

Treatment of inborn errors of metabolism

Tratamento de erros inatos do metabolismo

Ida Vanessa Schwartz¹, Carolina Fischinger Moura de Souza²,
Roberto Giugliani³

Resumo

Objetivo: Esta revisão teve por objetivo abordar a situação atual do tratamento dos distúrbios do metabolismo intermediário (principalmente dos aminoácidos, ciclo da uréia e ácidos orgânicos) e das doenças relacionadas a duas organelas subcelulares (lisossomos e peroxissomos).

Fontes dos dados: Na abordagem do tratamento dos distúrbios do metabolismo intermediário, foi dada prioridade às principais formas de manejo da intoxicação, em virtude da importância para o pediatra do tratamento de quadros agudos e com risco de vida. O artigo apresenta também uma visão geral do tratamento das doenças lisossômicas e peroxissômicas, com ênfase na terapia de reposição enzimática, uma modalidade de tratamento de uso crescente com a qual o pediatra deve se familiarizar.

Síntese dos dados: As principais medidas para manejo da intoxicação presente em muitos erros inatos do metabolismo intermediário foram apresentadas (restrição de aporte de substrato através da dieta ou através de inibição enzimática, remoção do produto tóxico, estímulo da atividade enzimática residual, reposição do produto deficiente). O material elaborado sobre terapia para doenças lisossômicas e peroxissômicas inclui tabelas informativas sobre os tratamentos disponíveis.

Conclusões: O tratamento dos erros inatos do metabolismo é uma situação complexa e que deve ser abordada por uma equipe multidisciplinar, na qual o pediatra é peça-chave. Este capítulo contém informações práticas relativas ao manejo de alguns erros inatos do metabolismo e proporciona ao pediatra uma visão geral dos desenvolvimentos recentes ocorrido nessa área da medicina.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S8-19: Tratamento, doenças genéticas, erros inatos do metabolismo, manejo dietético, terapia de reposição enzimática.

Apresentação

O tratamento das doenças genéticas é um dos campos da medicina nos quais têm sido registrados avanços significativos nas últimas décadas. O entendimento da fisiopatologia da maioria dessas condições permitiu o estabelecimento de protocolos de manejo metabólico que minimizam ou mesmo

Abstract

Objective: To describe the current state of treatment for disorders of intermediate metabolism (primarily of amino acids, urea cycle and organic acids) and for diseases related to two subcellular organelles (lysosomes and peroxisomes).

Sources: In covering the treatment of disorders of intermediate metabolism, priority was given to the most important methods for managing intoxication, in view of the importance for pediatricians to treat acute and life-threatening cases. The article also provides a general overview of the treatment for lysosomal and peroxisomal diseases, with emphasis on enzyme replacement therapy, which is a treatment modality that is growing in use and with which pediatricians should make themselves familiar.

Summary of the findings: The most important measures used to manage the intoxication present in many inborn errors of intermediate metabolism were presented (restriction of substrate build-up by means of diet or enzymatic inhibition, removal of toxic products, stimulation of residual enzyme activity, replacement of the deficient product). The section on treatment for lysosomal and peroxisomal diseases includes tables providing information on the treatments available.

Conclusions: Treating inborn errors of metabolism is a complex task that should be performed by a multidisciplinary team of which the pediatrician is the key member. This article provides practical information relating to the management of some inborn errors of metabolism and provides pediatricians with a general overview of recent developments in this area of medicine.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S8-19: Treatment, genetic diseases, inborn errors of metabolism, dietary management, enzyme replacement therapy.

evitam as manifestações clínicas de muitos erros inatos de metabolismo (EIM), inicialmente aplicados aos distúrbios do metabolismo intermediário.

Nos últimos anos, progressos espetaculares têm se registrado também nos EIM que envolvem moléculas maiores e organelas subcelulares, como é o caso das doenças lisossômicas. Nessas situações, os avanços da biotecnologia têm

1. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

2. Doutora. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

3. Doutor. Professor titular, Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Schwartz IV, de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Supl):S8-19.

doi:10.2223/JPED.1801

permitido não só interferir na síntese dessas moléculas como produzir em laboratório as próprias enzimas deficientes, que são administradas ao paciente. E continuam em desenvolvimento permanente novas estratégias que envolvem, por exemplo, o resgate da atividade enzimática residual com chaperonas, a terapia celular e a terapia gênica, assim como terapias combinadas.

Este artigo focaliza temas que nos parecem ser do maior interesse para o pediatra: o manejo dos EIM intermediário que causam "intoxicação aguda", nas quais o tratamento apropriado e a tempo muitas vezes pode salvar a vida e até evitar seqüelas; e o estado da arte relativo aos mais novos tratamentos para as doenças de depósito, envolvendo terapias inovadoras e, em sua maioria, já disponíveis, mas até agora com acesso limitado em função do seu alto custo, o que tem sido motivo de intensa discussão.

Tratamento dos EIM intermediário

Os importantes progressos no entendimento das bases bioquímicas e moleculares dos EIM intermediário têm proporcionado um arsenal terapêutico cada vez maior para o manejo de muitas dessas condições. Embora para algumas doenças as possibilidades de tratamento sejam ainda restritas, por desconhecimento do defeito básico ou por impossibilidade de intervir no seu curso, esta tem sido a área da genética que mais tem se beneficiado das novas ferramentas biotecnológicas que, ao lado das antigas, mas eficazes dietas especiais e suplementações de co-fatores, permite que muitos EIM sejam hoje condições tratáveis.

Paralelamente, o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sofisticados e sensíveis, muitas vezes incorporados a programas de triagem neonatal, tem permitido diagnósticos mais precoces e mais precisos, muitas vezes antes da manifestação dos sintomas da doença. Isso é particularmente importante lembrar, pois muitas vezes a ocorrência de dano neurológico está relacionada ao tempo e ao período de exposição ao metabólito tóxico. Portanto, a intervenção adequada e imediatamente após o diagnóstico é, em muitos casos, determinante fundamental para definir o prognóstico dessas situações.

Neste artigo, faremos uma revisão da situação atual do tratamento dos EIM, com a idéia de proporcionar ao pediatra uma visão prática e atual sobre a conduta terapêutica nessas situações.

