

Boletim Científico

Erros Inatos do Metabolismo

Erros Inatos do Metabolismo

GRUPO 3

Autores convidados:

Profa. Dra. Ana Maria Martins

Dra. Cecília Micheletti

Dra. Tânia Vertemati

O grupo 3 é formado por doenças que apresentam deficiência de energia. Os sinais e sintomas que caracterizam este grupo são causados, pelo menos parcialmente, por deficiência na produção ou utilização de energia resultante de erros inatos do metabolismo intermediário do fígado, miocárdio, músculos ou cérebro. Os mais freqüentes estão referidos no *Quadro 1*.

Este grupo pode ser dividido em defeitos energéticos da mitocôndria e do citoplasma. Os defeitos mitocondriais são mais graves e englobam as acidemias lácticas congênitas (Defeitos do transporte de piruvato, piruvato carboxilase, piruvato desidrogenase e ciclo do ácido tricarboxílico), defeitos de oxidação dos ácidos graxos, doenças mitocondriais da cadeia respiratória e dos corpos cetônicos. Os defeitos energéticos citoplasmáticos são as doenças de Depósito do Glicogênio (Glicogenoses), defeitos na gliconeogênese e da glicólise. Mais recentemente foram descritos também os defeitos do metabolismo da creatina e hiperinsulinismo.

Doenças de Depósito do Glicogênio ou Glicogenoses (DDG)

As DDG são um grupo de doenças metabólicas causadas por deficiências enzimáticas na síntese ou degradação do glicogênio. São classificadas por números de acordo com sua época de descrição, sendo atualmente conhecidas as seguintes:

- Glicogenose tipo 0
- Glicogenose tipo I (Doença de Von Gierke)
- Glicogenose tipo II – Doença de Pompe
- Glicogenose tipo III
- Glicogenose tipo IV – Amilopectinose
- Glicogenose tipo VI
- Glicogenose tipo IX
- Síndrome de Fanconi- Bickel
- Outras 5 formas de glicogenose também já foram descritas, mas são extremamente raras e



apresentam manifestação apenas muscular (deficiência da fosfogliceratoquinase muscular, deficiência da fosfogliceratomutase, deficiência da lactato desidrogenase, deficiência da piruvato quinase muscular e deficiência da fosfoglucoisomerase).

Sua incidência cumulativa é de 1: 20.000 – 1: 25.000 nascidos vivos, sendo que as tipo I, II, III, VI e IX respondem por 90% desses casos. (Chen, Y.T, 2001)

A Glicogenose tipo II - doença de Pompe já foi descrita no *Boletim Científico fascículo 3 / EIM, outubro 2006*.

Uma forma hepática mais rara a DDG tipo IV, conseqüente à deficiência da enzima ramificadora, divide-se em duas formas, sendo a clássica de início precoce com evolução de doença hepática progressiva, evoluindo para cirrose e hipertensão portal. Não há tratamento dietético específico, apenas refeições freqüentes para evitar a hipoglicemia. O único tratamento efetivo é o transplante hepático.

Descrevemos, portanto mais detalhadamente as formas hepáticas freqüentes (I, III, VI e IX) e que apresentam o quadro clínico e tratamento semelhantes.

Quadro Clínico

As DDG com comprometimento hepático apresentam em comum: hepatomegalia, baixa estatura, hipoglicemia, acidose metabólica, hiperlactemia e aumento dos triglicérides. Em alguns casos associa-se a miopatia e cardiomiopatia (DDG III a).

O quadro clínico na infância muitas vezes é de difícil diagnóstico diferencial entre os tipos, mas a DDG I geralmente é mais grave e mais precoce.

Em momentos de descompensação a acidose metabólica e hiperlactemia podem levar a taquidispnéia sendo inicialmente confundidos com quadros respiratórios, mas a avaliação detalhada e exames simples como a gasometria arterial ou venosa e glicemia já darão os indícios necessários, principalmente por não apresentarem ausculta pulmonar alterada e pela existência da hepatomegalia.

Diagnóstico

O diagnóstico se faz pela associação do quadro clínico e utilização de testes como: tolerância oral de glicose (com dosagem de glicose sérica e lactato) ou dosagens de glicose ou lactato em jejum e pós dieta rica em carboidratos. Lactato muito elevado em jejum e com importante queda após a administração de glicose ou reintrodução de dieta indica um defeito na gliconeogênese, incluindo a DDG I. As demais glicogenoses hepáticas apresentam hiperlactemias que podem se elevar após o teste.

Diagnóstico histológico por biópsia hepática, a qual também pode levar ao diagnóstico definitivo através da dosagem da atividade enzimática nesse tecido.

A análise molecular faz o diagnóstico definitivo e é o teste menos invasivo, mas ainda não está disponível pelo Sistema Único de Saúde.

