

# APRESENTAÇÃO CLÍNICA INICIAL DOS CASOS DE ERROS INATOS DO METABOLISMO DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERÊNCIA: AINDA UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Initial clinical presentation in cases of inborn errors of metabolism in a reference children's hospital: still a diagnostic challenge

Andressa Romão<sup>a</sup>, Priscila Endlich Alves Simon<sup>b</sup>, José Eduardo Coutinho Góes<sup>c</sup>, Louise Lapagessede Camargo Pinto<sup>c\*</sup>, Roberto Giugliani<sup>d</sup>, Gisele Rozone de Luca<sup>c</sup>, Francisca Ligia Cirilo Carvalho<sup>c</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a apresentação clínica inicial dos casos com diagnóstico confirmado de erros inatos do metabolismo (EIM) em um serviço de referência em atendimento pediátrico.

**Métodos:** Estudo clínico, observacional, com delineamento transversal e de coleta retrospectiva em consulta ambulatorial de 2009 a 2013. Critério de inclusão: paciente encaminhado para investigação de EIM. Critério de exclusão: diagnóstico prévio de EIM. Variáveis analisadas: dados de identificação; situação atual da investigação diagnóstica; história familiar; apresentação clínica inicial; alterações laboratoriais. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva

**Resultados:** Incluídos 144 pacientes, sendo 62,5% do sexo masculino. A mediana de idade foi de 2,6 anos e a média de 4,3 ± 4,7 anos. Doze pacientes (8,3%) tiveram o diagnóstico confirmado (três com aminoacidopatias, três com acidemias orgânicas, dois com distúrbios do ciclo da ureia e quatro com doenças de depósito lisossômico). Déficit cognitivo e convulsões foram os sinais e sintomas iniciais; seguidos de retardo de crescimento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões e hepatomegalia. As principais alterações laboratoriais encontradas foram hiperamonemia e acidose metabólica.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the initial clinical presentation of confirmed cases of inborn errors of metabolism (IEM) at a reference facility for pediatric care.

**Methods:** Cross-sectional, observational and descriptive study with data collection of outpatients, from January 2009 to December 2013. Inclusion criterion: referral to IEM investigation. Exclusion criterion: prior diagnosis of IEM. Analyzed variables: identification data; status of diagnostic investigation; family history of IEM; initial clinical presentation, laboratory abnormalities related to the hypothesis of IEM. Descriptive statistical methods were used in the data analysis.

**Results:** We included 144 patients in the study, of which 62.5% were male. The mean and median ages were, respectively, 4.3 ± 4.7 years and 2.6 years. Twelve patients (8.3%) had a confirmed diagnosis of IEM (three with aminoacidopathies, three with organic acidemias, two with urea cycle disorders and four with lysosomal storage diseases). Cognitive impairment and seizures were the initial signs and symptoms, followed by growth retardation, neuropsychomotor developmental delay, seizures and hepatomegaly. The main laboratory abnormalities in the diagnosis were hyperammonemia and metabolic acidosis.

\*Autor correspondente. E-mail: [lapagesselou@gmail.com](mailto:lapagesselou@gmail.com) (L.L.C. Pinto).

<sup>a</sup>Hospital Ministro Costa Cavalcanti, Foz do Iguaçu, PR, Brasil.

<sup>b</sup>Maternidade Carmela Dutra, Florianópolis, SC, Brasil.

<sup>c</sup>Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil.

<sup>d</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 23 de agosto de 2016; aprovado em 1º de dezembro de 2016; disponível on-line em 14 de julho de 2017.

**Conclusões:** O diagnóstico dos EIM ainda traz desafios à prática pediátrica. Neste estudo foram identificados os seguintes fatores: dificuldade de acesso aos exames laboratoriais específicos, reduzido número de especialistas e pouca difusão do conhecimento nas faculdades da área da saúde. O diagnóstico precoce dos EIM tem impacto fundamental no tratamento e prevenção das sequelas, devendo ser considerado já nas hipóteses diagnósticas iniciais.

