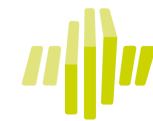




# IX CURSO BÁSICO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO

Unidade de Doenças Metabólicas



**CHC** Hospital  
Pediátrico

21 a 23 Março 2011

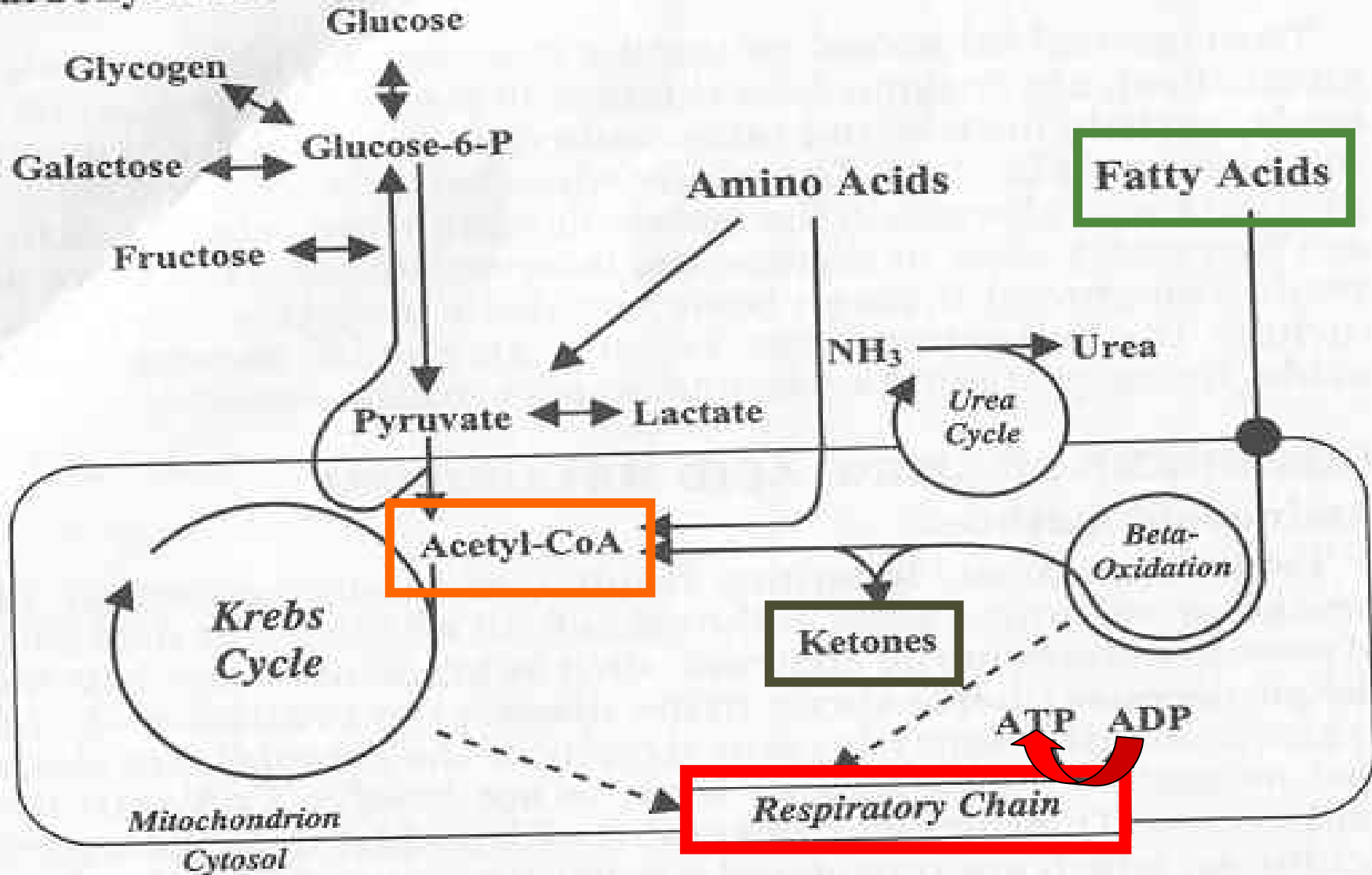
(carga horária de 20 horas)

# Doenças do Metabolismo Energético

- Erros inatos do metabolismo que comprometem a **produção** ou **utilização** de energia
  1. *Défice de Piruvato Desidrogenase e défices do Ciclo de Krebs*
  2. Défices da  $\beta$ -Oxidação dos Ácidos Gordos (BOAG),
  3. Défices da síntese ou degradação dos Corpos Cetónicos
  4. *Glicogenoses*

