

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

VINICIUS ARAÚJO SANTOS

ACIDEMIA METILMALÔNICA EM PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

VITÓRIA

2024

VINICIUS ARAÚJO SANTOS

ACIDEMIA METILMALÔNICA EM PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Paula Campos Perim

VITÓRIA

2024

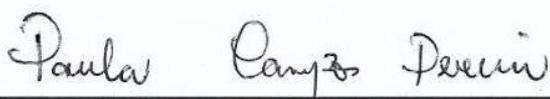
VINICIUS ARAÚJO SANTOS

ACIDEMIA METILMALÔNICA EM PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

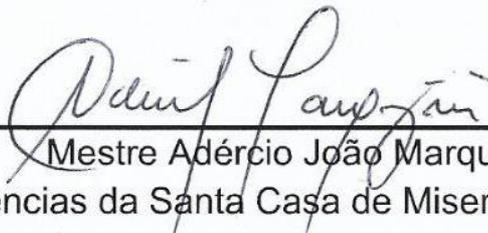
Aprovado em 29/10/2024

BANCA EXAMINADORA



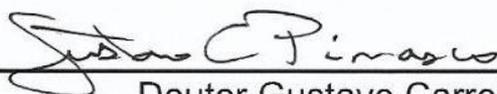
Mestre Paula Campos Perim

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Mestre Adércio João Marquezini

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Avaliador



Doutor Gustavo Carreiro Pinasco

Universidade Federal do Estado do Espírito Santo - UFES
Avaliador

Dedico este trabalho a Deus, à minha família e à minha saudosa mãe Maria das Neves Araújo Santos (*In Memoriam*). *Soli Deo Gloria*.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Senhor Jesus Cristo, Autor e Consumador da minha fé, pela vida que me deu.

À minha saudosa mãe, Maria das Neves Araújo Santos (*in memoriam*), pelas orações e carinho dispensados a mim.

Ao meu pai, Edison da Rocha Santos, por ter trabalhado incansavelmente para o sustento da nossa família.

Ao meu irmão, Wagner Araújo Santos, por pagar minha faculdade.

À minha irmã, Letícia Araújo Santos, pela compreensão nos dias difíceis.

Ao meu tio, Josias Costa de Araújo (*in memoriam*), pela inspiração na vida acadêmica.

Ao meu amigo, Samuel Schneider, por me avisar da inscrição para o vestibular 2018/2 da EMESCAM.

Ao meu amigo, Daniel Toledo Wernerbach, pelo companheirismo, desde o tempo em que era meu monitor de anatomia.

Aos professores Gina, Fred e Krüger, por terem ido além da docência para me ajudarem

Ao professor Gustavo Carreiro Pinasco, sem o qual esse trabalho não seria possível.

Ao Professor Rubens José Loureiro, pelo apoio como psicoterapeuta.

Ao professor João Nestor Rodrigues de Miranda, pela deferência comigo e pelas apostilas do seu filho.

Aos técnicos de laboratório, Seu Derly e Seu Luiz, por intercederem junto aos professores em meu favor.

Aos porteiros da EMESCAM, em especial ao Seu Fernando e Seu Joilson, pela consideração com a minha pessoa no momento mais difícil da minha vida.

Ao Seu Ronilson (Seu Didi), pela alegria passada a todos os alunos.

Ao corpo de técnicos, enfermeiros e instrumentadores do Centro Cirúrgico da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, com quem aprendi muito.

Aos anestesistas do Centro Cirúrgico da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em especial, os doutores Berriel, Felipe (Foguinho), Fabrício, Rodrigo, Marcela e professor Afonso, por me ensinarem a intubar e fazer punção lombar.

A todos os cirurgiões do Centro Cirúrgico da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em especial, os doutores Assid (cardíaca), Fabrício (ortopedia) e Ygor Minassa

(geral), professores Charbel (ortopedia), Alexander (urologia) e Rafael (urologia) por me deixarem acompanhar e, às vezes, entrar em cirurgia desde o 2º período.

A todos os residentes do Centro Cirúrgico da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, por me ajudarem quando precisei.

A todos os técnicos, enfermeiros e médicos do pronto socorro e da ala de Covid-19 da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, por cuidarem tão bem da minha mãe quando ela esteve aos seus cuidados.

A todos os pacientes da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, sem os quais o nosso ensino não seria possível.

