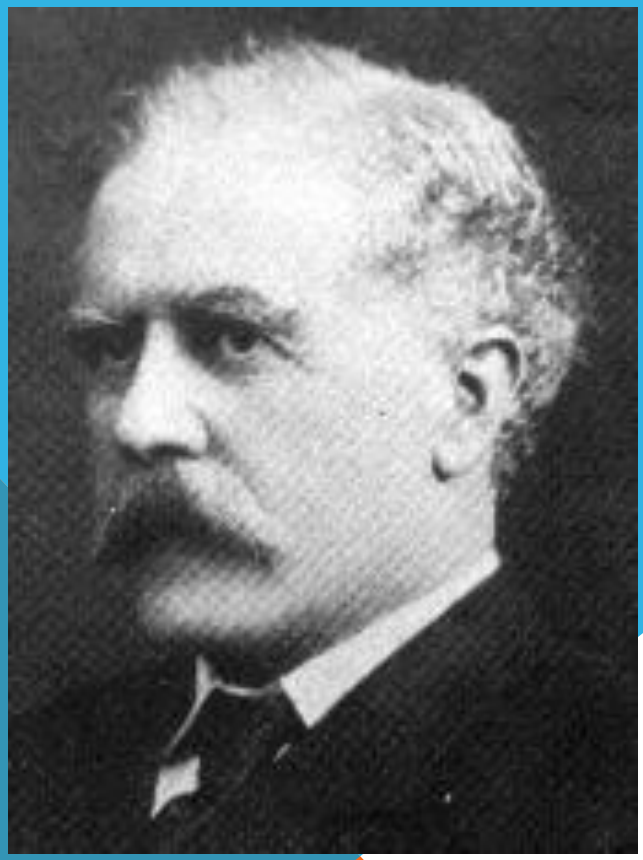
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO

- introdução -

Paula Garcia

XIII Curso Básico de DHM – 1ª parte
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
21 a 23 set | 2015



Archibald Garrod
(1857-1936)

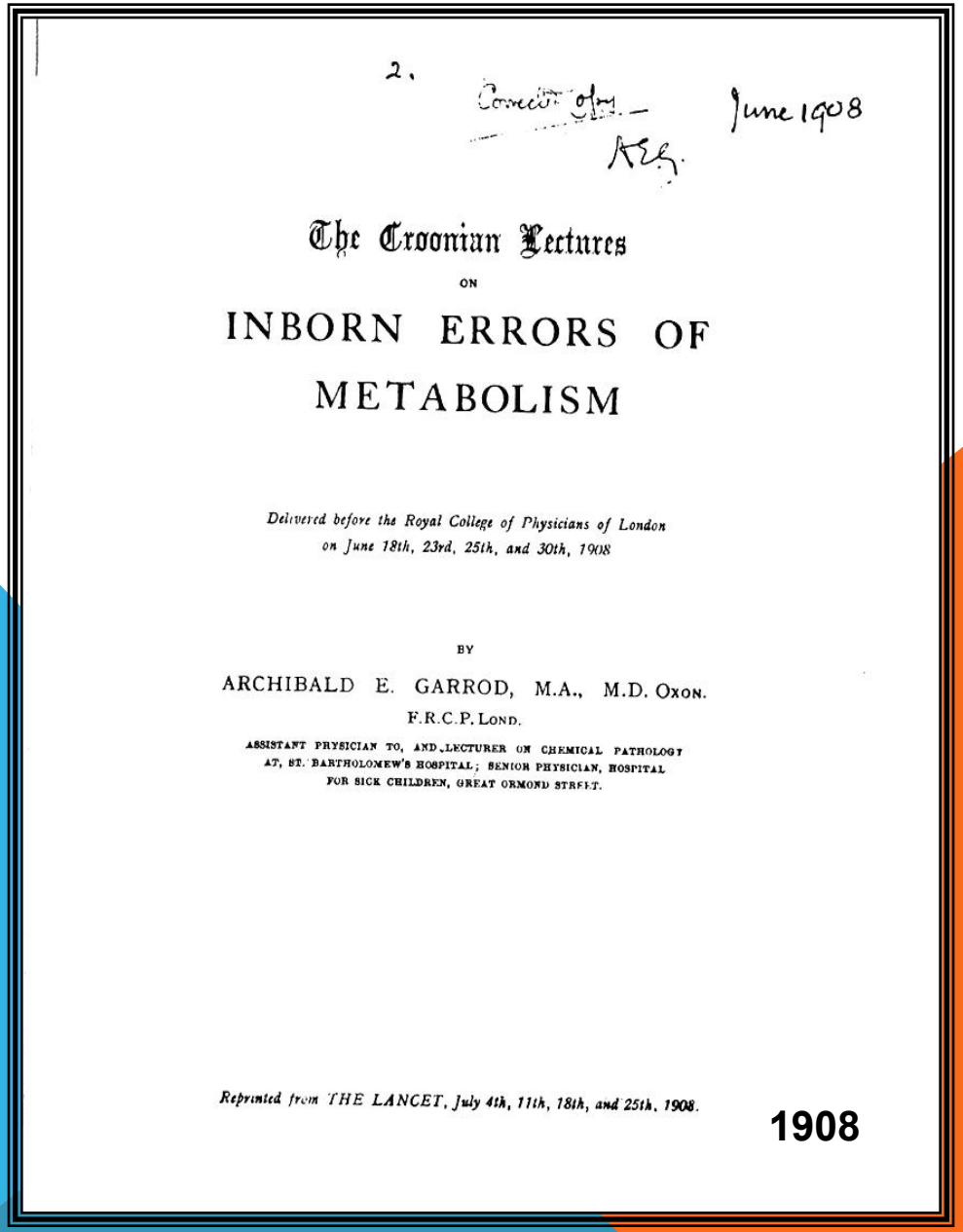
Garrod, Archibald E. 1902. The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *Lancet*, vol. ii, pp. 1616–1620.

THE INCIDENCE OF ALKAPTONURIA: A STUDY IN CHEMICAL INDIVIDUALITY

ARCHIBALD E. GARROD

Physician to the Hospital for Sick Children, Great Ormondstreet, Demonstrator of Chemical Pathology at St. Bartholomew's Hospital

www.msu.edu/course/lbs/333/fall/beadle.html



2.

June 1908

The Croonian Lectures

ON

INBORN ERRORS OF METABOLISM

Delivered before the Royal College of Physicians of London on June 18th, 23rd, 25th, and 30th, 1908

BY

ARCHIBALD E. GARROD, M.A., M.D. OXON.
F.R.C.P. LOND.

ASSISTANT PHYSICIAN TO, AND LECTURER ON CHEMICAL PATHOLOGY AT, ST. BARTHOLOMEW'S HOSPITAL; SENIOR PHYSICIAN, HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMOND STREET.

Reprinted from THE LANCET, July 4th, 11th, 18th, and 25th, 1908.

