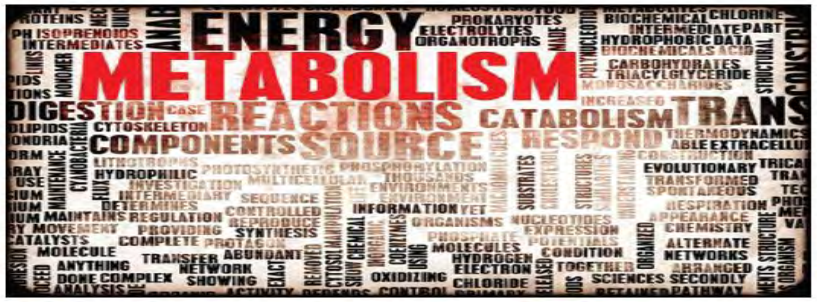
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II - ESQUELETO CARBONADO

Cláudia Costa, Pediatra

XIII
CURSO BÁSICO DE
DOENÇAS HEREDITÁRIAS
DO METABOLISMO



Departamento de Pediatria
Unidade de Doenças Metabólicas
CHLN EPE, Lisboa

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

SUMÁRIO

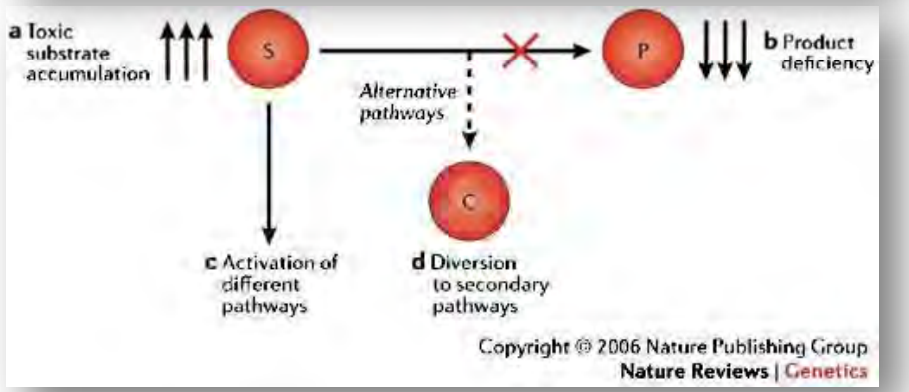
- Introdução
- Esqueleto Carbonado:
  1. Hiperfenilalaninemias
  2. Tirosinemias
  3. Homocistinuria Clássica
  4. Acidúrias Orgânicas de Cadeia Ramificada
  5. Acidúria Glutárica tipo 1
- Comentários Finais

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- INTRODUÇÃO

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Introdução**
  - Doenças Hereditárias do Metabolismo
    - Amplo grupo de Δ genéticas na estrutura ou função de uma proteína.
    - Diagnóstico (principalmente-período neonatal) é difícil:
      - Quadro clínico inespecífico.



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

Introdução

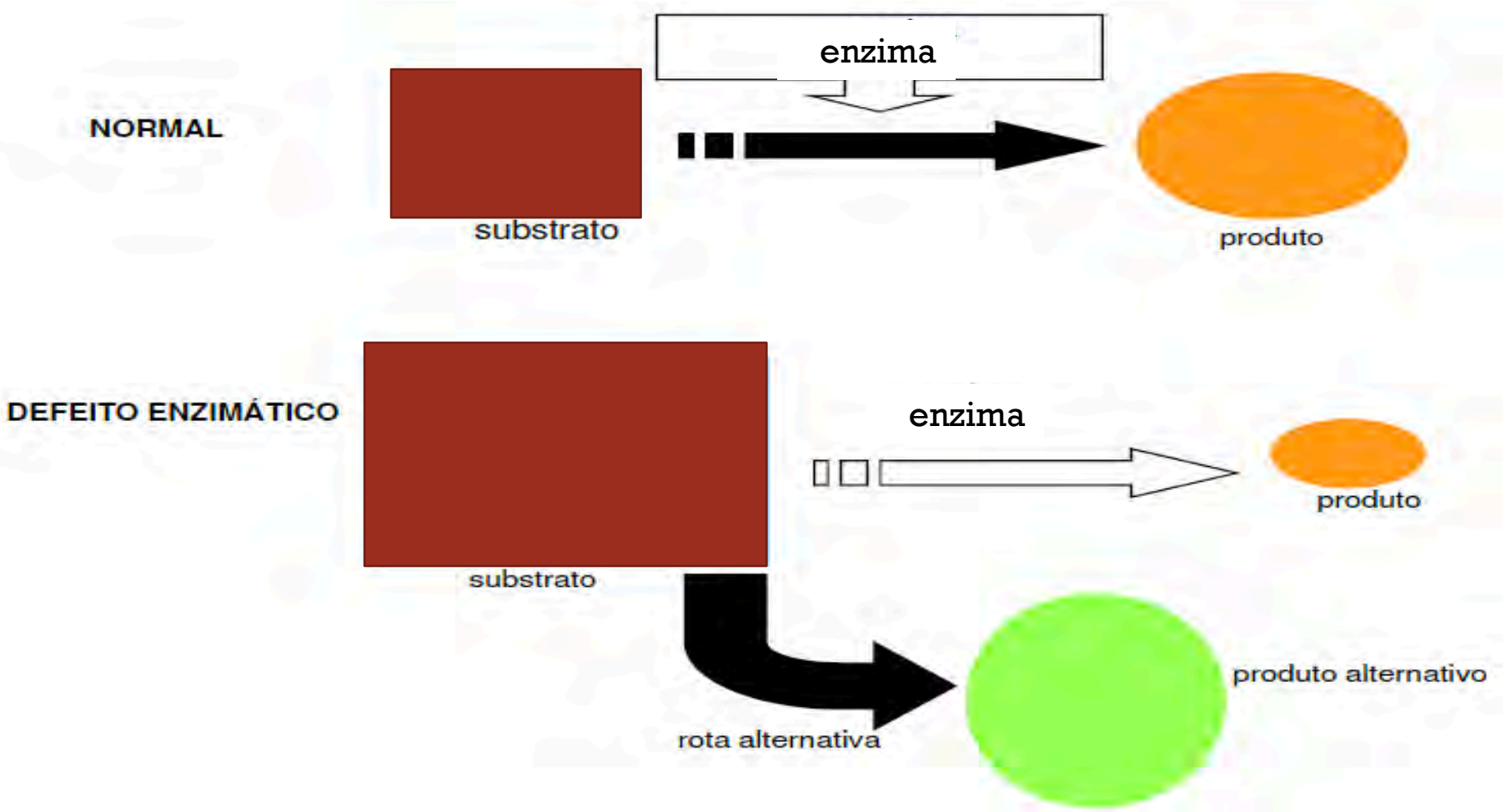
- Recém-nascido → padrão de adaptação próprio:
  - parto » utilização das próprias reservas de glicose e lactato
    - primeiras 2 a 3h de vida » ↓ glicemia
    - combustíveis alternativos
      - gliconeogénese e produção de corpos cetónicos
    - início da alimentação oral
      - adaptação metabólica jejum / pós-prandial

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

Introdução

- Doenças Hereditárias do Metabolismo:
  - Prevalência em Portugal ≈1:2500 nascimentos
  - Morbilidade e mortalidade colmatados por:
    - Rastreio Neonatal Alargado
    - Centros Nacionais de Tratamento
    - Formação Médica Específica

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

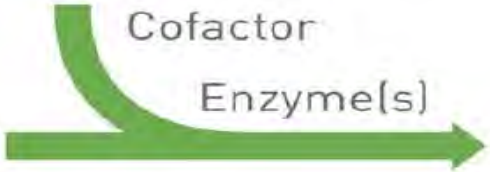


DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

Fat from food and/or the body

Carbohydrates from food and/or the body

Protein from food and/or the body



Metabolic block and disease name

Abnormal metabolite levels

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

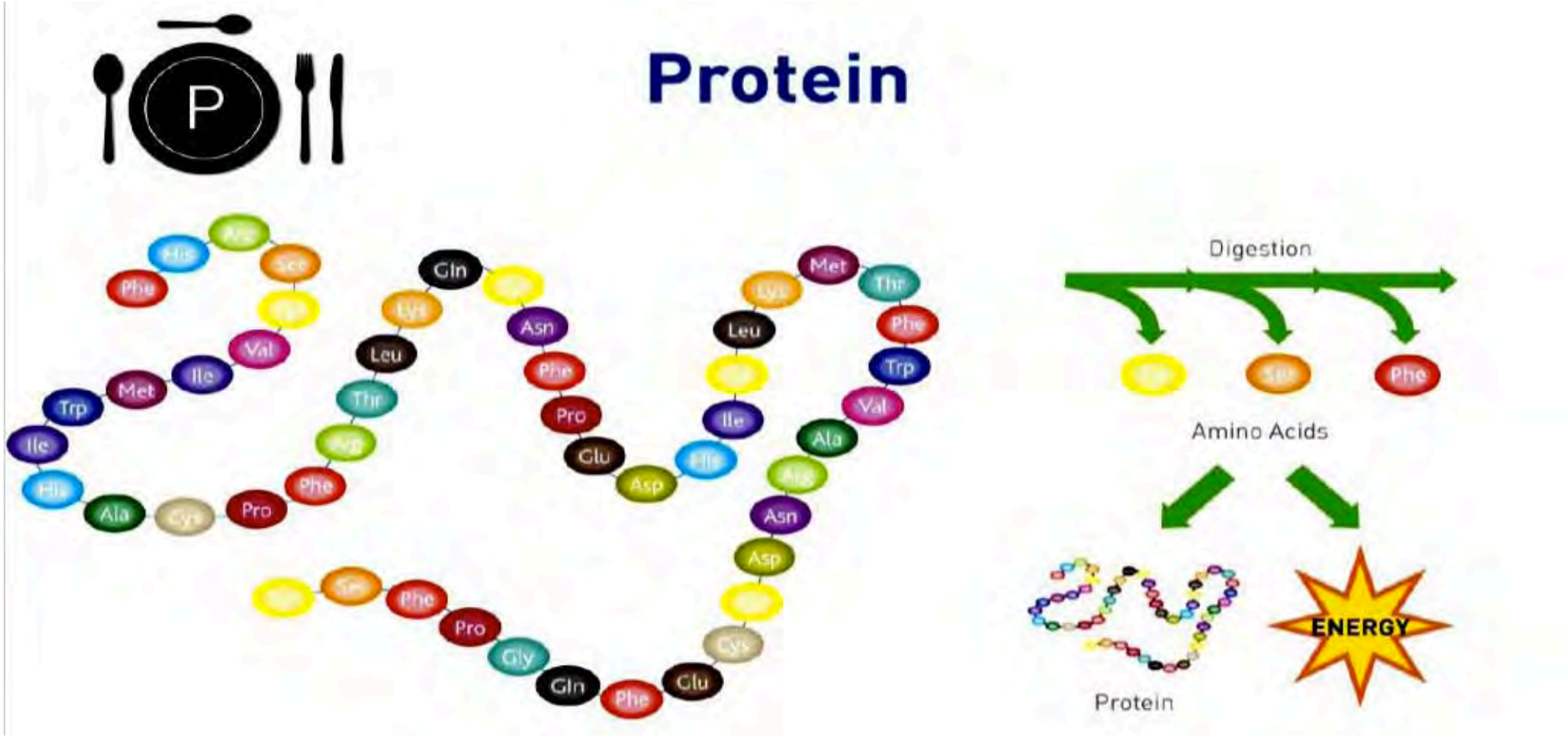
CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS

GRUPOS	CARACTERÍSTICAS	DOENÇAS
Grupo 1 - Defeito de síntese ou catabolismo de moléculas complexas	Sinais e sintomas permanentes e progressivos	Doenças lisossomais e peroxissomiais
Grupo 2 - Defeito no metabolismo intermediário	Intoxicação aguda e crônica	Aminoácidos, ácidos orgânicos, ciclo da uréia e intolerância aos açúcares
Grupo 3 - Defeito na produção/utilização de energia	Metabolismo intermediário de fígado, músculo e cérebro	Doenças de depósito de glicogênio, Hiperlaticemias congênitas, Doenças mitocondriais e defeito de β-oxidação de ácidos graxos

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Idade**
  - Pré-natal
  - Neonatal
  - Lactente
  - Infância
  - Adolescência
  - Adulto
- **Sintomas**
  - Crónico Progressivo
  - Agudo Progressivo
  - Agudo Intermitente
- **Desencadeantes**
  - Nutrientes
  - Intercorrência
  - Fármacos

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

Amino Acids

20 basic building blocks of protein

Essential Amino Acids
(Must get from our food)

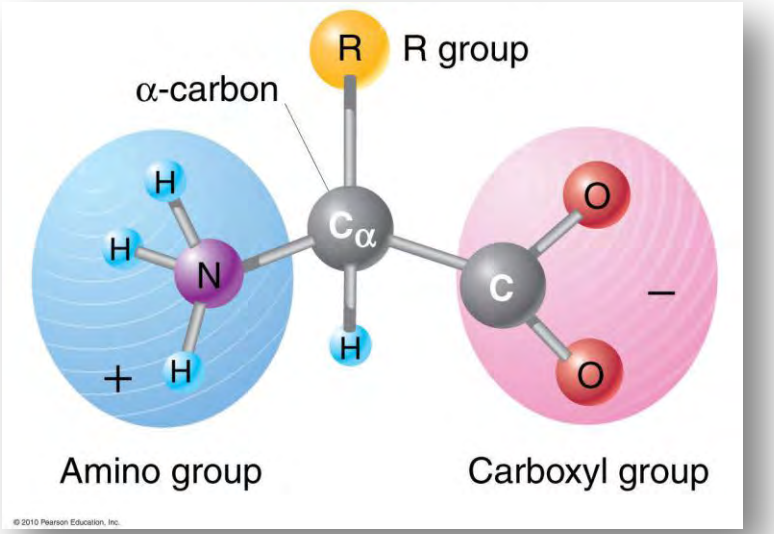
- His — Histidine
- Ile — Isoleucine
- Leu — Leucine
- Lys — Lysine
- Met — Methionine
- Phe — Phenylalanine
- Thr — Threonine
- Trp — Tryptophan
- Val — Valine

Non-Essential Amino Acids
(Made by our bodies)

- Ala — Alanine
- Arg — Arginine
- Asn — Asparagine
- Asp — Aspartate
- Cys — Cysteine
- Glu — Glutamate
- Gln — Glutamine
- Gly — Glycine
- Pro — Proline
- Ser — Serine
- Tyr — Tyrosine

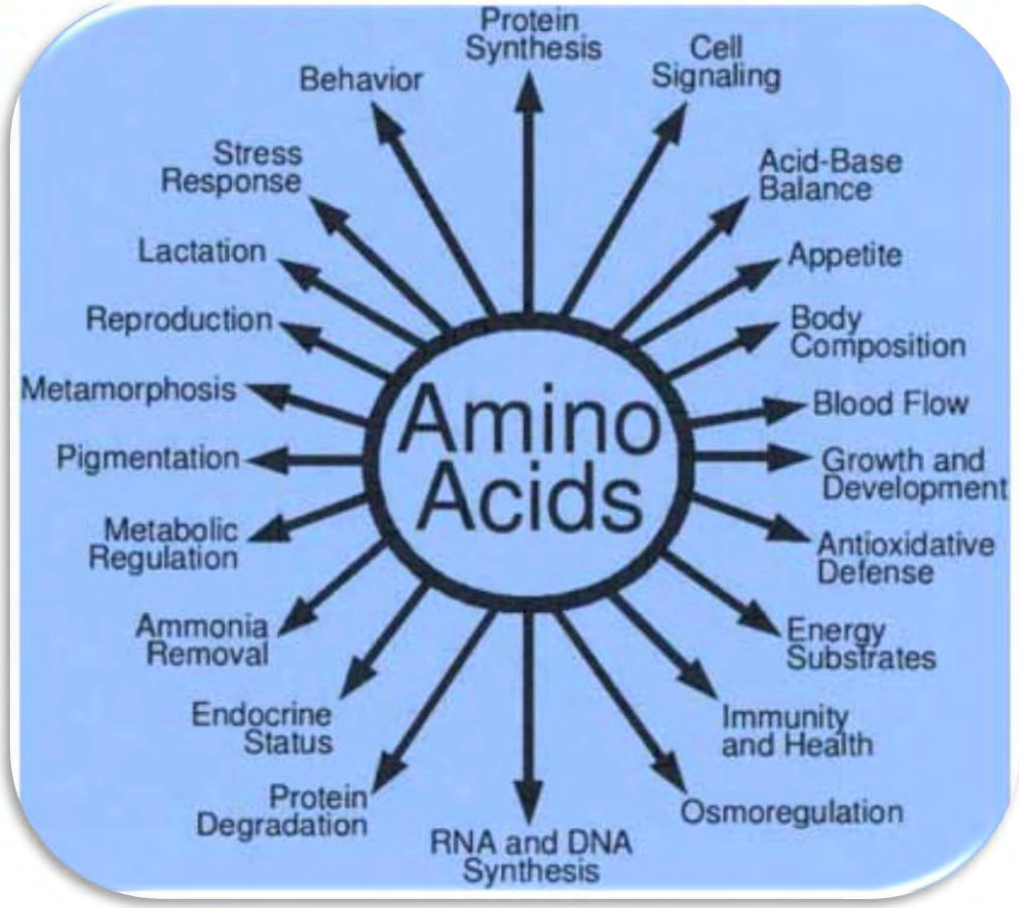
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Aminoácidos**
  - Biomoléculas fundamentais:
    - Degradação Oxidativa = Produção de Energia Metabólica
      - > 700 aminoácidos conhecidos
        - 20 envolvidos na síntese de péptidos e proteínas



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Aminoácidos**
  - Funções biológicas vitais:
    a) Constituição de proteínas
    b) Estrutura da célula
    c) Atividade enzimática
    d) Hormonas
    e) Receptores de proteínas e hormonas
    f) Transporte de metabolitos e iões
    g) Imunidade
    h) Gliconeogénese



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

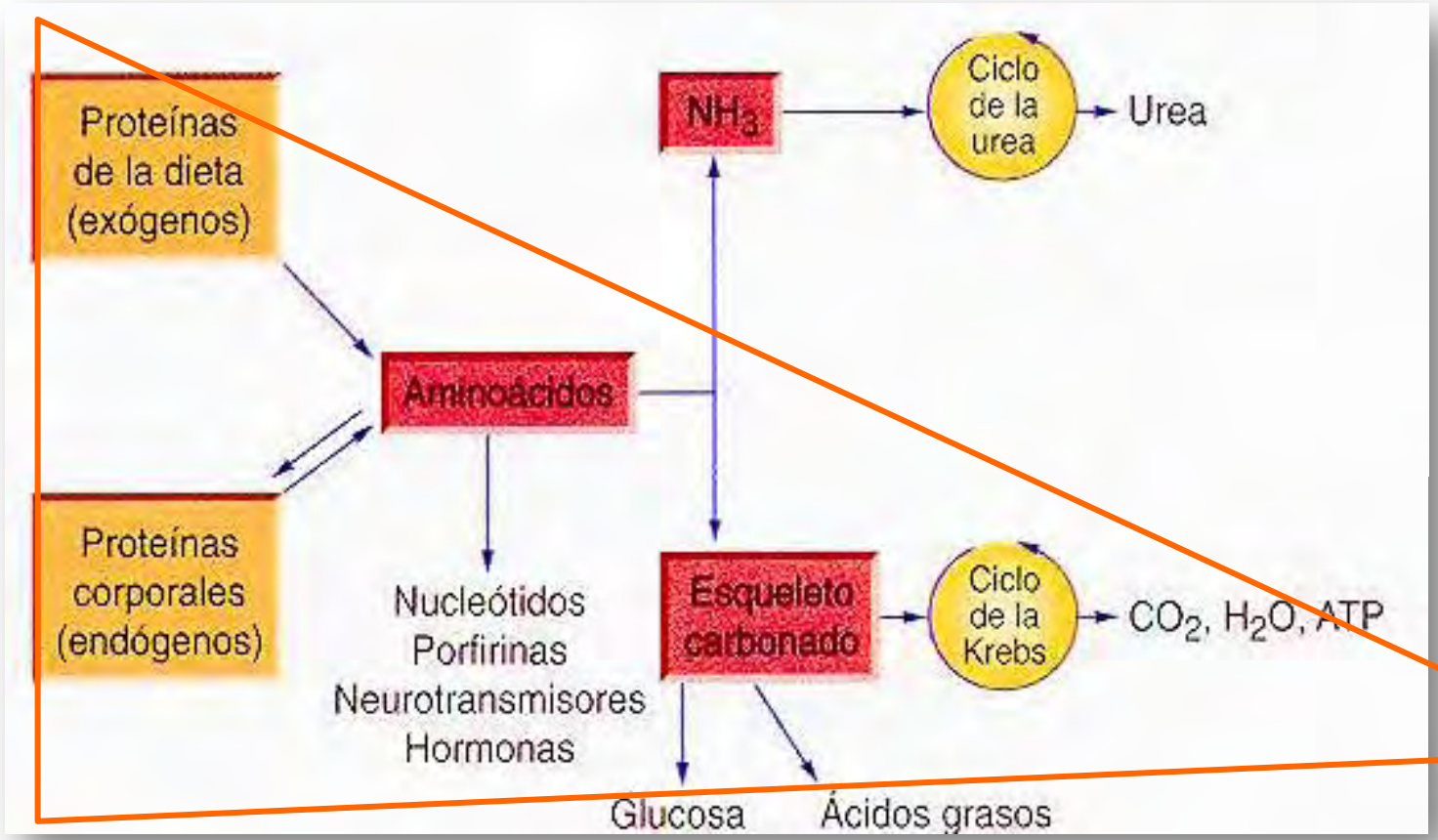
- **Aminoácidos**
  - Síntese - um processo codificado:
    1. formação e incorporação de NH3 num composto orgânico:

       - aminação redutora
    2. síntese do esqueleto carbonado dos aminoácidos:

       - formação dos α-cetoácidos
    3. transferência grupo amino do ácido glutâmico para cetoácidos:

       - transaminação

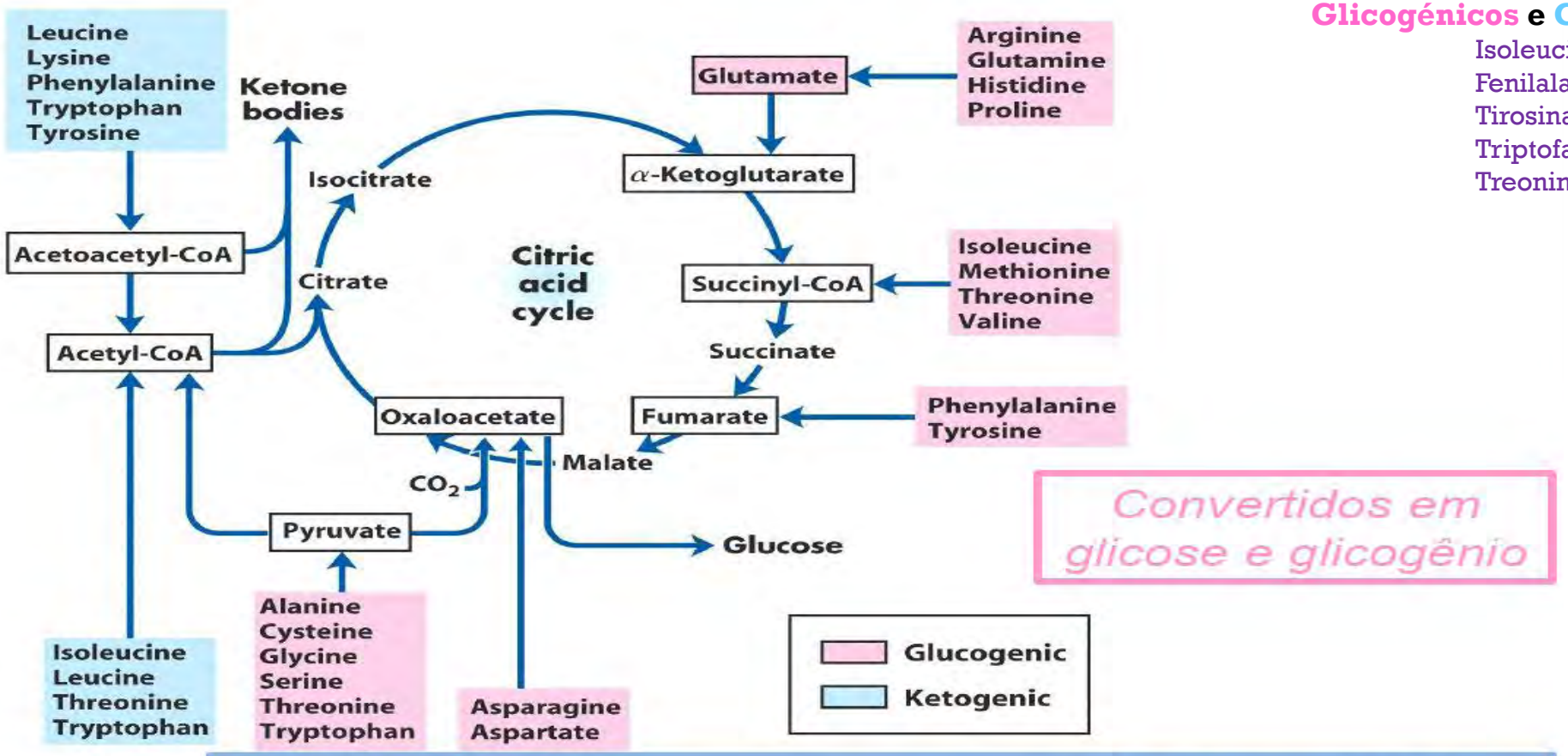
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Catabolismo esqueleto carbonado:**
  - Intermediários metabólicos …
    - Ciclo de Krebs, Piruvato, Acetil-CoA
    - Glicose (gliconeogénese)
    - Ácidos gordos
    - Corpos cetónicos

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II



Glicogénicos e Cetogénicos:

Isoleucina
Fenilalanina
Tirosina
Triptofano
Treonina

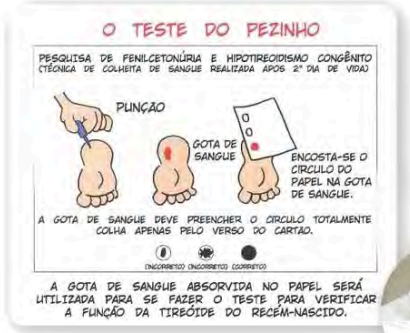
Convertidos em glicose e glicogênio

Podem liberar corpos cetônicos pela conversão do acetoacetil-CoA em acetona e hidróxido butirato

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II



2.2 Painel das doenças rastreadas em 2013

O painel é constituído por 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo e pelo Hipotiroidismo Congénito.

Hipotiroidismo Congénito	
Doenças Hereditárias do Metabolismo	
I. Aminoacidopatias	Fenilcetonúria / Hiperfenilalaninemias
	Tirosinemia tipo I
	Tirosinemia tipo II/III
	Leucinose (MSUD)
	Citrulinemia tipo I
	Acidúria Arginino-succínica
	Hiperargininemia
	Homocistinúria clássica
	Hipermetioninemia (def. MAT)
II. Acidúrias orgânicas	Acidúria Propiónica (PA)
	Acidúria Metilmalónica (MMA, Mut-)
	Acidúria Isovalérica (IVA)
	Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) Acidúria
	Glutárica tipo I (GA I)
	3-Metilcrotonilglicinúria (def. 3-MCC)
	Acidúria Malónica
III. Doenças hereditárias da beta-oxidação mitocondrial	Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)
	Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)
	Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)/TFP
	Def. carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)
	Def. carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)/CACT
	Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (Acidúria glutárica tipo II)
	Def. primária em carnitina (CUD)
	Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD)

I. Aminoacidopatias	Fenilcetonúria / Hiperfenilalaninemias
	Tirosinemia tipo I
	Tirosinemia tipo II/III
	Leucinose (MSUD)
	Citrulinemia tipo I
	Acidúria Arginino-succínica
	Hiperargininemia
	Homocistinúria clássica
	Hipermetioninemia (def. MAT)
II. Acidúrias orgânicas	Acidúria Propiónica (PA)
	Acidúria Metilmalónica (MMA, Mut-)
	Acidúria Isovalérica (IVA)
	Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) Acidúria
	Glutárica tipo I (GA I)
	3-Metilcrotonilglicinúria (def. 3-MCC)
	Acidúria Malónica

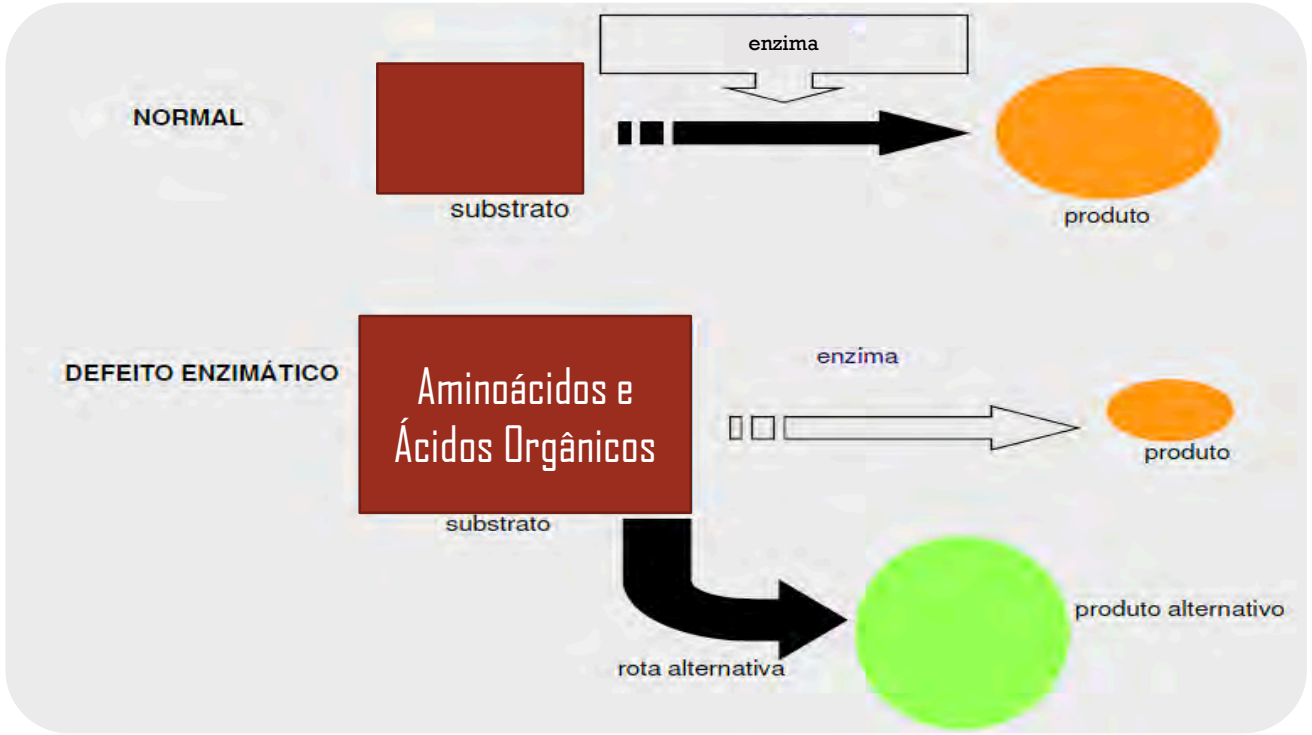
*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ESQUELETO CARBONADO

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Bloqueio no Metabolismo do Esqueleto Carbonado:**
  - Acumulação de metabolitos a montante
  - Bloqueio secundário enzimas mitocondriais
    - ↑ amónia
    - ↑ lactato
    - ↓ glicose



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Apresentação Clínica**
  - RN de termo,
  - Gestação e Parto sem complicações aparentes;
  - Período livre de sintomas (horas a dias);
    - Recusa alimentar, letargia;
    - Hipertonia generalizada e movimentos anómalos;
    - Deterioração rápida para coma, sem causa aparente.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Apresentação Clínica**
  - Pode haver odor atípico:
    - mofo ou urina de rato » Fenilcetonúria.
    - couves cozidas » Tirosinemia tipo I;
    - pés suados » Ac. Isovalérica;
    - caramelo » Leucinose;
  - Ausência de resposta ao tratamento sintomático;
  - ECDx (PL, Culturas, RX, EcoTF) »»» Normais.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

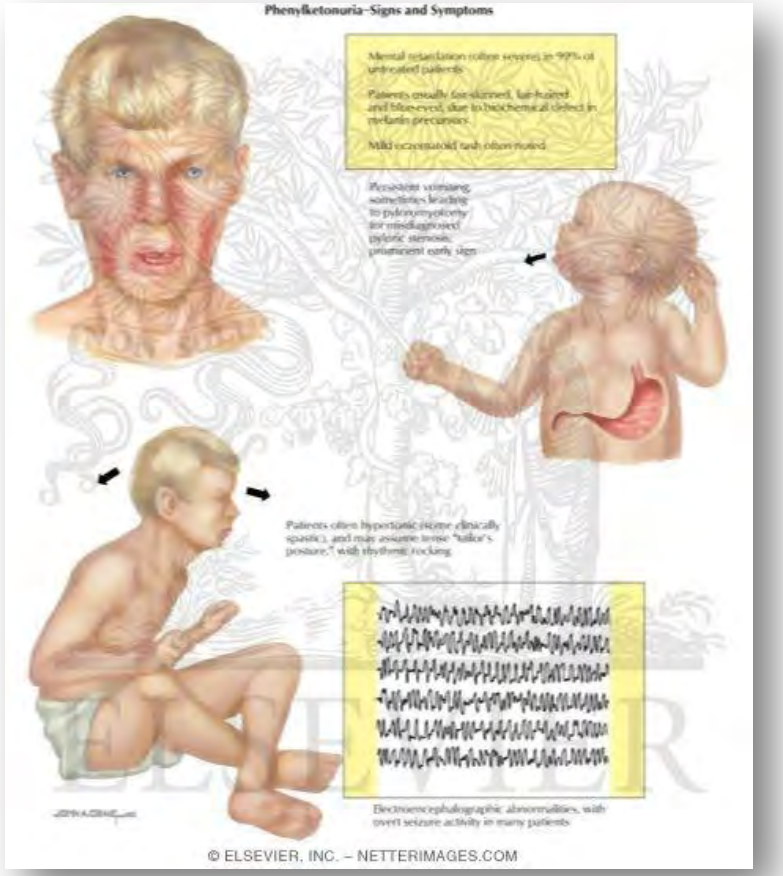
- **Apresentação Aguda Progressiva**
  - Após intervalo livre, relacionado com a alimentação entérica:
    - recusa alimentar, sucção pobre,
    - episódios de apneia,
    - vómitos, má progressão ponderal,
    - alterações do tónus, mioclonias,
    - letargia, coma,
    - convulsões,
    - odor anómalo.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Apresentação Aguda Intermitente**
  - Odores persistentes, relacionados com:
    - diversificação alimentar,
    - intercorrência infeciosa / cirúrgica / imunização
  - Episódios recorrentes de:
    - suor, palidez, tremor,
    - vómitos,
    - alterações do comportamento,
    - ataxia.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Apresentação Crónica Progressiva:**
  - odor anómalo,
  - vómitos frequentes,
  - anorexia,
  - má progressão ponderal,
  - hipertonia,
  - atraso do desenvolvimento psicomotor.



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Exames Complementares de Diagnóstico:**
  - Amónia, Gasimetria, Na, K e Cl, …
  - Aminoácidos (HPLC) plasma, urina, LCR…
  - Ácidos Orgânicos (CG e EM) urina, LCR…
  - Acilcarnitinas (TEM) *teste de Guthrie*

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ESQUELETO CARBONADO:

1. HIPERFENILALANINEMIAS
2. TIROSINEMIAS
3. HOMOCISTINURIA CLÁSSICA
4. ACIDÚRIAS ORGÂNICAS RAMIFICADAS
5. ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

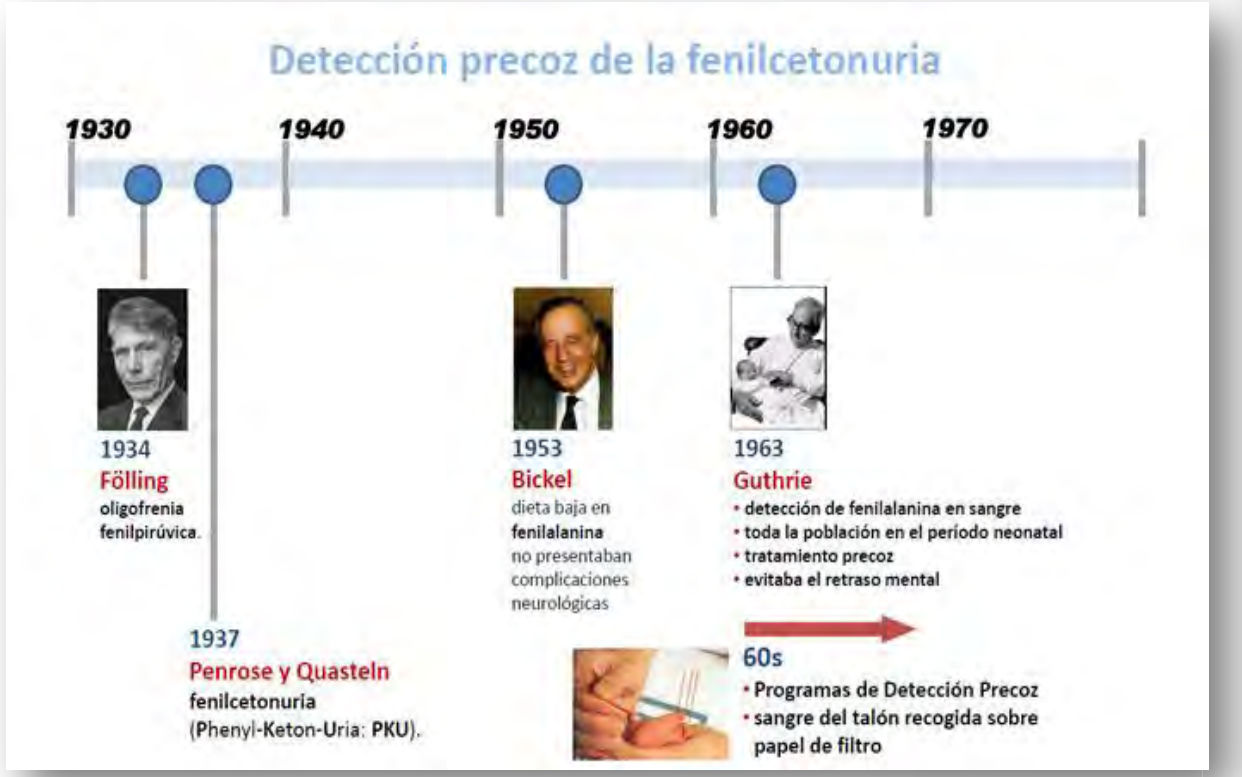
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

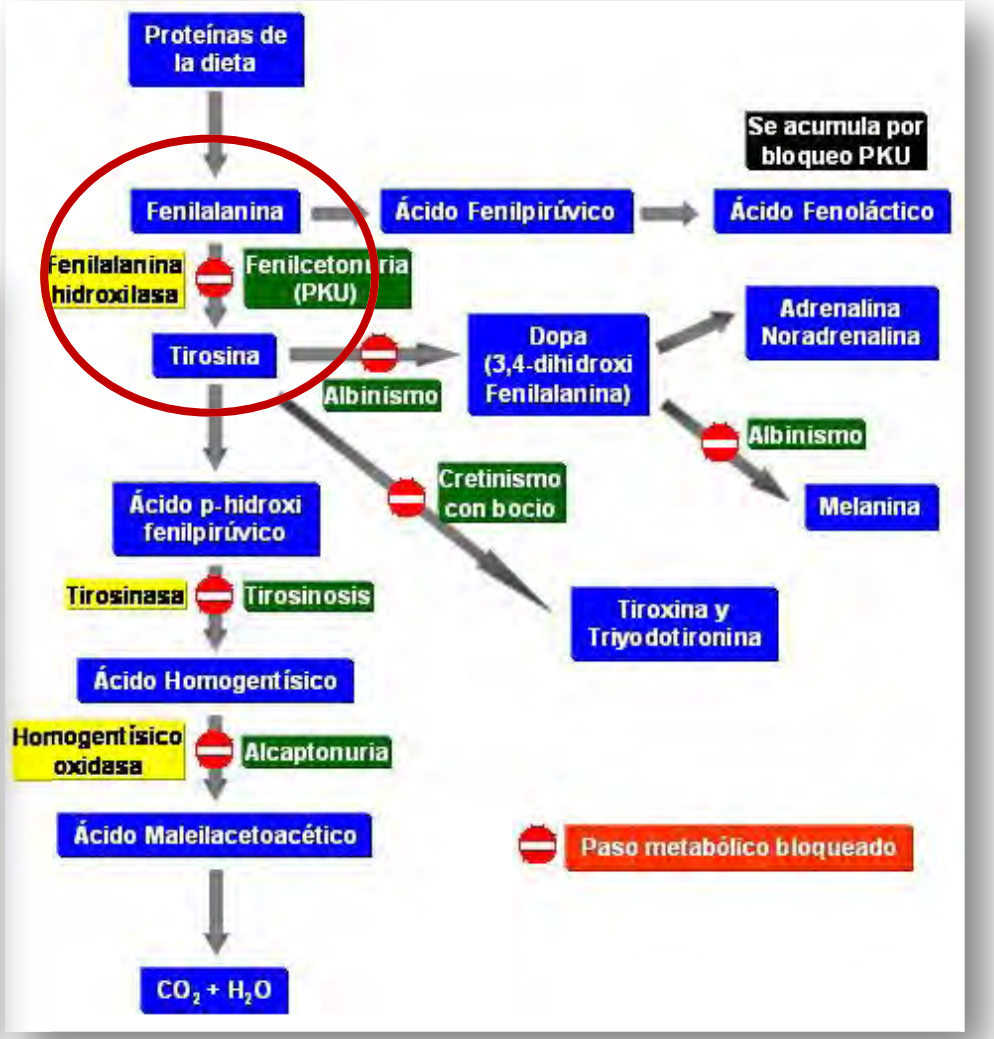
ESQUELETO CARBONADO:

1. HIPERFENILALANINEMIAS
2. TIROSINEMIAS
3. HOMOCISTINURIA CLÁSSICA
4. ACIDÚRIAS ORGÂNICAS RAMIFICADAS
5. ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Hiperfenilalaninemias**