**Palavras-chave:** Erros inatos do metabolismo; Sintomas clínicos; Diagnóstico; Criança.

**Conclusions:** The diagnosis of IEM still creates challenges to the pediatric practice. In this study, we identified the following factors: difficulty to access specific laboratory tests, reduced number of experts and poor dissemination of knowledge among healthcare schools. The early diagnosis of IEM majorly impacts the treatment and prevention of sequelae and should be considered in the initial diagnostic hypotheses.

**Keywords:** Inborn errors of metabolism; Clinical symptoms; Diagnosis; Child.

## INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças geneticamente determinadas pela deficiência em alguma via metabólica, de uma enzima que está envolvida na síntese, transporte ou degradação de moléculas. O bloqueio em uma etapa de uma rota resulta na falta ou no excesso de uma determinada substância e pode, adicionalmente, interferir em uma via metabólica alternativa. São doenças raras, porém não são incomuns quando se considera o total dos diferentes distúrbios existentes. Atualmente, mais de 500 desordens são conhecidas, correspondendo a cerca de 10% das doenças genéticas, com incidência cumulativa de 1:2.000 nascidos vivos.<sup>1,2</sup> Além disso, a frequência conjunta de EIM em grupos de alto risco pode ser até 200 vezes superior à identificada na população em geral. Estima-se que um pediatra especializado e com acesso aos exames laboratoriais obtenha o diagnóstico de um EIM em aproximadamente 6% dos casos.<sup>3</sup>

Do ponto de vista da fisiopatologia, os EIM podem ser divididos em três grandes grupos:

1. distúrbios na síntese ou catabolismo de moléculas complexas, que se caracterizam por sinais e sintomas permanentes e progressivos, sem associação direta com a ingestão alimentar ou com infecções. São classificados em doenças lisossômicas de depósito, peroxissomais, doenças da glicosilação e alterações do colesterol;
2. doenças que levam à intoxicação, com sinais e sintomas agudos ou progressivos, geralmente com intervalos livres de sintomas e que podem ter relação com a ingestão alimentar ou com situações de estresse metabólico. São classificadas em aminoacidopatias, acidemias orgânicas, defeitos do ciclo da ureia, intolerância aos açúcares, intoxicação por metal e porfirias;
3. doenças que envolvem o metabolismo energético: defeitos na produção ou utilização de energia, que se caracterizam por distúrbios no metabolismo intermediário hepático, muscular e cerebral, e são classificadas em doenças mitocondriais e defeitos de energia citoplasmática;

O mecanismo de herança mais frequentemente envolvido é o autossômico recessivo, podendo haver herança ligada ao cromossomo X e, mais raramente, um mecanismo autossômico dominante.<sup>3,4</sup>

Dependendo da deficiência enzimática e do distúrbio metabólico, o início dos sintomas pode ocorrer no período neonatal, com diminuição da sucção, hipotonia, letargia, vômitos e crises convulsivas, situação frequentemente confundida com quadro infeccioso.<sup>5</sup> Já em outras situações, os EIM manifestam-se posteriormente, com a sintomatologia determinada por um estresse metabólico de modo agudo e com períodos de remissão, quando controlados os fatores desencadeantes. Adicionalmente, pode-se ter quadros ainda mais arrastados, que incluem atraso do desenvolvimento, dismorfias e infecções de repetição.<sup>1</sup>

Diversos fatores contribuem para dificultar o diagnóstico de um EIM, entre eles o grande número de distúrbios, a diversidade dos defeitos envolvidos e a ausência de sinais e sintomas específicos na maioria dos casos, fazendo com que tais patologias sejam cogitadas tardiamente pelo pediatra.<sup>3,6</sup> As técnicas laboratoriais necessárias para o diagnóstico de um EIM incluem desde triagens metabólicas na urina e no plasma até ensaios enzimáticos em leucócitos, fibroblastos e, mais raramente, a análise molecular.