1908

Alcaptonúria
Porfíria
Albinismo
Pentosúria

- 300 (Scriver 2001)
- 500 (Saudubray 2006)
- 800 (Saudubray 2012)

1908 “alternativa metabólica”

variação bioquímica, rara, hereditária, recessiva, perpétua

defeito de uma enzima ➔ bloqueio na via metabólica

variações do comportamento químico: individualidade química

indivíduo - produto da evolução

doença - *individualidade química* vs ambiente

“não há doenças, há doentes”

DHM - conceito clássico

défice enzimático ➔ bloqueio via metabólica

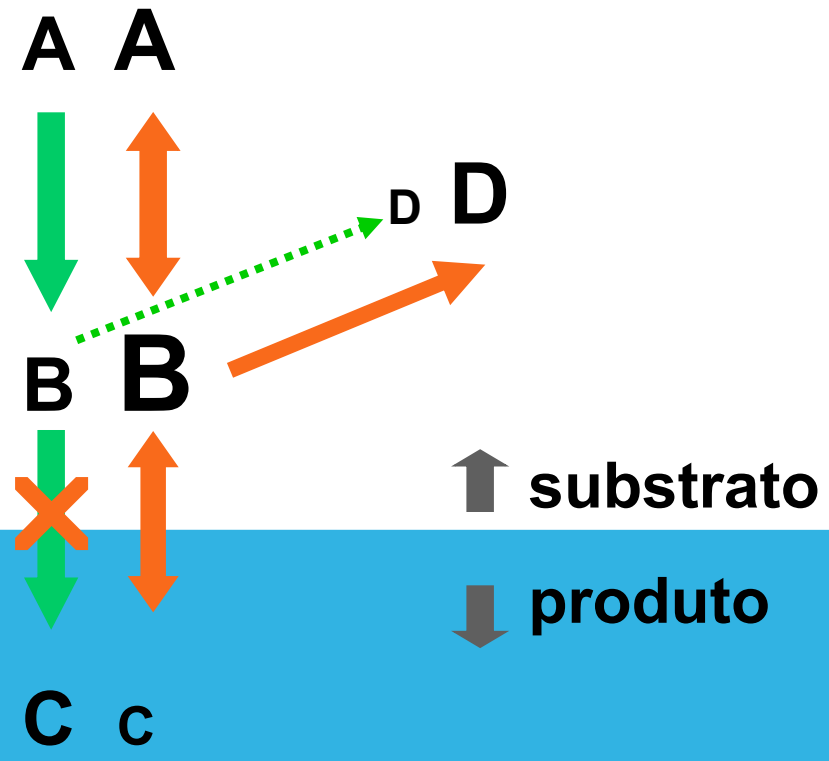
Primeiras enzimas

1948 – Metahemoglobinémia

