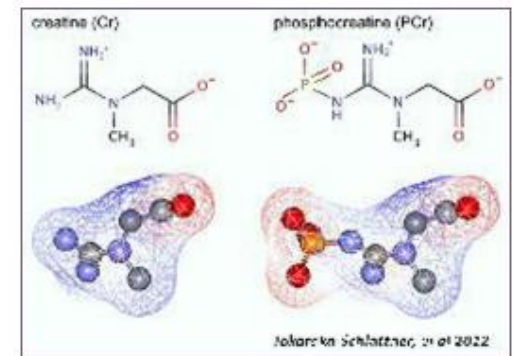


# CASO CLÍNICO 1

## XI Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo

Hospital Pediátrico Carmona da Mota – CHUC, EPE

Ester Nunes Pereira



Coimbra, 23 a 25 de setembro de 2013

# CASO CLÍNICO

IMV, ♀, caucasiana

## GRAVIDEZ

- Mãe AB Rh+
- G1, FIV, adequadamente vigiada, **gemelar bicoriónica-biamniótica**
- 4 tomas de betametasona por APPT
- Serologias 3º T: AgHBs, HIV e HCV neg, VDRL não reactivo, Toxo e Rubéola imune, CMV não imune
- Pesquisa de SGB: neg
- Ecos pré-natais: N

## PARTO

- RM < 12 horas
- Pl às 36S+4D (**1º gêmeo**), ventosa, IA 9/10, sem reanimação
- PN = 2585 g (p25-50), C = 45.5 cm (p25) e PC = 34 cm (p75)

# CASO CLÍNICO

## HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

D4

- **Gemido e taquipneia**
- **Convulsão** → **hipoglicémia** → após correção mantém **letargia**
- **Hipocalcémia**  
Ca<sup>2+</sup> 6.3 mg/dL
- **Alcalose respiratória**  
pH 7.48  
pCO<sub>2</sub> 21.4 mmHg  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 15.4 mmol/L
- **Policitémia**  
Hgb > 24.1 g/dL e Htc > 71.4%
- **HBRB não conjugada**  
BRBT 14.5 mg/dL

## EXAME OBJETIVO

- Sem dismorfismos
- **Hipotonia generalizada**, sem movimentos espontâneos, breve abertura dos olhos
- **Gemido**
- FC 146 bpm, TAM 72 mmHg
- Tiragem intercostal, **FR 120 cpm**
- Edema marcado da raiz das coxas

G10%, Cálcio  
AB ev (ampicilina + gentamicina)  
Hidratação



UCI-HPC

# CASO CLÍNICO

## HIPÓTESES DE DIAGNÓSTICO

### EM RESUMO...

- RN, intervalo livre
- **Convulsão** → hipoglicémia e hipocalcémia
- **Alteração do estado de consciência**
- Alcalose respiratória
- **Policitémia**
- HBRB não conjugada
- Edema da raiz das coxas

### CONVULSÕES NEONATAIS

- **Hipoglicémia**
- **Hipocalcémia**, hipomagnesiémia, hiponatrémia
- Asfixia perinatal
- Hemorragia subaracnoideia
- Trombose do seio venoso
- AVC isquêmico/hemorragico
- Encefalite/meningite
- Malformação cerebral
- Doenças hereditárias do metabolismo

# CASO CLÍNICO

## HIPÓTESES DE DIAGNÓSTICO

### CONVULSÕES NEONATAIS

- **Hipoglicémia**
- **Hipocalcémia**, hipomagnesiémia, hiponatrémia
- **Asfixia perinatal**
- **Hemorragia subaracnoideia**
- **Trombose do seio venoso**
- **AVC isquêmico/hemorragico**
- **Encefalite/meningite**
- **Malformação cerebral**
- **Doenças hereditárias do metabolismo**

Gemido

Alteração do estado de consciência/Hipotonia

# CASO CLÍNICO

## HIPÓTESES DE DIAGNÓSTICO

### CONVULSÕES NEONATAIS

- **Hipoglicémia**
- **Hipocalcémia**, hipomagnesiémia, hiponatrémia
- Asfixia perinatal
- Hemorragia subaracnoideia
- **Trombose do seio venoso**
- **AVC isquêmico/hemorragico**
- Encefalite/meningite
- Malformação cerebral
- Doenças hereditárias do metabolismo