A ausência de dados epidemiológicos na população pediátrica brasileira dificulta a busca diagnóstica.<sup>7</sup> O atraso no diagnóstico e na terapêutica frequentemente está associado a lesões neurológicas progressivas e ao risco de óbito,<sup>1</sup> sendo fundamental que o pediatra esteja familiarizado com a apresentação clínica dessas desordens, com o melhor manejo de emergência para estabilizar os pacientes gravemente doentes e com a identificação daquelas crianças que podem se beneficiar de avaliação e tratamento específicos. Avanços recentes no diagnóstico e no tratamento dos EIM melhoraram significativamente o prognóstico para muitas dessas doenças.<sup>3</sup> Considerando as dificuldades técnicas e os custos envolvidos, torna-se importante o adequado direcionamento da investigação laboratorial a partir

dos principais achados clínicos e laboratoriais.<sup>3</sup> Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a apresentação clínica inicial dos casos com diagnóstico confirmado de EIM em um serviço de referência em atendimento pediátrico.

## MÉTODO

Realizou-se um estudo clínico observacional, transversal, com coleta retrospectiva dos dados de pacientes atendidos ambulatorialmente de 2009 a 2013. O estudo foi delineado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), conforme Parecer nº 004/2014. O HIJG situa-se em Florianópolis, Santa Catarina, sendo vinculado à Secretaria Estadual de Saúde e atua como polo de referência estadual para as crianças com enfermidades que necessitam de investigação ou tratamento de média e alta complexidades. Na especialidade de Genética, o HIJG se destaca no atendimento e acompanhamento dos pacientes oriundos da triagem neonatal e na terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses.

Foi realizada a análise dos prontuários médicos desses pacientes em busca dos sinais, sintomas, exames laboratoriais, idade na suspeita diagnóstica, sexo e história familiar. O critério de inclusão foi ter sido encaminhado para investigação de EIM nesse hospital. Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes que já possuíam diagnóstico prévio de algum EIM e, portanto, somente realizam acompanhamento no hospital.
- Portadores de fenilcetonúria, fibrose cística, galactosemia e deficiência de biotinidase, uma vez que essas doenças fazem parte da triagem neonatal em Santa Catarina.

Todos os pacientes incluídos foram avaliados pelo Serviço de Genética. As amostras coletadas foram enviadas para as Redes

EIM e Mucopolissacaridoses (MPS), sediadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

As variáveis analisadas foram divididas nos seguintes grupos:

- Dados de identificação do paciente.
- Apresentação clínica inicial.
- História familiar de consanguinidade e de outros casos de EIM na família.
- Alterações laboratoriais relacionadas com a hipótese de EIM.
- Situação atual da investigação diagnóstica: diagnóstico inconclusivo ou confirmado.

Todas as informações foram tabuladas em uma base de dados e, posteriormente, analisadas com o auxílio do SEstaNet<sup>8</sup> (Florianópolis, SC, Brasil). Os procedimentos estatísticos utilizados foram descritivos, com análise de medidas de tendência central e variação.

## RESULTADOS

Dos 144 pacientes que preencheram o critério de inclusão, 90 (62,5%) eram do sexo masculino. A média de idade dos pacientes na suspeita diagnóstica de EIM foi de  $4,3 \pm 4,7$  anos, com mediana de 2,6 anos, variando de 3 dias de vida a 18 anos (Tabela 1).

No momento do estudo, 12 pacientes (8,3%) tiveram o diagnóstico de EIM confirmado, enquanto 43 (29,8%) permaneciam com o diagnóstico inconclusivo. Consideraram-se inconclusivos os casos em que novas amostras foram solicitadas pelo laboratório de referência, mas que, até o momento do estudo, não tinham sido enviadas por perda do seguimento ambulatorial ou por óbito. A maior parte dos pacientes (61,8%) teve o diagnóstico de EIM descartado por meio dos testes específicos. Os 12 casos de EIM confirmados resumiram-se nos seguintes grupos:

- Aminoacidopatias (1 tirosinemia; 2 xarope do bordo).
- Acidemias orgânicas (1 acidemia metilmalônica; 2 acidemia glutárica tipo 1).

