

Acidemia glutárica tipo I: Relato de caso em pediatria

Glutaric acidemia type I: Case report in pediatrics

Acidemia glutarica tipo I: Reporte de caso en pediatría

Recebido: 12/12/2023 | Revisado: 29/12/2023 | Aceitado: 30/12/2023 | Publicado: 05/01/2024

Laís Santos da Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5047-7001>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: laiss_cruz@hotmail.com

Valeriane Maia Siravegna Benavides

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2885-2421>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: valeriane@bol.com

Resumo

Objetivo: Analisar o diagnóstico, a evolução e tratamento da acidemia glutárica tipo I em paciente pediátrico. **Metodologia:** A presente pesquisa foi elaborada por meio de um estudo de caso, de caráter descritivo, na qual se avaliou a referida patologia e suas interfaces em paciente pediátrico de modo a analisar cada fase e suas intercorrências mais importantes durante o período de tratamento no HUMAP. **Resultados:** Paciente realizou exames de imagem, laboratoriais e genéticos, na busca de um diagnóstico etiológico conclusivo, além disso, as características mais marcantes da patologia AG-I, foram os sintomas neurológicos, como a alteração de tônus, hipotonia axial, alteração de força, irritabilidade e as crises epiléticas. **Conclusão:** Paciente ainda em tratamento nessa instituição, mantendo quadro com melhora da irritabilidade e controle das crises epiléticas com o uso da oxycarbazepima, uso de fórmula específica com restrição de lisina enriquecido com vitamina e minerais, com evolução de melhora importante do quadro, após aproximadamente 30 dias.

Palavras-chave: Acidemia glutárica tipo I; Pediatria; Metabolismo; Estudo de caso.

Abstract

Objective: To analyze the diagnosis, evolution and treatment of type I glutaric acidemia in a pediatric patient. **Methodology:** This research was carried out through a case study, of a descriptive nature, in which the aforementioned pathology and its interfaces in a pediatric patient were evaluated in order to analyze each phase and its most important complications during the treatment period at HUMAP. **Results:** The patient underwent imaging, laboratory and genetic tests, in the search for a conclusive etiological diagnosis, in addition, the most striking characteristics of AG-I pathology were neurological symptoms, such as changes in tone, axial hypotonia, changes in strength, irritability and epileptic seizures. **Conclusion:** Patient still undergoing treatment at this institution, maintaining an improvement in irritability and control of epileptic seizures with the use of oxycarbazepime, use of a specific formula with lysine restriction enriched with vitamins and minerals, with significant improvement in the condition, after approximately 30 days.

Keywords: Type I glutaric acidemia; Pediatrics; Metabolism; Case study.

Resumen

Objetivo: Analizar el diagnóstico, la evolución y el tratamiento de la acidemia glutárica tipo I en pacientes pediátricos. **Metodología:** La presente investigación se realizó a través de un estudio de caso descriptivo, evaluando la patología mencionada y sus interfaces en un paciente pediátrico para analizar cada fase y sus complicaciones más importantes durante el período de tratamiento en HUMAP. **Resultados:** El paciente se sometió a pruebas de imagen, laboratorio y genéticas en la búsqueda de un diagnóstico etiológico concluyente. Además, las características más prominentes de la patología AG-I fueron síntomas neurológicos como cambio de tono, hipotonía axial, cambios en la fuerza, irritabilidad y convulsiones epiléticas. **Conclusión:** El paciente aún está en tratamiento en esta institución, mostrando mejoría en la irritabilidad y control de las convulsiones con el uso de oxcarbacepina. También está utilizando una fórmula específica con restricción de lisina enriquecida con vitaminas y minerales, con una mejoría significativa observada después de aproximadamente 30 días.

Palabras clave: Acidemia glutárica tipo I; Pediatría; Metabolismo; Estudio de caso.

1. Introdução

A acidemia glutárica tipo I é um distúrbio metabólico hereditário de rara ocorrência e ocorre quando o portador de GA-1 não apresenta a enzima Glutaril-CoA desidrogenase (GDHC) que faz o metabolismo nos aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano, gerando uma grande concentração de neurotóxicos ácidos glutáricos, sendo que esses componentes se acumulam e trazem danos a uma área do cérebro em que se encontram os gânglios da base que controla o movimento. (Almeida, 2007; Bouchereau & Schiff, 2020; Oliveira, 2008; Pasquetti, *et al.* 2017).

