



NÚMERO: 012/2017
DATA: 12/07/2017

ASSUNTO: Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referenciação de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto

PALAVRAS-CHAVE: Doença hereditária do metabolismo, grupos de investigação, avaliação etiológica, diagnóstico, referenciação

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

NORMA

1. A presente Norma deve ser aplicada às pessoas, de diferentes grupos etários (pré-natal, pós-natal), que estão em processo de investigação clínica (grupos de investigação), para orientação de diagnóstico de doença hereditária do metabolismo (DHM) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,2,3}.
2. Considerando que as DHM são doenças raras e heterogéneas, a avaliação etiológica deve ser efetuada em simultâneo com outras etiologias mais comuns, de modo a evitar o atraso de diagnóstico de DHM passíveis de tratamento específico, apesar da sua raridade (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,2,3}.
3. As indicações para avaliação diagnóstica de DHM na pessoa com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, devem ser as seguintes (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻¹³:
 - a) Risco genético em feto com história familiar positiva, concretamente irmão ou progenitor(es) (patologias autossómicas recessivas, dominantes, ligadas aos cromossomas sexuais ou do DNA mitocondrial) com:
 - i. Diagnóstico prévio de DHM específica, com confirmação e caracterização bioquímica (enzimática) e/ou molecular; e
 - ii. Indicação de interrupção médica de gravidez; ou

- iii. Patologias tratáveis *in útero* ou perinatal.
- b) Em qualquer idade face a história familiar positiva e na presença de sintomatologia de risco e/ou possibilidade de intervenção que altere o curso da doença;
- c) Recém-nascido (RN) filho de mãe com síndrome de HELLP ou com esteatose hepática aguda da gravidez;
- d) Rastreio neonatal de DHM (RNN) positivo ou suspeito;
- e) Risco clínico de acordo com grupo etário:
 - i. Pré-natal: identificação de hidrópia, hepato e/ou esplenomegalia, microcefalia, macrocefalia, alteração de estrutura cerebral, convulsões, cardiomiopatia, arritmia, restrição de crescimento intrauterino (RCIU);
 - ii. RN e lactente: sepsis-like, deterioração neurológica, coma, letargia, convulsões, hipotonia, insuficiência hepática, colestase, organomegalia, cardiomiopatia, arritmia, hidrópia, e/ou dismorfia, e/ou manifestações crónicas, designadamente neurológicas (ex.: atraso do desenvolvimento psicomotor, deficiências neurosensoriais, epilepsia), digestivas (ex.: vómitos, má evolução estaturoponderal) e/ou musculares;
 - iii. Criança e adolescente com sintomatologia aguda, recorrente e/ou crónica, com manifestações:
 - (i). Neurológicas (ex.: coma, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório, vómitos recorrentes com prostração desproporcionada, crises de ataxia, epilepsia, deterioração neurológica, alteração do sistema nervoso periférico, atraso do desenvolvimento psicomotor/défice intelectual, regressão do DPM/demência);
 - (ii). Psiquiátricas (ex.: alterações do comportamento, quadros psicóticos, depressão, demência);
 - (iii). Gastrenterológicas e hepáticas (insuficiência hepática, síndrome *Reye-like*, organomegalia);
 - (iv). Renais (ex.: tubulopatia, litíase);

- (v). Musculares (ex.: fraqueza muscular, intolerância ao exercício, dor muscular, rabdomiólise);
 - (vi). Cardíacas (ex.: cardiomiopatia, arritmia);
 - (vii). Hematológicas (ex.: tendência hemorrágica e/ou trombótica, citopenias);
 - (viii). Oftalmológicas (ex.: cataratas, opacidade corneana, luxação do cristalino, retinopatia);
 - (ix). Auditivas (ex.: surdez sensorial);
 - (x). Cutâneas (ex.: angioqueratoma, ictiose, *pili torti*);
 - (xi). Outras manifestações clínicas (ex.: episódios de desidratação, dor abdominal);
- iv. No adulto, devem ser incluídas as manifestações da criança e adolescente nos termos da presente Norma com enfoque nas alterações psiquiátricas (ex.: psicose atípica, depressão), doença neurológica (coma não esclarecido, neuropatia periférica, alteração do movimento, paraparésia espástica, epilepsia, demência), surdez, ptose palpebral e envolvimento muscular com intolerância ao exercício;

Nas situações acima referidas valorizar sobretudo quadros clínicos com associação de manifestações não esclarecidas.

4. Devem ser referenciados a consulta de diagnóstico pré-natal do Centro de Referência de DHM, a efetivar no prazo máximo de 15 dias, os progenitores referidos na alínea a) do ponto 3 da presente Norma (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) e em situações de morte súbita e/ou de causa não esclarecida de filhos em idade pediátrica.
5. No grupo de investigação referido na alínea c) do ponto 3 da presente Norma (RN filho de mãe com síndrome de HELLP ou com esteatose hepática aguda da gravidez) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)⁷:
- a) Cabe ao obstetra informar o pediatra da situação clínica;

- b) Cabe ao pediatra, a avaliação clínica imediata do RN com registo de glicemia, cetonemia e colheita de sangue em cartão de Guthrie e respetivo envio à unidade de rastreio neonatal, metabolismo e genética (URN)^a;
 - c) Na presença de hipoglicemia e/ou sintomatologia deve ser realizada correção e monitorização de glicemia, colheita de urina e contacto com Centro de Referência de DHM;
 - d) Na ausência de sintomatologia, glicemia normal e rastreio inicial negativo deve ser prescrita colheita de sangue para rastreio após o 3º dia de vida, incluindo-se no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.
6. Deve ser referenciada a Centro de Referência de DHM, a efetivar no prazo máximo de 15 dias, a grávida com situação clínica, constante na subalínea i) da alínea e) do ponto 3 da presente Norma (risco clínico pré-natal) para avaliação conjunta pela equipa de diagnóstico pré-natal (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{4,5,6}.
7. No grupo de investigação definido na alínea d) do ponto 3 da presente Norma (rastreio neonatal positivo ou suspeito) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{14,15}:
- a) Cabe à URN^a o contacto prévio telefónico e eletrónico com o Centro de Referência de DHM, acompanhado da seguinte informação: identificação da mãe, morada, telefone de contacto, data de nascimento, género e idade do RN à data da colheita, local da colheita, alteração bioquímica registada e diagnóstico provável.
 - b) Cabe ao Centro de Referência de DHM:
 - i. O contacto imediato com a representante legal (mãe) e a avaliação clínica do RN, de acordo com gravidade da situação, a efetivar no prazo máximo de 72 horas;
 - ii. Na impossibilidade de contacto com mãe, o Centro de Referência deve acionar mecanismos de contacto com a unidade de saúde (cuidados de saúde primários ou hospital) que efetuou a colheita e/ou da área de residência ou autoridades locais;

^a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN), do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge (INSA I.P).

- iii. Contacto imediato com a unidade de saúde para estabelecimento de priorização de transferência do RN para Centro de Referência, de acordo com diagnóstico e gravidade clínica;
 - iv. Envio de amostras biológicas do RN e da mãe à URN^b.
8. Nos grupos de investigação definidos na alínea e) do ponto 3 da presente Norma (risco clínico), devem ser considerados diferentes grupos fisiopatológicos: doenças do metabolismo intermediário (tipo intoxicação e/ou défice energético) ou outras com apresentação aguda, recorrente e/ou crónica e doenças de moléculas complexas, de apresentação crónica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³.
9. Em situação aguda suspeita de DHM, na idade pediátrica e no adulto, deve ser efetuada determinação de glicemia por meio de teste rápido, preenchimento de um cartão de Guthrie e prescrição de colheita de amostra de urina (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,3,16}.
10. Deve ser referenciado a serviço de urgência hospitalar (SU), após contacto prévio, a pessoa (idade pediátrica e adulto) em situação aguda com suspeita de DHM, após determinação de glicemia por meio de teste rápido e preenchimento de um cartão de Guthrie e prescrição de colheita de amostra de urina (a realizar na unidade de saúde ou durante o transporte) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,3,16}.
11. A referência a serviço de urgência hospitalar (SU) deve ser acompanhada da seguinte informação clínica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1-3,16}:
- a) História sumária;
 - b) Descrição do exame clínico;
 - c) Resultados de exames de leitura rápida e outros efetuados;
 - d) Produtos colhidos em fase inicial (cartão de Guthrie e urina);
 - e) Medidas iniciais adotadas;
 - f) Indicação do médico do SU ou do médico do Centro de Referência contactado, conforme aplicável.

12.No serviço de urgência devem ser efetuadas os seguintes procedimentos na pessoa com suspeita de DHM (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1-3,16}:

- a) Avaliação ABCDE (manutenção da via aérea com controlo da coluna cervical (*A-Airway maintenance with cervical spine control*); ventilação (*B - Breathing*); circulação com controlo hemorrágico e acesso venoso (*C - Circulation with haemorrhage control*); verificação do estado de consciência (*D - Disability: Neurological status*); Exame completo do corpo (*E - Exposure*);
- b) Estabilização clínica;
- c) Prescrição e realização de testes de leitura imediata (glicemia, cetonemia, equilíbrio ácido-base) e amoniemia em situações de coma; e
- d) Prescrição de colheita de produtos biológicos para reserva:
 - i. Sangue em EDTA e sangue em cartão de Guthrie (temperatura ambiente); e
 - ii. Plasma, soro e urina (congelados a - 20°C).