# vias metabólicas de produção de energia

## Carbohydrates





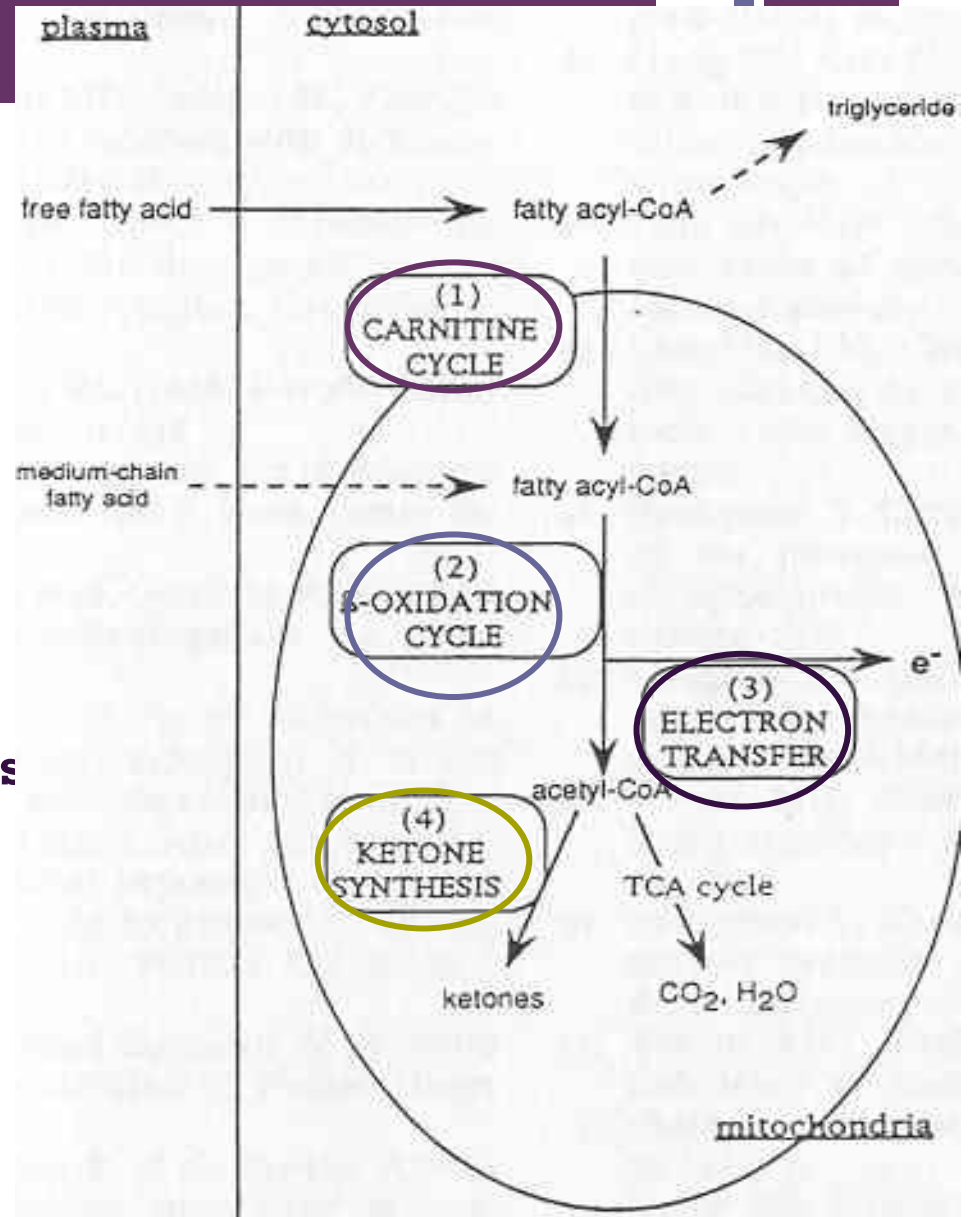
# Doenças do Metabolismo Energético

**Défices da  $\beta$ -Oxidação  
dos Ácidos Gordos  
(BOAG)**

# Doenças do Metabolismo Energético

## Défices da $\beta$ -OAG

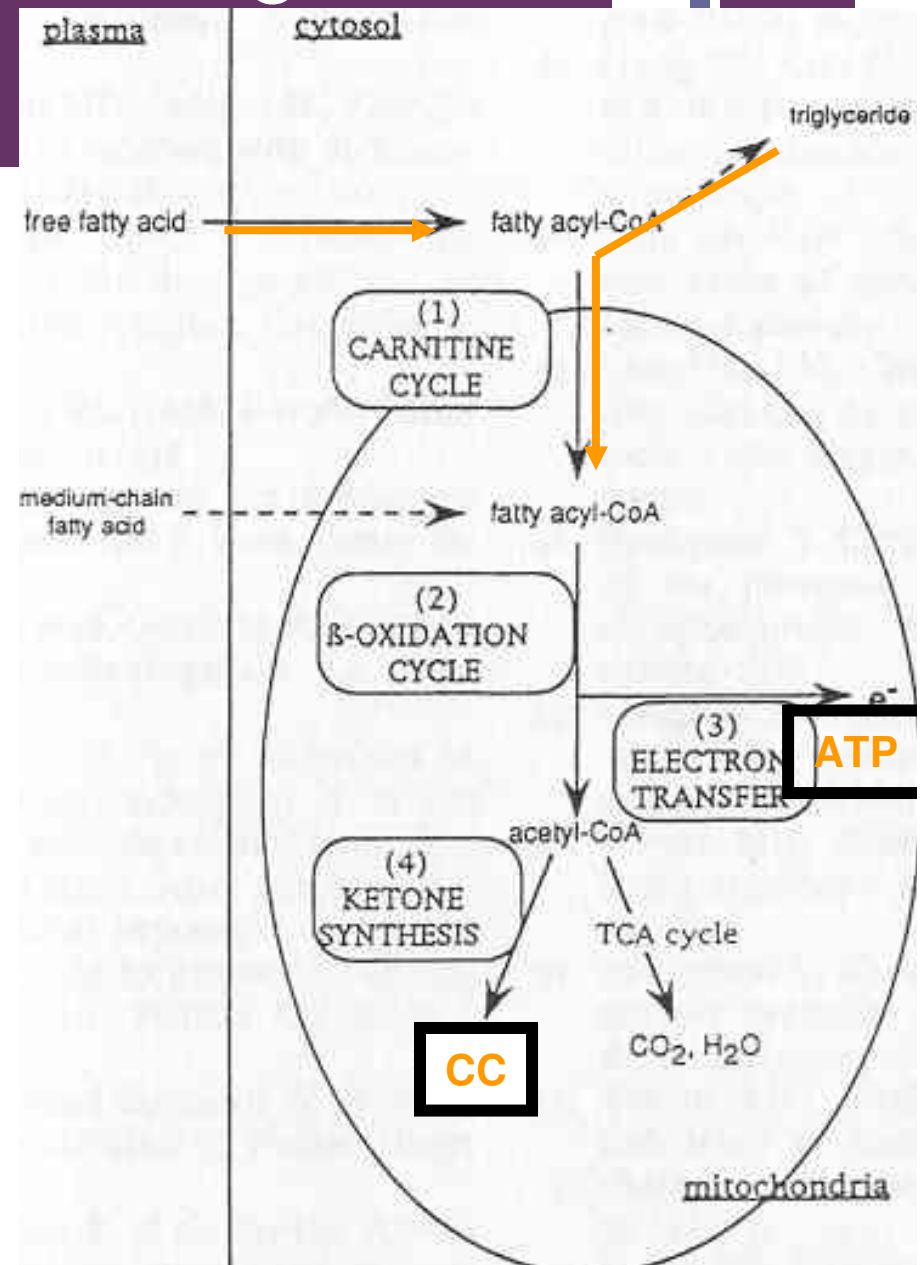
- O metabolismo dos lípidos é essencialmente feito pela via da  $\beta$ -oxidação mitocondrial:
  - ciclo da carnitina
  - ciclo da  $\beta$ -oxidação
  - via de transferência de electrões para a cadeia respiratória mitocondrial
  - síntese de corpos cetónicos



# Doenças do Metabolismo Energético

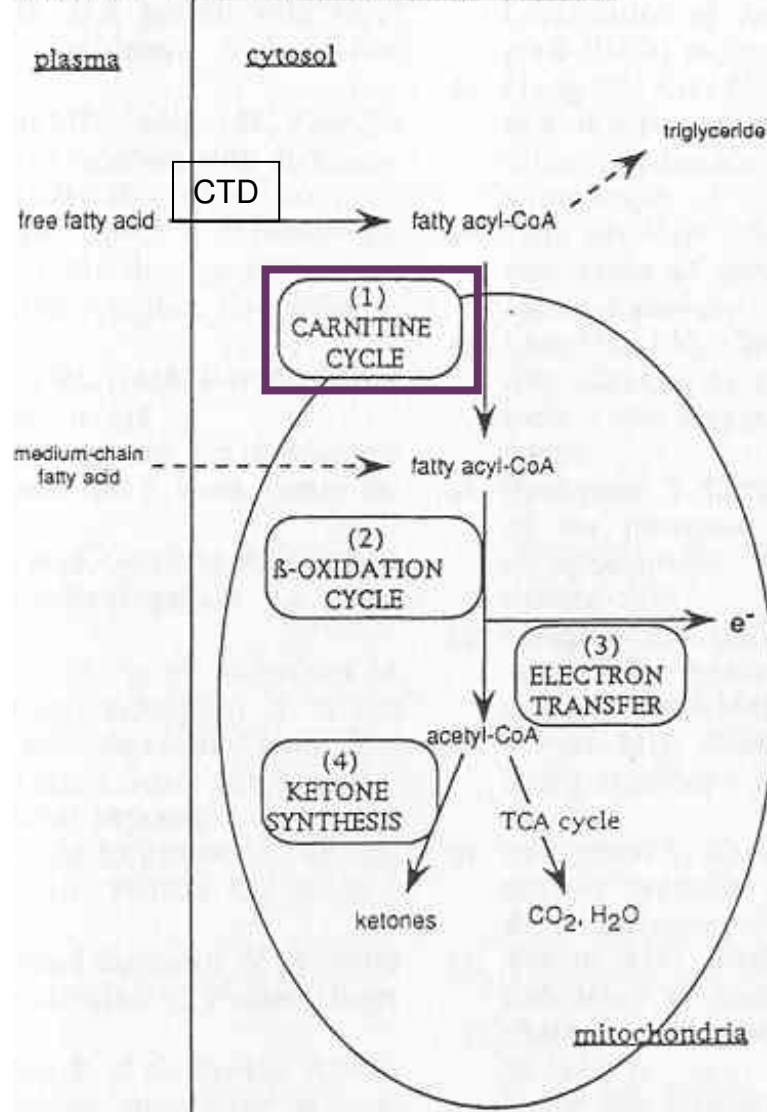
## Défices da $\beta$ -OAG

- 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 cetónicos e no músculo para produção de ATP  $\rightarrow$  diminui a necessidade de uso da G, serve de “fuel” para o cérebro e evita o uso de proteínas na neoglicogénese

