

Acidúrias Orgânicas

Marcio M Vasconcelos

Universidade Federal Fluminense

DEFINIÇÕES

- *Ácido orgânico* é um ácido constituído de moléculas contendo radicais orgânicos, p. ex., ác. acético, ác. cítrico, ác. carboxílico
- São conhecidas mais de 60 acidúrias orgânicas
- Diagnóstico através da cromatografia gasosa/espectrometria de massa na urina e/ou plasma

DEFINIÇÕES

- Herança geralmente *autossômica recessiva*
- O espectro clínico é amplo em cada um dos distúrbios, desde casos benignos à evolução rapidamente fatal
- Heterogeneidade genética está presente na maioria das acidúrias orgânicas
- Tratáveis com dieta hipoprotéica, vitaminas, carnitina, leites especiais

Acidúrias orgânicas na população brasileira

Wajner et al *Ped (Rio de J)* 2001;77(5):401-406

- 1.480 pacientes testados → 73 casos de acidemias orgânicas (4,9%)
- + freqüentes: acidúrias lácticas, acidúria metilmalônica, acidúria glutárica tipo I, acidúria propiônica
- Idade média ao diagnóstico de 19 meses *versus* idade média no início de 6 meses

Quando suspeitar de acidemia orgânica?

- Coma intermitente
- Hipotonia
- Crises epilépticas
- Ataxia
- Taquipnéia/apnéia
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor / ret. mental
- Miopatia/cardiomiopatia
- Letargia
- Hipertonia
- Mioclonias
- Paralisia cerebral
- Vômitos incoercíveis
- Atraso do crescimento
- Hepatopatia/síndrome de Reye
- Malformações congênitas
- Infecções recorrentes
- Hx familiar de morte neonatal

Fonte: Wajner et al. *J Ped (Rio de J)* 2001;77(5):401-406.

Achados laboratoriais que fortalecem a suspeita

- Cetonúria
- Acidose metabólica
- ↑ Anion gap ($\text{Na} - \text{Cl} - \text{HCO}_3$)
(Normal = 8 a 16)
- Hipoglicemia/hiperglicemia
- Acidemia láctica
- Odor peculiar na urina ou suor
- Cetose
- Pancitopenia, plaquetopenia
- Bicarbonato baixo
- Hiperamonemia
- Hipertrigliceridemia
- ↑ Ácidos graxos livres séricos
- Hiperglicinemia/hiperglicinúria

Fonte: Wajner et al. *J Ped (Rio de J)* 2001;77(5):401-406.

