

# Doenças da Oxidação dos Ácidos Gordos e da Cetogénese

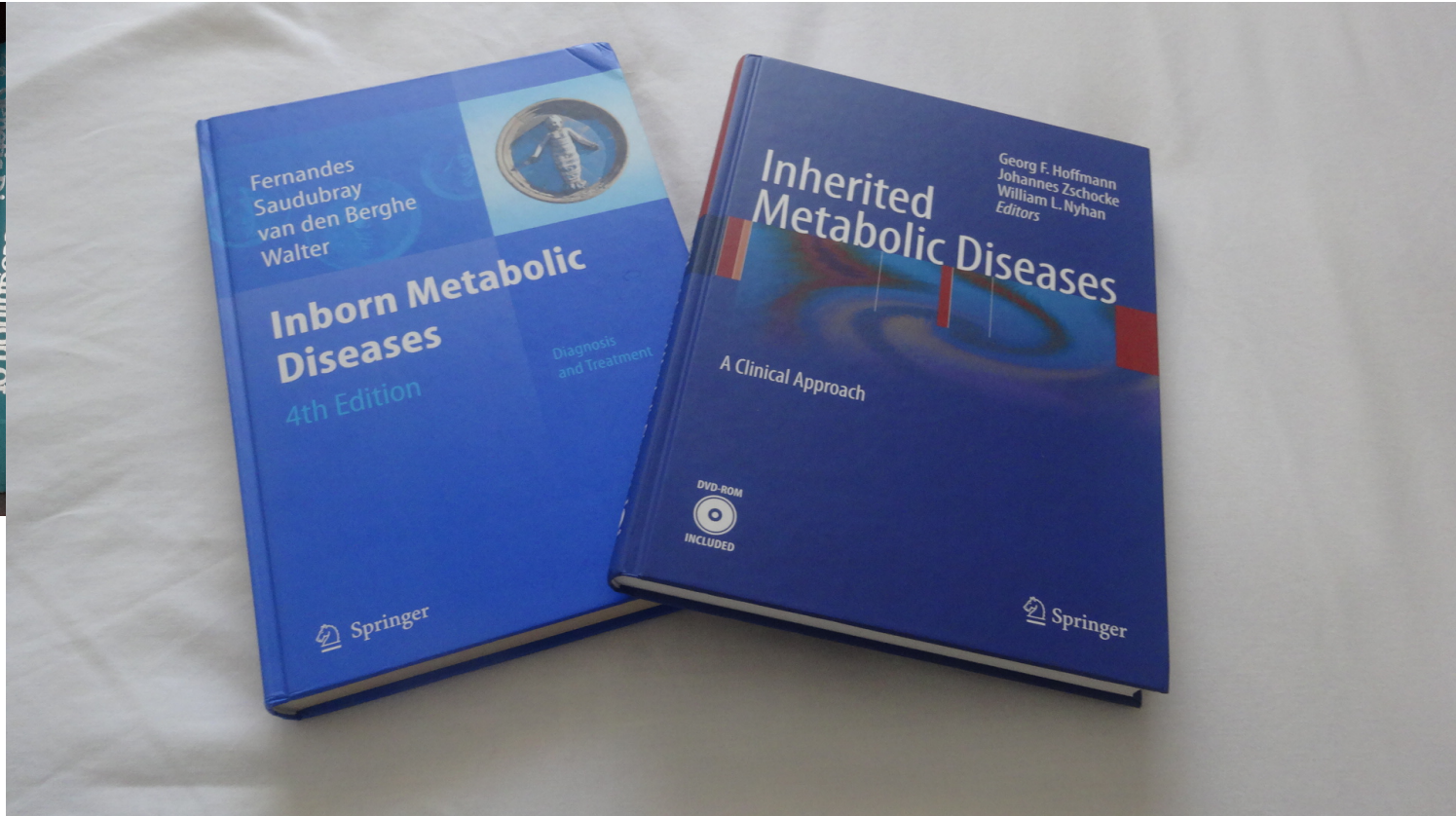
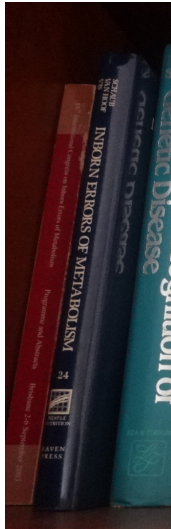
XIII Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo

Sílvia Sequeira

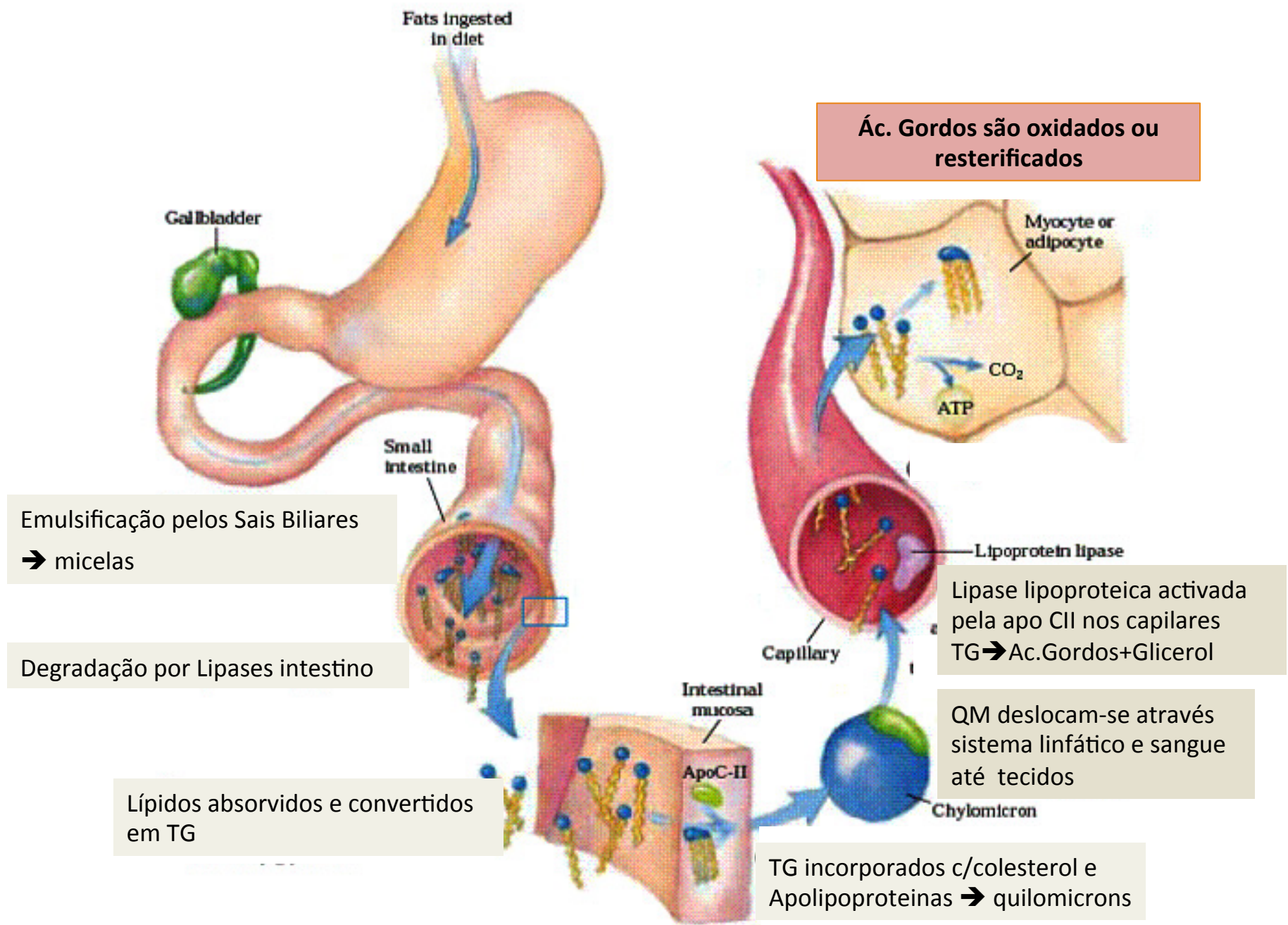
Hospital de Dona Estefânia, CHLC

Lisboa

# Bibliografia



Internet



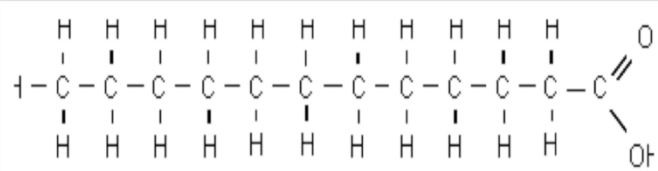
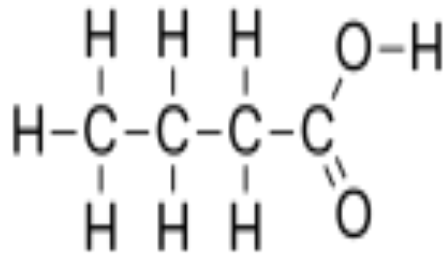
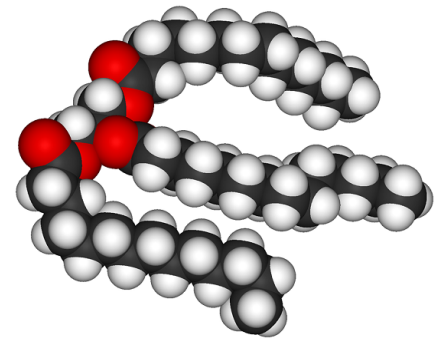
## PROCESSAMENTO DOS LIPIDOS APÓS A INGESTÃO

# Importância Lipidos

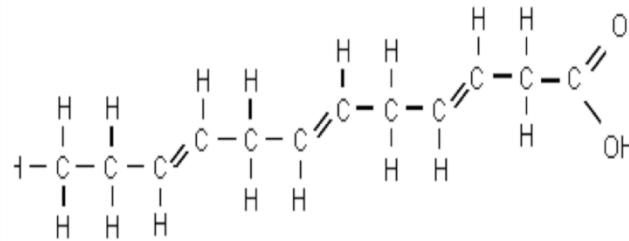
- Produção de energia
- Estruturas não polares hidrofóbicas –membranas celulares
- Armazenamento sob a forma de TG (+ eficiente e quantit> que o glicogenio)
- Transporte do lipidos:
  - quilomicrons
  - AG unidos à albumina
  - Corpos cetónicos



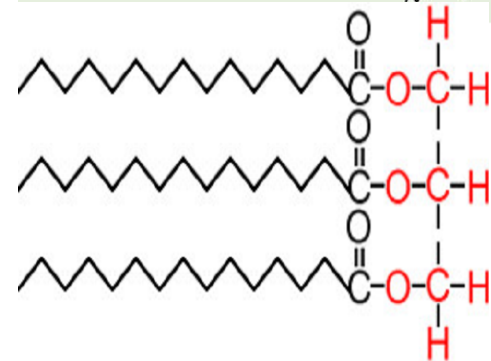
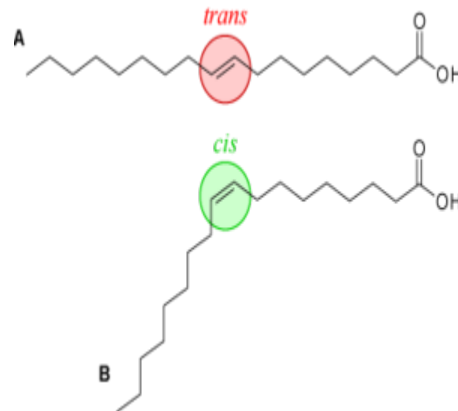
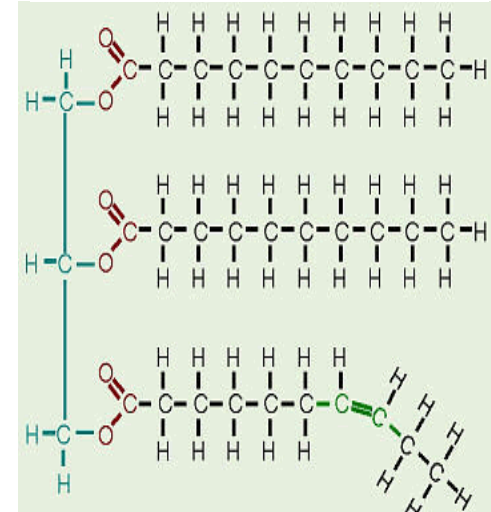
# Ácidos Gordos



Saturated Fatty Acid

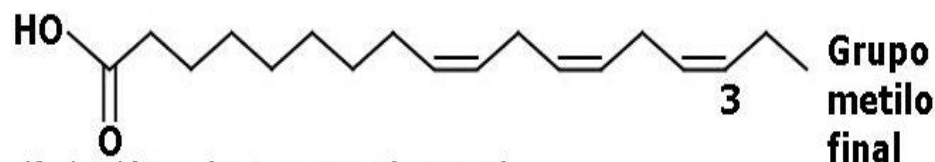


Unsaturated Fatty Acid

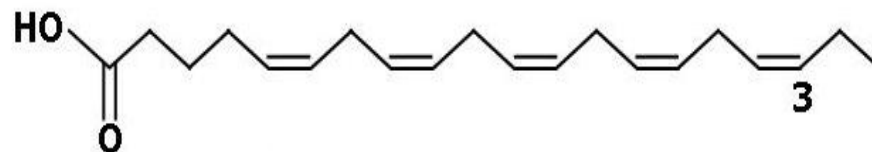


3 Fatty Acids + Glycerol

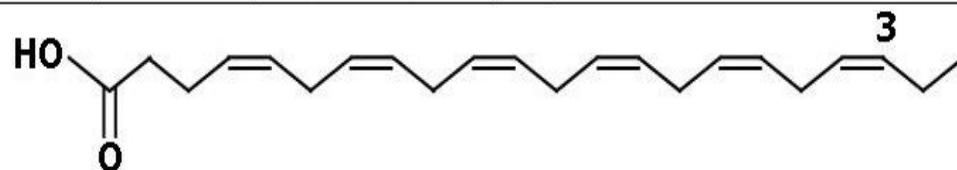
## FIG. 1 ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA 3 E ÓMEGA 6



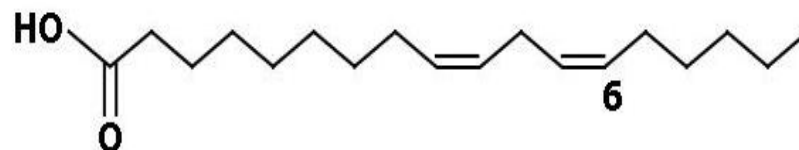
Ácido alfa-linolénico (ALA, C18:3, ómega 3)