**Policitémia**  
**HBRB não conjugada**

# CASO CLÍNICO

## EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- **aEEG: deprimido**
- EcoTF: normal
- **Hgb 21.7 g/dL e Htc 59.9%**, ESP com poliglobulia e MM ocasionais
- Cr 0.67 mg/dL, Ur 6 mg/dL
- **Cálcio 1.73 mmol/L** e Fósforo 2.85 mmol/L
- **TP 20.3 seg** (10 seg), **TTPA 57 seg** (28 seg)
- Albumina 29.7 g/L
- **Bil T 14.2 mg/dL** e Bil D 0.2 mg/dL
- GGT 68 UI/L, TGO 31 UI/L, TGP 12 UI/L, LDH 1420 UI/L, CK 661 U/L
- Gasometria N: pH 7.36, pCO<sub>2</sub> 41 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.2 mmol/L
- Lactato 2.4 mmol/L
- Pró-calcitonina 0.91 ng/mL

**Amónia 554 umol/L**

# CASO CLÍNICO

## REFORMULAÇÃO DAS HIPÓTESES DE DIAGNÓSTICO

### EM RESUMO...

- **Encefalopatia por hiperamoniemia**
- Alcalose respiratória → N
- **Coagulopatia**
- **Policitemia**
- Hipocalcemia

### $\Delta_1$ DOENÇA HEREDITÁRIA DO METABOLISMO

#### Qual?

$\Delta_1$  Ciclo Ureia

$\Delta_2$  Acidúrias orgânicas, incluindo defeitos da  $\beta$ -oxidação dos AG

#### Exames Complementares de Diagnóstico?

Gasometria, SU

**Diagnóstico precoce**

AA plasmáticos, AO urina

### $\Delta_2$ POLICITÊMIA SINTOMÁTICA



# CASO CLÍNICO

## EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Aminoácido	Resultado (µmol/l)	Valores de referência (mín - máx) Crianças < 13 anos
Taurina	144	(33 - 175)
Ácido aspártico	4	(1 - 24)
Hidroxiprolina	28	(12 - 65)
Treonina	42	(58 - 200)
Histidina	88	(60 - 195)
Asparagina	117	(30 - 101)
Ácido glutâmico	150	(18 - 83)
Glutamina	1015	(285 - 536)
Prolina	206	(117 - 262)
Glicina	215	(81 - 294)
Alanina	516	(121 - 409)
Citrulina	1295	(17 - 52)
Valina	118	(118 - 279)
Metionina	145	(11 - 33)
Isoleucina	21	(29 - 79)
Leucina	71	(52 - 162)
Tirosina	226	(28 - 96)
Fenilalanina	53	(22 - 70)
Ornitina	4	(40 - 113)
Lisina	154	(127 - 234)
Histidina	94	(61 - 100)
Arginina	5	(32 - 99)
Hir		

### Conclusões:

Os aminoácidos asparagina, ácido glutâmico, glutamina, alanina, citrulina, metionina e tirosina encontram-se acima do limite superior normal.

Os aminoácidos treonina, isoleucina, ornitina e arginina encontram-se abaixo do limite inferior normal.

