ACIDÚRIA GLUTÁRIA TIPO 1: VINTE E QUATRO CASOS DO BRASIL - EXPERIÊNCIA DE UM PERÍODO DE DEZ ANOS

Eduardo Vieira Neto; Jacqueline H.R. Fonseca; Luiz Nelson L.F. Gomes; Armando A. Fonseca

Diagnósticos Laboratoriais Especializados - DLE, Rio de Janeiro, RJ

Introdução e Objetivos

A acidúria glutárica tipo I (GA1) é um erro inato do metabolismo - EIM, com padrão de herança autossômico recessivo, causado pela deficiência da enzima da matriz mitocondrial, glutaril-coenzima A desidrogenase, que afeta o catabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano [1]. A maioria dos pacientes, quando não tratados, sofre uma crise encefalopática aguda, caracterizada por hipotonia e convulsões, que levam ao desenvolvimento gradual de um distúrbio complexo do movimento. Em alguns pacientes, o distúrbio do movimento desenvolve-se insidiosamente, na ausência de uma crise encefalopática [1]. Em pacientes sintomáticos, os ácidos orgânicos urinários quantitativos e as análises de acilcarnitinas em plasma ou sangue seco em papel de filtro (SPF) e em urina são os métodos diagnósticos de escolha [2, 3]. Relatamos os achados bioquímicos de uma série de pacientes sintomáticos que foram diagnosticados com GA1 em um laboratório de referência brasileiro.

Métodos

Amostras de urina e de SPF foram obtidas de 6.024 pacientes com suspeita diagnóstica de EIM. Os ácidos orgânicos urinários foram identificados por cromatografia gasosa/espectrometria de massas (GC-MS), e as acilcarnitinas em SPF e urina por espectrometria de massas em tandem por ionização por electrospray (ESI-MS/MS).

Resultados

O diagnóstico de GA1 foi realizado em 24 pacientes, 11 do sexo feminino e 13 do sexo masculino, com idades variando de 7 meses a 20 anos. A maioria dos pacientes foi diagnosticada na fase neurodegenerativa crônica após uma crise encefalopática. Três pacientes apresentaram a forma insidiosa ou tardia da doença. Os sinais clínicos indicativos de GA1 incluíram epilepsia (9 em 24), manifestações extrapiramidais (9 em 24), macrocefalia (6 em 24), anormalidades neurorradiológicas (4 em 24) [Figura 1] e hipotonia truncal (4 em 24). A consanguinidade parental foi relatada em quatro pacientes. Um pico urinário de ácido glutárico e um pico menos visível de ácido 3-hidroxiglutárico (fenótipo alto excretor) foram encontrados em 22 pacientes [Figura 2]; em oito deles, também foi observada a excreção de ácido glutacônico. Dois pacientes com um fenótipo baixo excretor apresentaram níveis urinários indetectáveis ou residuais destes ácidos [Figura 3]. O diagnóstico nesses pacientes foi realizado pelo achado de um pico de glutarilcarnitina - C5DC em urina e/ou SPF [Figura 4]. Em todos os pacientes com fenótipo alto excretor, em que as acilcarnitinas puderam ser analisadas (12 em 22), foi possível encontrar um pico de C5DC.

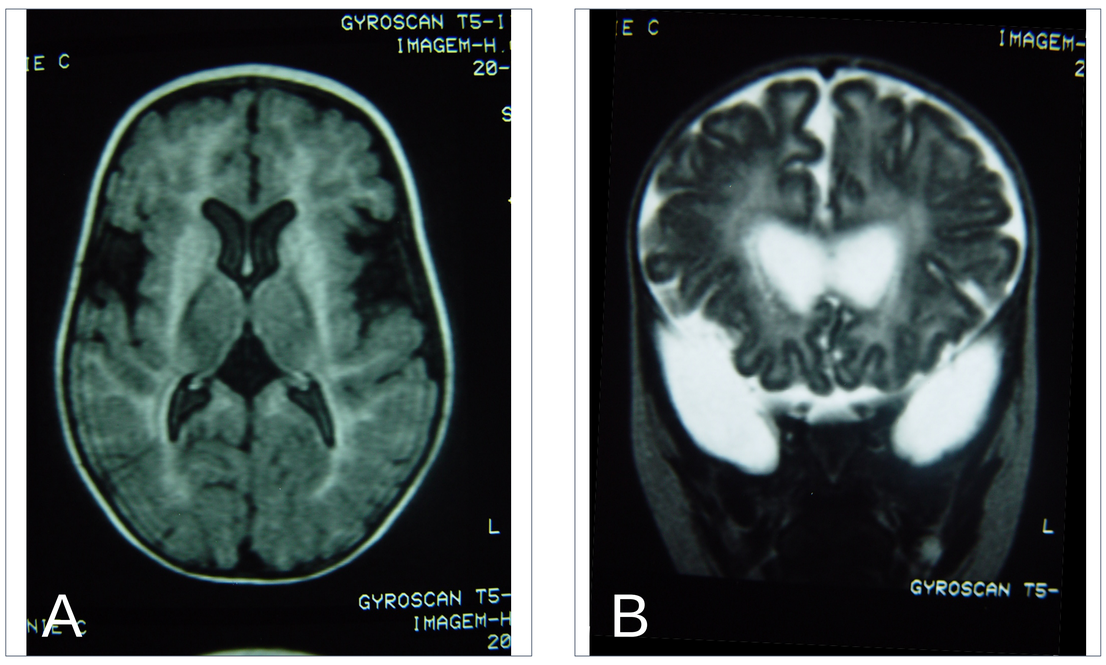

Figura 1. Ressonância nuclear magnética cranioencefálica de lactente com acidúria glutárica tipo I aos 10 meses de idade.

A. Corte Axial Flair: Alteração do sinal (hipersinal) bilateral do putamen, globo pálido e cabeça do núcleo caudado, além de hipoplasia do lobo temporal (fissura silviana ampla) bilateralmente.

B. Corte Coronal T2: Ventrículos laterais aumentados acompanhados de hipoplasia temporal.

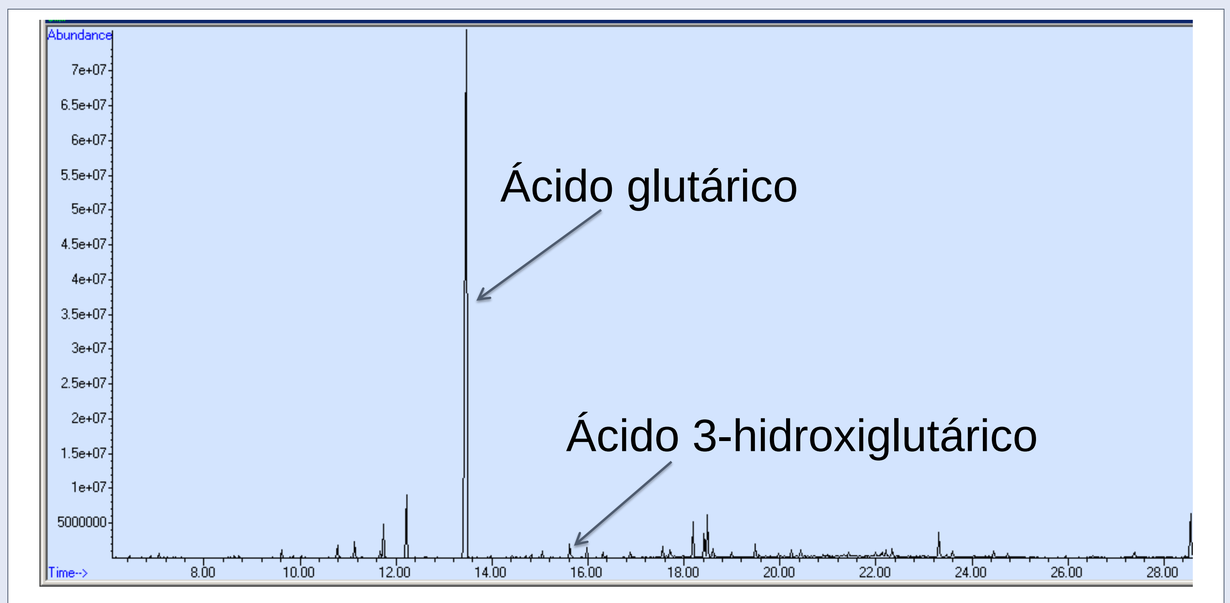

Figura 2. Cromatograma de ácidos orgânicos urinários de escolar do sexo feminino apresentando acidúria glutárica tipo I. Filha de pais consanguíneos (primos em 3º grau), eram referidos na história clínica ADPM e acidose metabólica.

3-Hidroxiglutárico = 17,26 mmol/mol creat (VR: <4,6)

Glutárico > 4.514 mmol/mol creat (VR: <13)

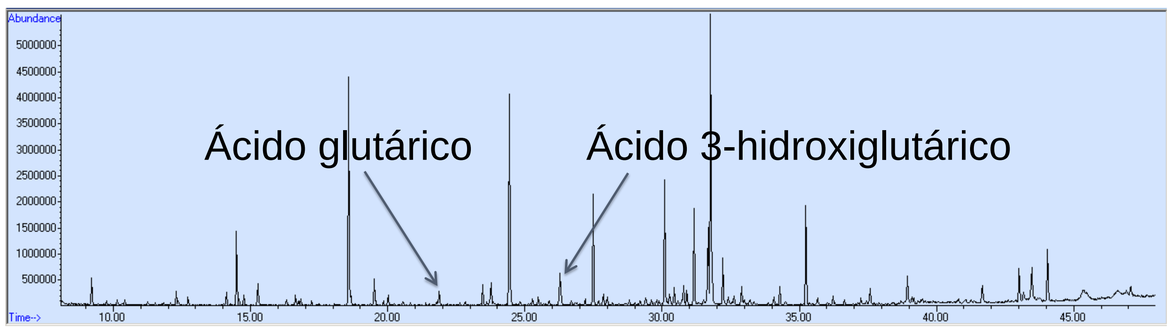

Figura 3. Paciente masculino, 20 anos, com atraso no crescimento e ADPM, em uso de riboflavina e L-carnitina.

3-Hidroxiglutárico = 5,23 mmol/mol creatinina (VR: ND)

Glutárico = 8,13 mmol/mol creatinina (VR: <2,6)

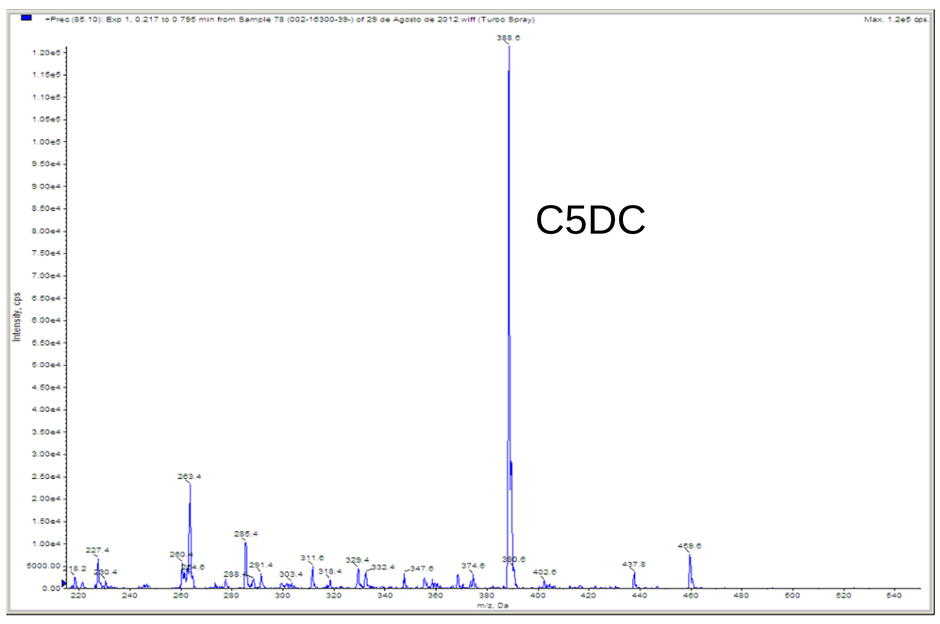

Figura 4. Expressivo pico de glutarilcarnitina (C5DC) no mesmo paciente com fenótipo baixo excretor mostrado na Figura 3.

Discussão e Conclusões

Os perfis de ácidos orgânicos urinários e de acilcarnitinas em SPF e urina estão indicados para todos os pacientes com macrocefalia, crise encefalopática aguda, movimentos anormais, alterações da substância branca ou hipoplasia frontotemporal, para os quais outra etiologia não foi determinada [3]. A deficiência múltipla na desidrogenação de acil-CoA (MADD), ou acidúria glutárica tipo II, que também cursa com elevação de C5DC sanguínea e excreção de ácido glutárico, pode facilmente ser diferenciada pela presença de isovalerilcarnitina (C5), acilcarnitinas de cadeia média (C6 e C8) e longa (C14 e C14:1) e pela excreção aumentada dos ácidos etilmalônico e 2-hidroxiglutárico [4, 5].

Referências

1. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006 May 15;142C(2):86-94.

2. Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. J Inherit Metab Dis. 2011 Jun;34(3):677-94.

3. Kidouchi K, Sugiyama N, Morishita H, Kobayashi M, Wada Y, Nohara D. Identification of glutarylcarnitine in glutaric aciduria type 1 by carboxylic acid analyzer with an ODS reverse-phase column. Clin Chim Acta. 1987 May 15;164(3):261-6.

4. Abdenur JE, Chamoles NA, Schenone AB, Jorge L, Guinle A, Bernard C, et al. Multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MADD): use of acylcarnitines and fatty acids to monitor the response to dietary treatment. Pediatr Res. 2001 Jul;50(1):61-6.

5. Niwa T. Mass spectrometry in disorders of organic acid metabolism. Clin Chim Acta. 1995 Oct-Nov;241-242:293-384.