

Doenças de Intoxicação por Açúcares

XIII Curso de Doenças Hereditárias do Metabolismo
Setembro 2015

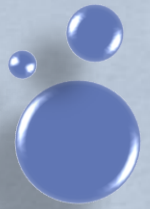
Sandra Ferreira



GALACTOSÉMIA

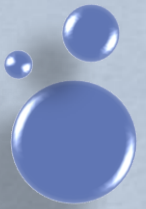
Intolerância hereditária à galactose

Galactosémia. História...



- 1908 1ª descrição - “Sugar Excretion in Infancy” (*Von Ruess*)
- 1917 “galactosúria” reconhecida como DH e “tratável”
- 1935 1ª publicação científica (*Mason and Turner*)
- 1956 Descoberto defeito genético
- 1963 Detecção rastreio neonatal (*Gutherie and Paigen*)
- 1970 Prémio Nobel Química - “Via Metabólica da Galactose”
(*Leloir*)

Galactosémia. Epidemiologia



- Programas de rastreio neonatal → prevalência
- Dependente do método de rastreio utilizado...
- Rastreio universal EUA → 1:48000 RN
- Rastreio não universal Europa → 1:23000-44000 RN (1:16-20.000 Irlanda)
(diagnóstico clínico, falsos +, ausência tratamento específico, complicações tardias)
- Raro na população asiática
- Portugal?.....

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - rastreio 25 doenças

Não inclui doenças de intoxicação por açúcares

Galactosémia. Erro congénito do metabolismo da

Galactose

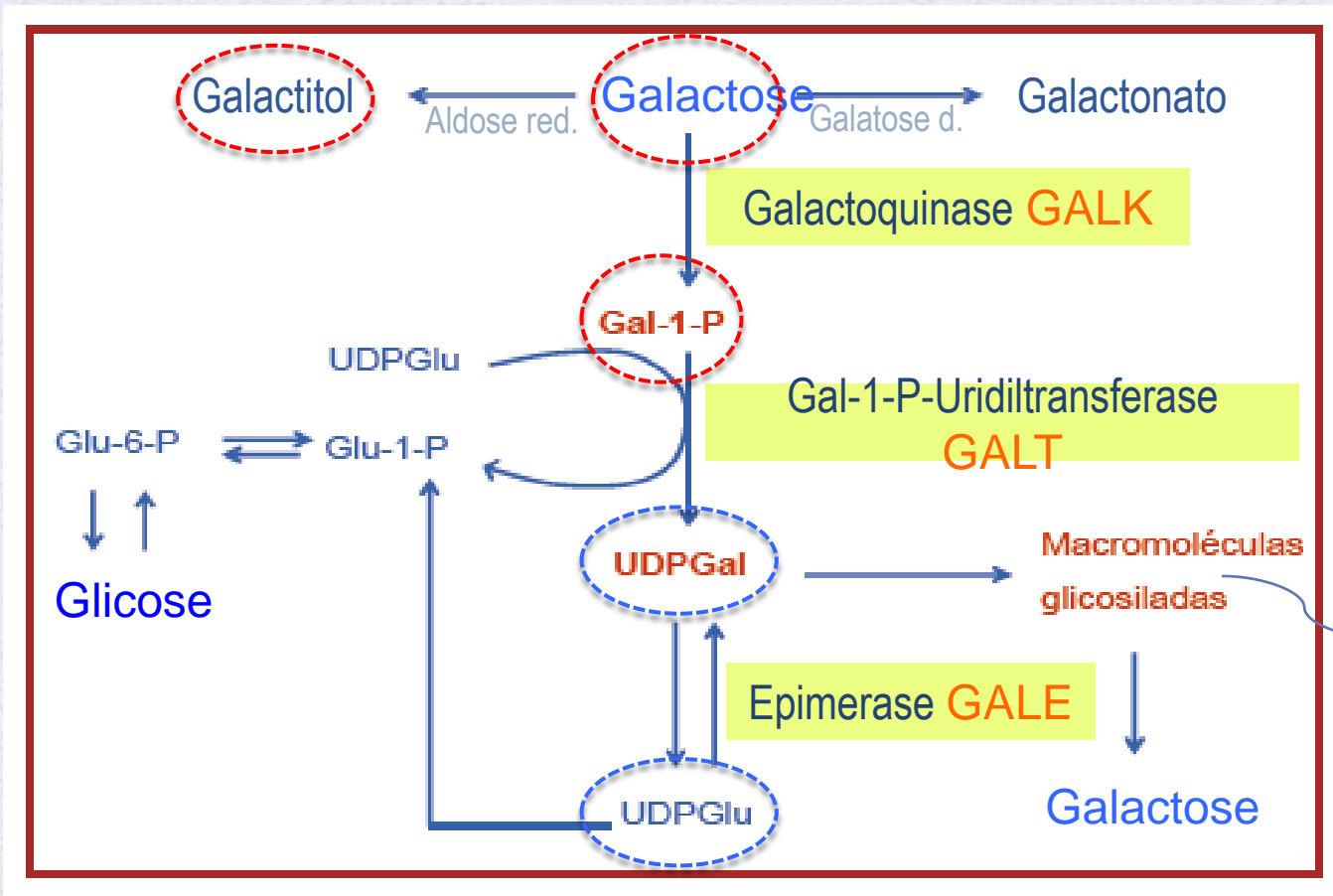
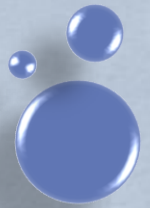


