

CASO CLÍNICO nº 6

Sofia Freire Fernandes

Interna de Genética Médica HP-CHUC

Centro de Referência de Doenças Hereditárias Metabolismo

Leonardo

Antecedentes pessoais

IG IP

Pais jovens, não consanguíneos

Gravidez de risco (mãe com défice intelectual)

39 semanas

Peso 2370 g (< P3) ← RCIU

Comprimento 46 cm (P3)

Perímetro cefálico 34 cm (P25-50)

Leonardo

Antecedentes pessoais

Doenças anteriores

Otites de repetição

Evolução estado-ponderal

Peso e Estatura P<3

PC P25-50

Ficou ao cuidado da avó e de uma tia

Antecedentes familiares

Mãe:

Paralisia cerebral hemiplégica
e déficit intelectual

3 anos:

Dificuldade respiratória durante 15 dias
Sem febre



Antibioterapia
5 dias sem melhoria



Hospital Local

Hospital Local

Taquicardia

Sopro cardíaco

Rx Tórax

Cardiomegália +++

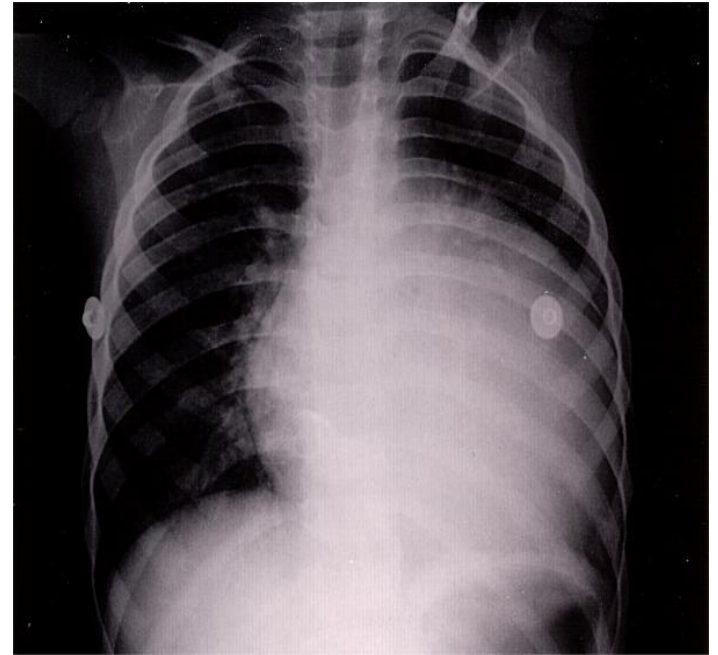
Ecocardiograma

Cardiomiopatia dilatada

Hipertrofia concêntrica VE

Fração encurtamento 16% (N \geq 30%)

Derrame pericárdico extenso



Hepatomegália

Iniciou dopamina e furosemida

Hospital Pediátrico

Exame Objetivo

Massas musculares pobres

Força muscular normal

Discreta hipotonia proximal

Baixa tolerância ao esforço, cansaço fácil

Em resumo:

Rapaz de 3 anos

- ✓ Cardiomiopatia hipertrófica
- ✓ Miopatia
- ✓ Atraso de crescimento

Hipóteses de diagnóstico?

Em resumo

Rapaz de 3 anos

- ✓ Cardiomiopatia hipertrófica
- ✓ Miopatia
- ✓ Atraso de crescimento

Hipóteses de diagnóstico?

- Doença do metabolismo energético?
e/ou
- Cardiomiopatia vírica?

Hipóteses de diagnóstico

- Doença do metabolismo energético?
e/ou
- Cardiomiopatia vírica?

Investigação?

Investigação

Hb 9,5 g/dL v.r. 11.0 – 14.0

Glicémia N

TGO, TGP, CK - N

Serologias – negativas

Não imune: Toxoplasmose, CMV, H. Simplex




Imune: Rubéola e EBV

Ácidos orgânicos urinários - N

Carnitina plasmática.....