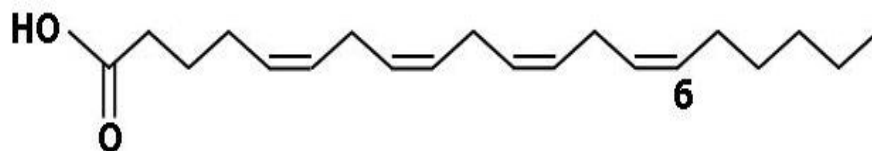
Ácido eicosapentanóico (EPA, C20:5, ómega 3)



Ácido docosahexanóico (DHA, C22:6, ómega 3)



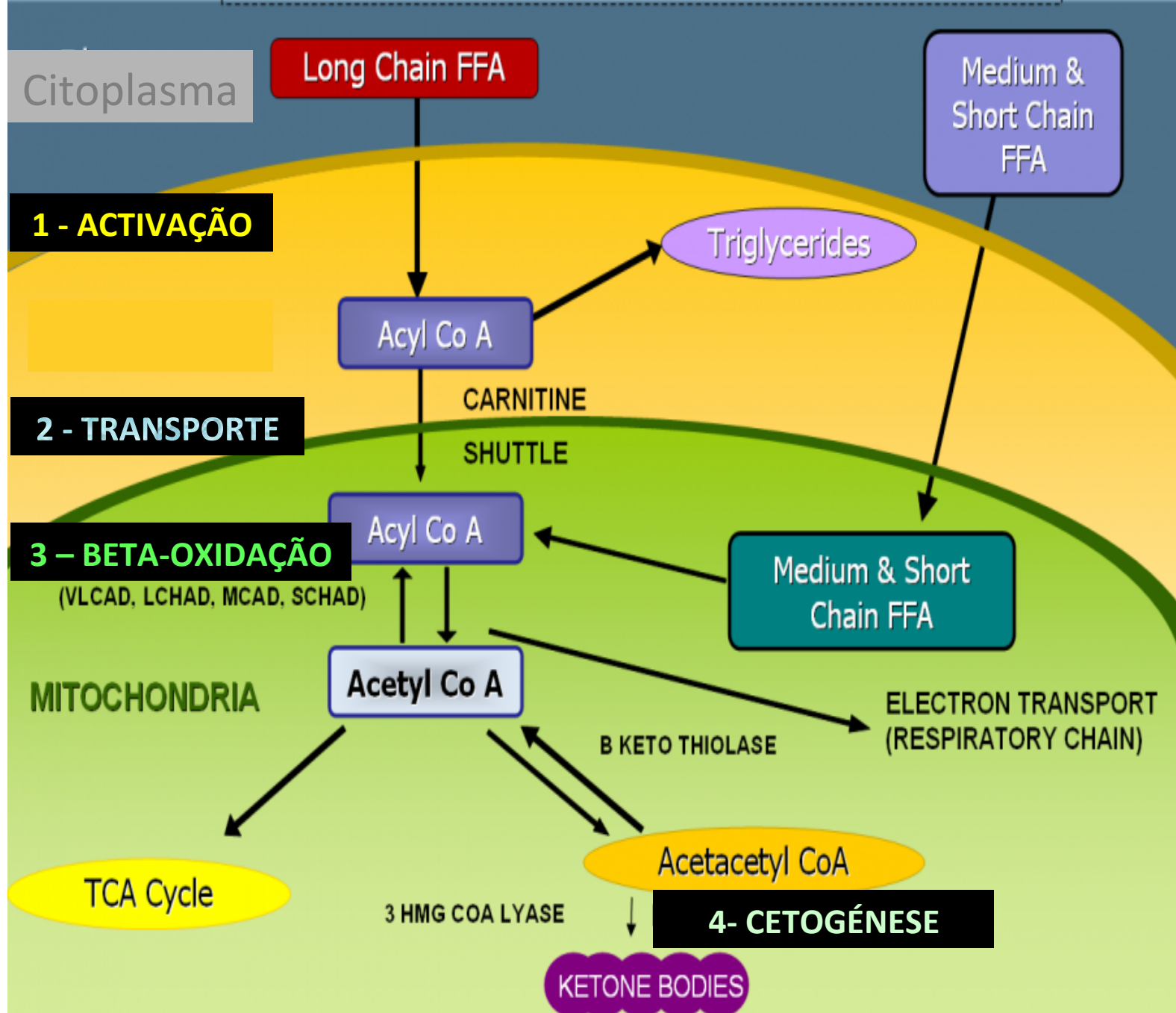
Ácido linoleico (LA, C18:2, ómega 6)

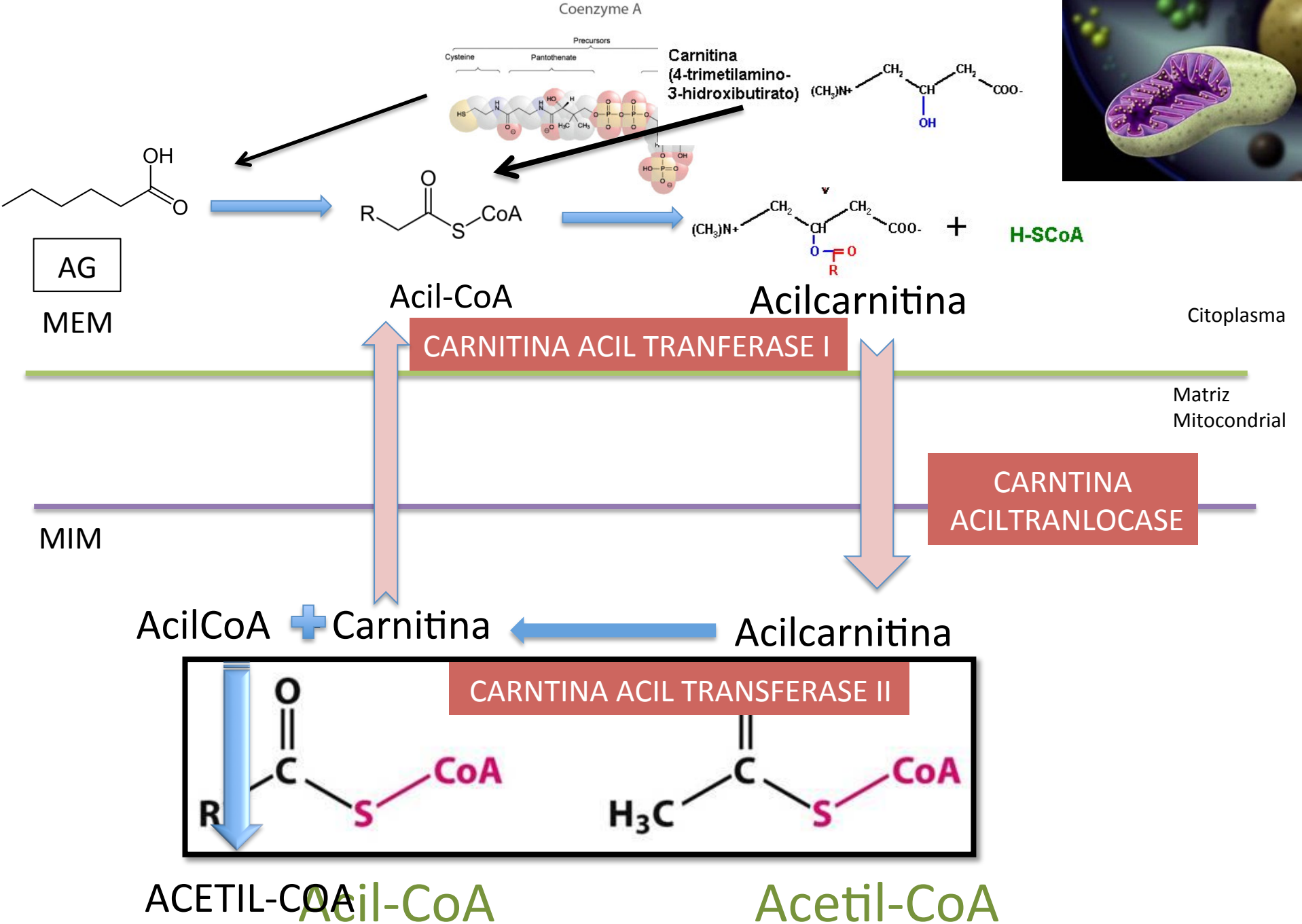


Ácido araquidónico (AA, C20:4, ómega 6)

### Fórmula $n_1:n_2\omega n_3$ :

- $n_1$  - nº átomos de carbono
- $n_2$  - nº de ligações duplas
- $n_3$  - nº do átomo de carbono mais próximo do grupo  $\text{NH}_3$  da primeira ligação dupla



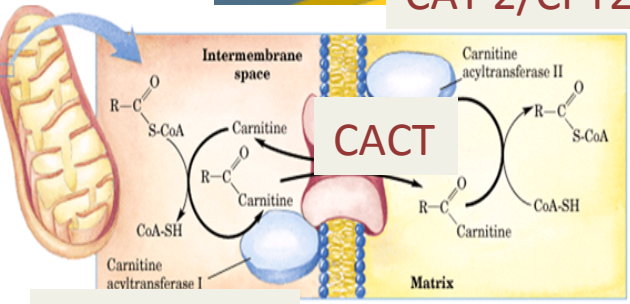


## 2 - TRANSPORTE

Long Chain FFA

Transportador da carnitina (CUD)

CAT 2/CPT2



CAT 1/CPT1

## 3 - BETA-OXIDAÇÃO

(VLCAD, LCHAD, MCAD, SCHAD)

MITOCHONDRIA

Acyl Co A

CARNITINE SHUTTLE

Acyl Co A

Acetyl Co A

Medium & Short Chain FFA

ELECTRON TRANSPORT (RESPIRATORY CHAIN)

B KETO THIOLASE

Acetacetyl CoA

3 HMG COA LYASE

KETOGENESIS

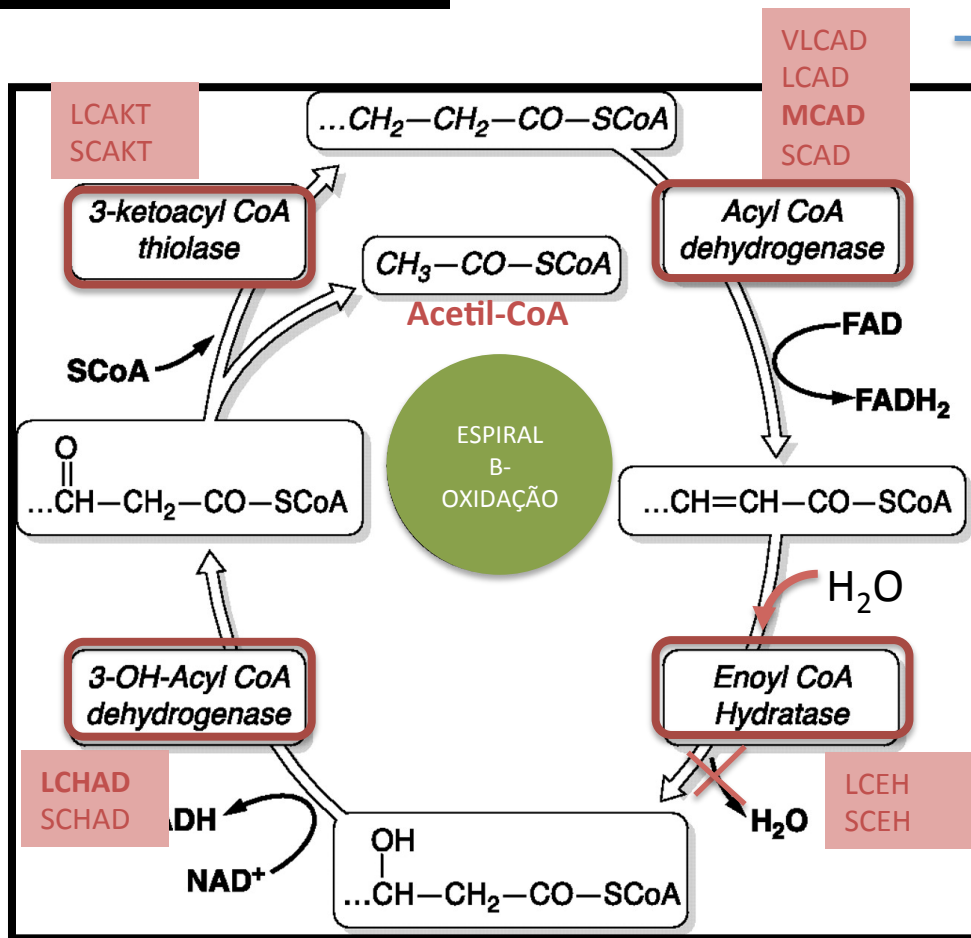
KETONE BODIES

TCA Cycle

Triglycerides

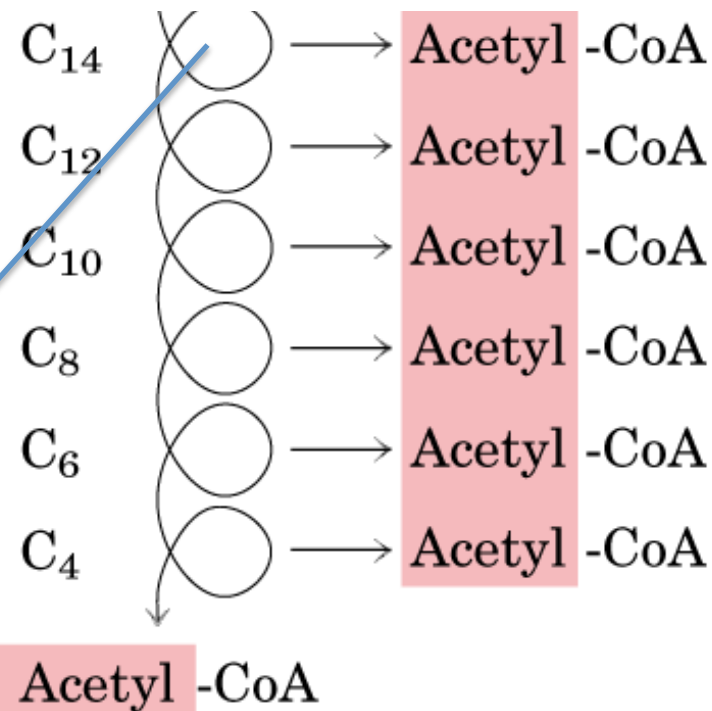
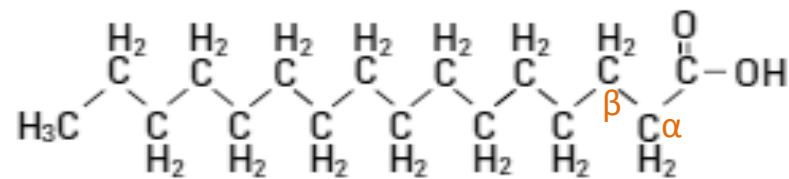