O bloqueio da atividade enzimática, criam-se rotas metabólicas opcionais, que resultam no acometimento de concentrações elevadas dos ácidos glutáricos (AG), 3 hidroxiglutarico (3HG) e, em alguns períodos de crise, glutacônico nos tecidos e líquidos biológicos (plasma, urina e líquido), dos pacientes acometidos. (Heyes, 2004; Hoffmann, *et al.* 2004; Kolker, *et al.* 2011).

Geralmente, em grande parte dos casos, o diagnóstico do GA-1 acontece em período tardio, causando uma variedade de sequelas ao paciente, que poderiam ser controladas através do teste do pezinho super ampliado. Desse modo, é relevante ressaltar que o nosso sistema único de saúde realiza somente o teste básico do pezinho, o qual inclui o diagnóstico de apenas 6 patologias, o que não inclui a acidemia glutárica (AG). Nesse contexto, sabe-se que um diagnóstico neonatal precoce permite um tratamento adequado dessa patologia, modificando a evolução e melhorando prognóstico do paciente. (Beauchamp, *et al.* 2009; Boy, *et al.* 2015; Brown, *et al.* 2015; Lobo, 2012).

Esse estudo acadêmico busca, através de um estudo de caso, uma maior elucidação sobre a acidemia glutárica tipo I, suas características, sua complexidade, sua conduta e seu tratamento, de modo a clarear os conceitos relacionados à sua compreensão na rotina dos pacientes acometidos por essa patologia.

Assim, o foco principal desse estudo é de analisar a evolução da acidemia glutárica tipo I no referido paciente pediátrico desde o diagnóstico, considerando evolução clínica e possíveis tratamentos. Além de proporcionar um debate sobre a importância de teste de triagem neonatal ampliado para realização de diagnóstico precoce, como principal ferramenta para minimizar sequelas neurológicas.

2. Metodologia

Este artigo consiste em um estudo de caso, retrospectivo, qualitativo, com uma abordagem descritiva que visa investigar e compreender as diferentes fases, evolução e tratamento de um paciente pediátrico diagnosticado com Acidemia Glutárica Tipo I (AG-I), respeitando todos os princípios morais e éticos. Foram utilizados dados coletados dentro do sistema de prontuários do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. O projeto teve parecer aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, número de parecer 6.566.152, apresentando todas as documentações exigidas para desenvolvimento, incluindo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A abordagem descritiva permitiu a análise da patologia, avaliação de aspectos clínicos, laboratoriais, genéticos e as particularidades do tratamento oferecido no contexto do HUMAP.

Paciente foi admitida ao Pronto Atendimento Médico de Pediatria, no dia 01 de setembro de 2022, C. S. M., 7 meses, sexo feminino, acompanhada dos pais, compareceu por meios próprios, relatando que há um mês apresentou perda de força em membros superiores e membros inferiores, diminuição de tônus axial, regressão do desenvolvimento neuropsicomotor, não ficando mais sentada sem apoio e sem sustentação cefálica, associado com tosse seca, obstrução nasal, febre aferida (38,7°C), disfagia com engasgos ao mamar. Inicialmente procurou Unidade de Pronto Atendimento Médico (UPA), onde foi prescrito apenas nebulização com salbutamol, prednisolona e amoxicilina e após liberação para tratamento domiciliar.

Paciente persistiu com sintomas, procurou atendimento médico em Unidade Básica de Saúde (UBS), sendo

encaminhada para a neurologia via SISREG. Mãe referiu que os sintomas duraram 3 semanas, com pouca melhora de tônus e da força somente dos membros superiores e inferiores, entretanto, manteve hipotonia axial, permanecendo com sintomas gripais, porém afebril. Refere que no dia anterior da admissão no PAM pediatria, após paciente despertar, apresentou rigidez em membro superior esquerdo, com flexão do mesmo e hiperextensão de membro direito com aumento de tônus dos mesmos, associados a choro, períodos de irritabilidade alternada com sonolência, sem vigência de febre. Devido manutenção de sintomas prévios e episódio de crise convulsiva, pais procuraram assistência neste serviço. Mãe nega crise convulsiva prévia, nega trauma, nega perda da consciência e nega medicamentos de uso contínuo.