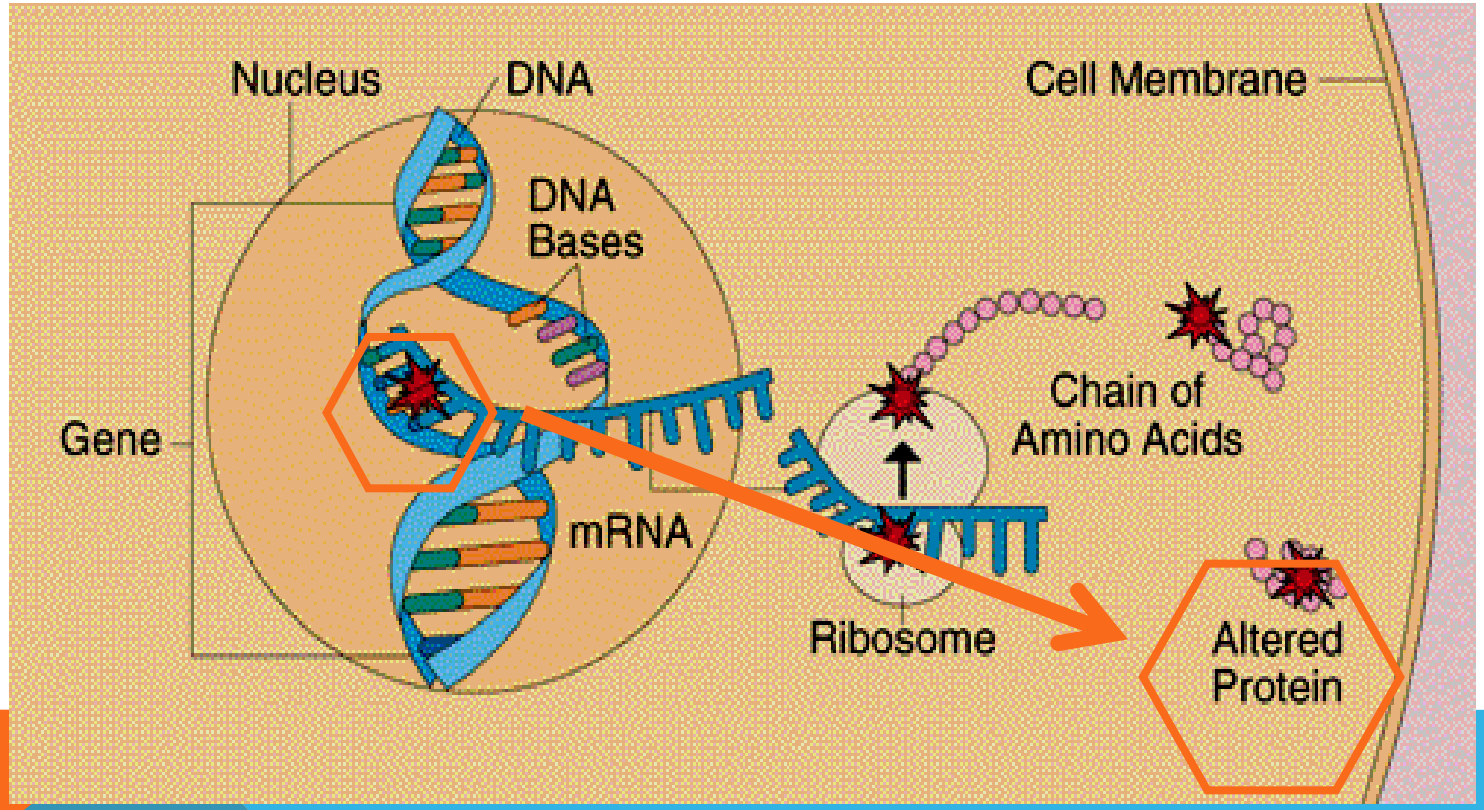
1952 – Glicogenose I

1953 – Fenilcetonúria

1956 – Galactosémia



gene ➔ proteína

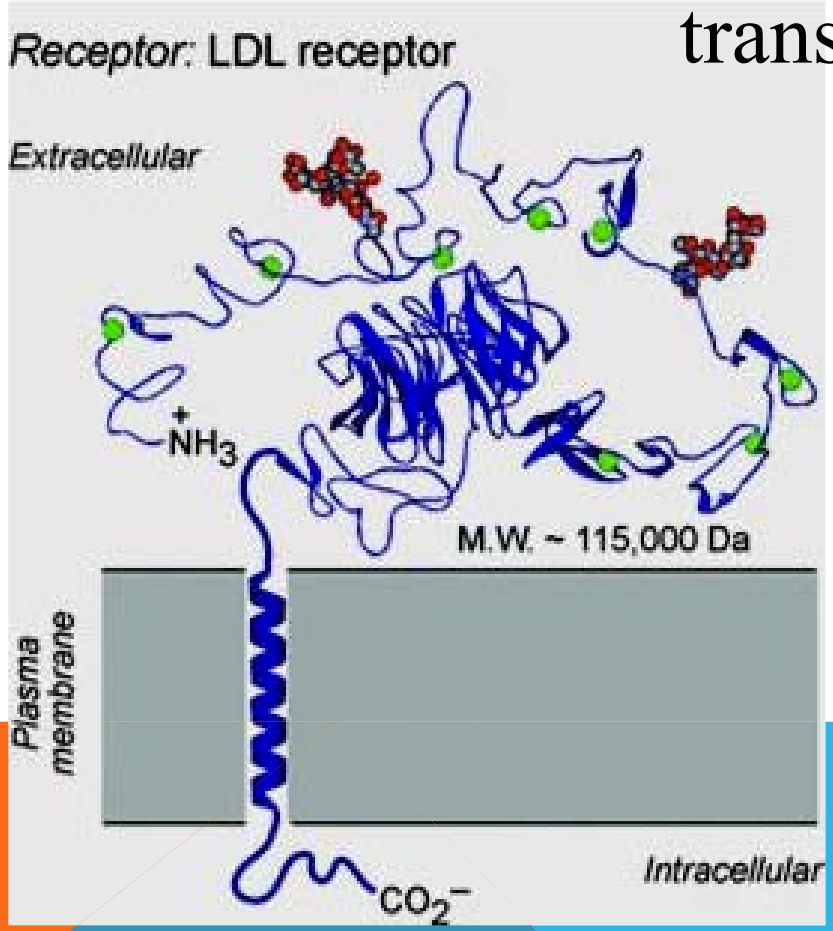


função enzimática / outra

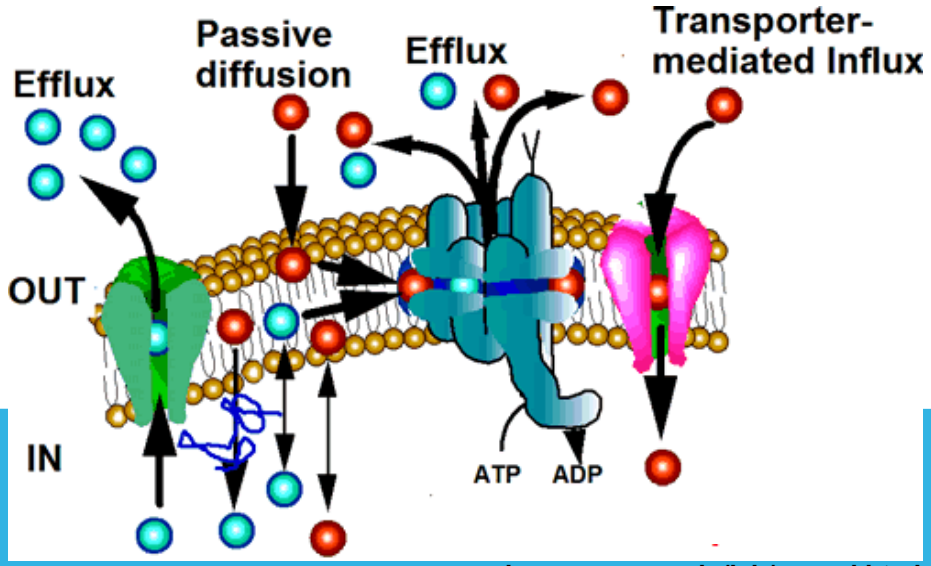
proteínas - funções não enzimáticas…

receptores de membrana

transportadores



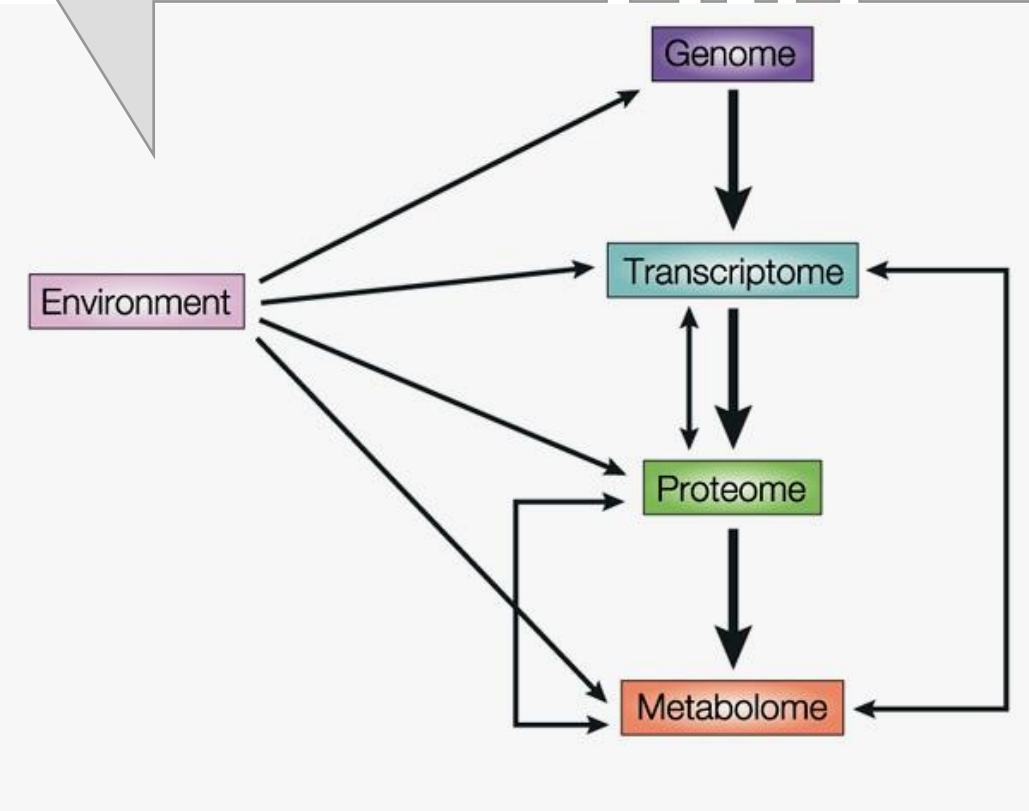
www.rsc.org/delivery/_ArticleLinking/DisplayH...

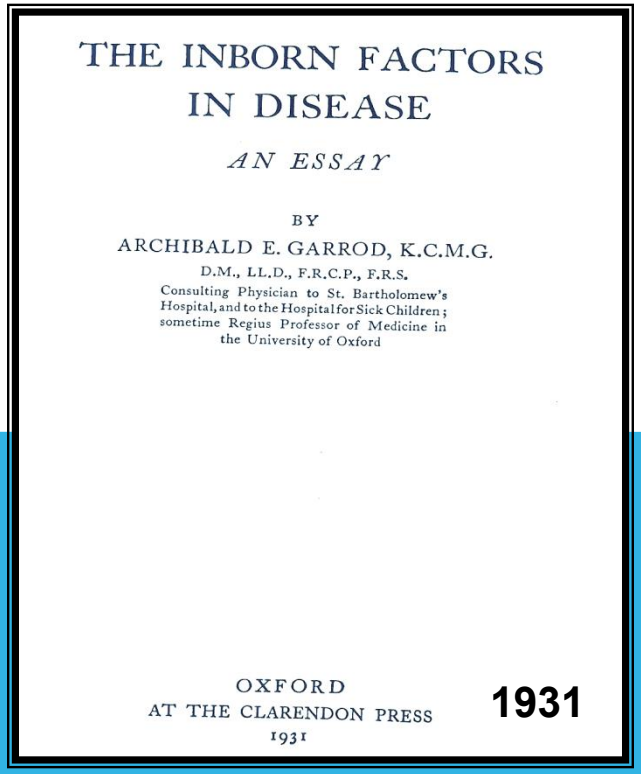


www.p.kanazawa-u.ac.jp/lab/souzai.html

DHM - doenças monogénicas

D^as^ multifatoriais





THE INBORN FACTORS IN DISEASE

AN ESSAY

BY

ARCHIBALD E. GARROD, K.C.M.G.