### 3 – BETA-OXIDAÇÃO



VLC – Very Long Chain  
 LC – Long Chain  
 MC – Medium Chain  
 SC – Short Chain

VLCAD / VLCADD



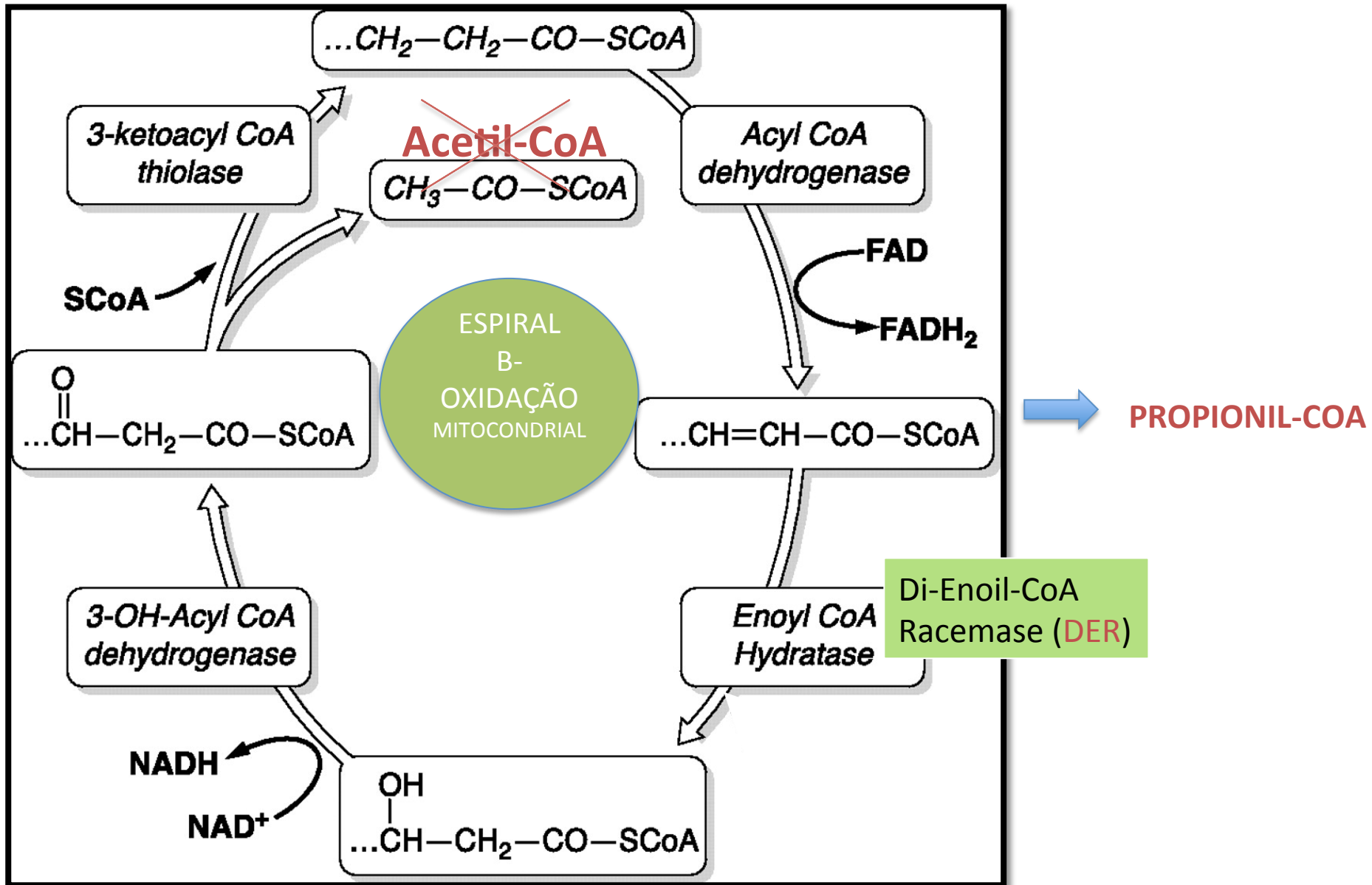
C16 → 129 ATP

TFP (proteína trifuncional): LCEH, LCHAD, LCAKT  
 MAD (multiple acyldehydrogenase deficiency)

# Enzimas Beta-oxidação AG

- Há vários enzimas envolvidos nas diferentes fases da  $\beta$ -oxidação
  - Há acil-CoA desidrogenases específicas para as cadeias acil-CoA de diferentes comprimentos
  - As acil-CoA desidrogenases CML-Very Long chain acyl CoA dehydrogenase -**VL**CAD- actuam sobre cadeias >C20-1
  - As acil-CoA desidrogenases CL-Long chain acyl CoA -**L**CAD- C18-12
  - As dehydrogenases que actuam sobre Ac.Gordos de cadeia média - **M**CAD - C10-C6
  - As acil-CoA desidrogenases CC-Short chain acyl CoA -**S**CAD- C6-C4
- ❖ Deficiência de MCAD – patologia frequente/ associada a SIDS/SUDI

### 3 – BETA-OXIDAÇÃO



# DEFEITOS DO CICLO DA CARNITINA - CLÍNICA

<b>CUD</b> Transportador da carnitina	<p><b>Forma precoce ou hepática infantil</b> (3m-2anos): <u>hipoglicemia hipocetótica</u>, hiperamoniémia, <u>hepatomegalia</u>, <u>disfunção hepática</u>, eventual encefalopatia hepática; compromisso muscular &gt;1ºano de vida; casos de morte súbita neonatal.</p> <p><b>Forma miopática (cardíaca) da infância</b> (1-7 anos): cardiomiopatia dilatada progressiva, hipotonia, fraqueza muscular, rabdomiólise</p> <p><b>Forma adulta</b>: fadiga, cansaço fácil, arritmia, cardiomiopatia dilatada</p>
<b>CPT 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 8-18m: Intolerância ao jejum, <u>hipoglicemia hipocetótica</u>, <u>hepatomegalia</u>, <u>disfunção hepática</u>, aumento CK, acidose tubular renal, convulsões</li></ul>
<b>CACT</b> Carnitina- - acilcarnitina translocase	<p><b>Neonatal</b>: intolerância ao jejum, <u>coma hipoglicêmico</u>, vômitos, cardiomiopatia, arritmia, letargia, rabdomiólise, <u>disfunção hepática</u>, hiperamoniémia, morte</p> <p><b>Tardia</b>: <u>hipoglicemia</u> recorrente sem envolvimento cardíaco</p>
<b>CPT 2</b>	<p><b>Infantil ou hepatocardiomuscular</b>: Coma, hipotonia, letargia, <u>hipoglicémia hipocetótica</u>, <u>hepatomegalia</u>, <u>disfunção hepática</u>, cardiomiopatia com arritmia ou falência multiorgânica.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tardia (15-60 anos)</b>: intolerância ao exercício, dores musculares, rabdomiólise com mioglobinúria</li></ul>

# DEFEITOS BETA OXIDAÇÃO AG - CLÍNICA

<b>SCAD</b> Desidrogenase acil-CoA de cadeia curta	Hipotonia, vômitos cíclicos, recusa alimentar, ADPM, oftalmoplegia externa e miopatia
<b>SCHAD</b> Desidrogenase 3-hidroxiacil-CoA de cadeia curta	Coma, vômitos recorrentes, letargia, hipotonia, disfunção hepática, colestase, cirrose, encefalopatia e cardiomiopatia hipertrófica
<b>MCAD</b> Desidrogenase acil-CoA de cadeia média	Coma hipoglicêmico, letargia, disfunção hepática, vômitos cíclicos, hipotonia, perturbação do comportamento adaptativo, morte súbita
<b>LCHAD</b> Desidrogenase 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa	Coma, letargia, hipotonia, cardiomiopatia, hepatomegalia, disfunção hepática com colestase e cirrose, espasticidade, neuropatia periférica, retinopatia pigmentar, rabdomiólise
<b>VLCAD</b> Desidrogenase acil-CoA de cadeia muito longa	Coma, letargia, cardiomiopatia, disfunção hepática, rabdomiólise, dor muscular
<b>MADD</b> Deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenases ou Acidúria Glutárica tipo II	Coma, letargia, hipotonia, cardiomiopatia, disfunção hepática, intolerância ao exercício, ataxia, quistos renais Fatal no período neonatal



PATOLOGIA	HEPÁTICO	CARDÍACO	MÚSCULO ESQUELÉTICO	
			Aguda	Crónica
Defeitos Ciclo da Carnitina				
CDT	+	+		±
CPT 1	+			
Translocase	+	+		+
CPT 2	+	+	±	+
Defeitos Beta-Oxidação				
Acil-CoA desidrogenases				
VLCAD	+	+	+	+
MCAD	+			
SCAD				
3-HO-Acil-CoA desidrogenases				
LCHAD	+	+	+	
SCHAD			+	+
MCKT			+	+
DER				+

# DIAGNÓSTICO

	Acilcarnitinas no plasma	Ácidos Orgânicos Urina
<b>SCAD</b>	Butirilcarnitina (C4:0)	Etilmalônico, 2-metilsuccínico
<b>SCHAD</b>	3-OH-C4 acilcarnitinas	C6-C14 acidúria dicarboxílica acidúria 3- hidroxí-dicarboxílica LCHAD
<b>MCAD</b>	Acilcarnitinas C6:0; C8:0; C8:1; C10; C10:1 C8/C10 >5; C8/C2>0,1	C6–C12 ácidos dicarboxílicos suberilglicina e hexanoilglicina
<b>LCHAD</b>	Acilcarnitinas de cadeia longa (OH- C16:0; OH-C18:2; OH-C18:1) OHC6-OHC14	Acidúria dicarboxílica e 3- hidroxídicarboxílicos de cadeia longa
<b>VLCAD</b>	Acilcarnitinas de cadeia muito longa C14:1; C14:0; C16:0; C16:1	C16:2; C18:0; C18:1; C18:2

# Diagnóstico Definitivo

- Estudo molecular

# Rastreio Neonatal

## DOENÇAS DA $\beta$ -OXIDAÇÃO MITOCONDRIAL DOS ÁCIDOS GORDOS

- Def. Desidrogenase Ác. Gordos de Cadeia Média (MCADD)
- Def. Desidrogenase Ác. Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCADD)
- Def. Desidrogenase 3-Hidroxi-Acil-CoA Cadeia Longa (LCHADD)/TFP
- Def. em Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)
- Def. em Carnitina-Palmitoil Transferase II (CPT II)/CACT
- Def. Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (Acidúria Glutárica Tipo II)
- Def. Primária em Carnitina (CUD)

# Defeitos da oxidação dos Ácidos Gordos

- Patologia associada a elevada taxa de mortalidade e morbilidade
- Diagnóstico Precoce permitiu:
  - Diagnóstico combinado 1: 9300/>5milhões RN
  - Diminuir a frequência e a gravidade da descompensação metabólica
  - Melhorar o prognóstico

**Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation  
: experience and recommendations from an expert meeting**

- O JIMD: October 2010, Volume 33, Issue 5, pp 521-526
- First online: 07 April 2010
- [WWW.ACMG.net](http://WWW.ACMG.net)





# SUDI/ALTE

## Sudden Unexpected Death in Infancy/Acute Life Threatening Events

Crianças 7dias - 3anos

Jan 2004 - Dez 2013

EIM - 3/196 SUDI

7/167 ALTE

9/10 c/sintomas – recusa alimentar, sonolência

≅infecções virais, vômitos

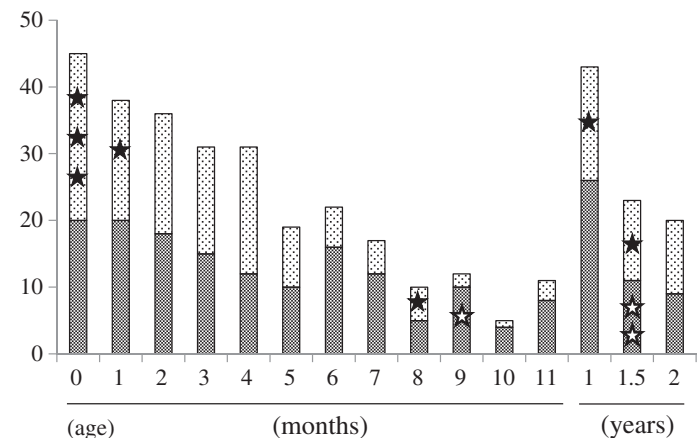
Hiperamoniemia, Cetonemia/cetonúria, hipoglicemia RN