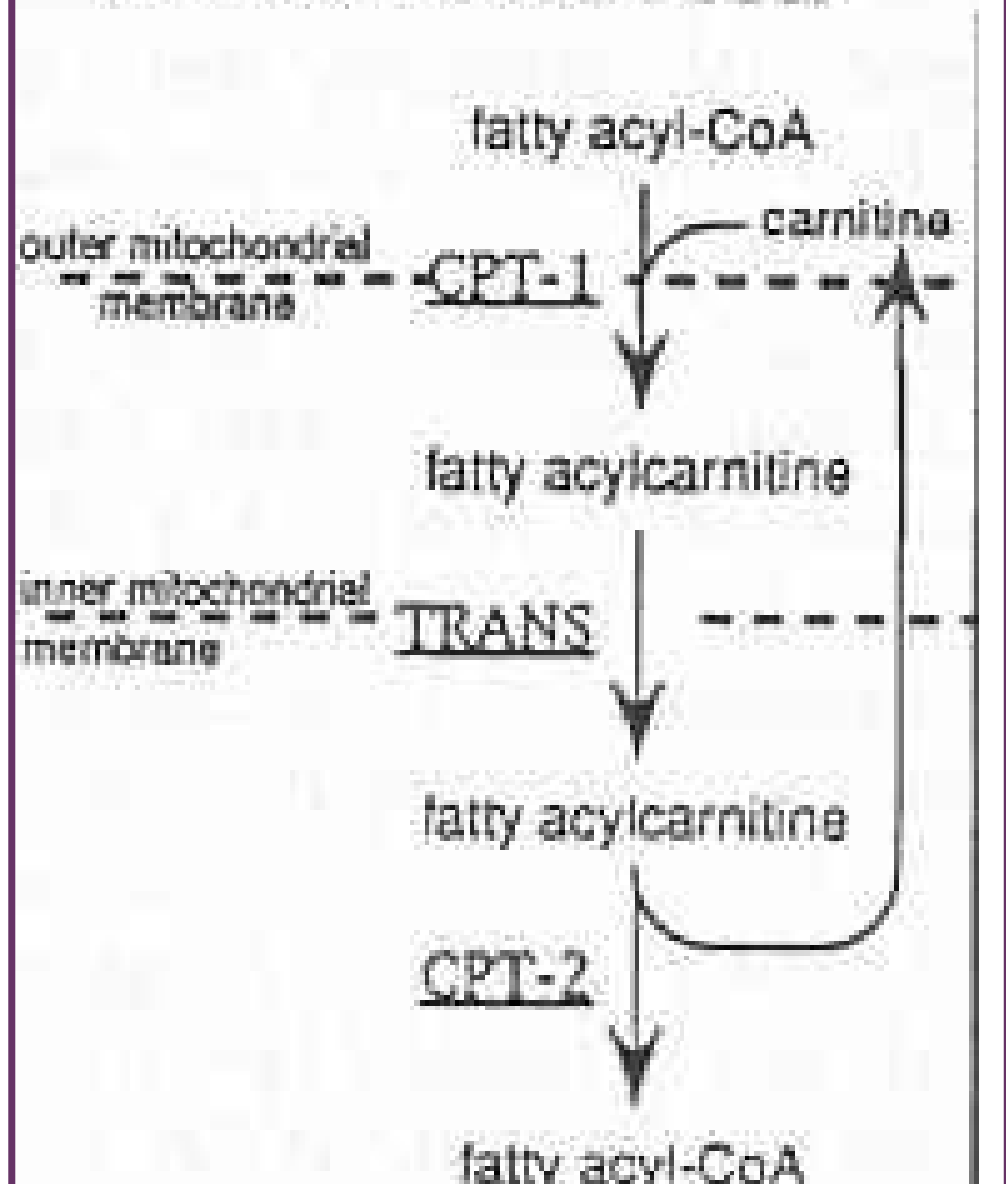


# $\beta$ -OAG fisiopatologia

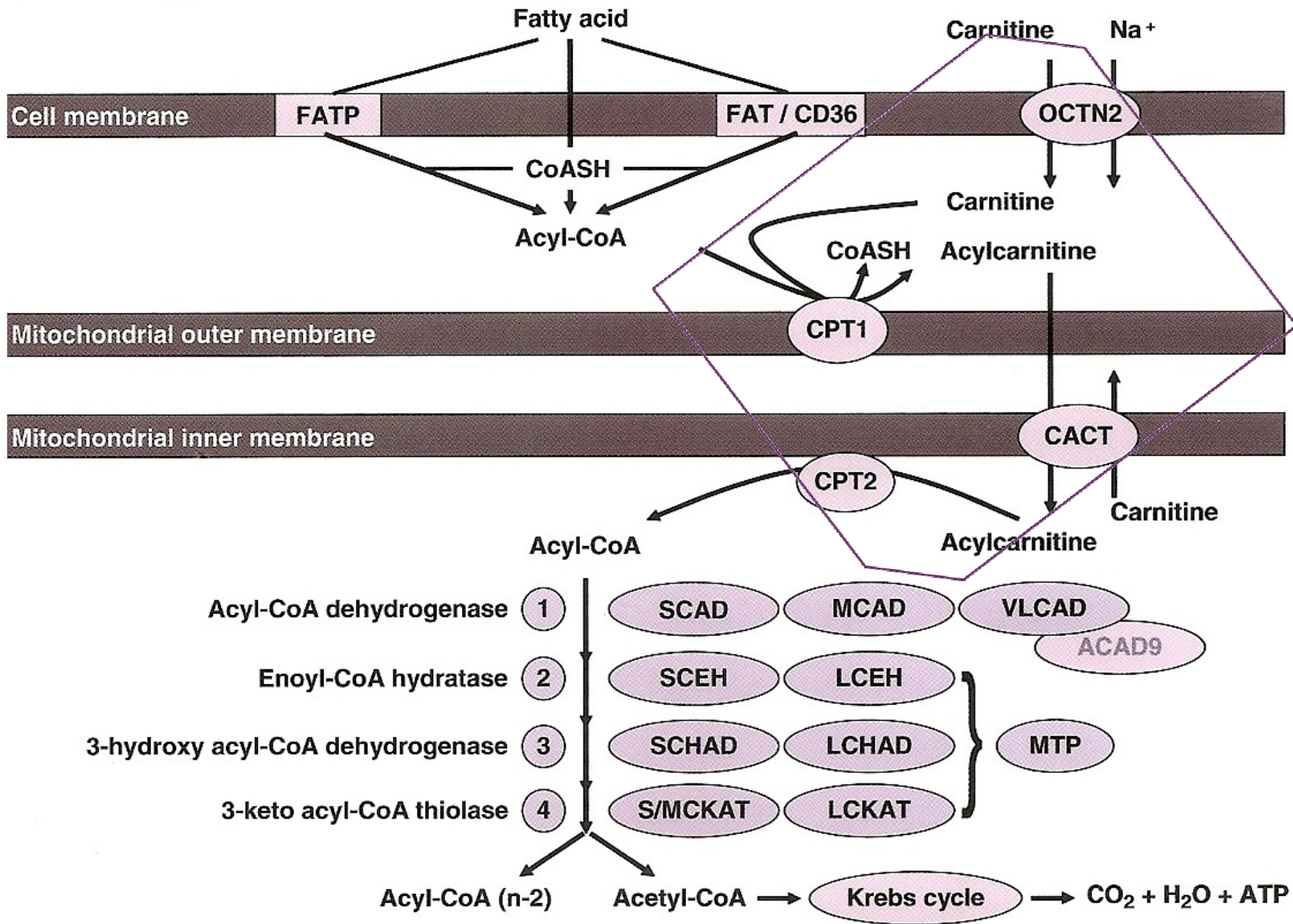
## FATTY ACID OXIDATION PATHWAY



## (1) CARNITINE CYCLE







Fatty acid

Carnitine

Na<sup>+</sup>

Cell membrane

FATP

FAT / CD36

OCTN2

CoASH

Acyl-CoA

Carnitine

Acylcarnitine

CoASH

Mitochondrial outer membrane

CPT1

Mitochondrial inner membrane

CACT

CPT2

Acyl-CoA

Acylcarnitine

Carnitine

Acyl-CoA dehydrogenase ①

Enoyl-CoA hydratase ②

3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase ③

3-keto acyl-CoA thiolase ④

SCAD

MCAD

VLCAD

ACAD9

SCEH

LCEH

SCHAD

LCHAD

MTP

S/MCKAT

LCKAT

Acyl-CoA (n-2)

