

## ACIDEMIA METILMALÔNICA: RELATO DE CASO

MOSCAL, Marília Pedrosa<sup>1</sup>  
MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata<sup>2</sup>  
CLIVATI, Marta Regina<sup>3</sup>

### RESUMO

Os erros inatos do metabolismo são distúrbios hereditários que geralmente são transmitidos de maneira autossômica recessiva e resultam da deficiência de atividade enzimática, o que ocasiona um bloqueio de diversas rotas metabólicas. Esse bloqueio induz o acúmulo de substâncias tóxicas e/ou falta de substâncias essenciais e pode gerar distúrbios no desenvolvimento físico e mental. Como os erros inatos do metabolismo (EIM) individualmente são raros e têm apresentações clínicas bastante inespecíficas, é comum que o pediatra demore a suspeitar da doença. A demora no diagnóstico e tratamento dos EIM pode trazer danos irreparáveis ao sistema nervoso central da criança. Por outro lado, sabe-se que a detecção e a intervenção precoce em pacientes portadores de um EIM são recompensadas por evoluções clínicas favoráveis e pela prevenção de novos afetados. Mesmo sendo individualmente raros, os EIM se tornam relativamente comuns em conjunto, estimando-se que possam ocorrer em 1 a cada 1000 recém nascidos vivos.

**PALAVRAS CHAVE:** Acidemia metilmalônica. Erro inato. Erros inatos do metabolismo. Acidemias orgânicas.

### METHYLMALONIC ACIDURIA: A CASE REPORT

### ABSTRACT

Inborn errors of metabolism are hereditary disorders that are usually transmitted in an autosomal recessive manner and results in deficiency of enzymatic activity, which causes a blockage of several metabolic routes. This lock induces the accumulation of toxic and / or lack of essential substances and can cause disturbances in physical and mental development. As inborn errors of metabolism (IEM) are rare and have very nonspecific clinical presentations, it is common that the pediatrician takes some time to suspect the disease. Delays in the diagnosis and treatment of IEM can bring irreparable damage to the central nervous system of the child. On the other hand, it is known that the detection and early intervention in patients with IEM are rewarded by favorable clinical outcomes and the prevention of new affected. Even though individually rare, IEM become relatively common in group, it is estimated that may occur in 1 in 1000 newborns alive.

**KEYWORDS:** methylmalonic acidemia. Inborn error. Inborn errors of metabolism. Organic acidemia.

## 1. INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo são distúrbios hereditários que geralmente são transmitidos de maneira autossômica recessiva e resultam da deficiência de atividade enzimática, o que ocasiona um bloqueio de diversas rotas metabólicas. Esse bloqueio induz o acúmulo de substâncias tóxicas e/ou falta de substâncias essenciais e pode gerar distúrbios no desenvolvimento físico e mental (FENTON e ROSEMBERG, 1995). Como a maioria dos EIM é herdada de forma autossômica recessiva, o aconselhamento genético é fundamental diante de um caso índice, pois é chance de o casal gerar outra criança com essa mesma doença é de 25% (ARAÚJO, 2004). Mesmo sendo individualmente raros, os EIM se tornam relativamente comuns em conjunto, estimando-se que possa ocorrer em 1 a cada 1000 recém nascidos vivos (GIUGLIANI, 1988).

A acidemia metilmalônica (AMM) é um dos mais frequentes erros do metabolismo dos ácidos orgânicos. O defeito bioquímico está localizado no metabolismo do propionato, na etapa de conversão de ácido metilmalônico a ácido succínico. Existem dois tipos de alterações: o defeito na apoenzima (metilmalonil-mutase) e o defeito de coenzimas (metil B-12 e 5-desoxiadenosil-B12). A grande maioria dos pacientes tem um defeito na conversão de metilmalonil CoA a succinil CoA pelo defeito de apoenzima (metilmalonil-mutase), estes, não respondem a administração de vitamina B12. No outro grupo, com defeito de coenzimas, a vitamina B12 (1mg/dia) reduz significativamente a excreção do ácido metilmalônico (TRINDADE *et al.*, 2009).

Esse artigo relatou um estudo de caso de uma criança portadora de acidemia metilmalônica, expondo sua história clínica e evolução, confrontando os achados com os descritos na literatura científica, com a finalidade de esclarecer à população médica sobre as manifestações clínicas, confirmações diagnósticas e tratamento da Acidemia Metilmalônica e todos os outros Erros Inatos do Metabolismo, a fim de diminuir consideravelmente a morbidade e mortalidade pela doença.

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG). E-mail: [marilia.moscal@hotmail.com](mailto:marilia.moscal@hotmail.com).