Mãe G5PN4A1, nega intercorrências no pré-natal, RN de parto normal com 41 semanas. Ao nascer: Peso 3.658 / PC 37 cm / comprimento 51 cm / APGAR 9 e 10. Tipo sanguíneo 0+, nega intercorrências de internação após o nascimento, com testes de triagem neonatais sem alterações.

3. Resultados e Discussão

Na admissão no PAM pediatria, foram realizados anamnese e exame físico, internação da paciente, solicitado triagem infecciosa, tomografia de crânio de urgência com contraste, realizado coleta de líquido, eletroencefalograma, parecer da neurologia pediátrica e parecer da fonoaudiologia para avaliar deglutição.

Foi realizado avaliação da neuropediatria, onde a paciente apresentava contato visual, com movimento ocular preservado e pupilas mióticas, manteve irritação durante avaliação, com piora da hipertonia em extensão flexora dos membros superiores. Apresentava desvio de rima à direita, ou seja, paresia à esquerda e hipotonia axial em membros inferiores, com reflexos miotáticos exaltados, sem sustentação cefálica e força grau 3 em MMSS e MMII. Após avaliação é novamente solicitado tomografia de crânio com e sem contraste, programação de coleta de líquido após TC, eletroencefalograma, exames de sangue gerais, incluindo gasometria venosa e sorologias.

Paciente foi transferida para leito de enfermaria, sendo acompanhada por equipe multidisciplinar. Na avaliação da fonoaudiologia inicialmente foi mantido aleitamento materno livre demanda e papa de fruta com observação do profissional. Paciente manteve dificuldade de deglutição, evoluindo com engasgos. Foi realizado solicitação de parecer da geneticista, onde orientou solicitar exame de triagem neonatal (Tandem) e dosagem de amônia para investigação de acidurias orgânicas.

Nos exames complementares, a tomografia de crânio realizada apresentou alargamento do espaço periencefálico e do sistema ventricular supratentorial nas regiões fronto-temporais, associado a redução volumétrica do parênquima cerebral adjacente e cistos aracnoides bitemporais. De forma complementar foi realizado ressonância magnética de crânio, apresentando alargamento extra-axial nas convexidades frontoparietais, fissuras inter-hemisféricas anteriores, fissuras sylvianas e espaços liquóricos extra-axiais, com amplitude focal mais evidente e cistos. Outros exames realizados, como ultrassonografia de abdome total e ecocardiograma, ambos dentro da normalidade, gasometria com presença de acidose metabólica e líquido e painel viral negativos. Eletroencefalograma com presença de paroxismos epileptiformes raros em região central mediana.

Durante internação em leito de enfermaria pediátrico mantém sintomas neurológicos, com piora da irritabilidade e choro intenso, evolução de disfagia, com comprometimento durante sucção do seio materno. Foi iniciado tratamento com fenobarbital para controle de crises epiléticas e antibioticoterapia para tratamento de infecção de vias aéreas. Após avaliação gastropediátrica, foi solicitado acesso venoso central e passagem de sonda nasogástrica, para manter aporte calórico necessário. Durante procedimento de acesso venoso central, evoluiu com necessidade de IOT, após procedimento foi transferida ao CTI pediátrico devido falha de extubação.

Paciente permaneceu em leito de CTI pediátrico aproximadamente um mês. Após 7 dias de IOT, evoluiu com

melhora, desligada sedação e necessidade de parâmetros baixos na ventilação mecânica, sendo extubada sem intercorrências. Manteve clínica de irritação e choro intenso, associada com 2 episódios de crise convulsiva, na reavaliação da neuropediatria foi associado ao fenobarbital, baclofeno e oxcarbazepina. Apresentando melhora clínica e controle das crises convulsivas após, mantendo medicações durante internação.

