

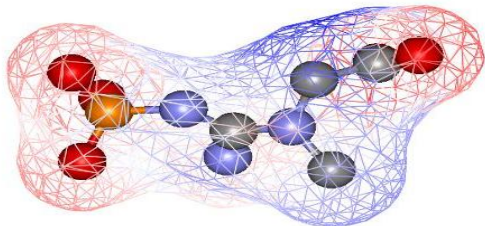
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO

- d. da oxidação dos ácidos gordos e da cetogénese -

XI Curso Básico de DHM

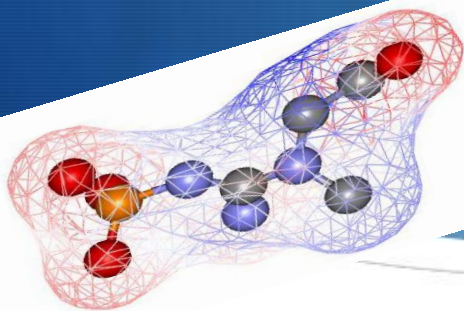
Hospital Pediátrico Carmona da Mota, CHUC, EPE

Coimbra, 23 a 25 | Setembro | 2013

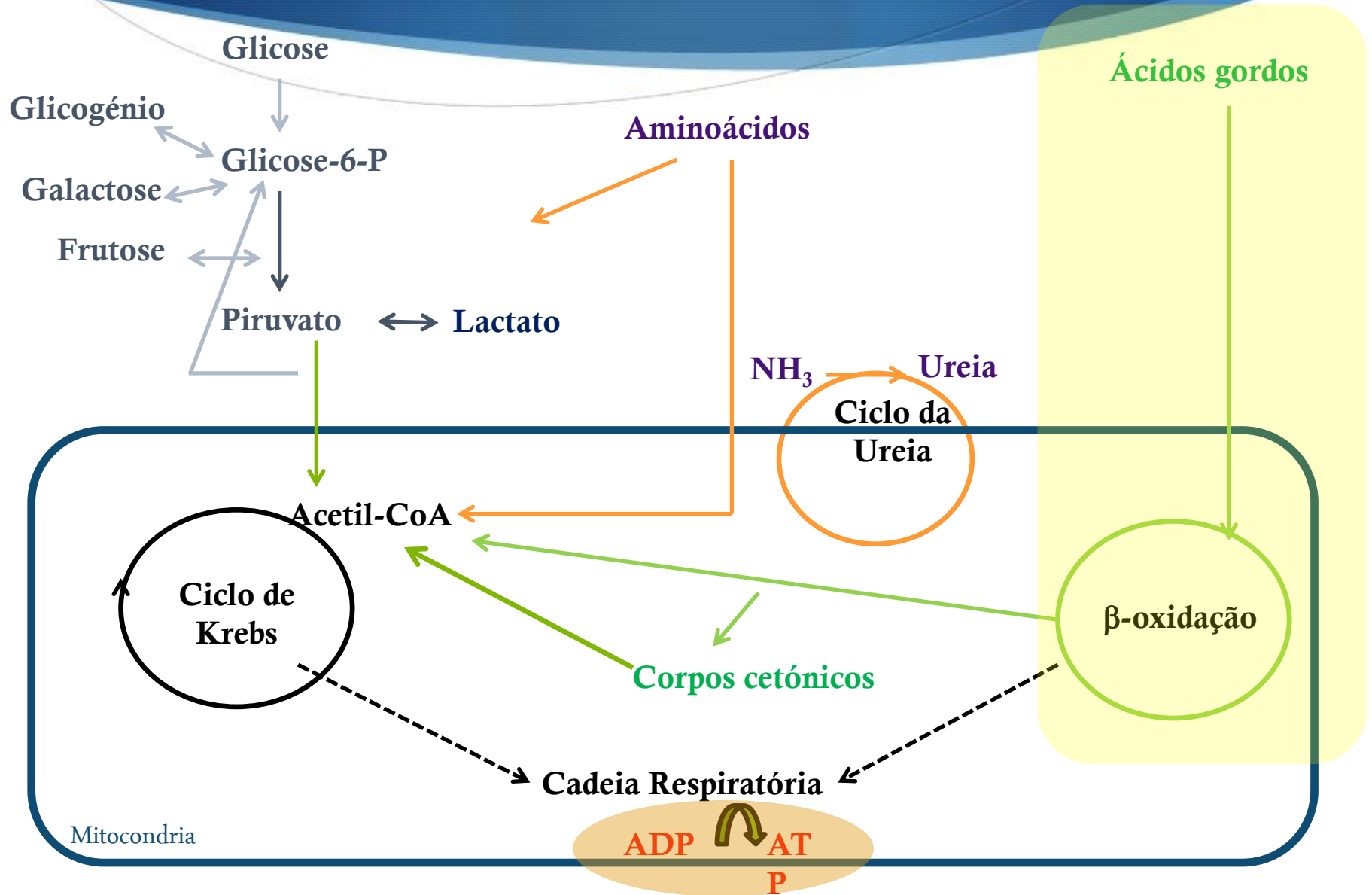


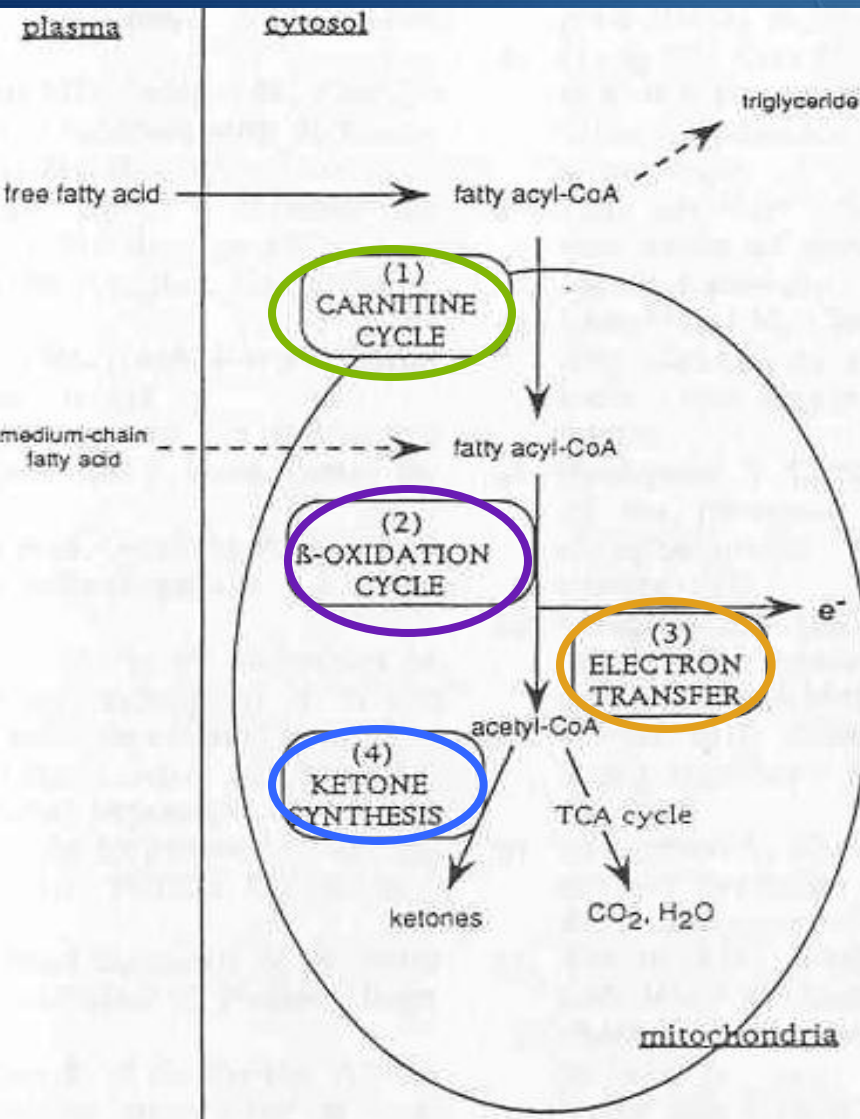
Paula Garcia 

Défices da β -Oxidação Dos Ácidos Gordos



vias metabólicas de produção de energia





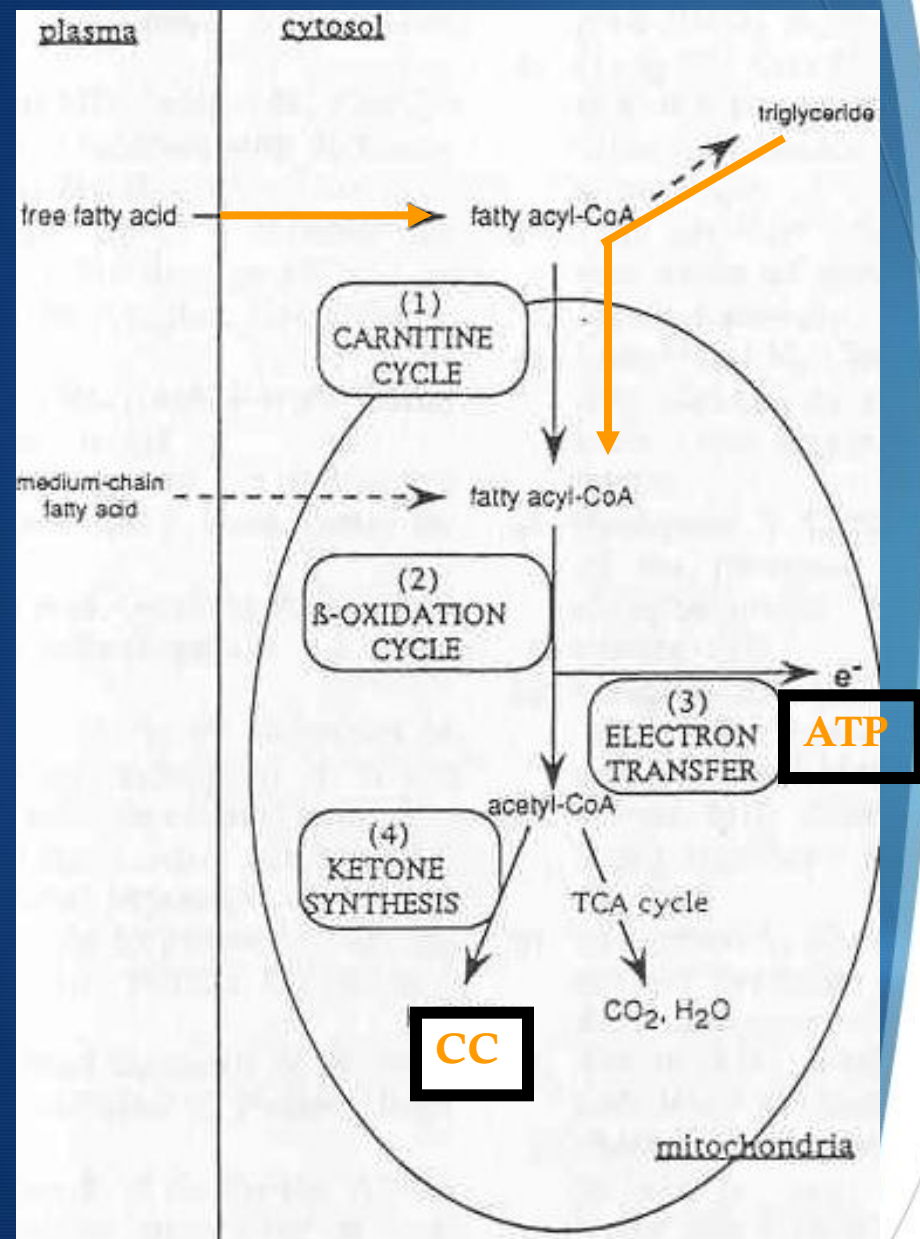
o metabolismo dos lípidos é essencialmente feito pela via da β -ox mitocondrial

ciclo da carnitina (AGCL)

espiral da β -oxidação

via de transferência de elétrons para a cadeia respiratória mitocondrial

síntese de corpos cetônicos

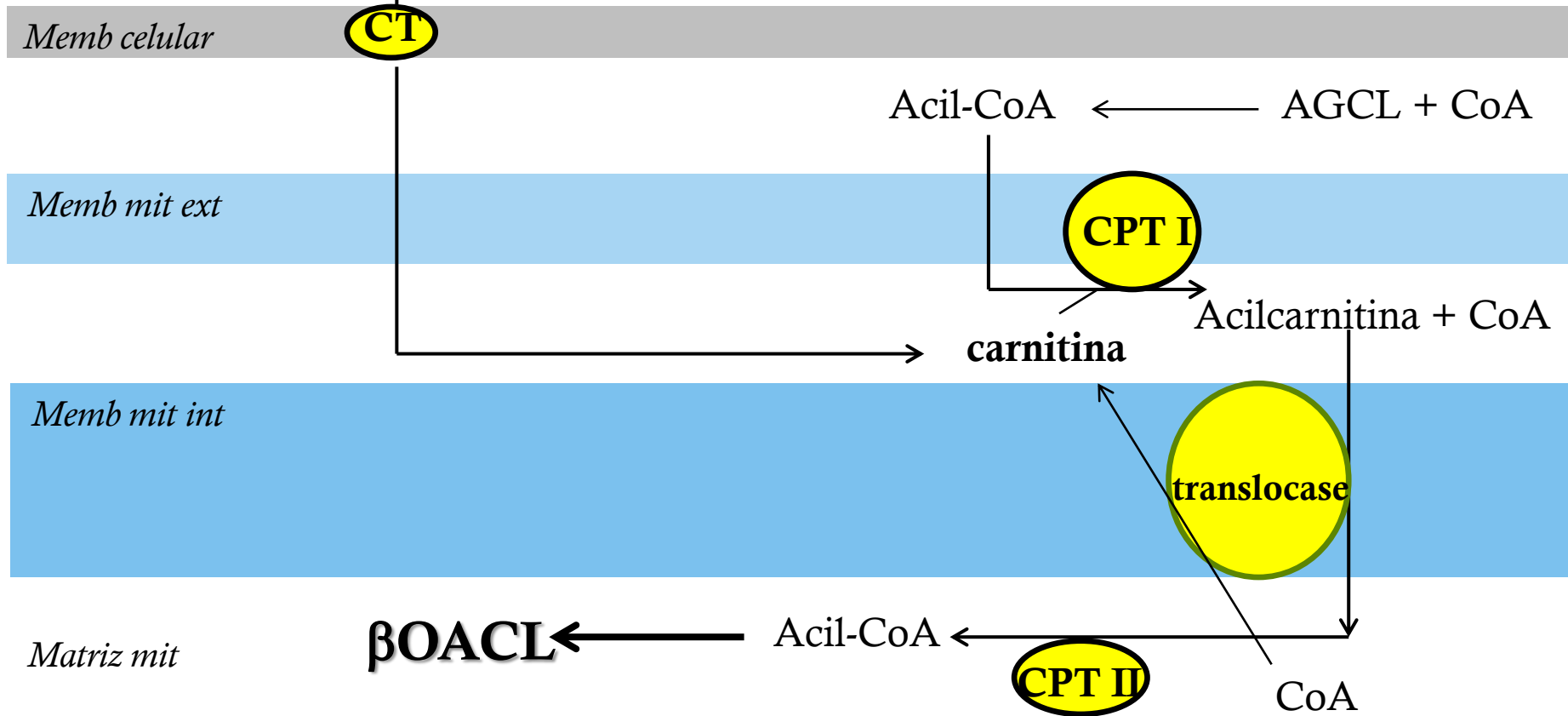


no jejum prolongado os ácidos gordos livres (AGL) são mobilizados das reservas de TG do tecido adiposo e metabolizados no fígado para produção de corpos cetônicos e no músculo para produção de ATP

→ diminui a necessidade de uso da G, serve de “fuel” para o cérebro, coração e músculo e evita o uso de proteínas na neoglicogénese

ciclo da carnitina

carnitina



défices do ciclo da carnitina

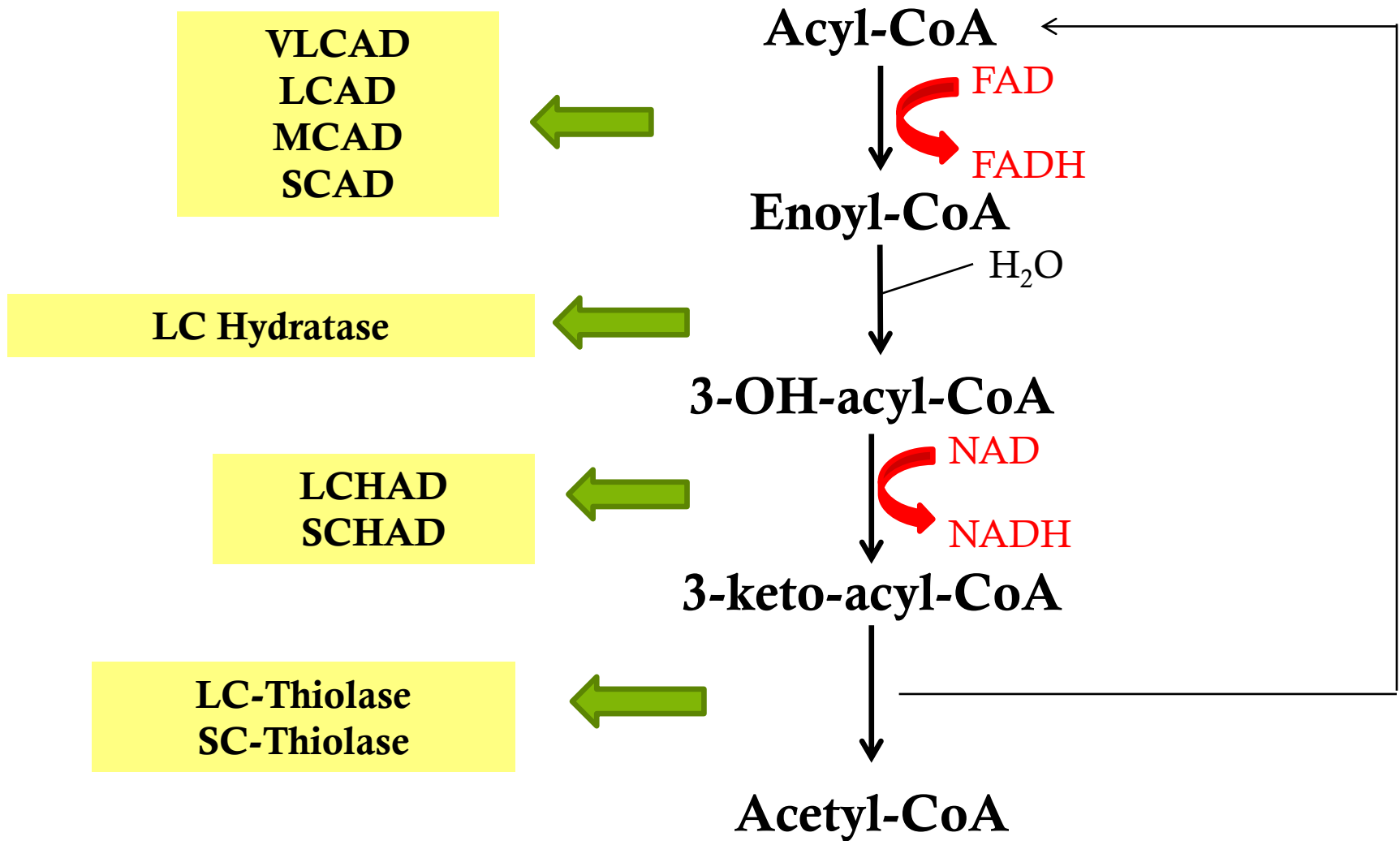
défice do **transportador da carnitina** (CT/ OCTN 2)

défice de **CPT I** (carnitine palmitoyltransferase I)

défice da **translocase** (CACT – carnitine acylcarnitine translocase)

défice de **CPT II** (carnitine palmitoyltransferase II)

espiral da β -oxidação dos ácidos gordos



défices na espiral da β -oxidação dos ácidos gordos

- enzimas específicas da β -OAG (mitocondrial)
 - AGCL as enzimas são transmembranares
 - AGCM e curta são da matriz

clínica

decorre

do défice energético
da toxicidade dos derivados acil dos AG

depende

do défice específico
da actividade enzimática residual

várias doenças são assintomáticas
(rastreio neonatal)

formas de apresentação

hipoglicémia hipocetótica e encefalopatia, com hepatomegália/disf hepática (S. Reye)



miocardiopatia (hipertrófica/dilatada), arritmias ou defeitos da condução

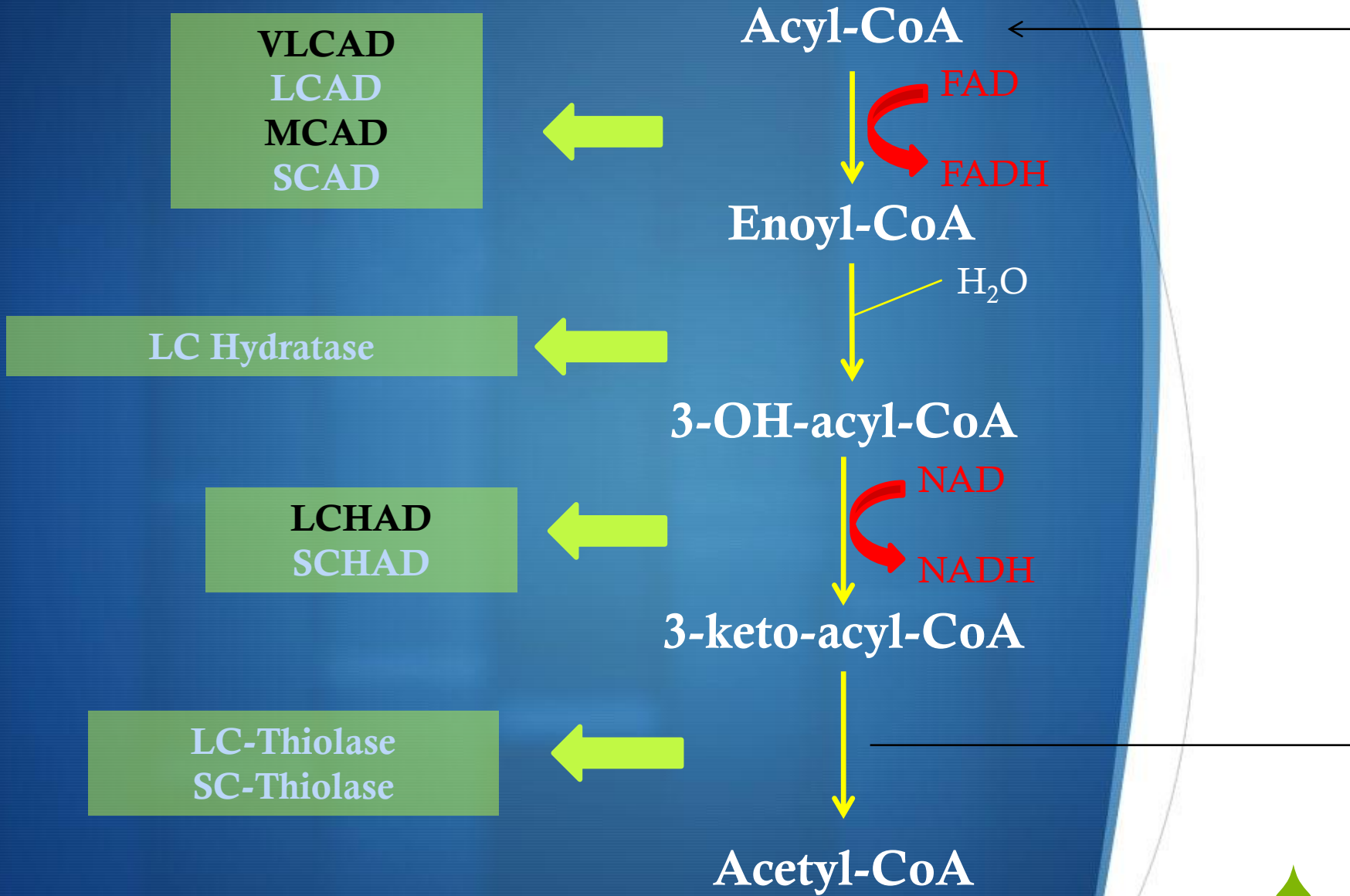


miopatia, com fraqueza muscular e/ou rabdomiólise

Défi ce	Manifestações			
	Hepáticas	Cardíacas	Musculares	
			Agudas	Crónicas
C da carnitina				
CT	+	+		(+)
CPT-1	+			
Trans	+	+		+
CPT-2	+	+	(+)	+
B-OAG				
VLCAD	+	+		+
MCAD	+			
SCAD				+
LCHAD	+	+		
SCHAD				+



défice de OCTN2 antes e após tt com carnitina



défice de MCAD

défice da β -OAG + **frequente** (EUA 1:12.000 a 1:20.000)

rastreio neonatal > 2005


CLÍNICA (4M e 4A)

hipoglicémia hipocetótica com encefalopatia

disfunção hepática

sem mio(cardiopatia)

sintomas quando *stress* catabólico



**Colheitas
em crise**

défice de VLCAD

2º défice da β -OAG + **frequente** (EUA 1:50.000 a 1:100.000)
sem o rastreio haveria muitos assintomáticos...

ESPETRO CLÍNICO

< gravidade



episódios de
rabdomiólise na
idade adulta

> gravidade



encefalopatia
precoce por
hipoglicémia

>> gravidade



miocardiopatia
precoce e
miopatia tardia

défice da MTP

MTP (*mitochondrial trifunctional protein*)

LCEH (hidratase), LCHAD e LCKAT (tiolase)

patologias

défice isolado de LCHAD

défice generalizado de MTP

défice de LCHAD

CLÍNICA (1 e 6M)

hipoglicémia hipocetótica, insuf
hepática, acidose láctica, ±
miocardiopatia

alguns com sintomas arrastados (mpp,
hipotonia, miocardiopatia...)

retinopatia precoce

défice de MTP

quadro heterogéneo

++ RN (hipoglicémia, insuf hepat e miocardiopatia, com morte precoce)

quadro = LCHAD

grávidas heterozigotas com fetos afectados (LCHAD ou MTP)



> **HELLP e FGAG**

Hipoglicémia hipocetótica

(cc < ao grau de hipoglicémia)

Hiperlactacidémia

(def LCHAD e MTP; inib do metab do piruvato)

Hiperamoniémia/ Disfunção hepática

Mioglobínúria

Arritmias/morte súbita

(acilcarnitinas de cadeia longa?)



**Colheitas
em crise**

diagnóstico lab

pesquisa de metabolitos anormais



ácidos orgânicos (U)
perfil de Acilcarnitinas cartão

(doseamento enzimático)

estudo genético (mut + freq)

mutações mais prevalentes

def de CPT I (C1436T)


def de CPT II (C439T)

def de MCAD (A985G)

def de LCHAD (G1528C)

transmissão AR

heterozigotia assintomática



Grávidas
com feto
afectado



patologias rastreadas

def de MCAD
def de VLCAD
def de LCHAD/MTP
def de SCHAD
def de CPT I
def de CPT II
def de MAD
def primário de carnitina



rastreio neonatal

princípios terapêuticos

prevenir a descompensação

evitando o jejum longo

evitando a descompensação perante o *stress* (não esperar pela hipoglicemia!!)

reverter catabolismo/promover anabolismo
(po/iv)

dieta com restrição de lípidos (suplemento com AG essenciais e TCM nos défices de carnitina e cadeias longas)

carnitina (eficaz no défice de CT; como suplemento qd défice plasmático)

prognóstico

melhor prognóstico

défices de translocase, CPT II, SCAD

rastreio neonatal

melhorou o prognóstico

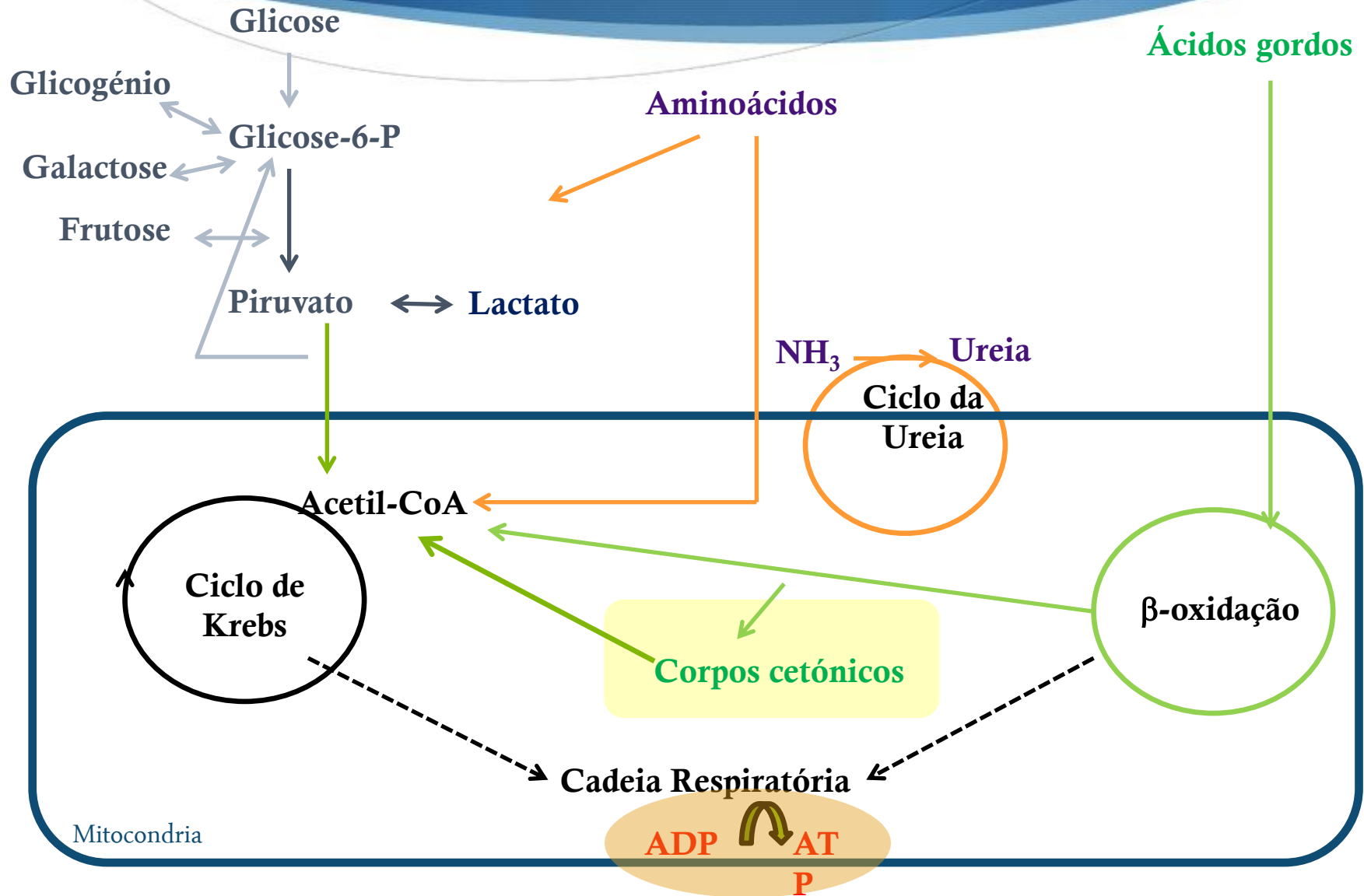
não evita as manifestações NN precoces
(def de CPT II, MTP)

não evita complicações tardias
(déf LCHAD)



Défices da Cetogénese/Cetolise

vias metabólicas de produção de energia



fisiologia

corpos cetônicos

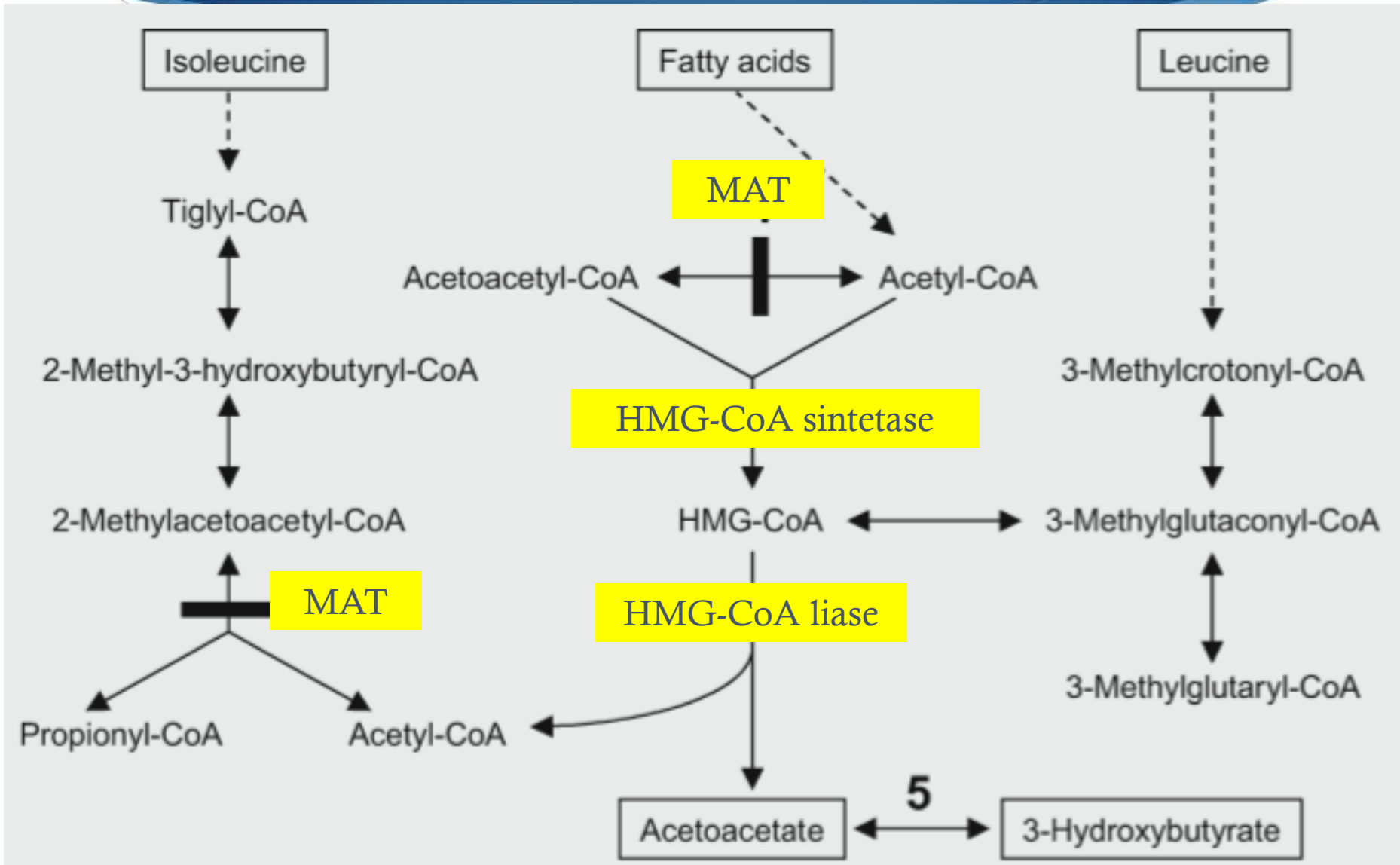
resultam do metabolismo hepático dos AG
importante fonte de energia no jejum
(músculo cardíaco/esquelético e cérebro)

principais corpos cetônicos

3-hidroxibutirato

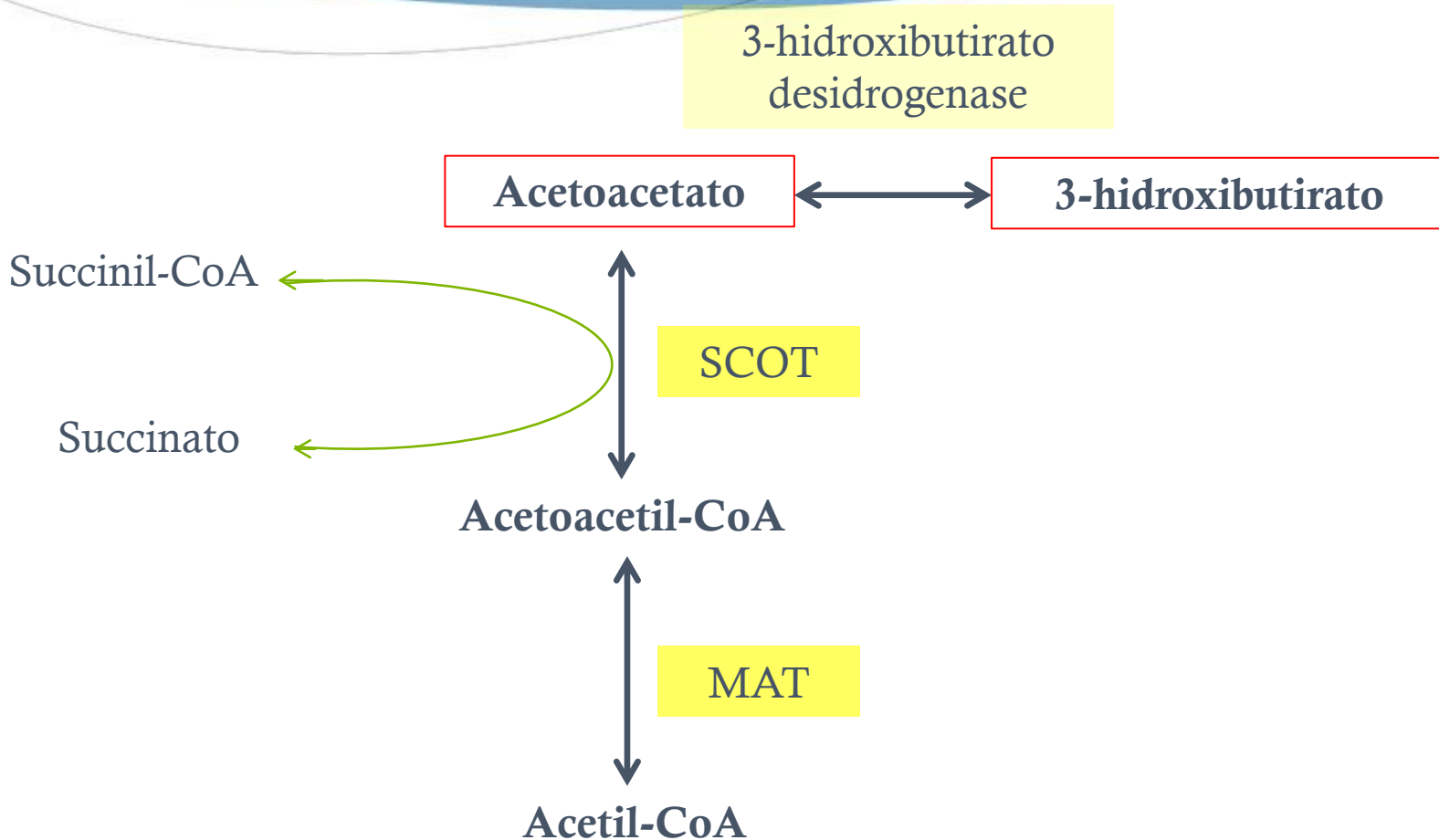
acetoacetato

fisiopatologia



MAT: mitochondrial acetoacetyl-CoA Thiolase

défices da Cetolise – Fisiopatologia



MAT: *mitochondrial acetoacetyl-CoA-thiolase*

SCOT: *succinil-CoA 3 oxoacid CoA transferase*

clínica e laboratório

défices da cetogénese

hipoglicémia hipocetótica
encefalopatia
c/ou s/ hiperamoníemia
hepatomegália/hepatite/IH

(\cong def β OAG)

clínica e laboratório

défices da cetolise

episódios recorrentes de **cetoacidose**

(após jejum ou *stress*)

taquipneia, hipotonia, coma...

cetonémia e cetonúria ↑↑

acidose metabólica

glicémia, lactato e amónia N

Diagnóstico

défices da cetogenese ~ β -OAG

défices da cetolise

quadro clínico e bioquímico

acidúria orgânica sugestiva

AO (MAT)

cetonúria persistente (SCOT)

estudos moleculares

doseamentos enzimáticos (fibroblastos ou hepatócitos)

terapêutica e prognóstico

prevenir

o jejum/descompensação

corrigir

hipoglicemia (catabolismo)

desidratação

acidose se $\text{pH} < 7,1$

dieta

restrição proteica moderada nos défices de HMG-CoA liase, SCOT e MAT

BOM se

prevenção das descompensações

tratamento das crises

considerações

importante lembrar a existência destas patologias

para **prevenção e tratamento** das descompensações

para **colheitas em momentos chave**

as medidas terapêuticas de 1^a
linha são simples e eficazes

o prognóstico é bom (com crescimento e DPM
normais...) se o controle for atempado



É obrigatório diagnosticar e actuar !