Acetyl-CoA

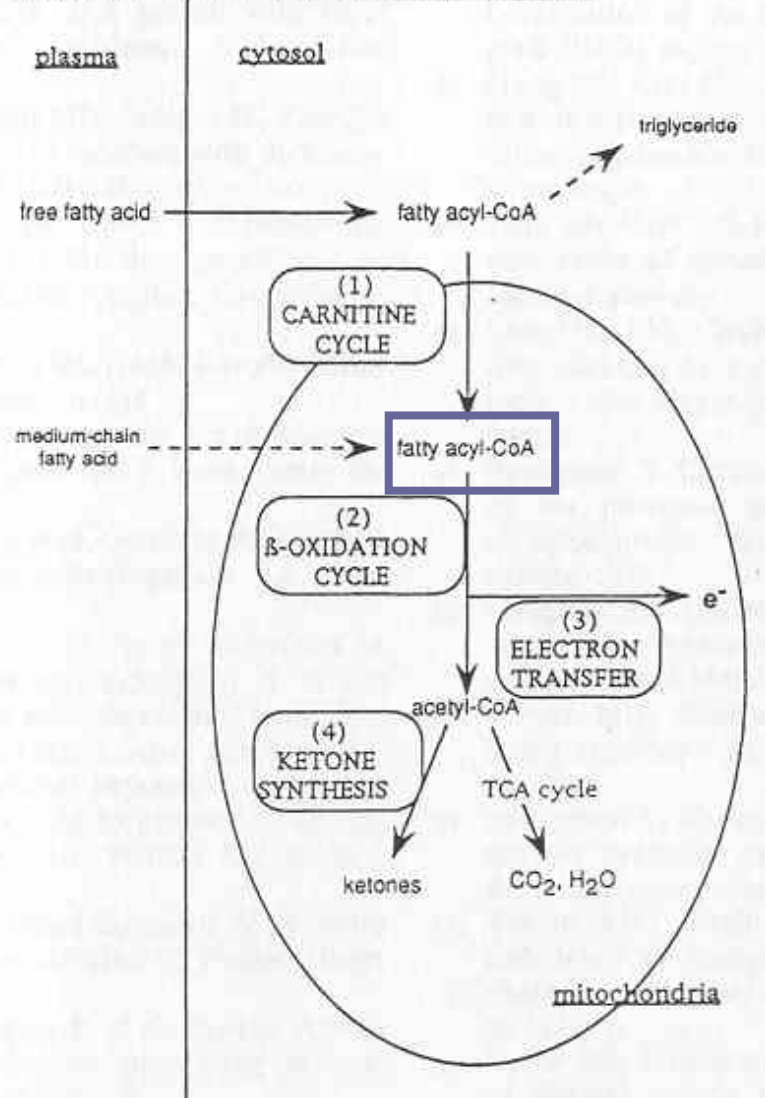
Krebs cycle

CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O + ATP

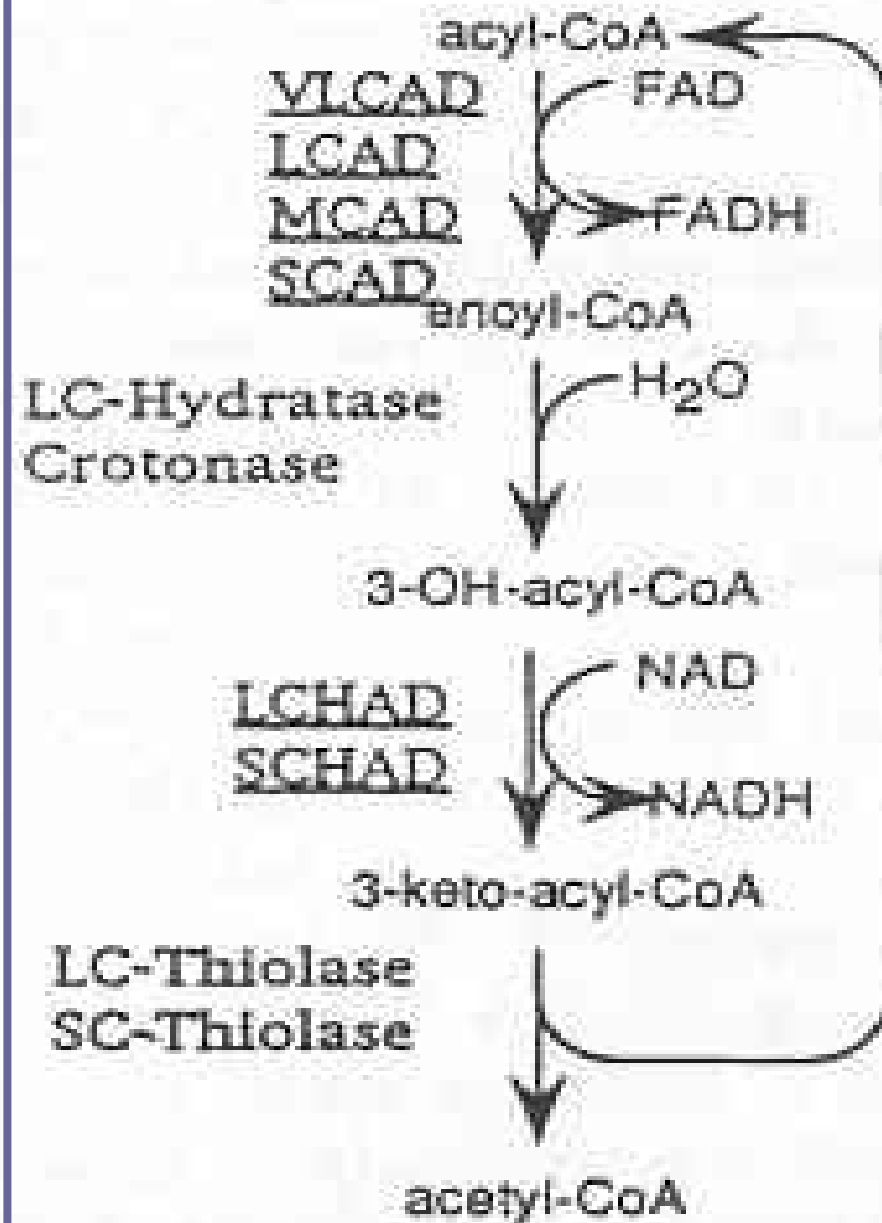