**Tabela 1** Distribuição dos pacientes com suspeita de erro inato de metabolismo segundo a idade na suspeita diagnóstica e sexo, no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Santa Catarina, Brasil.

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
≤ 4 semanas	9	6,3	5	3,5	14	9,7
4 semanas a 11 meses	16	11,1	18	12,5	34	23,6
1 a 5 anos incompletos	35	24,3	17	11,8	52	36,1
5 a 9 anos incompletos	11	7,6	5	3,5	16	11,1
> 10 anos	19	13,2	9	6,3	28	19,4
Total	90	62,5	54	37,5	144	100,0

- Distúrbios do ciclo da ureia (1 hiperamonemia hiperinulinismo; 1 deficiência de ornitina transcarbamilase).
- Doenças de depósito lisossômico (2 mucopolissacarídeos tipo 1; 1 doença de Krabbe; 1 doença de Pompe).

A consanguinidade foi identificada em 9,7% dos pacientes, mas nenhuma família possuía história familiar de desordens metabólicas já diagnosticadas. A apresentação clínica mais comum dos pacientes encaminhados para investigação de EIM foi o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), que ocorreu em metade dos pacientes, seguido pelo déficit cognitivo e pelas convulsões (Tabela 2). Quando considerados apenas os 12 pacientes com diagnóstico confirmado, os dados clínicos mais importantes foram o déficit cognitivo e as convulsões. Também

foram observados déficit do crescimento e hepatomegalia, nesses 12 pacientes.

Dois dos três pacientes com aminoacidopatias apresentavam déficit cognitivo. Nos casos de acidemias orgânicas, as convulsões estavam presentes em todas as crianças. Os pacientes com distúrbios do ciclo da ureia apresentaram dificuldade de alimentação, retardo do crescimento e ADNPM, sendo que nenhum achado destacou-se sobre os demais. Dentre os pacientes com doenças de depósito lisossômico, a hepatomegalia foi o achado mais frequente (Tabela 3).

A principal alteração nos exames laboratoriais, entre os casos suspeitos e confirmados de EIM, foi a hiperamonemia, seguida pela acidose metabólica. Nenhum dos pacientes investigados apresentou acidose láctica, hipoglicemia e cetonúria.

**Tabela 2** Apresentação clínica inicial dos pacientes com suspeita de erro inato de metabolismo de acordo com a situação diagnóstica no momento do estudo, no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Santa Catarina, Brasil.

Clínica	Confirmado	Inconclusivo	Descartado	n	%
Retardo do crescimento	4	8	9	21	14,6
Atraso DNPM	4	19	49	72	50,0
Déficit cognitivo	5	20	36	61	42,4
Regressão neurológica	3	10	16	29	20,1
Hipotonia	2	6	19	27	18,8
Convulsões	5	12	25	42	29,2
Coma	–	4	4	8	5,6
Dificuldade respiratória	2	–	–	2	1,4
Dificuldade na alimentação	2	8	26	36	25,0
Vômitos	–	7	5	12	8,3
Macro/Hidrocefalia	2	1	3	6	4,2
Face infiltrada	2	2	2	6	4,2
Opacidade córnea	1	–	1	2	1,4
Cardiopatía/Valvulopatia	1	1	2	4	2,8
Hepatomegalia	4	3	5	12	8,3
Esplenomegalia	2	–	4	6	4,2
Hérnia	2	–	1	3	2,1
Rigidez articular	1	–	–	1	0,7
Mão em garra	1	–	–	1	0,7
Disostose múltipla	1	–	–	1	0,7
Gibosidade	1	–	–	1	0,7
Lesões papulares pele	–	–	1	1	0,7

\*O mesmo paciente pode apresentar mais de um achado clínico. DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

**Tabela 3** Apresentação clínica inicial dos pacientes com diagnóstico confirmado de erro inato de metabolismo, no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Santa Catarina, Brasil.