13.Deve ser referenciado a Centro de Referência, a efetivar no prazo máximo de 72 horas, após contacto prévio, a pessoa (idade pediátrica ou adulto) com situações agudas, de sintomatologia de causa não esclarecida (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,3,16}:

- a) Vômitos recorrentes com prostração;
- b) Ataxia intermitente;
- c) Coma, incluindo o associado ao valproato de sódio;
- d) Convulsões refratárias e/ou recorrentes;
- e) Episódio tipo AVC;
- f) Quadro psicótico (no adolescente e no adulto);
- g) Dor abdominal intensa e/ou recorrente, grave (no adolescente e no adulto)
- h) Insuficiência cardíaca (miocardiopatia/arritmia);
- i) Hepatite, incluindo a associada ao valproato de sódio/hepatomegália/ insuficiência hepática aguda;

- j) Rabdomiólise;
- k) Hipoglicemia grave e/ou recorrente;
- l) Acidose metabólica com (ou sem) aumento do hiato aniónico (inclui a cetoacidose);
- m) Hiperamoniemia, incluindo a associado ao valproato de sódio;
- n) Hiperlactacidemia /acidose láctica, persistente após correção de choque/ insuficiência cardíaca.

14.A referenciação a Centro de Referência de DHM em situação aguda deve ser acompanhada da seguinte informação clínica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,2,16}:

- a) Anamnese;
- b) Exame físico;
- c) Meios complementares de diagnóstico, realizados;
- d) Produtos biológicos colhidos em fase aguda;
- e) Medidas terapêuticas adotadas;
- f) Indicação do médico do Centro de Referência contactado.

15 Deve ser referenciado a Centro de Referência de DHM, a efetivar no prazo máximo de 45 dias (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) :

- a) O lactente com clinica suspeita de DHM;
- b) Pessoa com manifestações agudas/recorrentes sugestivas de DHM, fora do período de crise.

16. Deve ser referenciada a Centro de Referência de DHM, a efetivar no prazo máximo de 90 dias, a pessoa com manifestações crónicas sugestivas de DHM (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I).

17. A referenciação a Centro de Referência de DHM, referida nos pontos 15 e 16 em situação não aguda deve ser acompanhada da seguinte informação clínica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I):

- a) Anamnese, incluindo:
 - i. História familiar detalhada;

- ii. História obstétrica e neonatal;
 - iii. História alimentar e eventual relação entre os sintomas e o jejum/ tipo de alimentação;
 - iv. Curvas de crescimento.
- b) Descrição detalhada do exame clínico;
 - c) Produtos biológicos colhidos em fase de crise, quando existentes;
 - d) Meios complementares de diagnóstico realizados;
 - e) Medidas terapêuticas adotadas.
18. No âmbito da investigação etiológica de situações clínicas não esclarecidas deve ser considerada a prescrição de testes genéticos, devidamente fundamentada no processo clínico, a nível hospitalar (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I).
19. Os estudos genéticos devem ser prescritos e efetuados a nível do Centro de Referência de DHM (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I):
- a) Para confirmação de DHM em pessoas sem diagnóstico genético;
 - b) Para confirmação diagnóstica de DHM afirmada a nível bioquímico no rastreio NN;
 - c) Para rastreio familiar de DHM em pessoas assintomáticas e aconselhamento genético.
- 20 A monitorização clínica das pessoas com diagnóstico de DHM deve ser realizada sob a coordenação do Centro de Referência de DHM, através de (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)⁴:
- a) Controlo clínico regular, pelo menos, anual, no Centro de Referência; e
 - b) Seguimento da pessoa a nível da unidade de saúde de proximidade; e
 - c) Seguimento da mulher com DHM na fase pré-conceção, na gravidez, no parto e no puerpério no Centro de Referência.
- 21 Deve ser referenciada à consulta de diagnóstico pré-natal do Centro de Referência de DHM, a efetivar no prazo máximo de 90 dias, a mulher que pretende planear gravidez, no caso de risco de transmissão de DHM (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I).

22. A referência a consulta de diagnóstico pré-natal do Centro de Referência de DHM deve ser acompanhada da seguinte informação clínica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,2,16}:

- g) Anamnese;
- h) Exame físico;
- i) Meios complementares de diagnóstico realizados;
- j) Medidas terapêuticas adotadas.

23. A pessoa (idade pediátrica e adulto) e/ou representante legal devem ser informados e esclarecidos da situação clínica, da necessidade de referência, do tratamento e do seguimento.

24. Deve ser obtido o consentimento informado escrito de acordo com a Norma nº 015/2013 “Consentimento informado, esclarecido e livre dado por escrito”.

25. Deve ser emitido um Cartão de Pessoa com Doença Rara (CPDR) à pessoa com o diagnóstico de Doença Rara (Consultar Norma N.º 008/2014 “Cartão da Pessoa com Doença Rara”).

26. Em situação de morte súbita e/ou de causa não esclarecida em idade pediátrica, com observação em ambiente hospitalar, deve ser cumprido procedimento de investigação etiológica *perimortem* imediata (Anexo I) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{16,17,18}.

27. O Centro de Referência deve articular com hospitais, cuidados de saúde primários e unidades de saúde privadas da região, a nível assistencial, de formação e de investigação, com adequada identificação de interlocutores (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁹.

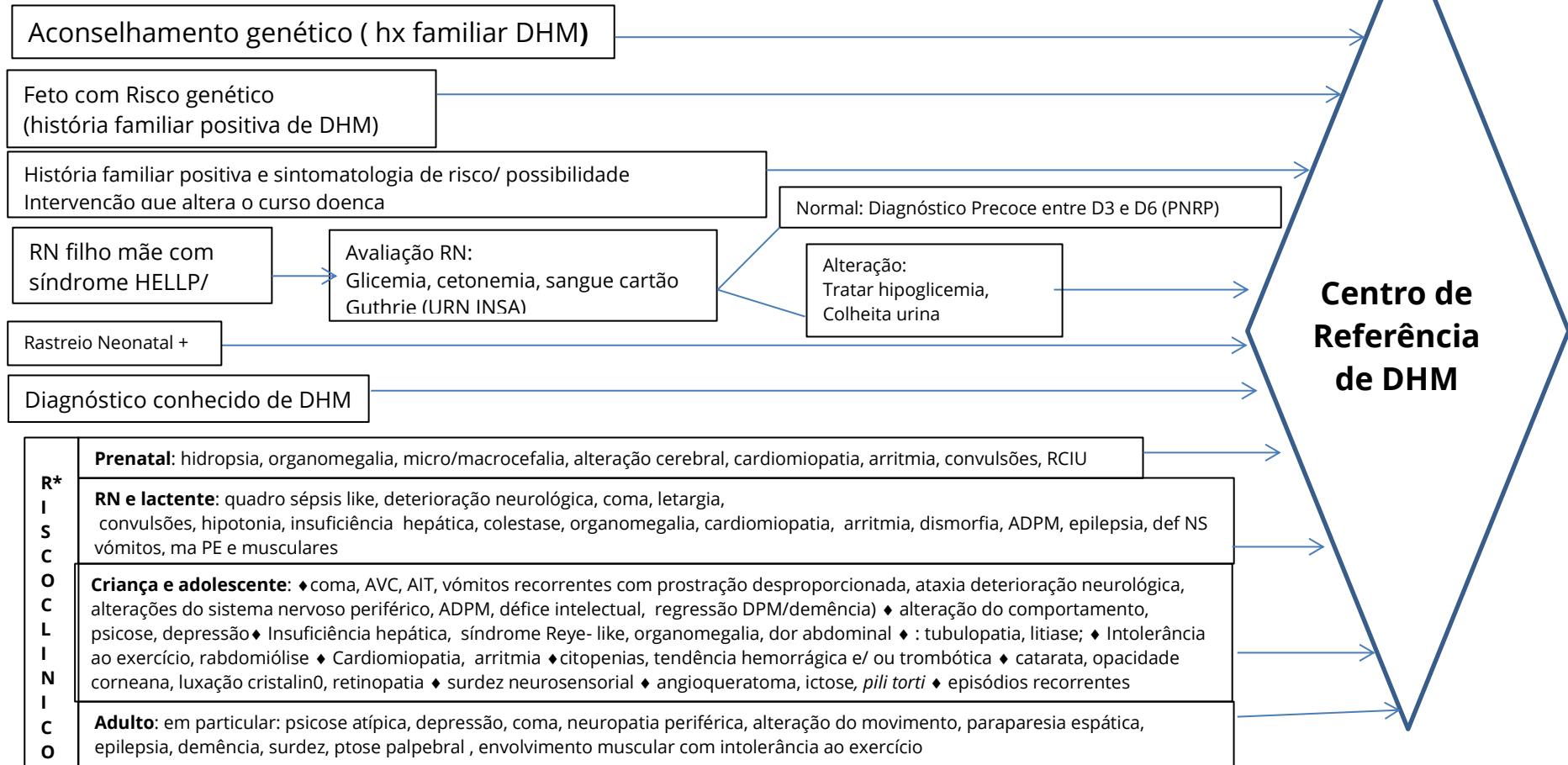
28. Os Centros de Referência de DHM nacionais devem articular-se entre si, em complementaridade, a nível assistencial, de formação e de investigação (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁹.

29. Os Centros de Referência de DHM devem articular com outros centros de referência nacionais que efetuam o seguimento de pessoas com DHM, por diagnósticos ou intervenção terapêutica concomitantes ou complementares.