Durante internação, obteve resultado do Tadem, com laudo sugestivo de acidemia glutárica tipo I. Associado com sintomas clínicos, TC e RNM de crânio, também sugestivos de acidemia glutárica, foi solicitado pela gastropediatria e nutrologia iniciar uso de fórmula específica acidúria glutárica. No 35º dia de internação foi associado ao tratamento uso de fórmula específico para restrição de lisina enriquecido com vitaminas e minerais, L-carnitina e polivitamínicos.

A ausência de sinais e sintomas típicos e sinal patognomônicos de acidemia glutárica tipo I, dificultam o diagnóstico clínico precoce. Isso faz com que a triagem neonatal seja de extrema importância, pois permite o diagnóstico nos primeiros meses de vida da criança, podendo otimizar o tratamento, reduzir sequelas neurológicas e melhor prognóstico. (Dres, *et al.* 2014; Ferreira, *et al.* 2005; Gao, *et al.* 2013).

Também, o estudo pôde mostrar que a busca por um diagnóstico seguro, traz melhores perspectivas na conduta e no tratamento da acidemia glutárica, visto que, acompanhar a evolução clínica e o decorrer do contexto na intervenção nutricional, são pontos essenciais para a melhora do quadro, além da busca da cessação dos sinais e sintomas que prejudicam o paciente.

Os pacientes com AG-I revelam sinais e sintomas normalmente neurológicos, como convulsões, discinesia e distonia, entretanto essas ocorrências variam entre os pacientes afetados e, nos primeiros meses de vida, essa patologia se mostra inespecífica e inclui hipotonia, irritabilidade e macrocefalia, porém, a maioria dos pacientes não demonstram esses sinais clínicos, geralmente apresentam apenas a macrocefalia, (Harting, *et al.* 2009; Jafari, *et al.* 2011; SPP, 2007).

Paciente recebeu alta hospitalar após 2 meses de internação em HUMAP. Realiza seguimento ambulatorial com neuropediatria, gastropediatria, e equipe multidisciplinar. Em uso de fenobarbital, oxcarbazepina, baclofeno, vitamina D, sulfato ferroso, L-carnitina e fórmula específica para acidúria glutárica. Paciente apresenta melhora dos sintomas neurológicos, com evolução gradual do desenvolvimento neuropsicomotor e bom controle das crises convulsivas.

A AG-I se trata de uma das maiores ocorrências de desordem do metabolismo dos ácidos orgânicos, visto que ela se encaixa no grupo das acidemias orgânicas cerebrais, pois os sinais e sintomas são especificamente neurológicos e essas sequelas neurológicas decorrentes da lesão estriada bilateral aguda, seguida de um complicado distúrbio do movimento. A distonia é o sintoma extrapiramidal mais relevante, muitas vezes sobreposto à hipotonia axial. (Jinherit, 2011; Lee, *et al.* 2013; Magni, *et al.* 2009).

Essa pesquisa revelou que, logo após o diagnóstico conclusivo e a aplicação de condutas específicas, o paciente conseguiu evoluir para uma recuperação plausível do quadro, podendo-se destacar a importância do acompanhamento nutricional em todo o processo do tratamento e, em especial, após a alta hospitalar.

De um modo geral, o estudo mostrou que a acidemia glutárica tipo I se apresenta inicialmente como uma patologia com enredo e desfecho complexo, além de muitas vezes ser confundida com outras patologias semelhantes, impossibilitando uma conduta adequada e uma resolução mais precisa, entretanto, com uma rápida resposta dos exames e a intervenção nutricional, aliada ao tratamento medicamentoso neurológico, o paciente pode obter uma melhora positiva considerável do quadro.

4. Conclusão

O presente estudo de caso relacionado com a Acidemia Glutárica Tipo I, mostrou uma predominância de sinais e sintomas voltados à área neurológica e ainda assim, ocorreu uma melhora positiva do paciente, devido a uma rápida descoberta

do diagnóstico da patologia após os exames.

Além disso, esse quadro complexo mobiliza uma série de exames laboratoriais e de imagens, necessitando de uma gama de profissionais, dificultando o consenso de um modo geral, o que seria menos dispendioso se o exame básico fosse inserido no período pré-natal.