“Hoje em dia as pessoas criam opiniões como animais de estimação, sucedâneos do afeto humano. Quanto às minhas, trato-as a pão e água, ginástica sueca e chibatadas, levando muitas delas à morte por definhamento, a outras estrangulando no berço ou esmagando-as a golpes de fatos que as desmentem: fico com as que sobrevivem. Não posso recomendar esse regime às almas sensíveis, mas desconheço outro que possa nos colocar na pista da verdade, supondo-se que a desejemos. E se aqui submeto idéias alheias a esse tratamento impiedoso, é porque algumas delas já foram minhas — e, como disse Goethe, contra nada somos mais severos do que contra os erros que abandonamos”.

Olavo de Carvalho

“É claro, não suponho que todas essas pessoas que dizem que suas opiniões são igualmente válidas diante de qualquer outras, fundamentando-se na suposta autoridade inquestionável da própria pessoa, de fato leram o livro de Mill sobre a liberdade. Mas ideias e opiniões se infiltram na sociedade da mesma forma que um cristal de permanganato de potássio se dissolve num béquer de água, espalhando a sua coloração por toda a substância”.

Theodore Dalrymple

“Ouça, meu filho, a instrução de seu pai e não menospreze o conselho de sua mãe, pois eles serão um enfeite para a sua cabeça e um adorno para o seu pescoço”.

Provérbios 1:8-9

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso raro de acidemia metilmalônica em um neonato. **Método:** Qualitativo, observacional, descritivo de relato de caso ocorrido em um hospital da Grande Vitória. Aprovado no CEP EMESCAM sob o parecer número 3.041.867. **Relato de caso:** Criança de 3 anos e 10 meses, sem acompanhamento regular de puericultura, deu entrada diversas vezes em serviço de saúde dos sete meses aos 3 anos de idade com sintomas de infecção de vias aéreas, associado a episódios de vômitos, desidratação, febre, dispneia, hipotonia e irritabilidade excessiva. Foi iniciada investigação para acidemia metilmalônica e se confirmou o diagnóstico por meio de exames laboratoriais. **Conclusão:** Demonstra-se a importância da existência de estudos e investigação de doenças genéticas raras para que os profissionais médicos se atualizem, façam o diagnóstico e busquem o tratamento precoce de tais pacientes.

Palavras-chave: Erros Inatos Do Metabolismo Dos Aminoácidos. Ácido Metilmalônico. Pediatria.

ABSTRACT

Objective: To report a rare case of methylmevalonic acidemia in a neonate.

Method: Qualitative, observational, descriptive of a case report that took place in a hospital in Greater Vitória. Approved by CEP EMESCAM under opinion number

3,041,867. **Case report:** A 3-year-old and 10-month-old child, without regular childcare follow-up, was admitted to the health service several times from 7 months to 3 years of age with symptoms of airway infection, associated with episodes of vomiting, dehydration, fever, dyspnea, hypotonia and excessive irritability. An

investigation was started for methylmalonic acidemia and the diagnosis was

confirmed by laboratory tests. **Conclusion:** It demonstrates the importance of the

existence of studies and investigation of rare genetic diseases so that medical

professionals can update themselves, make the diagnosis and seek early treatment of such patients.

Keywords: Inborn Errors of Amino Acid Metabolism. Methylmalonic Acid. Pediatrics.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	RELATO DE CASO.....	12
3	DISCUSSÃO.....	14
4	ANEXOS.....	17

1. INTRODUÇÃO

A acidemia metilmalônica (AM) foi descrita pela primeira vez em 1967 e provém de uma doença autossômica recessiva. Representa um distúrbio do metabolismo do propionato, na conversão de ácido metilmalônico a ácido succínico^{1,2,3,4}. A incidência da doença é estimada em 1:48.000 até 1:61.000 na população do ocidente. No Brasil, os poucos dados epidemiológicos disponíveis dificultam a busca diagnóstica na população pediátrica^{1,5}.

A AM, apesar de rara, corresponde a um dos mais frequentes erros inatos do metabolismo dos ácidos orgânicos⁶. A doença pode se manifestar nos primeiros dias de vida ou ter início tardio na infância, podendo apresentar como complicação tardia a doença renal crônica¹.

O objetivo deste relato é descrever um caso pediátrico de AM, destacando os principais marcos de sua evolução clínica até o diagnóstico.