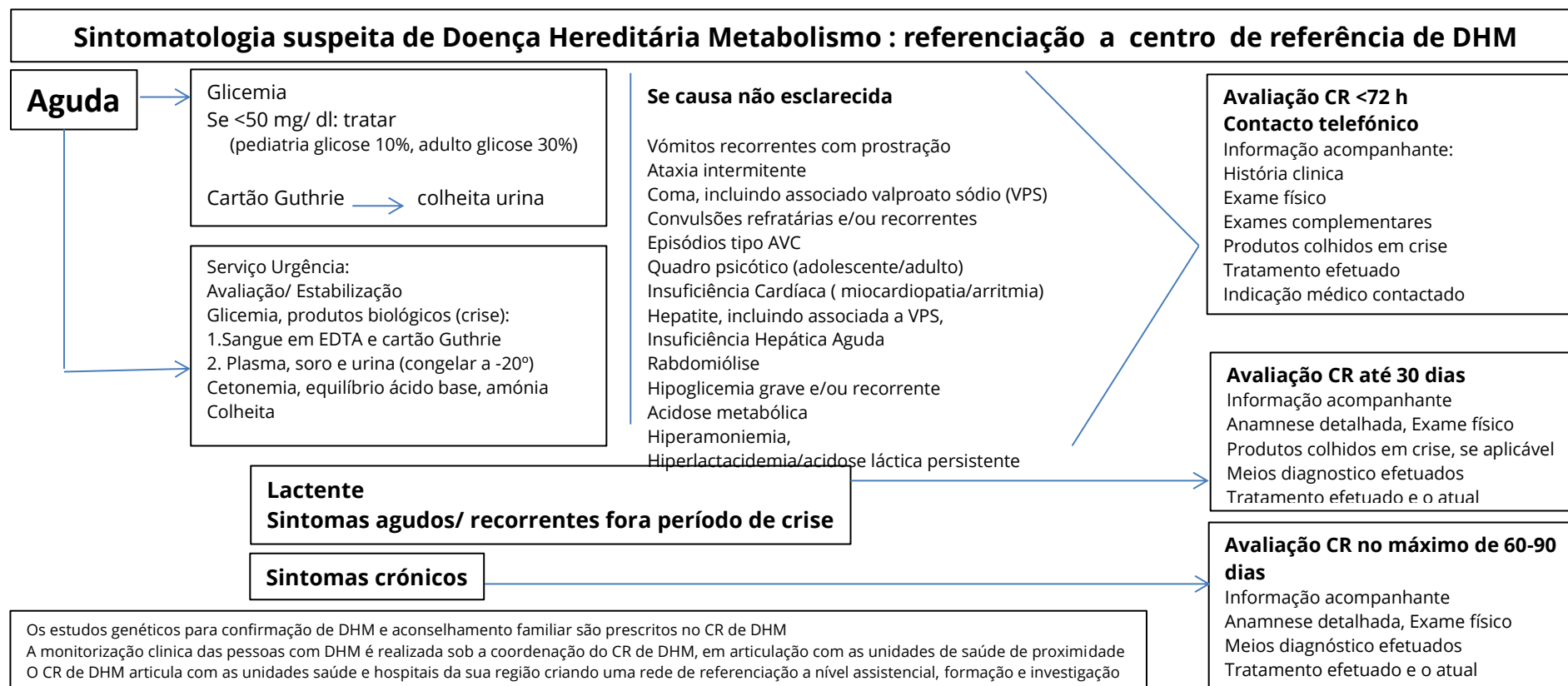
30. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

31 .Os algoritmos clínicos

Grupos de investigação para orientação de diagnóstico de DHM



Procedimentos e Referenciação de pessoa com suspeita de DHM



32. O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma " Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto "				
Unidade:				
Data: __/__/__		Equipa auditora:		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a pessoa (idade pediátrica e adulto) e/ou representante legal são informados e esclarecidos da situação clínica, da necessidade de referência, do tratamento e do seguimento				
Existe evidência de que é obtido consentimento informado escrito de acordo com a Norma nº 015/2013 "Consentimento informado, esclarecido e livre dado por escrito"				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Cartão da Pessoa com Doença Rara				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com doença hereditária do metabolismo é emitido um cartão da pessoa com doença rara				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Critérios de Inclusão e Avaliação Etiológica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que são incluídos na presente Norma as pessoas de diferentes grupos etários (pré-natal, neonatal, lactente, criança, adolescente e adulto) que estão em processo de investigação clínica para orientação de diagnóstico de doença hereditária do metabolismo				
Existe evidência de que na pessoa, considerando que as DHM são doenças raras e heterogêneas, a avaliação etiológica é efetuada em simultâneo com outras etiologias mais comuns, de modo a evitar o atraso de diagnóstico de doenças hereditárias do metabolismo (DHM) passíveis de tratamento específico, apesar da sua raridade				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Avaliação Diagnóstica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, as indicações para avaliação diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), são as seguintes: risco genético em feto com história familiar positiva, concretamente irmão ou progenitor(es) (patologias autossómicas recessivas, dominantes, ligadas ao X ou do DNA mitocondrial) com: diagnóstico prévio de DHM específica, com confirmação e caracterização bioquímica (enzimática) e/ou molecular; e indicação de interrupção médica de gravidez; ou patologias tratáveis in útero ou perinatal				
Existe evidência de que na pessoa com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, as indicações para avaliação				

<p>diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), são as seguintes: em qualquer idade face a história familiar positiva e na presença de sintomatologia de risco e/ou possibilidade de intervenção que altere o curso da doença; recém-nascido (RN) filho de mãe com síndrome de HELLP ou com esteatose hepática aguda da gravidez; rastreio neonatal de DHM (RNN) positivo ou suspeito</p>				
<p>Existe evidência de que no feto, com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, as indicações para avaliação diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), são as seguintes: risco clínico pré-natal: identificação de hidrósia, hepato e/ou esplenomegalia, microcefalia, macrocefalia, alteração de estrutura cerebral, convulsões, cardiomiopatia, arritmia, restrição de crescimento intrauterino (RCIU)</p>				
<p>Existe evidência de que no RN e lactente com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, as indicações para avaliação diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), são as seguintes: sepsis-like, deterioração neurológica, coma, letargia, convulsões, hipotonia, insuficiência hepática, colestase, organomegalia, cardiomiopatia, arritmia, hidrósia, e/ou dismorfia, e/ou manifestações clínicas crónicas, designadamente neurológicas (ex: atraso do desenvolvimento psicomotor, deficiências neurosensoriais, epilepsia), digestivos (ex: vômitos, má evolução estaturponderal) e/ou musculares</p>				
<p>Existe evidência de que na criança e adolescente com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, as indicações para avaliação diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), designadamente, com sintomatologia aguda, recorrente e/ou crónica com manifestações (valorizando sobretudo quadros clínicos com associação de sintomas não esclarecidos) são as seguintes: neurológicas (ex: coma, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório, vômitos recorrentes com prostração desproporcionada, crises de ataxia, epilepsia, deterioração neurológica, alteração do sistema nervoso periférico, atraso do desenvolvimento psicomotor/défic intelectual, regressão do DPM/demência); psiquiátricas (ex: alterações do comportamento, quadros psicóticos, depressão, demência); gastroenterológicas e hepáticas (insuficiência hepática, síndrome Reye-like, organomegalia, dor abdominal); renal (ex: tubulopatia, litíase); musculares (ex: fraqueza muscular, intolerância ao exercício, dor muscular, rbdomiólise); cardíacas (ex: cardiomiopatia, arritmia); hematológicas (ex: tendência hemorrágica e/ou trombótica, citopenias); oftalmológicas (ex: cataratas, opacidade corneana, luxação do cristalino, retinopatia); auditivas (ex: surdez sensorial); cutâneas (ex: angioqueratoma, ictiose, <i>pili torti</i>); outras manifestações clínicas (ex: episódios de desidratação); valorização de quadros clínicos com associação de sintomas referidos e não esclarecidos</p>				
<p>Existe evidência de que em idade pediátrica com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, a indicação para avaliação diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), é morte súbita e/ou de causa não esclarecida</p>				
<p>Existe evidência de que no adulto com sinais e sintomas não adequadamente justificados por outras causas mais comuns, as indicações para avaliação diagnóstica de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), são as seguintes: as manifestações da criança e adolescente nos termos da presente Norma com enfoque nas alterações psiquiátricas (ex: psicose atípica, depressão), doença neurológica (coma não esclarecido, neuropatia periférica, alteração do movimento, paraparésia espástica, epilepsia, demência), surdez, ptose</p>				



palpebral e envolvimento muscular com intolerância ao exercício				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5. Grupos de Investigação				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no RN filho de mãe com síndrome de HELLP ou com esteatose hepática aguda da gravidez cabe ao obstetra informar o pediatra da situação clínica; cabe ao pediatra, a avaliação clínica imediata do RN com registo de glicemia, cetonemia e colheita de sangue em cartão de Guthrie e respetivo envio à unidade de rastreio neonatal, metabolismo e genética (URN)				
Existe evidência de que no RN filho de mãe com síndrome de HELLP ou com esteatose hepática aguda da gravidez, na presença de hipoglicemia e/ou sintomatologia é realizada correção e monitorização de glicemia, colheita de urina e contacto com centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM); na ausência de sintomatologia, glicemia normal e rastreio inicial negativo é prescrita colheita de sangue para rastreio após o 3º dia de vida, incluindo-se no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce				
Existe evidência de que no rastreio neonatal positivo ou suspeito cabe à Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN), o contacto prévio telefónico e eletrónico com o centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), acompanhado da seguinte informação: identificação da mãe, morada, telefone de contacto, data de nascimento, género e idade do RN à data da colheita, local da colheita, alteração bioquímica registada e diagnóstico provável				
Existe evidência de que no rastreio neonatal positivo ou suspeito cabe ao centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM): o contacto imediato com a representante legal (mãe) e a avaliação clínica do RN, de acordo com gravidade da situação, a efetivar no prazo máximo de 72 horas; na impossibilidade de contacto com mãe, o centro de referência aciona mecanismos de contacto com a unidade de saúde (cuidados de saúde primários ou hospital) que efetuou a colheita e/ou da área de residência ou autoridades locais; contacto imediato com a unidade de saúde para estabelecimento de priorização de transferência do RN para centro de referência, de acordo com diagnóstico e gravidade clínica; envio de amostras biológicas do RN e da mãe à Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN)				
Existe evidência de que no pré-natal ou RN ou lactente ou na criança ou no adolescente ou o adulto com risco clínico, nos termos da presente Norma, são considerados diferentes grupos fisiopatológicos: doenças do metabolismo intermediário (tipo intoxicação e/ou défice energético) ou outras com apresentação aguda, recorrente e/ou crónica e doenças de moléculas complexas, de apresentação crónica				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
6. Intervenção nos Cuidados de Saúde Primários e no Serviço de Urgência				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na situação aguda suspeita de doença hereditária do metabolismo (DHM), em idade pediátrica e no adulto, é efetuada determinação de glicemia por meio de teste rápido, preenchimento de um cartão de Guthrie e prescrição de colheita de amostra de urina				
Existe evidência de que no serviço de urgência são efetuadas os seguintes procedimentos na pessoa com suspeita de doença hereditária do metabolismo: avaliação ABCDE (manutenção da via aérea com controlo da				