### História Clínica detalhada

**Pesquisar:** Glicemia, NH<sub>3</sub>, FHep, CK, Gasimetria, CC

**Colheita no SU:** AO/Ac. Orotico; Acilcarnitinas (papel filtro)

ALTE- CUD, VLCAD, AG2, MMA, UCD, MCAD

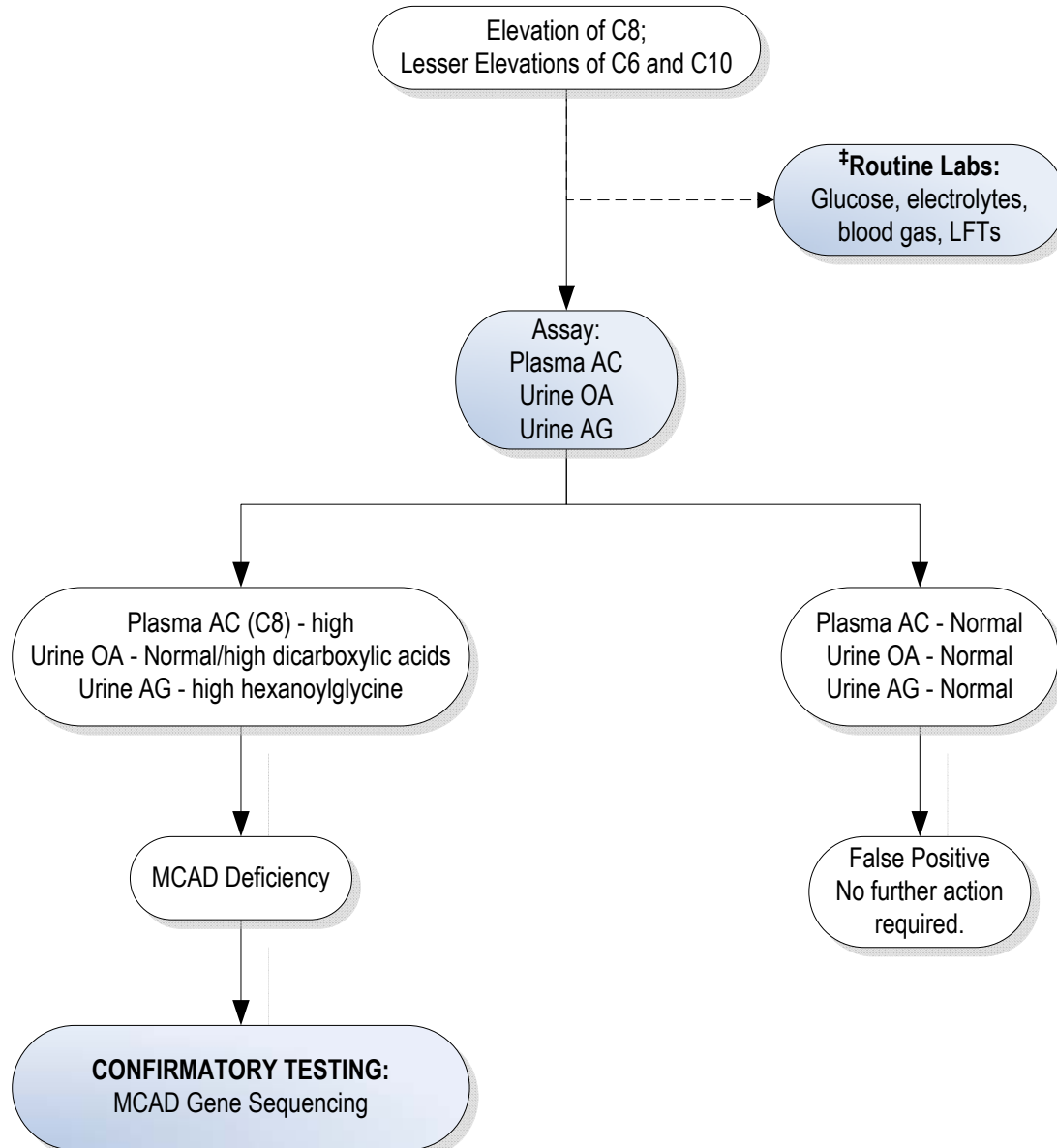


**Fig. 1** Age distribution in infants with (▨) acute life-threatening events (n = 167) or (■) sudden unexpected death (n = 196). ★ or ☆, inborn error of metabolism.



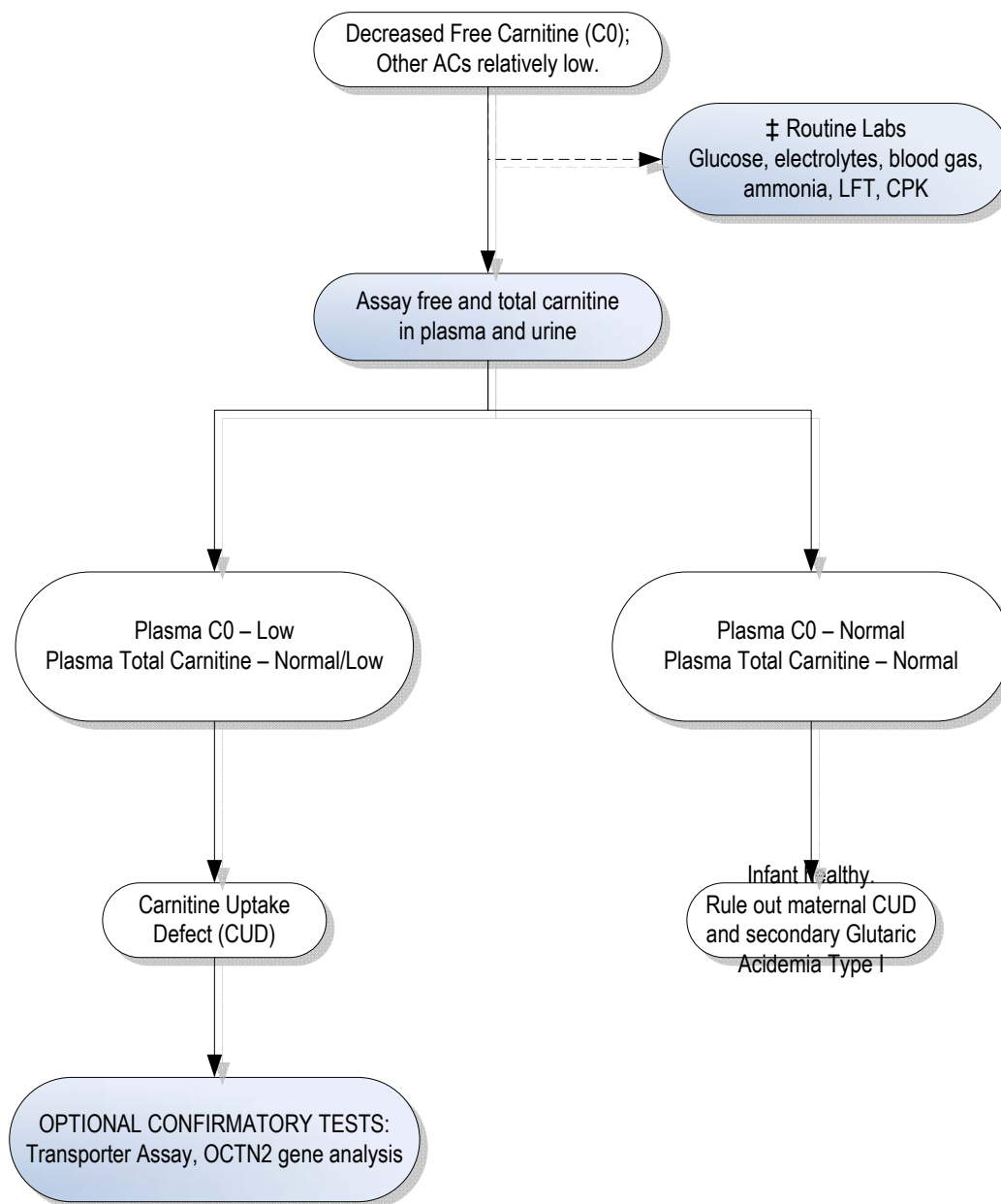


# C8 Elevated + Lesser Elevations of C6 and C10





# CO (Free Carnitine) Low



# MCAD/MCADD

- Incidência: 1:5 000- 1:25 000
- Mais frequente
- Autossômica recessiva
- Gene ACADM - homozigotia mutação 985A→G,
- Primeira sintomatologia <2 anos
- Sintomatologia:
  - Hipoglicémia hipocetótico, alt.hepáticas, ✚ súbita (18% na primeira crise)

# Newborn Screening ACT Sheet

## [Elevated C8 with Lesser Elevations of C6 and C10 Acylcarnitine]

### Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD) Deficiency

**Differential Diagnosis:** Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency.

**Condition Description:** MCAD deficiency is a fatty acid oxidation (FAO) disorder. Fatty acid oxidation occurs mainly during prolonged fasting and/or periods of increased energy demands (fever, stress), when energy production relies increasingly on fat metabolism. In an FAO disorder, fatty acids and potentially toxic derivatives accumulate because of a deficiency in one of the mitochondrial FAO enzymes.

---

#### ***YOU SHOULD TAKE THE FOLLOWING ACTIONS:***

- Contact family to inform them of the newborn screening result and ascertain clinical status (poor feeding, vomiting, lethargy).
- Consult with pediatric metabolic specialist.
- Evaluate the newborn (poor feeding, lethargy, hypotonia, hepatomegaly). If signs are present or infant is ill, transport infant to hospital for emergency treatment that would include IV glucose and any further treatment in consultation with the metabolic specialist.
- If infant is normal initiate timely confirmatory/diagnostic testing, as recommended by specialist.
- Educate family about need for infant to avoid fasting and the need for immediate medical attention if the infant even becomes mildly ill (poor feeding, vomiting, or lethargy).
- Report findings to newborn screening program.

---

**Diagnostic Evaluation:** Plasma acylcarnitine analysis will show a characteristic pattern consistent with MCADD. Urine organic acid analysis may also show an abnormal profile. Diagnosis may be confirmed by mutation analysis of the MCAD gene.

**Clinical Considerations:** MCAD deficiency is usually asymptomatic in the newborn although it can present acutely in the neonate with hypoglycemia, metabolic acidosis, hyperammonemia, and hepatomegaly. MCAD deficiency is associated with high mortality unless treated promptly; milder variants exist. Hallmark features include vomiting, lethargy, and hypoketotic hypoglycemia. Untreated MCAD deficiency is a significant cause of sudden death.



# Caso Clínico

## Ana Félix, 21 meses:

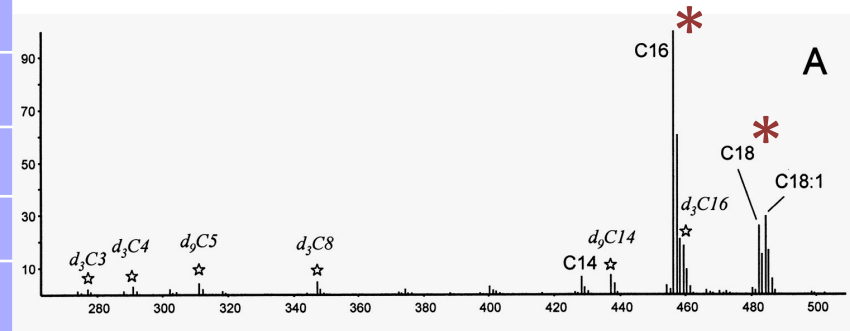
- Febre, tosse, rinorreia serosa
- Queda da cabeça, hipertonia dos membros, recusa em andar
- CK-53 422 AST-846 ALT-3026 UI/L

## Aos 27m: após episódio febril

- Prostração, cabeça caída para a direita, recusa em pôr-se de pé ou andar
- Hepatomegália
- Palpação muscular indolor
- CK-145 577IU/l, Mioglobina 3456 ng/ml (VR:13-65.8)
- AST-4 258 ALT-1 753U/ L
- Recuperação total em poucos dias

# Investigação

	Resultados ( $\mu\text{M}$ )	Valores Referência
Carnitina Livre ( $\text{C}_0$ )	12.30 ↓	19.24-48.48
Acetilcarnitina ( $\text{C}_2$ )	4.42 ↓	8.06-25.54
Tetradecanoilcarnitina ( $\text{C}_{14}$ )	0.38 ↑	0.06-0.24
Palmiltoilcarnitina ( $\text{C}_{16}$ )	2.63 ↑	0.53-2.09
Hexadecenoilcarnitina ( $\text{C}_{16:1}$ )	0.39 ↑	0.03-0.15
Estearoilcarnitina ( $\text{C}_{18}$ )	1.38 ↑	0.36-1.36
Oleoilcarnitina ( $\text{C}_{18:1}$ )	2.85 ↑	0.36-1.36



CPT 2 / Translocase

Estudo molecular: homozigotia c.338C>T (p.S113L)

Exame Cardiológico – normal



**CPT 2**

Estudo Pai – Homozigotia mesma mutação

# CPT II

## ◆ **FORMA NEONATAL FATAL** – dias após o nasc.

Insuf. Hepática, miocardiopatia, convulsões, hipoglicémia

Dismorfia facial ou malformações (diplasia renal quística, def. migração neuronal)

## ◆ **FORMA HEPATOCARDIOMUSCULAR INFANTIL** – 1º ano de vida

Episódios de Insuf. hepática com hipoglicémia não cetótica

Miocardiopathy, Arritmias cardíacas

Convulsões ou coma após jejum ou infecção

Miopatia periférica

Crises de dor abdominal e cefaleia

## ◆ **FORMA MIOPÁTICA** - depois dos 6 anos

Episódios Recorrentes de mialgia c/ mioglobínúria ( exercício prol., jejum, frio, stress)

Sem sintomatologia ou CK elevado entre crises)



# Stopping Parenteral Nutrition for 3 Hours Reduces False Positives in Newborn Screening

Vol. 167, No. 2 • August 2015

12 567 consecutive births in 1 hospital between May 2010 and June 2013.

**Table II.** False-positive AA and “inconclusive” NBS rates for AAs among infants <1500 g by treatment group

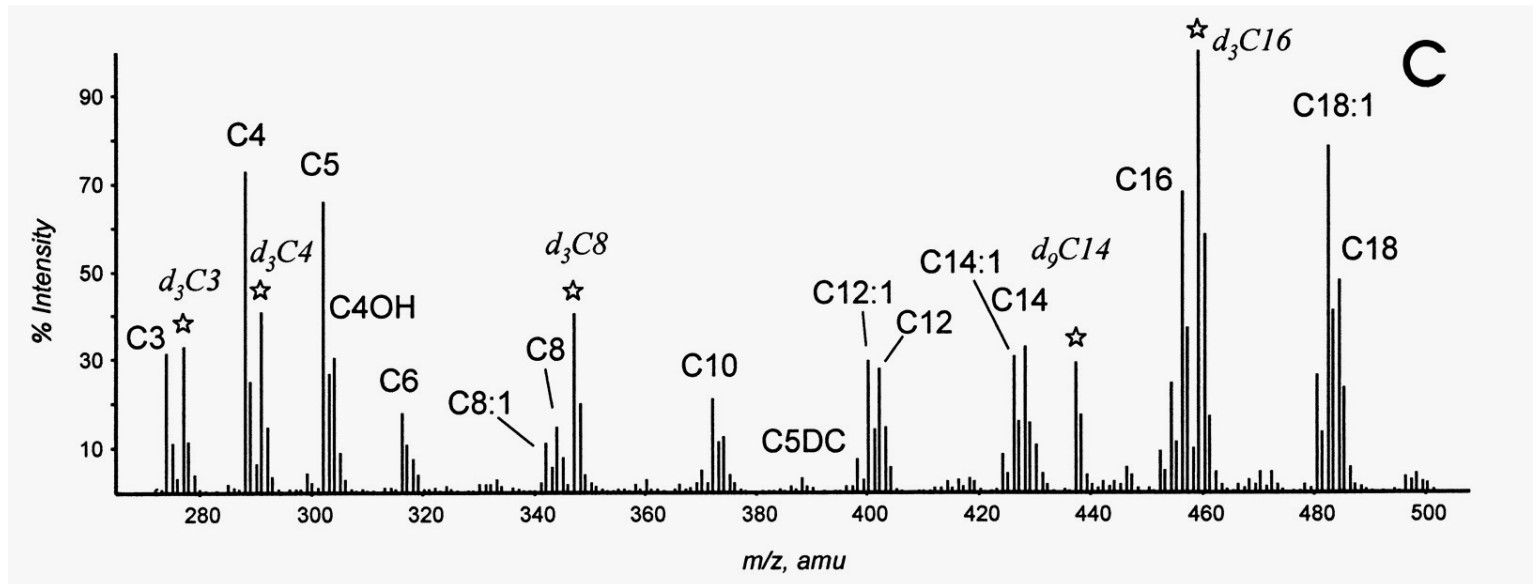
Groups	Total VLBW infants (n = 420)	Mean [median] BW in g (range)	Number of false-positive AA (n = 32)	Number of “inconclusive” AA results	False-positive rate AA	Inconclusive rate
No-PN	103	1324 [1370] (460-1490)	0	2	0%*	1.9%*
Early-PN	245	930 [930] (440-1500)	29	22	11.8%	8.9%
Stop-PN	65	974 [1010] (490-1490)	2	0	3.1%†	0%*
PN status not recorded	7	NA	1	0	14%	0%

NA, not available.

