALMERS RA: Increased urinary metabolic excretion during fasting in disorders of propionate metabolism. *Pediatr Res* 1990; 27: 413-6
52. KAPLAN P, MAZUR A, FIELD M, BERLIN JA, BERRY GT, HEIDENREICH R, YUDKOOF M, SEGAL S: Intellectual outcome in children with maple syrup disease. *J Pediatr* 1991; 119: 46-50
53. HILLIGES C, AWISZUS D, WENDEL U: Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 144-7
54. NYHAN WL, WULFECK BB, TALLAL P, MARSDEN DL: Metabolic correlated of learning disability. *Birth Defects* 1989; 25: 153-59
55. LEONARD JV: The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 430-4
56. SCHLENZIG JS, POGGI-TRAVERTE F, LAURENT J, RABIER D, JAN D, WENDEL U, SEWELL AC, REVILLON Y, KAMOUN P, SAUDUBRAY JM: Liver transplantation in two cases of propionic