Tratamento

As DDG hepáticas são tratadas com a utilização de dieta fracionada sem açúcares de rápida absorção e terapia com amido cru.

A terapia do amido cru é calculada do seguinte modo:

- Menores de 2 anos: diluir 1,65 g/kg de peso/dose de amido de milho em 1:2 partes de água à temperatura ambiente, em intervalos de quatro horas.

- Maiores de 2 anos: diluir 1,75 a 2,5 g/kg de peso/dose de amido de milho em 1:2 partes de água à temperatura ambiente, em intervalos de seis horas.

Com algumas diferenças de acordo com a forma específica. Na glicogenose tipo I, em que o comprometimento é a atividade da enzima glicose-6-fosfatase, a galactose também deve ser retirada da dieta. Portanto mesmo em lactentes há a necessidade de retirada do leite e introdução de fórmulas sem lactose.

Quando há dificuldade no diagnóstico diferencial entre a glicogenose do tipo I e III pode-se optar pela dieta do tipo I evitando maiores danos a vida do paciente.

Oxidação de Ácidos Graxos

A oxidação de ácidos graxos intramitocondrial é responsável por 80% da produção de energia do organismo e é composta de quatro etapas: ciclo da carnitina, ciclo da beta-oxidação, transferência de elétrons e síntese de corpos cetônicos.

Dentro da mitocôndria ocorrem os quatro passos da beta-oxidação, que seqüencialmente cortam dois carbonos de cada vez da cadeia dos ácidos graxos, até a produção de acetil-CoA. Esta será utilizada no fígado para a produção de corpos cetônicos, ou, entrando no ciclo do ácido tricarbóxílico, produzirá ATP nos músculos esquelético e cardíaco, e no próprio fígado. A transferência de elétrons também produzirá ATP levando à cadeia respiratória, o que ocorrerá em todas as células.

Todos os defeitos da oxidação de ácidos graxos são de herança autossômica recessiva, não tendo uma estatística de sua incidência globalmente, mas o defeito mais freqüente de todos, a deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD), ocorre entre 1:9.000 e 1:60.000 nascidos vivos, em estatísticas internacionais.

Quadro Clínico

O quadro clínico da maioria dos defeitos da oxidação de ácidos graxos é semelhante, apresentando alguns, maior comprometimento hepático e outros, muscular ou cardíaco.

Os defeitos do ciclo de beta-oxidação, se dividem em defeitos da acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD), de cadeia longa (LCAD), de cadeia média (MCAD), de cadeia curta (SCAD), da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), de cadeia curta (SCHAD), da 3-cetoacil-CoA triolase de cadeia média (MCKT) e da 2,4-dienoil-CoA-reductase (DER).

Alguns indivíduos com MCAD apresentam episódios recorrentes de acidose metabólica, hipoglicemia, letargia e coma. Os sintomas típicos iniciam-se nos recém-nascidos ou lactentes, mas podem passar aparentemente assintomáticos por muitos anos, podendo surgir sintomas como: hipoglicemia, convulsões, lesões encefálicas, insuficiência cardíaca durante o curso de doenças graves ou jejum prolongado.

O comprometimento hepático inclui hepatomegalia, aumento de transaminases, diminuição dos fatores de coagulação, hipoglicemia hipocetótica. Como este quadro é semelhante à síndrome de Reye, esta deve ser lembrada como diagnóstico diferencial. A hipoglicemia hipocetótica pode ser desencadeada por jejum prolongado ou quadros de estresse como as infecções.

São descritos casos de pacientes com MCAD em que ocorreu morte súbita, portanto esta história na irmandade, torna-se um fator importante.

Diagnóstico

Os exames iniciais a serem realizados seguem a mesma orientação geral da pesquisa de hiperlactemia (*Fluxograma*). Exames mais específicos levam ao diagnóstico definitivo. O principal é o perfil de acilcarnitinas séricas e urinárias no qual se encontra o aumento dos intermediários anteriores ao bloqueio existente. A dosagem de carnitina plasmática mostra deficiência secundária de carnitina livre, mas a carnitina total pode estar normal em quase todos os tipos de defeitos da beta-oxidação.

O perfil de acilcarnitinas pode ser realizado em gotas de sangue seco em papel de filtro, através da espectrometria de massas em tandem, no mesmo material utilizado para a triagem neonatal, ou colhido posteriormente, quando na vigência de descompensação clínica ou jejum prolongado, já que, em período livre de sintomas pode não existir alteração bioquímica. Na dosagem de ácidos orgânicos na urina será encontrada alteração apenas nas fases de descompensação com excreção aumentada de ácidos dicarbóxicos. A dosagem de acilglicinas na urina pode demonstrar conjugados de glicina anormais.