**Table III.** Hospital charge comparison in early-PN and stop-PN groups

Hospital charges for false-positive rate AAs	Early-PN group (29/245)	Stop-PN group (2/65)
Additional investigations	\$9485.50 (25 PAA analysis, 5 tHcy level, 2 UOA analysis, 2 ammonia)	\$707.80 (2 PAA)
Subspecialty consultation	\$2792.00 (8 × \$349)	\$0.00
Repeat NBS	\$1144.98 (18 × \$63.61)	\$63.61 (1 × \$63.61)
IV dextrose solution	\$0.00	\$91.00 (65 × \$1.4)
Total hospital charges	\$13 422.50	\$862.40
Average hospital charges per infant	\$54.80	\$13.30
Adjusted costs per infant*	\$22.80	\$5.53

# Caso clinico



MADD – Multiple acyl-CoA Desidrogenase Deficiency ou GA II

# Tratamento

- Evitar o jejum
  - Aporte adequado de HC em crise
  - Restrição Lipidos- AG essenciais, suplemento DHA
  - MCT
  - Carnitina
  - Riboflavina
  - Transplante de células estaminais
  - Triheptanoína
- 
- Evitar farmacos: valproato, acetoaminofeno, salicilatos, adrenalina

---

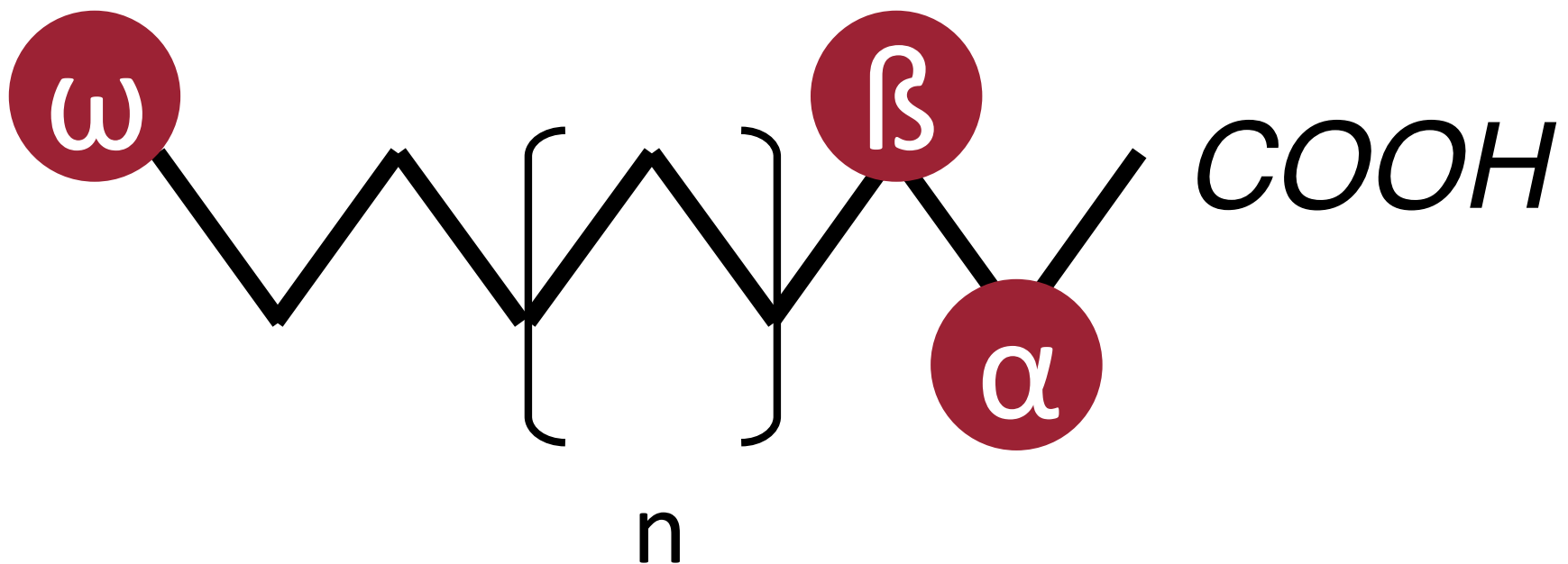
ORIGINAL ARTICLE

## **Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop**

- De acordo com a patologia
- De acordo com a presença de sintomatologia
- Carnitina controverso
- DHA
- Heptanoína



# Oxidação Ácidos Gordos



# Oxidação Ácidos Gordos

## REFSUM DISEASE

Fitanoil alfa-hidroxilase

Quadro clínico:

Retinite Pigmentar

Anosmia

Anomalias ósseas (1/3 casos)

Fraqueza Muscular

Perda de Audição

Ictiose

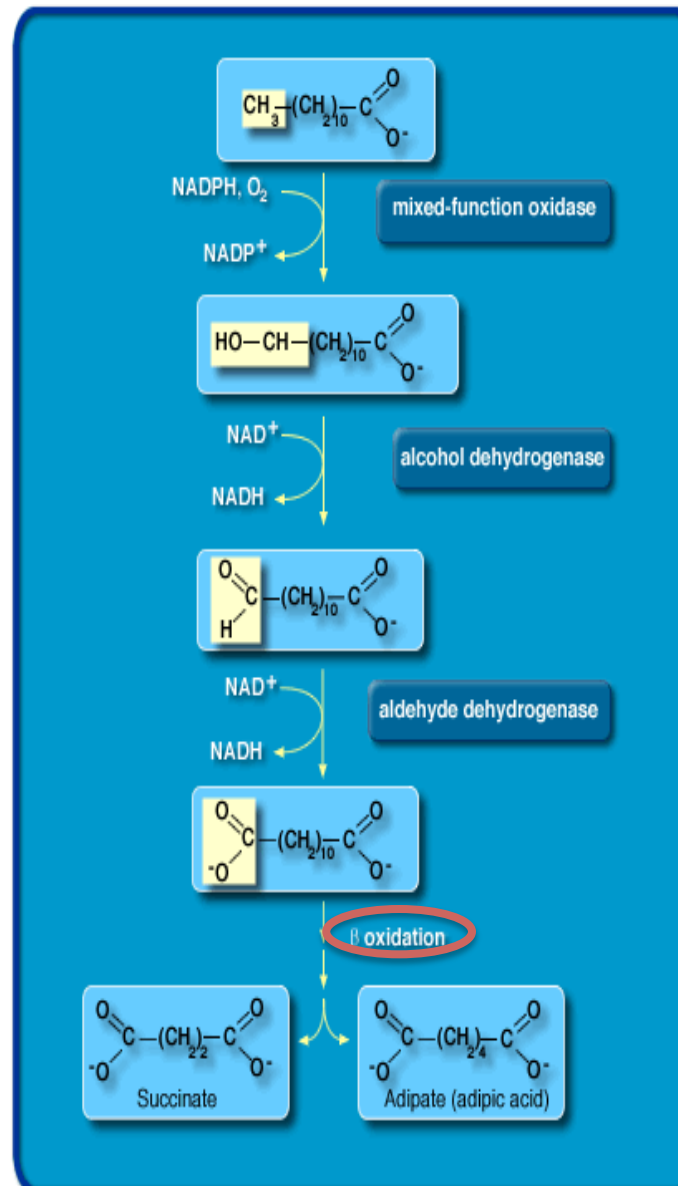
Problemas cardíacas

-arritimia



Alfa-oxidação

# Oxidação Ácidos Gordos



Omega-oxidação

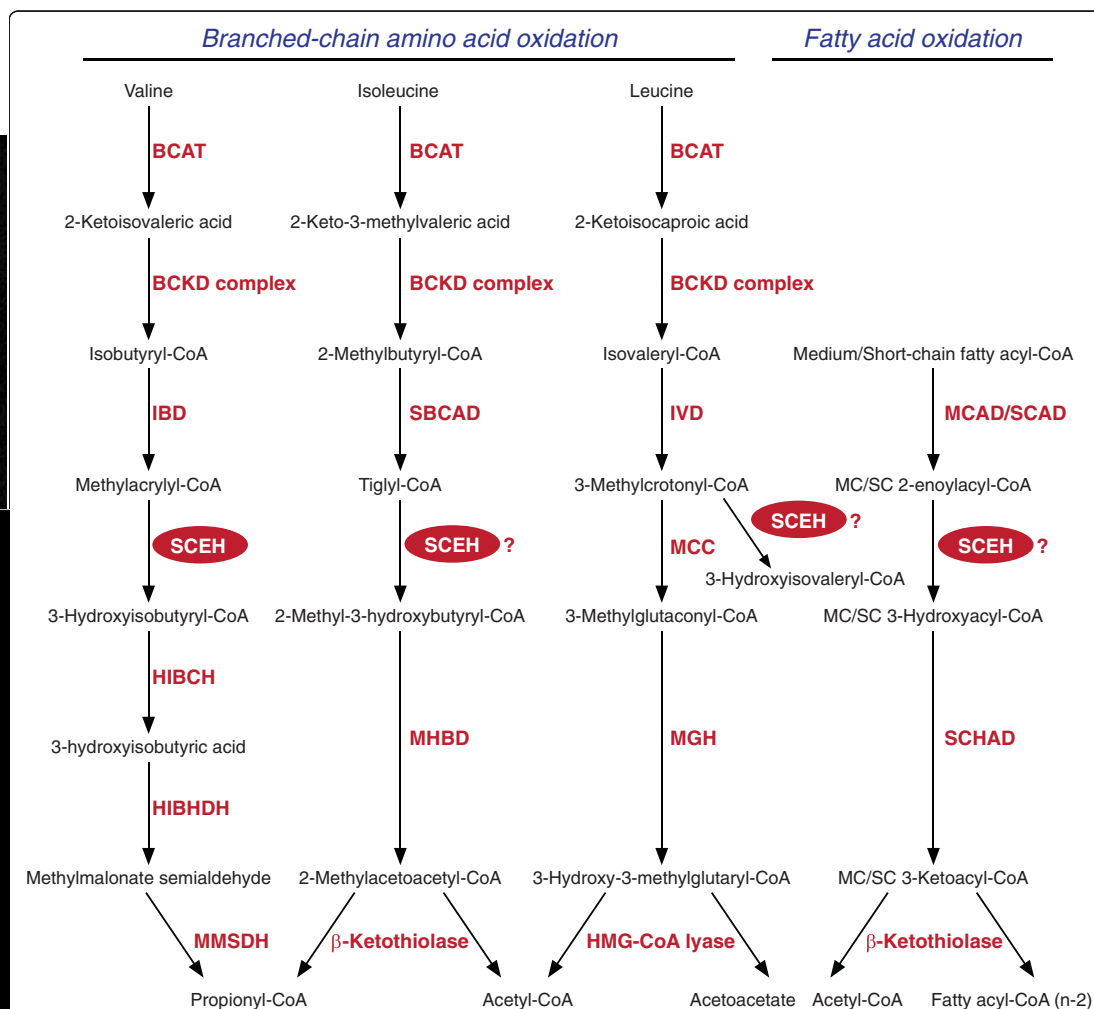
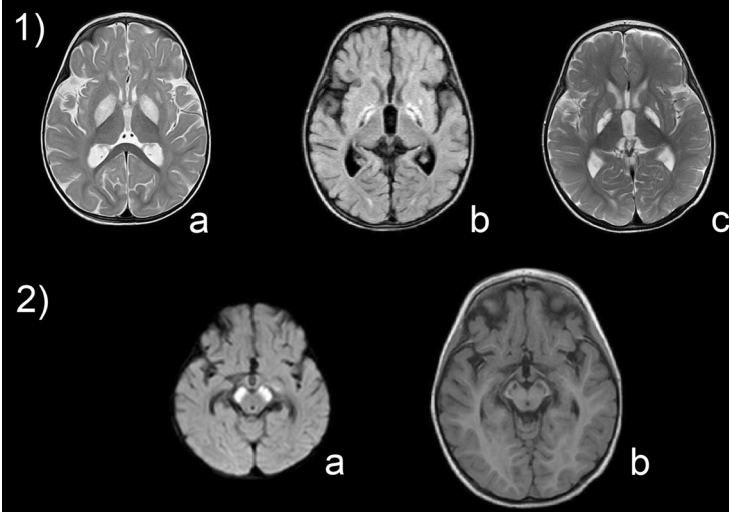
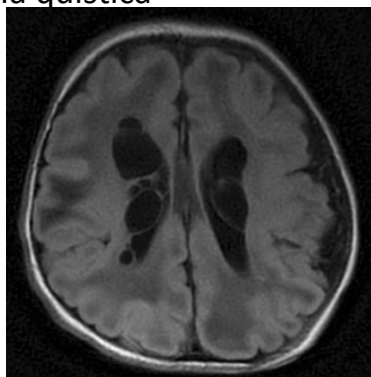


# Clinical and biochemical characterization of four patients with mutations in *ECHS1*

Short-chain Enoyl-CoA Hydratase -**SCEH**- codificado pelo gene *ECHS1*

4/4 – Acidose láctica  
2/4 – Leucoencefalopatia quística  
An. gânglios da base  
Leigh “like”