D.M., LL.D., F.R.C.P., F.R.S.

Consulting Physician to St. Bartholomew's Hospital, and to the Hospital for Sick Children; sometime Regius Professor of Medicine in the University of Oxford

OXFORD
AT THE CLARENDON PRESS
1931

1931

<u>todos</u> fenótipos são multifactoriais

www.nature.com/.../v4/n7/fig_tab/nrc1390_F1.html

DHM - D^{as} raras ou “órfãs”

➔prevalência m^{to} baixa: UE <1/ 2.000

➔qualquer etiologia

➔risco de vida / invalidez crónica

➔% significativa da população: ~20-25 M (Europa)

Orphanet

DHM - Das raras ou “órfãs”

>7000 doenças raras

80% - de origem genética

(das hereditárias do metabolismo)

Hipercolesterolémia familiar heteroz.~ 1/ 500

DHM - incidência

Dª mitocondrial ~1/8 000

Fenilcetonúria ~1/10 000

Défice de MCAD ~1/15 000*

Acidúria glutárica I ~1/30 000

Dª de Fabry ~1/40 000

Galactosémia ~1/50 000*

Dª Gaucher tipo1~1/200 000

…

* rastreio

Acidúrias orgânicas (1994)

Alemanha (W) … 1/ 6.700

Alemanha (L) ….. 1/100.000

Rastreio NN *alargado*

➔"non disease"

➔3-metil-crotonil-glicinúria

DHM

individualmente raras

colectivamente frequentes

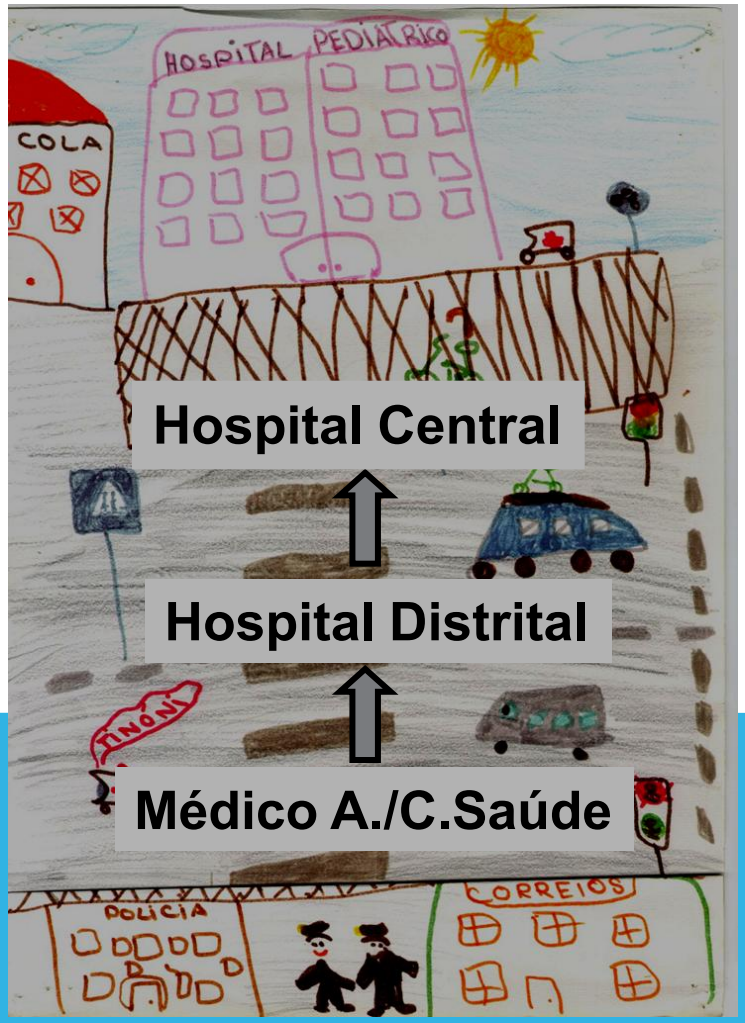
(1/650 nascimentos)

nº crescente …

DHM – apresentação

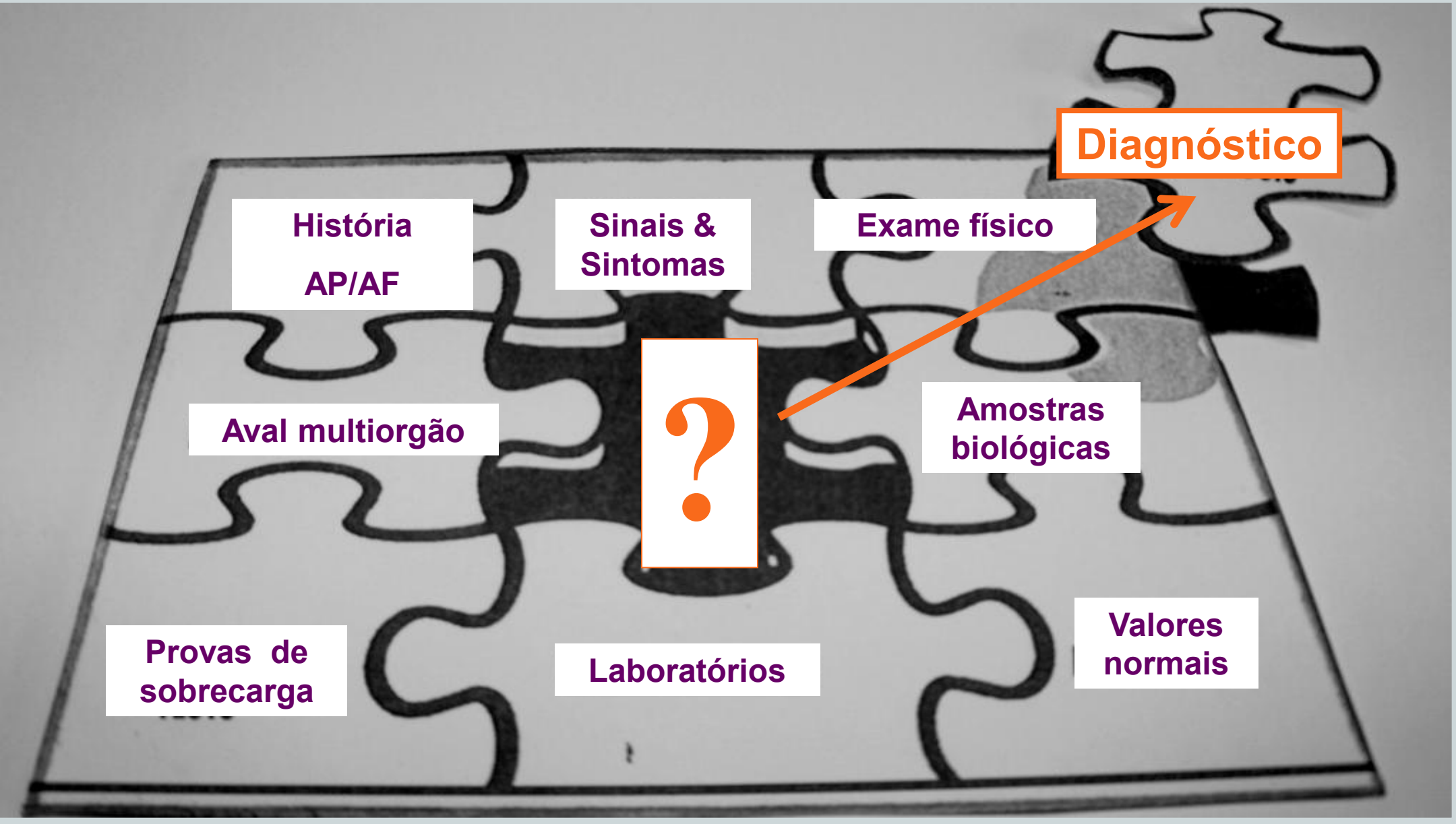
qualquer
- sintoma
- órgão /sistema
- idade (++ pediátrica)
- tipo de hereditariedade (++AR)