Tratamento

Evitar o jejum prolongado é o principal objetivo terapêutico deste grupo, uma vez que a gliconeogênese está defeituosa e pode levar a hipoglicemia grave. Para tanto, se utiliza dieta fracionada, terapia com amido cru, principalmente para o período de jejum noturno (que nunca deve ultrapassar 12 horas), ou carboidratos complexos (como a maltodextrina) em períodos de infecção ou estresse em que o paciente não aceite bem a alimentação.

Acidemias Lácticas Congênitas e Doenças Mitocondriais

Defeitos que envolvem desde o complexo da piruvato desidrogenase (PDH) até a cadeia respiratória. No geral são quadros neurológicos que podem se iniciar no período gestacional com convulsões, malformações e hipotonia. Crises convulsivas de difícil controle são achados comuns nestes pacientes.

O comprometimento multisistêmico e associação com outros quadros como diabetes mellitus, retinose pigmentar, surdez, deve-se a presença de mitocôndrias com alteração em todos os tecidos, dando um caráter heterogêneo ao fenótipo. As manifestações relacionadas ao sistema nervoso central mais frequentes são convulsões, mioclônias, ataxia, neuropatia oftálmica, demência, episódios "stroke-like", distonia, retardo mental ou regressão, mielopatia, calcificação de gânglios da base e aumento da proteína no líquido.

A herança pode ser autossômica recessiva, ligada ao X ou mitocondrial, nesta última teremos a alteração no DNA mitocondrial. As mitocôndrias das células do organismo são derivadas da célula materna, pois quando o espermatozóide penetra no óvulo, apenas o material genético (núcleo) entra, assim sendo, todas as organelas citoplasmáticas tem origem materna, incluindo o DNA mitocondrial. Se existe um gene mutado no DNA mitocondrial a mãe terá o risco de 100% a cada gestação de ter um filho ou filha com a doença, com manifestações de intensidades diferentes.

Existem quadros em que compõem-se síndromes clínicas conhecidas.

Alguns exemplos:

MERRF ("Myoclonic Epilepsy; Ragged Red Fibers"), *MELAS* ("Mitochondrial Encephalomyopathy; Lactic Acidosis; Stroke"), *LHON* ("Leber's; Hereditary; Optic; Neuropathy"), *MNGIE* ("Myopathy and external ophthalmoplegia; Neuropathy; Gastro-Intestinal; Encephalopathy"), *NARP* ("Neuropathy; Ataxia; Retinitis Pigmentosa"), *Kearns-Sayre*, *síndrome de Pearson*, *síndrome de Leigh*.

E uma mesma síndrome pode ser devida a defeitos em sítios enzimáticos diversos e genes diferentes incluindo o DNA autossômico ou mitocondrial, alguns exemplos podem ser vistos no *Quadro 2*.

O início da investigação passa também pelos exames laboratoriais conforme o fluxograma.

A seguir, é importante a realização de exames de imagem no sistema nervoso central: ressonância magnética e se possível, com espectroscopia. A biópsia muscular pode acrescentar dados mesmo que apenas histológicos (aumento do número de mitocôndrias, depósito de lípidos intrassarcoplasmático e o encontro de fibras alteradas conhecidas como "ragged red fibers"), mas a ausência destes achados não afasta o diagnóstico.

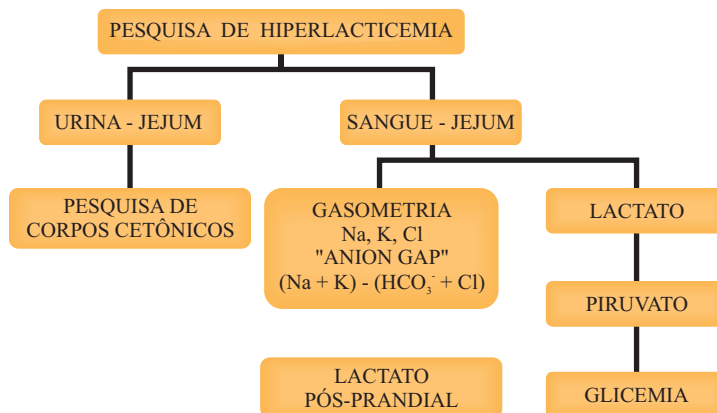
Outro exame importante é a análise do líquido cefalorraquidiano com dosagem de lactato.

O diagnóstico definitivo é difícil em nosso meio pois sua confirmação se dará pela pesquisa da atividade da enzima, normalmente realizado em biópsia muscular, ou análise molecular.