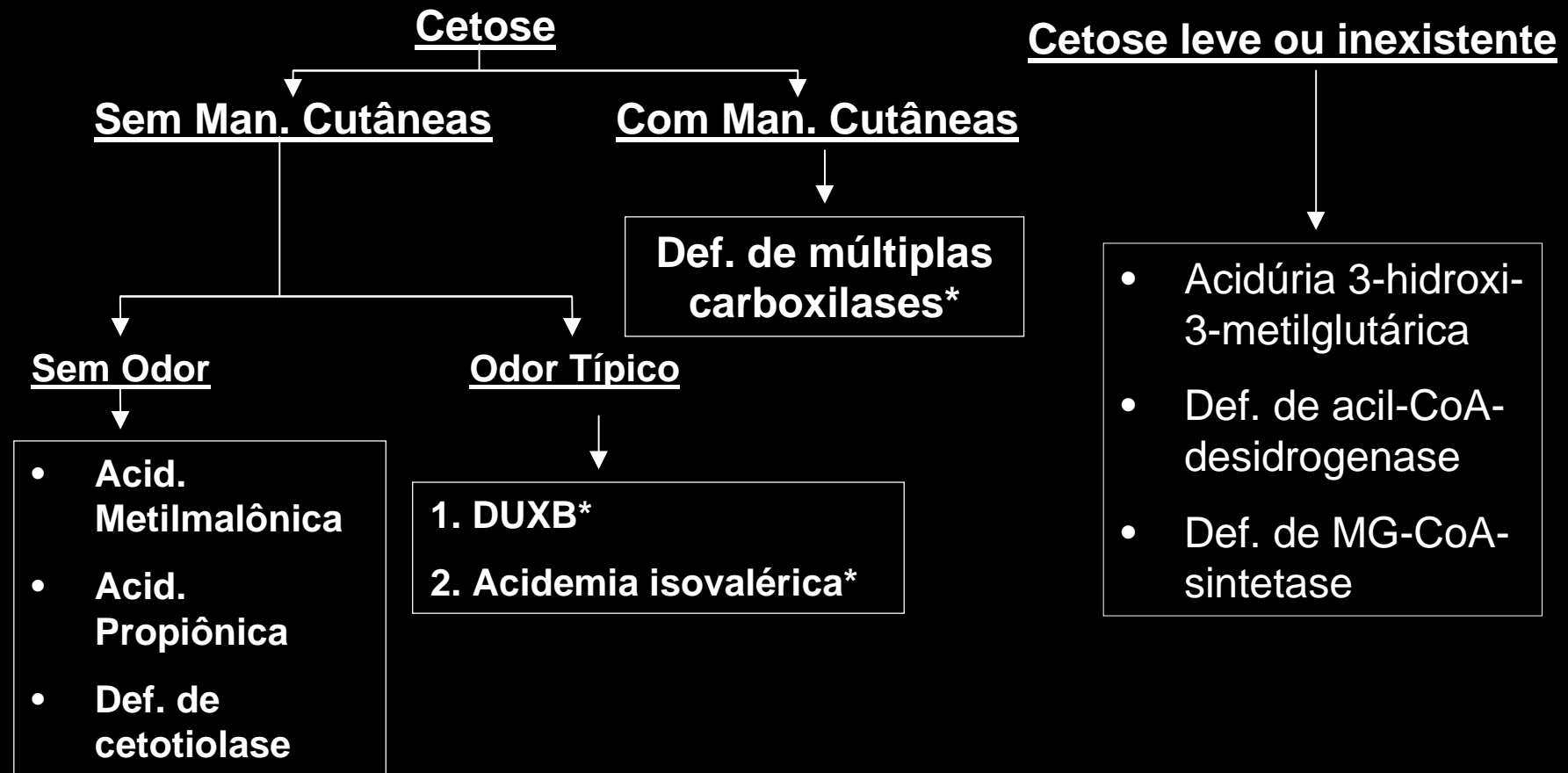
Contexto Clínico Frequente

- Criança previamente sadia
- Neonato com escores de Apgar altos
- Suspeita de sépsis
- Deterioração clínica abrupta
- A descompensação aguda pode ser desencadeada por infecção, desidratação, jejum prolongado, cirurgia, ou traumatismo intercorrente