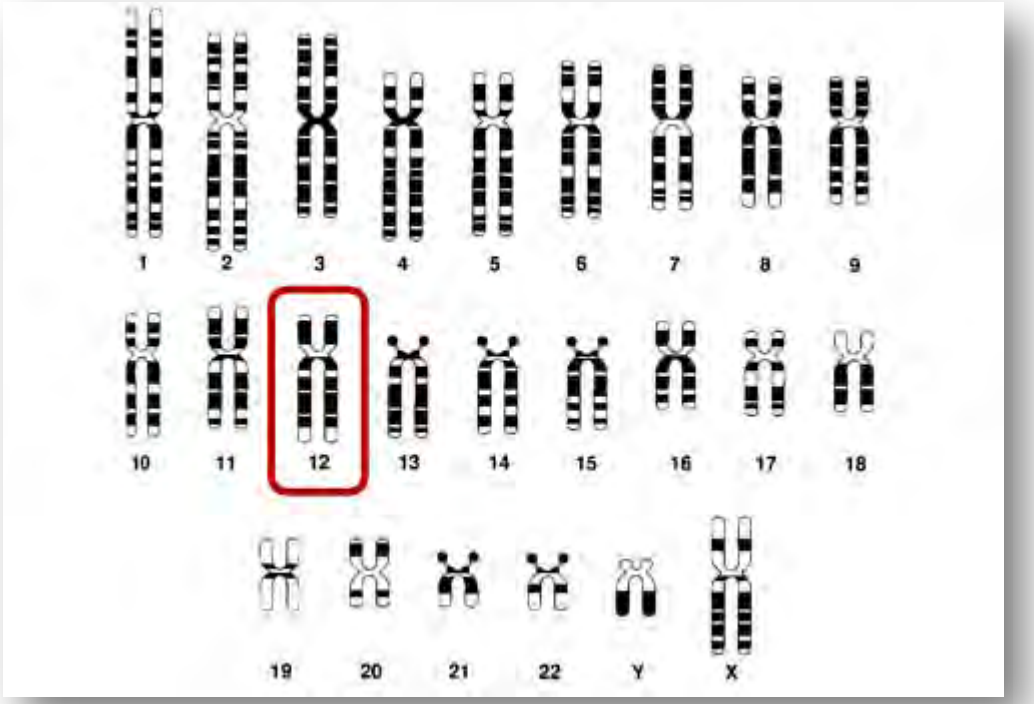
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

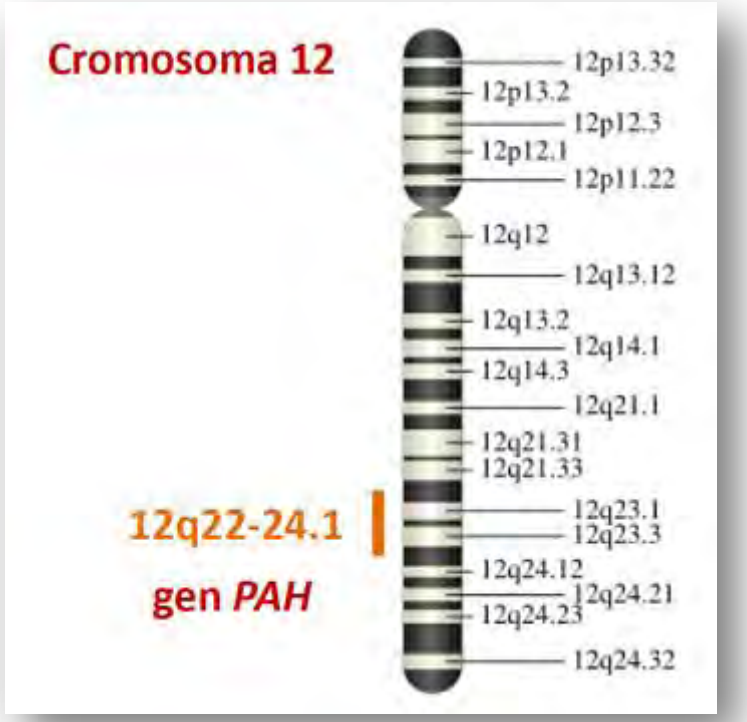
- **Hiperfenilalaninemias**

  - Incidência: 1/4.000 - 1/40.000 **1/10.415 – Portugal***
  - Plasma: > Phe (N=0,6-1,7mg/dl; 35-100mM), Phe /Tyr ≥3 (N= 0,6-1,5)
  - Urina: > Phe, ác fenilpirúvico, fenilacético e fenil-láctico
  - 98% - défice Phe hidroxilase (PHA);
  - 2% - défice cofator (tetrahidrobiopterina): BH_4

*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II



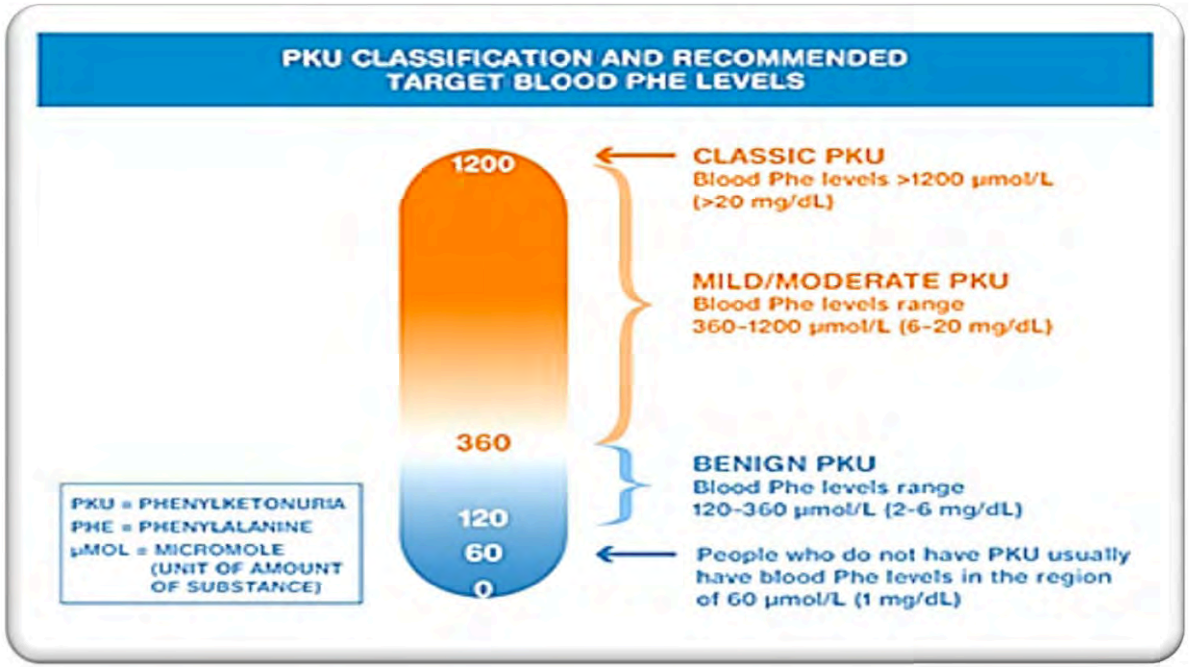


DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II – ESQUELETO CARBONADO

- **Hiperfenilalaninemias**
  - Def. Fenilalanina Hidroxilase — Incidência 1:10.000
    - Fenilcetonúria clássica: — PHE > 1200 μmol/L - enzima < 1%
    - Hiperfenilalaninemia moderada: — PHE [600-1200 μmol/L] - enzima 1 a 5%
    - Hiperfenilalaninemia ligeira: — PHE < 600 μmol/L - enzima > 5%
    - Fenilcetonúria responsiva à BH4
  - Hiperfenilalaninemia "maligna" — Incidência de 1/500.000
    - Défice de L-tetrahidrobiopterina

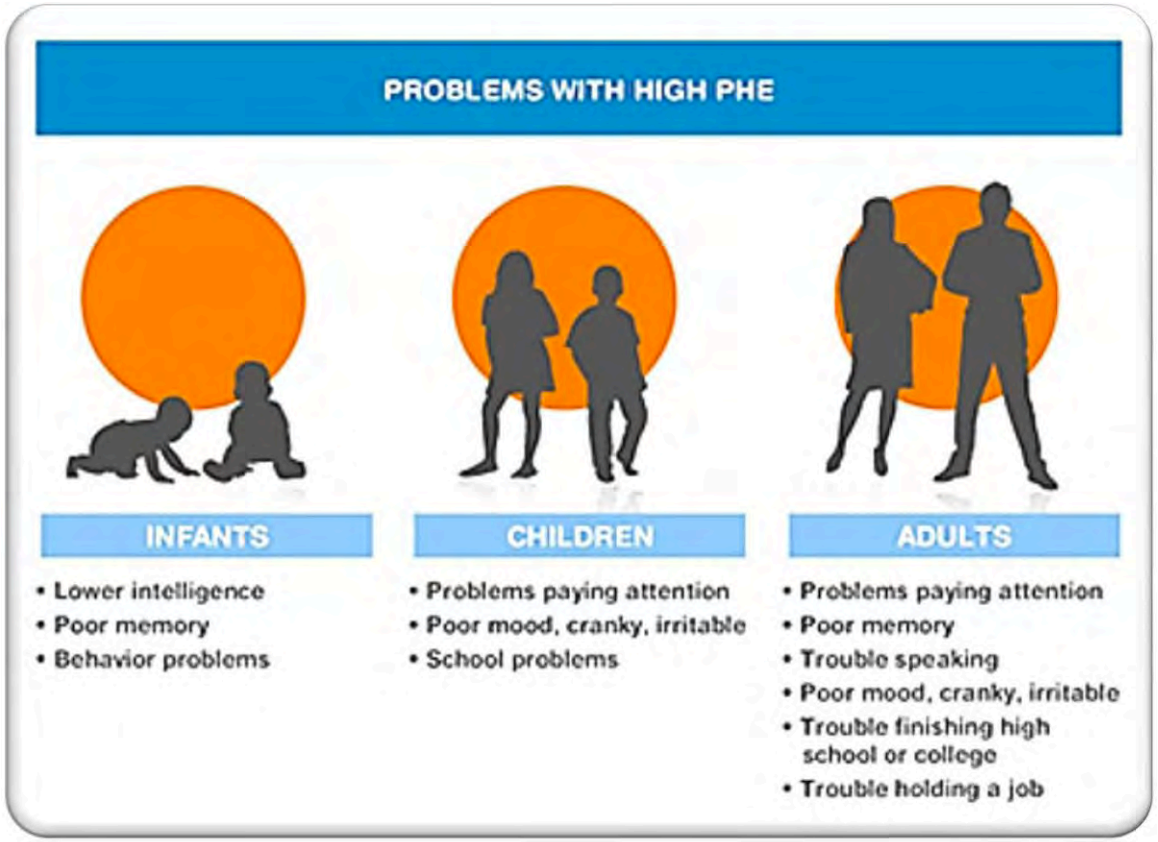
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II – ESQUELETO CARBONADO

- **Hiperfenilalaninemias**
  - Def. Fenilalanina Hidroxilase
    - Fenilcetonúria clássica:
    - Hiperfenilalaninemia moderada:
    - Hiperfenilalaninemia ligeira:
    - Fenilcetonúria responsiva à BH4
  - Hiperfenilalaninemia "maligna"



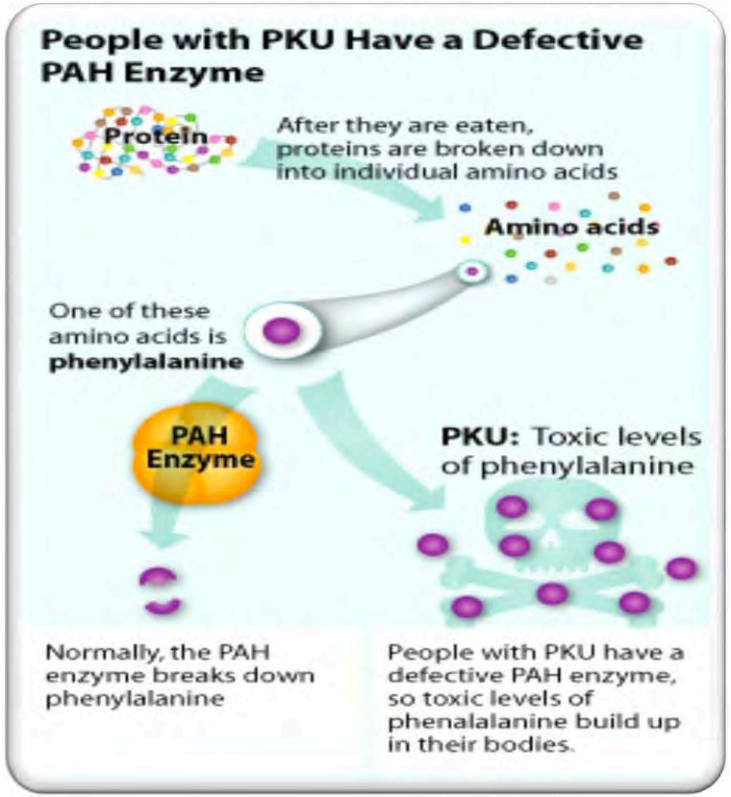
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Hiperfenilalaninemias**
  - Apresentação Clínica:
    - 1° mês de vida:
      - irritabilidade,
      - odor a mofo/urina de rato.
    - Início 6 meses de vida – ADPM



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Hiperfenilalaninemias**
  - Aos 5 anos de vida sem diagnóstico*:
    - Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (92%),
    - Perturbação do Espectro do Autismo-like (89%)
    - Convulsões (25%)
    - Disfagia (18%)
    - Microcefalia (1,6%)
    - Vómitos recorrentes (3%)
    - Eczema refratário (1,6%)



*Martins, AM; Fisberg, RM e Schmidt, BJ Estudio Clinico de Fenilcetonuria, Seguimiento a 5 anos. Actualidad Nutricional 21(2): 66-70, 1995.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Hiperfenilalaninemias**

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

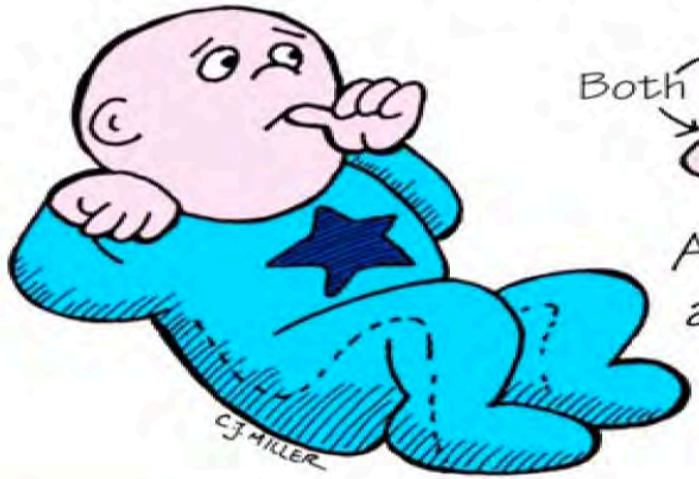
- **Hiperfenilalaninemias**

PHENYLKETONURIA (PKU) - Inherited Error In Metabolism

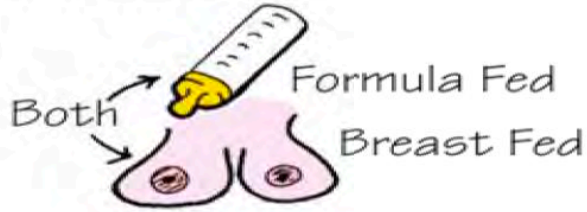
[Toxic levels of Phenylalanine (common protein amino acid) due to inability of body to convert]

Can Cause...

- Mental Retardation
- Convulsions
- Behavior Problems
- Skin Rash
- Musty Body Odor



Babies Are Tested...



A minimum of 24 hrs after beginning milk.

Retest in 7-10 days to catch earlier false negatives.

NO

- Meat
- Dairy Products
- Dry Beans
- Nuts
- Eggs

* Cereals, Fruits & Vegetables in Moderation *

©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Hiperfenilalaninemias**
  - *Tratamento*:
    - Dieta Hipoproteica:
      - Restrita em Phe
      - Suplementada em AA essenciais

    - BH4 - se respondedor

      - Dieta com caracter vitalício
        - Objectivo –> Phe 2-6mg/dL (Grávida <2mg/dL)
    - Terapêutica Enzimática de Substituição
    - Terapêutica Génica e Chaperones

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Alteração do Metabolismo do cofator BH4**
  - *Clínica*:
    - deterioração neurológica progressiva
    - atraso de desenvolvimento, epilepsia e distonia.
  - *Bioquímica*:
    - ↑ Fenilalanina - DD com PKU por def fenilalanina hidroxilase
    - Doseamento das biopterinas urinárias
    - Doseamento da enzima dihidropterina redutase no sangue

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Alteração do Metabolismo do cofator BH4**
  - *Tratamento*:

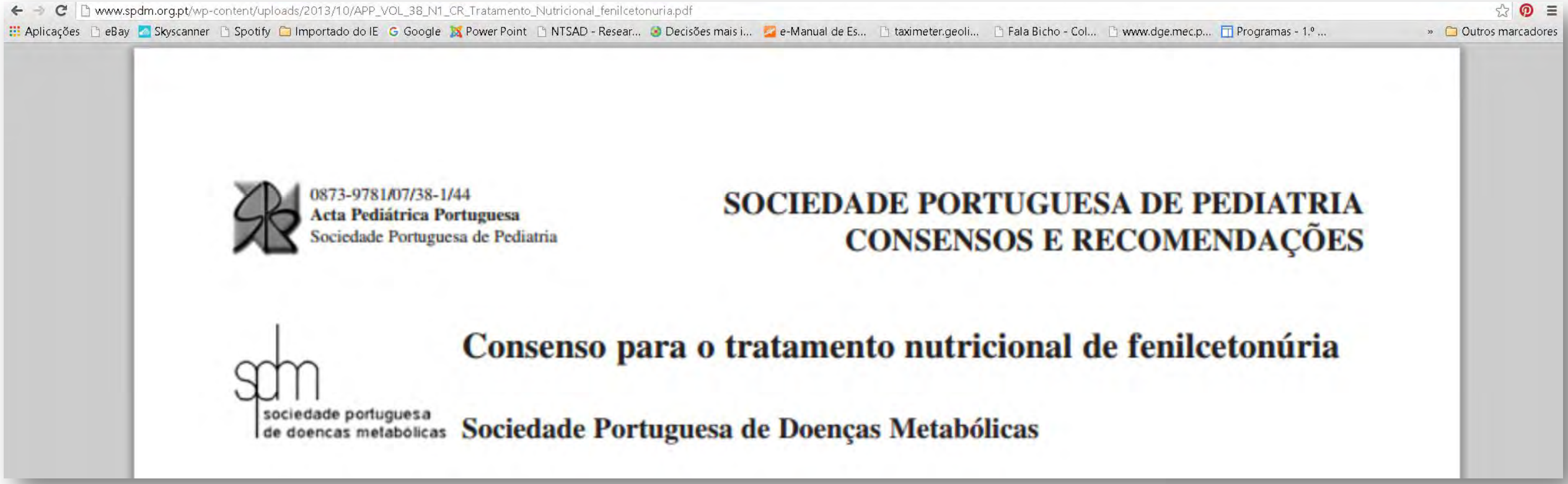
Medication used in the treatment of disorders of biopterin metabolism

Drug	Dose (oral)	Frequency	GTPCH	PTPS	PCD	DHPR
BH_4	1-3 mg/kg/day	Once daily	+	+	±	-
5HT	1-2 mg/kg/day, increasing by 1-2 mg/kg/day every 4-5 days up to maintenance dose of 8-10 mg/kg/day	Give in four divided doses; final maintenance dose dependent on results of CNS neurotransmitters	+	+	-	+
L-Dopa (as combined preparation with carbidopa)	1-2 mg/kg/day, increasing by 1-2 mg/kg/day every 4-5 days up to maintenance dose of 10-12 mg/kg/day	Give in four divided doses; final maintenance dose dependent on results of CNS neurotransmitters	+	+	-	+
Selegiline (L-deprenyl)	0.1-0.25 mg/day	In three or four divided doses (as adjunct to 5HT and L-dopa; see text)	±	±	-	±
Entacapone	15 mg/kg/day	In two or three divided doses	±	±	-	±
Pramipexole	0.006 mg/kg/day increasing to 0.035 mg/kg/day	In two divided doses	±	±	-	±
Calcium folinate (folinic acid)	15 mg/day	Once daily	±	±	-	+

BH4, Tetrahydrobiopterin; *CNS*, central nervous system; *DHPR*, dihydropterin reductase; *GTPCH*, guanosine triphosphate cyclohydrolase I; *5HT*, 5-hydroxytrytophan; *PCD*, pterin-4a-carbinolamine dehydratase; *PTPS*, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Hiperfenilalaninemias**



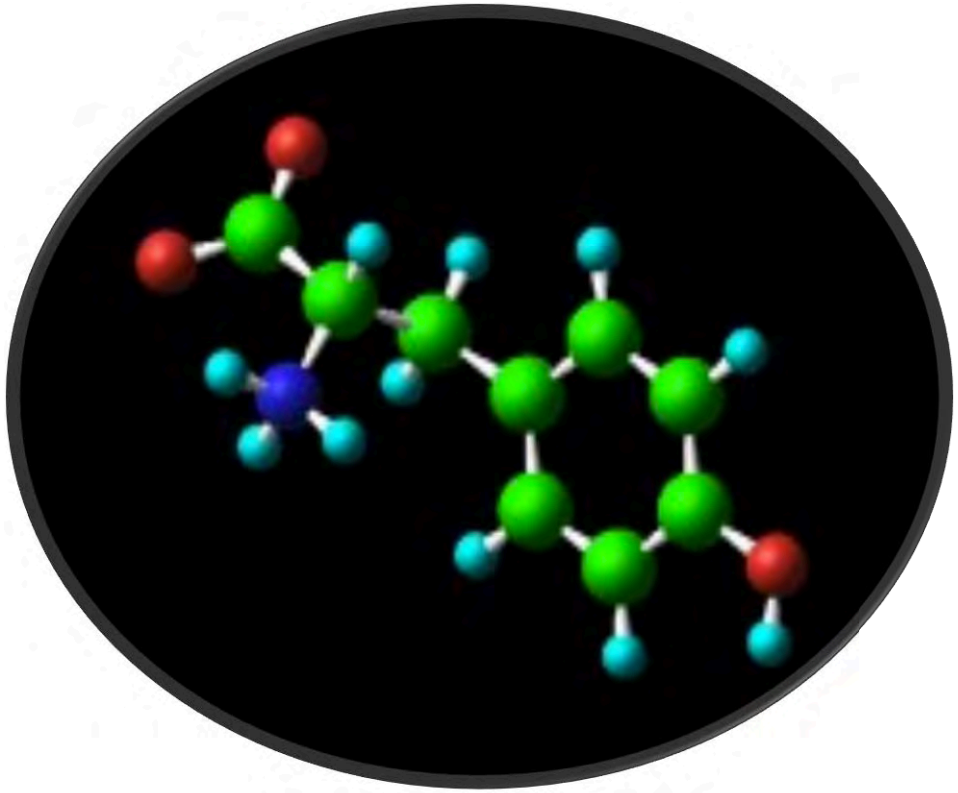
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ESQUELETO CARBONADO:

1. HIPERFENILALANINEMIAS
2. TIROSINEMIAS
3. HOMOCISTINURIA CLÁSSICA
4. ACIDÚRIAS ORGÂNICAS RAMIFICADAS
5. ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

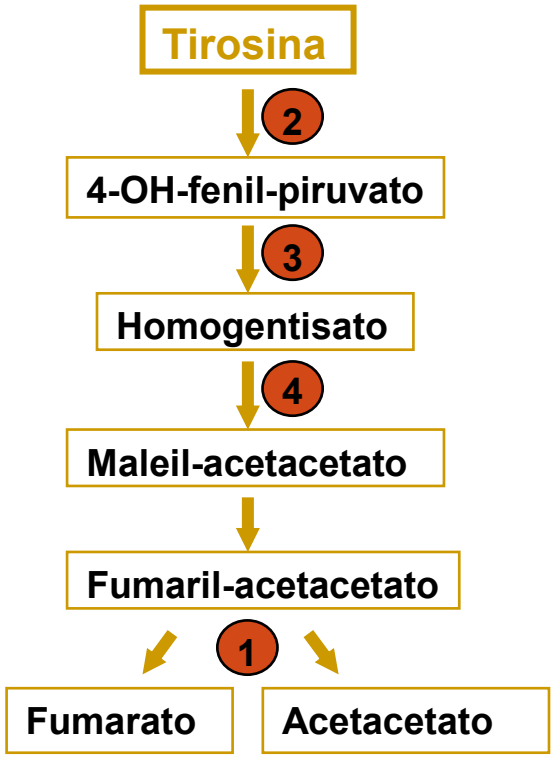
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Tirosina**
  - AA não essencial
  - Provém da hidroxilação da Fenilalanina
  - Precursor de:
    - Hormonas tiroideias,
    - Catecolaminas,
    - Melanina.