Quadro clínico  
variável



Citoplasm

Long Chain FFA

Medium &  
Short Chain  
FFA

Triglycerides

Acyl Co A

CARNITINE  
SHUTTLE

Acyl Co A

B OXIDATION  
(VLCAD, LCHAD, MCAD, SCHAD)

Medium & Short  
Chain FFA

MITOCHONDRIA

Acetyl Co A

ELECTRON TRANSPORT  
(RESPIRATORY CHAIN)

B KETO THIOLASE

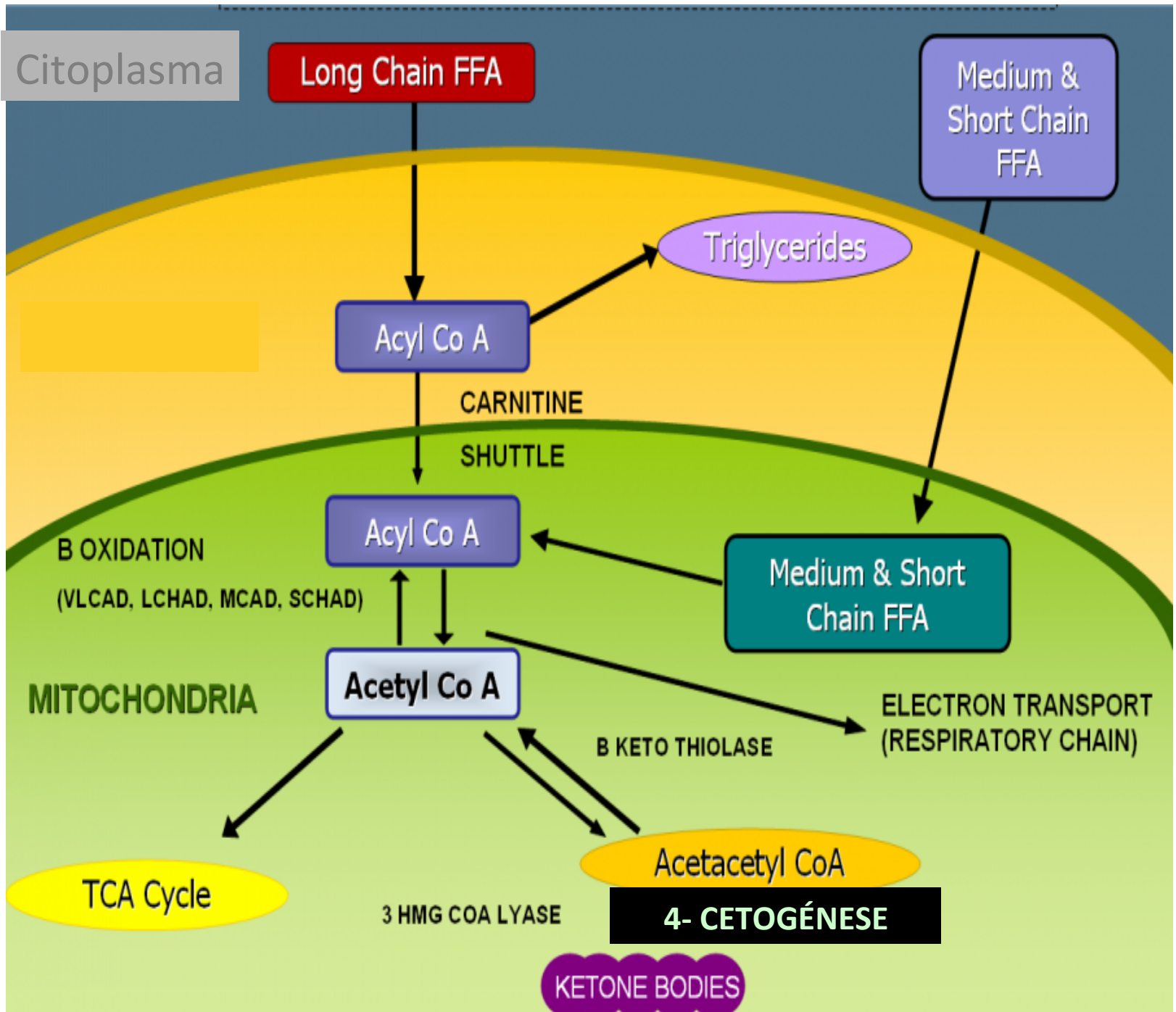
TCA Cycle

Acetacetyl CoA

3 HMG COA LYASE

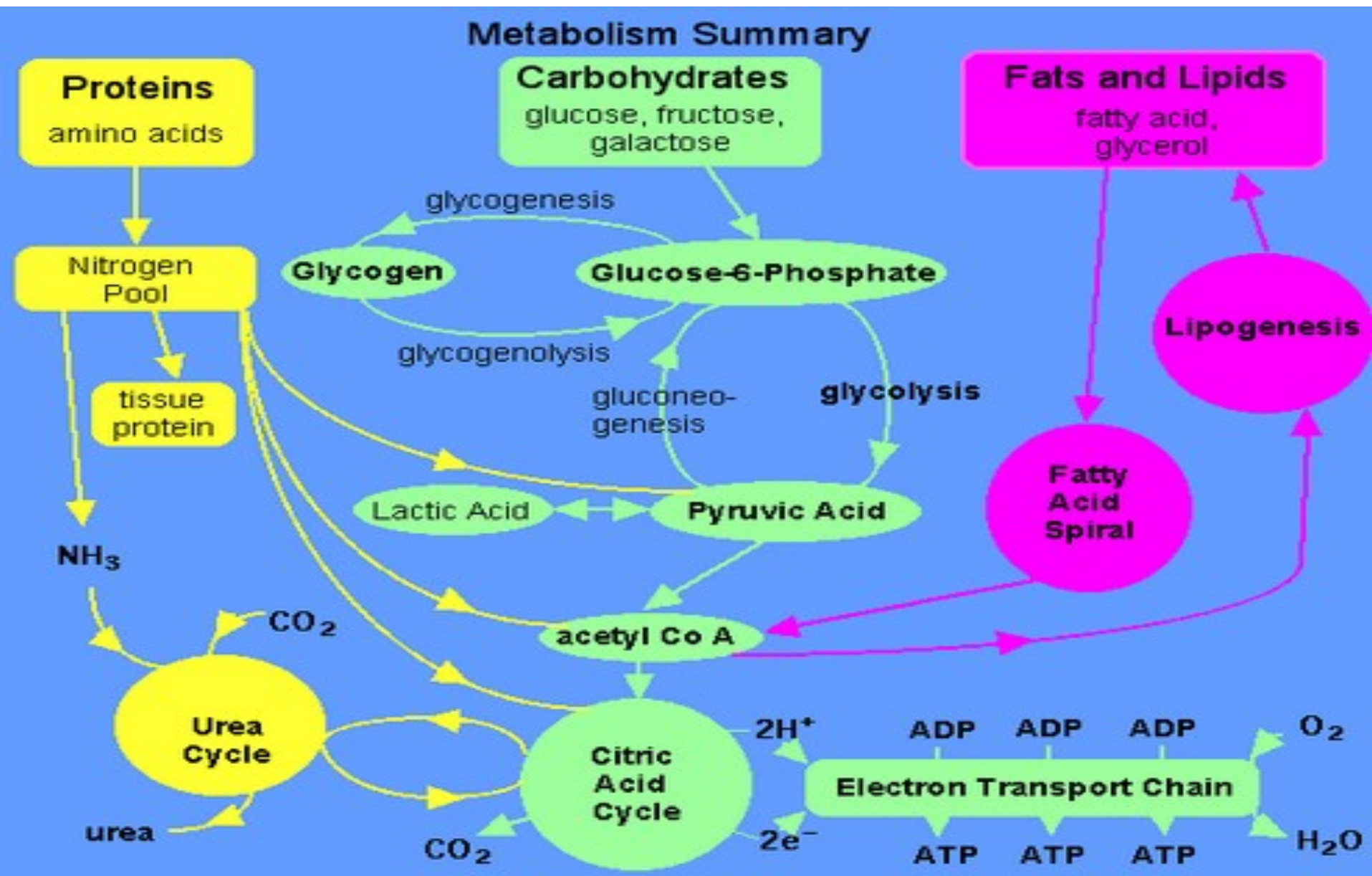
4- CETOGÉNESE

KETONE BODIES

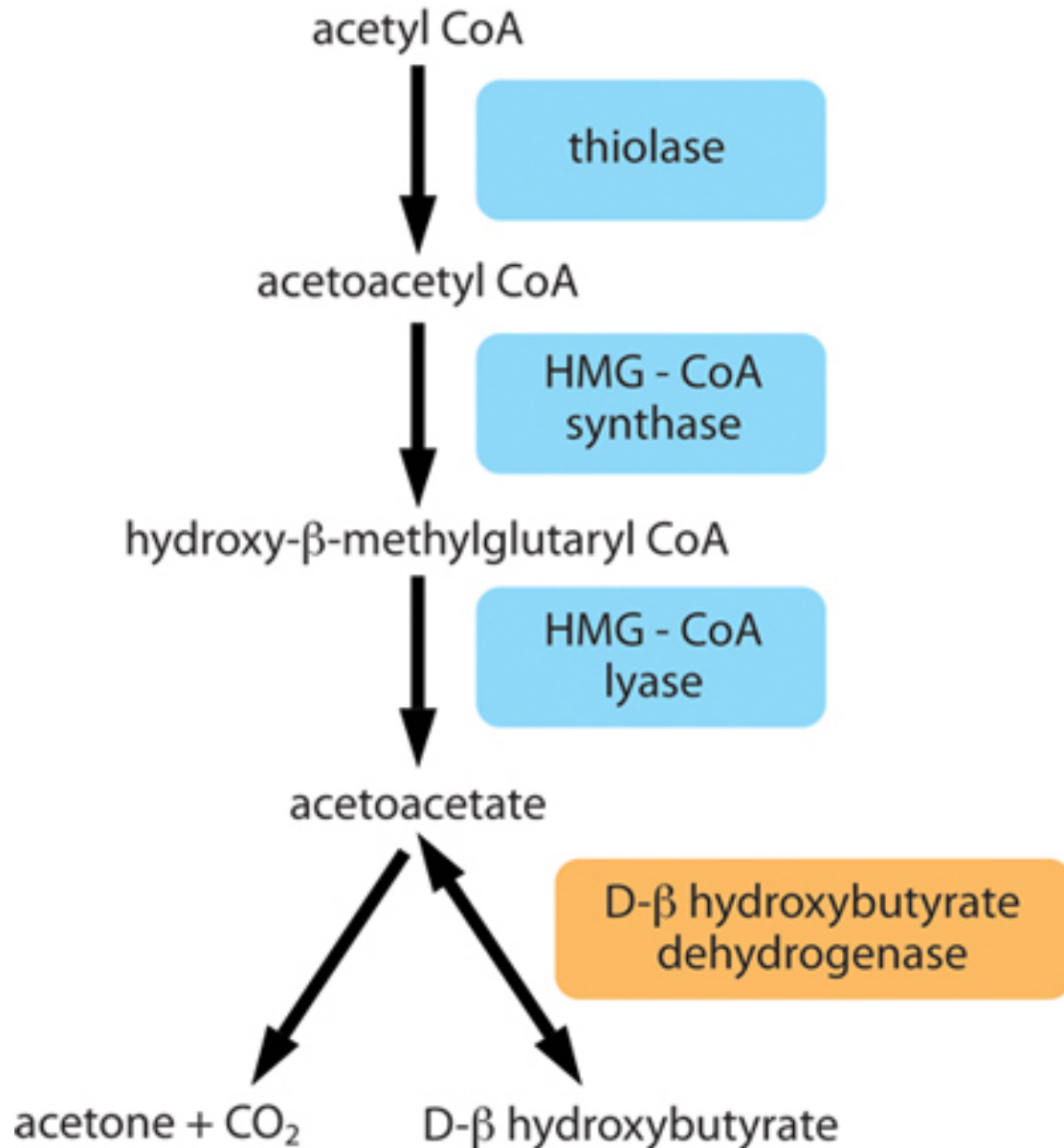




# Corpos Cetónicos



# Cetogénese



# Quadro Clínico

- Suspeita clínica ...

Descompensação metabólica em catabolismo

- Manifestações clínicas + frequentes incluem:

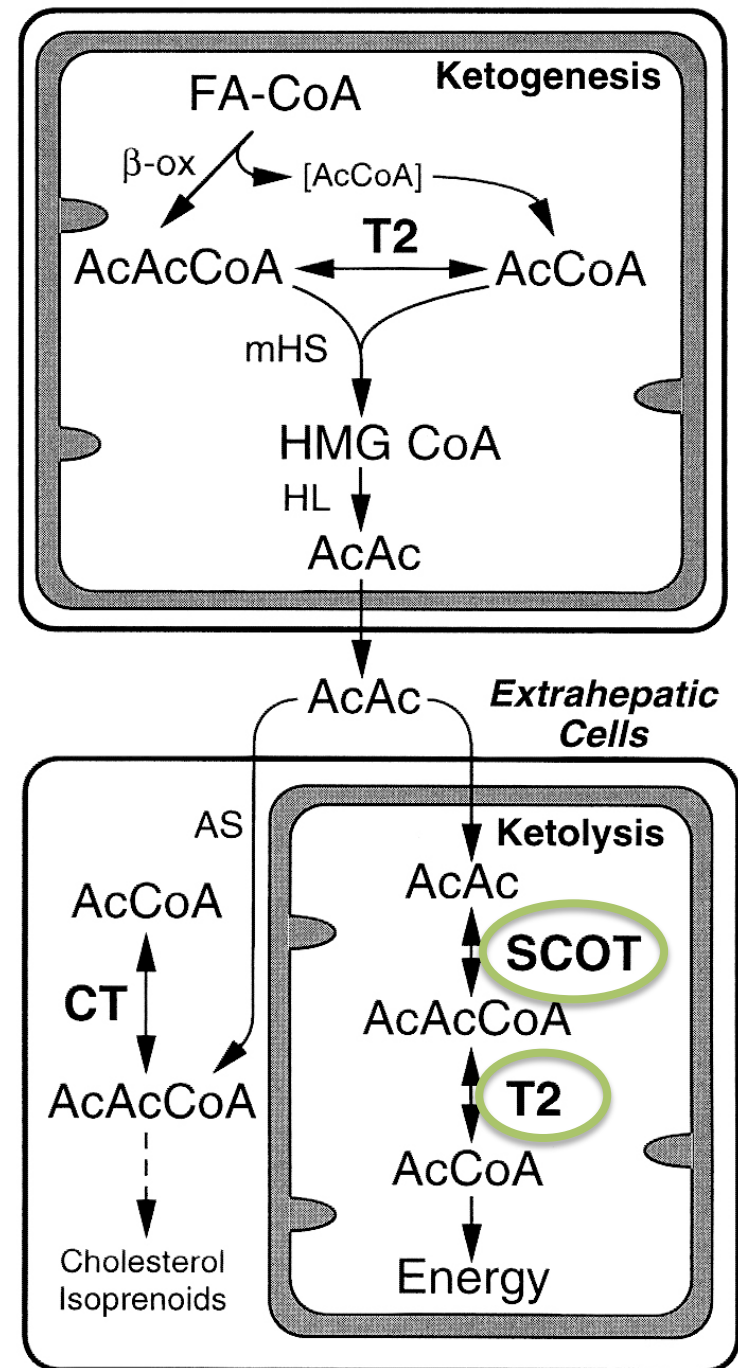
- Encefalopatia (vômitos, alteração do estado de consciência, hipoglicemia hipocetótica)
- Hepatomegalia
- Hiperamoniemia