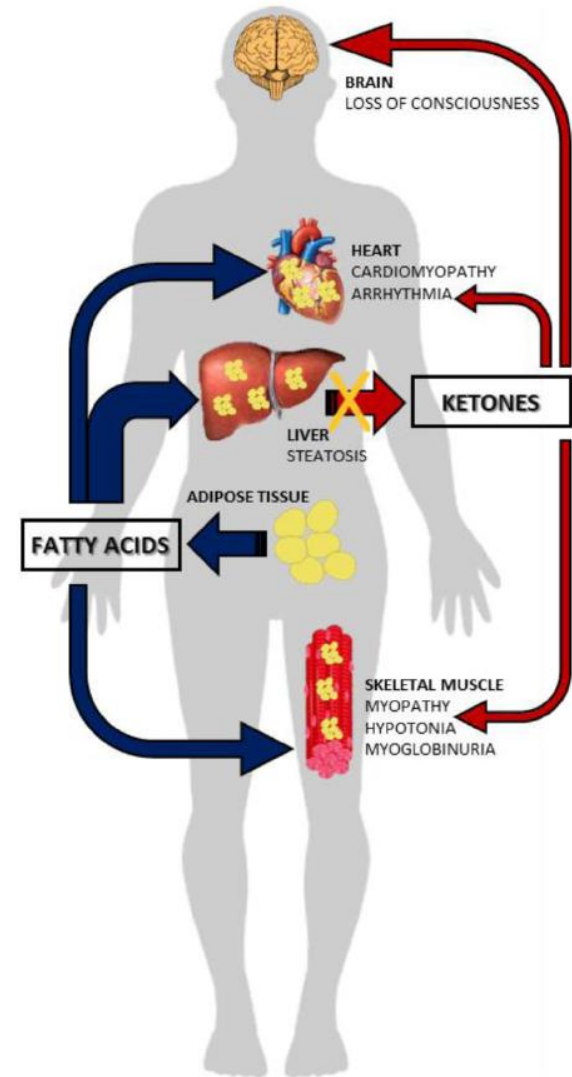
*Que mais no
laboratório hospitalar?*

Investigação

	Carnitina	<i>Na admissão</i>	v.r. (μM)
PLASMA	Total	 13,8	40-55
	Livre	 9	29-42
	Acil	 4,8	9-15

✓ DÉFICE DE CARNITINA

- Primário?
- Secundário?



Fatty acids oxidation during fasting

Longo et al, 2016. *Biochim Biophys Acta*. Carnitine transport and fatty acid oxidation

Terapêutica

Dopamina, Digoxina




Diuréticos, IECA

≥ D3:

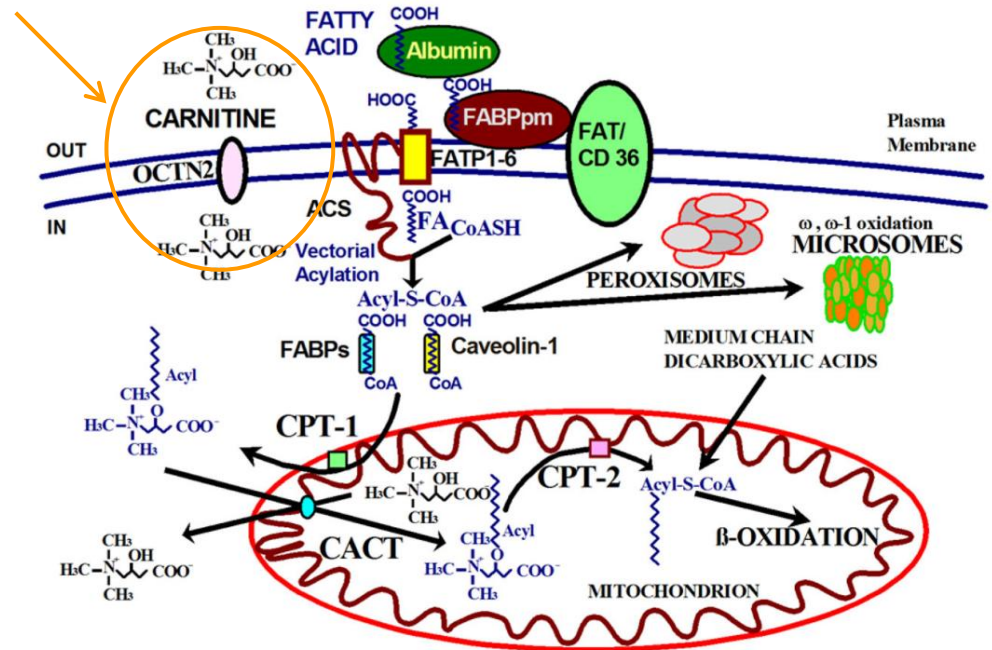
L-carnitina oral - 1,5g/d

- ✓ Evicção do jejum
- ✓ Restrição de lípidos
- ✓ MCT oil (*medium-chain triglycerides*)
- ✓ Reforço de carboidratos

Investigação

	Carnitina	Na admissão	<i>Sob carnitina (1,5g/dia)</i>	v.r. (μM)
PLASMA	Total	13,8	42,7	40-55
	Livre	9	28,6	29-42
	Acil	4,8	14,1	9-15
URINA	Total	-	 804,6	181-412
	Livre	-	 640,7	43-141
	Acil	-	 153,9	31-75

Estudo em fibroblastos	Leonardo	Controlos
Síntese de [¹³ C]-acetilcarnitina a partir de [¹³ C]-palmitato	6	25 (10-40) nmol/96h/mg prot
Captação (uptake) de carnitina	0,10	0,83 ± 0,25 pmol/min.mg



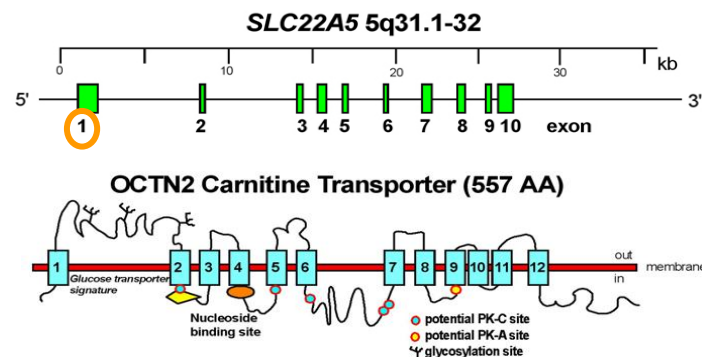
The carnitine cycle in fatty acid oxidation

Longo et al, 2016.. Carnitine transport and fatty acid oxidation

Estudo Genético

Gene *SLC22A5*

- Codifica o transportador de carnitina- OCTN2
- Variantes patogénicas bialélicas (AR)



The human carnitine transporter

Imagem adaptada de Longo et al, 2016. Carnitine transport and fatty acid oxidation

Exon	mRNA	Protein	Effect
1	c.254_264dupGGCTCGCCACC	p.I89Gfs*44	Frameshift

Estudo Genético

Gene *SLC22A5*

ORPHA:158

Synonym(s):