Lactose → 90% CH nos recém-nascidos

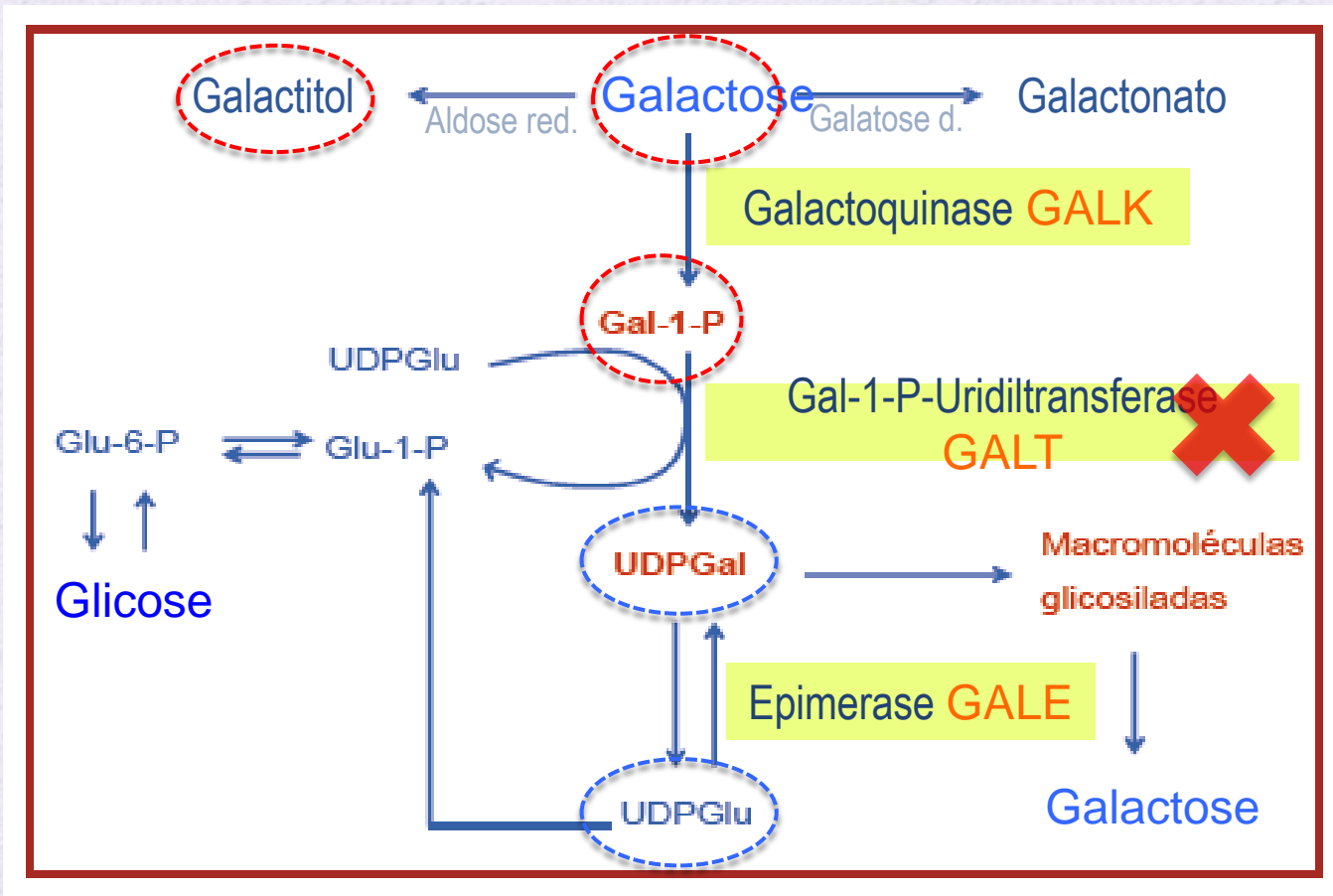
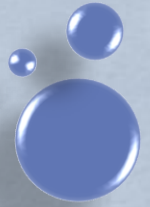
Galactose sofre a acção sequencial de várias enzimas → Ciclo Carbohidratos

Glicose → principal fonte energética rápida

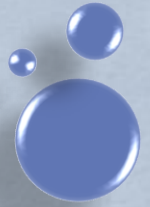
Galactosémia. Fisiopatologia



Galactosémia. Fisiopatologia



Galactosémia. Genética



- Transmissão autossómica recessiva
- Existem > 250 mutações/polimorfismos - cromossoma 9
- Mutação *p.Q188R* no gene GALT ~ 70% (p.Gln188Arg)
- Existe correlacção genótipo-fenótipo

p.N134 D2 → Variante Duarte D2...

p.Ser135Leu (++ africanos)....