2. RELATO DE CASO

Criança de 3 anos e 10 meses, sexo feminino, nascida em 2014 de parto cesárea (41 semanas e 1 dia), Apgar 6/9, peso 2550g, 47cm de comprimento – pequena para idade gestacional (PIG). Não apresentou alterações aos testes de triagem neonatal durante o nascimento. Sem acompanhamento regular de puericultura.

Apresentou-se pela primeira vez no serviço de saúde aos sete meses de idade, com sintomas de infecção de vias aéreas associado a episódios de vômitos, desidratação, febre, dispneia, hipotonia e irritabilidade excessiva. A equipe médica optou por internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Durante os sete dias de internação, ela recebeu antibioticoterapia para a infecção de via aérea e apresentou hiperglicemia (glicemia capilar = 224-248mg/dL) e acidose metabólica (pH=7,14; HCO₃=3,8 mmol/L; pCO₂=11,2 mmHg).

Aos nove meses, foi internada para tratamento de linfonodomegalia cervical. Na ocasião, percebeu-se que a paciente apresentava atraso do neurodesenvolvimento psicomotor, pois a criança não sentava sem apoio, sendo encaminhada para acompanhamento com neurologista e fisioterapia motora ambulatorialmente. Aos doze meses, a lactente foi internada novamente em UTIP com novo quadro de vômitos, desidratação, febre, adinamia, hiporexia, hipotonia e hiporresponsividade. Ao exame físico: Escala de Coma de Glasgow de 6, saturação de oxigênio 93% em ar ambiente, hipotérmica e com perfusão capilar periférica lentificada. Recebeu expansão volêmica aquecida com melhora da perfusão capilar periférica, e houve necessidade de ventilação mecânica por um período de cinco dias.

Iniciou-se investigação para erro inato do metabolismo através da análise de ácidos orgânicos urinários e cromatografia de aminoácidos em plasma. Os resultados encontrados estão demonstrados na tabela abaixo. Além disso, foi realizada ressonância magnética com espectroscopia de crânio, que demonstrou concentração adequada de N-acetil aspartato, de colina e de creatina, sem picos de mioinositol, de lipídio ou de lactato; ultrassonografia abdominal, eletrocardiograma e ecodopplercardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo compatíveis com a normalidade.

A criança recebeu o diagnóstico de acidemia metilmalônica com base na clínica, achados laboratoriais e exames de imagens. Prescreveu-se carnitina, complemento de vitamina B12 e a mãe orientada quanto a dieta proteico-restritiva.

Tabela 1 - Resultados dos exames para investigação de erro inato do metabolismo

EXAME	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
Ácido metilmalônico*	> 5000	< 3,6
Ácido láctico*	399	21 - 285
Ácido 3-hidroxiisovalérico*	630	1 - 36
Ácido 3--hidroxibutírico*	167	≤ 30
Ácido 3-hidroxisovalérico*	782	10 - 67
Propionilcarnitina**	25,58	0,35 - 4,00
Acetilcarnitina**	25,08	9 - 58
Relação propionil/acetilcarnitina***	1,02	≤ 0,2

Fonte: elaborada pelo autor (2019)

* mmol/mol de creatina

** mcmol/L

*** Adimensional

Por necessidade de compensação clínico-laboratorial, a paciente permaneceu internada por 20 dias e obteve alta hospitalar com orientações.

Após o diagnóstico, a criança necessitou de reinternações por mais cinco vezes, em UTIP, por descompensação do quadro associado ao descontrole dietético e falta do uso da medicação. Em relação ao desenvolvimento neurológico apresentou atraso nos seguintes marcos: “andar com apoio”, com 1 ano e 11 meses; “duplicar sílabas” e “imitar gestos” com 2 anos. Aos 3 anos apresentou dificuldade na marcha e na fala. Na época, a paciente realizou exame genético para elucidar a mutação envolvida na doença. Porém, devido a perda de segmento ambulatorial, não obtivemos acesso a esse e outros exames realizados pela paciente.