coluna cervical (A-Airway maintenance with cervical spine control); ventilação (B - Breathing); circulação com controlo hemorrágico e acesso venoso (C - Circulation with haemorrhage control); verificação do estado de consciência (D - Disability; Neurological status); estabilização clínica; (E - Exposure) Exame completo do corpo: prescrição e realização de testes de leitura imediata (glicemia, cetonemia, equilíbrio ácido-base) e amoniemia em situações de coma; e prescrição de colheita de produtos biológicos para reserva (sangue em EDTA e sangue em cartão de Guthrie (temperatura ambiente); e plasma, soro e urina (congelados a - 20°C)				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
7. Referenciação				
A: Referenciação a Serviço de Urgência				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de a referenciação a serviço de urgência hospitalar, (SU) é realizada na pessoa (idade pediátrica e adulto) em situação aguda com suspeita de DHM, após determinação de glicemia por meio de teste rápido e preenchimento de um cartão de Guthrie e prescrição de colheita de amostra de urina (a realizar na unidade de saúde ou durante o transporte)				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
B. Informação que Acompanha a Referenciação a Serviço de Urgência				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referenciação a serviço de urgência hospitalar (SU) é acompanhada da seguinte informação: história sumária; descrição do exame clínico; resultados de exames de leitura rápida e outros efetuados; produtos colhidos em fase inicial (cartão de Guthrie e urina); medidas iniciais adotadas; indicação do médico do SU ou do médico do centro de referência contactado, conforme aplicável				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
C: Referenciação a Consulta de Diagnóstico Pré-Natal				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de a referenciação a consulta de diagnóstico pré-natal do centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), a efetivar no prazo máximo de 15 dias, é realizada nos progenitores referidos na alínea a) do ponto 3 da presente Norma				
Existe evidência de a referenciação a consulta de diagnóstico pré-natal do centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), a efetivar no prazo máximo de 90 dias, a mulher que pretende planejar gravidez, em risco de transmissão de DHM				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
D: Informação que Acompanha a Referenciação a Consulta de Diagnóstico Pré-Natal do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referenciação a consulta de diagnóstico pré-natal do centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), é acompanhada da seguinte informação clínica: anamnese; exame físico; meios complementares de diagnóstico realizados; medidas terapêuticas adotadas				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

D: Referenciação a Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de a referenciação a centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), a efetivar no prazo máximo de 15 dias, é realizada na grávida com situação clínica, constante na subalínea i) da alínea e) do ponto 3 da presente Norma (risco clínico pré-natal) para avaliação conjunta pela equipa de diagnóstico pré-natal				
Existe evidência de a referenciação a centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), a efetivar no prazo máximo de 72 horas, após contacto prévio, a pessoa (idade pediátrica e adulto) com situações agudas, de sintomatologia de causa não esclarecida: vómitos recorrentes com prostração; ataxia intermitente; coma, incluindo o associado ao valproato de sódio; convulsões refratárias e/ou recorrentes; episódio tipo AVC; quadro psicótico (no adolescente ou no adulto); dor abdominal intensa e/ou recorrente, grave (no adolescente ou no adulto); insuficiência cardíaca (miocardiopatia/arritmia); hepatite, incluindo a associada ao valproato de sódio/hepatomegália/ insuficiência hepática aguda; rabdomiólise; hipoglicemia grave e/ou recorrente; acidose metabólica com (ou sem) aumento do hiato aniónico (inclui a cetoacidose); hiperamoniemia, incluindo a associado ao valproato de sódio; hiperlactacidemia /acidose láctica, persistente após correção de choque/ insuficiência cardíaca				
Existe evidência de a referenciação a centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), a efetivar no prazo máximo de 45 dias, o lactente com clínica suspeita de DHM e a pessoa com sintomatologia aguda/recorrente sugestiva de DHM, fora do período de crise				
Existe evidência de a referenciação a centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), a efetivar no prazo máximo de 90 dias, a pessoa com sintomatologia crónica sugestiva de DHM				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
E: Informação que Acompanha a Referenciação a Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referenciação a centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), em situação aguda, a efetivar no prazo máximo de 72 horas é acompanhada da seguinte informação clínica: anamnese; exame físico; meios complementares de diagnóstico realizados; produtos biológicos colhidos em fase aguda; medidas terapêuticas adotadas; indicação do médico do centro de referência contactado				
Existe evidência de que a referenciação a centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), em situação não aguda, a efetivar no prazo máximo de 45 dias ou 90 dias, é acompanhada da seguinte informação clínica: anamnese (incluindo história familiar detalhada; história obstétrica e neonatal; história alimentar e eventual relação entre os sintomas e o jejum/ tipo de alimentação; curvas de crescimento); descrição detalhada do exame clínico; produtos biológicos colhidos em fase de crise, quando existentes; meios complementares de diagnósticos realizados; medidas terapêuticas adotadas				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
8: Prescrição de Testes Genéticos				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no âmbito da investigação etiológica de situações clínicas não esclarecidas é considerada a prescrição de testes genéticos,				



devidamente fundamentada no processo clínico, a nível hospitalar				
Existe evidência de que na pessoa, os estudos genéticos são prescritos e efetuados a nível do centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM): para confirmação de DHM em pessoas sem diagnóstico genético; para confirmação diagnóstica de DHM afirmada a nível bioquímico no rastreio NN; para rastreio familiar de DHM em pessoas assintomáticas e aconselhamento genético				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
9: Monitorização e Seguimento				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com doença hereditária do metabolismo (DHM), a monitorização clínica é realizada sob a coordenação do centro de referência, através de: controlo clínico regular, pelo menos, anual, no centro de referência; e seguimento da pessoa a nível da unidade de saúde de proximidade; e seguimento da mulher com DHM na fase preconceção, na gravidez, no parto e no puerpério no centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
10: Protocolo Perimortem				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de em situação de morte súbita e/ou de causa não esclarecida em idade pediátrica, com observação em ambiente hospitalar, é cumprido procedimento de investigação etiológica <i>perimortem</i> imediata, em Anexo I, à presente Norma				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
11: Responsabilidades do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o centro de referência articula com hospitais e cuidados de saúde primários e unidades de saúde privadas da região, a nível assistencial, de formação e de investigação, com adequada identificação de interlocutores				
Existe evidência de que os centros de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM) nacionais articulam-se entre si, em complementaridade, a nível assistencial, de formação e de investigação, a nível nacional				
Existe evidência de que o centro de referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM) articula com outros centros de referência nacionais que efetuam o seguimento de pessoas com DHM, para diagnósticos ou intervenção terapêutica concomitantes ou complementares				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

33. O conteúdo da presente Norma foi validado cientificamente pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas e será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.
30. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. A tabela de níveis de evidência e graus de recomendação da presente Norma é a definida pela Sociedade Europeia de Cardiologia (www.escardio.org).
- B. As doenças hereditárias do metabolismo (DHM) são doenças genéticas, classicamente associadas a um défice enzimático de que resulta o bloqueio da via metabólica em questão. No entanto, a proteína deficitária/ anormal pode ter outras funções na célula (ex: transportador ou recetor de membrana). Excecionalmente, a mutação causal leva a ganho de função (ex: enzimática), igualmente deletéria^{1,2,4,20,21,22}.
- C. Estão descritas mais de 900 DHM e o seu número é crescente, acompanhando os avanços da metodologia diagnóstica, a par da maior divulgação entre os profissionais de saúde e a população em geral e da diferenciação de clínicos a elas dedicados²¹. São de um modo geral doenças individualmente raras, isto é, com prevalência inferior a 1/2000 (órfãs), mas são coletivamente numerosas. O interesse pelas doenças órfãs, em que as DHM se enquadram, tem crescido nos últimos anos, pelo reconhecimento da sua relativamente grande prevalência conjunta e do facto de estarem associadas a risco de vida e/ou invalidez crónica (<http://www.orpha.net>).
- D. As DHM podem apresentar-se em qualquer idade, desde o período ante natal à vida adulta, causar qualquer sintoma, com origem em qualquer órgão ou sistema orgânico e com qualquer tipo de hereditariedade^{1,2,3,23}.
- E. As DHM são doenças genéticas:
- 1) A grande maioria das DHM é de transmissão autossómica recessiva, ou menos frequentemente ligada ao X, de transmissão materna (mtDNA) ou autossómica dominante. Podem no entanto ser esporádicas, ou parecê-lo em função das atuais reduzidas dimensões das fratrias e da dispersão familiar²⁴. Tratando-se de doenças genéticas, é muito importante o rigoroso registo da história familiar. Esta, se irrelevante, não exclui no entanto a possibilidade da existência de uma DHM;
 - 2) Embora o rastreio neonatal alargado tenha permitido o diagnóstico mais atempado das patologias abrangidas, é fundamental ter a noção de que a designação de inato ou hereditário não significa congénito. Muitos dos doentes com DHM podem ter formas de apresentação

clínica tardia, na infância, adolescência ou até na idade adulta. Mesmo relativamente às DHM incluídas no rastreio neonatal, é possível que formas mais atenuadas das doenças, sem tradução bioquímica no período neonatal, venham a ser diagnosticadas em idades mais tardias²⁵. De um modo geral, os fenótipos mais graves apresentam-se em idades mais precoces. Isto explica o diagnóstico mais frequente em idades pediátricas e o frequente subdiagnóstico das formas de apresentação no adulto^{1,2,3,23}.