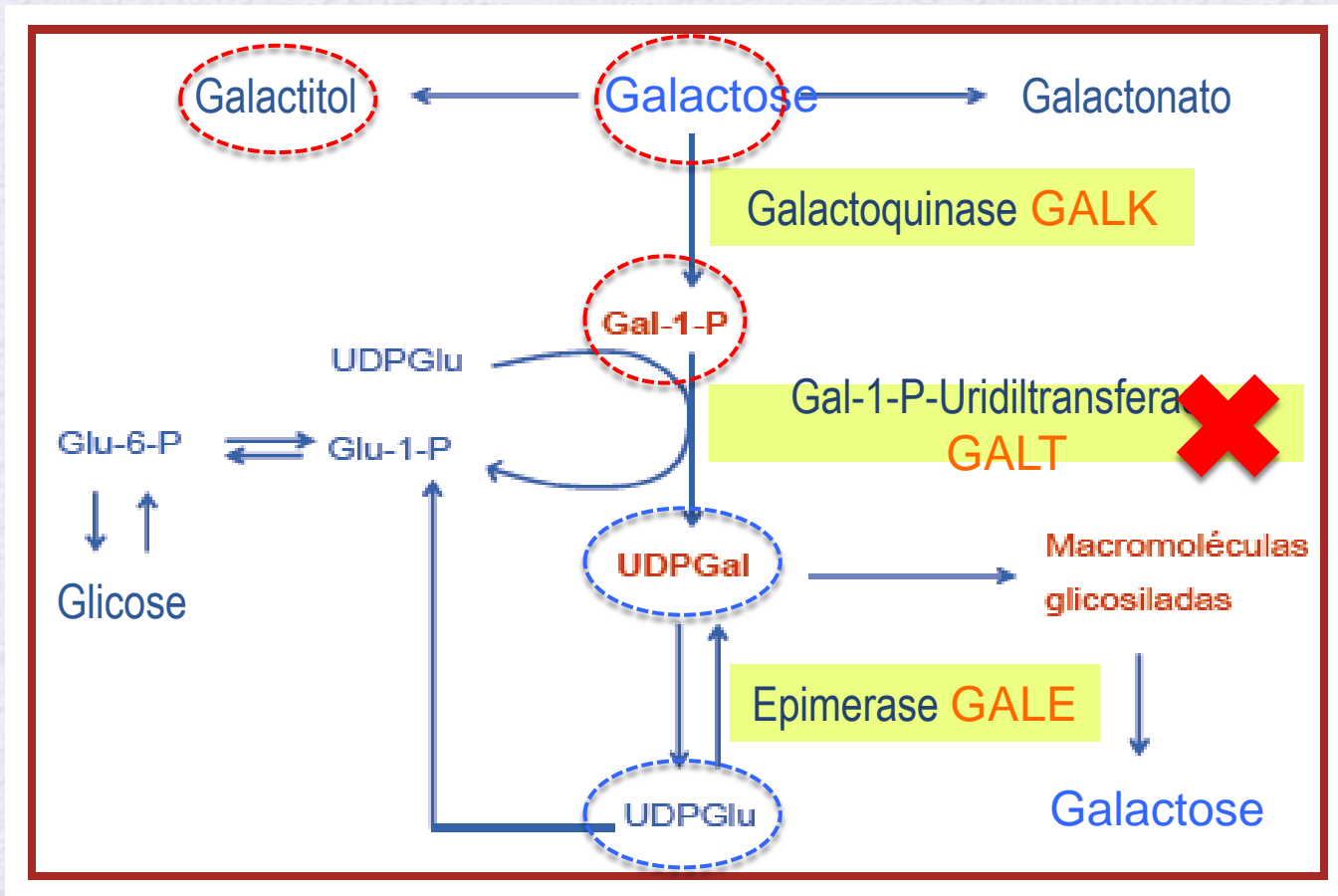
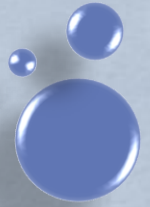
Compostos heterozigotos (N134/Q188R)...

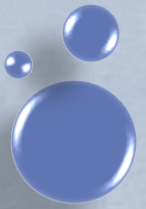
p.Lys285Asn ↓ Prognóstico neurocognitivo

↑ Prognóstico

- Mutações GALK e GALE menos frequentes

Galactosémia. Manifestações clínicas



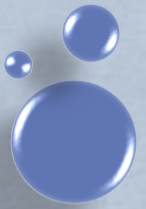


Galactosémia. Manifestações clínicas

Poucos dias após início LM / LA com lactose... desde 1^a semana de vida

- **Intolerância alimentar** (76%)
Vômitos, anorexia / recusa alimentar, diarreia, MPP/perda ponderal
- **Lesão hepatocelular** (89%) “órgão alvo major”
Icterícia, hepatomegália, coagulopatia, ascite.... Insuficiência hepática
- **Sépsis** (10%) *Escherichia coli*
- **Lesão renal**
Tubulopatia, síndrome de Fanconi (AA, Glu, alb, P)

Galactosémia. Complicações independentes da dieta....