3. DISCUSSÃO

Existem duas formas de apresentação da AM, a clássica, de início agudo, com sintomas no período neonatal, e uma forma mais tardia pós-neonatal. No período neonatal, a clínica engloba sintomas como vômitos, perda de peso, desidratação, instabilidade de temperatura, hipo ou hipertonia, irritabilidade, letargia, convulsões e coma. Já no período pós neonatal o quadro clínico é heterogêneo, levando à morte precoce ou a deficiência neurológica grave em muitos sobreviventes¹. O diagnóstico diferencial se faz com quadro de sepse, intoxicação medicamentosa e encefalopatia hipóxica isquêmica⁷.

As crises do período pós-neonatal são, geralmente, desencadeadas por sobrecarga proteica, eventos catabólicos ou uso de determinadas medicações, mesmos fatores observados na história da paciente no período pós-diagnóstico culminando em novas internações hospitalares^{1,6}. Os sintomas podem simular outras doenças, como cetoacidose diabética¹, bem ilustrado na primeira descompensação da paciente, quando apresentou hiperglicemia e acidose metabólica, associada a sinais e sintomas sistêmicos de desidratação, vômitos e dispneia. Os quadros clínicos mais comuns incluem encefalopatia ou coma inexplicado, hipotonia, convulsões, taquipneia, cardiomiopatia ou intervalo QT prolongado e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor^{1,6}.

Alguns fatores são capazes de iniciar um quadro de descompensação aguda da doença, apesar do tratamento adequado, como infecções virais, febre ou procedimentos cirúrgicos^{7,8}. Neste caso, a primodescompensação da paciente ocorreu após um quadro de infecção de vias aéreas, evoluindo com necessidade de cuidados intensivos. As complicações crônicas observáveis na doença incluem atraso de crescimento, epilepsia, doença renal progressiva, disfunção cardíaca, perda de visão, osteoporose ou osteopenia, distúrbios do movimento e imunodeficiência^{7,8}.

Em relação aos achados laboratoriais, a suspeita da doença ocorre na presença de sinais, sem outras explicações, de acidose metabólica, aumento de lactato, concentrações elevadas de amônia plasmática, leucopenia, trombocitopenia, anemia e presença de corpos cetônicos urinários. Na presença de hiperamonemia, solicitam-se exames complementares como cromatografia de aminoácidos em plasma, ácidos orgânicos urinários e acilcarnitina sérica ou plasmática. Para confirmação diagnóstica, são necessários exames genéticos moleculares e estudos enzimáticos¹. O encontro

de propionilcarnitina, alanina e glicina elevados no plasma, juntamente com aumento do ácido metilmalônico, metilcítrico e 3-hidroxi-propiónico urinários dão o diagnóstico⁷. Do mesmo modo, o diagnóstico da paciente em análise somente foi possível após verificarem aumento da propionilcarnitina sérica junto aos ácidos urinários (metilmalônico e 3-hidroxi- propiónico) elevados que corroboravam o diagnóstico de AM, direcionando a melhor condução do quadro clínico. Exames genéticos também foram solicitados, contudo, estavam em andamento à época que este relato de caso foi elaborado. Inicia-se o tratamento antes mesmo do resultado dos exames¹. O uso rigoroso de uma dieta específica é imprescindível para melhorar o prognóstico dos pacientes enquanto não surgem novas opções terapêuticas⁸. O tratamento inicial da crise de descompensação incluiu a estabilização do paciente com medidas de suporte, suspensão da ingestão de proteínas (para manutenção, aceitou-se a ingestão proteica até 0,8g/kg de proteína diária, sendo o valor de 1g/kg de proteína diária a dose recomendada para crianças da mesma idade) e prevenção de jejum prolongado. A infusão de glicose endovenosa e a terapia de nutrição parenteral devem ser consideradas nos casos de atendimento hospitalar. Devem-se tratar rapidamente as infecções associadas, buscar avaliação de uma equipe metabólica especializada e multidisciplinar, e iniciar o tratamento medicamentoso específico. Este deve ser guiado a partir do nível de uréia plasmática, com suplementação de L-carnitina, benzoato de sódio e de vitamina B12, quando houver deficiência da enzima mitocondrial dependente de cobalamina e N-carbamilglutamato^{1,7,9}. Em pacientes mais graves pode ser necessário o uso de desintoxicação extracorpórea, como naqueles com níveis de amônia maiores que 400-500 μ mol/L^{1,6}. Neste caso, a paciente foi estabilizada e tratada das condições associadas que conduziram a descompensação, e uma vez diagnosticada como AM, foi iniciado o tratamento medicamentoso com vitamina B12 e L-carnitina, sendo orientada quanto à necessidade de dieta hipoproteica.