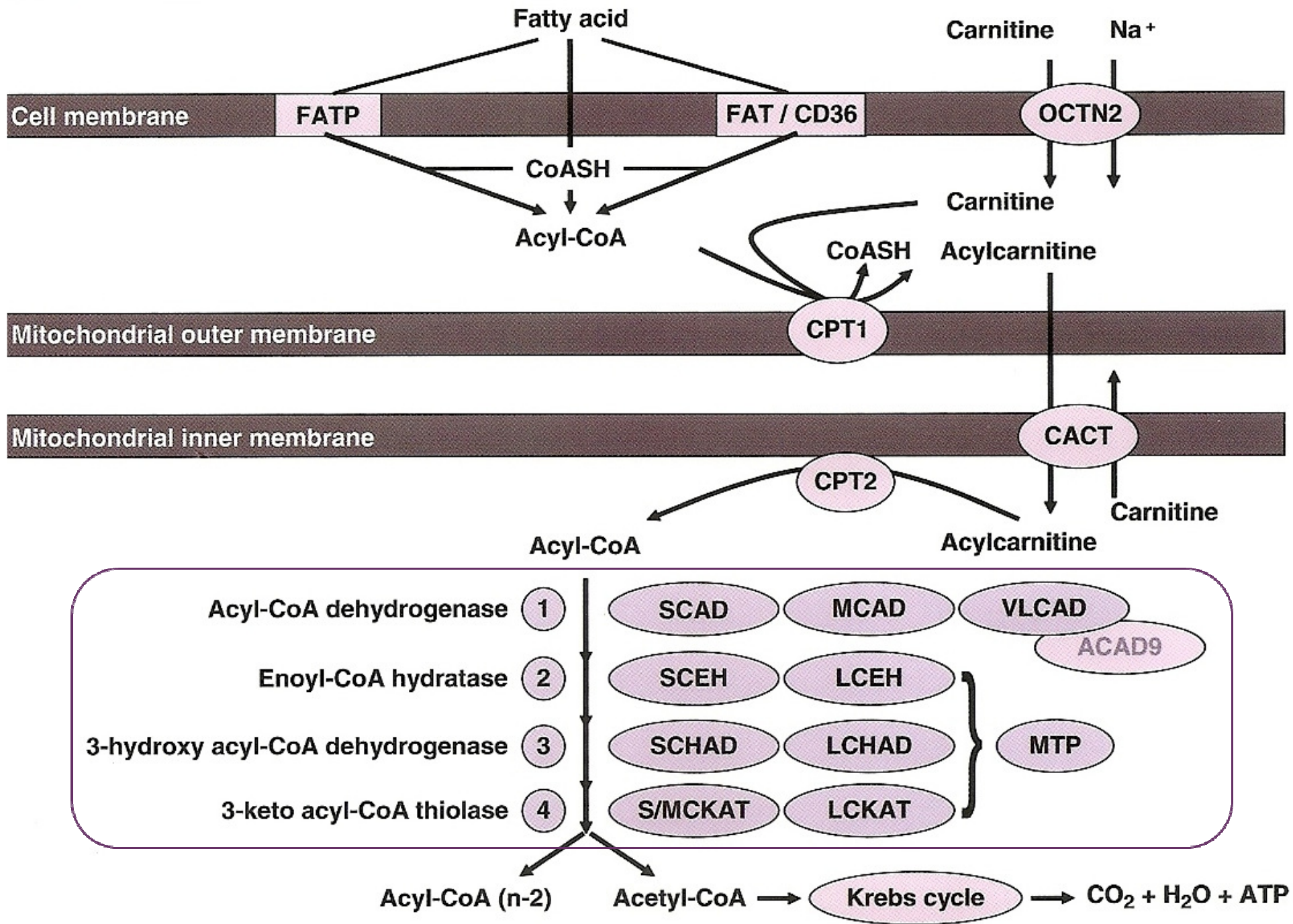
# $\beta$ -OAG fisiopatologia

## FATTY ACID OXIDATION PATHWAY

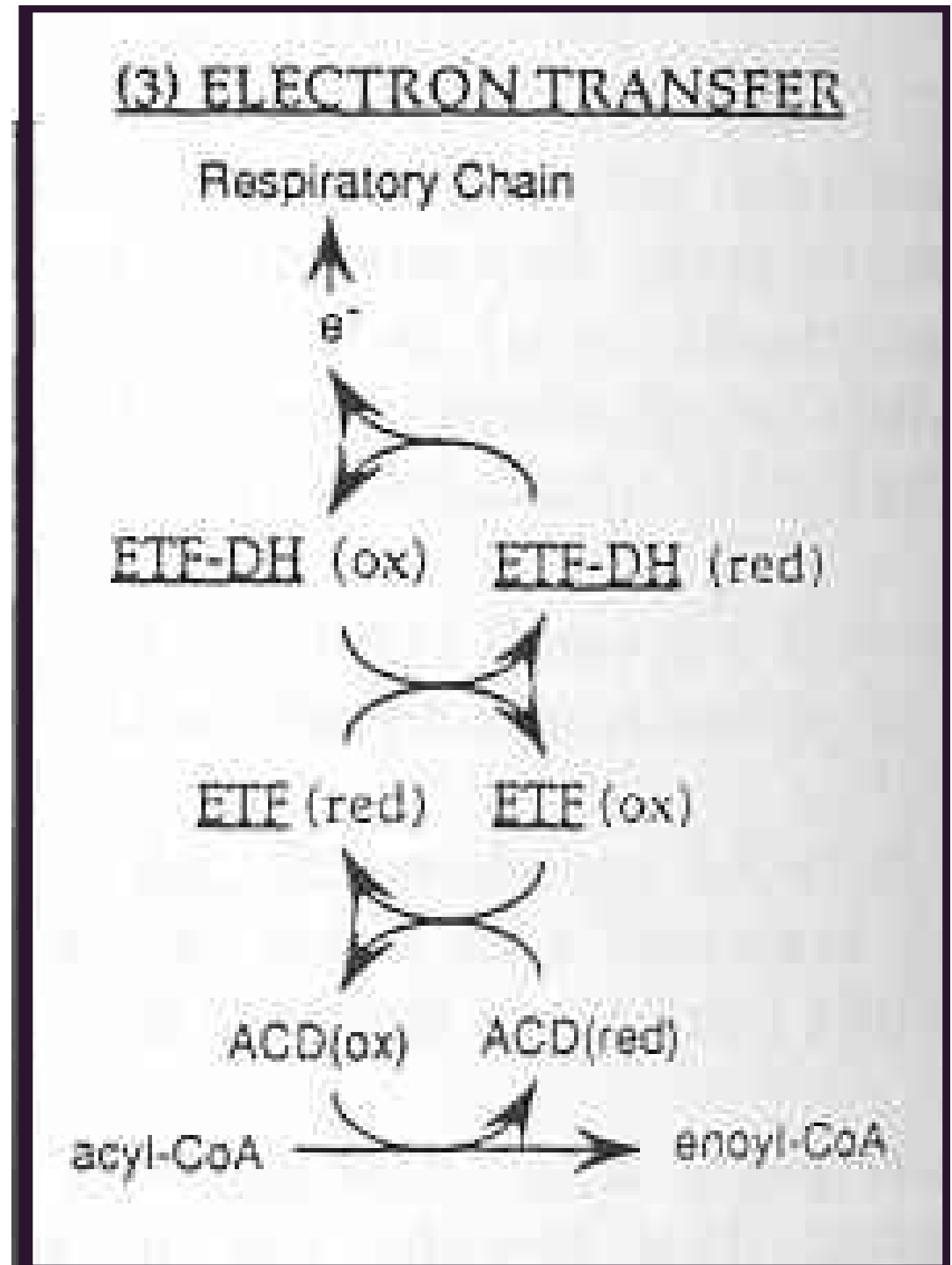
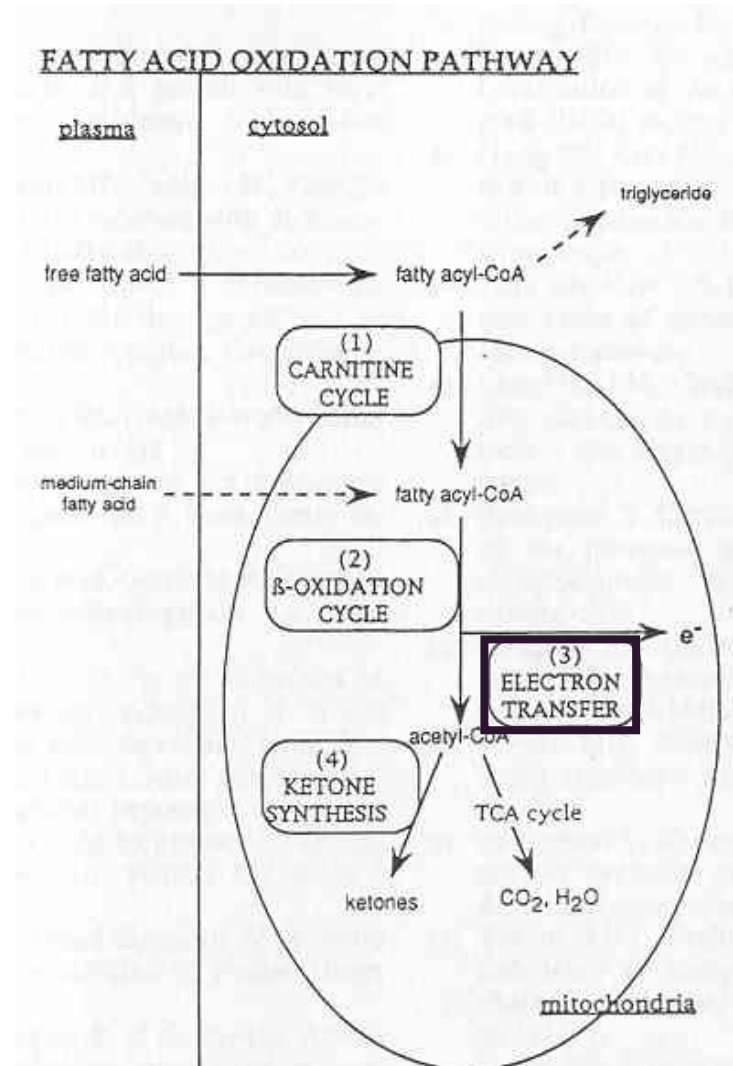