Princípios gerais do tratamento dos EIM que se apresentam com manifestações decorrentes de "intoxicação"

Este grupo inclui os EIM intermediário provocados por uma intoxicação aguda e/ou progressiva decorrente do acúmulo de um substrato tóxico resultante do bloqueio de rotas do metabolismo intermediário. Os principais distúrbios caracterizados neste grupo são as aminoacidopatias (fenilcetonúria, doença da urina do xarope de bordo - MSUD, homocistinúria,

tirosinemias, entre outras), as acidemias orgânicas (acidemias metilmalônica, propiônica, isovalérica, entre outras), os defeitos do ciclo da uréia (deficiência de ornitina-transcarbamilase, por exemplo), a intolerância aos açúcares (galactosemia, intolerância hereditária à frutose), as intoxicações por metais (doença de Wilson, hemocromatose, etc.). Todas estas condições apresentam alguma semelhança em relação às manifestações clínicas: não prejudicam o desenvolvimento embriofetal, os pacientes apresentam um intervalo variável livre de sintomas desde o nascimento até que os sinais e sintomas de "intoxicação" se manifestem, quer de forma aguda (vômitos, coma, falência hepática, complicações tromboembólicas) ou crônica (déficit de crescimento e desenvolvimento, alterações visuais, cardiomiopatia, sintomas psiquiátricos). Os sintomas podem ser desencadeados por alterações do estado catabólico (febre, infecções virais ou ingesta alimentar reduzida). É de fundamental importância o reconhecimento precoce deste grupo de patologias, pois, para a maioria delas, há uma possibilidade de tratamento, seja pela suplementação de determinadas vitaminas ou por alterações da dieta alimentar. Na maioria desses casos, o tratamento, se instituído precocemente, pode reverter o quadro clínico e promover um desenvolvimento adequado com seqüelas mínimas ou mesmo ausentes¹.

O principal objetivo terapêutico dessas condições é restabelecer o equilíbrio metabólico e, para isso, podem ser utilizadas diversas estratégias, isoladas ou em combinação. Descrevemos, a seguir, alguns princípios gerais empregados no tratamento deste grupo de EIM e o manejo específico para algumas doenças metabólicas.

Restrição do acúmulo do substrato através da dieta

Desde a descoberta do tratamento com dieta restrita em fenilalanina para fenilcetonúria na década de 1950, houve um grande avanço em relação ao tratamento de outras doenças do metabolismo dos aminoácidos e ácidos orgânicos. A MSUD, na qual há aumento nos níveis circulantes de leucina, isoleucina e valina, e a homocistinúria, na qual o aumento é de homocisteína e metionina, são exemplos de aminoacidopatias nas quais os níveis dos produtos tóxicos podem ser restritos e controlados com uma dieta específica. Contudo, para outras patologias, como as acidemias orgânicas e alguns defeitos do ciclo da uréia, apesar da restrição de proteínas promoverem uma diminuição do acúmulo de metabólitos tóxicos, os resultados tanto no quadro bioquímico quanto no clínico nem sempre são favoráveis, pois há acúmulo de substratos intermediários que continuam sendo formados, mesmo após a introdução da dieta². Além disso, deve-se ter em conta que o tratamento deve ser continuado por toda a vida, mesmo após estabilização do quadro. Isso tem promovido o desenvolvimento de novos alimentos destinados para o tratamento prolongado de paciente com doenças metabólicas, cujos custos são elevados e com sabor, apesar dos contínuos aperfeiçoamentos, ainda diferentes dos da dieta usual³.

Tabela 1 - Erros inatos do metabolismo responsivos à terapia dietética

Doença	Defeito	Tratamento	Eficácia*
Aminoacidopatias			
Fenilcetonúria	Fenilalanina hidroxilase	Restrição de fenilalanina	+++++
Doença da urina do xarope de bordo	Decarboxilase 2- cetoácido de cadeia ramificada	Restrição de leucina, isoleucina, valina	++++
Homocistinúria	Cistationina-β-sintase	Restrição de metionina, suplementação com vitamina B6 e betaína	++++
Tirosinemia	Fumarilacetoacetase	Restrição de fenilalanina e tirosina, uso complementar do NTBC	++
Acidemias orgânicas			
Acidúria glutárica tipo 1	Glutaril CoA desidrogenase	Restrição de lisina e triptofano, suplementação de L- carnitina	+++
Acidúria propiônica e metilmalônica	Propionil CoA carboxilase e Metilmalonil CoA carboxilase	Restrição de isoleucina, valina, metionina, treonina, suplementação de L-carnitina	++
Doenças do ciclo da uréia			
Deficiência de OTC	Ornitina-transcarbamilase	Restrição de arginina	+++
Outras	Várias enzimas	Restrição de proteína	+
Doenças do metabolismo dos carboidratos			
Galactosemia	GALT	Restrição de lactose e galactose	++++ (fígado, rins e olhos) + (cérebro e função ovariana)
Intolerância hereditária à frutose	Frutose-1-fosfato aldolase	Restrição de frutose	+++++

GALT = galactose-1-fosfato uridiltransferase; NTBC = 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona; OTC = ornitina-transcarbamilase.
* + = eficácia mínima até +++++ = eficácia máxima.
Modificado de Walter & Wraith⁶.

A galactosemia clássica causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) manifesta-se logo no período neonatal, desencadeada pela ingesta de galactose, geralmente do leite materno, levando à icterícia colestática, insuficiência hepática, intolerância alimentar, disfunção tubular renal, sepse e catarata. Os quadros agudo e hepático são rapidamente revertidos com a introdução da dieta isenta em lactose e galactose. Porém, estudos demonstram que as complicações em longo prazo, como o atraso no desenvolvimento psicomotor, dispraxia verbal, anormalidades motoras e hipogonadismo hipogonadotrófico não são evitadas com a restrição dietética, possivelmente em função da produção endógena de galactose, independente da ingesta alimentar restrita⁴.

Outro exemplo da aplicação da estratégia dietética é o da suplementação de zinco na doença de Wilson, já que este metal permite reduzir a absorção de cobre pelo intestino, competindo pela mesma proteína transportadora⁵.

A Tabela 1 relaciona alguns EIM que podem se beneficiar da terapia dietética e fornece um indicativo da sua eficácia.

Remoção do acúmulo do substrato por inibição enzimática

Na tirosinemia hereditária ou tipo 1, além do tratamento dietético com restrição de tirosina e fenilalanina, a introdução do 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC) representou um avanço concreto no

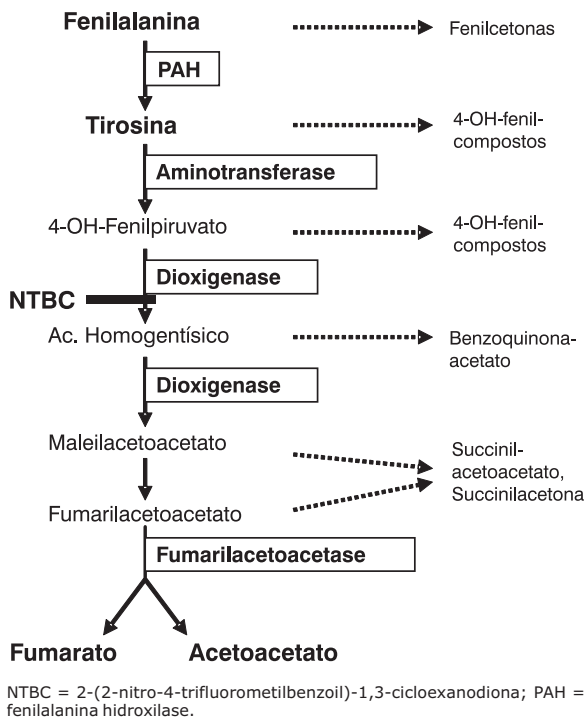


Figura 1 - Metabolismo da fenilalanina e da tirosina. A deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase ou do cofator tetraidrobiopterina (BH4) causa o acúmulo de fenilalanina. A deficiência da enzima fumarilacetoacetase causa acúmulo de fumarilacetoacetato e succinilacetoacetato e acetona. O NTBC inibe a hidroxifenilpiruvato dioxigenase

tratamento dessa condição. Esta droga reduz a produção de fumarilacetoacetato, maleilacetoacetato e succinilacetona através da inibição da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase. A diminuição dos níveis desses compostos tóxicos, acumulados em função da deficiência de fumarilacetoacetase (Figura 1), defeito básico nesse doença, evita as complicações hepáticas, como cirrose e hepatocarcinoma⁷.