REFERÊNCIAS

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Set;9:130.
2. Trindade ROC, Paula RSL, Bhering CA, Paiva IS. Dificuldades no diagnóstico e manejo da acidemia metilmalônica – relato de caso sugestivo. *Rev Pediatr SOPERJ.* 2009 Jun;10(1):28-34.
3. Chandler RJ, Venditti CP. Genetic and genomic systems to study methylmalonic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2005 Set/Out;86(1-2):34-43.
4. O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, Pao M, Gropman A, Baker EH, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):e1541-51.
5. Romão A, Simon PEA, Góes JEC, Pinto LLC, Giugliani R, Luca GR, et al. Apresentação clínica inicial dos casos de erros inatos do metabolismo de um hospital pediátrico de referência: ainda um desafio diagnóstico. *Rev Paul Pediatr.* 2017 Jul/Set;35(3):258-64.
6. Wajner M, Barschak AG, Luft AP, Pires R, Grillo E, Lohr A, et al. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. *J Pediatr (Rio J).* 2001 Set/Out;77(5):401-6.
7. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Dez;28(6):682-93.
8. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan;93(1):47-56.
9. Schwartz IV, Souza CFM, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Supl):S8-19.

ANEXO A - ARTIGO PUBLICADO



Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 19/02/2019
Data de Aprovação: 01/06/2019

RELATO DE CASO

Acidemia metilmalônica em Pediatria: relato de caso

Methylmalonic acidemia in Pediatrics: case report

Catherine Klein Colombiano¹, Rafael Silva Sampaio¹, Antonio José de Albuquerque Pereira de Oliveira Filho², Rachel Almeida dos Santos¹, Gustavo Carreiro Pinasco¹, Katia Valéria Manhabusque¹, Vinicius Araújo Santos³,

Palavras-chave:

Erros Inatos do
Metabolismo dos
Aminoácidos,
Ácido Metilmalônico,
Pediatria.

Resumo

Acidemia metilmalônica foi descrita pela primeira vez em 1967 e provém de uma doença autossômica recessiva originária de distúrbio do metabolismo do propionato. Apesar de rara, é um dos mais frequentes erros inatos do metabolismo dos ácidos orgânicos. A doença pode se manifestar nos primeiros dias de vida ou ter início tardio na infância. A terapia se baseia em restrição proteica e complementação com carnitina. O presente estudo relata um caso de lactente que foi atendido no pronto-socorro do hospital com quadro de vômitos, desidratação, febre, adinamia, hiporexia, hipotonia, hiporresponsividade e atraso do desenvolvimento. Foi iniciada investigação para acidemia metilmalônica e confirmou-se o diagnóstico através de exames laboratoriais. Logo, demonstra-se a importância da existência de estudos e investigação de doenças genéticas raras para que profissionais médicos se atualizem, façam o diagnóstico e busquem o tratamento precoce de tais pacientes.

Keywords:

Amino Acid Metabolism,
Inborn Errors,
Methylmalonic Acid,
Pediatrics.

Abstract

Methylmalonic acidemia was first described in 1967 and represents an autosomal recessive disease originating from a disorder of propionate metabolism. Although rare, it is one of the most frequent inborn errors of organic acid metabolism. The disease can manifest itself in the first days of life or have late onset in childhood. The therapy is based on protein restriction and carnitine supplementation. The present study reports a case of an infant who was seen at the hospitals emergency room with vomiting, dehydration, fever, adynamia, hyporexia, hypotonia and hyporesponsiveness, and developmental delay. Started research for methylmalonic acidemia and confirmed diagnosis through laboratory tests. Therefore, it is important to have studies and research on rare genetic diseases so that medical professionals can update, diagnose and seek early treatment for such patients.

¹ Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Programa de Residência Médica em Pediatria - Vitória - Espírito Santo - Brasil.

² Universidade Vila Velha, Medicina - Vila Velha - Espírito Santo - Brasil.

³ Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Scientific Writing Office - Vitória - Espírito Santo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Catherine Klein Colombiano.

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - ES, Brasil.