CDSP

CUD

Carnitine transporter defect

Carnitine uptake deficiency

Deficiency of plasma-membrane
carnitine transporter

Inheritance: Autosomal recessive

Age of onset: Infancy, Neonatal

Exon	mRNA	Protein	Effect
1	c.254_264dupGGCTCGCCACC	- p.I89Gfs*44	Frameshift

Variante em aparente homozigotia

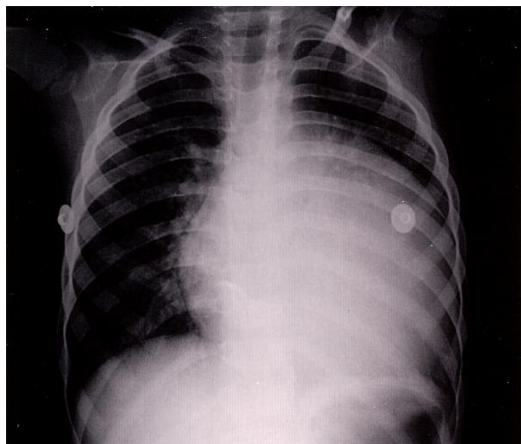
Evolução

Melhoria função cardíaca

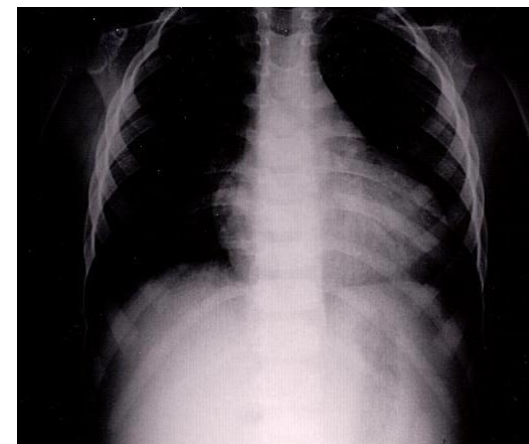
Índice de Sokolow (R V5 ou V6 + S de V1) 65 → 50

Fração de encurtamento 16% → 29%

Fração de ejeção 63% → 70%



9 meses de tratamento



Evolução

Melhoria função cardíaca

Sem hepatomegália

Estatura P<3; Peso P3

Melhoria da tolerância ao exercício

10 anos

WISC III

QI V: 81 (Medio Inferior)

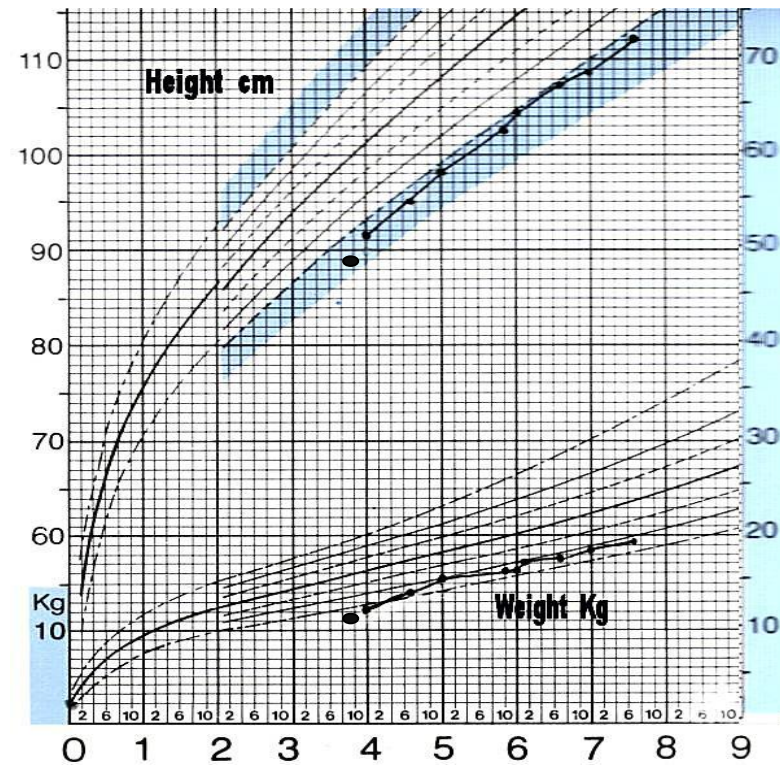
QI R: 87 (Medio Inferior)

QI EC: 80 (Medio Inferior)

13 anos

E 141,5 cm (P<3); P 33 Kg (IMC P3-15)

Mantem medicação



Evolução

Carnitina (μM)		Na admissão	Carnitina (1,5g/dia)	v.r.(μM)	14 anos	Após 10 meses	Após 6 meses
PLASMA	Total	13,8	42,7	40-55			
	Livre	9	28,6	29-42	41	4	6
	Acil	4,8	14,1	9-15			
URINA	Total	-	804,6	181-412			
	Livre	-	640,7	43-141			
	Acil	-	153,9	31-75			

→ Esquecimentos da medicação
 → Incumprimento da dieta

14 anos

Holter

Fraca a moderada extrasístole ventricular isolada

15 anos

Boa tolerância ao esforço

Ecocardiografia

Boa função contráctil; F. Encurtamento 34%.

Sem alterações diastólicas.

HVE concêntrica

Insuficiência mitral minor

Programada *prova de esforço*

15 anos
(2012)

Morte súbita
no domicílio

Obrigada pela vossa atenção...