Rápida remoção do substrato tóxico

Nos distúrbios do ciclo da uréia e nas acidemias orgânicas e/ou aminoacidopatias nas quais ocorre o acúmulo de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), por exemplo, muitas vezes não é possível esperar pela redução dos níveis desses compostos tóxicos a partir da dieta, por isso é necessária a sua remoção forçada para evitar/minimizar os danos neurológicos relacionados. Para promover este efeito, dependendo da gravidade do quadro, utiliza-se a remoção da toxina (diálise, por exemplo) ou medicações que induzem um desvio da rota metabólica ou provocam a sua rápida excreção urinária.

Apesar de a hemodiálise ou hemofiltração contínua serem os métodos mais rápidos e eficazes na remoção de metabólitos tóxicos, principalmente a amônia, esses procedimentos são tecnicamente difíceis em neonatos. Nestes casos, a diálise peritoneal passa ser o método de escolha devido à facilidade em ser realizada em uma unidade de terapia intensiva

neonatal, mas sempre se deve levar em consideração o risco de sepse em função do procedimento⁸.

O uso do benzoato de sódio, fenilacetato ou fenilbutirato de sódio, utilizados nos defeitos do ciclo da uréia, promove aumento da excreção dos compostos nitrogenados, reduzindo, desta forma, o acúmulo da amônia.

Apesar de não haver ensaios clínicos rigorosos demonstrando a eficácia da L-carnitina, esta tem demonstrado sua eficácia no tratamento de algumas acidemias orgânicas e nas doenças que afetam o metabolismo mitocondrial. O uso da L-carnitina tem duas funções principais: a de promover a formação de acilcarnitinas orgânicas que irão restabelecer os níveis de coenzima A, importante para o metabolismo mitocondrial e muito consumida em função do acúmulo de ácidos orgânicos circulantes; e ligar-se aos ácidos orgânicos livres para que possam ser filtrados e excretados de forma eficaz pelo rim⁹. Nas doenças que afetam o transporte de carnitina, o efeito da sua suplementação é dramático, com a resolução da cardiomiopatia e a prevenção de novos episódios de hipoglicemia hipocetótica⁶.

Especificamente no tratamento da acidúria isovalérica, o uso de altas doses de glicina conduz à formação de isovalerilglicina, a qual é rapidamente excretada pelo rim, diminuindo, desta forma, os altos níveis de produto tóxico.

Estímulo da atividade enzimática residual

As propriedades catalíticas de algumas enzimas dependem da participação de compostos não protéicos, como vitaminas ou minerais, que agem como co-fatores em muitas rotas metabólicas. Nos pacientes com deficiência de biotinidase, o tratamento com biotina, co-fator fundamental na atividade de quatro carboxilases (acetil-CoA carboxilase, propionil-CoA carboxilase, piruvato carboxilase e 3-metilcrotonil-CoA carboxilase) leva a uma resposta clínica dramática, revertendo o quadro de convulsões, acidose metabólica e manifestações cutâneas. Outro exemplo é o uso da vitamina B12 nos pacientes com acidemia metilmalônica por deficiência da enzima mitocondrial dependente de cobalamina (metilmalonil-CoA mutase), que resulta em uma importante resposta terapêutica com reversão das manifestações clínicas da acidemia orgânica¹⁰. Sabe-se, também, que aproximadamente 50% dos casos de homocistinúria por deficiência da cistationina β-sintase respondem ao uso de grandes quantidades de piridoxina (vitamina B6), que proporciona aumento da atividade enzimática e diminuição da homocisteína sérica, conseqüentemente reduzindo eventos isquêmicos e danos oftalmológicos relacionados a essa condição¹¹ (Tabela 2). O uso a longo prazo das vitaminas (coenzimas) deve ser restrito a pacientes com erros metabólicos sabidamente responsivos a tal tratamento. É importante comentar sobre o uso de um coquetel vitamínico para pacientes agudamente enfermos, geralmente neonatos, com suspeita clínica de um EIM, mas ainda sem o diagnóstico estabelecido (Tabela 3). Esta

Tabela 2 - Exemplos de erros inatos do metabolismo responsivos ao uso de co-fatores

Doença	Co-fator	Dose	Variantes com resposta terapêutica
Acidúria glutárica tipo I	Riboflavina	20-40 mg/dia	Raras
Acidúria metilmalônica (CbIA e CbIB)	Hidroxibalaminina (B12)	1 mg intramuscular/semana	Algumas
Acidúria propiônica	Biotina	5-10 mg/dia	Raras
Convulsões dependentes de B6	Piridoxina (B6)	5-10 mg/kg/dia	Todas
Holocarboxilase sintetase	Biotina	5-10 mg/kg/dia	Maioria
Deficiência de biotinidase	Biotina	5-10 mg/dia	Todas
Doença da urina do xarope de bordo	Tiamina	10-50 mg/dia	Rara
Distúrbios do ciclo da uréia	Piridoxina	300-600 mg/dia	Rara
Homocistinúria clássica	Piridoxina (B6)	50-500 mg/dia	Em 50%

medida está indicada para os casos em que o tempo de investigação diagnóstica será demorado, podendo levar a uma piora do paciente⁶.

Reposição do produto deficiente

Em alguns EIM, a manifestação clínica não está relacionada ao acúmulo do substrato e sim à falta do produto. A reposição deste é exemplificada por alguns defeitos do ciclo da uréia, nos quais a reposição de arginina ou citrulina pode reverter o quadro de intoxicação por amônia¹²; nas glicogenoses, em que o uso do carboidrato reverte a hipoglicemia, e na deficiência de tetrahidrobiopterina (BH4), em que o uso dos neurotransmissores L-dopa e 5-OH-triptofano melhora o desenvolvimento neuropsicomotor e reduz consideravelmente as crises convulsivas e conseqüente deterioração neurológica. Recentemente, a creatina passou a ser usada na

deficiência da enzima guanidina acetoacetato metiltransferase (GAMT), revertendo o quadro de convulsões de difícil controle, distonias, regressão neurológica e atraso no desenvolvimento psicomotor. Nesta patologia, as crises convulsivas são causadas pela diminuição da relação creatina/ fosfocreatina no cérebro¹³.

Guia prático para o manejo de algumas situações específicas

Frente à suspeita clínica de uma criança agudamente enferma com doença metabólica, e na presença dificuldades alimentares, letargia, vômitos, alterações no tônus, cianose, convulsões, irritabilidade, acidose metabólica, hipoglicemia, alcalose respiratória e coma, devemos adotar as seguintes condutas: suporte intensivo, coleta de exames, restrição nutricional, remoção de toxinas, monitoramento bioquímico

Tabela 3 - "Coquetel" vitamínico recomendado

Vitamina	Dose	Via
Biotina	10 mg/dia	Oral
Tiamina	200 mg/dia	Oral
Ácido lipóico	100 mg/dia	Oral
L-carnitina	25 mg/kg a cada 6 h	Oral ou intravenosa
Coenzima Q10	5 mg/kg/dia	Oral
Vitamina C	100 mg/kg/dia	Oral
Riboflavina	100-300 mg/dia	Oral
Piridoxina	50-500 mg/dia	Oral
Piridoxal fosfato	20 mg/kg/dia	Oral
Ácido fólico	20 mg/dia	Oral

Modificado de Walter & Wraith⁶.

e instituir terapias adicionais de acordo com o diagnóstico bioquímico estabelecido.

Acidemias orgânicas

O termo acidemias ou acidúrias orgânicas se aplica a um grupo de distúrbios caracterizados pela excreção de ácidos orgânicos na urina e causados por deficiência enzimática. Varias acidemias orgânicas resultam de uma desordem no catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Elas englobam MSUD, acidemia propiônica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalônica, glutárica, deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase não-responsiva à biotina, deficiência da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liase, entre outras.

Os sintomas clínicos são, na maioria das vezes, inespecíficos e levam a um quadro de encefalopatia.

A primeira linha no diagnóstico nas acidemias orgânicas consiste fundamentalmente na análise de ácidos orgânicos na urina através da cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa (GC/MS). Dependendo do distúrbio específico, a medida da concentração de aminoácidos no plasma e o perfil de acilcarnitinas no sangue total podem auxiliar no diagnóstico.

A conduta inicial em um paciente com suspeita de acidemia orgânica consiste em¹⁴:

Frente à crise de descompensação em um paciente sem diagnóstico:

- 1) Ventilação assistida;
- 2) Correção do distúrbio hidroeletrólítico;
- 3) Retirada da proteína da dieta;
- 4) Coleta de amostras;
 - 4.1) Plasma: 1-2 mL após centrifugação imediata do sangue colhido com heparina. Congelar à -20 °C;
 - 4.2) Sangue: 4-6 gotas em papel filtro (Guthrie, Whatmenn 3 MM ou similar);
 - 4.3) Urina: 10-20 mL, congelar imediatamente à -20 °C;
 - 4.4) DNA: 3-10 mL de sangue total em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA);
 - 4.5) Liquor: 1 mL e congelar imediatamente à -70 °C;
- 5) Administração parenteral de soro fisiológico com glicose;
- 6) Administração oral ou parenteral de alta taxa calórica (glicose 30g/kg/dia, insulina 0,05-0,2 U/kg/h, lipídios 2-4 g/kg/dia, se defeito de oxidação por ácidos graxos afastado)
- 7) Uso do coquetel vitamínico (já mencionado no texto);
- 8) Lenta reintrodução do aporte protéico nos casos em que o diagnóstico pode levar muito tempo. Manter de 0,5-1,0 g/prot/kg/dia.

Frente à crise de descompensação com diagnóstico definido:

- 1) Manutenção das medidas de suporte;
- 2) Administração parenteral de grande quantidade de calorias na forma de carboidratos e lipídeos;

- 3) Reintrodução parenteral ou por sonda nasogástrica de proteínas (0,5-0,7 g/kg/dia);
- 4) Manter a L-carnitina 100 mg/kg/dia em 4 vezes);
- 5) Uso de vitaminas específicas conforme a patologia apresentada.

Tratamento em longo prazo:

- 1) Restrição protéica com ou sem o uso de fórmulas especiais;
- 2) Suplementação de aminoácidos não pertencentes à rota metabólica, vitaminas, sais minerais e carnitina;
- 3) Acompanhamento clínico regular do paciente com equipe metabólica especializada e multidisciplinar.

Distúrbios do ciclo da uréia

O ciclo da uréia é um conjunto de seis reações metabólicas que tem por objetivo eliminar o excesso de amônia que se forma da degradação dos aminoácidos e outros compostos nitrogenados (Figura 2). Consideramos hiperamonemia o valor de amônia plasmática maior que 150 mmol/L durante o período neonatal e maior que 80 mmol/L, posteriormente.

A hiperamonemia representa uma urgência metabólica, sendo que o diagnóstico da patologia em questão deve ser realizado o mais precocemente possível. Os pacientes com distúrbios do ciclo da uréia apresentam dificuldades alimentares, vômitos, letargia, irritabilidade, taquipnéia, crises convulsivas, alterações no comportamento, podendo evoluir para encefalopatia aguda com coma. O coma hiperamonêmico ocorre quando a dosagem sérica de amônia é maior que 300 umol/L, sendo uma emergência médica, devendo-se instaurar um tratamento imediato com a finalidade de prevenir o dano cerebral irreversível.

Tratamento das manifestações agudas das doenças do ciclo da uréia:

- 1) Estabelecer uma via aérea para ventilação mecânica. A hiperamonemia geralmente está associada à alcalose respiratória;
- 2) Acesso venoso: administrar líquidos suficientes para manter o equilíbrio hemodinâmico adequado, monitorizando a possibilidade de edema cerebral. O aporte calórico necessário deve ser em forma de solução glicosada (10-15%) para limitar o catabolismo endógeno;
- 3) Diminuir a absorção intestinal de amônia: a utilização de lactulose por via oral ou na forma de enema, junto com antibióticos (neomicina), reduz a absorção de amônia na luz intestinal;
- 4) Administração de L-arginina e L-carnitina: se possível, por via intravenosa e na dose de 250-500 e 100 mg/kg/dia, respectivamente, mesmo sem o conhecimento do defeito enzimático;
- 5) Administração de benzoato sódico ou fenilbutirato sódico: podem ser administrados na dose de 250-500 e 250/mg/kg/dia, respectivamente;
- 6) Utilização de métodos de diálise: quando as medidas anteriores não forem satisfatórias, utilizam-se os métodos de

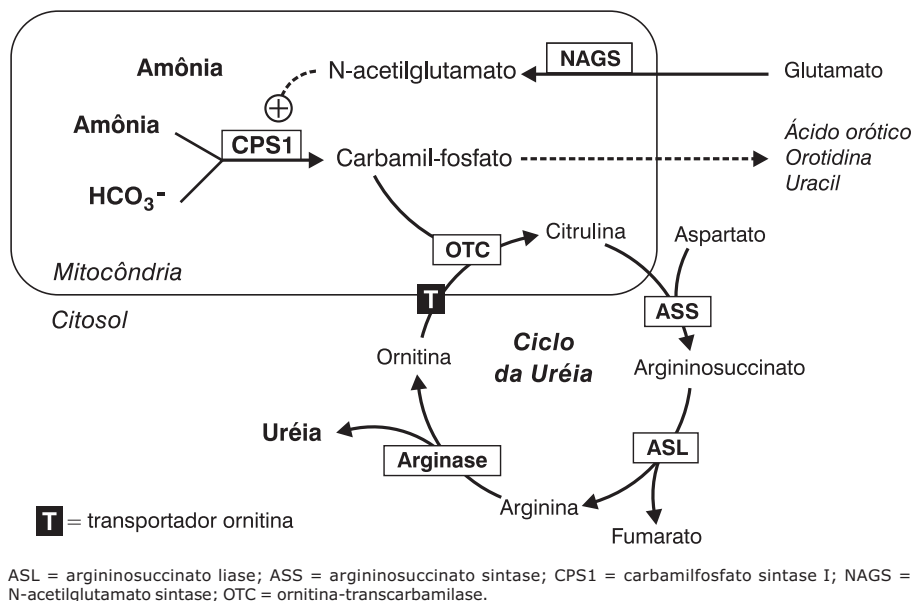


Figura 2 - A amônia (NH_3) advinda do metabolismo dos aminoácidos é detoxificada, principalmente através da sua conversão em uréia, no fígado. A enzima que catalisa a condensação inicial de amônia com bicarbonato, a carbamilfosfato sintase I, requer ativação pelo N-acetilglutamato, que é formado pela ação da N-acetilglutamato sintase. O carbamilfosfato é subsequenteamente ligado à ornitina pela ornitina transcarbamilase como molécula carreadora. A citrulina é formada, transportada para fora da mitocôndria e ligada ao aspartato pela argininosuccinato sintase. O argininosuccinato resultante é clivado pela argininosuccinato liase em fumarato e arginina, que, por sua vez, é hidrolisada pela arginase em ornitina e uréia

diálise (hemofiltração, hemodiálise, diálise peritoneal);

- 7) Reintrodução das proteínas: após a redução das concentrações da amônia plasmática (inferior a $100\mu\text{mol/L}$), podemos reintroduzir as proteínas ($0,5\text{ g/Kg/dia}$) e avaliar sua aceitação, monitorizando os níveis plasmáticos de amônia.

Tratamento a longo prazo:

- 1) O aporte protéico tolerado varia para cada paciente. Devem-se evitar elevações da amônia plasmática acima de $50\mu\text{mol/L}$. Em resumo, deve-se prevenir o catabolismo protéico excessivo e introduzir um aporte calórico adequado. No entanto, deve-se administrar quantidade suficiente de proteína para permitir o crescimento adequado;
- 2) Todos os pacientes com déficit enzimático do ciclo da uréia, exceto aqueles que têm déficit de arginase, necessitam de um suplemento de arginina para manter os níveis plasmáticos desse aminoácido essencial entre 50 e $150\mu\text{mol/L}$;
- 3) Manter o uso do benzoato de sódio ou do fenilbutirato de sódio. O benzoato de sódio conjuga-se com a glicina, formando hipurato e excretando 1 mol de nitrogênio para cada mol de benzoato administrado. A dose usual é de $200-300\text{ mg/kg/dia}$, podendo se administrar, em situações agudas, até $500-700\text{ mg/kg/dia}$. Os principais efeitos secundários são náuseas, vômitos e irritabilidade. O fenilbutirato combina-se com a glutamina, formando fenilacetilglutamina, eliminando 2 mol de nitrogênio para cada

mol de fenilbutirato. A dose usual é de $200-600\text{ mg/kg/dia}$. Os principais efeitos secundários são hipopotassemia e alcalose metabólica.

O prognóstico irá depender da idade do paciente no início do tratamento e da resposta terapêutica.

Aminoacidopatias

As deficiências de enzimas envolvidas no metabolismo dos aminoácidos freqüentemente resultam no acúmulo de substâncias tóxicas, com subsequente dano ao órgão. O cérebro, o fígado e os rins são os órgãos mais freqüentemente afetados. Sintomas agudos são freqüentemente associados com estados catabólicos que levam à quebra de proteínas endógenas e à liberação de grandes quantidades de aminoácidos; e as características clínicas resultam da toxicidade dos metabólitos acumulados, da concomitante deficiência do produto, da importância da enzima deficiente e da extensão do aporte de proteína ou da liberação de aminoácidos do catabolismo protéico. Algumas doenças, como fenilcetonúria e homocistinúria, causam danos neurológicos crônicos sem descompensação aguda. Contudo, MSUD, tirosinemia e hiperglicinemia não cetótica manifestam sintomas agudos muito semelhantes às acidemias orgânicas. A triagem neonatal, dependendo da metodologia utilizada, pode diagnosticar precocemente este grupo de doenças. As principais características são: coma agudo/ataxia/encefalopatia sem evidência de encefalite,

deterioração aguda, prolongada e sem causa ou doença infecciosa não específica com curso prolongado; sintomas neurológicos progressivos sem diagnóstico; doença multissistêmica sem diagnóstico; acidose, cetonúria no neonato, hipoglicemia, pode ou não evoluir órgãos como o fígado e rins. As doenças do metabolismo dos aminoácidos podem se apresentar em qualquer idade, mas geralmente não são sintomáticas ao nascimento ou nos primeiros dias de vida. Doenças com apresentação aguda geralmente se expressam em momentos de catabolismo protéico, por exemplo, no período neonatal (transição metabólica, atraso do aporte de alimento), infância tardia (mudança para refeições ricas em proteína com intervalos maiores; infecções comuns com febre, vômito e diminuição do aporte de alimento) ou puberdade (mudanças na taxa de crescimento, fatores psicológicos)¹⁴.

O princípio do tratamento é variável conforme a patologia apresentada e o seu período de manifestação (aguda ou crônica). Nas doenças com apresentação aguda, o aumento da quebra de proteínas durante um estado catabólico (jejum, infecção, vacinação, cirurgia) pode causar acúmulo de grandes quantidades de metabólitos tóxicos em pequeno espaço de tempo, levando a grave dano ao sistema nervoso cerebral ou morte. Em tais doenças, é imperativo interromper o estado catabólico no estágio inicial da descompensação aguda. O manejo nesta fase é semelhante ao das acidemias orgânicas.

Tratamento a longo prazo:

- 1) Dieta: restrição protéica mais um suplemento de aminoácido semi-sintético que não contenha aminoácidos cuja quebra esteja bloqueada; suplementação com minerais e microelementos. Cuidado com a deficiência protéica devido ao "excesso de tratamento" – pode causar catabolismo protéico, que pode ser monitorado através da análise quantitativa de aminoácidos plasmáticos;
- 2) Uso de vitaminas ou co-fatores específicos (se indicado);
- 3) Monitorar regularmente o crescimento: peso, altura, perímetro cefálico, desenvolvimento psicomotor;
- 4) Manter o controle laboratorial regular dos pacientes com dieta com restrição protéica (parâmetros metabólicos dependem da doença): hemograma, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, testes de função hepática e renal, fosfatase alcalina, proteína total, albumina, pré-albumina, colesterol, triglicerídeos, vitaminas, equilíbrio ácido-base, amônia, lactato e aminoácidos no plasma.

Tratamento das doenças lisossômicas e peroxissomais

Os lisossomos e os peroxissomos são organelas citoplasmáticas delimitadas por membranas próprias e que não contêm DNA ou ribossomos. Estão presentes em todas as células eucarióticas, sendo que os peroxissomos são especialmente abundantes no fígado^{15,16}. Possuem funções bastante distintas no metabolismo humano. Os lisossomos estão primariamente envolvidos na degradação de macromoléculas, como os glicosaminoglicanos e os esfingolipídios, ao passo que os peroxissomos estão primariamente envolvidos na formação

dos plasmalógenos (classe de fosfolipídios mais abundante da mielina) e em reações oxidativas associadas à degradação de ácidos graxos (B ou α -oxidação)^{15,16}. A oxidação de ácidos graxos que ocorre nos peroxissomos apresenta algumas diferenças em relação à oxidação destas substâncias na mitocôndria: uma das principais é a de que o sistema peroxissomal é mais ativo na oxidação dos ácidos graxos de cadeia muito longa (como o ácido hexacosanóico) e dos de cadeia ramificada (como o ácido fitânico e o pristânico), os quais são derivados da gordura de animais ruminantes, carne e peixes^{15,16}.

A maioria das doenças lisossômicas é causada pela presença de mutações patogênicas em genes que codificam enzimas que agem no interior dos lisossomos (hidrolases ácidas), ao passo que a maioria das doenças peroxissomais é causada por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas no transporte das substâncias-alvo (substratos das enzimas peroxissomais) até o interior dos peroxissomos, ou que codificam proteínas envolvidas no direcionamento das proteínas peroxissomais até o peroxissomo (as chamadas "peroxinas") (Tabela 4). Tanto as proteínas peroxissomais quanto as enzimas lisossômicas são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso e possuem marcadores (seqüências sinal) que permitem o direcionamento das mesmas até o peroxissomo (em processo dependente das "peroxinas") ou o lisossomo (a seqüência sinal, neste caso, são resíduos de manose 6-fosfato adquiridos pós-traducionalmente), respectivamente. Algumas enzimas lisossômicas podem ser secretadas e endocitadas por outras células, fenômeno que é a base para uma das estratégias de tratamento deste grupo de doenças: a terapia de reposição enzimática (TRE).

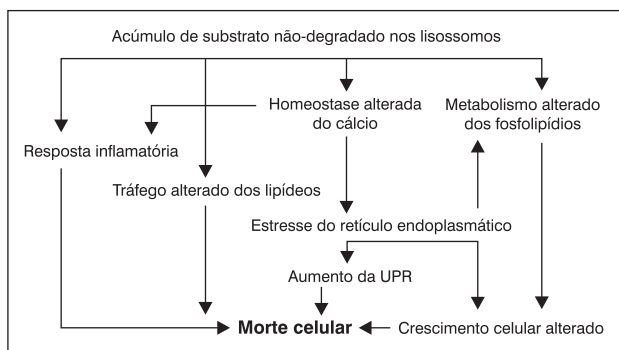
As manifestações clínicas das doenças lisossômicas e das doenças peroxissomais são, portanto, bastante diversas, embora geralmente de caráter crônico e progressivo. Pode ser dito que, no caso das doenças lisossômicas, elas existam em decorrência do substrato que está em quantidade superior ao que é esperado (ou seja, "acumulado" no interior dos lisossomos) (Figura 3); no caso das doenças peroxissomais, as manifestações clínicas parecem decorrer tanto do excesso do substrato não-degradado (vide adrenoleucodistrofia ligada ao X, Tabela 4) quanto da falta do produto (vide os defeitos de biogênese dos peroxissomos, Tabela 4). As doenças lisossômicas, portanto, associam-se geralmente ao fenótipo morfológico classicamente chamado de "depósito" ou de "acúmulo", produzindo organomegalias e face infiltrada, e ao fenótipo neurológico caracterizado pela presença ou ausência de regressão, ao passo que as doenças peroxissomais podem se associar a dismorfias e malformações (o fenótipo facial da síndrome de Zellweger, por exemplo, é dito como sendo similar ao da síndrome de Down) e costumam provocar regressão neurológica (Tabela 4).

Estratégias de tratamento

Não é objetivo deste artigo discutir cada uma das evidências que embasam a utilização de terapêuticas específicas

Tabela 4 - Doenças peroxissomais e tratamentos disponíveis^{17,18}

Doença	Defeito bioquímico	Aspectos clínicos	Tratamento
Espectro da síndrome de Zellweger (síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, doença de Refsum infantil)	Defeitos da biogênese dos peroxissomos (68% dos pacientes com síndrome de Zellweger possuem mutações no gene <i>PEX1</i> , que codifica a peroxina 1)	Hipotonia central, convulsões, fontanela alta, calcificações punctatas em epífises, cistos hepáticos, insuficiência adrenal	- Basicamente sintomático - Redução da ingesta de ácido fitânico - Suplementação de plasmalógenos
Espectro da condrodisplasia punctata rizomélica (tipo I ou clássica, II e III)	Defeitos da biogênese dos peroxissomos (todos os pacientes com a forma clássica possuem mutações no gene <i>PEX7</i> , que codifica a peroxina 7)	Encurtamento proximal do úmero e do fêmur, calcificações punctatas nas cartilagens, catarata, fenda coronal nas vértebras, contraturas articulares, retardo mental, convulsões	- Basicamente sintomático - Redução da ingesta de ácido fitânico - Suplementação de plasmalógenos - Extração da catarata - Fisioterapia
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	Transporte deficiente dos ácidos graxos de cadeia muito longa para o interior dos peroxissomos, com conseqüente aumento da sua concentração no plasma e no interior das células	Seis fenótipos clínicos estão classicamente descritos: 1) cerebral infantil (forma mais comum); 2) cerebral adolescente; 3) adrenomiélineuropatia; 4) insuficiência adrenocortical isolada; 5) cerebral adulta; 6) pré-sintomático/ assintomático	- Reposição de corticóides quando houver insuficiência adrenal - Transplante de células-tronco hematopoiéticas em casos selecionados (pacientes nas fases iniciais do envolvimento neurológico) - Óleo de Lorenzo e estatinas, como a lovastatina, normalizam os níveis de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma
Doença de Refsum	Atividade deficiente da fitanoil-Coa hidroxilase em 90% dos pacientes; o restante dos pacientes tem mutação em <i>PEX7</i>	Anosmia, retinose pigmentar, neuropatia, hipoacusia, ataxia, ictiose, arritmia cardíaca, cardiomiopatia	- Dietético: dieta hipercalórica com restrição da ingesta de ácido fitânico - Sintomático: hidratantes para ictiose, medicamentos para problemas cardíacos



UPR = *unfolded protein response*.

Figura 3 - Fisiopatologia das doenças lisossômicas (adaptado de Kacher & Futerman¹⁹)

para o tratamento das doenças lisossômicas e das doenças peroxissomais. O que deve ficar claro é que ambos os grupos

englobam doenças raras, não existindo, algumas vezes, ensaios clínicos randomizados comparando placebo com o medicamento em questão. Por outro lado, quando existem ensaios clínicos, o tamanho amostral costuma ser pequeno, em função da própria raridade individual das condições. Outro ponto a ser salientado é que muitos dos medicamentos utilizados para o tratamento destes grupos de doenças são, em geral, de alto custo, ainda não incluídos nas listas de medicamentos especiais do Ministério da Saúde, e alguns ainda não têm registro no Brasil (o que não impede que venham sendo usados, já que muitas vezes são a única opção de tratamento disponível para a respectiva condição).

O nosso objetivo aqui é o de descrever, sucintamente, as principais estratégias de tratamento existentes, e lembrar que a utilização destes tratamentos inovadores estará, algumas vezes, associada a algum grau de incerteza em relação à sua eficácia e segurança. Não é raro haver uma eventual falta de concordância entre os especialistas, seja em relação à própria indicação ou, até mesmo, em relação à dose do medicamento a ser utilizada. Por isto, é preconizado que os indivíduos

Tabela 5 - Estratégias terapêuticas específicas disponíveis para as doenças lisossômicas

Estratégia	Observações
Transplante de células hematopoiéticas	- Considerar em todos os pacientes com diagnóstico precoce, especialmente naqueles com idade inferior a 12 meses, pois parece ser a única terapia disponível que apresenta potencial de interferir na história natural da doença cerebral; - Literatura embasa a sua indicação em pacientes com MPS I -forma grave e idade inferior a 18-24 meses; lactentes com doença de Krabbe pré-sintomáticos; α -manosidase; portadores das formas mais tardias da doença de Krabbe ou da leucodistrofia metacromática ²¹⁻²³ .
TRE	- Disponível para MPS I, MPS II, MPS VI, doença de Gaucher, doença de Fabry e doença de Pompe. Não existe consenso, na literatura, sobre idade ideal para início da TRE, nem sobre a indicação de tratamento de todos os pacientes.
Transplante de órgãos	- Renal, para tratamento da insuficiência renal crônica (doença de Fabry, cistinose); - Córnea (MPS, cistinose).
Inibição da síntese de substrato	- Miglustate, indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Gaucher que apresentam contra-indicação ou não toleram a TRE com imiglucerase; - Patterson et al. ²⁴ demonstraram, em um ensaio clínico randomizado contra placebo que incluiu 29 pacientes com doença de Niemann-Pick C e idade superior a 12 anos, melhora de desfechos substitutos associada ao uso de miglustate.
Depleção do substrato acumulado	- Cisteamina, para tratamento da cistinose.

Cistinose = deficiência de cistinosina; doença de Fabry = deficiência de α -galactosidase A; doença de Gaucher = deficiência de β -galactosidase; doença de Krabbe (leucodistrofia de células globóides) = deficiência de galactosilceramidase; doença de Niemann-Pick C = acúmulo de colesterol não-esterificado nos lisossomos, secundário à presença de mutações em ambos alelos do gene NPC1 (mais comumente) ou do gene NPC2; doença de Pompe = deficiência de maltase ácida; leucodistrofia metacromática = deficiência de arilsulfatase A; MPS = mucopolissacaridoses; MPS I (forma grave ou síndrome de Hurler; forma intermediária ou síndrome de Hurler-Scheie; forma atenuada ou síndrome de Scheie) = deficiência de α -iduronidase; MPS II (síndrome de Hunter) = deficiência de iduronato sulfatase; MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) = deficiência de N-acetilgalactosamina-4-sulfatase; TRE = terapia de reposição enzimática.

com doenças lisossômicas e peroxissomais sejam acompanhados em centros de referência por profissionais especializados no seu manejo. Os interessados na obtenção de maiores detalhes sobre as terapêuticas específicas são convidados a fazer as suas próprias revisões de literatura (um *site* que apresenta informações atualizadas e de bom nível sobre tratamento de doenças genéticas é o GeneClinics¹⁸).

Lembramos, também, que existem várias pesquisas clínicas em andamento para doenças lisossômicas e peroxissomais (para consulta, sugerimos o *site* www.clinicaltrials.gov²⁰, do National Institutes of Health dos EUA).

Tratamento de doenças peroxissomais e lisossômicas

O tratamento da maioria das doenças peroxissomais é essencialmente paliativo, envolvendo, em alguns casos, manipulação da dieta (Tabela 4).

As estratégias utilizadas para o tratamento das doenças lisossomais incluem o transplante de células hematopoiéticas; a TRE; a reposição de órgãos danificados (especialmente o rim); o uso de inibidores da síntese de substrato; e a depleção de substrato acumulado (Tabela 5). As chaperonas (moléculas que restauram a conformação nativa das enzimas

mutantes, aumentando, desta forma, a sua atividade residual), a terapia celular e a terapia gênica permanecem experimentais até o momento.

A TRE consiste na aplicação intravenosa de forma recombinante da enzima que se encontra deficiente no paciente (Tabelas 5 e 6). Apresenta como maiores limitações o fato de não interferir, de maneira significativa, na evolução das doenças óssea e neurológica, uma vez que o cérebro e o osso se constituem em órgãos pouco acessíveis a moléculas "grandes", como as enzimas recombinantes. Estudos envolvendo diferentes formas de administração das enzimas, como a aplicação intratecal e a intra-articular, estão sendo realizados no intuito de superar este obstáculo^{25,26}.

Os inibidores da síntese de substrato são moléculas que inibem enzimas envolvidas na síntese dos substratos que se acumulam nas doenças lisossômicas, diminuindo, desta maneira, o seu acúmulo; somente o miglustate (inibidor da glucosilceramida sintase, enzima responsável pelo primeiro passo da síntese dos glicoesfingolipídios) encontra-se aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), agência americana de regulação de medicamentos, e pela European Medicines Agency (EMA), agência de regulação de medicamentos da Comunidade Européia, para uso em seres humanos (Tabela 5). Tanto os inibidores de síntese de substrato

Tabela 6 - Terapia de reposição para doenças lisossômicas: sumário dos medicamentos disponíveis

Produto	Doença	Local onde a enzima recombinante é produzida	Dose	Duração da infusão*	Necessidade de pré-medicação	Aprovação EMEA [†]	Aprovação FDA [†]	Registro ANVISA [†]
Imiglucerase	Gaucher	Células CHO	10-60 U/kg a cada 15 dias	2 horas	Não [‡]	Sim	Sim	Sim
Agalsidase alfa	Fabry	Fibroblastos humanos	0,2 mg/kg a cada 15 dias	40 minutos	Não [‡]	Sim	Não	Não
Agalsidase beta	Fabry	Células CHO	1 mg/kg a cada 15 dias	4-6 horas	Sim	Sim	Sim	Sim
Laronidase	MPS I	Células CHO	0,58 mg/kg uma vez por semana	4 horas	Sim	Sim	Sim	Sim
Idursulfase	MPS II	Fibroblastos humanos	0,5 mg/kg uma vez por semana	3 horas	Não [‡]	Sim	Sim	Sim
Galsulfase	MPS VI	Células CHO	1 mg/kg uma vez por semana	4 horas	Sim	Sim	Sim	Não
Alglucosidase alfa	Pompe	Células CHO	20 mg/kg a cada 15 dias	4 horas	Não [‡]	Sim	Sim	Não

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CHO = células de ovário de *hamster* chinês; doença de Fabry = deficiência de α -galactosidase A; doença de Gaucher = deficiência de β -galactosidase; doença de Pompe = deficiência de maltase ácida; EMEA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; MPS = mucopolissacaridose; MPS I (forma grave ou síndrome de Hurler; forma intermediária ou síndrome de Hurler-Scheie; forma atenuada ou síndrome de Scheie) = deficiência de α -iduronidase; MPS II (síndrome de Hunter) = deficiência de iduronato sulfatase; MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) = deficiência de N-acetilgalactosamina-4-sulfatase.

*O tempo apresentado corresponde a uma infusão padrão, podendo ser reajustado conforme caso específico.

[†] Dados atualizados em agosto de 2008.

[‡] A pré-medicação pode ser necessária se o paciente vier a apresentar alguma reação à infusão.

quanto as chaperonas (drogas promissoras, mas ainda em desenvolvimento para uso clínico) são moléculas menores que ultrapassam a barreira hematoencefálica e que, potencialmente, teriam efeito sobre o sistema nervoso central.

Conclusões

Poucas áreas avançaram tanto na medicina nos últimos anos quanto a do tratamento dos EIM. Embora para muitas condições as novas terapias ainda não representam a cura, certamente significam um passo importante para melhorar a qualidade de vida dos afetados e dar a muitos deles uma chance de sobrevivência enquanto novos tratamentos, mais eficazes e definitivos, estão sendo desenvolvidos.

O tratamento dos EIM é uma situação complexa e que deve ser abordada por uma equipe multidisciplinar, na qual o

pediatra é peça-chave, mas que pode se beneficiar da presença de geneticista, neuropediatra, intensivista, patologista clínico e outros profissionais, como nutricionista, enfermeiro e fisioterapeuta, para citar alguns exemplos.

O desenvolvimento de novas medidas de manejo torna mais importante o diagnóstico precoce, impulsionando a expansão de programas de triagem neonatal, o que, por sua vez, proporciona intervenções mais precoces e mais bem sucedidas. E evidencia também que estas doenças tidas como muito raras são, na verdade, pouco conhecidas e pouco diagnosticadas, fato que deve mudar na medida em que medidas de tratamento como as brevemente abordadas neste artigo se tornarem disponíveis.

Referências

1. Leonard JV, Morris AA. [Inborn errors of metabolism around time of birth](#). *Lancet*. 2000;356:583-7.
2. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvét P, Depondt E, et al. [Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture](#). *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:288-98.
3. Walter JH, MacDonald A. [The use of amino acid supplements in inherited metabolic disease](#). *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29:279-80.
4. Bosch A. [Classical galactosaemia revisited](#). *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:516-25.
5. Ferenci P. [Pathophysiology and clinical features of Wilson disease](#). *Metab Brain Dis*. 2004;19:229-39.
6. Walter JH, Wraith JE. Treatment: present status and new trends. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walters JH, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 83-96.
7. Souza CF, Brum J, Refosco L, Banin M, Kyosen S. *Tirosinemia*. In: Martins AM, Frangipani B, Micheletti C, Oliveira R. *Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo*. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p. 31-9.
8. Prietsch V, de Baulny HO, Saudubray JM. Emergency treatment. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walters JH, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 73-8.
9. Clarke JT. Treatment. In: Clarke JT, editor. *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 297-321.
10. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. [Methylmalonic and propionic acidurias: management and outcome](#). *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28:415-23.
11. Clayton PT. [B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency](#). *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:317-26.
12. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. [Urea cycle defects: management and outcome](#). *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:407-14.
13. Stockler S, Hanefeld F, Frahm J. [Creatine replacement therapy in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a novel inborn error of metabolism](#). *Lancet*. 1996;348:789-90.
14. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum*. Manual of metabolic paediatrics. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer; 2004.
15. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2005.
16. Nelson DL, Cox MM, editors. *Lehninger principles of biochemistry*. 4th ed. New York: WH Freeman; 2005.
17. Jones KL, editor. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
18. National Institutes of Health. *Gene Clinics*. <http://www.geneclinics.org>. Acesso: 31/01/08.
19. Kacher Y, Futerman AH. [Genetic diseases of sphingolipid metabolism: pathological mechanisms and therapeutic options](#). *FEBS Lett*. 2006;580:5510-7.
20. U.S. National Institutes of Health. *Clinical Trials*. <http://www.clinicaltrials.gov>.
21. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, Wagner JE, Cornu G, Kurtzberg J, et al. [Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy](#). *N Engl J Med*. 1998;338:1119-26.
22. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, et al. [Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease](#). *N Engl J Med*. 2005;352:2069-81.
23. Beck M. [New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy](#). *Hum Genet*. 2007;121:1-22.
24. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. [Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study](#). *Lancet Neurol*. 2007;6:765-72.
25. Auclair D, Hein LK, Hopwood JJ, Byers S. [Intra-articular enzyme administration for joint disease in feline mucopolysaccharidosis VI: enzyme dose and interval](#). *Pediatr Res*. 2006;59:538-43.
26. Muñoz-Rojas MV, Costa R, Canani SF, Jardim L, Vedolin L, Kakkis E, et al. *Intratecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression*. *Am J Med Genet*. In press 2008.

Correspondência:
 Roberto Giugliani
 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas
 de Porto Alegre
 Rua Ramiro Barcelos, 2350
 CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS
 Tel.: (51) 2101.8011
 Fax: (51) 2101.8010
 E-mail: rgiugliani@hcpa.ufrgs.br