F. Especificidades do diagnóstico das DHM:

- 1) As DHM expressam-se por uma enorme variedade de sinais e sintomas e, apesar de individualmente raras, constituem no seu conjunto um importante diagnóstico diferencial em muitas pessoas²⁶. Em função da grande diversidade clínica, as DHM podem apresentar-se a qualquer médico, que deve ser capaz de as suspeitar, promover as medidas terapêuticas urgentes, se necessário, e orientar para centros especializados.
- 2) Apesar de as DHM apresentarem algumas especificidades decorrentes da grande diversidade, raridade individual e apresentação clínica variável consoante a faixa etária, o seu diagnóstico assenta na maioria das vezes na suspeição clínica coadjuvada por exames complementares de diagnóstico de fácil acesso em qualquer unidade hospitalar. Devem ser tidos em conta os seguintes considerandos:
 - a) As DHM devem sempre ser equacionadas em paralelo com outras situações mais comuns, como a sépsis ou encefalopatia hipoxico-isquémica no recém-nascido, as intoxicações exógenas, encefalites ou tumores SNC nas crianças e adolescentes ou as psicoses e doenças neurodegenerativas nos adolescentes e adultos^{1,2};
 - b) Não se deve confundir um sintoma (neuropatia periférica, retinite pigmentosa, cardiomiopatia) ou uma síndrome (Reye, Leigh, SIDS) com etiologia^{1,2};
 - c) Deve atentar-se em particular aos sintomas que persistem e permanecem inexplicados após a investigação “usual” e o tratamento inicial^{1,2};
 - d) De entre as DHM a considerar, devem ser sempre priorizadas as que têm tratamento específico, que pode ser salvador de vida e preventivo de incapacidade permanente²⁷. Assim, nas situações agudas/emergentes, devem ser efetuados de forma célere os exames complementares que possibilitam a orientação diagnóstica de uma DHM

tratável, como glicemia, amónia, lactato, gasimetria, ionograma, cetonemia, aminotransferases, creatina-quinase, cetonúria, disponíveis em qualquer serviço de urgência hospitalar. Incluem-se ainda acilcarnitinas, aminoácidos, ácidos orgânicos urinários e porfirinas, a realizar de imediato, de acordo com a avaliação inicial e cujo resultado deve estar disponível em até 24h²⁸;

- e) Em caso de suspeita, deve recorrer-se a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo.

G. Classificação das DHM:

- 1) Os sistemas de classificação das DHM estão em constante evolução, não sendo estas doenças ainda adequadamente contempladas na ICD10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision* - <http://www.who.int/classifications/icd>). Existem atualmente duas classificações mais abrangentes: a da *Orphanet* e a da SSIEM (<http://www.orpha.net>; <http://www.ssiem.org>).
- 2) No entanto, de um ponto de vista prático, as doenças metabólicas podem ser divididas em três grandes grupos, tendo em conta a sua fisiopatologia^{1,2,3}:
 - a) Grupo I: Doenças tipo “intoxicação” - incluem os erros inatos do metabolismo intermediário que conduzem à intoxicação aguda ou progressiva resultante da acumulação de compostos tóxicos a montante do bloqueio metabólico. Neste grupo encontram-se as aminoacidopatias (ex: fenilcetonúria, tirosinemia, leucinose, homocistinúria), a maioria das acidúrias orgânicas (ex: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidúria isovalérica, acidúria glutárica), as doenças do ciclo da ureia (ex: défice de ornitina-carbamil-transferase - OCT), as “intolerâncias” aos açúcares (ex: galactosémia, frutosemia), as intoxicações por metais (ex: doença de Wilson) e as porfirias. A forma de apresentação deste grupo de patologias apresenta similaridades clínicas, como por exemplo, a noção de intervalo livre de sintomas (horas, dias, semanas, até vários anos) a que se seguem os sinais clínicos de “intoxicação” que podem manifestar-se de forma aguda (vómitos, letargia, coma, insuficiência hepática, fenómenos trombo-embólicos) ou crónica (atraso de desenvolvimento/défice intelectual, regressão psicomotora/ demência, ectopia lentis, cardiomiopatia). A expressão clínica

destas doenças é muitas vezes tardia e intermitente (vómitos cíclicos, episódios de desidratação, recusa alimentar seletiva, má progressão estaturoponderal);

- b) Grupo II: Doenças do metabolismo energético - geralmente cursam com manifestações clínicas atribuíveis, pelo menos em parte, a defeitos de produção e/ou utilização da energia. Atingem de forma preferencial os órgãos que requerem mais energia como sejam fígado, coração (miocárdio), músculo-esquelético e/ou cérebro. Este grupo inclui as glicogenoses, os defeitos da neoglicogénese, as acidoses lácticas congénitas, os défices da beta-oxidação dos ácidos gordos, os defeitos do ciclo de Krebs e as doenças da cadeia respiratória mitocondrial. Os sintomas mais comuns incluem: má progressão estaturoponderal, hipotonia generalizada grave, miopatia, miocardiopatia, insuficiência cardíaca, síndrome de morte súbita (SIDS) e laboratorialmente hipoglicémia, hiperlactacidémia, entre outras;
- c) Grupo III. Doenças da síntese e/ou catabolismo das moléculas complexas. Os sintomas são permanentes, progressivos, independentes de eventos intercorrentes e não são relacionáveis com a ingestão alimentar. Neste grupo incluem-se as doenças do lisossoma, as do peroxisoma, os defeitos congénitos da glicosilação (CDGs) e os défices da síntese do colesterol, entre outros.

H. Diagnóstico das DHM:

- 1) Existem três grandes grupos com indicação para se iniciar um processo de investigação diagnóstica de DHM: história familiar de DHM positiva, rastreio neonatal positivo ou suspeito e grupo de risco clínico com manifestações sugestivas;
- 2) Desta forma as circunstâncias em que se apresentam ou são diagnosticadas as DHM são as seguintes:
 - a) Rastreio neonatal sistemático - implementado em 1979 com o rastreio da fenilcetonúria, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sediado na URN-INSA, tem uma taxa de cobertura de praticamente 100%. A colheita da amostra de sangue é feita para "cartão de Guthrie", de preferência do 3º ao 6º dias de vida. Está atualmente disponível o rastreio de 24 DHM (www.diagnosticoprecoce.org). Estas incluem algumas doenças do catabolismo do esqueleto carbonado de aminoácidos (ex: fenilcetonúria) e do ciclo da ureia (ex: citrulinémia) e a maioria dos defeitos da oxidação dos ácidos gordos (ex: ácidos gordos

de cadeia média). Note-se que o défice de ornitina-carbamiltransferase (OCT), o mais frequente dos defeitos do ciclo da ureia, não é detetado neste rastreio²⁹. Por outro lado, há a possibilidade de formas “tardias” das doenças incluídas no rastreio não serem detetadas por não apresentarem nos primeiros dias de vida alterações dos metabolitos doseados. Assim, perante a suspeita clínica, deve prosseguir-se a investigação, mesmo que o rastreio neonatal tenha sido negativo²⁵;

- b) Rastreio de famílias de risco, após o diagnóstico de um caso “índice”, que deve ser cuidadosamente confirmado, é imperioso o rastreio familiar³⁰;
- c) Presença de manifestações clínicas: pode de uma forma simplista afirmar-se que há 4 grupos de circunstâncias clínicas que devem levar os clínicos a considerar a possibilidade de estar perante uma DHM^{1,2}:
 - i. Manifestações com início ante natal ou neonatal;
 - ii. Apresentação mais tardia com episódios agudos e recorrentes de coma, ataxia, vómitos, acidose, intolerância ao exercício, insuficiência cardíaca, renal, hepática ou outra;
 - iii. Sintomas gerais crónicos e progressivos, maioritariamente neurológicos (atraso de desenvolvimento psicomotor/ défice intelectual, epilepsia, deterioração neurológica) ou psiquiátricos;
 - iv. Sintomas específicos e permanentes de envolvimento crónico de órgãos, tais como cardiomiopatia, hepatopatia/hepatomegalia, cataratas, luxação do cristalino, entre muitos outros¹.

I. Manifestações clínicas das DHM:

- 1) Embora com muitos pontos em comum, as manifestações clínicas das DHM variam consoante o tipo de doença e o grupo etário em que se apresentam:
 - a) Manifestações pré-natais - No período pré-natal, as manifestações são essencialmente de 3 tipos: malformações (esqueléticas, cardíacas, defeitos tubo neural, entre outras), displasias (heterotopias ou quistos corticais, alterações da fossa posterior, rins poliquísticos) e alterações funcionais (RCIU, hidropisia, microcefalia, organomegalias)^{1,3}. Pode suspeitar-se de uma DHM no feto, mesmo sem história familiar positiva (sem caso

índice prévio), perante achados ecográficos sugestivos, habitualmente na segunda metade da gravidez. De forma genérica, as doenças de tipo "intoxicação" raramente originam manifestações pré-natais. Os defeitos da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa e algumas doenças da cadeia respiratória mitocondrial no feto são uma das causas de fígado gordo agudo da gravidez/ síndrome HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) materno. As doenças do grupo das moléculas complexas (lisossomais, peroxissomais, os defeitos congénitos da glicosilação e os defeitos da síntese do colesterol) estão, mais comumente, associadas a manifestações antenatais. A análise bioquímica e anatomopatológica dos tecidos fetais, incluindo a placenta, é determinante para se chegar a um diagnóstico preciso^{1,3,5,6,7,10,11,31,32};

