

XI Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo

COIMBRA, 23-25 DE SETEMBRO 2013

CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

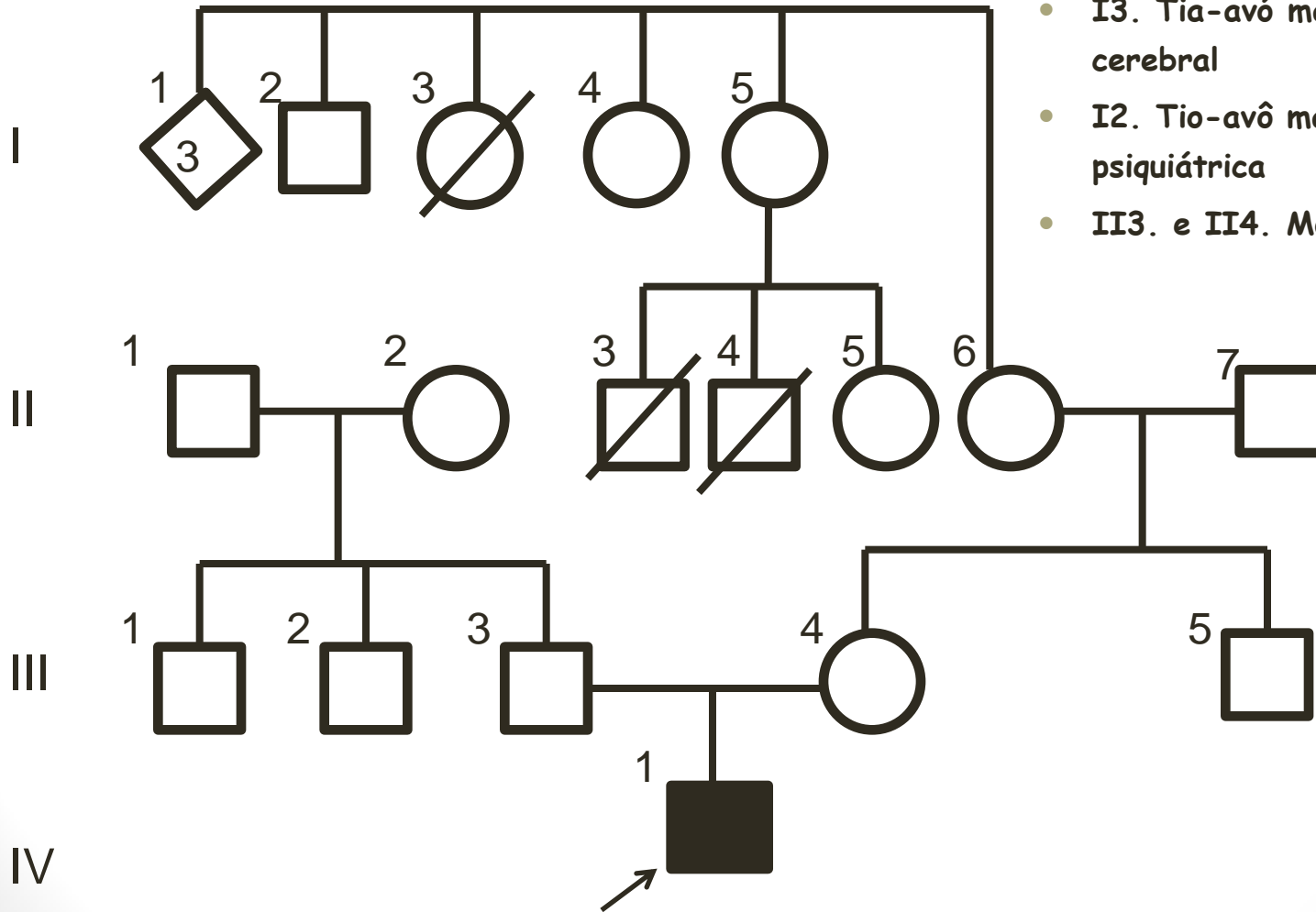
ANA GARABAL

Caso Clínico

- D. C. C.
- Sexo masculino
- DN: 24/07/2008

Hereditograma

- Pais jovens, saudáveis, não consanguíneos.
- III5. Tio mat - Retinosquiasis
- I4. Tia-avó mat - AM
- I3. Tia-avó mat - Paralisia cerebral
- I2. Tio-avô mat - Pat. psiquiátrica
- II3. e II4. Mortes neonatais



Antecedentes Pessoais

- G1P1, vigiada
- Dilatação pielocalicial
- Parto por ventosa às 40 semanas
 - IA: 9(1') - 10(5')
- Somatometria:
 - PN P10-25
 - Comp. P10-25
 - PC P75
- Rastreio NN- negativo

Desenvolvimento

- **Aos 7-8 meses**
 - Senta-se sozinho
- **Aos 12M**
 - Anda sem apoio
- Progressão estato-ponderal adequada até aos 6m
- Controlo de esfíncteres

História da doença atual

Desde os 2 anos:

- Claudicação do membro inferior esquerdo, com quedas frequentes.
- Mãos fechadas
- Estrabismo
- Disartria (“voz enrolada”)
- Perda do controlo de esfíncteres

Exame Objectivo

- 2 anos 6 meses
- Estrabismo divergente, intermitente OE
- Pupilas isocóricas, reflexos directo e consensual mantidos
- Sulco nasogeniano direito apagado
- Mão esquerda em garra, não faz a extensão total do 4º e 5º dedos
- Hipertonia dos membros, predomínio esquerdo

- ROT's vivos ao nível dos MIs, sem clónus
- Dismetria esquerda
- Tremor cinético e rigidez (+++ à esquerda)
- Sentado: desvio do tronco e da cabeça para a esq
- Marcha com rotação interna do MI esquerdo com desequilíbrio para trás e para a esquerda
- Sem outras alt, nomeadamente dismorfismos, visceromegalias abdominais ou défice auditivo

Em resumo:

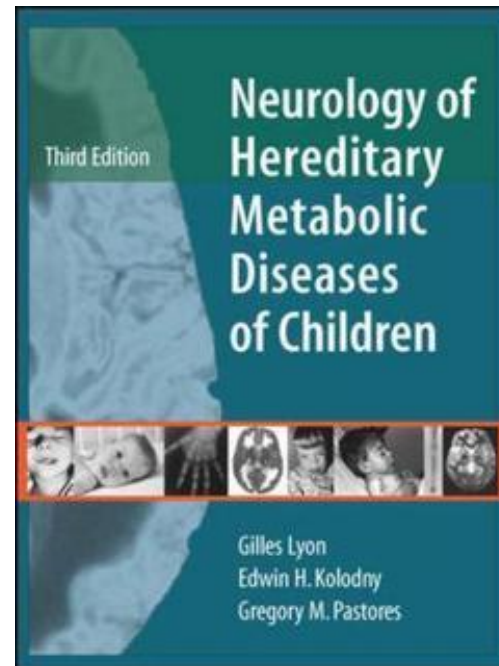
- Rapaz de 2,5 anos
- História de regressão do desenvolvimento
- Hemiparésia esquerda
- Tremor cinético
- Disartria
- Estrabismo
- HF materna positiva para doença neurológica e oftalmológica

Hipóteses de diagnóstico?

Hipóteses de diagnóstico

Adquiridas
Tumores
Transtornos vasculares (...)
Encefalite (...)
Pat. emocional/psiquiátrica (...)

Congénitas/Hereditárias



Hipóteses de diagnóstico

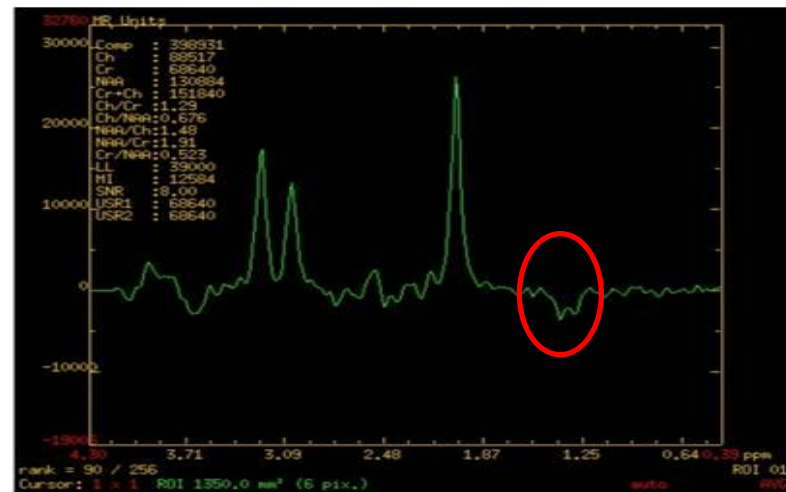
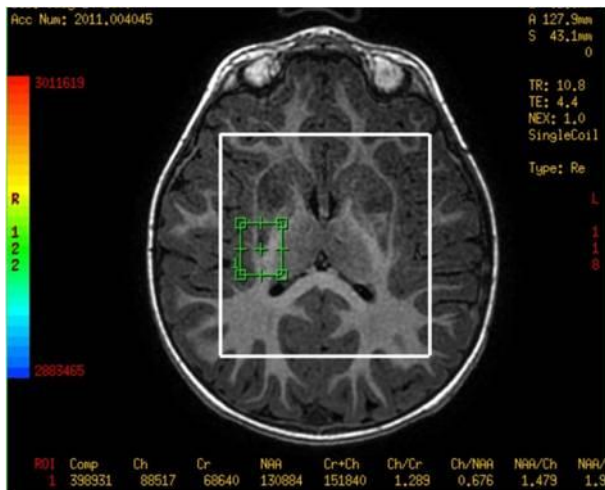
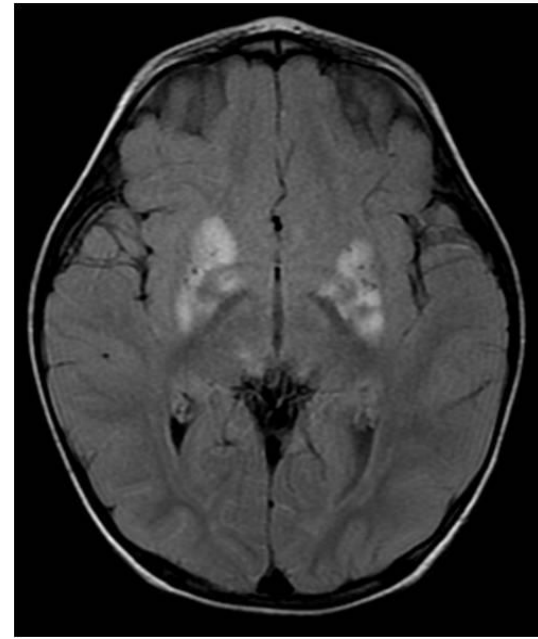
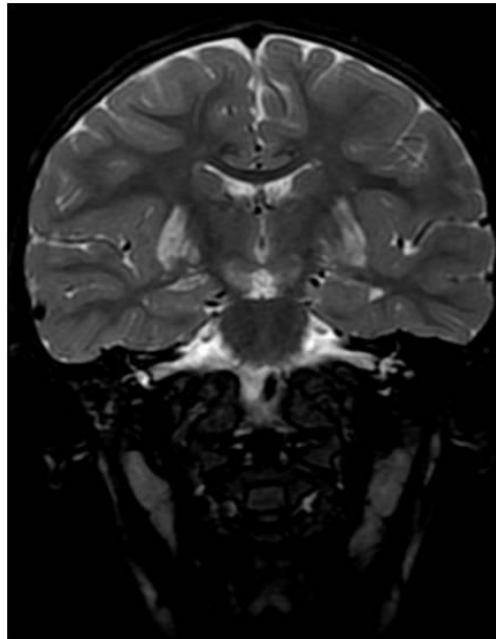
- Congénitas/hereditárias

	Fraqueza muscular	Ataxia	Ausência ROT	↓ VCN	Proteínas elevadas no LCR	Alts. retina	Outros sinais neurol.	Aumento Fígado ou baço	Alts. Rx	Incl. MO e leucócitos do s.p.	MCDs
Leucodistrofia metacr.	+		+/-	+	+	+/-		0	0	0	RM,alts sbs.branca
Deficiência múltipla de sulfatasa	+		+/-	+	+	+/-		+/-	+	+	Ictiose,,RM
Degeneração neuroaxonal	+		+	0	0	0	Regressão, hipotonia, AO	0	0	0	Alts. Na biópsia do nervo,EMG
Ataxia Teleangiectasia	+	+	+/-	+/-	0	0	Alt. Função oculomotor coreoatetose	0	0	0	Teleangiectasia conjuntival, elevação AFP
Niemann-Pick tardia	+	+	0	0	0	0	Disartria convulsões	+	0	+	
GM1 infantil tardia		+/-	0	0	0	0	Convulsões	0	+	+	Sulfaturia
D. Krabbe tardia	+	+	+/-	+	+/-	0	Atrofia óptica	0	0	0	Alts. Características na RM
D. Gaucher tipo III		+	0	0	0	0	Convulsões alts OM	+	0	+	
D. De Leigh infantil tardia	+	+	+/-	+/-	+/-	0	Alts. Função O-M; parálises oculares; AO	0	0	0	Lactato elevado em RM-CE

Meios complementares de diagnóstico?

Investigação

RMN
encefálica
 ^1H RMS »



Síndrome de Leigh

Discussão diagnóstica: S. Leigh

1. D^a mitocondrial

mtDNA

m.8993T>G ou
m.8993T>C (*MT-APT6*)
Outros genes

nDNA

*SURF1, COX10, SDHA,
NDUFV1, C20orf7,
FOXRED1, PDSS2,
POLG, SUCLG1*
...

2. Défice de piruvatodesidrogenase (*PDHA1*, XL)
3. Défice de Dihidrolipoamidasesidrogenasa
4. Défice de Biotinidase
5. Etiologia desconhecida

Investigação

Hemograma, glicémia, ureia, creatinina, TGO, TGP, CK, gasimetria sangue venoso, ionograma, sumária urina → NORMAL

Redox State (plasma)	Results (mM)	Reference values
Lactate (L)	2.300	0.77-1.29
Pyruvate (P)	0.075	0.07-0.13
L/P ratio	30.7	8.3-17.7

Investigação

Investigation	Urine	Blood	Muscle
Amino Acids	N	N	—
Organic Acids	N	—	—
Histology	—	—	N
Respiratory Chain Complexes	—	—	N
mtDNA screening 8993T>G 8993T>C	—	Neg.	—
mtDNA copy quantification	—	N	N
mtDNA broader mutational screening	—	m.14487T>C (70%) in <i>MTND6</i>	m.14487T>C (70%) in <i>MTND6</i>

Investigação

- Pesquisa da mutação m.14487T>C no gene *MT-ND6* em linfócitos nos familiares maternos



- Mãe (19% heteroplasmia)
- Tio materno (7% heteroplasmia)
- Avó materna (não detetada)

Discussão Final

- LS é uma das formas mais frequentes de apresentação clínica das doenças da cadeia respiratória mitocondrial em crianças
- 10-20%: mut. m.8993T>G ou m.8993T>C no gene *MT-APT6*
- 10-20%: mut. outros genes do mtDNA
- Hereditariedade mitocondrial
 - Transmissão exclusivamente materna
 - Penetrância variável em função do grau de heteroplasmia
 - Atingimento de diferentes órgãos e diferente gravidade clínica

Detecção da mutação no mtDNA em linfócitos no caso index foi possível por se tratar de uma forma grave

A mutação, ausente no sangue da avó materna, pode estar presente em outros órgãos/tecidos. Há a possibilidade de que a heteroplasmia tenha diminuído com a idade.

Aconselhamento Genético

- O Aconselhamento genético no mtDNA-associado LS é desafiante, especialmente quando é causado por mutações menos frequentes, como m.14487T>C
- Risco de recorrência alto (mãe), embora não seja possível prever o fenótipo esperado
- Sem risco para a descendência de homens afetados
- Várias opções reprodutivas a considerar, mas algumas são difíceis de implementar na prática clínica:
 - Ovócitos de dadora seguido por FIV
 - Diagnóstico pré-natal (BVC/Amniocentese)
 - Diagnóstico genético pré-implantação
 - Transferência nuclear