## (2) $\beta$ -OXIDATION CYCLE

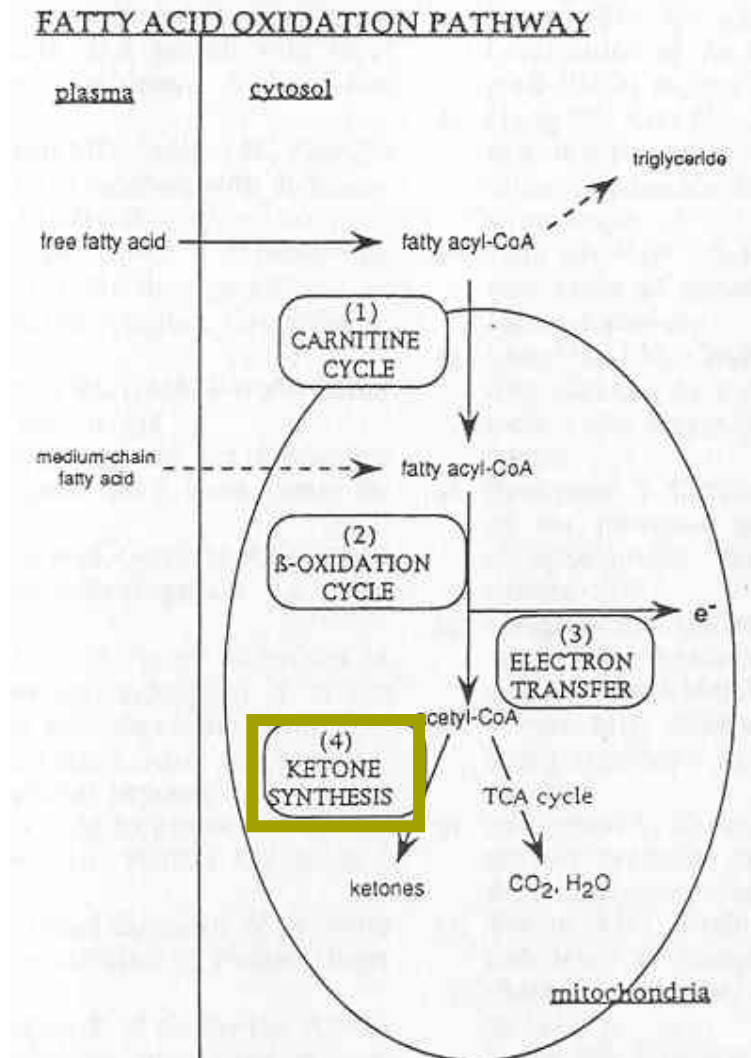




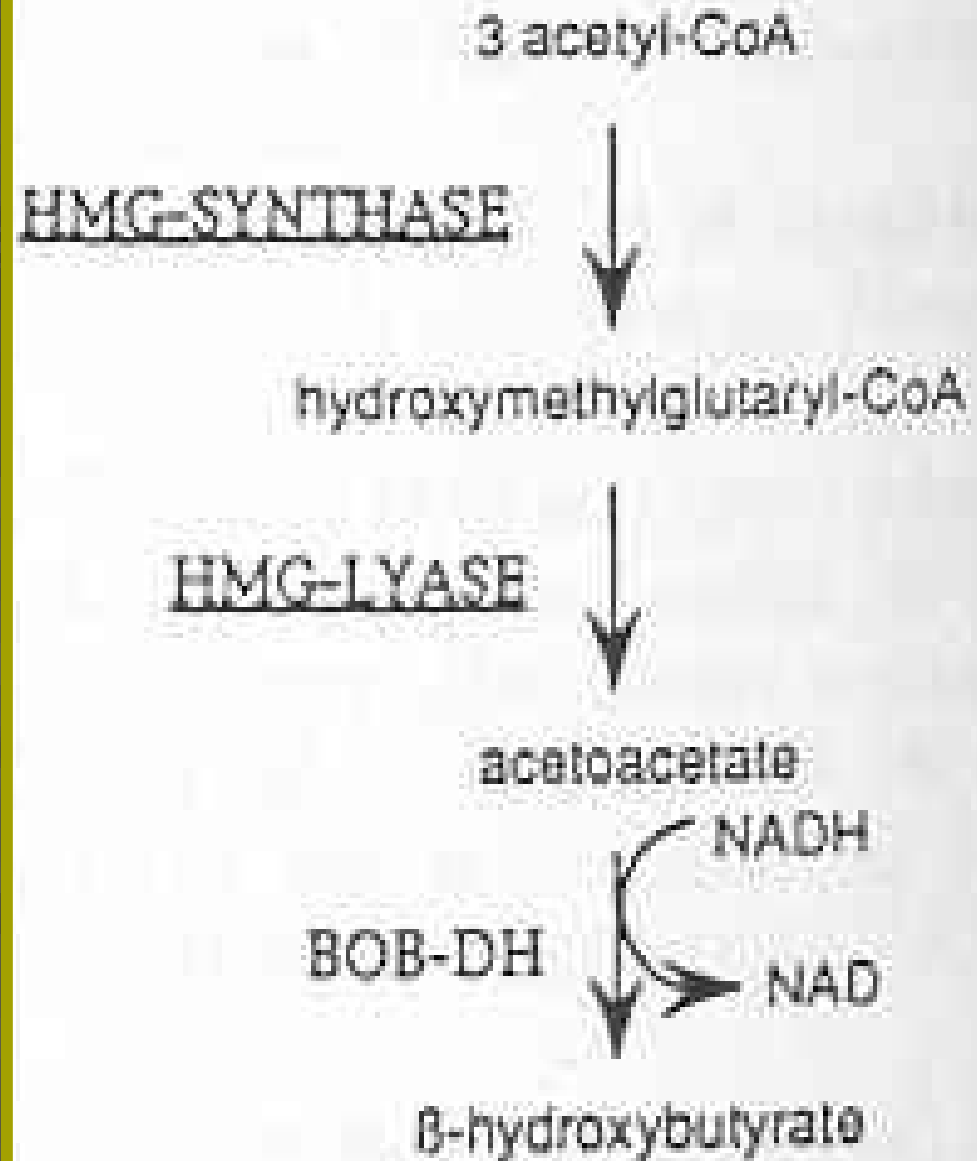
# $\beta$ -OAG fisiopatologia



# $\beta$ -OAG fisiopatologia



## (4) KETONE SYNTHESIS



# Doenças do Metabolismo Energético

## Défices da b-OAG

- **Apresentação clínica uniforme:**
  - **hipoglicémia hipocetótica do jejum longo/stress metabólico**
  - **hepatite e/ou cardio/miopatia**
  - **alteração do estado de consciência**
- **É essencial estar alerta para este tipo de patologias no sentido de efectuar colheitas em crise e actuar vigorosamente. Desta actuação resulta o bom prognóstico da maioria dos défices enzimáticos**
- **Diagnostico pré sintomático no rastreio neonatal**
- **Transmissão AR**



# $\beta$ -OAG clínica e lab

Situações de *Stress* metab  
e/ou jejum prolongado:

Envolvimento hepático

□ Hipogl hipocetótica

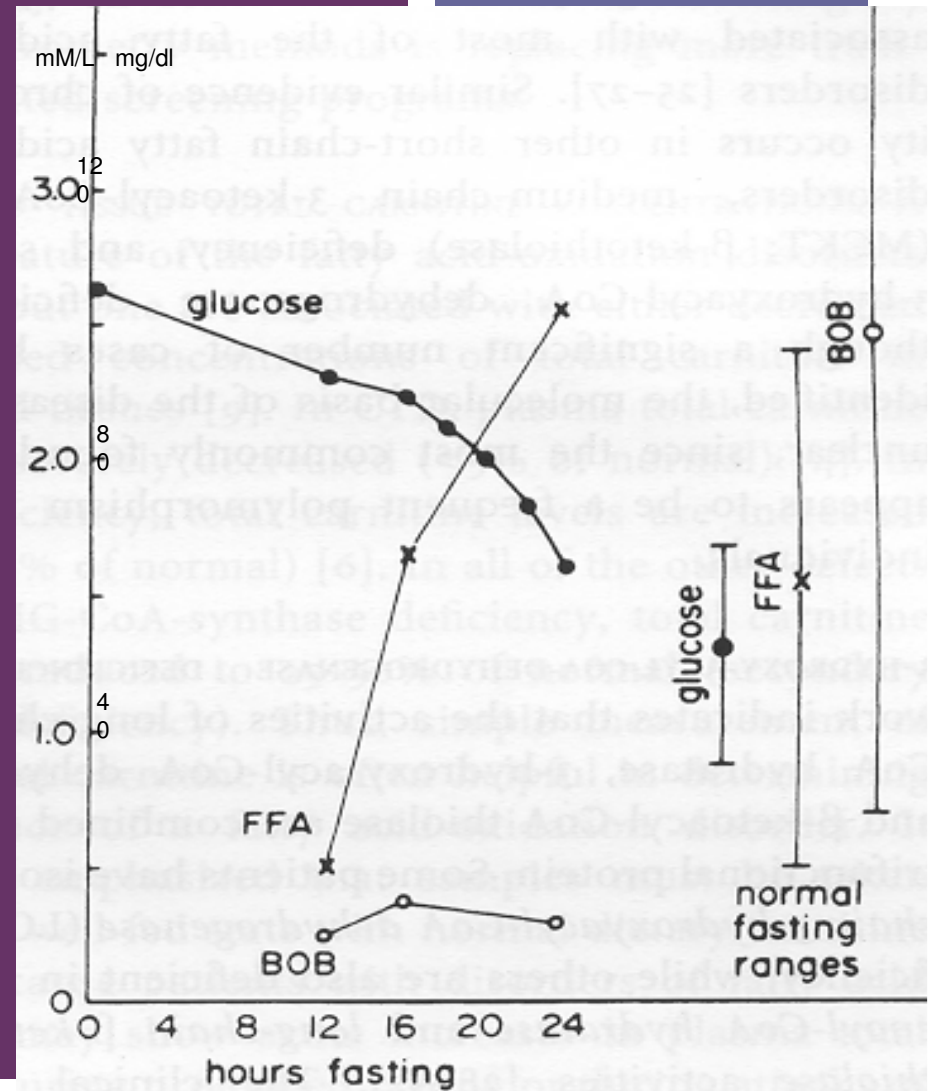
□ Hepatomegália

□ S. de Reye

Hiperamoniémia

Hepatite

hipoglicémia



# $\beta$ -OAG clínica e lab

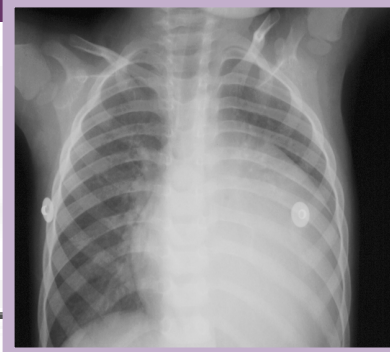
- **Situações de Stress metabólico e/ou jejum prolongado:**
  - **Envolvimento cardíaco** (AG são a principal fonte energética do miocárdio)
    - miocardiopatia hipertrófica/dilatada
    - disfunção, disritmia ou enfarte
  - **Envolvimento músculo esquelético**
    - Miopatia (fraqueza, atrofia, cãimbras)
    - Rabdomiólise (mioglobínúria)
  - **Deterioração neurológica**  
(défice energético (G,CC), toxicidade dos derivados acil dos AG)

**COLHEITAS EM CRISE!**



# β-AG clínica

OCTN2



	Hepatic	Cardiac	Skeletal muscle	
			Acute	Chronic

## Carnitine cycle

CTD	+	+		(+)
CPT-1	+			
Trans	+	+		+
CPT-2	+	+	(+)	+

## β-Oxidation cycle

### Acyl-CoA dehydrogenases

VLCAD <sub>C12-C16</sub>	+	+		+
MCAD <sub>C6-C12</sub>	+			
SCAD <sub>C4-C6</sub>				+

### 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenases

LCHAD	+	+		
SCHAD				+

# $\beta$ -OAG diagnóstico

- Rastreo neonatal
- Clínica e bioquímica sugestivas:

Se AGL/CC pl  $\geq 2,6$  em JJ  $> 12h$  (hipocetose)

Se Glicemia  $< 3$  mM e CC  $< 0,8$  (hipocetose)

Ácidos orgânicos na urina de crise/JJ

(acidúria dicarboxílica da  $\omega$ -oxidação/ $\ll$ CC)