<sup>2</sup> Orientador. Economista. Mestre em Desenvolvimento Regional. Professor da Faculdade Assis Gurgacz e da Faculdade Dom Bosco. E-mail: [eduardo@fag.edu.br](mailto:eduardo@fag.edu.br).

<sup>3</sup> Co-orientadora. Médica neurologista pediátrica, Mestre em Ciências Médicas/USP, diretora do Centro Clivati de Neurologia, Desenvolvimento e Cognição. E-mail: [mrclivati@hotmail.com](mailto:mrclivati@hotmail.com)

## 2. METODOLOGIA

Estudo descritivo constando relato de caso. Os dados foram obtidos através de análise de prontuário de uma paciente atendida no Centro Clivati de Neurologia, Desenvolvimento e Cognição, com responsável técnica a neurologista pediátrica M.R.C. em Cascavel – PR. Foi também realizada entrevista com a mãe da paciente, além de pesquisa na internet com base de dados na literatura médica (PubMed, Bireme e Scielo).

O presente estudo, por tratar-se de pesquisa com seres humanos, está em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Assis Gurgacz sob o nº 47362015.2.0000.5219.

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

As manifestações dos EIM de instalação aguda são extremamente inespecíficas, tornando o seu diagnóstico de exclusão e de interpretação laboratorial. Ao mesmo tempo, o diagnóstico precoce de vários destes erros do metabolismo leva a medidas terapêuticas bastante satisfatórias, seguidas de evoluções clínicas favoráveis (JARDIM e PROLLA, 1996). Segundo Desnick (1991) os principais grupos de EIM com aguda e severa apresentação na infância e período neonatal incluem: defeitos no metabolismo de carboidratos, defeitos no ciclo da uréia, acidemias orgânicas, aminoacidopatias e defeitos no metabolismo de ácidos graxos.

As acidemias ou acidúrias orgânicas são, bioquimicamente, caracterizadas pelo acúmulo de ácidos orgânicos nos tecidos dos pacientes afetados e tem como causa a grave deficiência ou ausência de atividade de uma enzima (TORRES, 2007).

A maioria dessas doenças se apresenta de forma súbita no período neonatal. Os pacientes apresentam sintomas graves que muitas vezes os levam ao óbito e são frequentemente confundidos com septicemia, visto que ambas as situações se caracterizam por acidose e encefalopatia aguda (WAJNER *et al.*, 2001). Para Torres (2007) a prevalência é provavelmente subestimada, pois grande parte dos casos permanece não diagnosticada ou diagnosticada erroneamente.

O diagnóstico das acidemias orgânicas é feito através da identificação de ácidos orgânicos na urina do paciente. Esse material terá, na maioria dos casos, um padrão anormal e característico de excreção de ácidos orgânicos. Contudo, é importante a análise de ácidos orgânicos no plasma, para investigar doenças como os distúrbios da oxidação dos ácidos graxos, ou no líquido, para investigar acidemias orgânicas cerebrais, como por exemplo, a acidemia láctica cerebral e a deficiência da glutaril CoA desidrogenase (BUCHAMAN e THOENE, 1991).

A acidemia metilmalônica apresenta diferentes formas clínicas de acordo com a gravidade do defeito enzimático, o momento de início da descompensação, assim como por outros fatores ainda não conhecidos. Giovannetti *et al.*, (2006) concorda que os fatores de descompensação são muito semelhantes nas acidemias isovalérica (AIV), propiônica (AP) e metilmalônica (AMM).

A forma neonatal grave corresponde a 70% a 80% dos casos e tem o início dos sintomas durante a primeira semana de vida, depois de um intervalo assintomático. Geralmente apresentam sintomas inespecíficos de intoxicação, como recusa alimentar, vômito, sucção débil, perda de peso, distensão abdominal e sinais de disfunção neurológica (letargia, hipotonia, tremores, convulsões). Podem evoluir com dificuldade respiratória, bradicardia, apnéia, hipotermia e coma. Quando o quadro se instala precocemente (até 21 dias) o paciente geralmente vai a óbito (FERNANDES, SAUDUBRAY e TADA, 1990). A forma de apresentação mais comum da doença é a de início súbito no período neonatal. Cetoacidose, dificuldade de desenvolvimento e hipotonia muscular estão presentes nas duas formas da doença, seja com início no período neonatal ou mais tardiamente. As convulsões mioclônicas podem levar ao coma e as crises de descompensação são precipitadas pela ingesta protéica, principalmente de leucina. Os sintomas são geralmente graves e confundidos com septicemia devido a ocorrência de acidose e encefalopatia aguda em ambas as situações (TRINDADE *et al.*, 2009).