Elevada variabilidade interindividual aspectos preditivos?....

Exposição pré-natal? Produção endógena de galactose?

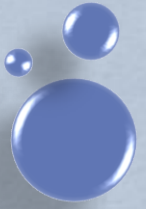
- Cataratas (acumulação de galactitol no cristalino)
- Disfunção gonadal (> 80%)

Insuficiência ovárica prematura, amenorreia, oligoamenorreia

Nível sérico hormonas N mas ↓ fertilidade... criptorquidia? oligospermia?....

- Atraso de crescimento (baixa estatura)
- Osteoporose

Galactosémia. Complicações independentes da dieta....



- **Atraso de desenvolvimento (45%)**

ADPM, déficit cognitivo, dificuldades de aprendizagem

Alterações da linguagem compreensiva e/ou expressiva

PHDA

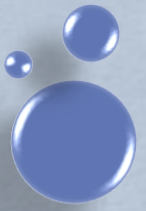
- **Envolvimento neurológico**

Ataxia, disartria, distonia,...

Letargia, hipotonia

Pseudotumor cerebri

Doença neurológica progressiva (quadro cerebeloso e extrapiramidal)



Galactosémia. Exame objectivo

- “Ar doente”
- Letargia, prostração
- Desnutrição, MPP (curso mais arrastado)
- Icterícia
- Sinais cutâneos de coagulopatia
- Hepatomegália
- Ascite
- Cataratas raramente presentes ao nascimento

Gravidade das manifestações iniciais menor se LM/LA suspenso (aporte ev)

Galactosémia. Diagnóstico... investigação inicial

- **Lesão hepática:** hiperbilirrubinémia indirecta/mista, citólise, coagulopatia, FHA,...
- **Lesão renal:** acidose metabólica, galactosúria, glicosúria, aminoacidúria,...
- **Perfil de aa:** fenilalanina, tirosina, metionina (lesão hepática)
- Distúrbios glicosilação (glicoproteínas/lipidos) → focagem isoelétrica transferrina
- Hipoglicémia é rara
- Açúcares redutores + urina (Clinitest[®])

Falsos positivos: saber qual o açúcar detectado, FHA

Falsos negativos: jejum > 24-48h

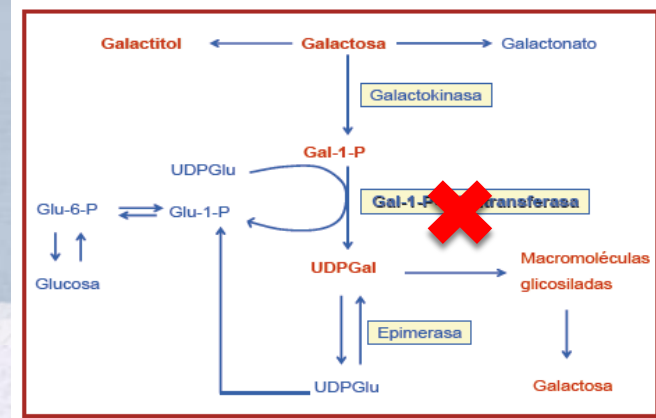
Galactosémia. Diagnóstico

- Galactose sérica elevada (N <5 mg/dl; GALT > 10 mg/dl)
- Galactitol sérico (e urinário) elevado
- Galactonato eritrocitário elevado
- Galactose-1-Fosfato GV elevada (N 7-22 μ mol)
- Actividade GALT diminuída/ausente (0-1.5 mmol UDP Glu consumida/h/g Hb)

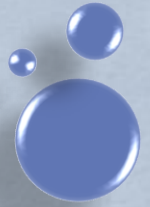
Teste de Beutler: falsos pos - déficit G6P desidrogenase; falsos neg - TGV 2-3M

Cultura de fibroblastos (pele)

- Mutações bialélicas no gene GALT (> 70% homozigotia mutação **Q188R**)



Galactosémia. Diagnóstico



Manifestações clínicas e quadro bioquímico

+

Melhoria das manifestações clínicas sob dieta

+

Diagnóstico bioquímico (doseamentos específicos)

+

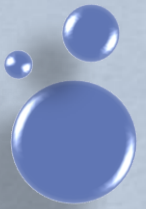
Diagnóstico bioquímico (actividade enzimática)

+

Diagnóstico molecular

“screening” neonatal.....

Galactosémia. Terapêutica



→ Remoção (IMEDIATA!) de lactose (e precursores) da dieta →
Vitalícia

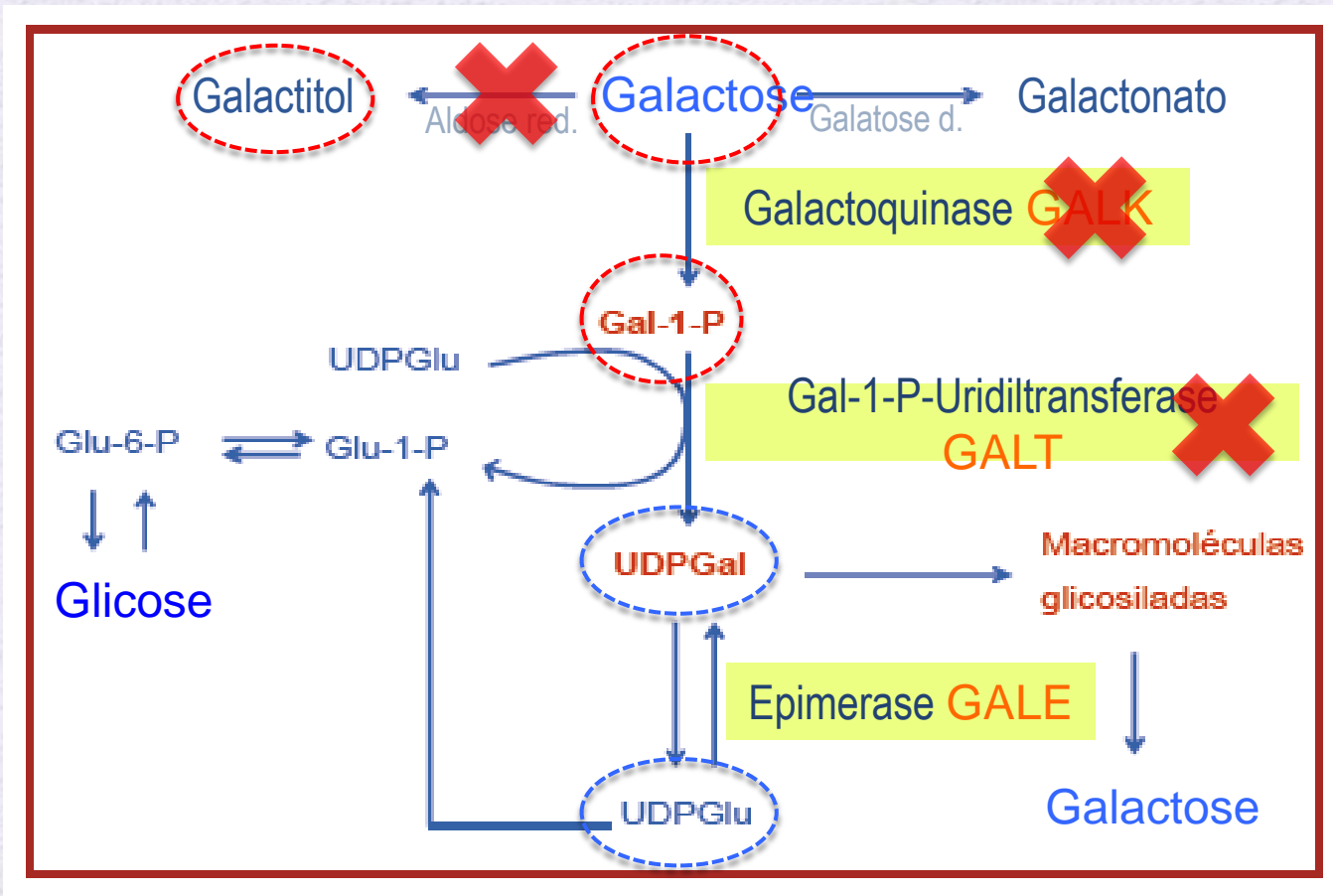
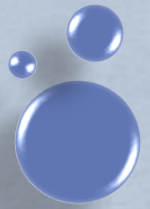
Fórmulas livres de lactose - Al 110[®], Visoy[®], ProSobee Lipil[®],...

Lista de alimentos permitidos vs proibidos

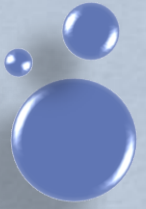
Verificar rótulos de alimentos e medicamentos

- Suplementação vitaminas (D e K) e minerais (cálcio)
- Terapia da fala, apoio educativo, ...
- Terapêutica hormonal substitutiva

Galactosémia. Terapêutica... futuro?....



Galactosémia. Monitorização



- Monitorização da terapêutica (resposta e “compliance”)

Níveis séricos de Galactose-1-Fosfato (ideal < 5 mg/dl)..... **Prognóstico?....**

Níveis urinários de Galactitol (ideal < 78 mmol/mol creatinina)

- **Vigilância de complicações**

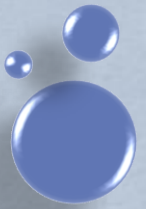
Densitometria óssea e doseamento de 25-hidroxivitamina D

Estadio pubertário e doseamentos hormonais (estradiol, FSH, LH)

Av. Oftalmológica

Av. Desenvolvimento

Av. Neurológica e/ou RMN CE



Galactosémia. “Aconselhamento genético”

- Probabilidade de doença → 25% gravidez subsequente

- **Diagnóstico prénatal**

Actividade GALT cultura células amnióticas/vilosidades coriônicas

Estudo genético em biópsia de vilosidades coriônicas (mutação conhecida)

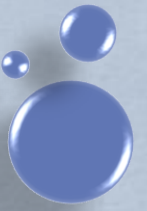
Doseamento de galactitol no líquido amniótico

- **Diagnóstico pósnatal**

Actividade enzimática GALT eritrócitos (cartão Guthrie)

Estudo genético pós natal

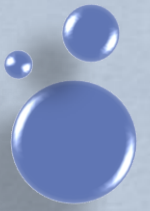
Galactitol e Galactose-1-P acumulam-se no feto independentemente da



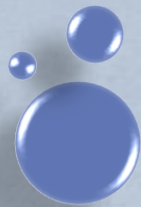
Galactosémia. “palavras chave”

- ✓ Recém-nascido
- ✓ Intolerância alimentar, MPP
- ✓ Icterícia, hepatomegália, FHA
- ✓ Adinamia, prostração
- ✓ Açúcares redutores + na urina
- ✓ Sépsis *E. coli*

Deficiência em GALE



-



Deficiência em GALK

-

FRUTOSÉMIA

Intolerância hereditária à frutose

Frutosémia. História e Epidemiologia



- Descrita pela 1ª vez em 1956 (Chambers e Pratt) - “Idiossincrasia à frutose”
- “Forma adulta” descrita em 1978 (Lameire et al)

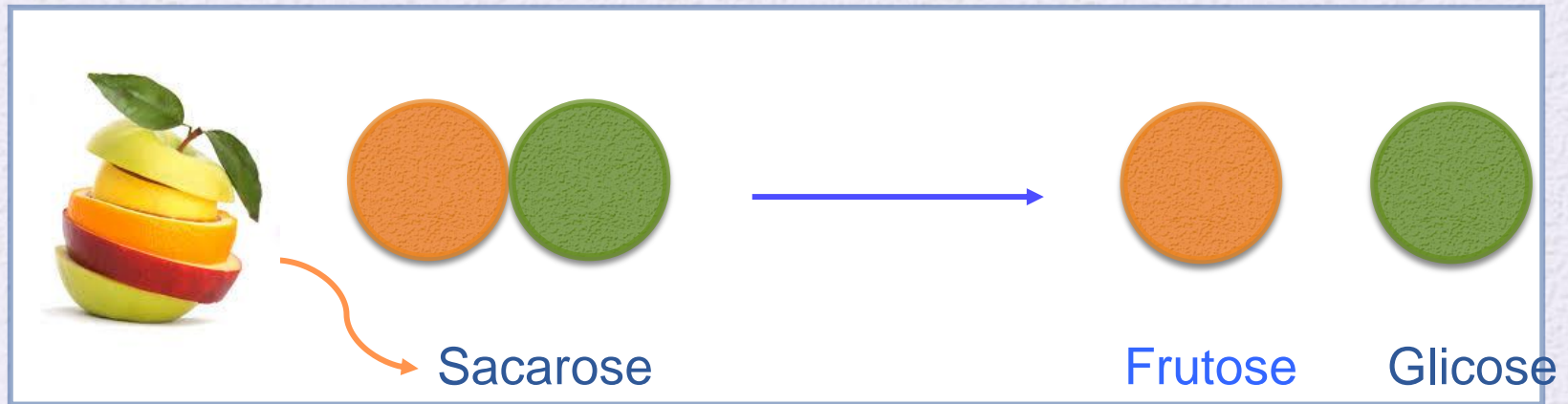
- **Prevalência**

Maior prevalência Europa e América Norte

1:20000 RN Europa >> América Norte

Frutosemia. Erro congénito do metabolismo da

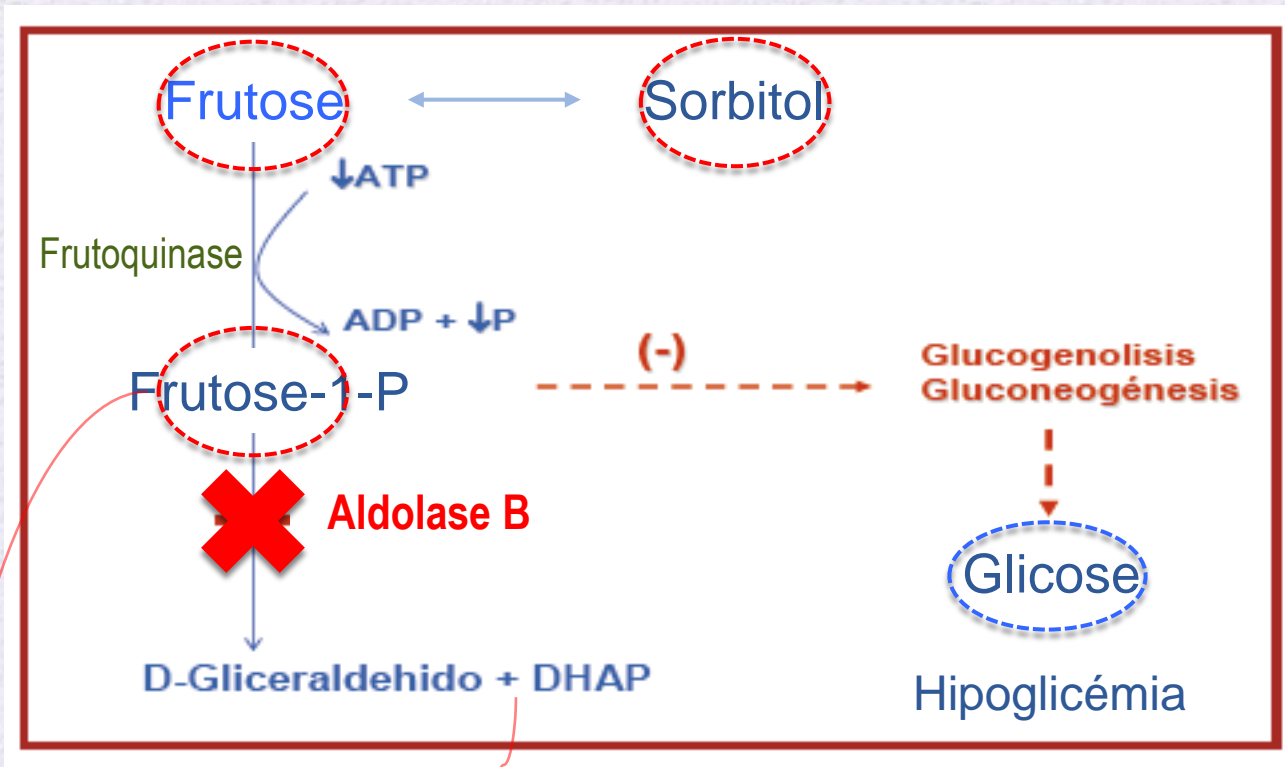
Frutose



Frutose, Sacarose e Sorbitol (via da frutose) frequentes nos aditivos alimentares

Frutose sofre a acção sequencial de várias enzimas...

Frutosémia. Fisiopatologia



Fígado, rim,
intestino

Deplecção de ATP



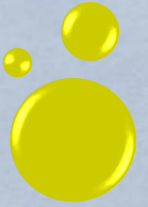
↑ ác. úrico e magnésio
Lesão fígado e rim

Frutosémia. Genética



- Transmissão autossômica recessiva
- Cromossoma 9 (9q22.3)
- Mutações no gene ALDOB
- Conhecidas > 40 mutações (2012)
- Existem 3 mutações mais frequentes nos europeus (> 90%)
p.A150P em > 50%, p.A175D, p.N335K
- Sem correlação genótipo-fenótipo?...

Frutosémia. Manifestações clínicas



Clínica na diversificação alimentar mas... vitaminas, mel, água açucarada < 4M

- Intolerância alimentar... aversão selectiva para fruta e doces
Vómitos, anorexia / recusa alimentar, distensão abdominal, MPP
- Lesão hepatocelular
Icterícia, hepatomegália, ascite, coagulopatia...cirrose, hemorragia digestiva
- Lesão renal
Tubulopatia; urato e lactato competem no rim → hiperlactacidémia
- Manifestações SNC ← Hipoglicémia

Frutosémia. Manifestações clínicas



- **Lactentes...**

GI: recusa alimentar/anorexia, vômitos, distensão abdominal, MPP

Fígado: icterícia, hepatomegália >> ascite, coagulopatia >> cirrose

Rim: tubulopatia proximal

Hipoglicémia: hipersudorese, tremor, irritabilidade >> prostração >> coma!

- **Adultos**

Aversão selectiva para fruta e doces = “auto-controlo”

Ausência de cáries (~50%)

Hepatopatia crónica?.....

Frutosémia. Diagnóstico



- Açúcares redutores + urina (Clinitest®)
- Actividade Aldolase diminuída/ausente (biópsia hepática/intestinal) (0 a 6% do N)
- Mutações gene *ALDOB*
- Teste de calorimetria com frutose
- Hipoglicémia → curta duração
- Acidose metabólica, hiperlactacidémia
- Hipofosfatémia
- Hiperuricémia
- Hiper magnesémia
- Tubulopatia, S. Fanconi (AA, Glu, albuminúria, fosfatúria, HCO₃)

+++ esteatose, + fibrose



Frutosémia. Diagnóstico



Manifestações clínicas e resposta à evicção de frutose...

+

Quadro bioquímico (hipoglicémia, acidose metabólica, tubulopatia,...)

+

Açúcares redutores + urina

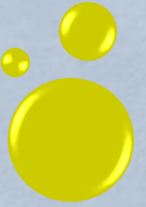
+

Diagnóstico bioquímico (atividade enzimática)

+

Diagnóstico molecular

Frutosémia. Terapêutica



- Remoção de frutose (e precursores: sacarose e sorbitol) da dieta

Lista de alimentos permitidos vs proibidos

Verificar rótulos de alimentos

Atenção! Medicamentos e Soros

- Suplementação vitamina C
- Tratamento farmacológico da hiperuricémia...