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

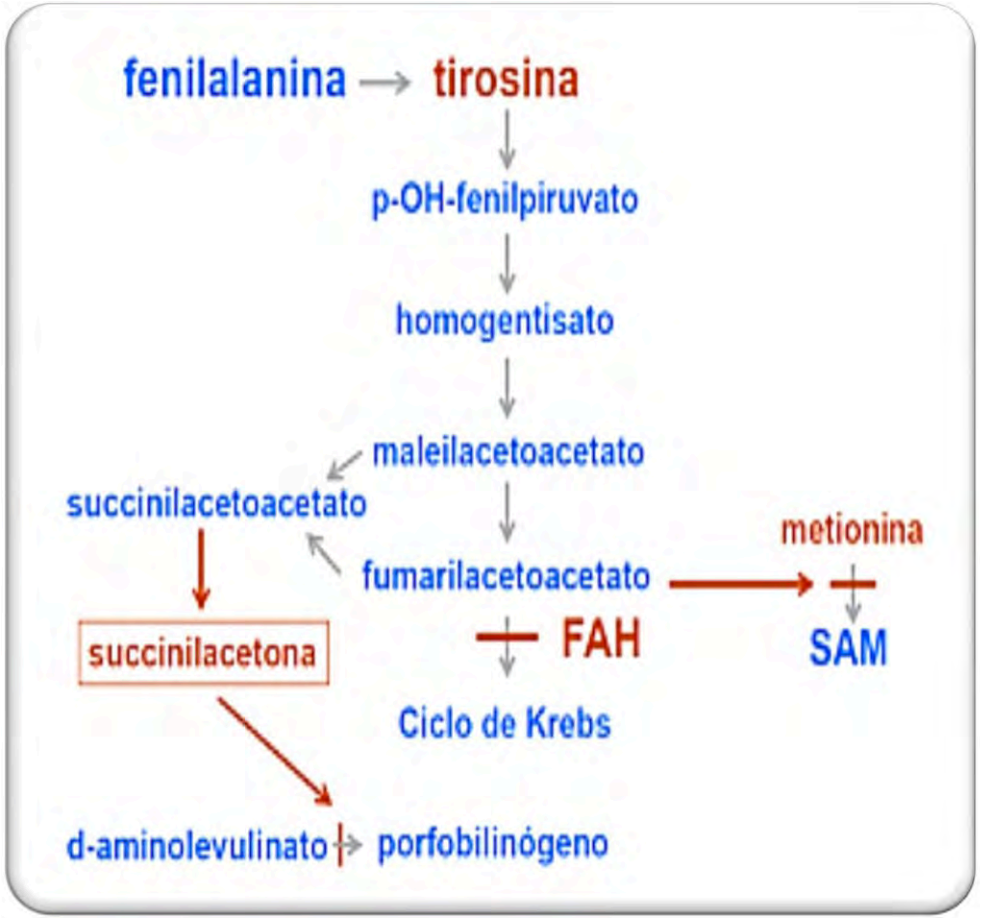
- **Tirosinemias**



1. Fumarilacetoacetase — -**Tirosinémia I -** Hepatorrenal
2. Tyr Aminotransferase — - **Tirosinémia II -** Oculocutanea
3. OH fenilpir Dioxigenase — - **Tirosinémia III**
4. Homog. Dioxigenase — - **Alcaptonúria**

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Tirosinemia tipo 1**
  - Défice enzimático de Fumarilacetoacetase (FAH);
  - AR (cromossoma 15q23-q25); Incidência 1/137.000*
  - Integrada no rastreio neonatal alargado desde 2006;
  - Recém-nascidos sintomáticos > 15 dias de vida:
    - Níveis elevados de Tirosina (>200umol/L)
    - Valores elevados de α-fetoproteína (>100000ng/mL)
    - Alterações ligeiras nas provas de coagulação.



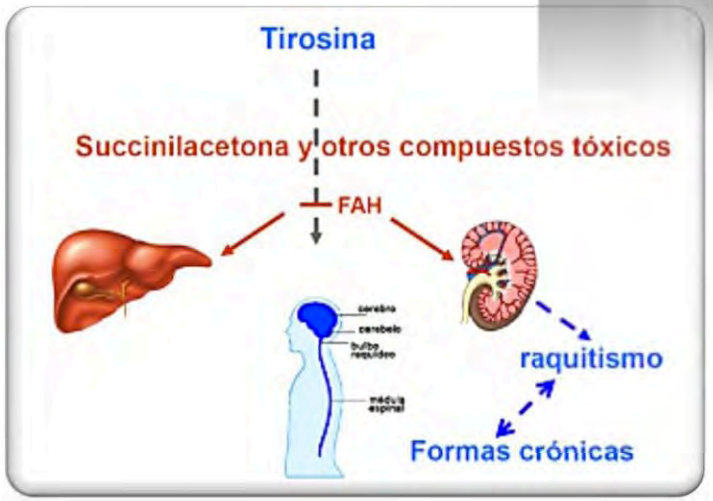
*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Tirosinemia tipo 1**
  - Principais órgãos afectados: fígado, rim e nervos periféricos.
  - As manifestações clínicas podem surgir em qualquer idade.
  - Idade de apresentação em relação com a gravidade da doença:
    - **Forma aguda:** início < 6 meses, geralmente com doença hepática aguda - apresentação mais comum.
    - **Forma subaguda:** insuficiência hepática progressiva aos 6-12 meses de idade; hipotonia, MPP, hepatoesplenomegalia e coagulopatia.
    - **Forma crónica:** após o 1° ano de vida sob a forma de doença hepática e/ou renal, cardiomiopatia, raquitismo e manifestações neurológicas com episódios *porphyria-like*.

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

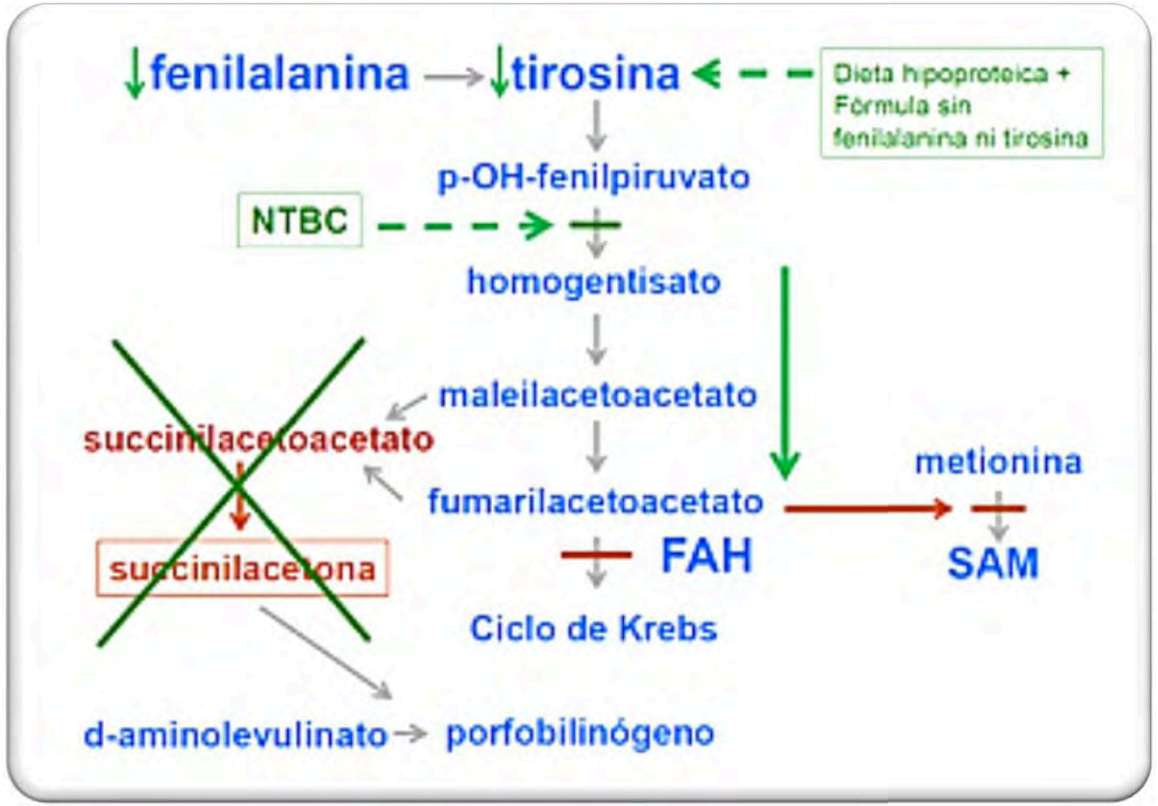
- **Tirosinemia tipo 1**
  - Apresentação Clínica
    - MPP
    - Raquitismo
    - Letargia
    - Vómitos
    - Ictericia
    - Ascitis
    - Hepatomegalia e Esplenomegalia
    - Diarreia e fezes com sangue
    - Odor a couves cozidas ou cogumelos podres
    - Síndrome de Fanconi



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Tirosinemia tipo 1**
  - *Tratamento*:
    - Dieta Hipoproteica:
      - Restrita em Phe+Tyr
      - Suplementada em AA essenciais
    - NTBC 1-2mg/kg/dia 2id
    - Transplante Hepático



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Tirosinemia tipo II**
  - Défice de tirosina aminotransferase
  - *Clínica*:
    - Queratite com úlceras "herpetiformes" na córnea,
    - Hiperqueratose palmoplantar e atraso mental.
  - Tratamento: restrição na ingestão de tirosina e fenilalanina

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

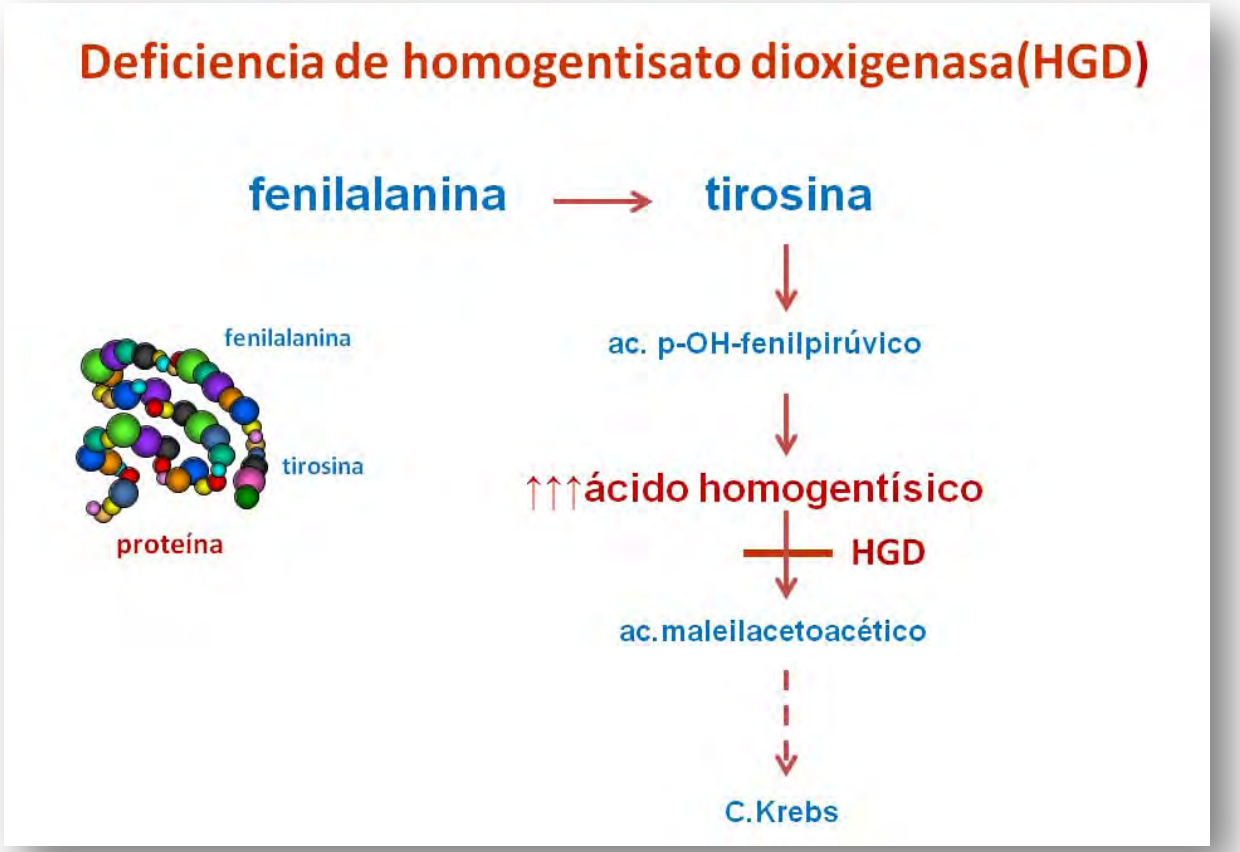
- **Tirosinemia tipo III**
  - Défice de 4-hidroxi-fenilpiruvato desidrogenase
  - Reportados 20 casos
  - *Clínica*:
    - Atraso cognitivo,
    - Défice de atenção,
    - Epilepsia,
    - Ataxia.
  - *Tratamento*: restrição na ingestão de fenilalanina e tirosina

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Tirosinemia Neonatal**
  - 10% dos RN apresentam níveis elevados de Tirosina
  - Causada por:
    - Deficiencia temporária de vitamina C
    - Imaturidade hepática do RN Prematuro
  - Sinais:
    - ADPM, letargia, dificuldade em deglutir, icterícia

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Alcaptonuria**



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

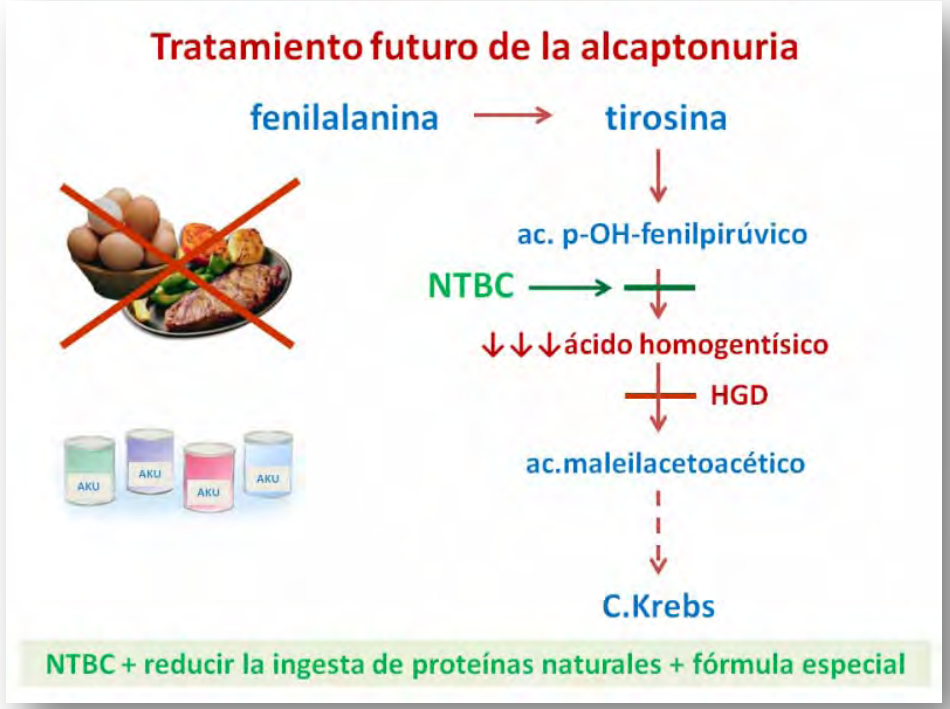
- **Alcaptonuria**

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Alcaptonuria**

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Alcaptonuria**
  - *Tratamento*:
    - Restrição da ingestão de fenilalanina e tirosina
    - Vitamina C
    - NTBC



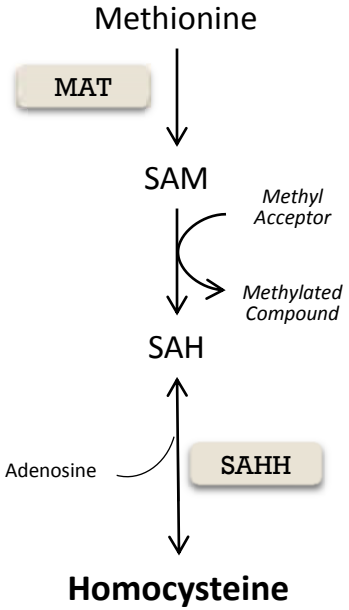
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ESQUELETO CARBONADO:

1. HIPERFENILALANINEMIAS
2. TIROSINEMIAS
3. **HOMOCISTINURIA CLÁSSICA**
4. ACIDÚRIAS ORGÂNICAS RAMIFICADAS
5. ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria**
  - Metionina
    - Aminoácido Essential
    - Fonte de Homocisteína

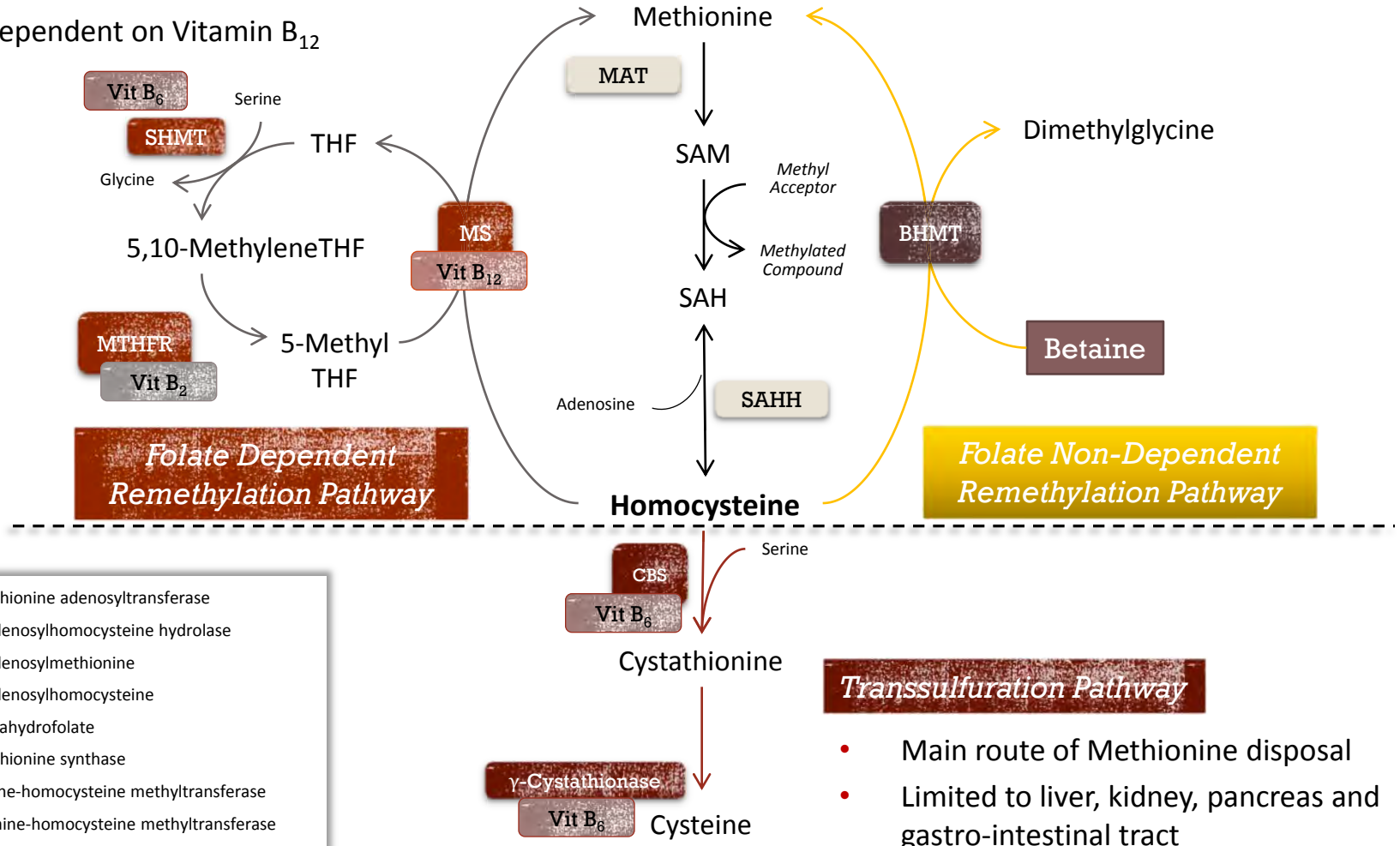


MAT	Methionine adenosyltransferase
SAHH	S-adenosylhomocysteine hydrolase
SAM	S-adenosylmethionine
SAH	S-adenosylhomocysteine