A forma crônica intermitente pode se apresentar com vômitos, déficit do crescimento, comprometimento do estado geral associado a manifestações neurológicas. Geralmente os sintomas se dão após quadros infecciosos banais ou ingesta protéica exagerada. Pode ocorrer acidose metabólica associada a hiperamonemia, cetonúria e pancitopenia. Esses pacientes frequentemente desenvolvem aversão a proteínas.

A forma lentamente progressiva é caracterizada por sintomas digestivos, desenvolvimento neuropsicomotor e pondero-estatural débil, geralmente associado com sintomas extrapiramidais e déficit cognitivo progressivo.

O prognóstico do doente com AP e AMM não é bom, exceto nos cerca de 15% dos casos de AMM que respondem a administração da vitamina B12. Grande parte das crianças com AP e AMM acaba evoluindo com atrofia cerebral e atraso da mielinização. No doente com AMM pode, ainda, surgir a síndrome extrapiramidal aguda ou progressiva, não raras vezes, associada a hipersinal nos gânglios da base (BAUMGARTER e VIARDOT, 1995).

O tratamento das acidúrias orgânicas deve ser fundamentado: 1) na prevenção do acúmulo de substâncias tóxicas restringindo a ingesta protéica ou de outros substratos e inibição do catabolismo, prevenindo infecções, jejum prolongado ou abuso alimentar; 2) na eliminação dos metabólitos tóxicos por exsanguíneo transfusão, hemodiálise ou

diálise peritoneal e; 3) por medidas de suporte geral, como correção do pH sérico, ventilação mecânica assistida e hidratação (FERNANDES, SAUDUBRAY e TADA, 1990).

O tratamento nutricional baseia-se na restrição da ingestão dos aminoácidos implicados na cascata metabólica onde se localiza o déficit enzimático. Essa restrição leva a uma insuficiência de proteína na dieta, que poderá ser enriquecida com quantidades adequadas de uma mistura de aminoácidos isenta dos tóxicos. A mistura de aminoácidos deve ser dividida em várias doses por dia, de modo a aumentar a eficácia de utilização. Perto dos seis anos de idade, a tolerância a proteína natural pode ser cerca de 15g/dia na AMM. Assim, a mistura de aminoácidos poderá até mesmo ser dispensada (OGIER e SAUDUBRAY, 2006). É importante lembrar-se da suplementação vitamínica e mineral, de modo a evitar situações de carência, especialmente no que respeita ao ferro e ao cálcio, já que a alimentação hipoproteica é pobre nestes nutrientes. A administração oral de L-carnitina (100mg/kg/dia) facilita a excreção urinária de propionil-carnitina, prevenindo igualmente eventuais estados de carência (MATERN *et al.*, 1996).

#### 4. RELATO DO CASO

RPS, sexo feminino, 5 anos, procedente de Cascavel, Paraná. Nasceu de parto cesáreo, a termo, com 40 semanas de gestação, sem intercorrências durante o pré-natal e o parto. Pesou 3165 gramas, mediu 46 centímetros, sendo classificado como adequado para idade gestacional (AIG), tipo sanguíneo A+ e cor parda. Recebeu alta da maternidade com 48 horas de vida em aleitamento materno exclusivo.

A paciente é filha de pais jovens, não consanguíneos, aparentemente saudáveis, sem história de óbitos neonatais precoces anteriores. Mãe refere caso de um irmão da paciente, por parte de pai, que faleceu aos cinco anos e que apresentava deficiência cognitiva e motora grave, sem diagnóstico.

Aos 45 dias de vida, foi levada ao pronto socorro pela primeira vez. A mãe relatava quadro de intolerância ao leite materno, com episódios de vômitos constantes, relatava também que a paciente tinha sonolência exagerada e atraso motor, com movimentação corporal e força não compatíveis com a idade. Aos 3 meses de idade, teve o primeiro internamento por pneumonia, em que, com exames complementares, evidenciou-se uma pancitopenia. Teve pneumonias de repetição, foi tratada com antibioticoterapia de amplo espectro que resultava em melhora clínica, porém, mantendo o quadro pancitopênico e de sonolência. Aos 5 meses de idade, persistindo o quadro de atraso do desenvolvimento e alterações hematológicas, foi realizado aspirado de medula óssea, cujo resultado foi normal.

Aos 7 meses foi internada em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por quadro de sepse grave. Na UTI teve episódios de apnéia e uma parada cardíaca revertida. Curso com alguns episódios convulsivos, também. Na evolução foi avaliada por neurologista pediátrica e levantada a hipótese de um erro inato do metabolismo com comprometimento hematológico e solicitada dosagem de ácidos orgânicos urinários, que mostraram aumento de ácido metilmalônico, confirmando a hipótese diagnóstica de acidemia orgânica, especificamente a: acidemia metilmalônica. Foi instituído tratamento com dieta hipoprotéica e injeções de vitamina B12, além de carnitina 100 mg/kg/dia.

