

Acidúrias orgânicas: diagnóstico e tratamento

Organic acidurias: diagnosis and treatment

SINOPSE

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão sobre as acidúrias orgânicas que correspondem a um grupo de erros inatos do metabolismo de alta prevalência, especialmente em crianças severamente enfermas. Considerando que muitas destas doenças têm controle efetivo, especialmente quando diagnosticadas e tratadas precocemente, enfatizamos a importância do seu conhecimento na investigação diagnóstica das doenças metabólicas. Nesta revisão, discute-se a frequência das principais acidemias orgânicas na população geral e em populações de alto risco, os principais sintomas e sinais laboratoriais, as estratégias para o diagnóstico e o tratamento destes distúrbios.

UNITERMOS: Acidúrias Orgânicas, Ácidos Orgânicos, Erros Inatos do Metabolismo.

ABSTRACT

The purpose of this paper is to review organic acidemias which correspond to a group of inborn errors of metabolism relatively frequent especially in severely-ill children. Since many of these diseases have effective control when diagnosed and treated early, we emphasize the importance of being aware of these diseases during the investigation of metabolic disorders. We discuss the frequency of the more prevalent organic acidemias in the general population and in high-risk groups, the main symptoms and laboratory signs, the diagnostic strategies and treatment of these disorders.

KEY WORDS: Organic Acidurias, Organic Acids, Inborn Errors of Metabolism.

CARMEN R. VARGAS – Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MOACIR WAJNER – Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

✉ Endereço para correspondência:

Carmen R. Vargas

Serviço de Genética Médica, HCPA

Rua Ramiro Barcelos 2350

90.035-003 – Porto Alegre – RS – Brasil

☎ (51) 3316-8309

☎ (51) 3316-8010

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das acidemias orgânicas tem um início de apresentação súbito no período neonatal. Os afetados apresentam sintomas graves, que muitas vezes os levam ao desenlace fatal, e são frequentemente confundidos com septicemia, visto que ambas situações se caracterizam por acidose e encefalopatia aguda. Observa-se nestes pacientes “anion gap” aumentado, hipoglicemia, hiperamonemia, acidemia láctica ou ceto-ose/cetonúria. A cetonúria é um achado importante destas enfermidades, pois usualmente não ocorre em recém-nascidos severamente enfermos de causa não metabólica (Quadro 2).

Em crianças de mais idade, a apresentação do quadro clínico é mais variável, porém as manifestações neurológicas são bastante frequentes, quando não as únicas. Nestes pacientes, podemos ter a forma crônica progressiva que se caracteriza por atraso no desenvolvimento físico/psicomotor, recusa alimentar, vômitos, infecções de repetição, hipotonia, ataxia, distonia, discinesia, convulsões e outros sinais neurológicos, e a forma crônica intermitente, com episódios recorrentes de cetoacidose, letargia, coma e convulsões, que podem vir acompanhados de sintomas em outros órgãos, principalmente no fígado (Síndrome de Reye). O início da sintomatologia é geralmente pre-