Clínica	Aminoácido	Acidemia orgânica	Ciclo da ureia	Depósito lisossômico
Retardo do crescimento	1	2	1	–
Atraso DNPM	1	–	1	2
Déficit cognitivo	2	2	–	1
Regressão neurológica	–	2	–	1
Hipotonia	–	2	–	–
Convulsões	1	3	–	1
Dificuldade respiratória	–	–	–	2
Dificuldade na alimentação	–	–	1	1
Macro/Hidrocefalia	–	–	–	2
Face infiltrada	–	–	–	2
Opacidade córnea	–	–	–	1
Cardiopatía/Valvulopatía	–	–	–	1
Hepatomegalia	1	–	–	3
Esplenomegalia	–	–	–	2
Hérnia	–	–	–	2
Rigidez articular	–	–	–	1
Mão em garra	–	–	–	1
Disostose múltipla	–	–	–	1
Gibosidade	–	–	–	1

\*O mesmo paciente pode apresentar mais de um achado clínico; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

## DISCUSSÃO

A frequência de EIM encontrada no presente estudo, de 8,3% em 144 pacientes, é comparável com os percentuais indicados na literatura para amostras selecionadas com base na apresentação clínica.<sup>2,3,9-13</sup> Os três estudos citados que tiveram as maiores incidências ocorreram no HCPA<sup>3,11</sup> — Redes EIM e MPS — e no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, que são hospitais de referência em tais doenças<sup>12</sup> (Tabela 4).

Houve discreto predomínio do sexo masculino tanto na amostra total do estudo (62,5%) quanto nos pacientes com diagnóstico de EIM confirmado (58,3%), o que também é observado na literatura, provavelmente pela ocorrência de EIM com herança ligada ao cromossomo X.<sup>3,10,12,14-16</sup> Entretanto, no presente estudo, isso provavelmente ocorreu devido ao pequeno tamanho amostral, uma vez que somente tivemos um caso de EIM com herança ligada ao cromossomo X — um caso de deficiência de ornitina-transcarbamilase — em paciente do sexo feminino.

A média de idade dos pacientes com EIM confirmado foi de 4,3 anos neste estudo, semelhante ao já relatado na literatura,<sup>7,15</sup> o que significa que, para algumas dessas crianças portadoras de doenças metabólicas, as sequelas irreversíveis já estavam instaladas. Os

**Tabela 4** Percentuais de diagnóstico de EIM em amostras selecionadas por diferentes autores por apresentarem suspeita clínica de doença metabólica.

Autor (ano/local de publicação)	%
Presente estudo	8,3
Righetto et al. (2010/Ribeirão Preto) <sup>14</sup>	15,1
Amâncio et al. (2007/Botucatu) <sup>3</sup>	2,0
Brustolin et al. (2004/Porto Alegre) <sup>13</sup>	24,4
Sanseverino et al. (2000/Porto Alegre) <sup>4</sup>	13,0
Pereira et al. (1997/Salvador) <sup>12</sup>	7,7

estudos de Sanseverino<sup>4</sup> e Brustolin,<sup>13</sup> ambos realizados no HCPA, mostraram que a maioria dos pacientes com diagnóstico de EIM (respectivamente 80,5 e 62,5%) apresentava sintomas antes de 1 ano de idade;<sup>3,12</sup> ou seja, assim como os pacientes do presente estudo, os sintomas apareceram precocemente, mas, por serem inespecíficos, houve atraso do diagnóstico. Isso corrobora as dificuldades já apontadas na literatura, que contribuem para postergar o diagnóstico de EIM. Tais doenças metabólicas são desconsideradas como hipótese diagnóstica inicial perante sinais e sintomas inespecíficos,

como vômitos, dificuldade respiratória, atraso do desenvolvimento e convulsões, entre outros.<sup>6</sup> É provável que esses achados inespecíficos, juntamente com a dificuldade de acesso aos exames laboratoriais específicos, sejam as causas para o atraso do diagnóstico na maior parte dos pacientes.