CEP: 29025-023. E-mail: cathecolombiano@gmail.com

INTRODUÇÃO

A acidemia metilmalônica (AM) foi descrita pela primeira vez em 1967 e provém de uma doença autossômica recessiva. Representa um distúrbio do metabolismo do propionato, na conversão de ácido metilmalônico a ácido succínico^{1,2,3,4}. A incidência da doença é estimada em 1:48.000 até 1:61.000 na população do ocidente. No Brasil, os poucos dados epidemiológicos disponíveis dificultam a busca diagnóstica na população pediátrica^{1,5}.

A AM, apesar de rara, corresponde a um dos mais frequentes erros inatos do metabolismo dos ácidos orgânicos⁶. A doença pode se manifestar nos primeiros dias de vida ou ter início tardio na infância, podendo apresentar como complicação tardia a doença renal crônica¹.

O objetivo deste relato é descrever um caso pediátrico de AM, destacando os principais marcos de sua evolução clínica até o diagnóstico.

RELATO DE CASO

Criança de 3 anos e 10 meses, sexo feminino, nascida de parto cesáreo (41 semanas e 1 dia), Apgar 6/9, peso 2550g, 47cm de comprimento – pequena para idade gestacional (PIG). Não apresentou alterações aos testes de triagem neonatal.

Sem acompanhamento regular de puericultura, apresentou-se pela primeira vez ao serviço de saúde aos sete meses de idade, com sintomas de infecção de vias aéreas, associado a episódios de vômitos, desidratação, febre, dispneia, hipotonia e irritabilidade excessiva.

Durante os sete dias de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) recebeu antibioticoterapia para a infecção de via aérea e apresentou hiperglicemia (glicemia capilar = 224-248mg/dL) e acidose metabólica (pH=7,14; HCO₃=3,8mmol/L; pCO₂=11,2mmHg).

Aos nove meses, foi internada para tratamento de linfonodomegalia cervical. Nessa internação, percebeu-se atraso do neurodesenvolvimento psicomotor, criança não sentava sem apoio, sendo encaminhada para acompanhamento com neurologista e fisioterapia motora ambulatorialmente.

Aos 12 meses, lactente foi internada novamente em UTIP com novo quadro de vômitos, desidratação, febre, adinamia, hiporexia, hipotonia e hiporresponsividade. Ao exame físico: Escala de Coma de Glasgow de 6, saturação de oxigênio 93% em ar ambiente, hipotérmica e com perfusão capilar periférica lentificada. Recebeu expansão volêmica aquecida com melhora da perfusão capilar periférica, e houve necessidade de ventilação mecânica por um período de cinco dias.

Iniciada investigação para erro inato do metabolismo através da análise de ácidos orgânicos urinários e cromatografia de aminoácidos em plasma. Os resultados encontrados estão demonstrados na Tabela 1.

Além disso, foi realizada ressonância magnética com espectroscopia de crânio, que demonstrou concentração

Tabela 1. Resultados dos exames para investigação de erro inato do metabolismo.

EXAME	RESULTADO (mmol/mol de creatina)	VALOR DE REFERÊNCIA (mmol/mol de creatina)
Ácido metilmalônico	> 5000	< 3,6
Ácido láctico	399	21-285
Ácido 3-hidroxi-propiónico	630	1-36
Ácido 3-hidroxi-butírico	167	≤ 30
Ácido 3-hidroxi-isovalérico	782	10-67
Propionilcarnitina	25,58*	0,35-4,00*
Acetilcarnitina	25,08*	9-58*
Propionilcarnitina/ acetilcarnitina	1,02	≤0,2

* mcmol/L.

adequada de N-acetil aspartato, de colina e de creatinina, sem picos de mioinositol, de lipídio ou de lactato; ultrassonografia abdominal, eletrocardiograma e ecodopplercardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo compatíveis com a normalidade.

Diagnosticada acidemia metilmalônica, foi prescrito carnitina, complemento de vitamina B12 e orientou-se quanto a dieta proteico-restritiva. Diante de compensação clínico-laboratorial, paciente permaneceu internada por 20 dias e obteve alta hospitalar com orientações. Após diagnóstico, criança necessitou de reinternações por mais cinco vezes, em UTIP, por descompensação do quadro associado a descontrolado dietético e falta do uso da medicação.

Em relação ao desenvolvimento neurológico apresentou atraso nos seguintes marcos: “andar com apoio”, com 1 ano e 11 meses; “duplicar sílabas” e “imitar gestos” com 2 anos. Aos 3 anos apresentou dificuldade na marcha e na fala. Ainda aguarda exame genético para elucidar a mutação envolvida na doença.