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- Present in all cells
- Dependent on Vitamin B_{12}

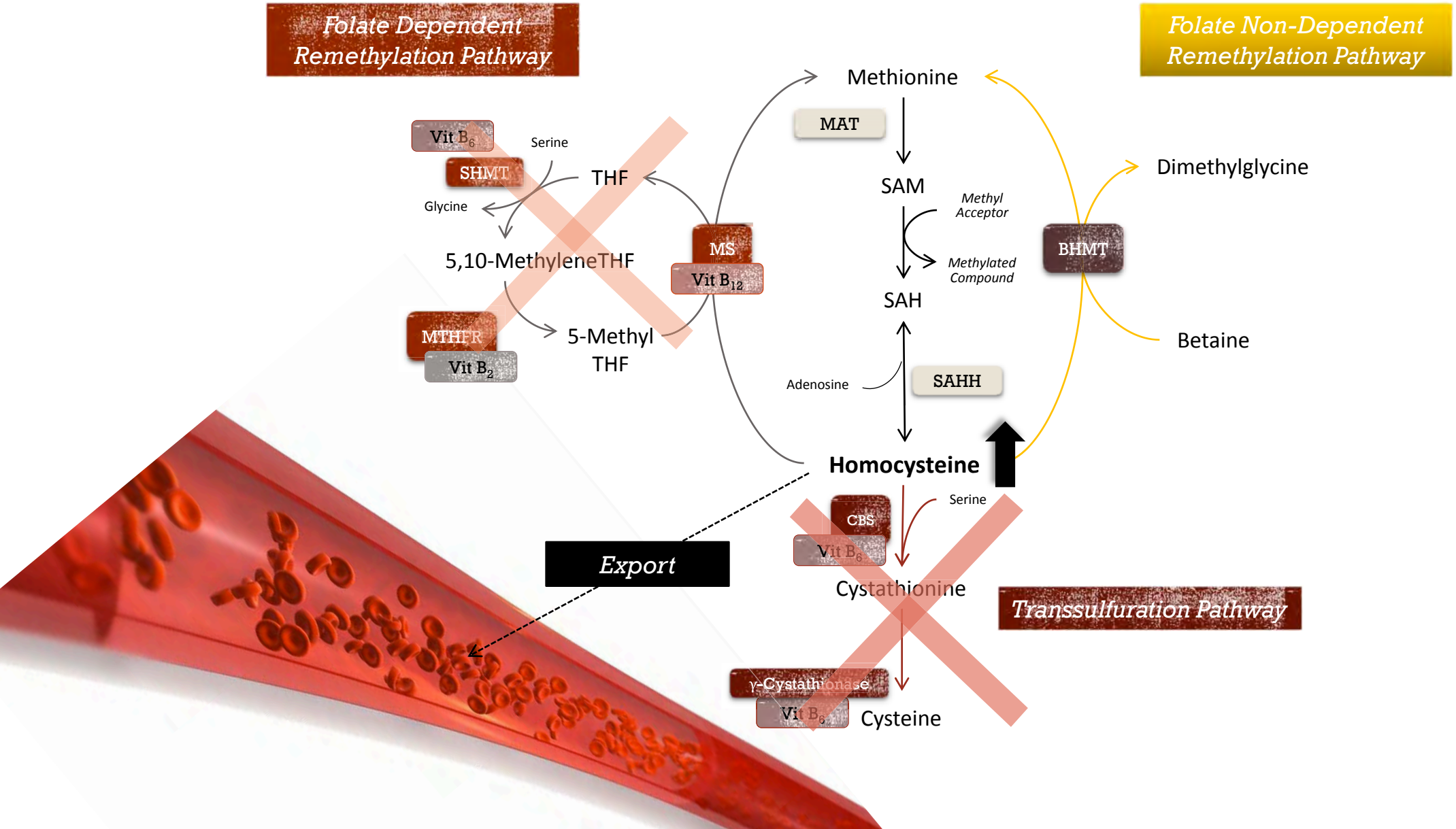
- Limited to liver and kidney



MAT	Methionine adenosyltransferase
SAHH	S-adenosylhomocysteine hydrolase
SAM	S-adenosylmethionine
SAH	S-adenosylhomocysteine
THF	Tetrahydrofolate
MS	Methionine synthase
SHMT	Serine-homocysteine methyltransferase
BHMT	Betaine-homocysteine methyltransferase
MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase
CBS	Cystathionine B-synthase

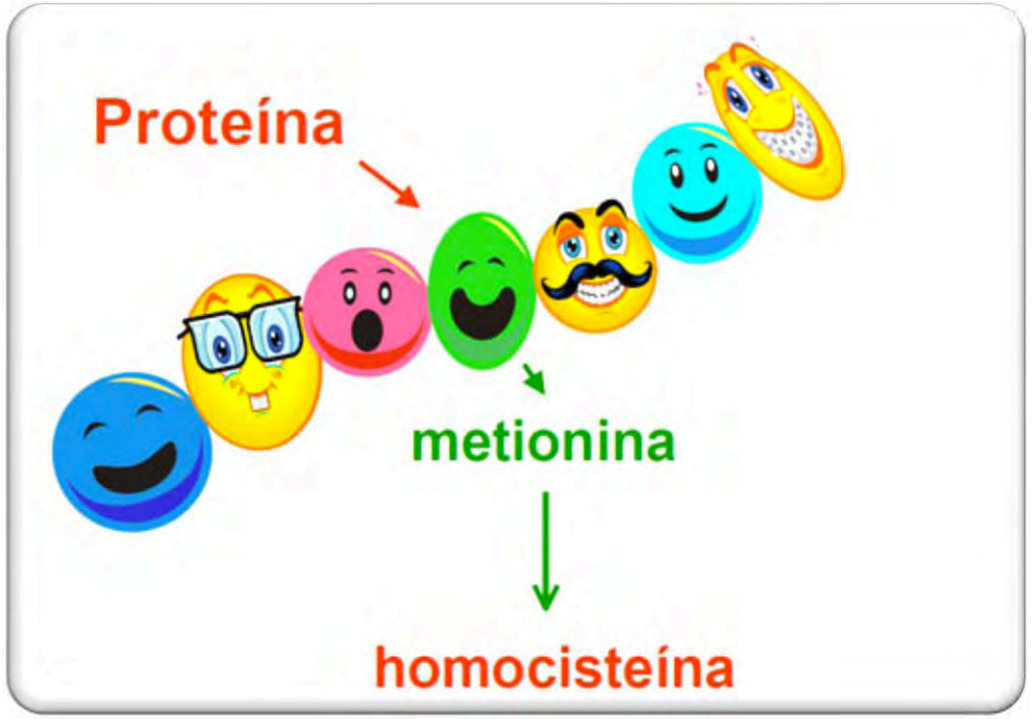
- Main route of Methionine disposal
- Limited to liver, kidney, pancreas and gastro-intestinal tract
- Dependent on Vitamin B_6

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

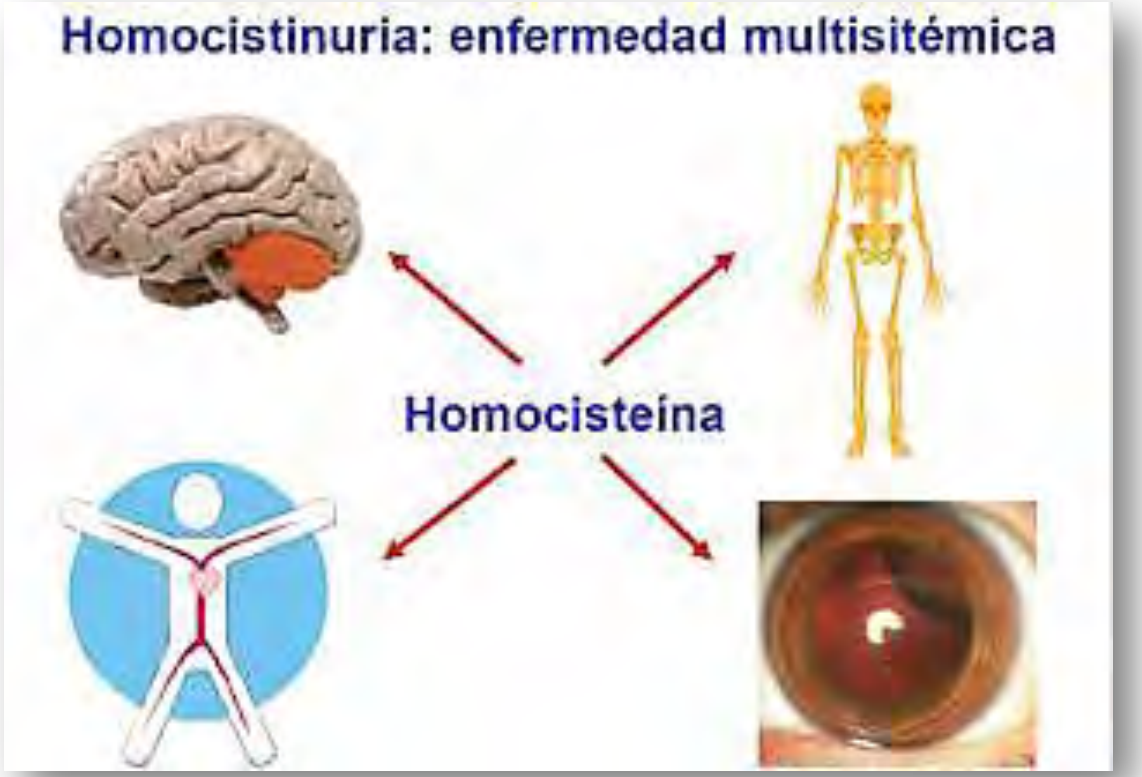
- **Homocistinúria** Incidência: 1/400000*
  - Manifestações Clínicas
    - Coronariopatia
    - EAM / AVC
    - Doença vascular periférica
    - Aterosclerose
    - Disfunção neuronal
    - Alzheimer's
    - Esquizofrenia
    - Perturbação do Humor
    - Osteoporosis
    - Neoplasia
    - Anomalias congenitas (defeitos do tubo neural)



*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

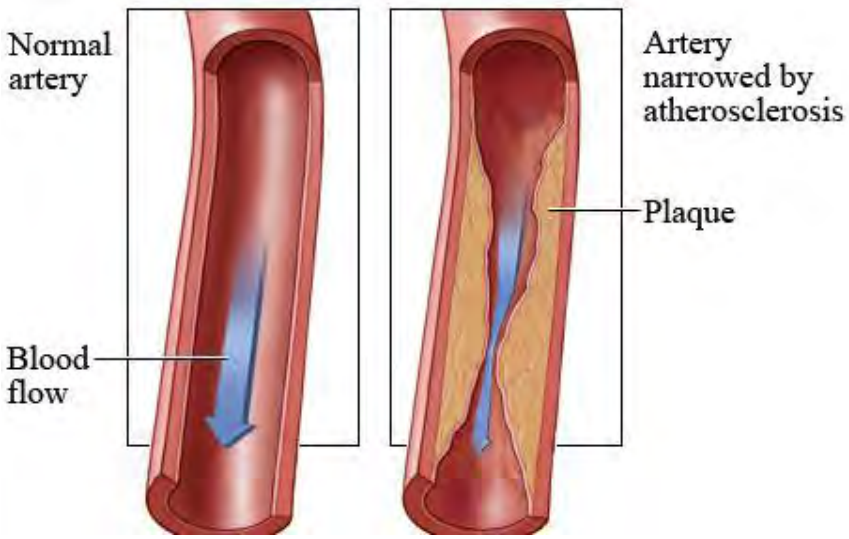
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria**



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria**
  - *Cardiovascular*



Atherosclerosis *is an inflammation process with accumulation of fatty deposits that build on the inner walls of the arteries interfering with blood flow*

Homocysteine Toxicity

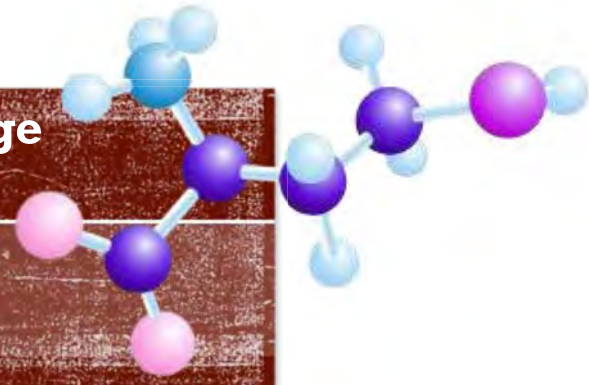
- Impairs endothelial function
- Increases oxidative stress
- Enhances inflammation and interfere with clotting factors

Elevated levels of homocysteine are associated with premature atherosclerosis and early thromboembolic events

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria**

Hyperhomocysteinemia	Concentration range (Fasting)
Moderate	15 - 30 µmol/L
Intermediate	> 30 - 50 µmol/L
Severe = Homocystinuria	> 50 µmol/L



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria**

Genetic factors

- CBS deficiency – *Classic homocystinuria*

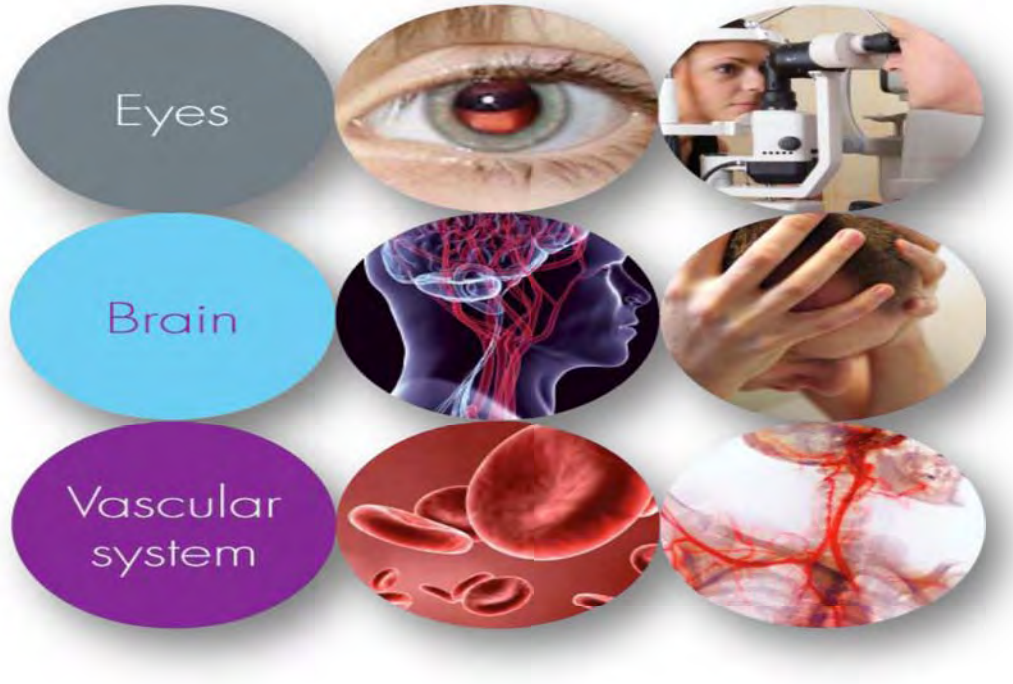
Transulfuration defect

- MTHFR deficiency
- Functional MS deficiency
  (disorders of cobalamin metabolism)

Remethylation defect

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria Clássica**



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria Clássica**

Frequent	*Less Frequent*
	Glaucoma
Ectopia lentis	Optic atrophy
Iridodenesis	Retinal degeneration
Myopia	Retinal detachment
	Cataracts
	Corneal abnormalities

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria Clássica**

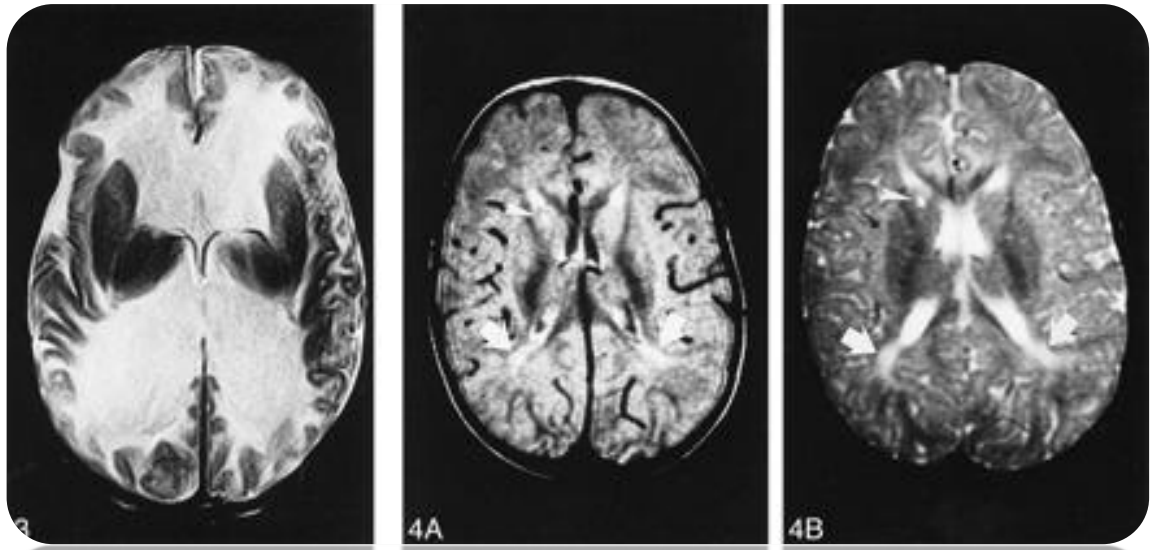
Skeletal

Frequent	*Less Frequent*
Osteoporosis	
Biconve (“codfish”) vertebrae	Arachnodactyly
Scoliosis	Enlarged carpal bones
Increased length of long bones	Abnormal bone age
Irregular widened metaphysis	Pectus carinatum or
Metaphyseal spicules	Excavatum
Abnormal size and shape of	Genu valgum
Epiphysis	Kyphosis
Growth arrest lines	Short fourth metacarpal
Pes cavus	
High-arched palate	

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

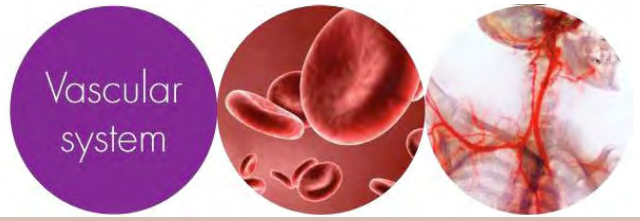
- **Homocistinúria Clássica**

Frequent	*Less Frequent*
Mental retardation	Seizures
Psychiatric disturbances	Abnormal electroencephalogram
Extrapyramidal signs	



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria Clássica**

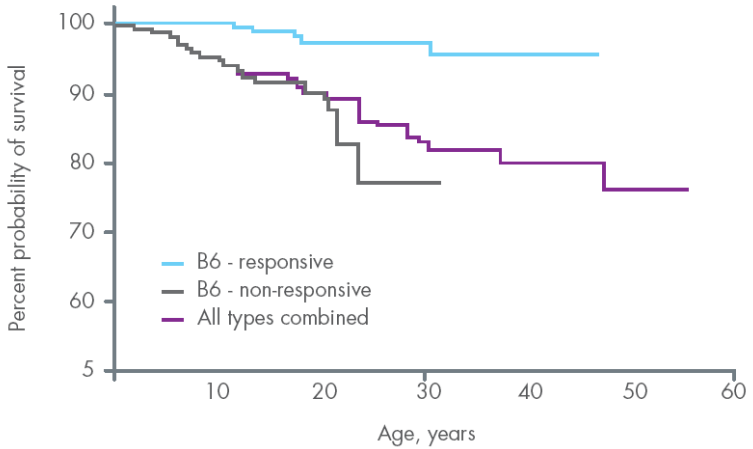


Frequent
Vascular occlusions
Malar flush
Livedo reticularis

Other involvement
Fair, brittle hair
Thin skin
Fatty changes in liver
Inguinal hernia
Myopathy
Endocrine abnormalities
Reduced clotting factors

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria Clássica**
  - Doença Progressiva



Affected organ	Likelihood to present with symptoms	By the age of:	Likelihood to present with this symptom at the age indicated (%)	
			Vit B_6 responsive patients	Vit B_6 non-responsive patients
Eye	Lens dislocation	10	55	82
Neural system	Seizures	12		20
		21	20	
Vascular system	Thromboembolic events	15	12	27
Bones	Spinal osteoporosis	15	36	64
General	Mortality	30	4	23