…**qualquer médico**

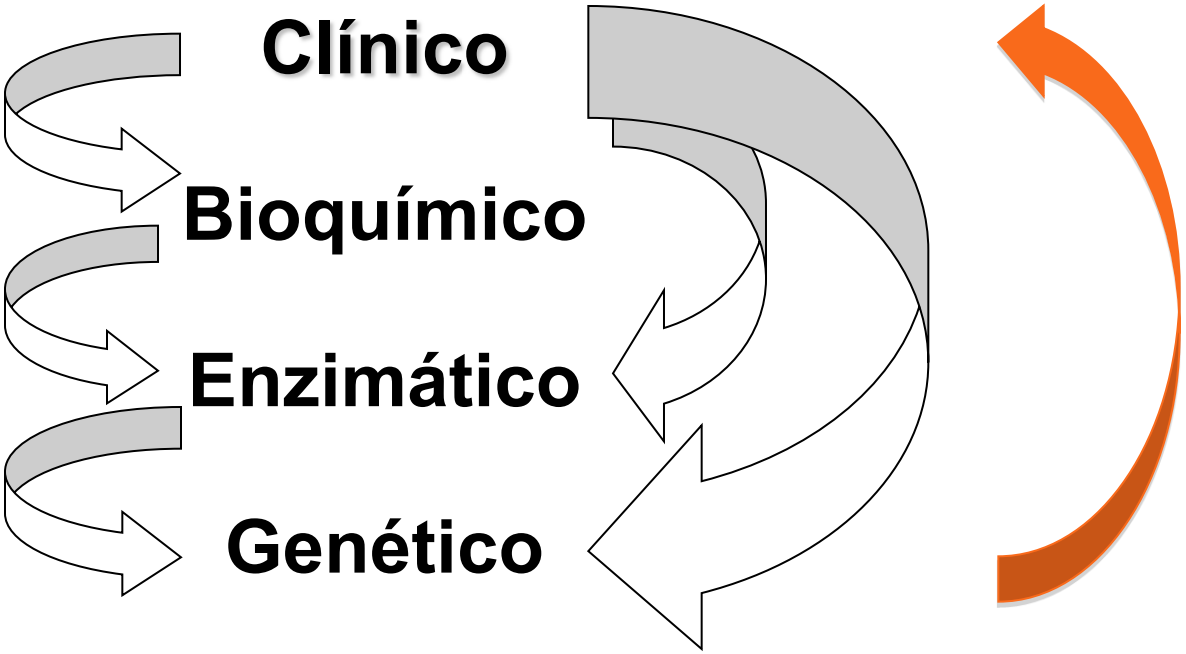


- suspeita do diagnóstico
- orientação inicial (fase aguda)

“puzzle” diagnóstico

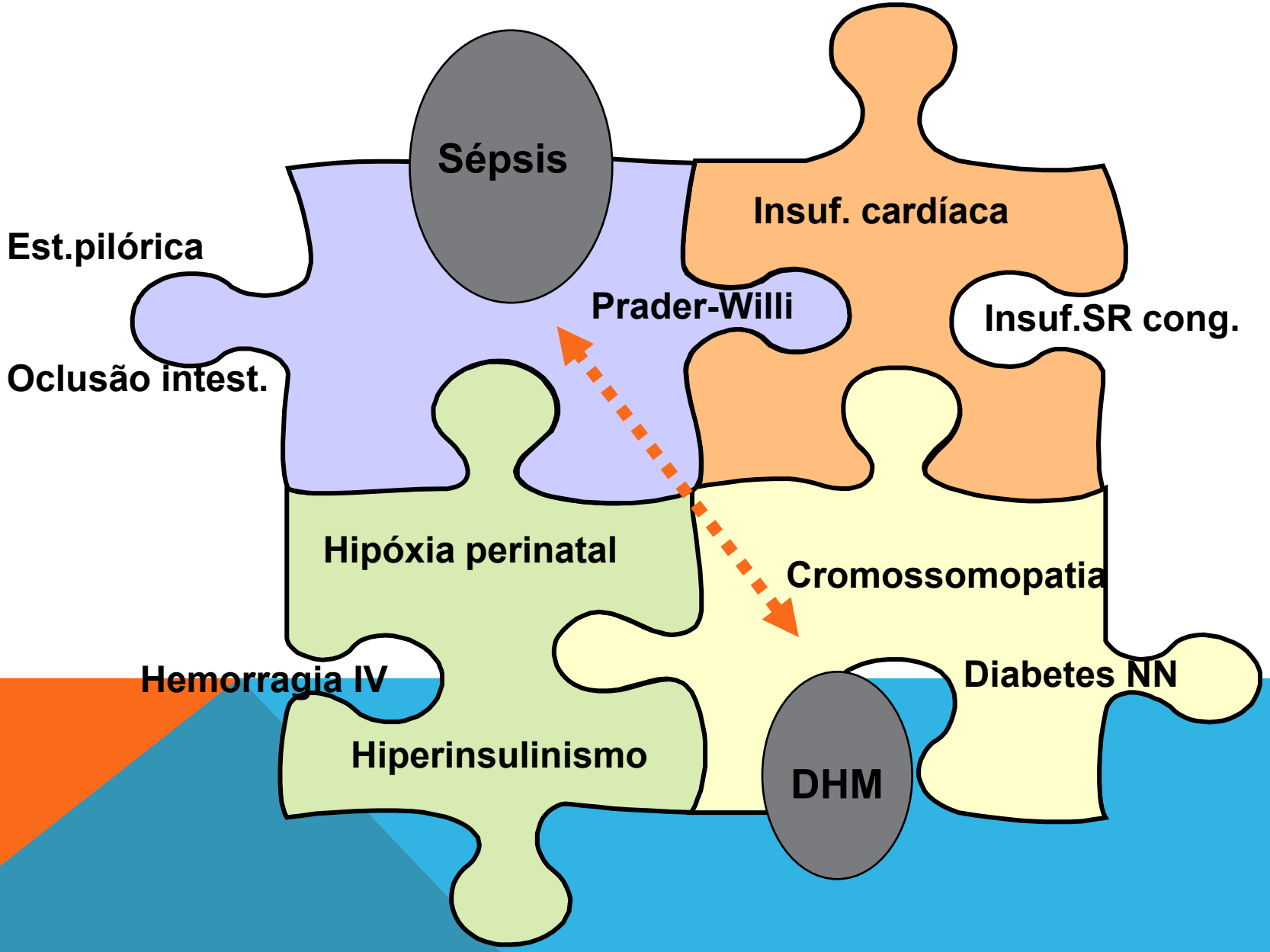


DHM – níveis de diagnóstico



Clínica ⟷ Laboratório

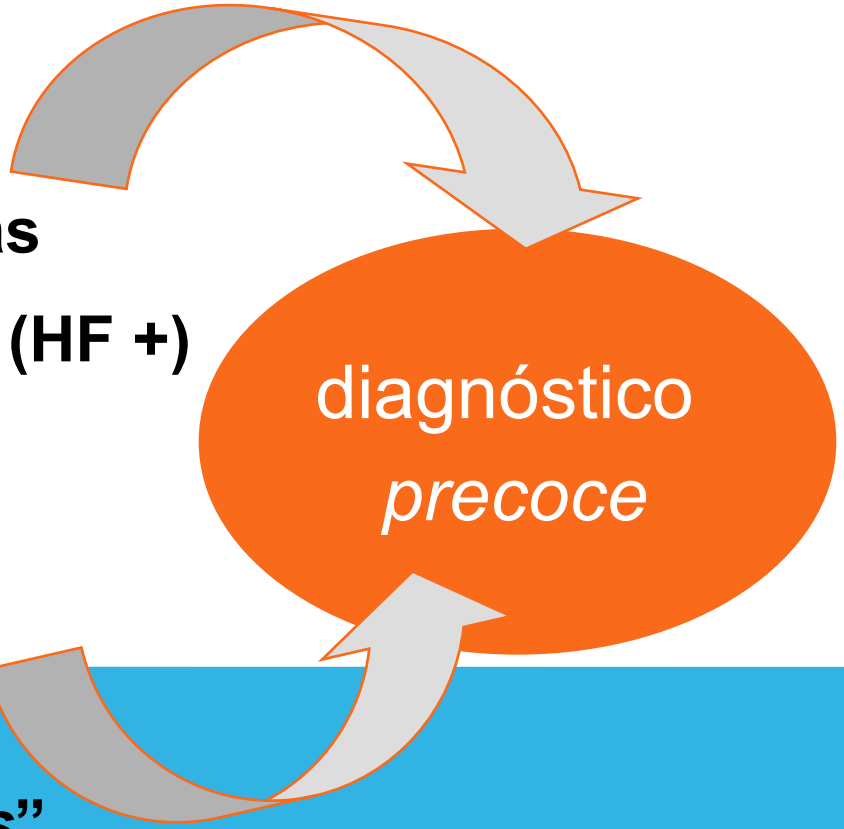
DHM – diagnóstico diferencial



circunstâncias do diagnóstico

rastreio seletivo

- manifestações clínicas
- diagnóstico pré-natal (HF +)



rastreio não seletivo

- RN assintomáticos
- d^as^ tratáveis, "*frequentes*"

apresentação clínica

idade de início

- recém-nascido / lactente ~50%
- tardia: até idade adulta/ 3ªidade ~50%
- pré-natal

a) sintomas agudos (++ pré /NN/ <12 m)

vómitos, recusa alimentar

Letargia, coma, hipotonia, convulsões

hepatomegália, ins.hepática, colestase

miocardiopatia, derrame pericárdico, arritmia

dismorfismos

…

b) apresentação + tardia (aguda e/ou recorrente)

coma, episódios tipo AVC

vómitos recorrentes com letargia

desidratação

ataxia recorrente

sintomas psiquiátricos agudos

sindrome Reye, morte súbita

miocardiopatia hipertrófica

…

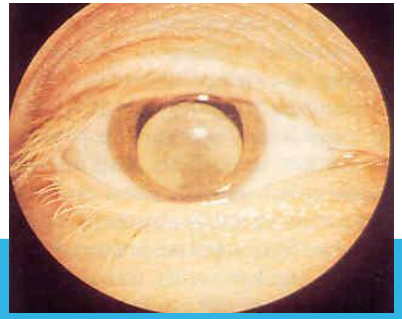
c) sintomas crónicos e progressivos

gastrointestinais
(vómitos, anorexia, atraso de crescimento, diarreia, hepatite, organomegalias …)

musculares (hipotonia, fraqueza/atrofia muscular, hipertrofia miocardica …)

neurológicos (ADPM, neurodegeneração …)

outros (dismorfismos, disostose multiplex, luxação cristalino)



isolados/ sistémicos

avaliação laboratorial

substrato(s) acumulado(s)

produto deficitário

produto(s) aN/ tóxicos

doseamento enzimático

défice funcional 1º de um orgão ou tecido

alt. 2ª da função/ estrutura, orgãos/ tecidos

alt. genética subjacente (d. monogénicas)

- acidose metabólica
- cetose
- hiperlactacidémia
- hipoglicémia
- hiperamoniémia

“fenótipos”

DHM & Coma

➔ **sinais focais**
não excluem uma causa metabólica

hipoglicémia recorrente/severa c/ ou s/ cetose

hiperamoniémia ± alcalose metabólica

acidose metabólica + cetose

hiperglicémia + cetoacidose

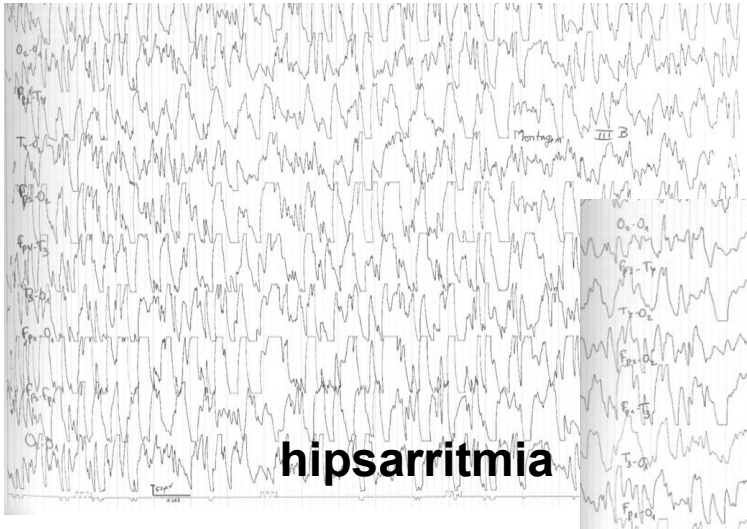
Cetose com acidose ± hipoglicémia

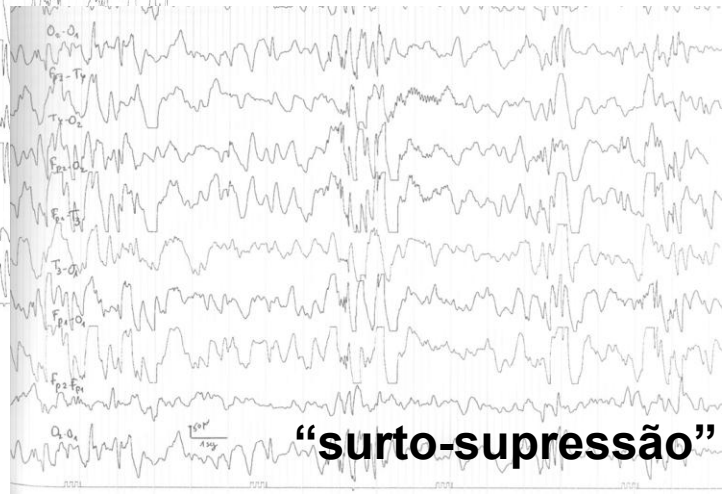
hiperlactacidémia + cetoacidose

análises rotina N

DHM & Convulsões

início NN
assoc. a encefalopatia
fármaco resistentes





- ↓glicémia/calcémia/magnesiémia
- piridoxina/piridoxal-P dependente
- défice GLUT1 (transportador glicose)
- défice síntese serina
- défice biotinidase
- défice síntese creatina

hiperglicinémia NK
dª peroxissomas
déf.sulfito-oxidase
def. síntese CLT
CDG

DHM & ADPM

✓irritabilidade, perturbações sono, comportamento

✓ progressos/ ++ paragem ou regressão

(pode levar anos a notar-se; excluir pseudo-regressão)

✓ **<u>associação com outros sinais</u>**

de disfunção neurológica (alt.tónus, p. craneanos…)

ou extra-neurológicos

AM de causa *metabólica* → ~ 1%

Shevell et al. 2003; Hunter, 2000; Battaglia et al. 1999;
Root et al., 1996; Mainemer &Shevell, 1995; Ohdo et al. 1992

DHM - classificação clínica

(Saudubray)

I) D^as^ afectando apenas um órgão ou sistema

sintomas uniformes; diagnóstico “simples”

Ex: Osteogénese imperfeita, HiperCLT familiar

II) D^as^ afectando uma via metabólica

comum a vários órgãos

localizada a um órgão

➔ alt. sistémicas

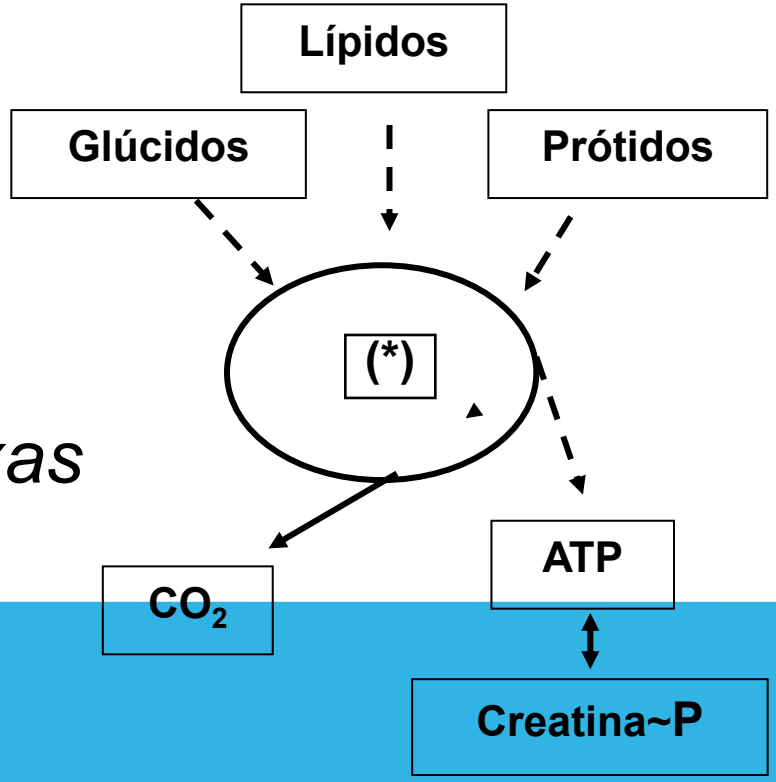
DHM - classificação fisiopatológica

(Saudubray)

I intoxicação

II défice energético (*)

III alt. metab de moléculas *complexas*



I intoxicação

alt. metab. intermediário:

⬆ tóxicos proximal ao bloqueio enzimático

intoxic. aguda e/ou progressiva

-- Intervalo livre --

vómitos, coma precoce, insuf. Hepática/tubulopatia, ADPM, MPP... Tirosinémia

- sintomas frequente/ dependentes de situações intercorrentes (catabolismo) e/ou alimentação
- tratáveis

AA/AO, UCD, galactosémia, frutosémia, NT, metais, porfirias…

II défice energético

dª do metabolismo intermediário

déf. produção /utilização energia

(+ acumulação de tóxicos) :

fígado, miocárdio, músculo, cérebro

- sintomas podem estar relacionados com o jejum
- Alguns c/ tratamento

hipoglicémia c/ s/ hepatomegália/ insuf. hepática

miocardiopatia, morte súbita

miopatia, hipotonia, hiperlactacidémia

colapso circulatório, coma … tardio

malformações congénitas, atraso crescimento

glicogenoses, acidoses lácticas cong., déf.oxidação AG, CC …

III alt. metabolismo moléculas complexas

(síntese e catabolismo)

Alt. metabolismo de organelos, glicosilação de proteínas, tráfego intracelular…

sintomas permanentes, progressivos
independentes de situações intercorrentes
não relacionados com a alimentação

das lisossomas

peroxissomas

CDG

déf.síntese CLT

…

DHM ?

erros + frequentes ➔ atraso / não diagnóstico de DHM

- diagnóstico DHM considerado *em última análise*
- considerar diagnóstico DHM *muito complicado*
- hospitais com SU sem doseamento amónia /lactato
- diagnóstico de *infecção grave/sépsis*, s/ questionar outras causas

DHM – quando suspeitar?

- associação inexplicada de sinais e sintomas
- sint. agudos/ intermitentes de gravidade inusitada
- doença multissistémica de causa x
- doença crónica progressiva (env. neurológico frequente)
- características dos sintomas acompanhantes

ADPM “plus”; paragem/ regressão do DPM

vómitos + alt. da consciência e/ou recorrência

DHM – quando suspeitar?

- história pré-natal +
  - ACIU, malformações, sínd. HELLP
- história familiar +
  - abortamentos espontâneos / mortes inexplicadas
  - irmãos ou outros familiares ~
- consanguinidade …

suspeita de “DHM”

estudo “metabólico”

que dça/ grupo dças ?

que estudo?

Dª tipo intoxicação

Dª alt. metabolismo energético

Dª metab. moléculas complexas

quem investigar
como investigar
até onde investigar

?

que exames complementares fazer ?

que diagnósticos não podem ser esquecidos ?

DHM - conceitos a não esquecer

-Considerar DHM em paralelo com outras hipóteses

-Sintomas que persistem / inexplicados após investigação

-Mortes NN sem causa aparente

-Um sintoma ou um síndrome não é uma etiologia

-DHM pode apresentar-se em QQ idade

-A maior parte dos casos são esporádicos na família (AR)

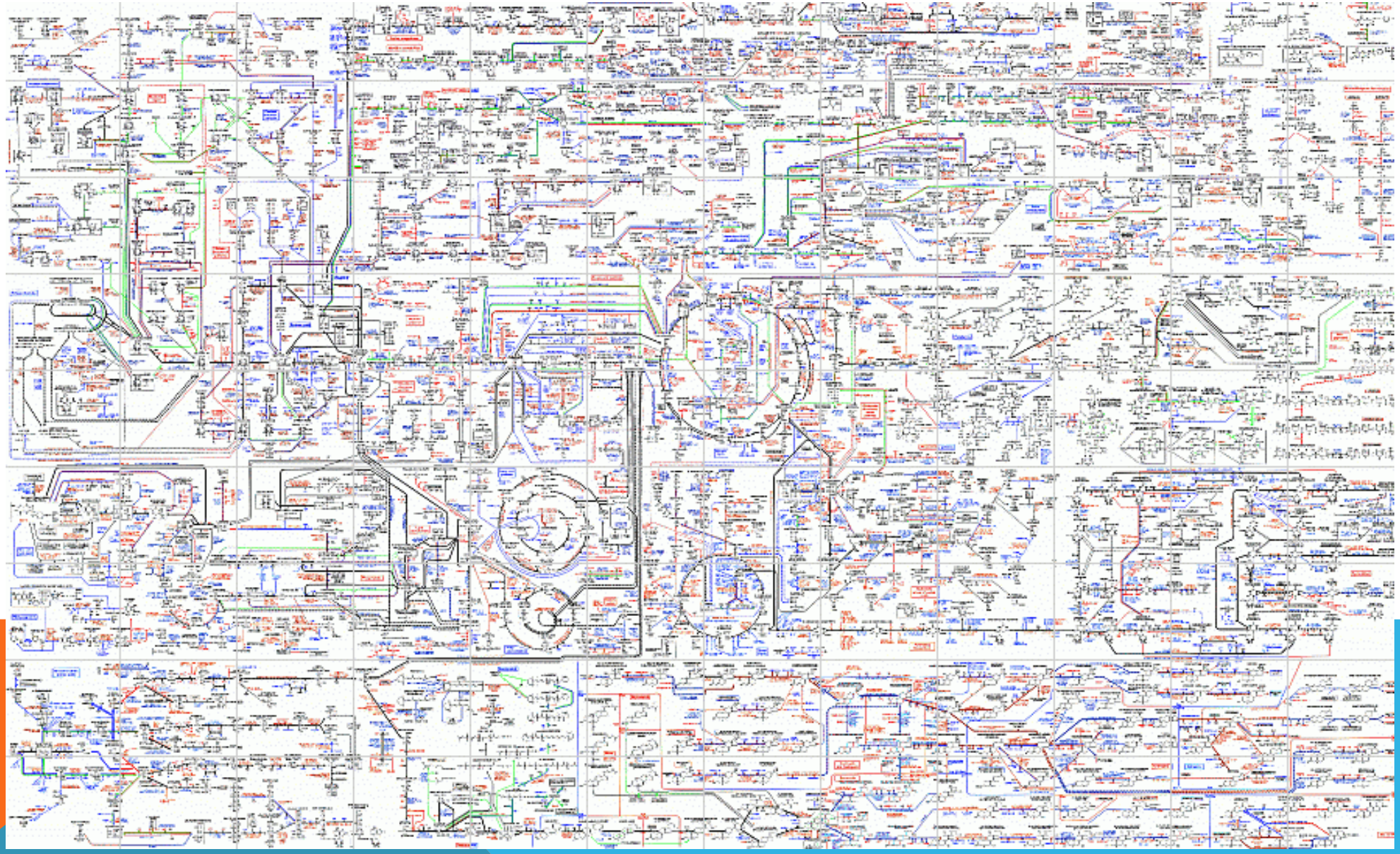
-Discutir casos com centros especializados

DHM - conceitos a não esquecer

dças com tratamento específico
→ melhoria significativa do prognóstico

diagn.→ aconselhamento genético
- possibilidade de diagn. pré-natal

DHM – vias metabólicas



moooonriver.spaces.live.com/Blog/cns!F50083AB...

DHM apresentação neonatal

classificação Saudubray 2006 (I a V)

Tipos clínicos	Acidose/cetose	Outros sinais	Diagn.mais frequentes
I Deterioração neurológica tipo intoxicação Mov. lentos Hipertonia	Acidose 0 DNPH +++ Cetonúria 0/ ±	NH_3 N/> ± Lactato N Hemograma-N Glicose N Cálcio N	Leucinose
IIa) Deterioração neurológica tipo intoxicação Mov. rápidos Desidratação	Acidose ++ Cetonúria ++ DNPH 0/ ± Cetoacidose	NH_3 > +/ ++ Lactato N/ > ± Leucopenia Trombocitopenia Glicose N/ > + Cálcio N/ < +	Acidúrias orgânicas (AMM, AP, AIV, MCD) Defeitos da cetólise
IIb) Deterioração neurológica tipo [illegible]gético + sint. cardíacos ou hepáticos	Acidose ++ / ± Cetonúria 0 DNPH 0 (*) Sem cetose/ hipocetose	NH_3 > ±/ ++ Lactato > ±/ ++ Hemograma-N Cálcio N / < + Glicose < +/ ++ Hipoglicémia	Def. β-oxidação AG e cetogénese (GAII, CPTII, CAT, VLCAD, MCKAT, HMGCoA liase)

N- normal: NH_3<80mM; lactato<1,5mM; glicose 3,5-5,5mM

> aumentado; < diminuído; ± ligeiro; + moderado; ++ marcado; +++ massivo

DHM apresentação neonatal

classificação Saudubray 2006 (I a V)

Tipos clínicos	Acidose/cetose	Outros sinais	Diagn.mais frequentes
III Deterioração neurológica tipo défice energético Polipneia Hipotonia	Acidose +++/+ Cetonúria ++/ 0 Lactato +++/+ Acidose láctica	NH_3 N/ > ± Anemia / N Glicose N/ < ± Cálcio N	Acidoses lácticas congénitas (PC, PDH, C.Krebs, CRM*) Défice M. Carboxilases
IVa) Deterioração neurológica tipo intoxicação + alt. hepatocelular moderada, hipotonia, convulsões, coma	Acidose 0 (alcalose) Cetonúria 0/+ DNPH 0	NH_3 > +/ +++ Lactato-N/ > + Hemograma-N Glicose N Cálcio N	Déf. ciclo ureia (*), Triplo H Def. β-oxidação AG «» (GAII, CPTII, CAT, VLCAD, LCHAD) Acid.orgânicas (AP, AMM,AIV)
IVb) Deterioração [illegible]ica + [illegible]sões abalos mioclónicos hipotonia severa	Acidose 0 Cetonúria 0 DNPH 0	NH_3 N Lactato N / > ± Hemograma-N Glicose N	HGNK, Déf.síntese serina Déf. cof. Molibdénio* (SO/XO) B_6, PNPO, Ác. folínico, CRM E.trifuncional, Peroxissomas Neurotransmissores CDG, Déf.síntese CLT

> aumentado; < diminuído; ± ligeiro; + moderado; ++ marcado; +++ massivo

DHM apresentação neonatal

classificação Saudubray 2006 (I a V)

Tipos clínicos	Acidose/cetose	Outros sinais	Diagn.mais frequentes
Va) Hipoglicémia recorrente + Hepatomegália	Acidose ++/0 Cetonúria +/0	NH_3 N/ >+ Lactato > +/++ Glicose < ++	Glicogenose I (Cet-) III (Cet++) Frutose di-fosfafase Déf.oxid AG
Vb) Hepatomegália Icterícia Insuf. hepática Necrose hepatocelular	Acidose +/ 0 Cetonúria +/ 0	NH_3 N /> + Lactato > +/++ Glicose N / < ++	Galactosémia, Frutosémia, Tirosinémia I, CRM, Hemocromatose NN Def.Transaldolase (polióis)
Vc) Hepatomegália Ict.colestática ± Atr.crescim^{to} Diarreia cr Osteoporose, Raquit.	Acidose 0 Cetose 0	NH_3 N Lactato N Glicose N	LCHAD, Met. ác. biliares, Déf. α-1-AT, CDG, Peroxissoma, N-Pick-C, Ac.Mevalónica, Met.CLT XantomatoseCT, Citrina
Vd) Hepatoespleno-megalia + outros sinais armazenamento ± Atr.crescim^{to} Diarreia cr Anemia hemolítica	Acidose 0 Cetonúria 0 Cetose 0 DNPH 0	NH_3 N Lactato N / > Glicose N S. hepáticos ±	Porfiria eritrop.cong. CDG GM_1 gangliosidose, d^{a}Cel.I Sialidose II, Galactosialidose, N-Pick IA, MPS VII, Ac.Mevalónica, Def.Transaldolase (polióis)

> aumentado; < diminuído; ± ligeiro; + moderado; ++ marcado; +++ massivo