DISCUSSÃO

Existem duas formas de apresentação da AM, a clássica, de início agudo, com sintomas no período neonatal, e uma forma mais tardia pós-neonatal. No período neonatal, a clínica engloba sintomas como vômitos, perda de peso, desidratação, instabilidade de temperatura, hipo ou hipertonia, irritabilidade, letargia, convulsões e coma¹. O diagnóstico diferencial faz-se com quadro de sepse, intoxicação medicamentosa e encefalopatia hipóxica isquêmica⁷.

As crises do período pós-neonatal são, geralmente, desencadeadas por sobrecarga proteica, eventos catabólicos ou uso de determinadas medicações, mesmos fatores observados na história da paciente no período pós-diagnóstico culminando em novas internações hospitalares^{1,6}. Os sintomas podem simular outras doenças, como cetoacidose diabética¹, bem ilustrado na primeira descompensação da paciente, quando apresentou hiperglicemia e acidose metabólica,

associada a sinais e sintomas sistêmicos de desidratação, vômitos e dispneia. Os quadros clínicos mais comuns incluem encefalopatia ou coma inexplicado, hipotonia, convulsões, taquipneia, cardiomiopatia ou intervalo QT prolongado e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor^{1,6}.

Alguns fatores são capazes de iniciar um quadro de descompensação aguda da doença, apesar do tratamento adequado, como infecções virais, febre ou procedimentos cirúrgicos^{7,8}. Neste caso, a primodescompensação da paciente ocorreu após um quadro de infecção de vias aéreas, evoluindo com necessidade de cuidados intensivos. As complicações crônicas observáveis na doença incluem atraso de crescimento, epilepsia, doença renal progressiva, disfunção cardíaca, perda de visão, osteoporose ou osteopenia, distúrbios do movimento e imunodeficiência^{7,8}.

Em relação aos achados laboratoriais, a suspeita da doença ocorre na presença de sinais, sem outras explicações, de acidose metabólica, aumento de lactato, concentrações elevadas de amônia plasmática, leucopenia, trombocitopenia, anemia e presença de corpos cetônicos urinários. Na presença de hiperamonemia, solicitam-se exames complementares como cromatografia de aminoácidos em plasma, ácidos orgânicos urinários e acilcarnitina sérica ou plasmática. Para confirmação diagnóstica, são necessários exames genéticos moleculares e estudos enzimáticos¹. O encontro de propionilcarnitina, alanina e glicina elevados no plasma, juntamente com aumento do ácido metilmalônico, metilcítrico e 3-hidroxi-propionico urinários dão o diagnóstico⁷. Do mesmo modo, o diagnóstico da paciente em análise somente foi possível após verificarem aumento da propionilcarnitina sérica junto aos ácidos urinários (metilmalônico e 3-hidroxi-propionico) elevados que corroboravam o diagnóstico de AM, direcionando a melhor condução do quadro clínico. Exames genéticos também foram solicitados, contudo, estão em andamento.

Inicia-se o tratamento antes mesmo do resultado dos exames¹. O uso rigoroso de uma dieta específica é imprescindível para melhorar o prognóstico dos pacientes enquanto não surgem novas opções terapêuticas⁸.

O tratamento inicial da crise de descompensação incluiu a estabilização do paciente com medidas de suporte, suspensão da ingestão de proteínas (para manutenção, aceitou-se a ingestão proteica até 0,8g/kg de proteína diária)

e prevenção de jejum prolongado. A infusão de glicose endovenosa e a terapia de nutrição parenteral devem ser consideradas. Deve-se tratar rapidamente as infecções associadas, buscar avaliação de uma equipe metabólica especializada e multidisciplinar, e iniciar o tratamento medicamentoso específico. Este deve ser guiado a partir do nível de ureia plasmática, com suplementação de L-carnitina, benzoato de sódio e de vitamina B12, quando houver deficiência da enzima mitocondrial dependente de cobalamina e N-carbamilglutamato^{1,7,9}. Em pacientes mais graves pode ser necessário o uso de desintoxicação extracorpórea, como naqueles com níveis de amônia maior que 400-500µmol/L^{1,6}. Neste caso, a paciente foi estabilizada e tratada das condições associadas que conduziram a descompensação, e uma vez diagnosticada como AM, foi iniciado o tratamento medicamentoso com vitamina B12 e L-carnitina, sendo orientada quanto à necessidade de dieta hipoproteica.