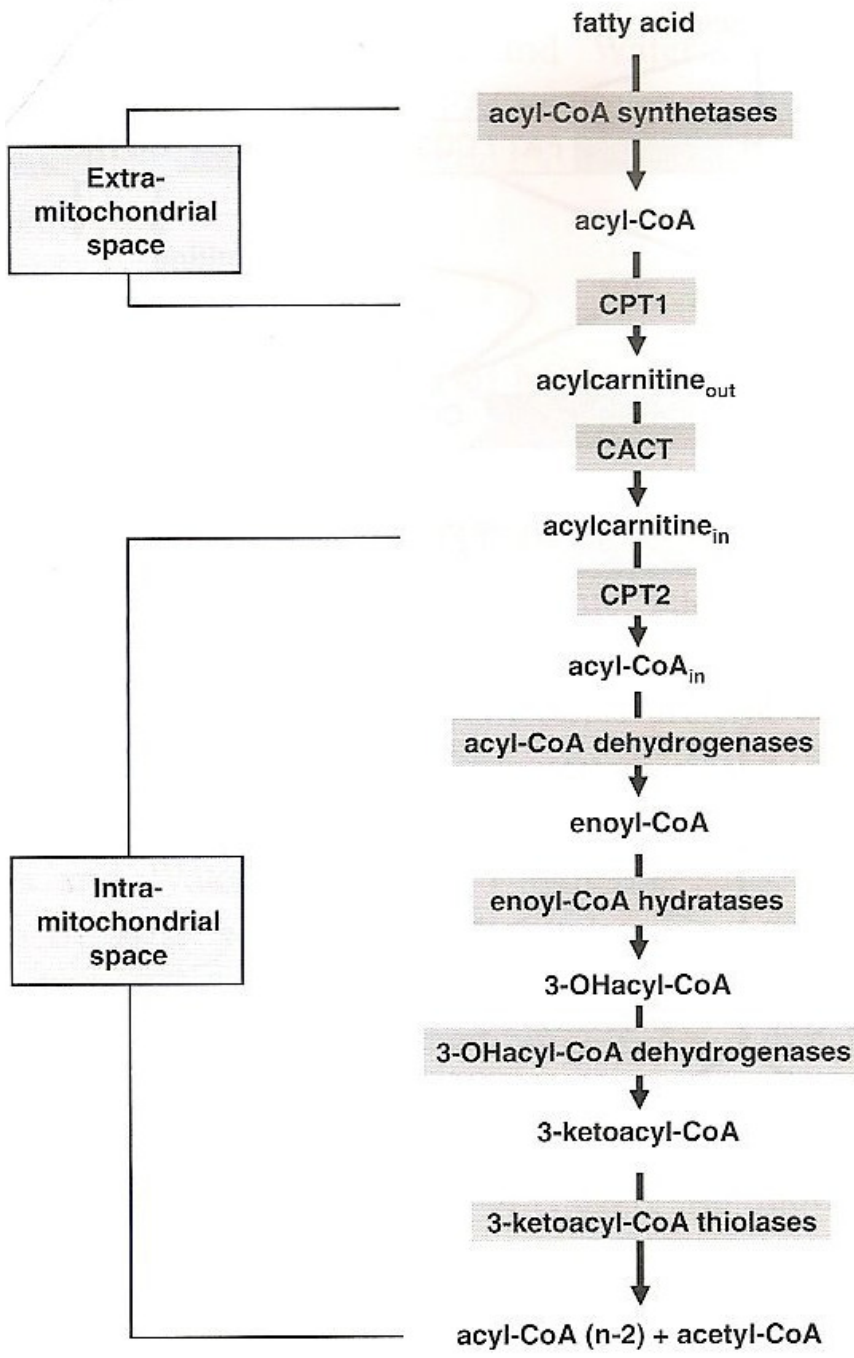
↓ Carnitina pl/u, ↑ acilcarnitinas de cadeia longa pl (cartão de Guthrie) e acilglicinas u

LCHAD

**Table 34.1 Differential diagnosis of disorders involving carnitine**

<i>Disorder</i>	<i>Plasma total (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i>	<i>Carnitine esterified (% of total)</i>	<i>Urinary carnitine</i>
Control	40–60	<30	Normal
Carnitine transporter deficiency	<5	<30	Paradoxically high free
Carnitine palmitoyl transferase (CPT) I deficiency	60–100	<20	Normal or high
Carnitine translocase deficiency	5–30	80–100	High ester
Carnitine palmitoyl transferase (CPT) II deficiency	10–40	40–80	Normal or high ester
Defects in $\beta$ -oxidation	10–30	30–60	High ester
3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency	10–30	30–60	High ester

Disorder	Plasma acylcarnitines	Urinary acylglycines	Urinary organic acids
VLCAD MCAD	Tetradecenoyl- Otanoyl- Decenoyl-	Hexanoyl- Suberyl- Phenylpropionyl- Butyryl-	
SCAD LCHAD	Butyryl- 3-Hydroxy-palmitoyl- 3-Hydroxy-oleoyl- 3-Hydroxy-linoleoyl-		Ethylmalonic 3-Hydroxydicarboxylic
DER ETF and ETF-DH	Dodecadienoyl- Butyryl- Isovaleryl- Glutaryl-	Isovaleryl- Hexanoyl-	Ethylmalonic Glutaric Isovaleric
HMG-CoA lyase	Methylglutaryl-		3-Hydroxy-3-methyl- glutaric



	Free carnitine	acylcarnitines
	↔	acylcarnitines ↓
	↔	C16:0↑, C18:1↑, C18:2↑, C18:0↑
	↔	C16:0↑, C18:1↑, C18:2↑, C18:0↑
VLCAD	↔	C14:0↑, C14:1↑, C16:0↑, C16:1↑ C16:2↑, C18:0↑, C18:1↑, C18:2↑
MCAD	↔	C6:0 ↑ , C8:0↑, C10:0↑, C10:1 ↑
SCAD	↔	C4:0 ↑
LCHAD	↔	C16:0OH ↑ , C16:1OH ↑ C18:0OH ↑ , C18:1OH ↑
SCHAD	↔	C4:0OH ↑
LCKAT	↔	C16:0OH ↑ , C16:1OH ↑ plus long-chain↑ C18:0OH ↑ , C18:1OH ↑ 3-ketoacylcarnitines↑

# $\beta$ -OAG diagnóstico

AP fígado, músculo e miocárdio

micro e macro esteatose

Doseamento enzimático

fibroblastos e linfoblastos

Estudos moleculares

MCAD (A985G) LCHAD (G1528C)

LCHAD

# $\beta$ -OAG terapêutica

## PREVENÇÃO!

- **Evicção do JJ longo** (tolerância ao JJ > com idade)
- **Dieta com restrição de lípidos** (~20% VCT)
  - (suplemento com AG essenciais e TCM nos défices de carnitina e cadeias longas)
- **Suplemento de carnitina** (50-100 mg/Kg/d) e polímeros de glicose



# $\beta$ -OAG evolução

Boa evolução

(translocase, CPT2,  
SCAD)

Risco:

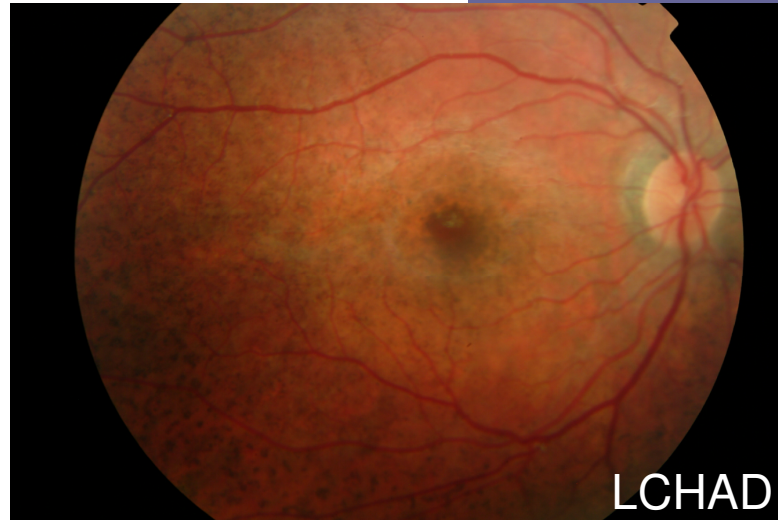
Descompensação (TT CRISE)

Retinopatia

IR por rabdomiolise

ADPM

morte súbita



LCHAD



## terapêutica nutricional

- Em condições normais:

dieta com ligeira restrição de lípidos

Importante

Evitar jejum prolongado

- Snack noturno
- Não esquecer pequeno-almoço
- Não saltar refeições
- Refeições ricas em amido (pão, arroz, massa, batata, ...)
- Evitar produtos / alimentos com MCT
- Suplemento HC SOS (maltodextrina, amido de milho)

# MCAD

## terapêutica nutricional

<b>Refeição (Horas)</b>	<b>Alimentos</b>
Pequeno-almoço (7-8:00)	Um pão com doce / fiambre de peru / marmelada Uma chávena de leite M ou MG com ou sem açúcar
Meio da Manhã (10-11:00)	Meio pão com doce / fiambre de peru / marmelada ou bolachas Um sumo / uma peça de fruta / um iogurte
Almoço (13:00)	Sopa de legumes Carne ou peixe magros (retirar a gordura visível) - cozido, assado ou estufado com pouca gordura Batata ou arroz ou massa cozidos Legumes ou saladas Uma peça de fruta Um sumo ou água
Lanche (16:30)	Um pão com doce / fiambre de peru / marmelada Um sumo / uma peça de fruta / um iogurte / um copo de leite M ou MG
Jantar (20:00)	Semelhante ao almoço
Ceia (23:00)	Pão com doce / fiambre de peru / marmelada ou bolachas Um copo de leite / um iogurte