Caracteristicamente, as doenças de pequenas moléculas (aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, distúrbios do ciclo da ureia e defeitos da oxidação dos ácidos graxos) são diagnosticadas mais precocemente, comparativamente às outras classes de EIM.<sup>14</sup> Isso se deve ao fato de que essas moléculas originárias do metabolismo intermediário circulam em todos ou quase todos os compartimentos corporais, gerando quadros precoces e graves, com sintomas mais exuberantes e, em alguns casos, com sintomas disruptivos, que podem aparecer desde as primeiras horas até as primeiras semanas de vida. As manifestações dessas doenças são tipicamente associadas ao início do aleitamento, a infecções e a mudanças alimentares.<sup>6,12</sup> Neste estudo, as aminoacidopatias foram diagnosticadas com 1 mês de vida, demonstrando a possibilidade do diagnóstico precoce quando a suspeita clínica é aventada.

Na presente amostra, chama atenção o grupo das doenças do depósito lisossômico, que foi rapidamente diagnosticado devido à sua apresentação clínica característica, com dismorfias e acometimento multissistêmico.<sup>7,9-11,15-17</sup> Ainda que a amostra não tenha incluído pacientes críticos, as doenças de pequenas moléculas também foram identificadas no presente estudo, demonstrando concordância com outros estudos brasileiros.<sup>3,12,13</sup>

Os dados clínicos mais comuns entre os casos encaminhados para investigação foram as alterações neurológicas crônicas (ADNPM e déficit cognitivo). Quando considerados apenas os 12 pacientes com diagnóstico confirmado, os dados clínicos mais importantes foram o déficit cognitivo e as convulsões. No estudo de Sanseverino et al.,<sup>4</sup> as alterações neurológicas agudas motivaram a investigação metabólica de 47,8% dos pacientes e estavam presentes em todos os que tiveram o diagnóstico definitivo de um EIM.<sup>3</sup> Essa diferença dos achados clínicos se deve ao fato de que, no presente estudo, a amostra foi composta por pacientes ambulatoriais, enquanto os da literatura citada eram procedentes de Unidades de Tratamento Intensivo pediátrica ou neonatal.

As alterações laboratoriais sugestivas de doenças metabólicas foram registradas em poucos pacientes com suspeita de EIM, sendo ainda menos frequentes entre aqueles com diagnóstico já confirmado, já que a maior parte das investigações foi solicitada a partir de consultas ambulatoriais em pacientes estáveis do ponto de vista metabólico.

A investigação complementar necessária para o diagnóstico de um EIM envolve uma série de equipamentos sofisticados e procedimentos de alto custo. Por isso, a tendência atual tem sido estabelecer centros regionais de referência e o aprimoramento da especialização de profissionais.<sup>3,7,12</sup> Embora o diagnóstico definitivo de uma doença metabólica possa envolver questões econômicas importantes, esse

custo será reduzido no número de exames a serem solicitados e no tempo necessário para o diagnóstico se for realizado por profissionais capacitados. Relevante também é o fato de que algumas doenças, se diagnosticadas precocemente, como a doença do xarope do bordo, têm suas sequelas minimizadas, levando a um incremento da qualidade de vida de seus portadores e familiares. Assim como em vários outros estados, não há em Santa Catarina laboratórios especializados em realizar tais diagnósticos e todas as amostras foram enviadas para as Redes EIM e MPS, que se constituem em projetos que permitem, por meio do investimento governamental, a parceria para o diagnóstico dessas doenças.<sup>1</sup>

As doenças metabólicas devem ser consideradas como hipóteses diagnósticas em todas as especialidades médicas. Quase sempre os sinais e sintomas são inespecíficos e, se não aventarmos precocemente a suspeita, o diagnóstico será postergado, com provável repercussão negativa no tratamento sintomático e piora do prognóstico em curto e longo prazos.

Apesar das limitações do estudo, que dependeu dos registros em prontuários e da avaliação ambulatorial, trata-se da primeira investigação sobre EIM no Estado de Santa Catarina, demonstrando a importância de incluir nas discussões clínicas casos de EIM e reforçar que não se trata de um diagnóstico de exclusão e deve estar presente no início da investigação. Estudos adicionais são necessários com uma amostra maior e que inclua os casos hospitalares para verificar a frequência dos EIM.