RPS evoluiu com hipotonia e atraso do seu desenvolvimento psicomotor, também teve hidrocefalia a qual foi corrigida com derivação ventrículo peritoneal. No momento persiste com atraso leve do seu desenvolvimento cognitivo e motor, porém com evolução favorável com o tratamento clínico.

#### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse artigo relatou um caso de uma paciente com quadro de acidemia metilmalônica, cujos sintomas da forma crônica intermitente e da lentamente progressiva, um erro inato do metabolismo raro e grave. Sabe-se que geralmente há uma demora importante até o diagnóstico e nesse caso houve várias internações por infecções de repetição, pancitopenia, atraso do desenvolvimento e sonolência. Como os sintomas são inespecíficos, daí a importância do conhecimento da doença pelos pediatras.

Depois de excluídas outras causas solicitou-se o exame de análise quantitativa dos ácidos orgânicos urinários que mostrou acúmulo de ácido metilmalônico, diagnosticando, assim, a acidemia metilmalônica. Após a confirmação diagnóstica, foi instituído tratamento com injeções com vitamina B12 1mg, carnitina e restrição proteica, com boa evolução clínica e laboratorial da paciente, a qual não teve mais pancitopenia ou infecções de repetição; houve controle adequado nos exames laboratoriais e evoluiu com leve atraso do seu desenvolvimento neuropsicomotor, exceto a hidrocefalia que foi corrigida cirurgicamente. O mecanismo da hidrocefalia ainda não está elucidado nessa doença. Portanto, pode-se concluir que o diagnóstico e o tratamento precoces proporcionam uma sobrevida adequada e com prognóstico favorável em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor.

## REFERÊNCIAS

- ARAUJO, A.P.Q.C. Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas. **Rev. Psiq. Clín.**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 285-289, 2004.
- BAUMGARTER ER, VIARDOT C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. **J Inherit Metab Dis**, v. 18, p. 138-42, 1995.
- BUCHAMAN, D. N., THOENE, H. J. G. Volatile organic acid profiling in physiological fluids using gas chromatography/ mass spectrometry *In*: HOMMES F., **Techniques in diagnostic human biochemical genetics**, 1. ed. New York, Wiley- Liss Inc., 1991.
- DESNICK R.J.: **Treatment of Genetic Disease**. New York, Churchill Livingstone Inc., 1991
- FENTON, W.A.; ROSEMBERG, L.E.: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism, in: **The Metabolic bases of Inherited Disease**, 7. Ed., MacGraw- Hill, New York, 1995.
- FERNANDES J, SAUDUBRAY, J-M, TADA K. **Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment**. 1. ed., New York, Springer-Verlag, 1990.
- GIOVANNETTI, D. F., VALADARES, E. R., REFOSCO, L. F., SILVA, L. C. S., OLIVEIRA, R. B., PIRES, R. F. Acidemia isovalérica, propiônica e metilmalônica. In MARTINS, A. M., FRANGIPANI, B. J., CECÍLIA M., OLIVEIRA, R. B... **Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo** 1. ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006.
- GIUGLIANI, R. Erros inatos do metabolismo: uma visão panorâmica. **Pediatria Moderna**, v. 23, n. 01, p. 29-40, 1988.
- JARDIM, L.B.; PROLLA, P.A.: **Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para seu diagnóstico e manejo**, 1996
- MATERN D., SEYDEWITZ H. H., LEHNERT W., NIEDERHOFF H., LEITITIS J.U. , BRANDIS M. Primary treatment of propionic acidemia complicated by acute thiamine deficiency. **J Pediatr**. v.129, p. 758-60, 1996.
- OGIER, B. H.; SAUDUBRAY, J. M. Branched-chain organic acidurias/acidemias. *In*: FERNANDES J, SAUDUBRAY J-M, VAN DEN BERGHE G, WALTER JH. **Inborn Metabolic Diseases**. 4. ed. Heidelberg: Springer, 2006.
- TORRES, A. R.,  **$\beta$ -NADH diminuiu a sensibilidade da succinato desidrogenase a inibição por ácido metilmalônico**, 2007. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica). Centro de ciências naturais e exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.
- TRINDADE R. O. C., DE PAULA R. S. L., BHERING C. A., PAIVA I. S. Dificuldade no diagnóstico e manejo da acidemia metilmalônica: relato de caso sugestivo. **Revista de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.10, n 1, p28-34, junho 2009.
- WAJNER, Moacir et al . Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. **J. Pediatr**, Porto Alegre, v. 77, n. 5, Oct. 2001.