# LCHAD

## terapêutica nutricional

- Evitar jejum prolongado (amido)
- Dieta com restrição de gorduras de cadeia longa (suplementação 2 ml /kg/dia MCT oil)
  - 10 – 15 % de Proteínas
  - 70 – 75 % de HC
  - Até 20 % de ácidos gordos
  - 1,2 – 2% ácidos gordos essenciais
- Suplementação com DHA – ácidos gordos essenciais

# LCHAD - terapêutica nutricional

<b>Refeição (Horas)</b>	<b>Alimentos</b>
Peq. Almoço (7:00)	300 ml de Leite MAGRO / iogurte líquido MAGRO 2 Pães com doce ou marmelada 5 ml de MCT oil
Meio da Manhã (10:00)	Semelhante ao pequeno-almoço
Almoço (13:00)	Sopa de legumes (com batata e legumes variados) Carne MAGRA ou peixe MAGRO (coelho, frango, peru; abrótea, bacalhau, cação, corvina, garoupa, imperador, linguado, maruca, pargo, pescada, raia, solha e tamboril) Arroz ou massa ou batatas cozidos apenas em água e sal Legumes ou saladas Fruta variada 30 ml de MCT oil
1º Lanche (15:30)	Uma peça de fruta 1 Pão com doce ou marmelada 5 ml de MCT oil
2º Lanche (18:00)	300 ml de Leite MAGRO ou iogurte líquido MAGRO 1 Pão com doce ou marmelada
Jantar (21:00)	Semelhante ao almoço 30 ml de MCT oil
Ceia (24:00)	Semelhante ao pequeno-almoço



# Doenças do Metabolismo Energético

## **Défices da Cetogénese e da Cetolise**

# Doenças do Metabolismo Energético

## Défices da Cetogénese e da Cetolise

- O corpos cetónicos (CC) resultam da metabolização dos AG no fígado e são uma importante fonte de energia para muitos órgãos nomeadamente: cérebro e músculo (cardíaco e esquelético)
- Principais CC:
  - 3-hidroxibutirato
  - acetoacetato

HMG liase

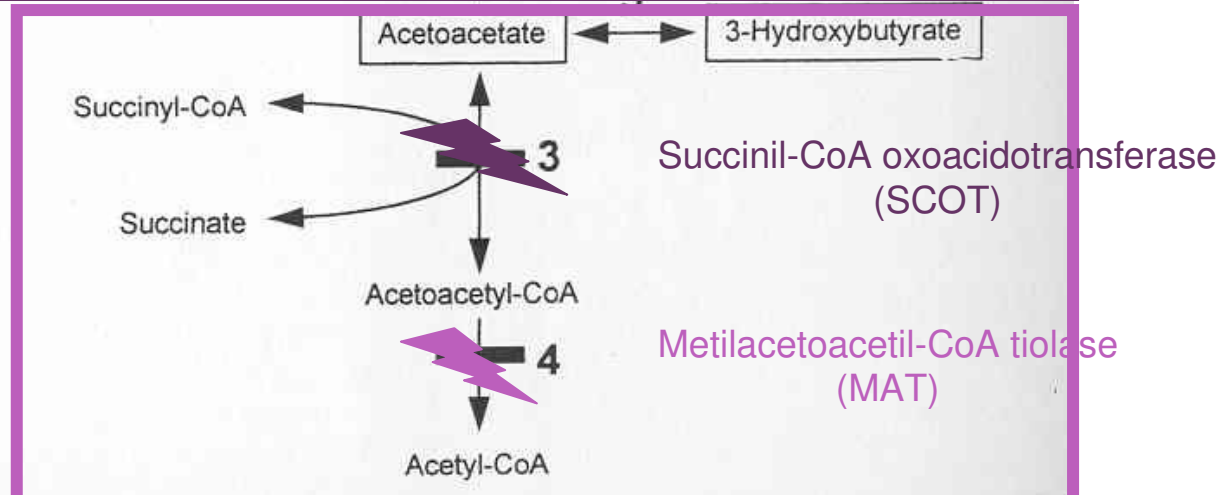
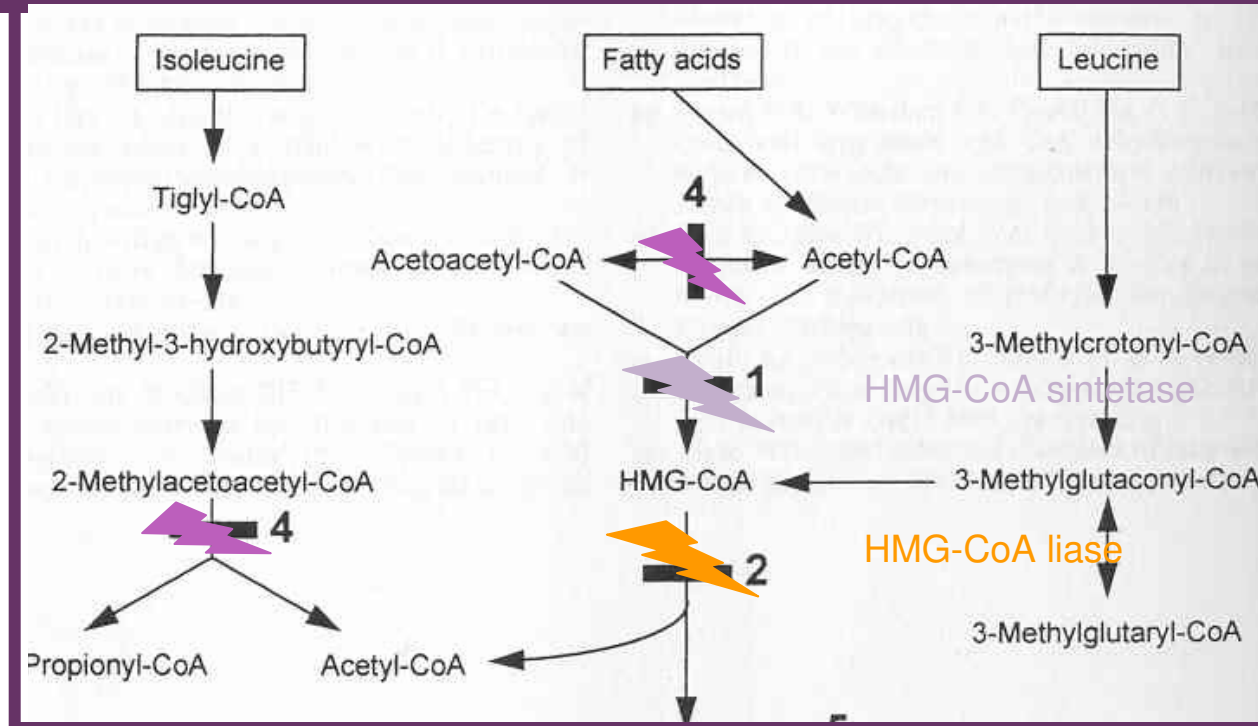
# Doenças do Metabolismo Energético

## Défices da Cetogénese e da Cetolise

- Os distúrbios da cetogénese são clínicos e bioquimicamente semelhantes aos defeitos da  $\beta$ -OAG
- Os defeitos na via da cetolise são dominados pela cetoacidose por acumulação dos produtos a montante do défice
- AR



# Cetogénese e Cetolise



# Cetogenese e Cetolise clinica e lab

Défices cetogénese ~  $\beta$ -OAG

Défices cetolise

Episódios recorrentes (JJ ou Stress)

Cetonémia/cetonúria

Acidose metabólica

Taquipneia

Hipotonia

Coma

Glicose, lactato e amónia N

HMG liase

# Cetogenese e Cetolise diagnóstico

Défices da cetogenese ~  $\beta$ -OAG

Défices da cetolise

- Quadro clínico e bioquímico
- Acidúria orgânica sugestiva  
AO (MAT)  
Cetonúria persistente (SCOT)
- Doseamentos enzimáticos  
fibroblastos ou hepatócitos
- Estudos moleculares

HMG liase

# Cetogénese e Cetolise terapêutica e evolução

Evicção do JJ longo

Prevenir descompensações  
do stress metabólico  
(doenças, cirurgias)

Reverter catabolismo  
(Glicose IV)

TT acidose – bicarbonato

TT desidratação

HMG liase

# Cetogénese e Cetolise terapêutica e evolução

## ■ Dieta

- ~  $\beta$ -OAG nos défices da cetogénese (restrição proteica moderada na HMG liase, MAT e SCOT)
- N nos défices da cetolise

## ■ Boa evolução:

- Evicção das crises
- TT agressivo das descompensações

# Doenças do Metabolismo Energético conclusões

Clínica, exame físico e laboratório são importantes

Conhecimento da existência destas patologias + alto grau de suspeição levam a procedimentos correctos: colheitas de fluidos em etapas chave (crise) e primeiros cuidados eficazes



# Doenças do Metabolismo Energético conclusões

Medidas terapêuticas de 1ª linha  
são simples (Glicose em dose  
adequada)

Bom prognóstico se detectadas e  
orientadas correctamente

Crescimento e desenvolvimento N