- b) Sintomas no recém-nascido e lactente: no recém-nascido, que tem um caracteristicamente um leque reduzido de sintomas em resposta à doença, também as manifestações das DHM são inespecíficas, tais como alteração do padrão respiratório, reflexo de sucção débil, vômitos, diarreia, desidratação, letargia, convulsões, hipotonia/hipertonia, que na maioria das vezes são atribuídos a sépsis ou outra causa comum, que frequentemente não se confirma. Deve equacionar-se o diagnóstico de DHM particularmente no RN cujo quadro persista ou se agrave apesar das medidas terapêuticas "habituais" adotadas. A deterioração clínica cursa com sintomatologia maioritariamente neurológica (alterações do tônus, alterações neurodegenerativas, epilepsia e coma), hepática (hepatomegalia, insuficiência hepática, icterícia colestática, hepato-esplenomegalia) ou cardíaca (cardiomiopatia, arritmia, derrame pericárdico) associadas ou não a dismorfias. Esta sintomatologia pode surgir após um intervalo livre ou estar presente desde o nascimento. A confirmação de um diagnóstico de sépsis não exclui formalmente a existência de uma DHM, uma vez que se conhece o efeito dos eventos catabólicos como fator desencadeante da descompensação em muitas das DHM que cursam com intoxicação. Por outro lado, algumas DHM associam-se a maior predisposição para infeção, como a sépsis a E.Coli na galactosemia clássica^{1,2,8};
- c) No lactente os quadros de apresentação são sobreponíveis aos do RN, nomeadamente sob a forma de doença aguda e recorrente com episódios de coma ou do tipo acidente vascular cerebral, irritabilidade/ alterações do comportamento, vômitos com letargia, desidratação, ataxia, síndrome de Reye (vômitos, letargia/coma, convulsões, edema

cerebral, hiperamoniémia, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência hepática com esteatose), episódios de BRUE (*Brief Resolved Unexplained Events*) ou mesmo morte súbita. A presença de acidose metabólica, cetose, hiperlactacidémia, hipoglicémia e/ou hiperamoniémia são sugestivas de uma alteração metabólica. Os sintomas agudos estão frequentemente associados a sintomatologia de carácter crónico de instalação progressiva, do foro digestivo, muscular e/ou neurológico. Em particular, pode já haver referência a anorexia seletiva (ex: alimentos ricos em sacarose/frutose ou em proteínas) ou notar-se um desenvolvimento psicomotor subnormal, entre outros^{1,2,3}.

d) A criança e o adolescente com DHM podem revelar:

- i. Episódios agudos e recorrentes de doença, com recuperação total ou parcial nos intervalos das "crises", tal como acontece no lactente. Estes episódios, são muitas vezes, precipitados por fatores desencadeantes (tais como doença infecciosa intercorrente, febre, sobrecarga proteica, jejum prolongado, vómitos e/ou diarreia, exercício físico, cirurgias entre outras situações condicionadoras de aumento do catabolismo). A intolerância ao exercício com mioglobinúria ou as dores abdominais graves, recorrentes nos adolescentes podem do mesmo modo ser manifestação de DHM^{1,2,3};
- ii. Sintomas gerais crónicos e progressivos, maioritariamente neurológicos (atraso de desenvolvimento psicomotor/ défice intelectual, neurodegeneração, dor nos membros inferiores), mas também gastrointestinais (vómitos e/ou diarreia crónicos, anorexia, atraso de crescimento) ou musculares (hipotonia, fraqueza, hipotrofia), entre outros. Deve ter-se em consideração que as DHM são um causa rara de atraso de desenvolvimento psicomotor/ défice intelectual isolado (de 1% até 9% em algumas séries). Sugere DHM a associação com outras alterações neurológicas e/ou sistémicas^{1,2,3,33};
- iii. Clínica crónica, com sintomas específicos e permanentes de envolvimento orgânico sugestivos, tais como como hepatoesplenomegalia, luxação inferior do cristalino, catarata, opacidade da córnea, disostose multiplex, defeitos de compactação do ventrículo esquerdo, entre muitos outros. Esta pode manter-se localizada a um

órgão ou sistema durante um período mais ou menos longo ou, mais comumente, ser multissistémica e progressiva^{1,2,3}.

- e) As DHM de apresentação na idade adulta são muitas vezes subdiagnosticadas porque os fenótipos são atenuados, com clínica distinta dos quadros clássicos descritos na idade pediátrica, que se confunde com a das doenças mais comuns^{9,23}:
- i. As manifestações psiquiátricas e/ou neurológicas, como psicose atípica, coma de etiologia não esclarecida, neuropatia periférica, ataxia, paraparésia espástica, demência, distúrbios do movimento e epilepsia, são as mais frequentes na idade adulta³⁴. Trata-se frequentemente de problemas neurológicos ou psiquiátricos bizarros e inexplicados em que as causas mais comuns foram excluídas. Há ocasionalmente história anterior (por vezes desde idades jovens) de outros sinais ou sintomas neurológicos ou sistémicos, mais ou menos frustes, mas não valorizados;
 - ii. Tal como em idades mais jovens, uma clínica com flutuações no tempo, episódios despoletados por fatores desencadeantes como o jejum, exercício físico, febre ou outros estados catabólicos, como o período pós-parto, são altamente sugestivos de DHM³⁵. Por outro lado, a associação de sintomas neurológicos e sistémicos (ex: problemas oftalmológicos ou cutâneos, organomegalia, etc) ou o envolvimento de diferentes partes do sistema nervoso (nervos óticos e cerebelo, leucoencefalopatia e polineuropatia, etc) são também sugestivos de DHM^{26,36};
 - iii. Gravidez em mulher com DHM - o diagnóstico precoce e o tratamento adequado das DHM tem permitido nos últimos anos que muitas doentes cheguem à idade adulta, em condições físicas e psíquicas de procriar. A gravidez em mulheres com DHM requer uma orientação multidisciplinar específica e diferenciada, desde a fase pré-concepcional³⁷. O seguimento deve ser efetuado em Centro de Referência de DHM, que tem disponibilidade de ginecologia, obstetrícia, genética e técnicas de reprodução assistida e diagnóstico pré-implantatório e pré-natal, cuidados intensivos diferenciados (adultos e neonatais), neonatologia e pediatria^{10,11}.
- f) As DHM são uma causa rara de morte súbita:

- i. As DHM são responsáveis por um número pequeno mas significativo de casos de morte súbita ou morte sem etiologia conhecida no RN, lactente e mais esporadicamente nas crianças maiores, adolescentes ou adultos;
 - ii. A investigação *pós-mortem* pode proporcionar uma oportunidade diagnóstica única. O diagnóstico de DHM nestas circunstâncias é de extrema importância para as famílias envolvidas, proporcionando o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal. Implica a colheita atempada e adequada de amostras biológicas de acordo com o explanado no protocolo de procedimento diagnóstico *perimortem* (Anexo 1). As amostras devem ser enviadas, juntamente com relatório clínico completo, para um Centro de Referência de DHM que fará a orientação para os exames específicos para laboratórios especializados e certificados de acordo com a hipótese mais provável^{12,13,16,17,18}.
- J. Deve suspeitar-se de DHM perante a associação inexplicada de sinais e sintomas; a presença de sintomas agudos ou intermitentes de involgar gravidade; uma doença multissistémica de causa desconhecida; uma doença crónica progressiva (frequentemente com envolvimento neurológico); a presença de sintomas acompanhantes, como por exemplo atraso de desenvolvimento psicomotor/défice intelectual *plus*; história pré-natal *positiva* para restrição de crescimento intrauterino, malformações, síndrome HELLP materno; história familiar de abortamentos espontâneos, mortes inexplicadas em irmãos ou outros familiares, consanguinidade.
- K. Como em todas as áreas da medicina, a história clínica bem feita, incluindo uma anamnese dirigida, com história alimentar (possível relação das queixas com jejum e/ou ingestão de certo tipo de alimentos) e história familiar detalhadas, e um exame físico completo, é a base de qualquer diagnóstico.
- L. Sem perder de vista a baixa prevalência das DHM, a possibilidade da sua existência numa pessoa concreta deve ser equacionada em contextos clínicos próprios que devem do conhecimento da generalidade dos médicos e outros profissionais de saúde. Mais do que suspeitar de uma DHM, é importante saber de que grupo de DHM (intoxicação, défice energético, metabolismo moléculas complexas) e não deixar passar sem diagnóstico (e tratamento) as DHM em que a intervenção terapêutica modifica substancialmente o prognóstico.

M. Os centros de referência de DHM deverão articular com as redes europeias no âmbito dos cuidados assistenciais às pessoas com DHM (Diretiva 2011/24/UE, relativa ao exercício dos direitos das pessoas com DHM, em matéria de cuidados de saúde transfronteiriço), da formação e investigação clínica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁹.

Fundamentação

- A. A capacidade de reconhecer e diagnosticar DHM aumentou de forma significativa no último quarto de século. Inicialmente consideradas doenças pediátricas, são cada vez mais os doentes que atingem ou são diagnosticados na idade adulta^{3,9}. O início de uma terapêutica adequada de forma precoce e antes da instalação de sequelas irreversíveis é uma realidade num número significativo de doenças. De qualquer modo, mesmo quando não há uma terapêutica específica, o diagnóstico do caso índice é fundamental e necessário para o aconselhamento genético e possibilidade de um diagnóstico pré-natal³⁰.
- B. Individualmente raras, as DHM são, no seu conjunto, relativamente frequentes. A incidência global estimada das DHM é de 1/800 RN³⁸. Em Portugal, dos poucos dados disponíveis e considerando os principais grupos de patologias, a incidência das doenças do tipo intoxicação e do metabolismo energético diagnosticadas no rastreio metabólico neonatal é de 1/2341 RN, as doenças de sobrecarga lisossomal têm uma incidência calculada de 1/4000 RN e as doenças da cadeia respiratória mitocondrial, na população pediátrica uma incidência de 1/6500 RN^{39,40,41}.
- C. Existem três grandes grupos de situações clínicas com indicação para se iniciar um processo de investigação diagnóstica de DHM: história familiar de DHM positiva, rastreio neonatal positivo ou suspeito e manifestações clínicas sugestivas, tendo em conta o grupo etário e o facto de poderem manifestar-se do feto à idade adulta^{1,3}.
- D. As manifestações clínicas são diversas e heterogéneas podendo atingir qualquer órgão ou sistema, sendo muitas vezes multiorgânicas. Nos vários grupos etários (feto, recém-nascido, lactente, criança, adolescente e adulto) existem manifestações clínicas que permitem equacionar grupos clínicos de risco e colocar a hipótese de DHM.
- E. Devem ser orientados para uma consulta de genética todos os casos/famílias com diagnóstico confirmado. O aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal das DHM requerem uma

aproximação individual específica, um conhecimento muito preciso da doença, das manifestações no caso índice e da família, assim como possíveis fenómenos biológicos concorrentes⁴.

- F. Nos defeitos da oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa, as acilcarnitinas produzidas pelo feto com esta patologia são tóxicas para a mãe, podendo levar ao aparecimento de insuficiência hepática aguda, HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), pré eclampsia e enfartes da placenta. Neste contexto é necessário investigar o RN precocemente para fazer o rastreio destas doenças tratáveis⁷.
- G. A melhoria no diagnóstico e tratamento das DHM, alterou a sobrevivência e qualidade de vida das pessoas com DHM e aumentou o número de mulheres com estas patologias que chegam à idade de reprodução. Emergem assim aspetos relacionados com a fertilidade, a relação entre feto e mãe e riscos potenciais para ambos^{10,11}. A doença da mãe pode afetar o desenvolvimento fetal (ex: fetopatia em gravidez de mãe com fenilcetonúria mal controlada) e os medicamentos utilizados para controlo da DHM materna podem ser iatrogénicos para o feto^{10,11}. Também é conhecido que o *stress* metabólico da gravidez e parto pode causar complicações de gravidade diversa sendo por vezes fatal¹¹. A gravidez em mulheres com DHM requer uma orientação multidisciplinar específica e diferenciada. O seguimento deve ser efetuado em Centro de Referência de DHM com disponibilidade de cuidados Intensivos diferenciados (adultos e neonatais), Obstetrícia, Genética para aconselhamento genético, técnicas de reprodução assistida e diagnóstico pré-implantatório e pré-natal^{10,11}.
- H. O rastreio neonatal sistemático para as DHM é um programa de medicina preventiva, que tem como objetivo detetar em estágio pré-sintomático doenças para as quais existe tratamento, diminuindo assim a morbilidade e a mortalidade. O funcionamento do rastreio neonatal sistemático para as DHM está definido no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (Despacho nº 752/2010 DR 2ª série). Em caso de rastreio neonatal positivo ou duvidoso devem ser seguidos as orientações previstas naquele programa^{14,15,29}.
- I. Mais de 90% dos casos de DHM diagnosticados atualmente partem da suspeita clínica². No universo vasto e heterogéneo das DHM a classificação fisiopatológica nos grupos considerados: doenças do metabolismo intermediário (tipo intoxicação e/ou défice energético) com apresentação aguda, recorrente e/ou crónica e doenças de moléculas complexas, de apresentação crónica, permite uma sistematização de grande utilidade na orientação do diagnóstico. O conhecimento dos grupos clínicos

de risco, a idade e a forma de apresentação (manifestações agudas, subagudas ou crónicas) são determinantes na suspeita de DHM e na consequente orientação^{1,3}.

- J. As características de que este grupo de patologias se reveste levaram a que cada vez mais as pessoas com DHM sejam orientadas para hospitais especializados, dispondo de equipas multidisciplinares com conhecimentos e capacidade de avaliar as situações, fazer o diagnóstico e orientar a terapêutica. Neste sentido, foram reconhecidos no nosso País, em março de 2016, os Centros de Referência na área de Doenças Hereditárias do Metabolismo (Despacho n.º 3653 DR 2.ª Série de 11 de março de 2016) posteriormente alargados em julho de 2016 (Despacho n.º 9414 DR 2.ª série, de 22 de julho de 2016)^{42,43}.
- K. Os médicos de outros hospitais e cuidados de saúde primários têm um papel fundamental no encaminhamento precoce da pessoa para o serviço de urgência ou consultas especializadas, dependendo do quadro clínico.
- L. Como já referido no texto de apoio, são muitos os quadros de etiologia não esclarecida que necessitam de uma avaliação urgente. Neste contexto a observação no CR deve ser em menos de 72 horas e a informação clínica que acompanha o doente é crucial. A referenciação deve ser priorizada, sendo mais premente quando existe uma concomitância de sintomas inexplicáveis por outras causas. É conhecido também, que neste grupo de DHM existem fatores que podem precipitar o início dos sintomas (ex: intercorrências infecciosas, ingestão de alimentos específicos, jejum, vômitos, vacinas, exercício físico) e que é importante ter em consideração². Os marcadores bioquímicos, fundamentais para o diagnóstico, estão muitas vezes apenas presentes nestes episódios agudos podendo desaparecer em algumas horas. Assim a colheita de produtos biológicos (sangue em EDTA e sangue em cartão de Guthrie, plasma, soro e urina) deve ser célere^{1,16}. Estes produtos devem acompanhar a pessoa, assim como a informação da terapêutica entretanto efetuada.
- M. Nas situações não urgentes (no período intercrítico) a referenciação deve reger-se pela idade e o tipo de sintomatologia, recorrente ou crónica. O lactente com clínica suspeita de DHM e a pessoa com sintomatologia recorrente sugestiva de DHM, fora do período de crise, deverão ser observados em Centro de Referência no prazo máximo de 45 dias. A pessoa com sintomatologia crónica sugestiva de DHM deve ser referenciada ao Centro de Referência e observada no prazo máximo de 90 dias.
- N. Sempre que a pessoa é referenciada ao Centro de Referência, em situações urgentes e não urgentes, a referenciação deve incluir uma anamnese o mais completa possível (antecedentes familiares e

personais incluindo alimentação, crescimento e desenvolvimento psicomotor), exame físico cuidadoso, exames complementares de diagnósticos realizados e medidas terapêuticas adotadas^{1,2,3, 16}.

- O. São várias as DHM conhecidas como causa de morte súbita na idade pediátrica. É necessário considerar a investigação desta etiologia mesmo em crianças consideradas previamente saudáveis^{12,13}. A utilização de protocolo de estudo *pós -mortem* ajuda a colher e armazenar de forma correta os produtos biológicos para os estudos bioquímicos, enzimáticos e/ou moleculares que vierem a revelar-se adequados^{16,17,18}.
- P. Sendo as DHM doenças genéticas, os estudos moleculares são cada vez mais utilizados na confirmação diagnóstica ou mesmo no diagnóstico inicial de pessoas com DHM. São igualmente úteis no aconselhamento genético, designadamente no rastreio familiar de DHM em pessoas assintomáticas^{4, 30}.
- Q. A articulação dos CR com outras unidades de saúde é fundamental para atingir os objetivos de trabalho em rede nacional e internacional, delineados para as doenças raras. A orientação com apoio dos CR visa melhorar a prestação de cuidados e redução dos custos individuais, familiares, sociais e económicos com melhoria da distribuição equitativa de recursos. Simultaneamente pretende-se implementar a investigação e promoção do conhecimento com estudos de evidência científica mais fundamentada¹⁹.

Avaliação

- A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- A. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- B. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.

C. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:

- 1) Proporção de pessoas com diagnóstico confirmado de DHM e referenciados a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM):
 - a) Numerador: N.º de novos casos com diagnóstico confirmado de DHM, referenciados a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), no período considerado;
 - b) Denominador: N.º total de pessoas referenciadas a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), no mesmo período.
- 2) Proporção de RN com diagnóstico confirmado de DHM, referenciados a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM) pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN), por alteração do rastreio neonatal:
 - a) Numerador: N.º de RN com DHM confirmada, referenciados a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM) pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN), por alteração do rastreio neonatal, no período considerado;
 - b) Denominador: N.º total de pessoas referenciadas a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN), por alteração do rastreio neonatal no mesmo período.
- 3) Proporção de pessoas com colheitas de produtos biológicos em situação aguda e com suspeita de DHM referenciadas a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM):
 - a) Numerador: N.º de pessoas com colheitas de produtos biológicos em situação aguda e com suspeita de DHM referenciadas a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), no período considerado;
 - b) Denominador: N.º total de pessoas referenciadas a Centro de Referência de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), no mesmo período.
- 4) Proporção de fetos com diagnóstico pré-natal de DHM referenciadas a consulta de diagnóstico pré-natal:

- a) Numerador: N.º de fetos com diagnóstico de DHM pré-natal confirmado, referenciadas a consulta de diagnóstico pré-natal no período considerado;
- b) Denominador: N.º total de fetos referenciadas a consulta de diagnóstico pré-natal no mesmo período.

Comité Científico

- A. A presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus colégios de especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Elisa Leão Teles, Maria do Carmo Reis Macário, Ana Gaspar, Anabela Oliveira, Carla Ramalho, Esmeralda Gomes Martins, Esmeralda Rodrigues Silva, Luísa Maria Diogo Matos, Sílvia Sequeira e Rui Miguel Gonçalves.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Coordenação Técnica

A Coordenação Técnica da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Ribeiro Gomes.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Carlos Santos Moreira.