“Intoxicação crónica” - hepatopatia crónica, atraso crescimento

Frutosémia. “palavras chave”

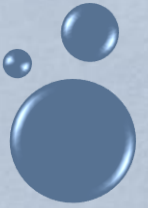


- ✓ Lactente > 4M...
- ✓ Intolerância alimentar (vômitos, distensão intestinal,...)
- ✓ Adinamia, prostração
- ✓ Icterícia, hepatomegália
- ✓ Acidose metabólica, hiperlactacidémia
- ✓ Hipoglicémia
- ✓ Tubulopatia

História clínica / nutricional cuidadosa é fundamental!

Deficiência em frutose 1,6-bifosfatase

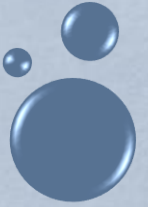
Distúrbios do Metabolismo da frutose



Fisiopatologia

- Primeira descrição 1995
 - Mutação gene FBP1, cromossoma 9, AR
 - ~20 mutações descritas
 - Prevalência 1:350 000
 - Cataliza a hidrólise frutose-1,6-bifosfato em frutose-6-fosfato + Pi
- Défice da neoglicogénese → distúrbio formação glicose
- Normoglicémia → aporte glicose (galactose) e glicogenólise

Deficiência frutose 1,6-bifosfatase. Manifestações



clínicas

- Reservas glicogénio limitadas ou esgotadas

Hipoglicémia (sem cetonúria)

Acumulação: lactato, piruvato, alanina e glicerol

- ~50% primeira semana de vida (reservas glicogénio limitadas)

- Jejum ou stress metabólico... Febre + recusa alimentar e vômitos...

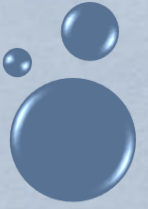
Acidose metabólica, hipoglicémia e cetose

Crises hiperventilação e apneia

Hipotonia, letargia >> convulsões >> coma!

Mas... ↑ quantidades frutose, administração ev,... →

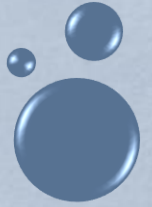
Deficiência frutose 1,6-bifosfatase. Manifestações



clínicas

- Sem manifestações GI ou aversão a doces
- Alterações hepáticas raras
- Bem no intervalo dos episódios (acidose metabólica)
- Frequência das “crises” diminui com a idade
- >ia desenvolvimento PM normal

Deficiência frutose 1,6-bifosfatase.



- Diagnóstico

Estudo molecular (extração DNA)

Actividade frutose 1,6-bifosfatase diminuída/ausente (biópsia hepática) (< 30% N)

- Terapêutica

Tratar/evitar hipoglicémia

Frutose, sacarose e sorbitol → evicção (crianças pequenas)

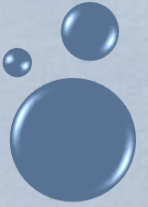
Intolerância ao glicerol → evicção

Restrição em gordura e proteínas

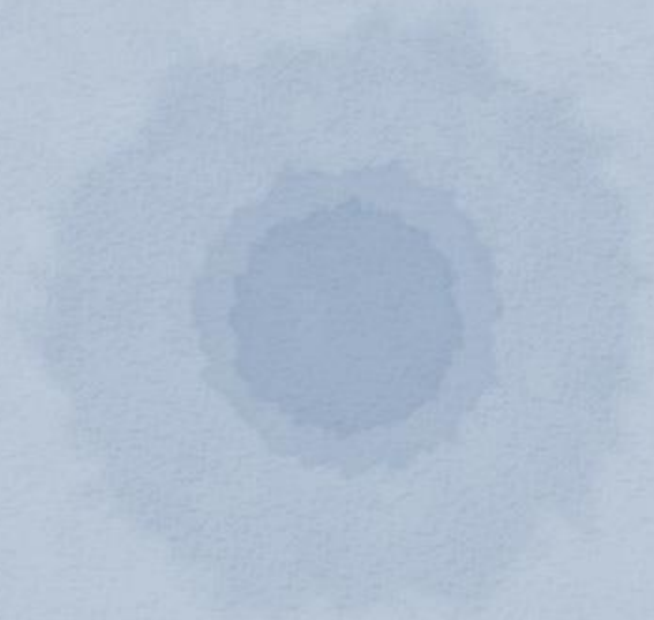
Frutosúria essencial

Distúrbios do Metabolismo da frutose

Frutosúria



- Défice de frutoquinase, cataliza o 1º passo do metabolismo da frutose
- Mutação gene KHK (Ketoheokinase C), cromossoma 2, AR
- Prevalência 1:130 000
- Benigna, assintomática.... Frutosémia ↑ Frutosúria ↑ (açucares redut +)
- 10-20% frutose excretada inalterada (urina)
Restante frutose → frutose-6-fostado (tecido adiposo e rim)
- Sem necessidade de tratamento



Sandra Ferreira