# DEFEITOS CETÓLISE / De UTILIZAÇÃO CC

**SCOT** – def. **S**uccinil-CoA  
3-**O**xoacid CoA **T**ransferase

**T2** – Def **T**iolase AcAc-CoA



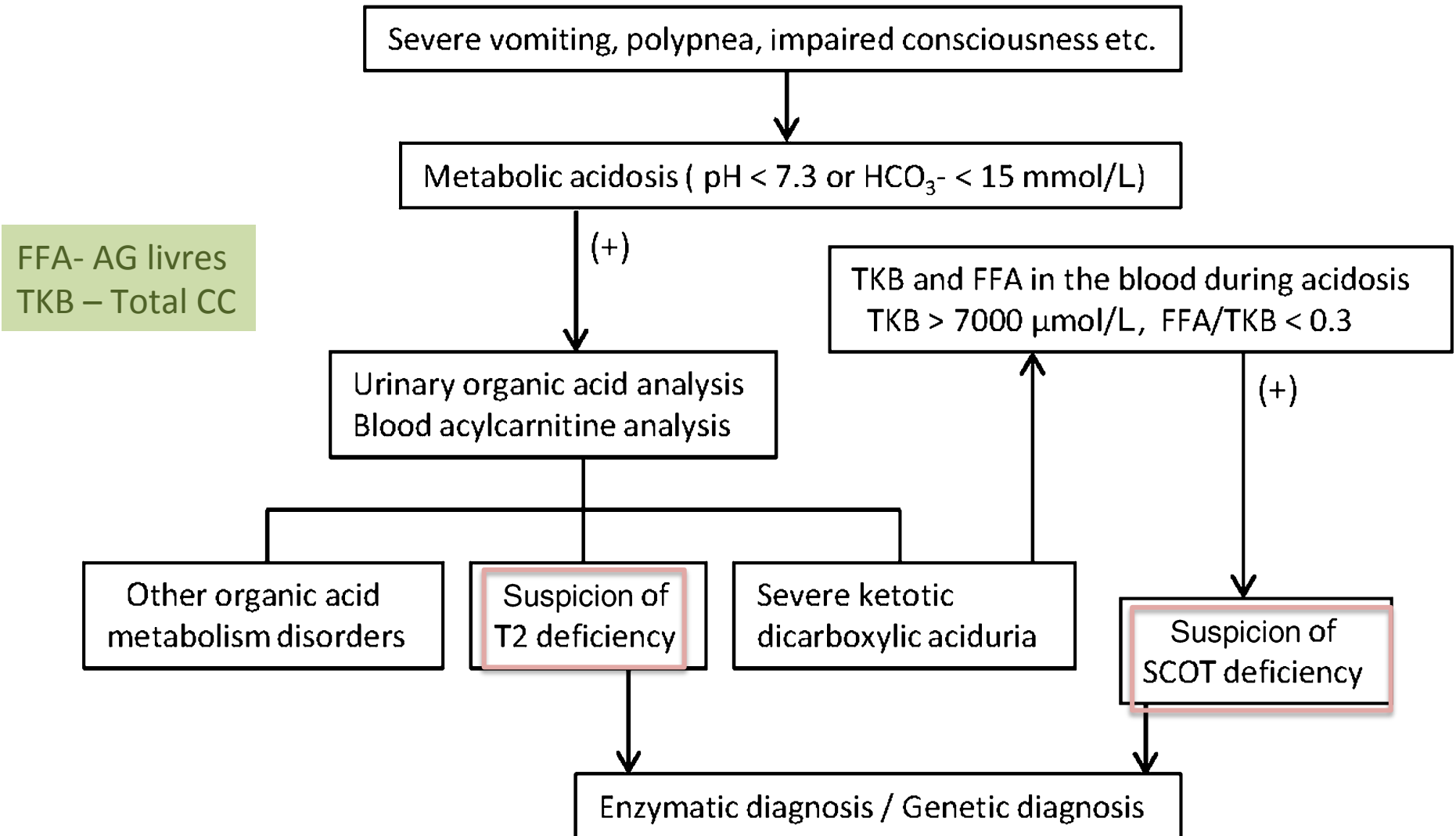
# Defeitos metabolismo da cetólise/ Utilização CC

**Table 1** Clinical profile of ketone body utilization disorders

	SCOT deficiency		T2 deficiency	
	Genotype		Genotype	
	Severe	Mild	Severe	Mild
Onset	Between neonatal period and 2 years old		Between approx. 5 months and 2 years (rarely during neonatal period)	
Permanent ketosis	Observed	Not observed	Not observed	Not observed
Urinary organic acid analysis	No characteristic finding	No characteristic finding	Elevated TIG, 2M3HB and 2MAA	During ketoacidosis, no or slightly elevated TIG, elevated 2M3HB and 2MAA. During non-episodic conditions, slightly elevated 2M3HB or no characteristic finding.
Blood acylcarnitine analysis	No characteristic finding	No characteristic finding	Elevated tiglylcarnitine and 2M3HB carnitine	During ketoacidosis, slightly elevated tiglylcarnitine and 2M3HB carnitine or no characteristic finding.
No. patients worldwide	>30 patients		>100 patients	
No. patients in Japan	2 cases in 1 family	4 cases in 3 families	1 case	7 cases in 6 families

2MAA, 2-methylacetoacetyl; 2M3HB, 2-methyl-3-hydroxybutyryl; SCOT, succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase; T2, mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase; TIG, tiglylglycine.

# Defeitos Utilização Corpos Cetónicos



# Comentarios finais

- Os defeitos no metabolismo dos ácidos gordos apresentações similares, heterogéneas
- Manifestação + comum hipoglicémia hipocetótica
- Órgãos mais afectados - coração, fígado e músculo esquelético
- Sintomas reversíveis com a reposição energética
  - Prevenção
  - Excepções
- Oxidação dos AG predominantemente mitocôndrias
- Outros organelos participam na oxidação AG

# Comentários finais

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

- ◆ Hipoglicémia – prostração, alt. da consciência, convulsões, coma
  - Factor desencadeante... Hepatomegalia c/ disfunção hepática – encefalopatia “Reye-like”
- ◆ Morte súbita
- ◆ Apt. muscular - mialgia, rabdomiólise, hipotonia, fraqueza muscular
- ◆ Sintomatologia Cardíaca - arritmias, miocardiopatia
- ◆ Outras: retinopatia pigmentar, quistos renais, etc

## DIAGNÓSTICO:

- ◆ Corpos cetónicos
- ◆ Ácidos orgânicos na urina
- ◆ Acilcarnitinas ....
- ◆ Estudo molecular    TTO...

Perguntas?

Qual o processo celular que fornece a maior parte da energia quer para o músculo cardíaco quer para o músculo esquelético?

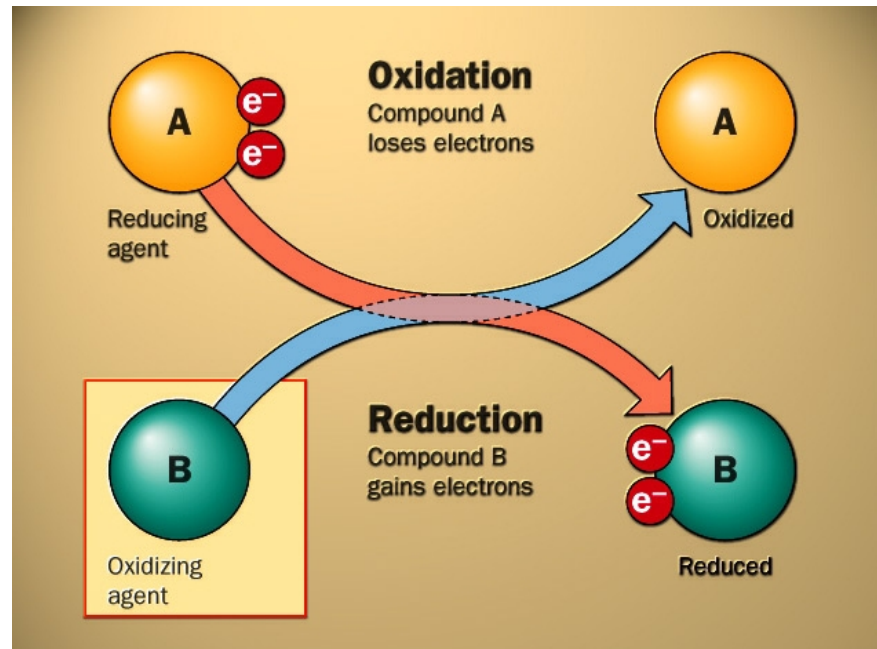
**OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GORDOS**

# O que entendemos por Oxidação ?

Antigamente:

Oxidação: combinação com o oxigénio.

Redução: perda de oxigénio.





Qual o defeito de oxidação dos ácidos gordos mais comum?

**MCAD** – medium chain acyl-  
desidrogenase deficiency

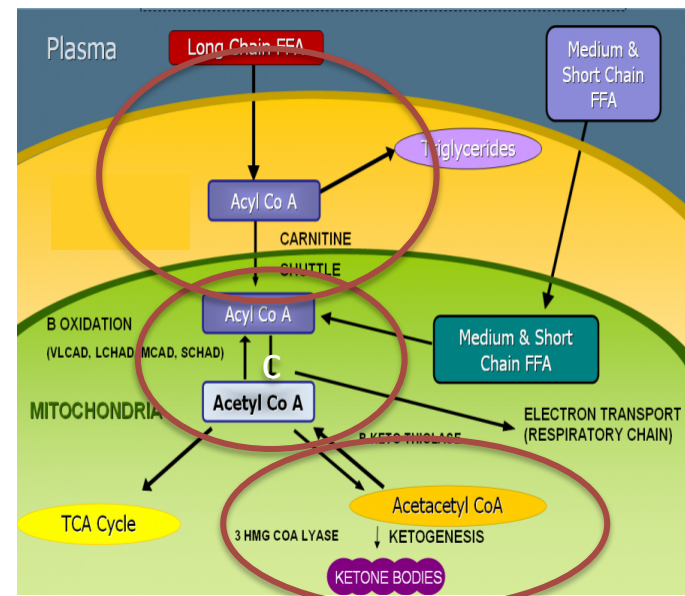
(Deficiência da acil-desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média)

Qual a pedra chave para o tratamento da MCAD /defeito oxidação dos ácidos gordos?

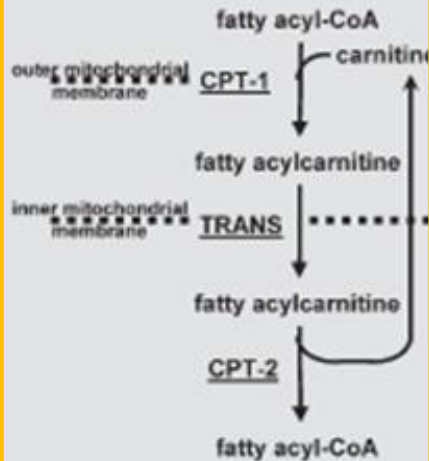
**EVITAR O JEJUM**  
**GLICOSE EV /PO**

Os defeitos de Oxidação causam sintomatologia por ruptura a nível de 4 passos. Quais são estes passos?

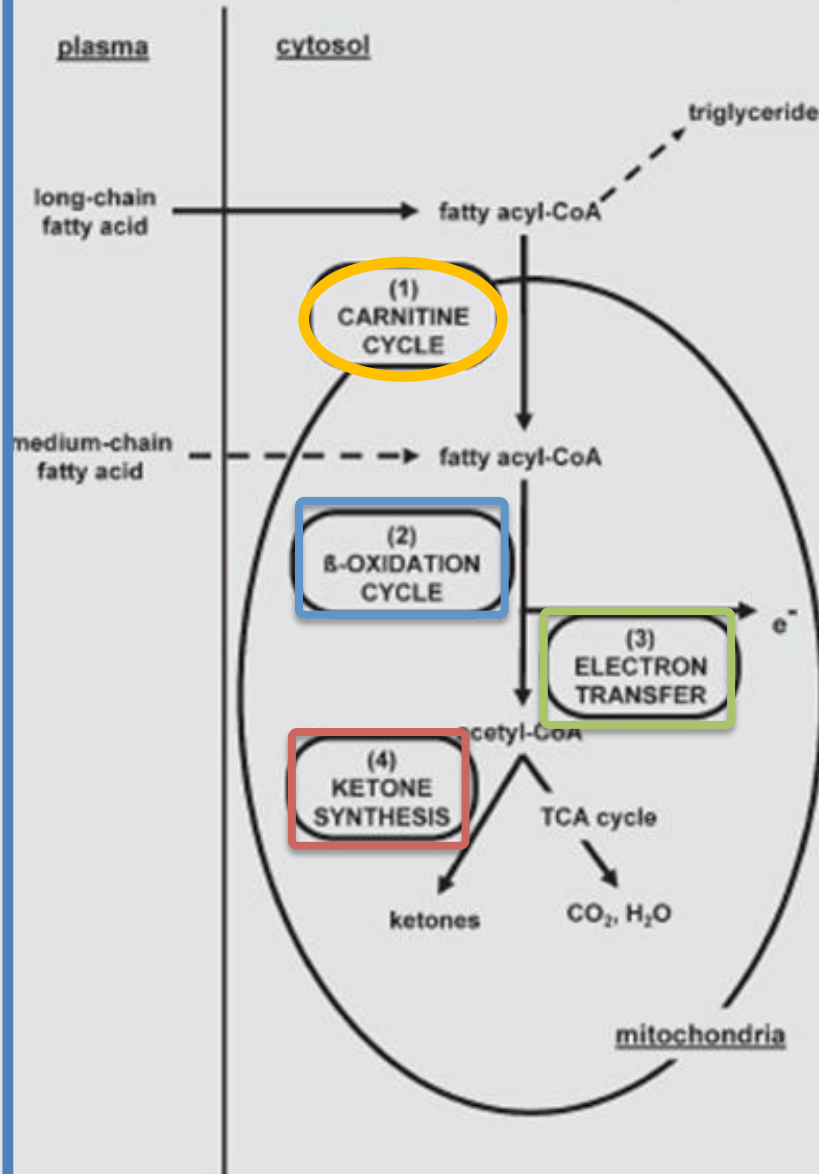
1. B-OXIDAÇÃO
2. DISPONIBILIDADE CARNITINA (COFACTOR)
3. AG. PENETRAREM NA MITOCÔNDRIA
4. EVITAR FORMAÇÃO CORPOS CETÓNICOS