REFERÊNCIAS

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Set;9:130.
2. Trindade ROC, Paula RSL, Bhering CA, Paiva IS. Dificuldades no diagnóstico e manejo da acidemia metilmalônica – relato de caso sugestivo. *Rev Pediatr SOPERJ.* 2009 Jun;10(1):28-34.
3. Chandler RJ, Venditti CP. Genetic and genomic systems to study methylmalonic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2005 Set/Out;86(1-2):34-43.
4. O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, Pao M, Gropman A, Baker EH, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):e1541-51.
5. Romão A, Simon PEA, Góes JEC, Pinto LLC, Giugliani R, Luca GR, et al. Apresentação clínica inicial dos casos de erros inatos do metabolismo de um hospital pediátrico de referência: ainda um desafio diagnóstico. *Rev Paul Pediatr.* 2017 Jul/Set;35(3):258-64.
6. Wajner M, Barschak AG, Luft AP, Pires R, Grillo E, Lohr A, et al. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. *J Pediatr (Rio J).* 2001 Set/Out;77(5):401-6.
7. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Dez;28(6):682-93.
8. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan;93(1):47-56.
9. Schwartz IV, Souza CFM, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Supl):S8-19.

ANEXO B - PUBLICAÇÃO DE DESTAQUE

O presente trabalho de TCC foi eleito como Artigo de Destaque da Revista Residência Pediátrica (Ano 2020 - Volume 10 - Número 3), sendo divulgado no PodCast da revista, disponível no link <https://open.spotify.com/episode/0db4TvG54yGr1WlBkuhbj?si=08XIUEpbR9WG83658uzMkw&nd=1>



ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AcidemiaMetilmalonicaEmPediatria-RelatoDeCaso

Pesquisador: RACHEL ALMEIDA DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00490818.7.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: HOSPITAL INFANTIL FRANCISCO DE ASSIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.041.867

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relato de caso de uma doença incomum, a acidemia metilmalônica é uma doença autossômica recessiva, correspondendo a um erro inato do metabolismo. Ocorre, na maior das vezes, pela deficiência da enzima metilmalonil-CoA mutase, devido a alteração do catabolismo do propionato. É classificada em dois tipos, a forma neonatal, com sintomas nos primeiros dias de vida, e tardia, com sintomas mais insidiosos. A incidência da doença no Brasil é incerta, assim como na Europa, variando de 1:48.000 até 1:61.000. A doença aguda pode se manifestar com quadro de vômitos, alterações de consciência (como letargia e coma), convulsões, cetoacidose e hipoglicemia. Sintomas estes precipitados pela ingestão de proteínas e infecções

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar um caso pediátrico de acidemia metilmalônica discutindo as características da patologia em meio científico, em função das particularidades de apresentação da doença em questão.

Objetivo Secundário:

Divulgação de conhecimento sobre a acidemia metilmalônica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Existe o risco mínimo de possibilidade de desconforto durante a entrevista.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** com/te.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 3.041.867

Benefícios:

Por ser uma doença pouco frequente, o relato desse caso ajuda a divulgar conhecimentos sobre essa patologia

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível do ponto de vista metodológico, de interesse para a comunidade científica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO assinada por Dr. Flavio T. Kataoka

CARTA DE ANUÊNCIA assinada por Jailton Alves Pedroso

TCLE adequado

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

vide recomendações

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1204874.pdf	05/11/2018 20:28:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/11/2018 20:26:49	RACHEL ALMEIDA DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	05/11/2018 20:25:47	RACHEL ALMEIDA DOS SANTOS	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	05/11/2018	RACHEL ALMEIDA	Aceito

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Lulza CEP: 29.045-402
UF: ES Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 3.041.867

Cronograma	Cronograma.pdf	20:24:15	DOS SANTOS	Aceito
Outros	Cartadeanuencia.pdf	08/10/2018 10:44:21	RACHEL ALMEIDA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	08/10/2018 10:42:17	RACHEL ALMEIDA DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITÓRIA, 27 de Novembro de 2018

Assinado por:
PATRICIA DE OLIVEIRA FRANCA
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Lúzia **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITÓRIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br