Recusa Alimentar, Vômitos

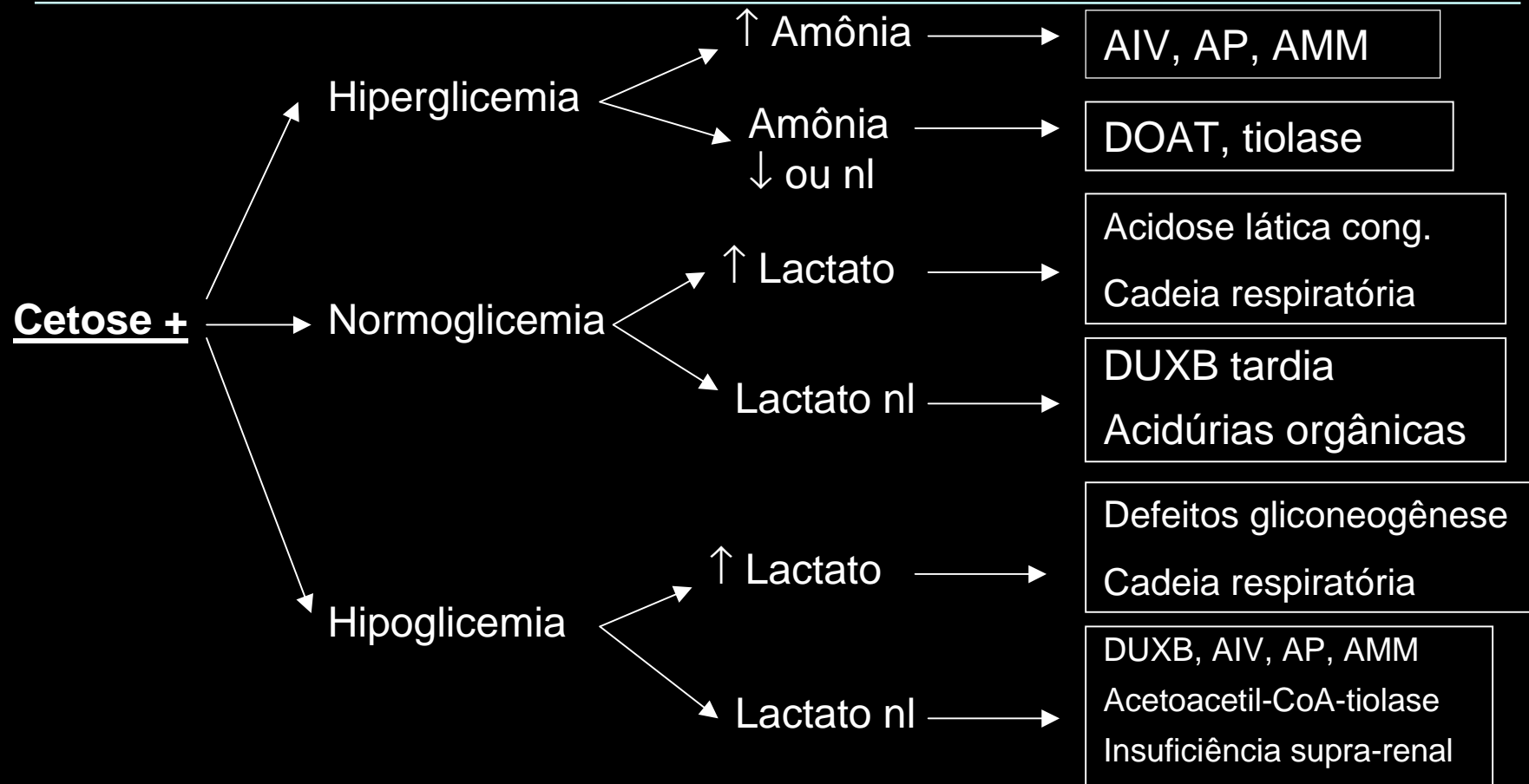
Acidose, Desidratação

Neutropenia, Hipoglicemia

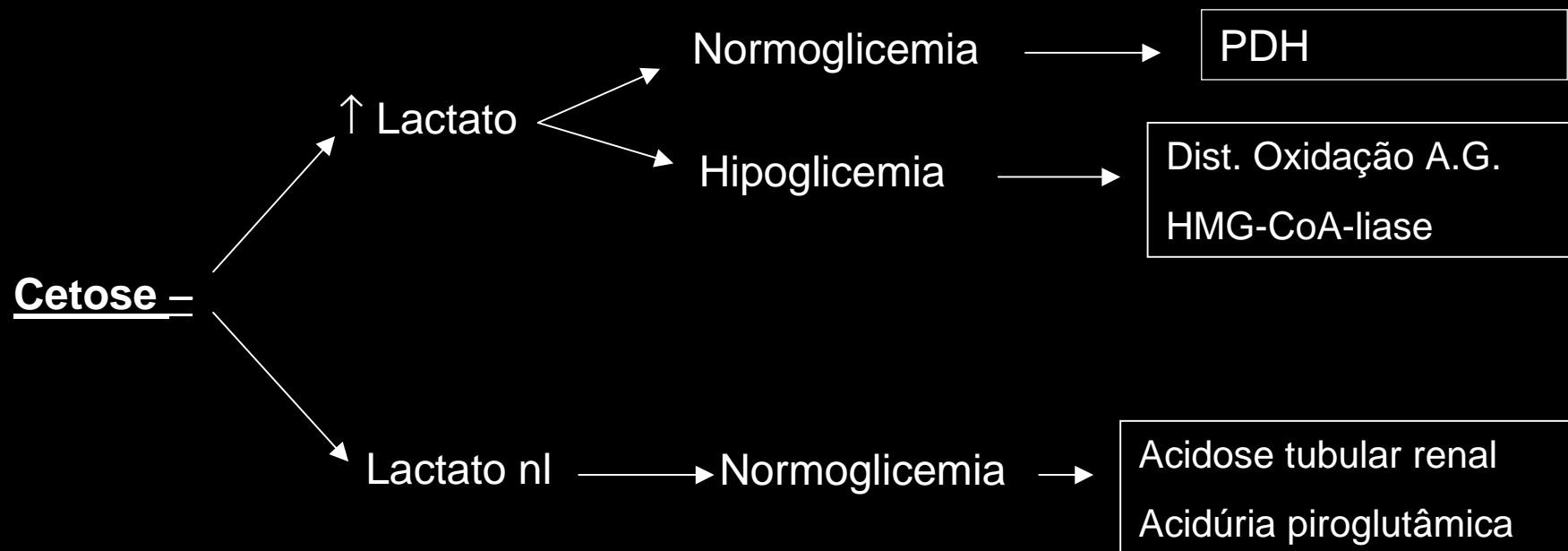


Fonte: Nelson Textbook of Pediatrics, 17ª ed., Fig. 74.6, p. 411

ACIDOSE METABÓLICA



ACIDOSE METABÓLICA



Fonte: Scriver et al., The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7ª edição, 1995, p. 340

Odores nas doenças metabólicas

- Urina de gato → 3-metilcrotonil-glicinúria
- Pés suados → Acidúria glutárica tipo II,
Acidúria isovalérica
- Peixe → Trimetilaminúria
- *Maple syrup, curry* → DUXB
- Repolho cozido → Tirosinemia tipo I
- Mofo → Fenilcetonúria

Principais A.O.:

- **Acidemia metilmalônica**
- **Acidemia propiônica**
- **Acidúria glutárica tipos I e II**
- **Acidemia isovalérica**
- **Def. de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liase**
- **Deficiência de MCAD**
- **Doença da urina em xarope de bordo**

Acidúria glutárica, tipo I

- Prevalência: 1 em 30.000
- Def. de glutaril-CoA-desidrogenase
- Início no 2º semestre – hipotonia, distonia, coreoatetose e crises epilépticas
- Macrocefalia em 70%
- Pode simular paralisia cerebral extrapiramidal
- Hematomas subdurais e hemorragias na retina → induz suspeita de maus-tratos infantis
- TC/RM – atrofia cortical frontotemporal (“asas de morcego”)

Acidúria glutárica, tipo II

- Neonato: acidose metabólica, hipoglicemia, cardiomiopatia
- Criança >: vômitos, acidose, hipoglicemia
- Dismorfismos em 50% (~ s. Zellweger)
- US ou TC renal – cistos renais
- Alguns pacientes respondem à riboflavina (100 mg 3 x/dia)
- TC/RM – sinal ↑ na SB supratentorial em T2

Acidemia metilmalônica

- Ampla variação no quadro clínico
- Letargia, problemas alimentares, vômitos, taquipnéia e hipotonia
- Cetoacidose, anemia, neutropenia, plaquetopenia, hiperamonemia, hipoglicemia
- Dx → incorporação do propionato ou atividade de mutase em fibroblastos

Acidemia propiônica

- Sintomas nos primeiros dias ou semana de vida
- Crises epilépticas em 30% dos casos
- Recusa alimentar, vômitos, letargia, desidratação, cetoacidose
- Distonia, coreoatetose, tremor e sinais piramidais
- Dx → atividade enzimática em leucócitos e fibroblastos
- TC/RM – atrofia cerebral, desmielinização, alterações no globo pálido e outros núcleos da base

Acidemia isovalérica

- Forma aguda (50%) – vômitos, acidose grave, letargia, crises epilépticas
- Forma crônica – episódios recorrentes de vômitos, letargia, ataxia e cetoacidose
- Não há correlação entre atividade enzimática e gravidade clínica
- Neutropenia, plaquetopenia, pancitopenia, hipocalcemia, hiperglicemia, hiperamonemia
- Dx → ácido isovalérico ↑ nos líquidos corporais

Def. de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liase

- 60% sintomáticos aos 3-11 meses, 30% nos primeiros dias de vida
- Pode simular a síndrome de Reye
- Hipoglicemia, vômitos, crises epilépticas, hepatomegalia e acidose metabólica
- Dx → ensaio enzimático em fibroblastos cultivados, leucócitos, ou biopsia hepática
- TC/RM – Atrofia cerebral, hipodensidade da substância branca cerebral

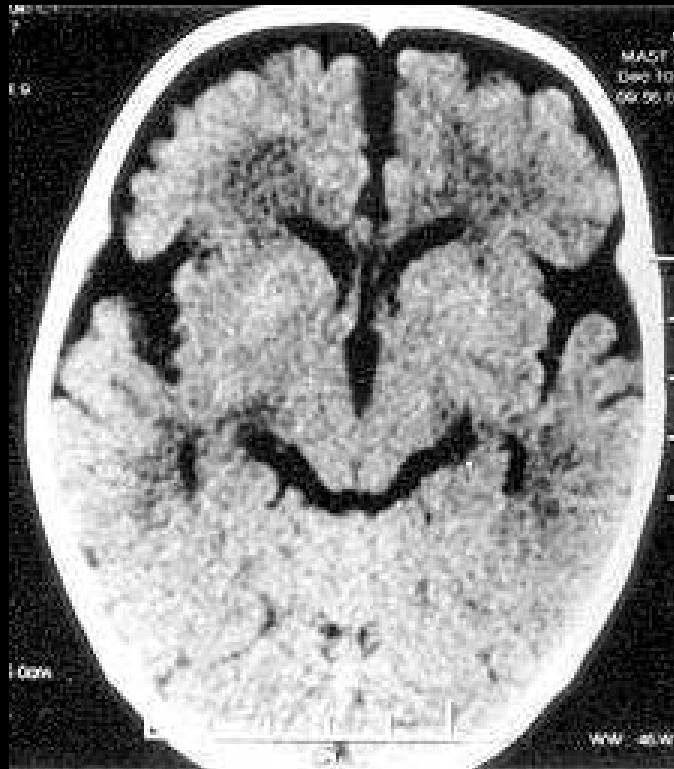
Deficiência de Biotinidase

- Prevalência: 1 em 60.000
- Induz deficiência de biotina
- Dermatite atópica ou seborréica, alopecia, ataxia, crises mioclônicas, hipotonia, perda auditiva e imunodeficiência.
- Dx → atividade enzimática no soro

DUXB

- Prevalência: 1 em 185.000
- Odor típico na urina, suor e cerúmen
- Cinco formas clínicas descritas
- Opistótono, hipertonia intermitente, irregularidades respiratórias na 1ª semana
- Déficits cognitivos e neurológicos são comuns
- Apresentação como pseudotumor cerebral
- TC/RM – edema cerebral marcante

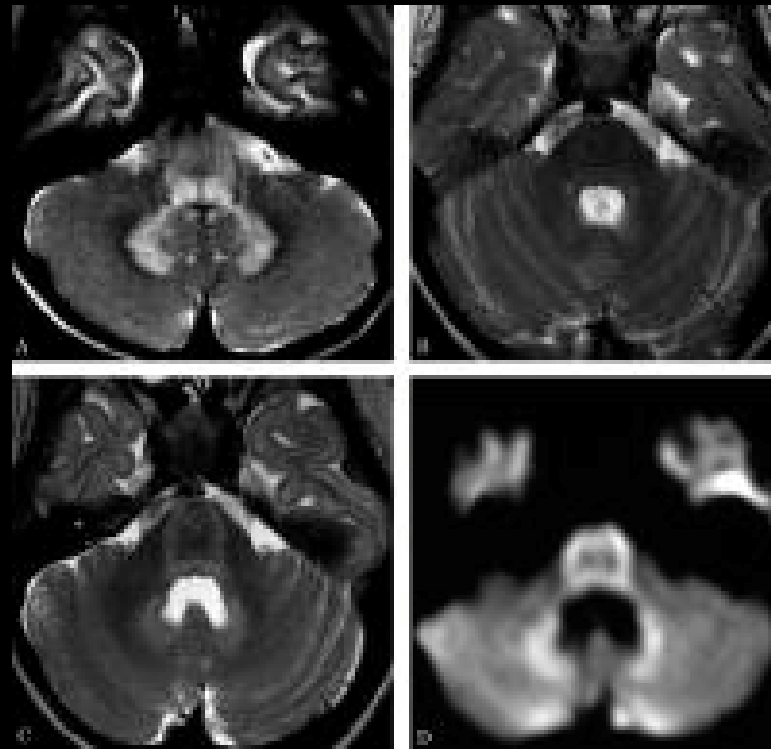
Menino de 4 meses internado com gastroenterite. Ao exame, comprimento de 63 cm (p 50), peso de 5,2 kg (p 5), sonolência e hipotonia; No 3º dia, crise tônico-clônica



**Acidúria
glutárica
tipo I**

Fonte: Shinde et al. *BHJ* 2000;42(4):778.

Menina de 18 m, letargia e ataxia há 3 dias (A); aos 3 anos, RM normal (B), aos 6 anos, sinal hiperintenso (C) no bulbo e aumento da difusão local (D)



DUXB

Fonte: Di Rocco et al. *Neurology* 2004;63(6):1078.

Pérolas

- As acidúrias orgânicas têm genótipo e fenótipo heterogêneos
- Quanto menor à idade de apresentação, mais grave será a evolução
- “Toda” criança com quadro neurológico inexplicado merece pesquisa de A.O. na urina
- Acidose metabólica também tem causas triviais (p. ex., diarreia)

Fontes de Consulta Interessantes

- <http://www.oaanews.org/> - Organic Acidemia Association
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim> – Online Mendelian Inheritance in Man