Siglas/Acrónimos

Siglas	Acrónimos
DHM	Doença hereditária do metabolismo
RN	Recém-nascido
RCIU	Restrição crescimento Intrauterino
RNN	Rastreio neonatal

Referências Bibliográficas

1. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. (2016) *Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH editors. Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and Treatment.* 6th ed. Springer Berlin Heidelberg, pp 3 -70;
2. Nyhan WL. (2010). *When to Suspect Metabolic Disease. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL (Eds). Inherited Metabolic Diseases: a clinical approach.* 1ªed. DOI: 10.1007/978-3-540-74723-9. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp: 15-60;
3. Saudubray JM, Sedel F. (2014). *Enfermedades metabólicas hereditárias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. In: Sanjurjo P, Baldellou A (Eds). Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditárias.* 4ªed. Madrid, pp: 69-120;
4. Pampols T. (2014) *Diagnostico prenatal de las enfermedades metabólicas hereditárias. In Sanjurjo P, Baldellou A, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias.* 4ª ed. Madrid: Ergon pp: 27-44;

5. Brassiera A, Ottolenghia C, Boddaert N , et al (2012) *Maladies héréditaires du métabolisme : signes ante ´natais et diagnostic biologique Prenatal symptoms and diagnosis of inherited metabolic diseases*. Archives de Pédiatrie. 19:959-69
6. Bellini C, Hennekam RCM, Bonioli E. (2009). *A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis*. Am J Med Genet Part A 149A:852–853
7. Gutierrez JC, Balmaseda E, Gil E et al. (2009). *Acute Fatty Liver of Pregnancy and Neonatal Long-Chain-3-Hydroxy-acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD)*. Eur J Pediat, pp: 103-6;
8. Gaspar A. (2014). Doença metabólica no recém-nascido. In: Correia M, Levy A, Camilo C, Abecassis F, Vieira M, Quintas S (Eds). *Protocolos de Urgência em Pediatria*. 3ª ed. ACSM Lisboa, pp: 115-120;
9. Sedel F. (2012). *Inborn Errors of Metabolism in Adults: A Diagnostic Approach to Neurological and Psychiatric Presentations*. In: Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (Eds). *Inborn Metabolic Diseases : diagnosis and treatment*. 5ªed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp: 55-74;
10. Lee PJ. (2006). *Pregnancy issues in inherited metabolic disorders*. J Inherit Metab Dis. 29, pp: 311-316; Doi 10.1007/s10545-005-0252-1
11. Langendonk JG, Roos JCP, Angus L et al. (2012). *A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease*. J Inherit Metab Dis. 35,pp: 419-424; Doi 10.1007/s10545-011-9389-2;
12. Hefti MM, Kinney HC, Cryan JB, et al (20016) *Sudden unexpected death in early childhood: general observations in a series of 151 cases: Part 1 of the investigations of the San Diego SUDC Research Project*. Forensic Sci Med Pathol. 12(1):4-13. doi: 10.1007/s12024-015-9724-2;
13. Van Rijjt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J et al. (2016). *Inborn Errors of Metabolism That Cause Sudden Infant Death: A Systematic Review with Implications for Population Neonatal Screening Programmes*. Neonatology. 109(4), pp: 297-302; Doi: 10.1159/000443874. Epub 2016 Feb 24;
14. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce Despacho nº 752/2010 DR 2ª série de 12 de janeiro de 2010;
15. Diagnóstico Precoce <http://www.diagnosticoprecoce.org>
16. Rodrigues E, Martins E, Leão Teles E. (2010). Urgências pediátricas de causa metabólica. In *Orientações clínicas – Urgência Pediátrica do Porto*. Porto, pp: 507-519;

17. Touati G, Mochel F, Rabier D. (2012). *Diagnostic Procedures: Functional Tests and Post-mortem Protocol*. In: Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (Eds). *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 5ªed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp: 87-102;
18. Rinaldo P. (2017). *Postmortem Investigations*. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL (Eds). *Inherited Metabolic Diseases: a clinical approach*. 2ªed. Doi 10.1007/978-3-662-49410-3. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp: 551-554;
19. Centros de Referência – Relatório final do grupo de trabalho criado pelo Despacho nº 4319, DR 2ª série de 2013;
20. Mittal R, Patel K, Mittal J, Chan B, et al. (2015). *Association of PRPS1 Mutations with Disease Phenotypes*. Dis Markers. pp 1-7;
21. Morava E, Rahman S, Verena Peters V, et al. (2015). *Quo vadis: the re-definition of inborn metabolic diseases*. J Inherit Metab Dis. 38:1003–1006;
22. Palladino AA, Stanley CA. (2010). *The hyperinsulinism/ hyperammonemia syndrome*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 11 (3): 171–178.
23. Mochel F, Sedel F. (2016). *Inborn Errors of metabolism in adults: a diagnostic approach to neurological and psychiatric presentations* In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH editors. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and Treatment* 6th ed. Springer Berlin Heidelberg, pp 71-90;
24. Wertheim-Tysarowska K, Gos M, Sykut-Cegielska J, Bal J. (20015) *Genetic analysis in inherited metabolic disorders--from diagnosis to treatment. Own experience, current state of knowledge and perspectives*. Dev Period Med. 19(4):413-31.
25. Bhattacharya K, Khalili V, Wiley V, et all. (2006). *Newborn screening may fail to identify intermediate forms of maple syrup urine disease*. J Inherit Metab Dis. 29(4): 586;
26. Randall M, Rolf C, Gibson SM, et al. (2015). *Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Adulthood: A Potential Diagnosis in a Patient with Mental Status Changes Suspected of Drug Toxicity*. J Forensic Sci. 60(4):1101-3;
27. Grunewald S, Davison J, Martinelli D, et al. (2014). *Emergency Diagnostic Procedures and Emergency Treatment*. In: Blau, N., Duran, M., Gibson, K.M., Dionisi-Vici, C. editors. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp 709-17;
28. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, et al. (2002). *Emergency management of inherited metabolic diseases*. J Inherit Metab Dis. 25(7):531-46;

29. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, et al. (2010). *Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry*. J Inherit Metab Dis. 33 Suppl 3:S133-8;
30. Zschocke J; Tinschert S. (2014). *Genetic Counseling for Inborn Errors of Metabolism*. In: Blau, N., Duran, M., Gibson, K.M., Dionisi-Vici, C. editors. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp 737-742.
31. Collardeau-Frachon S, Cordier MP, Rossi M, et al. (2016). *Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder*. J Inherit Metab Dis. 39(5):597-610.
32. Vianey-Saban C, Acquaviva C, Cheillan D. (2016). *Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: biological diagnosis*. J Inherit Metab Dis. 39(5):611-624;
33. Sayson B, Popurs MA, Lafek M, et al. (2015). *Retrospective analysis supports algorithm as efficient diagnostic approach to treatable intellectual developmental disabilities*. Mol Genet Metab. 115(1):1-9;
34. Gary R, Preece M, Green S Whitehouse W, et al. (2000). *Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adult: an approach to investigation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69(1): 5–12.
35. Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. (2016). *Postpartum Psychosis: Madness, Mania, and Melancholia in Motherhood*. Am J Psychiatry.
36. Hope S, Johannessen CH, Aanonsen NO, Strømme P. (2016). *The investigation of inborn errors of metabolism as an underlying cause of idiopathic intellectual disability in adults in Norway*. Eur J Neurol. 23 Suppl 1:36-44.
37. Mütze U, Thiele AG, Baerwald C, et al. (2016). *Ten years of specialized adult care for phenylketonuria - a single-centre experience*. Orphanet J Rare Dis. 24;11:27.
38. Pamplos T. (2010). *Inherited metabolic rare diseases*. In: *Rare disease epidemiology. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol.689. Springer, pp: 397-431;
39. Vilarinho L, Pinho e Costa P, Diogo L. (2015). *Resultados - Doenças Hereditárias do Metabolismo*. In: Programa Nacional de Diagnóstico Precoce 2014. INSA IP, Lisboa, pp: 35-37;
40. Pinto R, Caseiro C, Lemos M e tal. (2004). *Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal*. Eur J Hum Genet. 12(2), pp: 87-92;
41. Diogo L, Grazina M, Garcia P, Rebelo O, Veiga MA, Cuevas J, Vilarinho L, Almeida IT, Oliveira CR. (2009). *Pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in the Centro region of Portugal*. Pediatr Neurol, May; 40 (5), pp: 351-6;
42. Despacho n.º 3653 DR 2ª Série de 11 de março de 2016;
43. Despacho n.º 9414 DR 2.ª série, de 22 de julho de 2016;

ANEXOS

Anexo I - Protocolo *perimortem*

As colheitas de amostras devem ser realizadas, o mais precocemente possível, de preferência até 30 minutos, após o falecimento.

Contactar o Centro de Referência para orientação do estudo a realizar nos produtos colhidos.

- a) Sangue colhido em via periférica, central ou intracardíaca (22 ml):
 - i. Cartão de Guthrie: preencher 2 a 3 círculos. Guardar à temperatura ambiente;
 - ii. 5 ml em tubo de heparina .Centrifugar e congelar plasma a - 20°C;
 - iii. 5ml em tubo seco. Centrifugar e congelar plasma a - 20°C;
 - iv. 5 ml em tubo de EDTA (para extração de DNA). Guardar o sangue total à temperatura ambiente;
 - v. 5 ml em tubo de heparinato de sódio. Guardar o sangue total à temperatura ambiente ou no frigorífico (4°C) se entrega no laboratório até 24h após a colheita.
- b) Urina por punção suprapúbica/cateterização (10-20 ml). Congelar a -20°C;
- c) LCR (4 ml): de acordo com critérios clínicos: bioquímica, citologia, microbiologia. Congelar amostra a -20°C;
- d) Biópsias
 - i. Pele: colheita deve ser estéril, após desinfeção lavar com soro fisiológico. Usar biótomo ou bisturi. O fragmento deve ter idealmente 0.5 x 0.5 cm. Colocar em soro fisiológico ou tubo seco em compressa com soro fisiológico e guardar a 4°C (porta do frigorífico);
 - ii. Fígado e músculo ou outros tecidos consoante critério clínico de afeção de órgão (ex: coração): colher 3 fragmentos que devem ser colocados em formol, glutaraldeído e tubo seco. Colocar imediatamente em azoto líquido/gelo seco e congelar, pelo menos a -70°C.
- e) Autópsia.