Dessa maneira, a Acidemia Glutárica Tipo I se trata de uma patologia importante, de diagnóstico complexo e de caráter oneroso para o Sistema Único de saúde. Em relação ao paciente, até o presente momento, este continua em tratamento neste hospital, com boa melhora e perspectiva positiva do quadro.

Conclui-se que os pacientes com Acidemia Glutárica Tipo I necessitam de diagnóstico e tratamento precoce, afim de reduzir as comorbidades e melhorar prognóstico. Para que isso ocorra de forma significativa, em âmbito nacional, é fundamental a implementação do teste de triagem neonatal ampliado no SUS para que se possa realizar diagnóstico nos primeiros meses de vida, quando ainda há ausência de sintomas e ou sequelas.

Referências

- Almeida, F. M. (2007) Resumo Consensus for the nutritional treatment of glutaric aciduria type I Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas 215. *Acta Pediatr Port.* 38(5):215-237.
- Beauchamp, M. H. Boneh, A. & Anderson, V. (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *Journal Inherited Metabolic Disease.* 32(1), 207-213.
- Bouchereau, J. & Schiff, M. (2020) Inherited Disorders of Lysine Metabolism: A Review. *J Nutr.* 150(1), 2556S-2560S.
- Brown, *et al.* (2015) Neurodevelopmental Profiles of Children with Glutaric Aciduria Type I Diagnosed by Newborn Screening: A Follow-Up Case Series. *Journal Inherited Metabolic Disease Reports*, 18, 125-34.
- Boy, N. *et al.* (2015) A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 163, 1-10.
- Dres, A. B. *et al.* (2014) Aciduria glutárica tipo I: Descripción del primer caso clínico nacional. *Rev Med Uruguay.* 20, 221-227
- Ferreira, G. C. *et al.* (2005) Glutaric acid administration impairs energy metabolism in midbrain and skeletal muscle of young rats. *Neurochemical Research.* 30, 1123-1131.
- Gao, J. *et al.* (2013) Effects of targeted suppression of glutaryl-CoA dehydrogenase by lentivirus-mediated shRNA and excessive intake of lysine on apoptosis in rat striatal neurons. *PLoS One.* 8(5), e63084.
- Harting, I. *et al.* (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain,* 132, 1764–1782.
- Heyes, M. P. (2004) Hypothesis: a role for quinolinic acid in the neuropathology of glutaric acidurias and disorders of mitochondrial fattyacid transport and oxidation in Germany. *Eur. J. Pediatr.* 163, 76-80.
- Hoffmann, G.F. Von Kries, R. Klose, D. *et al.* (2004) Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fattyacid transport and oxidation in Germany. *Eur. J. Pediatr.* 163, 76-80.
- Jafari, P. *et al.* (2011) The unsolved puzzle of neuropathogenesis in glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab.* 104(4), 425-37.
- Jinherit, M. D. (2011) Diagnóstico e manejo da acidúria glutárica tipo I - *recomendações revisadas.*
- Kolker, S. *et al.* (2011) Diagnosis and management of glutaric aciduria type I - *revised recommendations.* *J Inherit Metab Dis.*
- Lobo, A. H. G. *et al.* (2012) Atenção à Saúde do Recém-Nascido, *Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde.*
- Lee, C. S. *et al.* (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis,* 28(1), 61-7.
- Magni, D. V. *et al.* (2009) Kinetic characterization of I-[(3)H]glutamate uptake inhibition and increase oxidative damage induced by glutaric acid in striatal synaptosomes of rats. *Int J Dev Neurosci,* 7, 65-72.
- Oliveira, J. G. Sandrini, D. Costa, D. C. Serradilha, A. F. Z. & Parro, M. C. (2008) Triagem neonatal ou Teste do Pezinho: conhecimento, orientações e importância para a saúde do recém-nascido. *CuidArte, Enfermagem.* 2(1), 71-76.
- Pasquetti, M. V. *et al.* (2017) Impairment of GABAergic system contributes to epileptogenesis in glutaric acidemia type I. *Epilepsia,* 58(10), 1771-1781.
- Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2007) Consenso para o tratamento nutricional das acidúria glutárica tipo I. *Acta Pediátrica Portuguesa.*