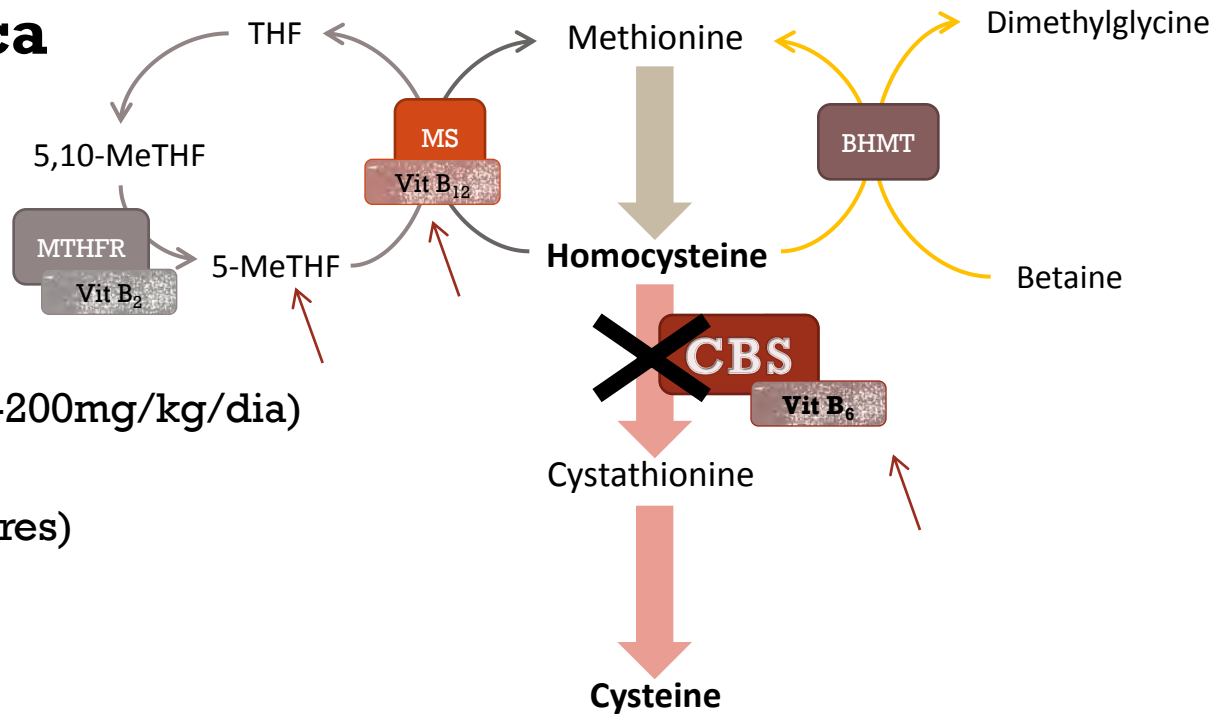
Mudd et al., Am J Hum Genet. 1985 Jan;37(1):1-31

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria**

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Homocistinúria Clássica**
  - Tratamento
    - Restrição de Metionina
    - Suplementação de Cistina (100-200mg/kg/dia)
    - B6 (< 1g/dia - 50% respondedores)
    - B12 (1mg IM/mês)
    - Folatos (5-10mg/dia)
    - Betaína (4 – 6gr/dia)



THF	Tetrahydrofolate
MS	Methionine synthase
BHMT	Betaine-homocysteine methyltransferase
MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase
CBS	Cystathionine B-synthase

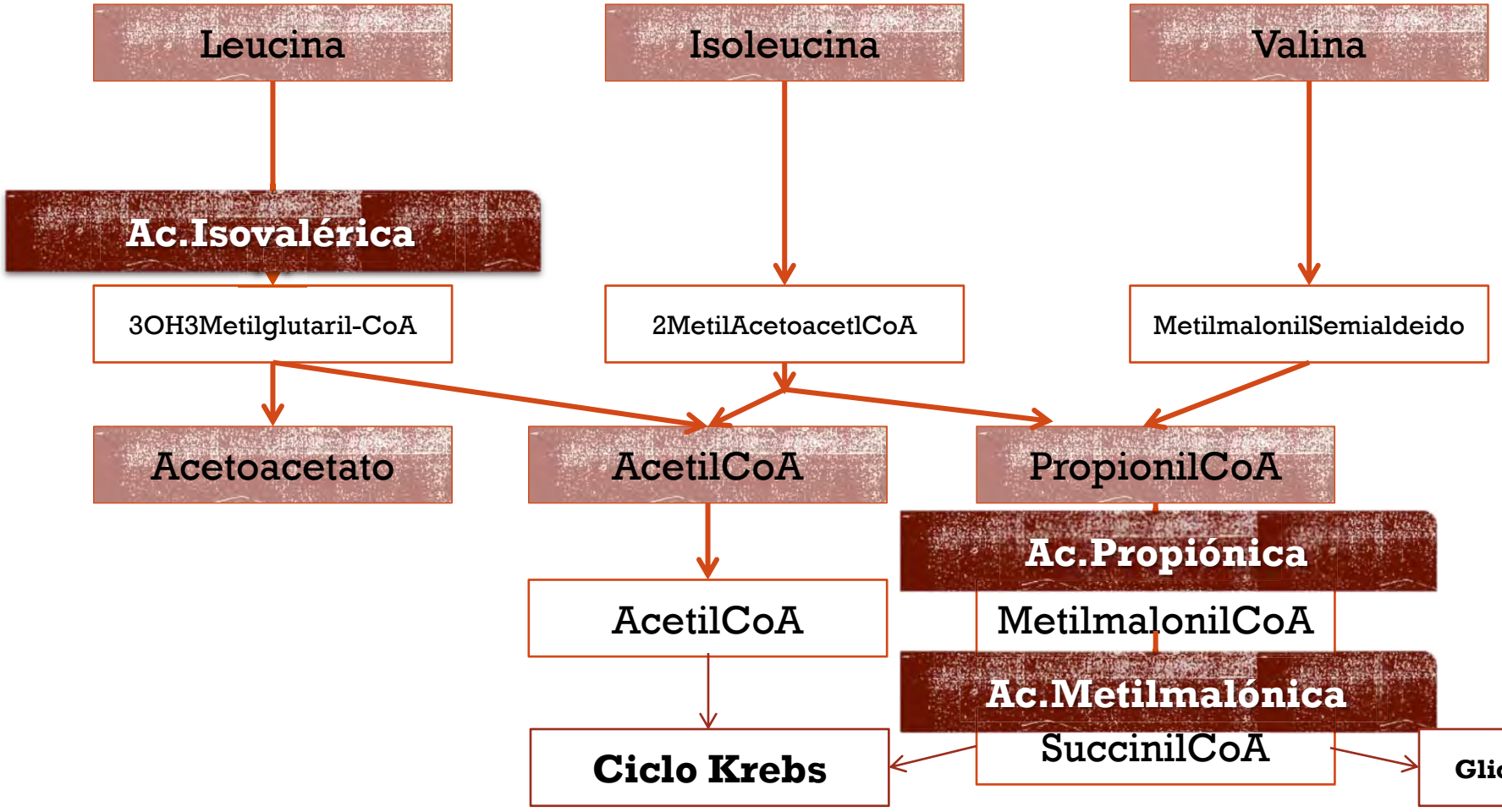
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ESQUELETO CARBONADO:

1. HIPERFENILALANINEMIAS
2. TIROSINEMIAS
3. HOMOCISTINURIA CLÁSSICA
4. ACIDÚRIAS ORGÂNICAS RAMIFICADAS
5. ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- 3 aa ramif essenciais: Leucina, Isoleucina e a Valina



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas** **Incidência 1/200000***
  - Período Neonatal
    - RN termo gestação/parto sem intercorrências,
    - Período inicial assintomático,
    - Deterioração sem causa aparente e sem resposta à terapêutica sintomática,
    - 1°s sinais:
      - Recusa alimentar e sonolência progressiva » coma
      - Hipertonia com opistótonus, *boxing*, movimentos de pedalagem, elevações lentas dos membros
      - Hipotonia axial com hipertonia periférica, tremores, mioclonias, convulsões tardias
        - EEG: padrão surto-supressão

*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas**
  - Formas clínicas
    - Agudas progressivas:
      - hiperamoniémia grave – pior prognóstico (DD com DCU: acidose metabólica vs. alcalose respiratória)
    - Agudas recorrentes:
      - nas intercorrências:
        - vómitos, letargia, coma, disfunção hepática
    - Crónicas progressivas:
      - sintomas insidiosos digestivos (anorexia, vómitos) e neurológicos (ADPM, hipotonia); MPEP, candidíase mucocutânea crónica
      - Adultos: coreia e demência (AP)

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas**
  - Suspeita diagnóstica:
    - **Desidratação**, **hepatomegália moderada**
    - **Acidose metabólica (pH<7,3), ↑anion gap**, **cetonúria**
    - **Hiperamonémia,** Hipocalcemia moderada (<1,7mmol/L)
    - **Neutropenia, trombocitopenia, anemia não regenerativa, pancitopenia (*sépsis-like*)**
    - AIV – odor a pés suados

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas**
  - **Objetivos Terapêuticos:**
    - Reduzir a acumulação de metabolitos tóxicos (amónia)
    - Prevenir o catabolismo e estimular o anabolismo
    - Prevenir episódios de descompensação aguda
    - Manter o adequado crescimento estaturoponderal e desenvolvimento psicomotor
    - Assegurar as necessidades nutricionais

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas**

  - **Objetivos Terapêuticos - Fase Aguda:**

    1 - Inibir a produção de metabolitos tóxicos
    - Suspender aporte proteico
    - Prevenir catabolismo

    2 - Promover a rápida eliminação dos metabolitos tóxicos:
    - Depuração endógena aumentar aporte calórico (glicose, lípidos)
    - Depuração exógena – mecânica / "forçar diurese"

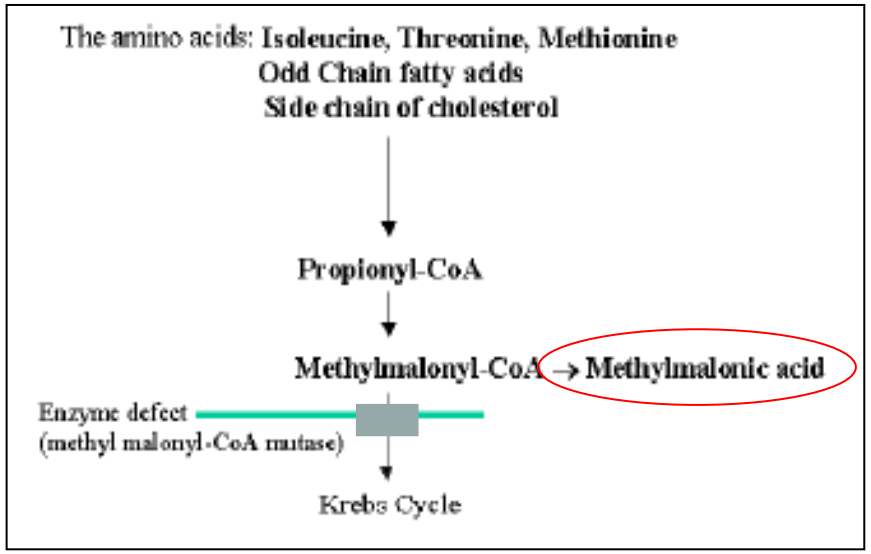
    3 - Depuração farmacológica:
    - Levocarnitina, glicina, quelantes de amónia

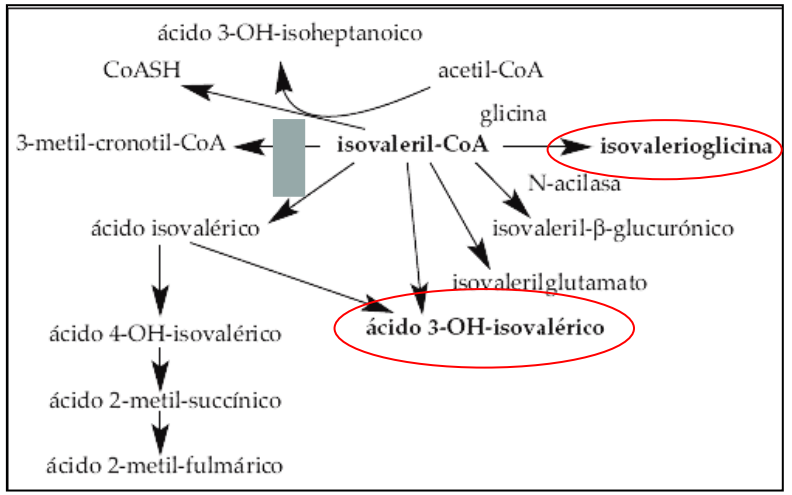
    4 - Cofatores enzimáticos:
    - (vitamina B12 na AMM; biotina na AP).

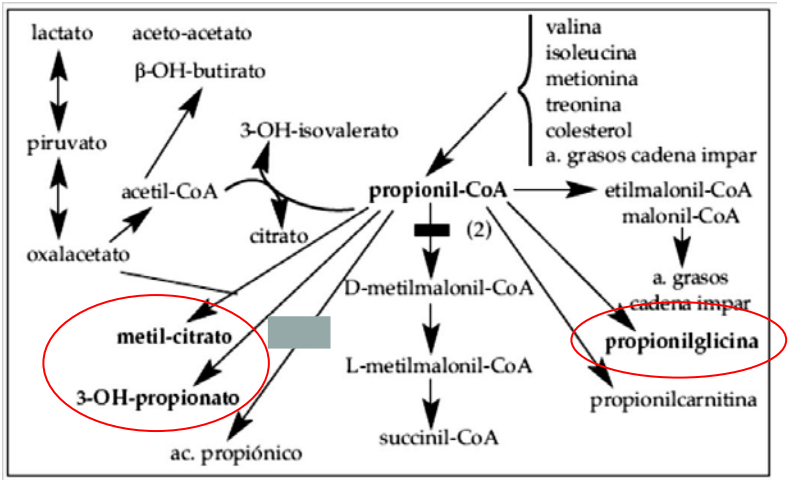
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS

Acumulação de ácidos orgânicos

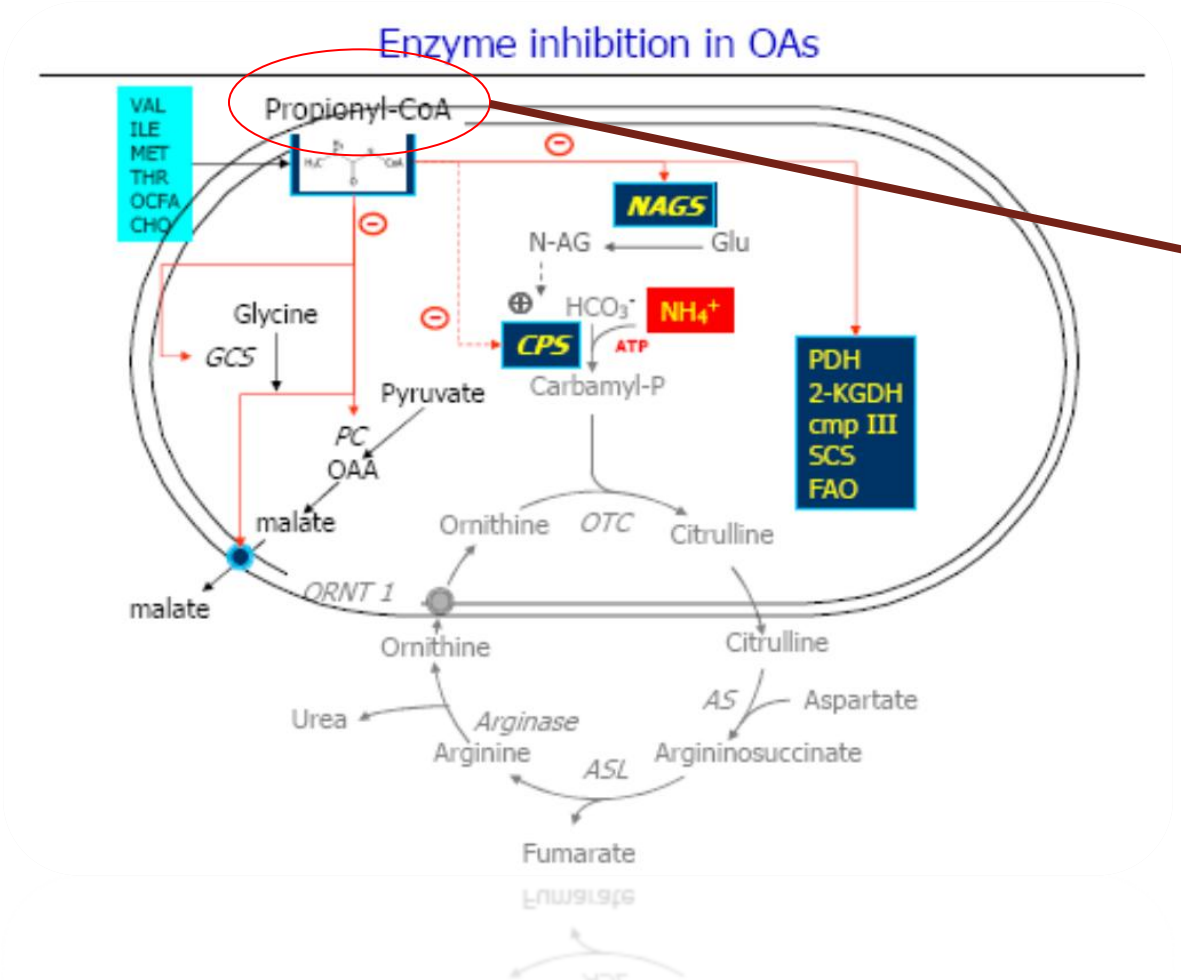






DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS



Inibição Secundária do Ciclo da Ureia

↓

Hiperamoniémia

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS

- Depuração Endógena:

✓Diminuição da Produção dos Metabolitos Tóxicos

- Diminuição do aporte do substrato → parar aporte proteico 24-48h
- Reversão do catabolismo/promoção do anabolismo

✓Aportes 120% necessidades calóricas

- Dx pelo menos a 10% ev
- Inicio precoce da alimentação entérica (SNG, contínua), sem proteínas por 24-48 horas
- Insulina em perfusão 0,05-0,1U/kg/h se glicemia >170mg/dL

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS

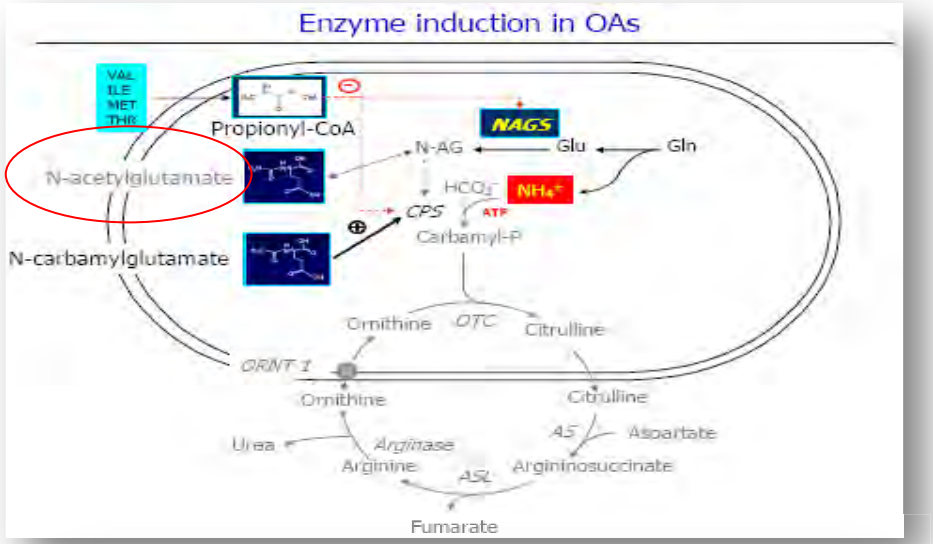
- Depuração Endógena:

✓ Indução enzimática do ciclo da ureia

Hiperamoniémia significativa (>200 umol/L)

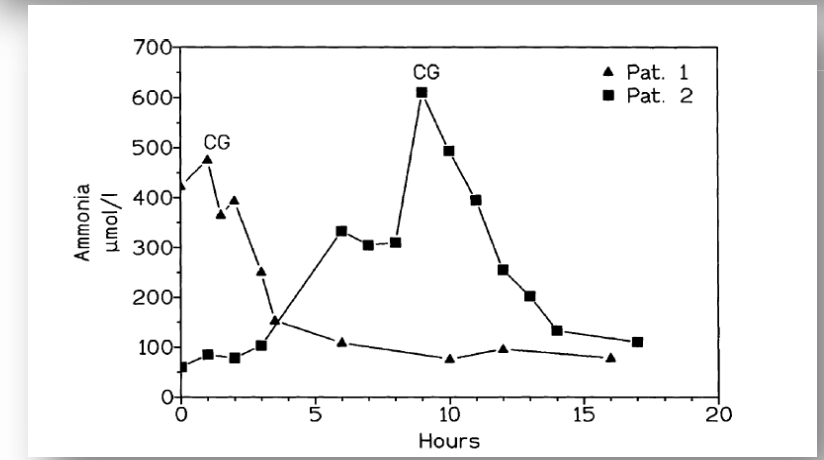
- N-carbamilglutamato: 100mg/kg 1ª dose

→ 100mg/kg/dia 6/6h oral



✓ Utilização de vias alternativas de excreção dos metabolitos tóxicos

- Benzoato de Sódio 250 mg/kg/dia 8/8horas oral/ev
- Fenilbutirato de Sódio 250 mg/kg/dia 8/8horas oral/ev



Gebhardt et al, JIMD, 2005

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS

- Depuração Endógena:

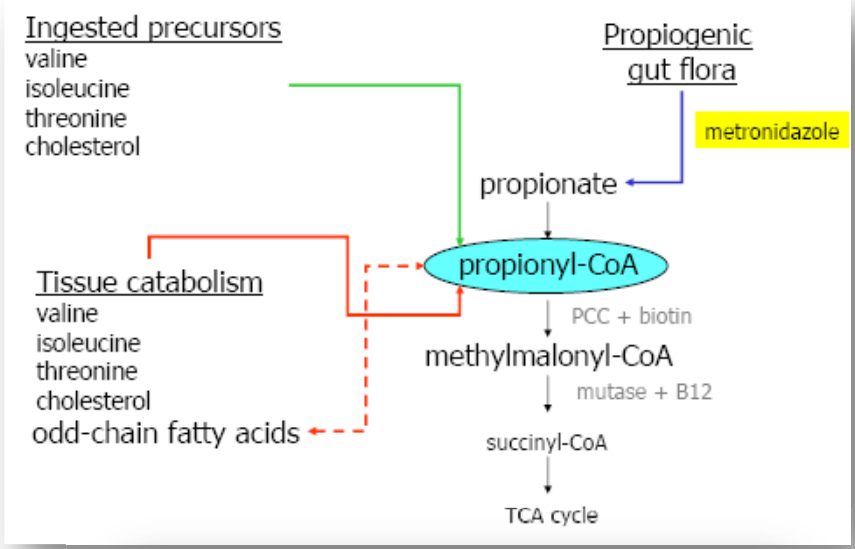
✓ Diminuição da produção dos metabolitos tóxicos

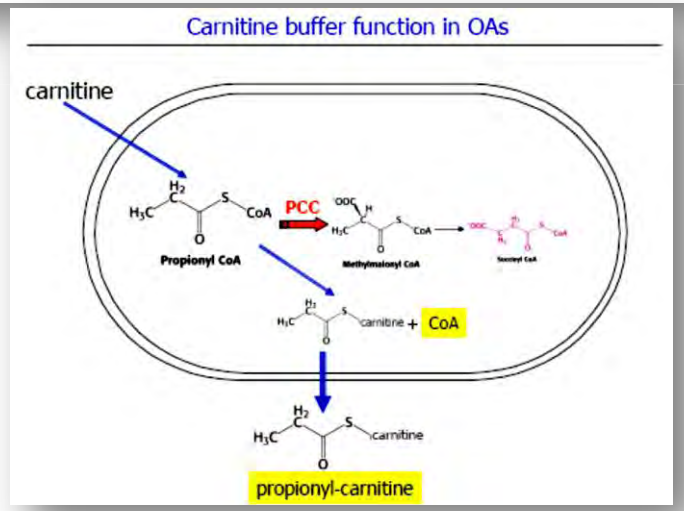
- Diminuição da produção intestinal de ácido propiónico
  - Metronidazol 10-20mg/kg/dia de 12/12h, 10 dias/mês

✓ Facilitação da excreção dos metabolitos tóxicos

- L-carnitina 200 mg/kg/dia ev (100mg/kg/dia oral)

✓ Tratamento de Infeção/Fatores desencadeantes





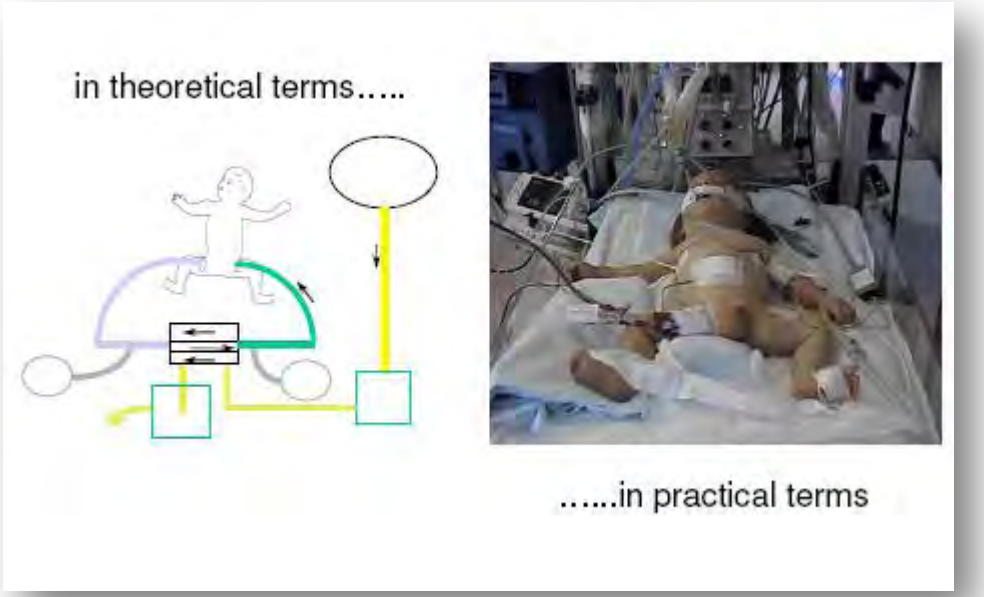
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS

- Depuração Exógena:

✓Hiperamoniémia

- ✓ >400-500 umol/L, 4horas após medidas iniciais
- ✓ Coma apesar da instituição das medidas iniciais
- ✓ Acidose metabólica intratável
- ✓ Alterações electrolíticas graves

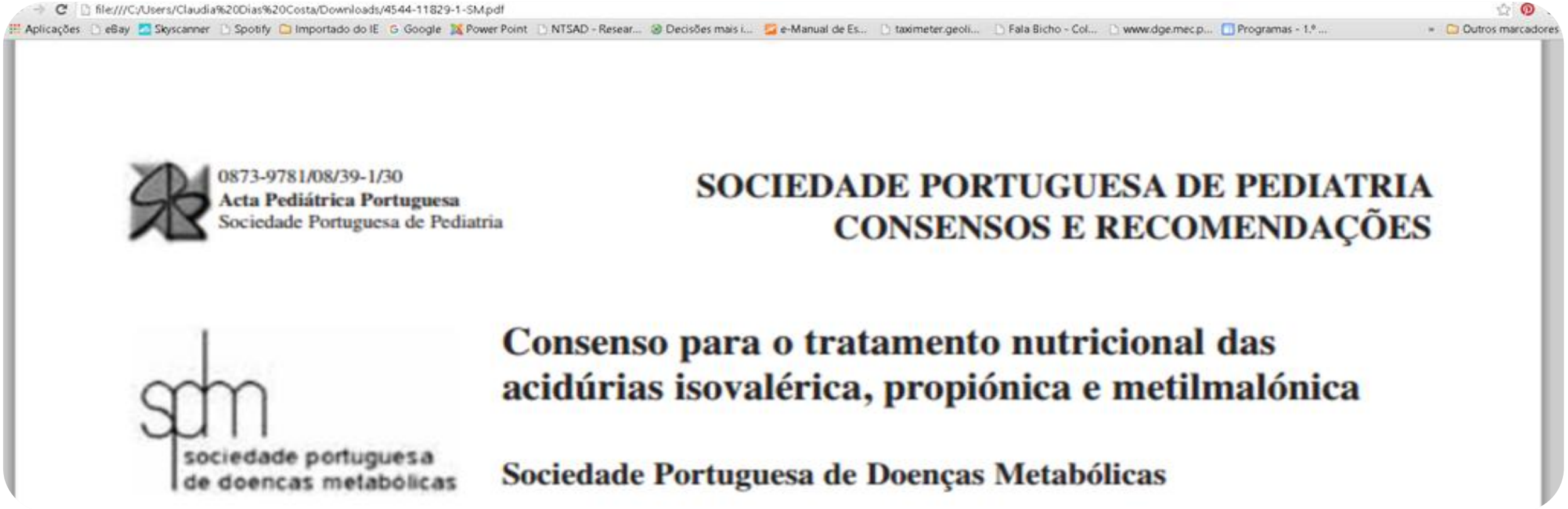


DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas**
  - Alt. Dermatológicas:
    - Ictiose vulgar (AMM)
    - Dermatose esfoliativa (AP)
  - Complicações Neurológicas:
    - Edema » necrose » envolvimento gg base » S.extrapiramidal
    - Atrofia cerebral e atraso da mielinização (mau controlo dietético)
  - Cardiomiopatia
    - Insf. Cardíaca aguda » deterioração rápida » morte (AP)
    - S.QT longo
  - AP por défice biotina
    - Convulsões, rash cutâneo, alopécia » ADPM, perda auditiva, atrofia óptica
  - AMM por défice Vit B12
    - MPEP, letargia, alt neurológicas graves, anemia macrocitica

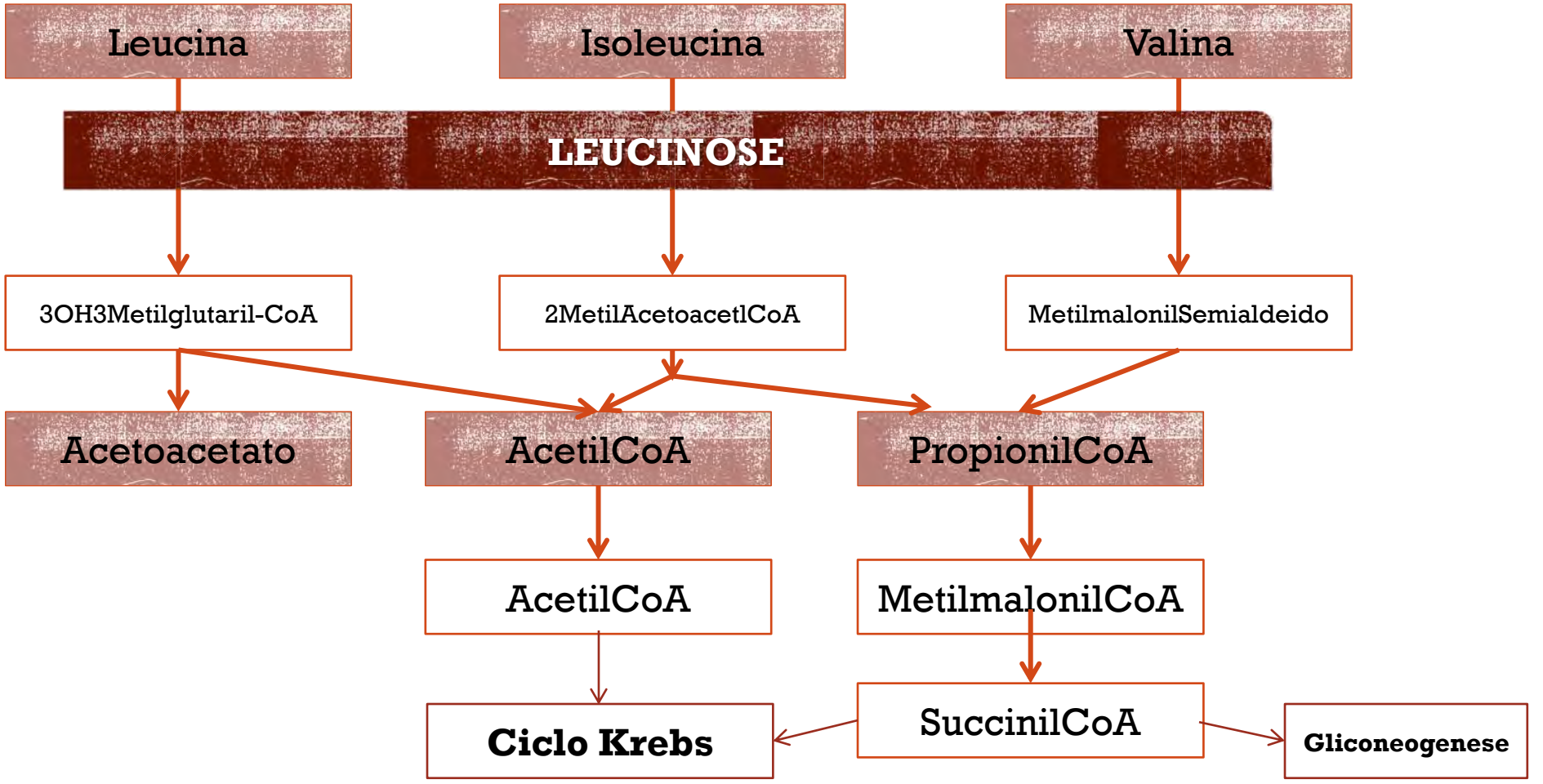
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Acidúrias Orgânicas Ramificadas**



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- 3 aa ramif essenciais: Leucina, Isoleucina e a Valina



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose** **Incidência de 1/200000***
  - Hereditariedade Autossómica Recessiva
  - Fisiopatologia
    - Leucina e o seu cetoácido, ác. alfacetoisocaproico - metabolitos mais tóxicos:
      - Interferem no metabolismo dos neurónios e astrócitos, ↓ [glutamato] dos astrócitos

        » disfunção cerebral
    - Descompensação: Leucina, AACR e cetoácidos↑:

      » desidratação cerebral » captação de aa não essenciais, iões e solutos

      ex. mioinositol cotransportador de Na » edema cerebral

      » segregação de vasopressina » natriurese e ↓ Na » ↓ osmolaridade plasmática

      ↑ vulnerabilidade cerebral » edema cerebral

*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose** - Formas Clínicas
  - Neonatal grave (Clássica)
    - + frequente (80%)
    - RN termo gestação/parto sem intercorrências, período inicial assintomático (1-2semanas),
    - Deterioração lenta sem causa aparente, sem resposta à terapêutica sintomática, odor a caramelo,
    - 1°s sinais:
      - Recusa alimentar e sonolência letargia, hipotonia, bradicardia, bradipneia
      - Hipotonia axial, hipertonia periférica, boxing, mov. pedalagem, opistótonus, tremores » coma,
    - **Cetose** sem: acidose, hiperlactacidemia, hiperamoniemia
    - Atividade enzimática 0-2%

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose** - Formas Clínicas
  - Aguda Intermitente
    - Idade: 5-6 meses até aos 6-7 anos
    - Sintomas neurológicos progressivos:
      - ADPM, convulsões e ataxia
      - Oftalmoplegia no período NN
    - MPEP, anorexia, vómitos crónicos
    - Atividade enzimática 3-30%

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose** – Formas Clínicas
  - Crónica Intermitente
    - CEP e DPM normais
    - Qualquer idade
    - Desencadeados por catabolismo:
      - (infeções, cirurgia, queimaduras)
    - Sintomas neurológicos graves semelhantes à forma clássica
    - Crises podem ser letais
    - Atividade enzimática 2%-20%

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose** – Formas Clínicas
  - Forma sensível à Tiamina
    - Grupo heterogéneo
    - Sintomatologia semelhante à forma intermédia
    - Sem crises de encefalopatia aguda
    - Predomínio de ADPM de intensidade variável
    - Cetoacidose em situações de stress
    - Resposta rápida à Tiamina, com descida dos AACR
    - Atividade enzimática 2-40%

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose** – Formas Clínicas
  - Deficiência de dihidrolipoil desidrogenase
    - Muito rara
    - Período NN » 2° mês de vida
    - Deterioração neurológica progressiva semelhante à forma intermédia
    - Comum a outros complexos multienzimáticos mitocondriais PDH e alfacetoglutaratoDH
      - ↑ác.láctico, pirúvico, alfacetoglutárico, hidroxivalérico e hidroxiglutárico
    - Tratamento: biotina, ác. lipóico e dicloroacetato
    - Atividade enzimática 0-25%

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

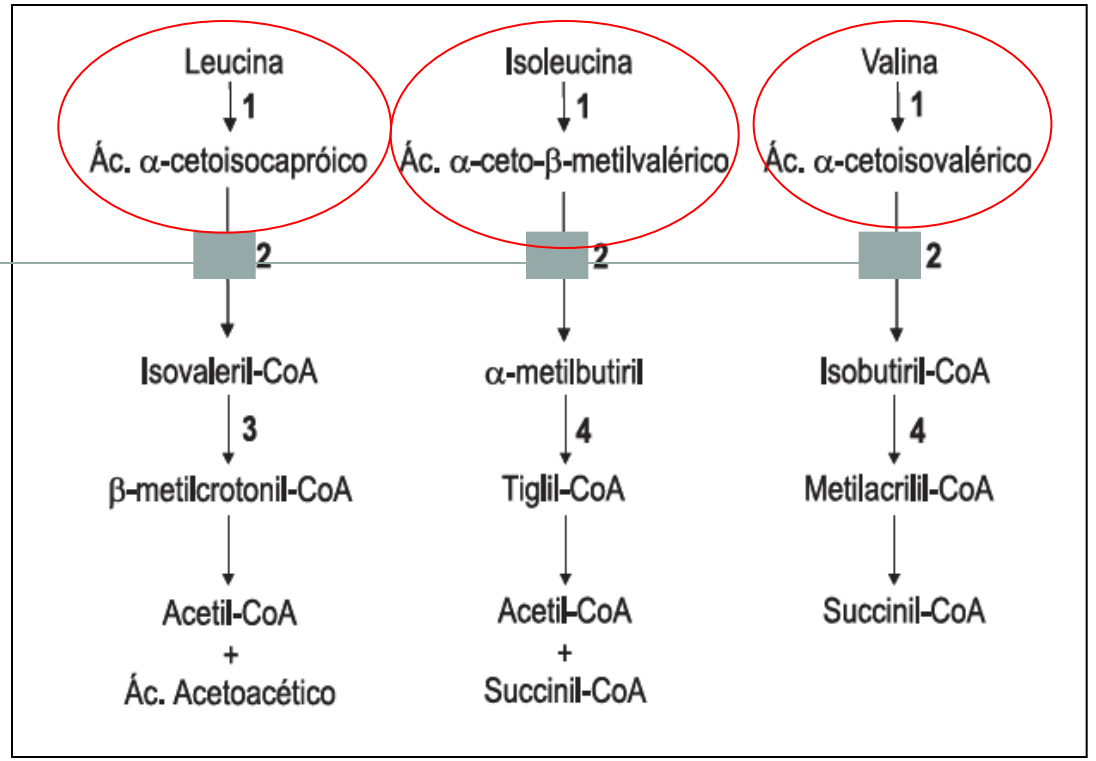
- **Leucinose**
  - Chaves diagnósticas:
    - Odor a caramelo
    - Cetonúria
    - ↑↑AA ramificados plasma, urina e LCR
  - Complicações Neurológicas:
    - Edema cerebral agudo
      - Atenção ao aporte hídrico!
    - Desmielinização:
      - Mau controlo metabólico, ↑↑ AA ramificados

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - LEUCINOSE

Acumulação de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina, valina) e alfa-cetoácidos

desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - LEUCINOSE

- Depuração Endógena:

✓Diminuição do aporte do substrato

→ Parar proteínas naturais 24h-48h

✓Reversão do catabolismo/promoção do anabolismo

Objectivo: aportes 120% necessidades calóricas

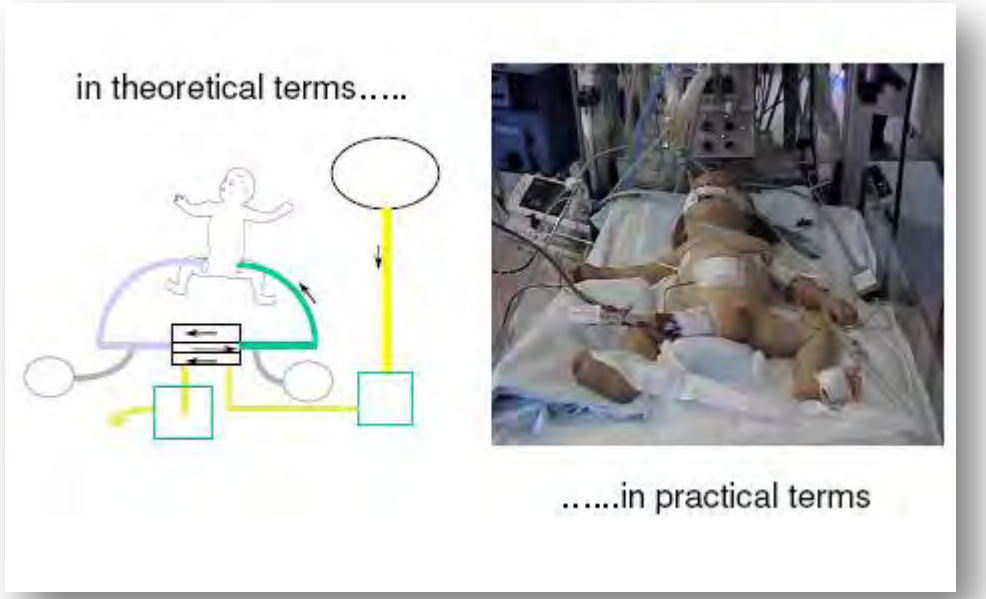
- Dextrose pelo menos a 10% ev
- Inicio precoce da alimentação entérica (SNG, contínua), sem proteínas naturais por 24-48 horas
- Proteínas sintéticas (MSUD): 2g/kg/dia
- Insulina em perfusão 0,05-0,1U/kg/h se glicemia >170mg/dL

✓Tratamento de infeção/fatores desencadeantes

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS - LEUCINOSE

- Depuração Exógena:
  - Ao diagnóstico:
    - Leucina >2500umol/L
    - Sintomas neurológicos graves
    - Sem tolerância oral
  - Ao fim de 24 horas sem AA cadeia ramificada:
    - Leucina >1000 umol/L
    - Descida da Leucina <500umol/L em 24 horas
    - Ausência de melhoria clínica