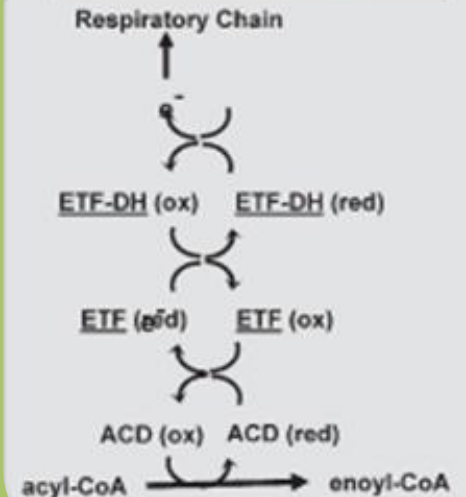
### (1) CARNITINE CYCLE



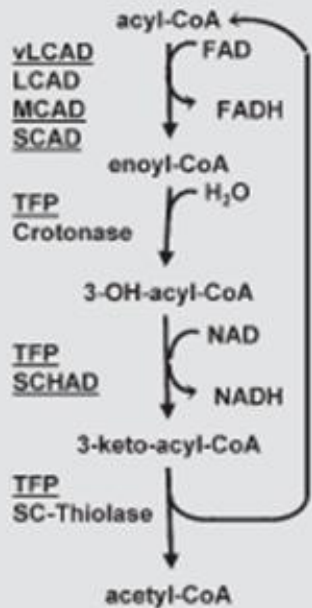
## FATTY ACID OXIDATION PATHWAY



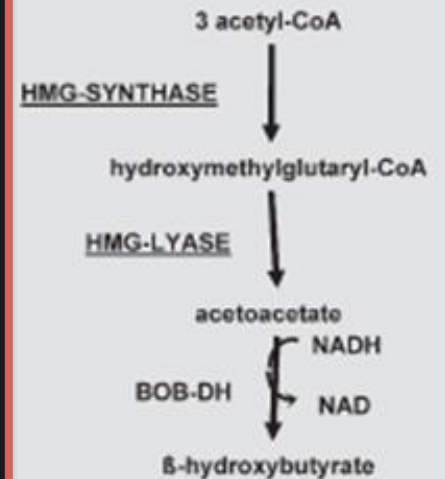
### (3) ELECTRON TRANSFER



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

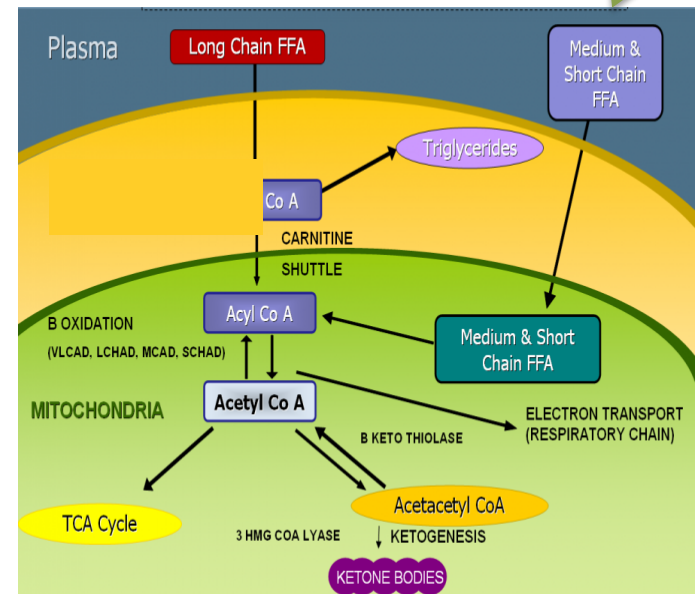


### (4) KETONE SYNTHESIS



Os defeitos do ciclo da carnitina não afectam o processamento de que tipo de Ácidos Gordos

## AG. DE CADEIA CURTA E MÉDIA



Em que idade é que os doentes com **MCAD** apresentam habitualmente sintomas?

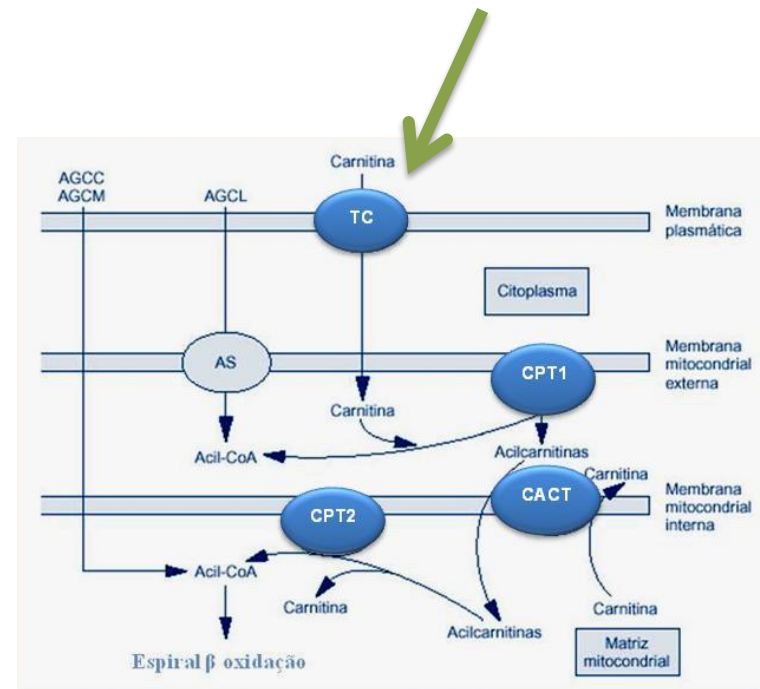
**ANTES DOS 2 ANOS DE IDADE**

Como tratar o defeito do transportador da carnitina  
(carnitine uptake defect -CUD)?

**DAR CARNITINA**

Nesta patologia que valor de carnitina espera  
encontrar ?

**MUITO BAIXA**



As mães de fetos afectados com que patologia têm maior risco de apresentar síndrome de HELLP na gravidez?

**LCHAD** - LONG CHAIN HYDROXYL-COA  
DEHYDROGENASE  
(DEF. HIDROXIL COA DESIDROGENASE  
DE CADEIA LONGA )



Se suspeitar de uma deficiência da  $\beta$ -oxidation e o doente também tiver retinopatia pigmentar qual a patologia mais provável?

**LCHAD**

Num doente com ésteres C 8, C 8:1 e C 10:1 elevados indicam que tipo de defeito de  $\beta$ -oxidação dos Ácidos Gordos?

**MCAD**

Quais as alterações nos Ácidos Orgânicos encontrados nesta patologia?

## Que estados hipocetósicos Conhece?

Def. Metabolismo B-oxidação

– MCAD, LCHAD, VLCAD, CPT 1 E 2...

D. “Endocrinológica”

- Hiperinsulinismo (Etiologia)

3HO-metilglutarilCoA Liase

(Met. Leucina → 3HOMGC)

## Que situações de hipercetose/cetacidose conhece?

- Hipercetose Fisiológica
  - jejum (↓glicose), RN, gravidez
- D. Endocrinológica -diabetes
- Hipoglicémia Cetótica Idiopática
- Intoxicações - álcool, aspirina
- D. Metabólicas Várias

## Caso Clínico

Grávida, 35 anos 2 gravidezes anteriores s/ complicações

Às 35 sem. Náuseas, vômitos, malestar, fadiga. Hipersensibilidade HC dto

AST\_293U, Br 5mg/dl, TP-15.3" Fibrinogenio ↓, Plaquetas 75 000

Serologias para Hepatite negativas

Ecografia: esteatose hepática difusa

Parto cesareana por SF; Ligeira hemorragia

Resolução da sintomatologia e das alterações laboratoriais

Aos 4meses-letargia, coma, hipoglicémia, acidose metabólica

# TFP

## DOENÇA HEPÁTICA MATERNA

- **HELLP** syndrome (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelets)
  - 0.1-1% dos partos
  - 4-12% das mulheres com eclampsia
  - 1-2% fetos com LCHAD
- **AFLP** (**A**cute **F**atty **L**iver of **P**regnancy)
  - 1/1,000-1/15,000 partos
  - 20% fetos com LCHAD

**FETOS COM LCHAD** ~50% hipótese de doença hepática materna na gravidez

- **30% HELLP**
- **30% AFLP**

**A oxidação dos ácidos gordos é também necessária  
para produzir que outro  
substrato energético alternativo?**

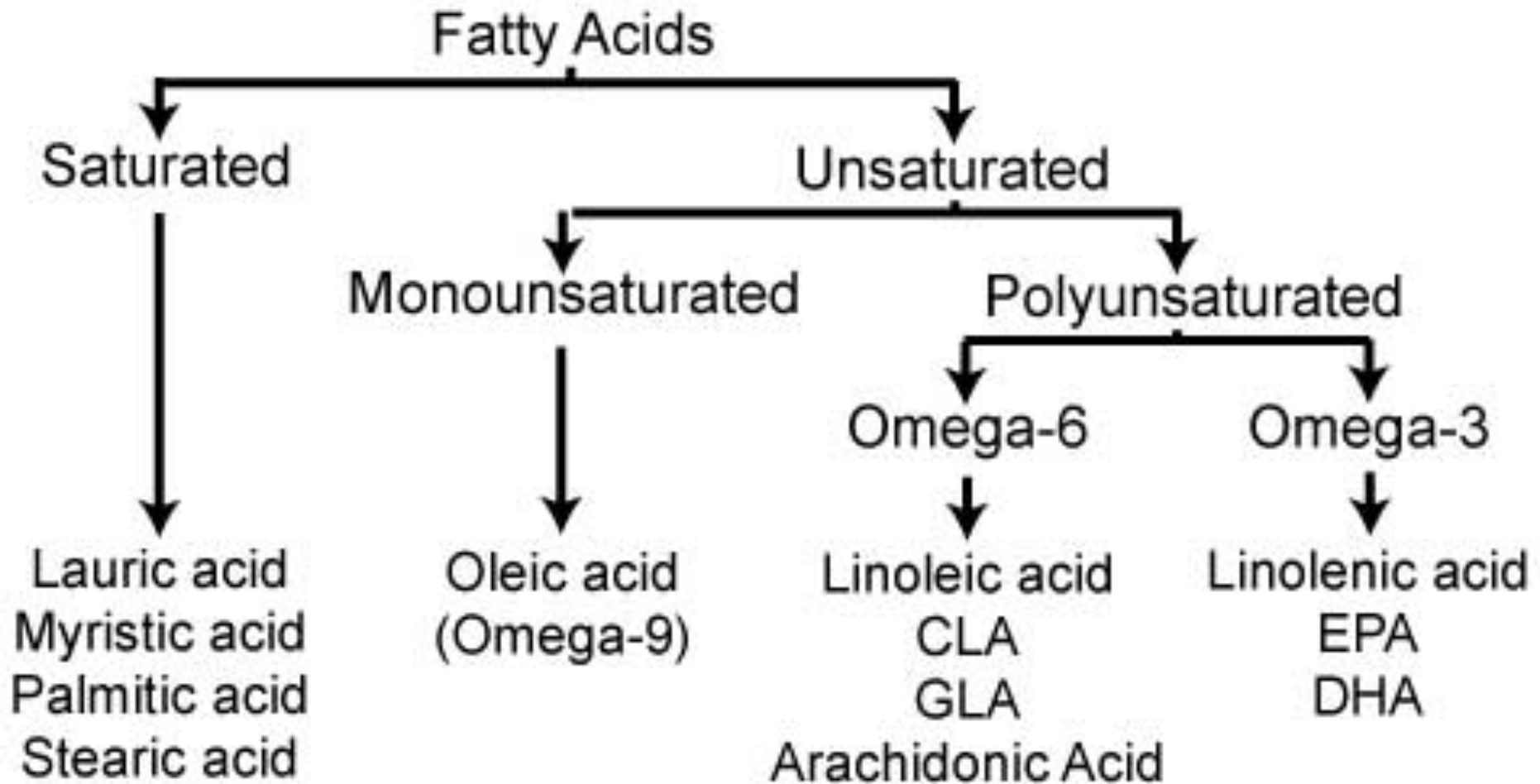
**CORPOS CETÓNICOS**

**Na deficiência da VLCAD qual a apresentação mais frequente?**

**ARRITMIAS /MORTE SÚBITA  
MIOCARDIOPATIA**



# Tipos de Ácidos Gordos



## SINTOMAS MAIS FREQUENTES

CUD	MiocardioPatia dilatada Hipoglicémia hipocetótica Miopatia
CPT1	Hipoglicémia hipocetótica
CACT	MiocardioPatia hipertrófica com hypoglycemia Hipoglicémia hipocetótica
CPT2	MiocardioPatia neonatal com Hipoglicémia hipocetótica e morte na 1ª sem Hipoglicémia hipocetótica na infância Rabdomiólise no adulto/criança maior
VLCAD	Hipoglicémia hipocetótica MiocardioPatia hipertrófica com hipoglicémai hipocetótica
LCHAD	Hipoglicémia hipocetótica com miopatia
TFP	MiocardioPatia, Miopatia e Hipoglicémia hipocetótica
MCAD	Hipoglicémia hipocetótica
SCAD	Atraso no desenvolvimento, hipotonia (convulsões, microcefalia)
MAD	Coma, letargia, hipotonia, cardiomiopatia, disfunção hepática, intolerância ao exercício, ataxia, quistos renais Morte no RN