Tratamento

Nos pacientes com comprovação de um defeito no complexo da PDH ou que apresentam convulsões de difícil controle a utilização da dieta cetogênica está indicada. Nas demais formas, o uso de co-fatores (L - carnitina, biotina, riboflavina, tiamina, coenzima Q10) e antioxidantes leva a uma estabilização metabólica tentando evitar maiores danos ou descompensações. As terapias de suporte estão indicadas, como, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia e nutrição. A manutenção ou recuperação de um bom estado nutricional pode melhorar a atividade das enzimas deficientes.

Fluxograma - Pesquisa de Hiperlactecemia.



Martins et al, 1995

Quadro 1 - Manifestações Clínicas das Doenças do Grupo 3.

Convulsões	Retardo do crescimento	Hepatomegalia	Achados dismórficos
Epilepsia de difícil controle	Distúrbio do comportamento	Hipoglicemia	Cardiomiopatia
Hipotonia	Miopatia	Acidose metabólica	Colapso cardíaco
Involução do DNPM*	Falência cardíaca	Hiperlactecemia	Dificuldade de ganho de peso
Deficiência auditiva	Morte súbita	Letargia, coma	
		Alterações oculares	

* Desenvolvimento neuro-psico-motor

Quadro 2 - Exemplos de Doenças Mitocondriais e seus Locus de Mutação em DNA.

Doenças com mutação do DNA mitocondrial (Mt DNA)	Doenças Mitocondriais com mutações no DNA nuclear
<p>Mutação de ponto Mt DNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia • Leber • Leigh • MELAS • MERRF • NARP/MILS 	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatias • PEO, MNGIE, defeitos de carnitina, distrofia muscular congênita. • Encefalopatias • Leigh, piruvato carboxilase, Cox10
<p>Deleção múltipla ou simples do Mt DNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ataxia, leucodistrofia, diabetes: Herança materna • Kearns-Sayre • Pearson • PEO: Esporádico 	<p>Genes nucleares afetando múltiplas enzimas mitocondriais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome da surdez-distonía (DDP) • Encefalopatia infantil – cromossomo 2p14-p13
<p>Múltiplas deleções do Mt DNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • COX - muscle fibers • MNGIE • PEO • Wolfram 	<p>Levando a síndromes de depleção do Mt DNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miopatia fatal infantil • Miopatia benigna da infância • Síndrome Hepato-cerebral • MNGIE
<p>Vários defeitos do Mt DNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surdez • Diabetes • PEO • Leigh 	

Bibliografia Recomendada:

- Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. 2 ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2002.
- Colombo MC, Cornejo VE, Raiman EB. Erros innatos em el metabolismo del niño. 2 ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 2003, pp. 160-72.
- Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment. 4 ed. New York: Springer-Verlag, 2006.
- Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidations disorders. In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Roe, C. R.; Millington, D. S.; Maltby, D. A.; Kinnebrew, P. : Recognition of medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency in asymptomatic siblings of children dying of sudden infant death or Reye-like syndromes. J. Pediat. 108: 13-18, 1986.
- <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Profa. Dra. Ana Maria Martins



Professora do Departamento de Pediatria
 Diretora do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da Unifesp/EPM
 Superintendente do Instituto de Genética e Erros Inatos do Metabolismo (IGEIM)
 Especialista em Genética Clínica pela Sociedade Brasileira de Genética Clínica, 1993
 Pós-doutorado: Pediatric Genetic Fellow University of California San Diego, 1989/1990
www.igeim.org.br • medicos@igeim.org.br • Fones: (11) 5575-5704 | (11) 7814-7433

Colaboradores: Equipe CREIM / IGEIM

- Dra. Cecilia Micheletti • Beatriz J. Fangipani • Dra. Sandra Kyosen • Dra. Tânia Vertemati • Dra. Carmen Mendes
- Renata B. Oliveira • Dra. Maret Rand • Edna Sakata • Eliane Fraccaro • Erika Menegatti • Profa. Dra. Zelita Guedes
- Profa. Dra. Vânia D'Almeida • Sueli Canossa • Ieda Carneiro • Rosane Miriam K. Okubo • Dr. Jordão Correa Neto



DLE, o laboratório com mais de 6 anos de experiência em Espectrometria de Massas em Tandem para diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal. - *Teste do Pezinho* **expandido**.

Os exames oferecidos pelo DLE estão disponíveis nas melhores maternidades, laboratórios, clínicas pediátricas e unidades de terapia intensiva de todo o Brasil.



O sistema de qualidade DLE é avaliado pelas seguintes entidades:

PALC (Soc. Brasileira de Patologia Clínica) | DICQ (Soc. Brasileira de Análises Clínicas) | ISO 9001:2000 (BVQI) | PELM (Prof. Ensaio Laboratoriais) | PNCQ (Prog. Nacional de Controle de Qualidade) | CDC (Center for Disease Control and Prevention - USA) | PEEC (Prog. de Evaluación Externa de Calidad - Argentina)