INTRODUÇÃO

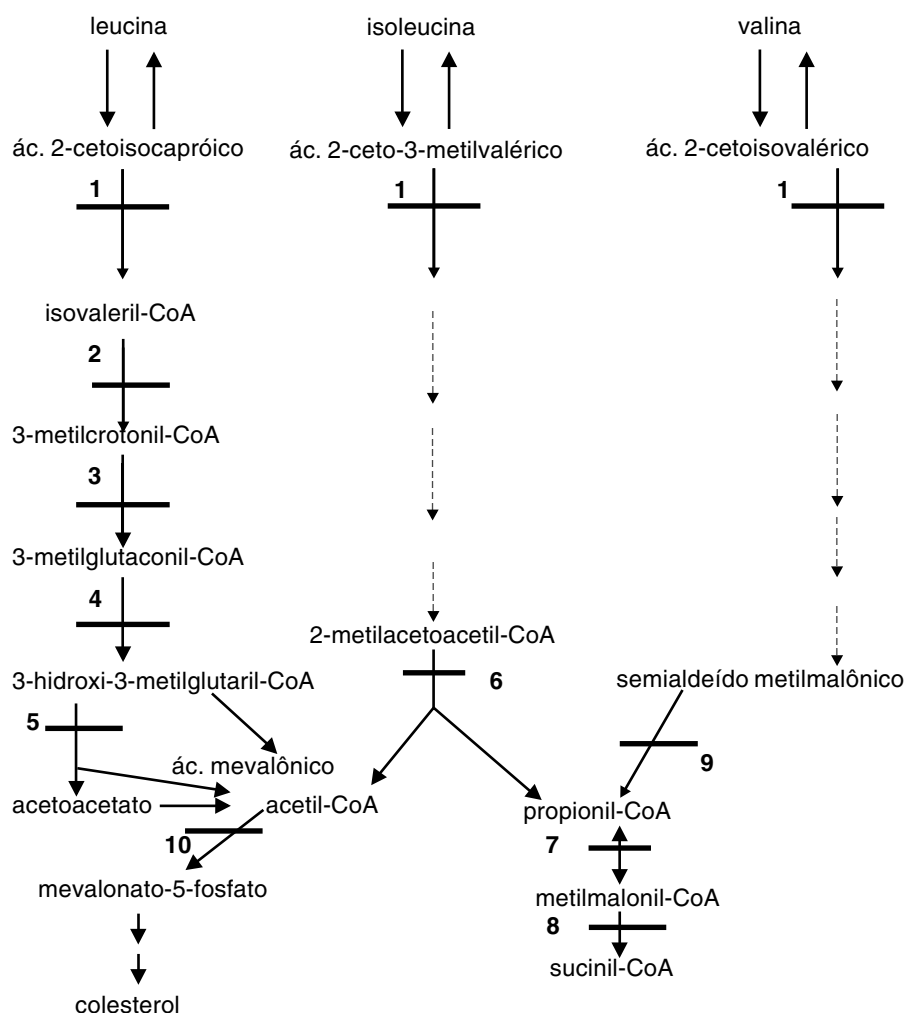
Acidúrias ou acidemias orgânicas são doenças hereditárias autossômicas recessivas causadas por deficiência severa da atividade de uma enzima, usualmente do metabolismo dos aminoácidos, resultando no acúmulo tecidual de um ou mais ácidos carbóxicos (1, 2). Mais de 60 destes distúrbios são conhecidos. A Figura 1 mostra a rota de degradação dos aminoácidos ramificados, ilustrando os vários defeitos (acidúrias) conhecidos dessa rota.

A prevalência das acidúrias orgânicas na população geral é ainda desconhecida. No entanto, na Holanda, um país modelo para o estudo dos erros inatos do metabolismo, estima-se que 1 em cada 2.200 habitantes é afetado por essas doenças, enquanto na Arábia Saudita, onde a taxa de consanguinidade é elevada, é de

pelo menos 1 para cada 740 nascimentos (3, 4).

Relativamente a outros grupos de erros inatos do metabolismo (EIM), as acidemias orgânicas são consideradas as doenças metabólicas mais frequentes em crianças severamente enfermas (5, 6) e dos mais frequentes grupos de enfermidades hereditárias do metabolismo (4). O Quadro 1 mostra as acidúrias orgânicas mais frequentes na população geral, enquanto a Tabela 1 mostra a sua frequência relativa em populações de alto risco.

O objetivo desta revisão é o de tornar o médico mais familiarizado com o grupo das acidúrias orgânicas. Discute-se a frequência de algumas dessas doenças na população geral e em populações de alto risco, os principais sintomas clínicos e sinais laboratoriais apresentados pelos pacientes, estratégias para o diagnóstico e o tratamento destes distúrbios.



1 = desidrogenase dos aminoácidos de cadeia ramificada (*doença do xarope o bordo*); 2 = iovaleril-CoA desidrogenase (*acidemia isovalérica*); 3 = 3-metilcrotonil-CoA carboxilase (*3-metilcrotonilglicinúria*); 4 = 3-metilglutaconil-CoA hidratase (*acidúria 3-metilglutacônica*); 5 = 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase (*acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica*); 6 = acetoacetyl-CoA tiolase (*deficiência de cetotilase*); 7 = propionil-CoA carboxilase (*acidemia propiônica*); 8 = L-metilmalonil-CoA mutase (*acidemia metilmalônica*); 9 = desidrogenase do semialdeído metilmalônico (*acidúria 3-hidroxi-isobutírica*); 10 = mevalonato quinase (*acidúria mevalônica*).

Figura 1 – Rota de degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada com as várias acidúrias orgânicas.

citado por infecções recorrentes, por sobrecarga alimentar, após desidratação ou procedimento cirúrgico, sendo que o quadro clínico de acidose metabólica pode ser leve e obscurecido por sintomas neurológicos, cardíacos, hepáticos e renais. Algumas vezes, a excreção urinária de ácidos orgânicos não é tão significativa, especialmente fora das crises, o que deve alertar o médico para a coleta de amostras repetidas, especialmente durante crises.

DIAGNÓSTICO

A Figura 2 ilustra um protocolo laboratorial para o diagnóstico destas doenças.

A análise de ácidos orgânicos é feita por cromatografia gasosa (CG) ou de preferência por cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa (CG/MS) (7) em amostras ocasionais de urina, devendo-se dar preferência a amostras colhidas durante crises de descompensação.

O Quadro 3 mostra as principais indicações para a análise de ácidos orgânicos.

O diagnóstico correto de uma acidúria orgânica depende da identificação de vários metabólitos (ácidos orgânicos) específicos. A verificação de apenas um ácido elevado, geralmente, não é muito elucidativa para o diagnóstico destes distúrbios, uma vez que indica a possibilidade de vários distúrbios. Muitas vezes, um diagnóstico é somente conseguido através da análise repetitiva de amostras coletadas em períodos distintos, especialmente durante descompensação metabólica, quando os níveis dos metabólitos anormais aumentam sua concentração. Outras vezes, testes de sobrecarga com substratos proximais ao bloqueio metabólico são necessários para detectar os metabólitos anormais. Excepcionalmente, a excreção urinária dos ácidos orgânicos característicos não ocorre e o diagnóstico só é feito pela determinação da atividade enzimática em células cultivadas (fibroblastos) (8, 9). Por outro lado, em outras situações clínicas diferentes das acidemias orgânicas, tais como em crianças severamente enfermas, pode ocorrer aumento na excreção de vários metabólitos ácidos relacionados com hipóxia (ácidos láctico, glutárico, glutacônico, ácidos dicarboxílicos e intermediários do ciclo de Krebs) (10, 11). Todas essas situações devem ser bem analisadas para o sucesso do diagnóstico final. É importante frisar que dados precisos sobre a condição clínica do paciente, sobre a dieta e medicação são informações indispensáveis para uma ótima interpretação dos resultados da análise de ácidos orgânicos.

O estudo enzimático das acidúrias orgânicas é importante para se caracterizar o defeito bioquímico e mesmo avaliar o prognóstico dos pacientes, considerando-se a atividade residual da enzima defeituosa. Neste particular, a biópsia de pele com cultivo de fibroblastos, a biópsia de fígado por punção e de músculo esquelético são fundamentais para a determinação das atividades enzimáticas para o diagnóstico definitivo de al-

gumas dessas entidades. Em vários destes distúrbios, o fígado e o músculo esquelético são também úteis para os estudos histopatológicos que mostram alterações características (ex.: mitocôndriopatias com rabdomiólise no músculo esquelético, defeitos de oxidação de ácidos graxos com depósito micro ou macrovesicular de lipídeos no fígado, deficiência da glicose-6-fosfatase com depósito de glicogênio no fígado, etc.) (12, 13, 14).

Os estudos moleculares também podem ser feitos em algumas acidúrias orgânicas. A análise mutacional é particularmente útil para confirmar o diagnóstico de algumas destas entidades, onde o diagnóstico bioquímico ou enzimático é difícil ou impraticável (ex., defeitos de receptores ou de proteínas de membrana, ocasional em acidúria glutárica tipo I), em doenças que se caracterizam por mutações preponderantes (ex., deficiência da desidroge-

nase dos ácidos graxos de cadeia média), para o diagnóstico das doenças mitocondriais, para avaliar o prognóstico em algumas acidúrias com boa correlação genótipo/fenótipo, para os estudos familiares e para o diagnóstico pré-natal que não é objeto dessa revisão.

Em algumas ocasiões, a criança afetada morre sem definição do diagnóstico da doença metabólica genética suspeita. Nestes casos, é essencial coletar amostras *post mortem* para o esclarecimento diagnóstico e posterior aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. Os estudos mais importantes para estas situações são a determinação quantitativa de aminoácidos no plasma e líquido cefaloraquidiano, a determinação de ácidos orgânicos na urina e de acilcarnitinas em plasma, urina ou papel de filtro impregnado com sangue ou plasma. O Quadro 4 ilustra as amostras que devem ser colhidas.

Quadro 1 – Acidemias orgânicas mais freqüentes na população geral

Distúrbio (Freqüência)	Defeito bioquímico	Metabólitos urinários
<i>Deficiência de Biotinidase</i> (1:61.000) (17)	Biotinidase	Ácidos láctico, 3-hidroxi- <i>propionico</i> , 3-hidroxi- <i>isovalérico</i> , 3-metilcrotonilglicina, metilcitrato
<i>Acidemia propiônica</i> (1:50.000) (18)	Propionil-CoA carboxilase	Ácidos propiônico, 3-hidroxi- <i>propionico</i> , metilcitrato e propionilglicina
<i>Acidemia metilmalônica</i> (1:48.000) (19)	L-metilmalonil-CoA mutase	Ácidos metilmalônico, propiônico, 3-hidroxi- <i>propionico</i> , metilcitrato e propionilglicina
<i>Acidemia glutárica</i> (1:40.000) (8)	Glutaril-CoA desidrogenase	Ácidos glutárico, 3-hidroxi- <i>glutárico</i> , glutacônico e glutarilcarnitina
<i>Deficiência da acil-CoA desidrogenase de ácidos graxos de cadeia média (MCAD)</i> (1:10.000) (20)	Desidrogenase das acil-CoA de cadeia média de carbono	Ácidos octanóico, cis-4-decenóico e dicarboxílicos de cadeia média (adípico, subérico e sebáico), hexanoilglicina

T RATAMENTO

O tratamento das acidúrias orgânicas deve ser fundamentado: 1) na prevenção do acúmulo de substâncias tóxicas através da restrição da ingestão proteica ou de outros substratos e inibição do catabolismo, prevenindo infecções, jejum prolongado ou abuso alimentar; 2) na eliminação dos metabólitos tóxicos por exsanguíneo transfusão, hemodiálise ou diálise peritoneal e; 3) por medidas de suporte geral, tais como correção do pH sérico, ventila-

Tabela 1 – Acidúrias orgânicas diagnosticadas em pacientes de alto risco

Distúrbios	Riyadh (3 anos)	Paris (20 anos)	San Diego (2 anos)	Freiburg (18 anos)	Porto Alegre (6 anos)
<i>Número de pacientes</i>	307	196	115	242	69
<i>Acidúrias lácticas</i>	125(41%)	66(34%)	41(36%)	53(22%)	21(30,0%)
<i>Acidúria metilmalônica</i>	31(10%)	31(16%)	20(17%)	34(14%)	11(16,0%)
<i>Acidúria propiônica</i>	30(10%)	21(10%)	21(18%)	33(13%)	7(10,0%)
<i>Acidúria glutárica tipo I</i>	10 (3%)	11 (6%)	ND	7 (3%)	9(13,0%)
<i>Acidúria isovalérica</i>	5 (2%)	14 (6%)	ND	16 (6%)	4 (6,0%)
<i>Deficiência de biotinidase</i>	8 (2%)	ND	ND	18 (7%)	1 (1,5%)
<i>Deficiência de carboxilase múltipla</i>	18 (6%)	11 (6%)	15(13%)	2 (1%)	1 (1,5%)
<i>Defeitos de oxidação de ácidos graxos</i>	18 (6%)	27(14%)	ND	34(14%)	6 (9,0%)
<i>Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica</i>	ND	ND	ND	9 (4%)	4 (6,0%)
<i>Outros</i>	74(24%)	25(17%)	–	51(21%)	5 (7,0%)

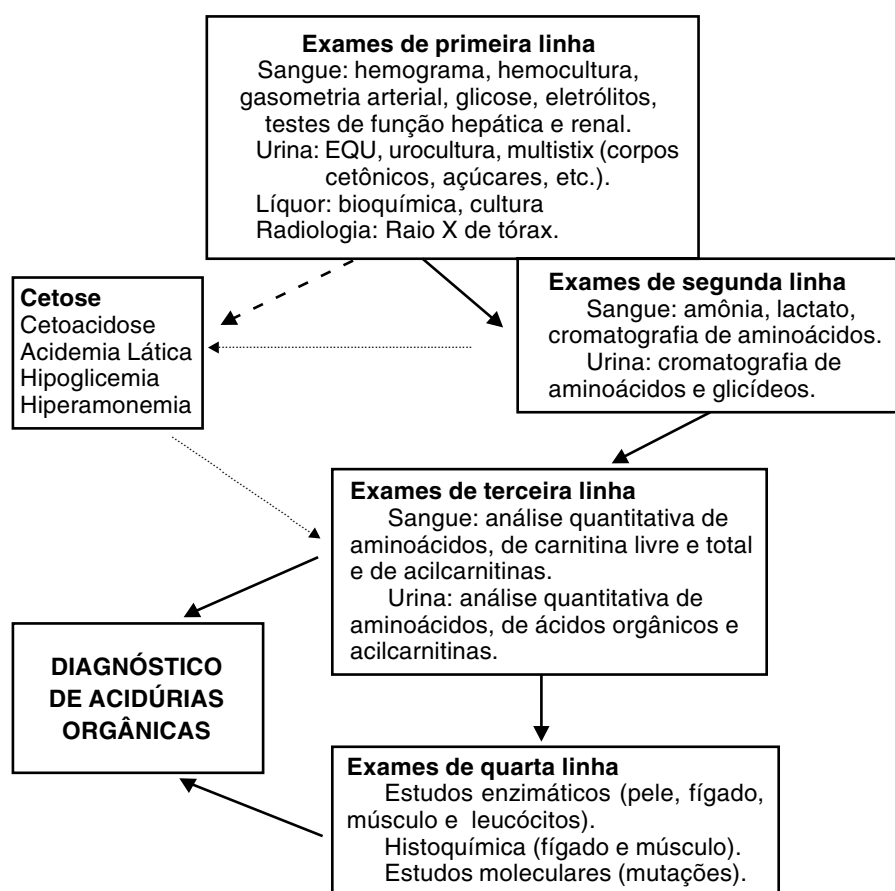
Os dados foram retirados de vários estudos: Riyadh³; Paris²¹; San Diego²²; Freiburg²⁰.

Quadro 2 – Principais achados clínico-laboratoriais de acidúrias orgânicas

Manifestações Clínicas
letargia coma intermitente hipotonia hipertonia convulsões mioclonias ataxia paralisia cerebral crises encefalopáticas (ataques com coma e convulsões generalizadas) macrocefalia/ microcefalia paresia e hemiplegia sinais extrapiramidais (distonia, coreoatetose, discinesia, etc...) atraso do desenvolvimento neuropsicomotor/retardo mental taquipnéia/apnéia vômitos incoercíveis atraso do desenvolvimento físico hepatopatia/síndrome de Reye miopatia/cardiomiopatia malformações congênitas infecções de repetição história prévia de morte neonatal na família
Manifestações laboratoriais
cheiro peculiar na urina ou no paciente cetose cetonúria pancitopenia, trombocitopenia acidose metabólica baixos níveis de bicarbonato aumento do "anion gap" hiperamonemia hipoglicemia / hiperglicemia acidemia láctica hipertrigliceridemia aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres hiperglicinemia / hiperglicinúria

Quadro 3 – Indicações para a determinação de ácidos orgânicos na urina

<ul style="list-style-type: none"> – Crise metabólica de causa desconhecida (acidose metabólica, acidemia láctica, aumento do <i>anion gap</i>, hipoglicemia, cetonemia, cetonúria neonatal, hiperamonemia, citopenia). – Manifestações clínicas de intoxicação sistêmica. – Acidose metabólica persistente. – Hepatopatia de causa desconhecida. – Doença neurológica de causa desconhecida. – Encefalopatia com convulsões. – Doença multisistêmica com sintomas progressivos. – Distúrbio de metabolismo energético suspeito.

**Figura 2** – Protocolo para o diagnóstico laboratorial das acidúrias orgânicas em recém-nascidos e neonatos em crise.

ção mecânica assistida e hidratação adequada. As estratégias de tratamento estão resumidas no Quadro 5 (15).

Para o caso das doenças metabólicas com apresentação aguda neonatal, o tratamento deve iniciar o mais precocemente possível durante as crises metabólicas agudas, mesmo que a etiologia da doença seja ainda desconhecida. Neste momento, a terapia é mais ampla, sendo dirigida para vários grupos de doenças: acidúrias orgânicas, doenças do ciclo da uréia e defeitos no catabolismo de glicídeos e lipídeos. Tendo em vista que a grande maioria das acidemias orgânicas são decorrentes de falta de atividade enzimática em um passo do metabolismo dos aminoácidos, a retirada de toda proteína da dieta durante as crises é necessária. Outro elemento indispensável é manter o anabolismo através da administração isocalórica ou hipercalórica

(mais de 150kcal/kg/dia), bem como da infusão intravenosa de grande quantidade de líquidos para evitar a desidratação. O uso de sonda nasogástrica com alto aporte de alimentação lipídica é bastante útil. À medida que o paciente melhora, deve-se adicionar gradualmente proteína até se atingir a quantidade tolerável que é individual para cada afetado (0,7-2 g proteína/kg/dia). A administração de megadoses de vitaminas específicas é também indicada para os pacientes durante os episódios agudos, visto que o defeito metabólico em várias acidemias orgânicas pode ocorrer ao nível da formação das coenzimas, derivadas das vitaminas e essenciais para as reações enzimáticas (16).

Por outro lado, a terapia dietética de longo prazo é essencial para reduzir as concentrações dos metabólitos tóxicos e promover o desenvolvimento

Quadro 4 – Coleta de amostras *post mortem* para o diagnóstico de acidúrias orgânicas**Líquidos biológicos**

Soro ou plasma: colher 1-2 ml após centrifugação imediata do sangue com heparina. Congelar a -20°C .

Sangue: colocar algumas (4-6) gotas em papel de filtro Guthrie, Whatmann 3MM ou similar.

Urina: colher 10-20 ml. Congelar imediatamente a -20°C .

DNA: colher 3-10 ml de sangue total com EDTA. Congelar a -20°C .

Líquor: se possível, colher 1 ml. Congelar imediatamente a -70°C .

Biópsias

Pele: colher 2 pedaços e colocar em meio de cultura asséptico.

Músculo esquelético: colher 500 mg (estudos de DNA, histoquímica, imunocitoquímica e enzimas mitocondriais). Congelar imediatamente a -70°C .

Fígado: colher 200 mg (estudos histoquímicos e enzimáticos). Congelar imediatamente a -70°C .

Rim: colher 100 mg (estudos histoquímicos e enzimáticos). Congelar imediatamente a -70°C .

Quadro 5 – Estratégias de tratamento das acidúrias orgânicas**a) Durante as crises de descompensação sem diagnóstico definido**

- Ventilação assistida.
- Correção do pH.
- Retirada da proteína da dieta.
- Administração parenteral de soro fisiológico com glicose.
- Administração parenteral de alta quantidade de calorias (glicose 30 g/kg/dia, insulina 0,05- 0,2 U/kg/h e lipídeos 2-4 g/kg/dia)*.
- Hemodiálise, diálise peritoneal ou exsanguíneo transfusão.
- Coquetel vitamínico parenteral (biotina: 10-20 mg/dia; riboflavina 100-200 mg/dia; tiamina 300mg/dia; vitamina B12 1mg/dia, piridoxina 10-100 mg/dia).
- L-carnitina; 100 mg/kg/dia.
- L-arginina; 2 mmol/kg nas primeiras duas horas e após 2 mmol/kg/dia.

b) Durante a crise de descompensação após a definição diagnóstica

- Medidas gerais de suporte (ventilação, etc.).
- Administração parenteral de alta quantidade de calorias na forma de carboidratos e lipídeos.
- Administração parenteral de soro fisiológico e glicosado.
- Administração parenteral ou por sonda nasogástrica de proteínas (0,5-0,7 g/kg/dia).
- Correção da acedose metabólica (bicarbonato de sódio).
- L-carnitina (100 mg/kg/dia).
- Uso de vitaminas específicas.

c) Terapia a longo prazo

Restrição proteica ou de outros substratos.

Alimentação com leites especiais indicados para os vários distúrbios.

Suplementação de aminoácidos não pertencentes à rota metabólica, vitaminas, sais minerais e L-carnitina.

* a infusão de lipídios pode piorar as crises dos defeitos de β -oxidação de ácidos graxos.

normal. Portanto, após passada a crise aguda de descompensação metabólica, com a melhora clínica do paciente, é necessário colocá-lo em uma dieta adequada com restrição de um ou mais substratos para evitar o acúmulo dos metabólitos tóxicos originados desses substratos. Essa terapia dietética também é crucial para os pacientes com

início tardio do quadro clínico. Para estes, é fundamental reconhecer-se o quanto antes os sinais indicadores dessas doenças para que se possa planejar rapidamente seu tratamento. O Quadro 6 apresenta os produtos dietéticos comercialmente disponíveis para o tratamento específico de algumas destas doenças.

O fundamental no controle dietético é prover a quantidade necessária de aminoácidos para as necessidades anabólicas de uma criança em crescimento (síntese proteica ou de outros derivados de aminoácidos), evitando-se o excesso de ingestão que levará ao acúmulo dos metabólitos tóxicos. A determinação seriada da concentração urinária dos ácidos orgânicos é, portanto, essencial para verificar a adequação do tratamento dietético ou vitamínico. A verificação dos níveis plasmáticos de albumina e de aminoácidos, bem como a avaliação do desenvolvimento físico (peso e altura) são essenciais para monitorar o tratamento e o estado nutricional do afetado. A suplementação de L-carnitina (50-300 mg/kg/dia) para os pacientes afetados por várias acidemias orgânicas tem sido bastante útil no seu tratamento, visto que os metabólitos tóxicos (ácidos) que se acumulam nestas doenças se unem à carnitina para serem excretados, provocando o déficit desta substância, que é essencial para o transporte de ácidos graxos para o interior da mitocôndria. A diminuição nos níveis teciduais de carnitina resulta, portanto, por um lado, na menor excreção desses metabólitos e, por outro, em déficit de produção de energia, principalmente no músculo.

O manuseio das crises de descompensação metabólica é igualmente importante. Para tal, deve-se inicialmente reconhecer aquelas situações que predisõem ao catabolismo, como infecções, imunização, jejum e cirurgias. Nestas situações, deve-se reduzir ainda mais a ingestão proteica e aumentar a ingestão de carboidratos e lipídeos para se evitar o catabolismo e mesmo promover o anabolismo. O uso de solução intravenosa de glicose ou de sonda nasogástrica noturna é importante nestas situações. A quantidade de proteína deve ser repostada gradualmente até atingir 1 a 2 g/kg/dia, iniciando-se com 0,5 g/kg/dia 24 ou 48 horas após passar a crise aguda e houver a melhora clínica do paciente. Nestes casos, enfatize-se o uso de altas doses de carnitina (200-400 mg/kg/dia). Se o enfermo deteriorar rapida-

Quadro 6 – Tratamento dietético (leite) disponível comercialmente para algumas aminoacidopatias e acidemias orgânicas

Doença	Fórmula Especial	Marca
Doença do Xarope do Bordo	MSUD Analog MSUD Diet Powder MSUD1	SHS Mead Johnson Milupa
Acidemias Metilmalônica e Propiônica	XMTVI Analog Protein-Free Diet Powder, Propimex	SHS Mead Johnson Abbott
Acidemia Glutárica Tipo I Acidemia Isovalérica	XLys LowTry Analog, GAL1 XLeu Analog	SHS SHS

mente, pode ser necessária a remoção dos produtos tóxicos por hemodiálise, diálise peritoneal ou exsanguíneo transfusão.

CONCLUSÕES

As acidúrias orgânicas compreendem um grupo de doenças metabólicas hereditárias relativamente freqüentes em crianças severamente enfermas, manifestando-se, principalmente, por sintomas neurológicos (convulsões, hipotonia, coma e retardo mental), acidose metabólica, hepatopatia, taquipnéia/apnéia e vômitos incoercíveis de início súbito. Seu diagnóstico é feito pela determinação de ácidos orgânicos na urina dos pacientes afetados e está disponível em nosso meio. Uma parte considerável desses distúrbios é passível de tratamento efetivo, desde que detectados precocemente, o que torna o seu conhecimento necessário para o diagnóstico diferencial de outras patologias da infância com sintomatologia severa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHALMERS RA, LAWSON AM. Organic acids in man. Analytical chemistry, biochemistry and diagnosis of the organic acidurias, 1st ed., London, Chapman and Hall, 1982.
- SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE D. The metabolic and
- ROBINSON BH. Lactic Acidemia: Disorders of Pyruvate Carboxylase and Pyruvate Dehydrogenase In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed., New York, McGraw-Hill, Inc.; 2001, p.2195-2204.
- RASHED M, OZAND PT, AQEEL A, GASCON GG. Experience of King Faisal Specialist Hospital and Research Center with organic acid disorders. Brain Develop 1994; 16 (Suppl): 1-6.
- HOFFMANN GF. Selective screening for inborn errors of metabolism – past, present and future. Eur J Pediatr 1994; 153 (Suppl. 1): S2-S8.
- CHALMERS RA, PURKISS P, WATTS RWE, LAWSON AM. Screening for organic acidurias and amino acidopathies in newborns and children. J Inher Metab Dis 1980; 3: 27-43.
- WAJNER M, WANNMACHER CMD, GAIDZINSKI D AND DUTRA-FILHO CS. Detection of inborn errors of metabolism in patients of paediatric intensive care units of Porto Alegre, Brazil. Comparison between the prevalence of such disturbances in a selected and an unselected sample. Brazilian Journal of Genetics, 1986; IX: 331-340.
- SWEETMANN L. Organic acid analysis. In: Hommes, F. A (ed.) Techniques in diagnostic human biochemical genetics. A laboratory manual, 1st ed., New York, Wiley-Liss, 1991; p. 143-176.
- HOFFMANN GF, ZSCHOCKE J. Glutaric aciduria type I: From clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. J Inher Metab Dis 1999; 22: 381-391.
- GOODMAN SI, FRERMAN FE. Organic Acidemias Due to Defects in Lysine Oxidation: 2-Ketoadipic Acidemia and Glutaric Acidemia In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2001, p.2195-2204.
- ROBINSON BH. Lactic Acidemia: Disorders of Pyruvate Carboxylase and Pyruvate Dehydrogenase In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2001, p.2275-2295.
- SAUDUBRAY JM, CHARPENTIER C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms In: Scriver C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed., New York, McGraw-Hill, Inc., 2001, p.1327-1403.
- BOLES RG, BUCK EA, BLITZER MG et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life J. Pediatr, 132(6):924-933, 1998
- VEIGA-DA-CUNHA M, GERIN I, VAN SCHAFTINGEN E. How many forms of glycogen storage disease type I? Eur. J. Pediatr., 159:314-318, 2000.
- GRAFF C, CLAYTON DA, LARSSON N. Mitochondrial medicine – recent advances. J. Int. Med., 246:11-23, 1999.
- FERNANDES J, SAUDUBRAY, J-M, TADA K. Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment, 1st ed., New York, Springer-Verlag, 1990.
- DESNICK RJ. Treatment of Genetic Disease New York, Churchill Livingstone Inc., 1991
- WOLF B, HEARD GS. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. Pediatr 1990; 85: 512-517.
- LEHNERT W, SPERL W, SUORMOLA T, BAUMGARTNER ER. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects – Experience in 30 patients Eur J Pediat. 1994. (Suppl 1): S68-S80.
- Massachusetts Department of Public Health. Newborn screening for metabolic disorders. N Engl J Med 1973; 288:1299-1300.
- LEHNERT W. Long-term results of selective screening for inborn errors of metabolism. Eur. J. Pediatr 1994;(Suppl 1): S9-S13.
- SAUDUBRAY JM, OGIER H, BONNEFONT JP. et al. Clinical approach to inherited metabolic diseases in the neonatal period: A 20 –year survey. J Inher Metab Dis 1989; 12 (Suppl 1): 25.
- BORDEN M. Screening for metabolic disorders. In: Nyhan, W.I. (ed.) Amino acid metabolism in clinical medicine, Norwalk, Appleton-Century Crofts, 1984; p. 401.