O desenvolvimento de novas terapias específicas para os EIM exige que os profissionais estejam atentos a tais diagnósticos para permitir o acesso precoce dos pacientes ao tratamento. Diretrizes específicas para alguns EIM estão sendo elaboradas com o objetivo de orientar a comunidade médica sobre seu diagnóstico e manejo. A importância do diagnóstico correto também refletirá no aconselhamento genético da família, que inclui o planejamento de gestações futuras diante do risco de recorrência e da possibilidade de diagnóstico pré-natal. Acredita-se que a implantação da Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde no Brasil, por meio da Portaria nº 199, de 30 de janeiro 2014, permitirá uma maior viabilidade dos procedimentos diagnósticos e tratamentos relacionados com as doenças genéticas em nosso país.<sup>18</sup>

## Financiamento

Os exames foram custeados pela Rede Erros Inatos do Metabolismo e Rede Mucopolissacaridose – Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O trabalho foi realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, que oferece atendimento pelo Sistema Único de Saúde e promove ensino e assistência para todo o Estado.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry and molecular bases of variant human phenotypes. In: Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle W, editors. The metabolic bases of inherited disease on CD-ROM. 8. ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2010.
2. Kim CA, Albano LM, Bertola DR. Genética na prática pediátrica. São Paulo: Manole; 2010.
3. Amâncio FA, Scalco FB, Coelho CA. Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em um hospital universitário. J Bras Patol Med Lab. 2007;43:169-74.
4. Sanseverino MT, Wajner M, Giugliani R. Aplicação de um protocolo clínico-laboratorial para identificação de erros inatos do metabolismo em crianças gravemente enfermas. J Pediatr (Rio J). 2000;76:375-82.
5. Saudubray JM, Charpentier C [homepage on the Internet]. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease [cited 2014 Feb 01]. Available from: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=62670964>
6. Feferbaum R, Cecon ME, Diniz EM. Erros inatos do metabolismo no período neonatal: abordagem diagnóstica. Pediatr mod. 1994;16:82-6.
7. Jardim LB, Ashton-Prolla P. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para o seu diagnóstico e manejo. J Pediatr (Rio J) 1996;72:63-70.
8. Nassar SM., Wronscki VR, Ohira M. SEstatNet – Sistema Especialista para o Ensino de Estatística na Web. Florianópolis/SC, Brasil. [cited 2014 Feb 01]. Available from: <http://sestatnet.ufsc.br>
9. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. Arch Dis Child. 2006;91:896-99.
10. Thong MK, Yunus ZM. Spectrum of Inherited Metabolic Disorders in Malaysia. Ann Acad Med Singapore. 2008;37:66-5.
11. Tan IK, Gajra B, Lim MS. Study of Inherited Metabolic Disorders in Singapore – 13 Years Experience. Ann Acad Med Singapore. 2006;35:804-13.
12. Pereira MB, Conceição GC, Coelho JC, Wajner M, Giugliani R. Detection of metabolic disorders in high-risk patients. A pilot study in Salvador, Bahia. Arq Neuro-Psiquiatr. 1997;55:209-212.
13. Brustolin S. Avaliação de um serviço pioneiro de informações sobre erros inatos do metabolismo no Brasil [master's thesis]. Porto Alegre (RS): UFRGS; 2004.
14. Righetto AL, Turcato MF, Anselmo JN, Jotha MC, Santos CD, Garcia DF, et al. Erros inatos do metabolismo confirmados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP no período de 2000 a 2008. Medicina (Ribeiro Preto). 2010;43:419-26.
15. Oliveira AC, Santos AM, Martins AM, D'Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. Rev Paul Med. 2001;119:160-4.
16. Joshi SN, Hashim J, Venugopalan P. Pattern of inborn errors of metabolism in an Omani population of the Arabian Peninsula. Ann Trop Paediatr. 2002;22:93-6.
17. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. J Pediatr. 2002;140:321-7.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação-Geral de Média Complexidade Ambulatorial. Nota Técnica nº 1551, de 1º de dezembro de 2008: Política de Atenção Integral em Genética Clínica. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.