**Método:** Cromatografia de troca iónica

**Nota:** Os valores de controlo foram estabelecidos em condições de jejum nocturno.

*Compatível com citrulinémia.*

O responsável do laboratório

Prof. Doutora Manuela Grazina

**Gasometria normal, sem acidose  
SU sem cetonúria**

### AA plasmáticos

↑↑ ácido glutâmico, glutamina, alanina

↑↑↑ citrulina

↓ ornitina e arginina

**Ureia ↓**

**Doença do Ciclo da Ureia  
Citrulinémia tipo 1**

# CASO CLÍNICO

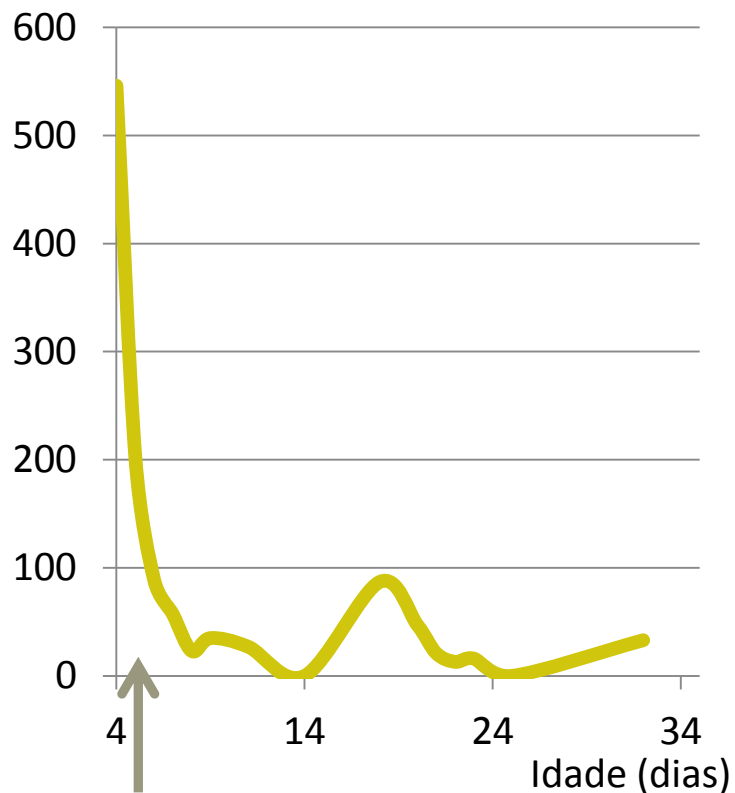
## TRATAMENTO

- CPAPn nas primeiras 24 horas
- **Exsanguineotransfusão**
- Desintoxicação farmacológica
  - benzoato de sódio** 500 mg/Kg/d
  - fenilbutarato de sódio** 500 mg/Kg/d
  - L-arginina** 300 mg/Kg/dia
- **Regime hipercalórico** (130-140 Kcal/Kg/dia) parentérico/entérico
  - glicose e lípidos
  - proteínas após 48 h (até 2 g/Kg/dia)
- Manitol
- Vitamina K
- AB (ampicilina + gentamicina)

# CASO CLÍNICO

## EVOLUÇÃO

Amónia (umol/L)



- **Amónia** normalizada a partir de D6
- Mais reativa a partir de **D6**, mas períodos de choro gritado → neurologicamente bem a partir de D10

# CASO CLÍNICO

## EVOLUÇÃO

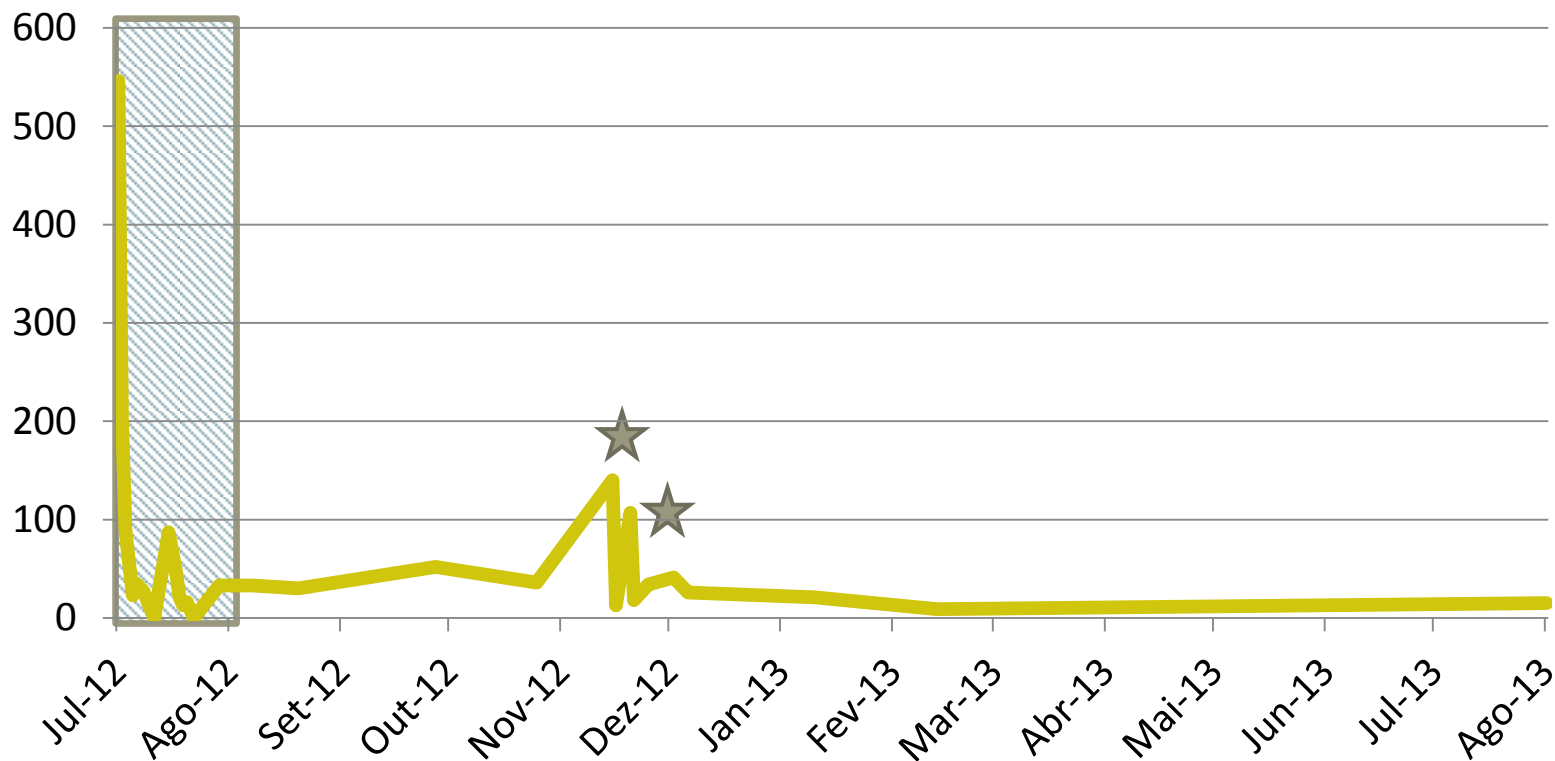
Irmã gémea...

... Também com Citrulinémia tipo 1

# CASO CLÍNICO

## EVOLUÇÃO

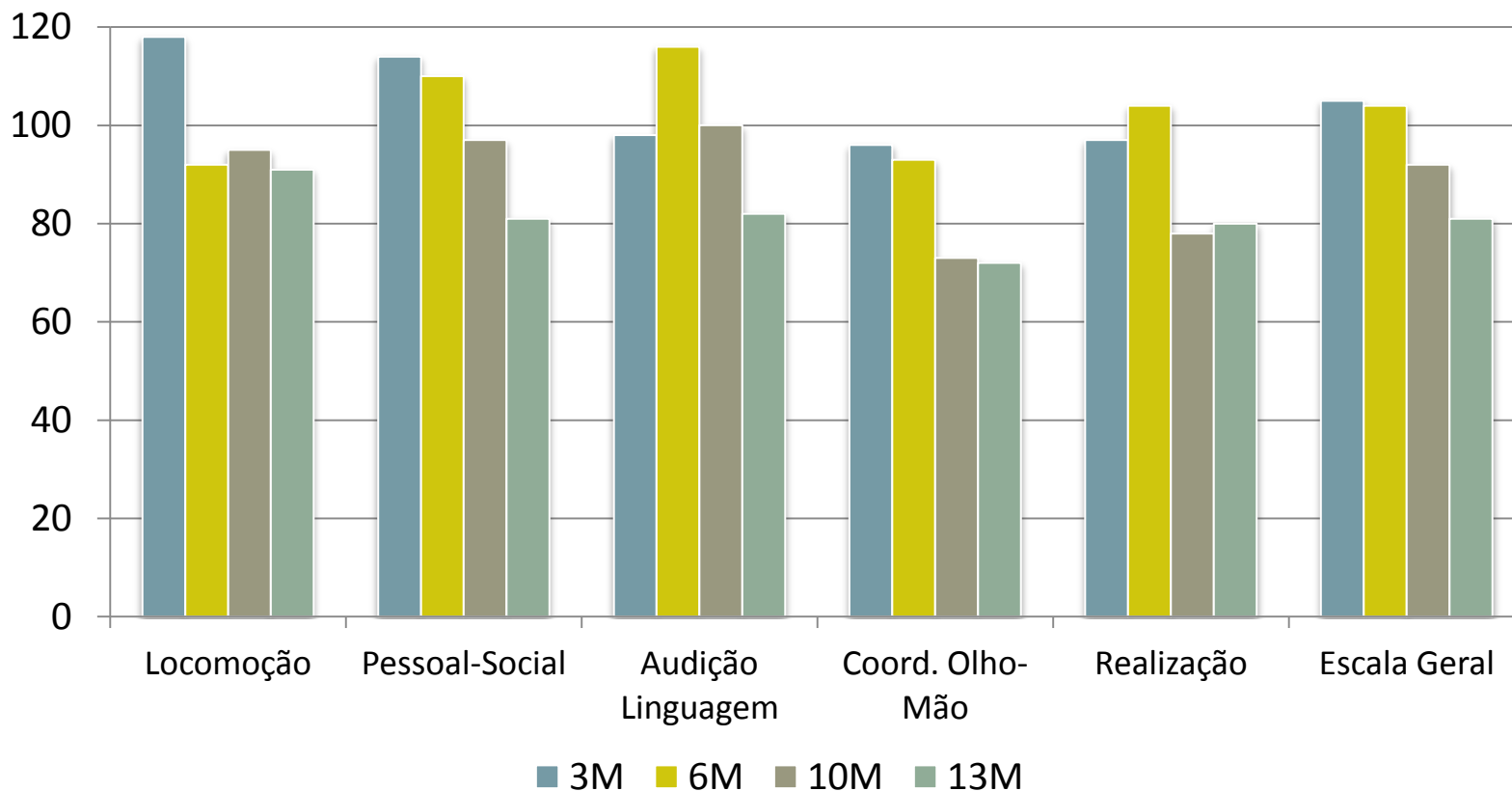
Amónia (umol/L)



# CASO CLÍNICO

## EVOLUÇÃO

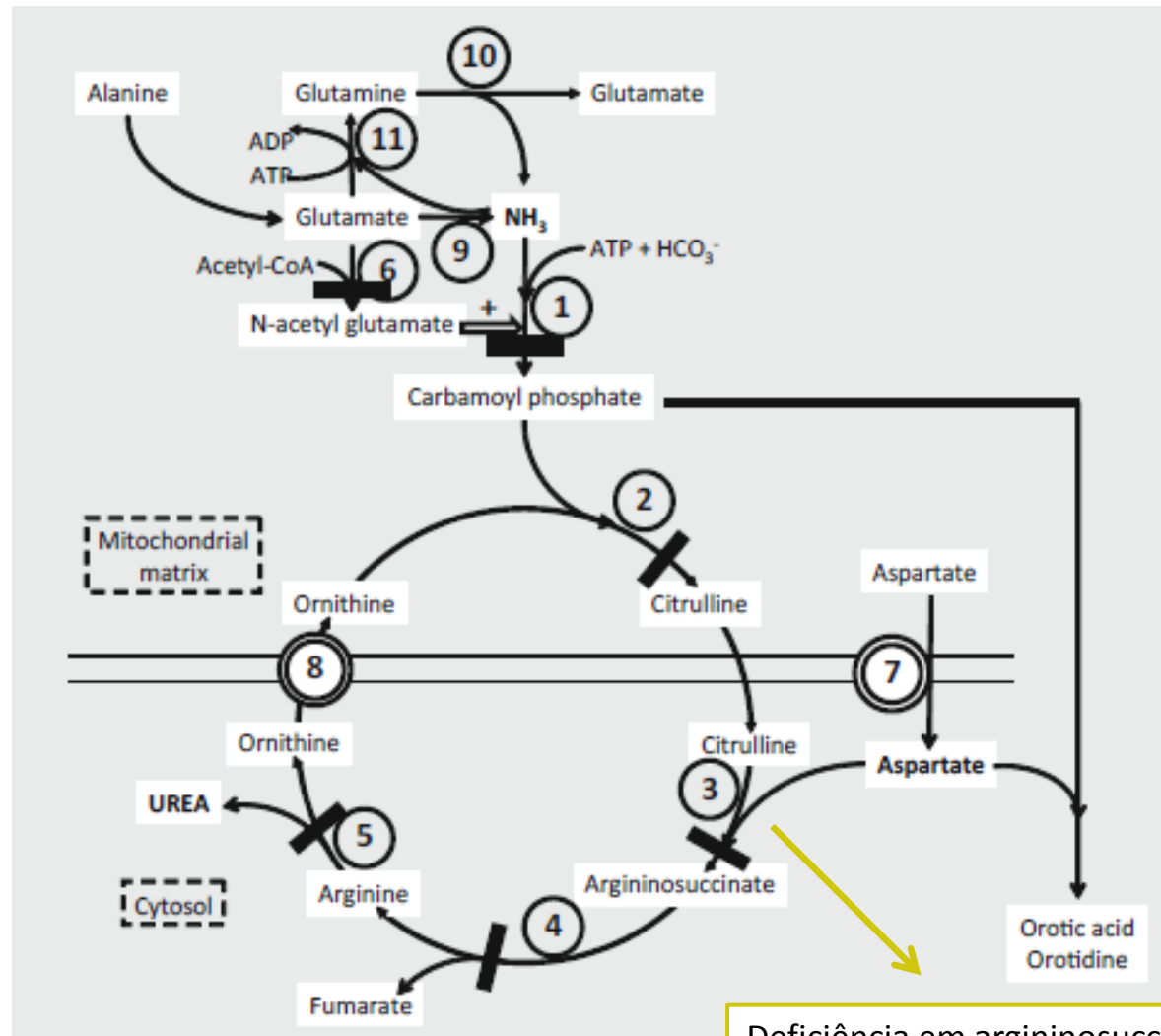
Griffiths (QD)



# BIBLIOGRAFIA

- Wijburg FA, Nassogne M. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Saudubray J, Berghe G, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Diseases. 5th edition. Germany: Springer; 2012. p. 297-310.
- Thoene JG. Citrullinemia Type I. GeneReviews™ [Internet]. 2011 August [cited 2013 September 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/>
- Lanpher BC, Gropman A, Chapman KA, Lichter-Konecki U. Urea Cycle Disorders Overview. GeneReviews™ [Internet]. 2011 September [cited 2013 September 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>
- Garcia-Prats JA. Neonatal Polycythemia. UpToDate® [Internet]. 2012 October [cited 2013 September 14]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/neonatal-polycythemia?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=neonatal+polycythemia&search=neonatal+polycythemia&selectedTitle=1~8&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/neonatal-polycythemia?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=neonatal+polycythemia&search=neonatal+polycythemia&selectedTitle=1~8&provider=noProvider)
- Abrams SA. Neonatal Hypocalcemia. UpToDate® [Internet]. 2013 March [cited 2013 September 14]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=neonatal+hypocalcemia&search=neonatal+hypocalcemia&selectedTitle=1~11&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=neonatal+hypocalcemia&search=neonatal+hypocalcemia&selectedTitle=1~11&provider=noProvider)

# CICLO DA UREIA



Deficiência em argininosuccinato sintetase  
**Citrulinemia tipo 1**



# CICLO DA UREIA

## A RETER...

- Apresentação **clássica** no **período neonatal** com **intoxicação do SNC** rapidamente progressiva, após **intervalo livre**
  - Dificuldades alimentares e letargia → Irritabilidade, vômitos, taquipneia e hipotermia → Convulsões, coma, insuficiência respiratória, instabilidade vasomotora → Morte
  - **Alcalose respiratória** → Acidose metabólica e respiratória
  - TGO, TGP e função hepática (coagulação) podem ser normais
- Doença grave pode ocorrer antes do conhecimento dos resultados do **diagnóstico precoce**
- A terapêutica precoce melhora o **prognóstico**

Sintomas *sepsis-like*

Amónia plasmática