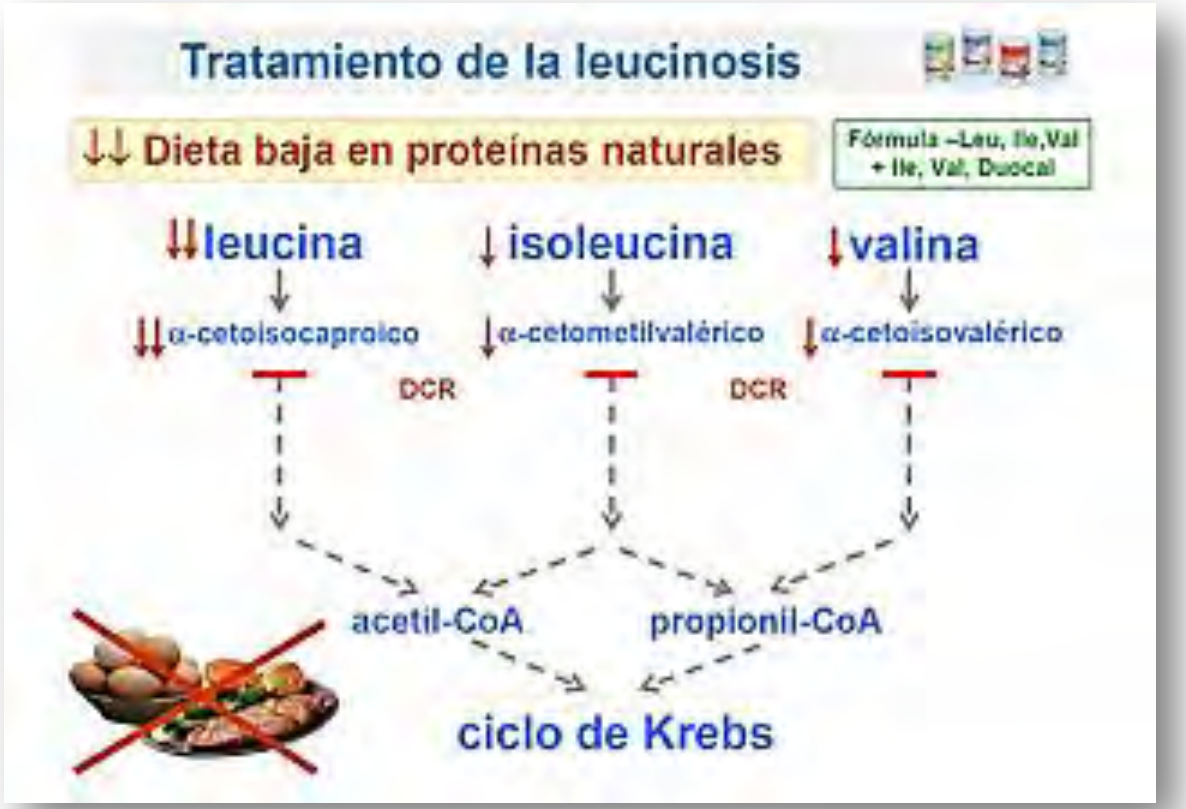
DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose**
  - Tratamento a longo prazo:
    - Restrição de Leucina, Isoleucina e Valina
    - Tiamina 100mg/dia
    - Valina e Isoleucina (100mg/dia)

Recommended daily nutrient intakes of BCAA, PRO, energy and fluids for individuals with MSUD when well.[a]

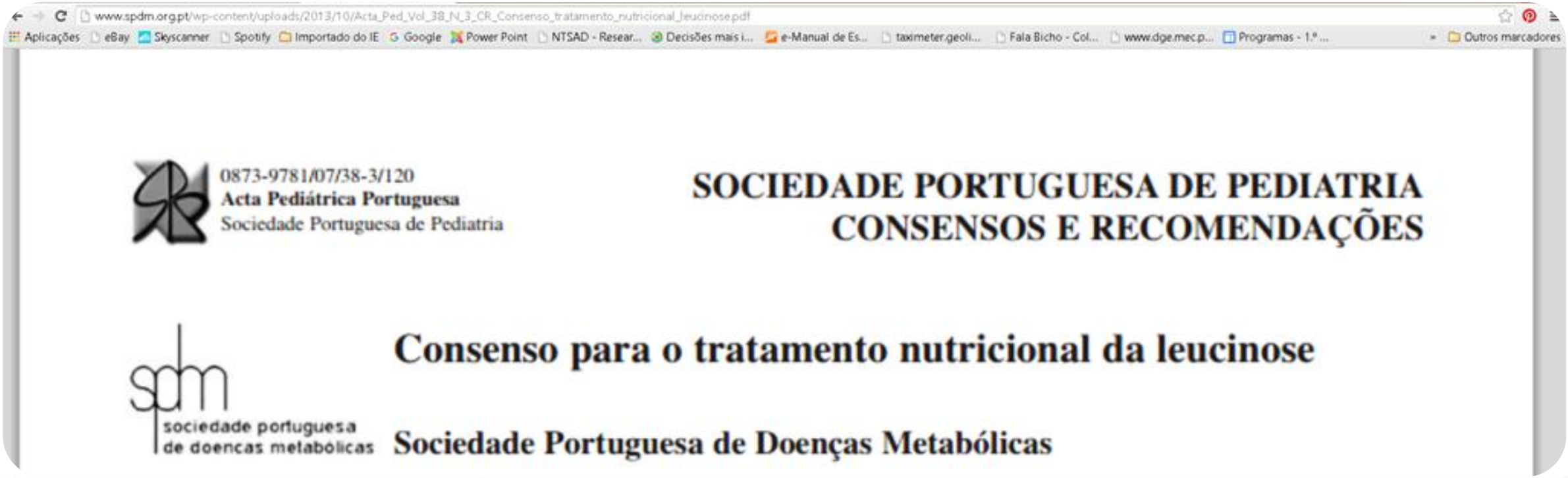
Age	Nutrient					
	LEU mg/kg	ILE mg/kg	VAL mg/kg	Protein g/kg	Energy kcal/kg	Fluid mL/kg
0 to 6 months	40–100	30–90	40–95	2.5–3.5	95–145	125–160
7 to 12 months	40–75	30–70	30–80	2.5–3.0	80–135	125–145
1–3 years	40–70	20–70	30–70	1.5–2.5	80–130	115–135
4–8 years	35–65	20–30	30–50	1.3–2.0	50–120	90–115
9–13 years	30–60	20–30	25–40	1.2–1.8	40–90	70–90
14–18 years	15–50	10–30	15–30	1.2–1.8	35–70	40–60
19 years +[b]	15–50	10–30	15–30	1.1–1.7	35–45	40–50

[a] Adapted from Marriage, B [21].
[b] Males and non-pregnant, non-lactating females.



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

- **Leucinose**



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

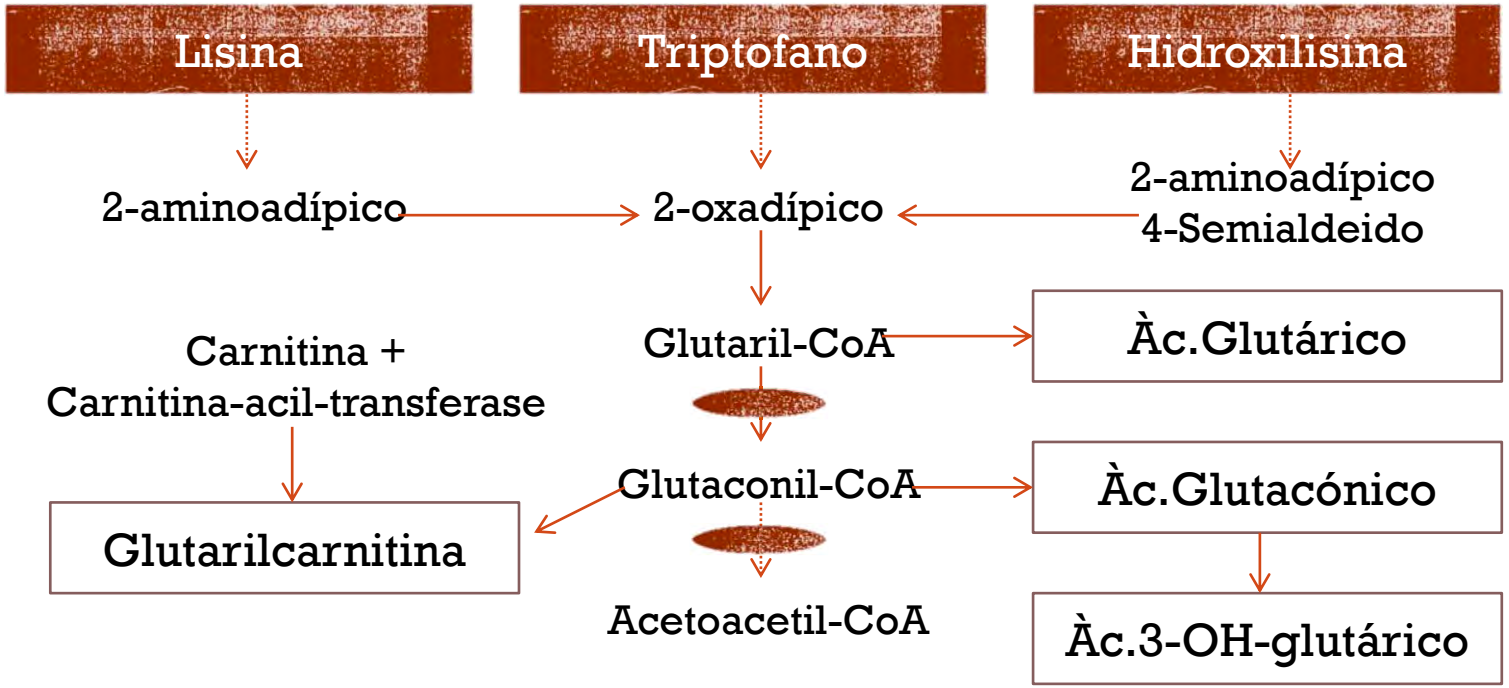
ESQUELETO CARBONADO:

1. HIPERFENILALANINEMIAS
2. TIROSINEMIAS
3. HOMOCISTINURIA CLÁSSICA
4. ACIDÚRIAS ORGÂNICAS RAMIFICADAS
5. ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Incidência**: 1:68000 RN*
- **Genética:** transmissão AR gene GCDH no Cr19p13.2
- **Défice bioquímico**: enzima glutaril-CoA desidrogenase



*Vilarinho L. et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2013. INSA, IP Lisboa, Outubro 2014

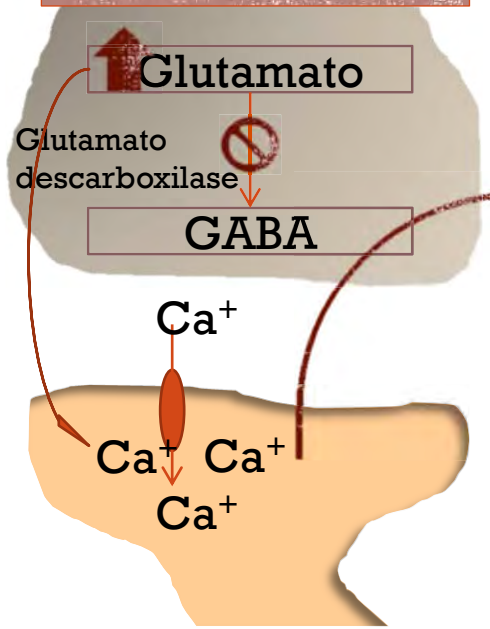
Ácido Glutárico e 3OH-Glutárico

Excitotoxicidade

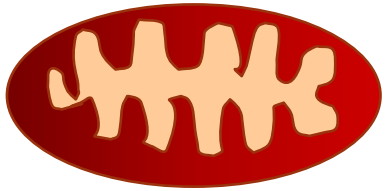
Stress Oxidativo

Δ Metabolismo Energético

Δ Transporte Cerebral



O*



↓ATP
↓ Fosfocreatina/ CK

Lesão vasos cerebrais

↓

Δ Função BHE

Lesão Estrutural Neuronal

Lesão Neuronal Morte Celular

Falha Energética Disfunção Celular

Derrames subdurais

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Clínica:**
  - Primeiros meses:
    - Macrocefalia
    - Sintomas neurológicos subtis:
      - dificuldades alimentação, hipotonia, irritabilidade

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Clínica:**
  - Crises encefalopáticas (3/4 doentes):
    - 2-37 meses
    - Precipitadas por:
      - Infeções (respiratória ou GI), vacinas, cirurgia
    - Disfunção neurológica grave:
      - Hipotonia axial, distonia coreoatetósica, convulsões, …
      - Discinésias orofaciais que interferem com a alimentação
      - Irritabilidade, perturbação do padrão de sono
      - Paralisia cerebral distónica grave

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

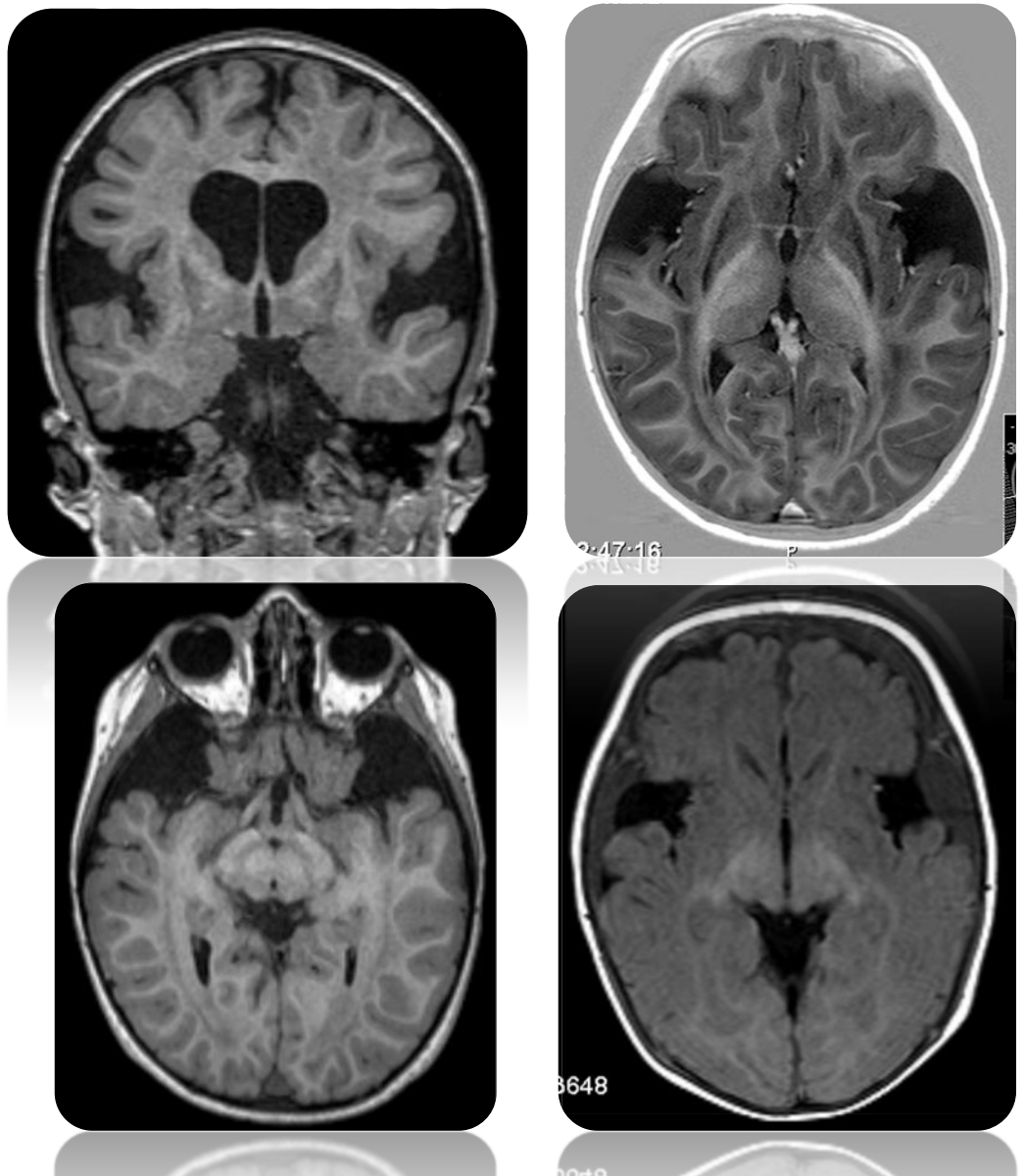
ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Clínica:**
  - Evolução neurológica crónica:
    - Distonia generalizada
    - Hipotonia axial
    - Síndrome parkinsónico rígido acinético
    - Afeção orofacial:
      - Perturbação da linguagem:
        - disartria hipercinética + apraxia da linguagem

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Neuroimagem:**
  - Atrofia cerebral de predomínio bifrontal
  - Alargamento bilateral das valas sílvicas
  - Hipersinal difuso da substância branca, de natureza desmielinizante
  - Hipersinais simétricos dos núcleos caudados, substância negra mesencefálica
  - Coleções hemáticas extra-axiais subdurais



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Diagnóstico**

Em Portugal, desde 2006 » RNN precoce alargado

Paralisia Cerebral Distónica

RMN CE
Alargamento das Valas Sílvicas + Hipersinal Gânglios Base

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Tratamento**
  - Colaboração multidisciplinar

    (neuropediatra, fisiatra, ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta da fala, dietista)
  - Objectivo:
    - Inicio na fase pré-sintomática
    - Prevenir as crises encefalopáticas
    - Prevenir a deterioração neurológica
    - Tratamento vigoroso das intercorrências
      - Evitar catabolismo através do elevado aporte energético

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Tratamento de Emergência:**
  - PARAR aporte proteico (24-48h)
  - ↑ Aporte calórico em 1,5X
  - ↑ Levocarnitina (200mg/Kg/dia ev)
  - Internar!
    - vigiar sinais de crise encefalopática,

      irritabilidade, letargia, *head-lagging* »» coma

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Tratamento de Emergência:**
  - Crises encefalopáticas:
    - Suplementação po ou ev de soluções glicídicas (+/- insulina)
    - Expansão de volume intravascular
    - Correcção da acidose
    - Manter Na> 140mmol/L, Bicarbonato > 22mmol/L, pH >7,35
    - ↑ L-carnitina (200mg/Kg/dia ev)
    - Tratamento vigoroso da causa desencadeante

Quadro IV – Soluções ricas em glícidos para tratamento na fase aguda. Adaptado de Baric *et al* [23].

	Solução de maltodextrinas		
Idade (anos)	g/100mL	kcal/100mL	volume/dia
0-1	10	40	>150mL/kg
1-2	15	60	120mL/kg
2-6	20	80	1200-1500mL
6-10	20	80	1500-2000mL
>10	25	100	2000mL

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Tratamento :**
  - Dieta restrita em lisina e pobre em triptofano
  - L-carnitina (50mg/kg/dia 8/8h po)
  - Riboflavina 100mg/dia 6/6h (cofator enzimático)

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Tratamento das complicações neurológicas:**
  - Distonia:
    - Baclofeno e benzodiazepinas (1ª linha)
    - Anticolinérgicos (2ª linha)
    - Toxina botulínica
  - Epilepsia:
    - Não se deve usar VPA (interfere na função mitocondrial)
  - Hemorragia subdural e quistos aracnoideus
    - Atenção á intervenção neurocirúrgica » pode precipitar uma crise encefalopática
    - Hemorragia subdural pode regredir sem intervenção neurocirúrgica

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

- **Prognóstico:**
  - Diagnóstico e tratamento precoces (na fase assintomática) melhoram o prognóstico
  - Apesar da adesão terapêutica, 30% desenvolvem lesão dos gânglios da base
  - Apesar do RNN e tratamento precoce …
    - Défices motores finos e da linguagem

      - confirmando a toxicidade crónica da AG I

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

0873-9781/07/38-5/215
Acta Pediátrica Portuguesa
Sociedade Portuguesa de Pediatria

SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA
CONSENSOS E RECOMENDAÇÕES

sociedade portuguesa de doenças metabólicas

Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I

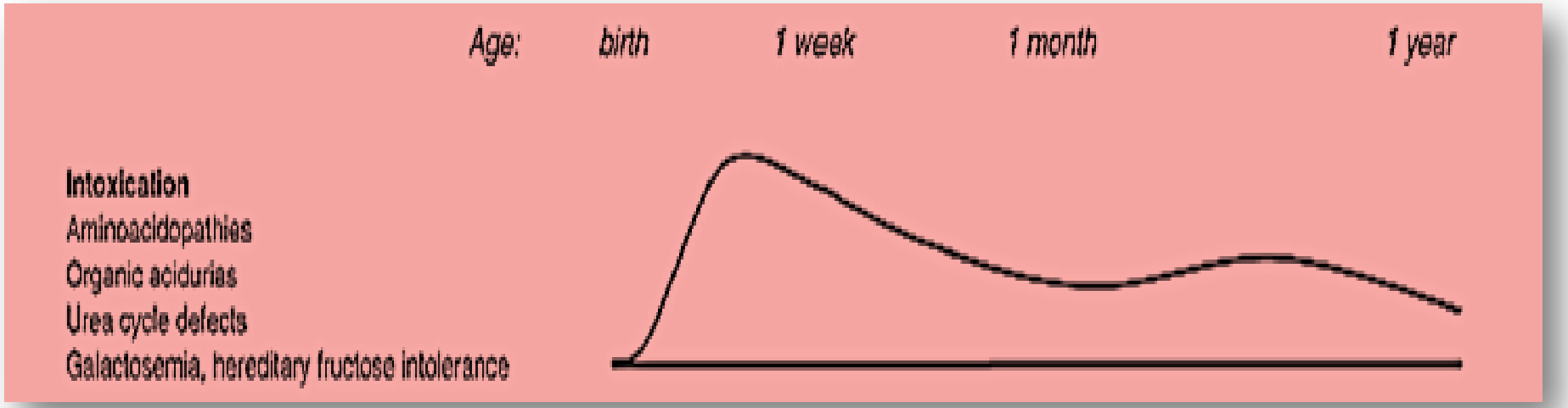
Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

COMENTÁRIOS FINAIS

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

EM RESUMO...



DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

Em Resumo…

- Intervalo livre de sintomas (horas a semanas)
- Recusa alimentar, letargia, hipertonia generalizada e movimentos anormais (pedalagem, *boxing*)
- Deterioração rápida para coma, sem causa aparente
- Pode haver odor anormal
- Ausência de resposta ao tratamento sintomático
- ECDx (PL, Culturas, RX, EcoTF) Normais
- Disfunção SNC prevenida ou minimizada:
  - diagnóstico precoce
  - tratamento de emergência adequado

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

EM RESUMO …

Intervenção médica precoce

- Medidas de suporte e de depuração endógena
- Quando necessário … técnicas de depuração exógena

Hemodiafiltração

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II

COMENTÁRIOS FINAIS

- Os avanços tecnológicos no diagnóstico e tratamento dos Erros Inatos do Metabolismo melhoraram o prognóstico destes doentes;

- Essencial o Pediatra familiarizado:

✓**A SUSPEITA CLÍNICA NASCE DO CONHECIMENTO.**

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS II