

XIII Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo

Hospital Pediátrico Carmona da Mota – CHUC.EPE

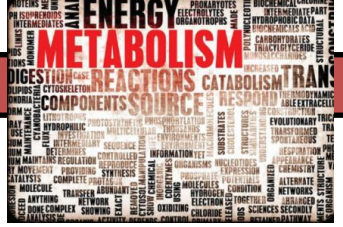
Centro de Congressos dos Hospitais da Universidade de Coimbra CHUC.EPE

21 a 23 de setembro de 2015

Renata d'Oliveira

Médica Geneticista – Serviço de Genética Médica

Caso clínico nº 9

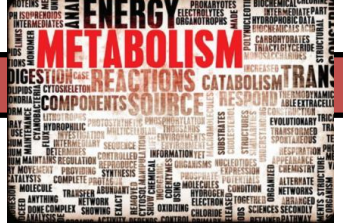


- ♀, DN: 7.02.2009; 3^a G, casal caucasiano, saudável e não consanguíneo
- Hx. Prenatal: 21S.
 - ❖ 21S: Ventriculomegalia ligeira (Eco)
 - ❖ 22S: RM-fetal confirma
 - ❖ 24S: 2^a RM-fetal - ventrículos N

Ant. Familiares:

2^aG - Interrupção por anomalia cerebral (agenesia CC?);

1^aG – gestação normal, parto de termo, criança de 12 anos Dificuldades de Aprendizagem ligeiras;



• Perinatal: Parto de termo, somatometria normal;

• D7 – Admissão UCI:

- hipotonia global
- dificuldades alimentares
- má progressão ponderal

1º Internamento
D7

- Dificuldades alimentação
- HiperNa⁺ & hiperbilirrubinemia

Tratamento: AB (Sépsis?) + Fototerapia
Alimentação SNG – boa tolerância;
Recuperação - alta para domicílio.

2º Internamento
2-3Meses

- MPP
- Dificuldades alimentação
- Hipotonia global (grave)

Excluída Infeção;
Acidose láctica; L/P >; sem cetonemia paradoxal;
ASAT & ALAT + gama-GT >>; LDH - N

Função glomerular renal N; cardíaca N; Oftalmologia – N
Estabilidade – respiratória e hemodinâmica

Evolução Clínica

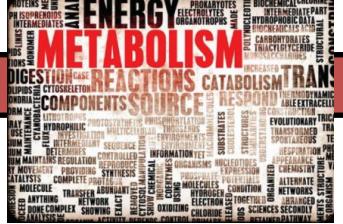
Disfunção hepática
Hipotonia global (com choro débil e succção fraca)
Mãos fechadas (constante)
Olhar vago
Aspeto subnutrido

Colocada hipótese de DHM

?

AA_{p&u}, AO_u, ?EEG? RM-ce + espectroscopia?Estudos CRM? Em que células?

Exame	2 M	3 M	4 M	5 M
AST (UI/L) (N: <50)	245	190	162	262
ALT (UI/L) (N: <45)	113	79	75	87
γGT(UI/L) (N:12-58)	103	70	144	125
LDH (U/L) (N: 500-920)	849	1909	-	2711
CK (UI/L) (N: 60-305)	217	-	577	1171
NH ₄ ⁺ (μmol/L) (N: 21-50)	-	-	-	40
Lactato (mmol/L) (N: 0,7-2,1)	22.30	8.9	10.20	7.30
L/P ratio (N: 10-15)	34.8	-	-	-
AA u&p (mmol/L) Alanina (N<400)	470	198	-	-
Ácidos Orgânicos (urina)	Lactato 3-hidroxiacetato +++	-	-	-



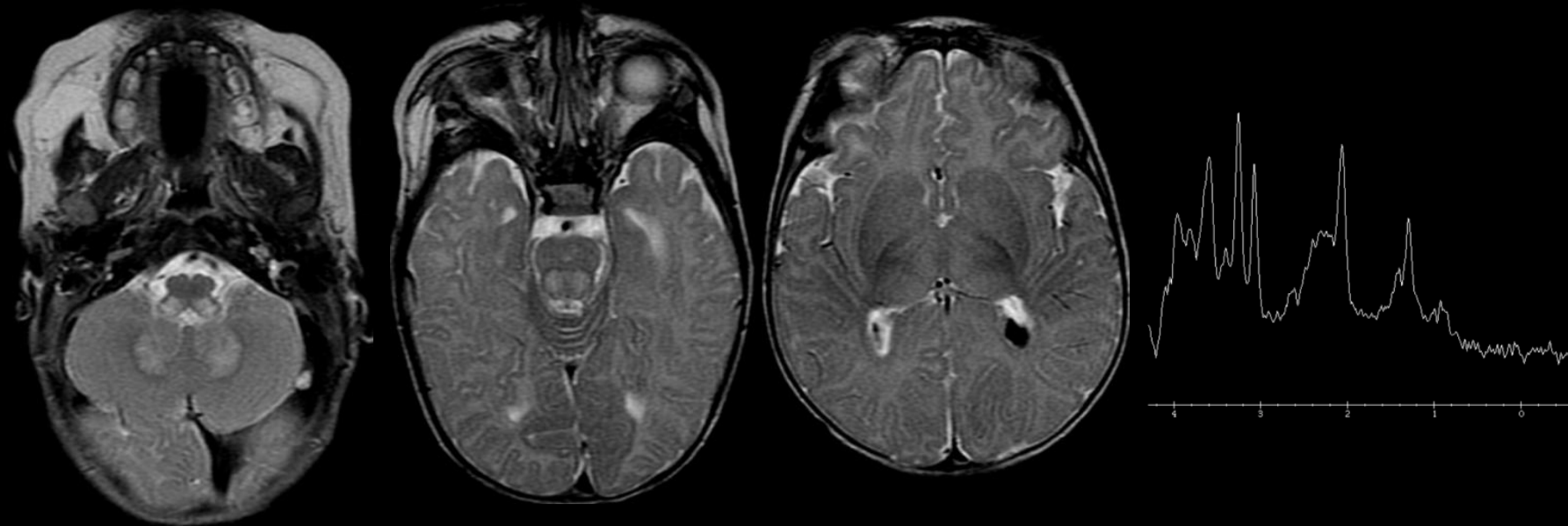
Colocada hipótese de uma DHM

AA_{p&u}, AO_u, ?

EEG? RM-ce com Espectroscopia?
Estudos CRM? Em que células?

EEG – anormal (encefalopatia epiléptica)

RM-ce (2M): Lesões simétricas do tronco, cerebelo e tálamo → **Síndrome de Leigh**;
Espectroscopia – pico de lactato.

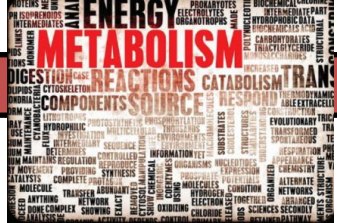


Evolução clínica

- perda de consciência, aspeto “infiltrado”, acidose láctica grave, aumento acentuado das enzimas hepáticas e musculares

Feature	2 mo.	3 mo.	4 mo.	5 mo.
AST (UI/L) (NI range: <50)	245	190	162	262
ALT (UI/L) (NI range: <45)	113	79	75	87
γGT(UI/L) (NI range:12-58)	103	70	144	125
LDH (U/L) (NI range: 500-920)	849	1909	-	2711
CK (UI/L) (NI range: 60-305)	217	-	577	1171
NH4+ (μmol/L) (NI range: 21-50)	-	-	-	40
Lactate (mmol/L) (NI range: 0,7-2,1)	22.30	8.9	10.20	7.30
L/P ratio (NI range: 10-15)	34.8	-	-	-
AA u&p (mmol/L)				
Alanina	470	198	-	-
Organic Acids (urine)	Lactic Acid			
	3-hydroxy-butyric Acid			
	+++			

Falecida aos 5M



Colocada hipótese de uma DHM

• ???

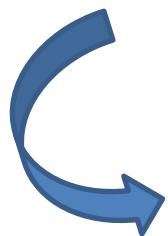
- Clínica multissistémica, rapidamente fatal
- Lactato e alanina aumentados
- Imagem cerebral -S. Leigh -> (D^a mitocondrial ...)
- Histologia e Estudos CRM (músculo) -> D^a Mitocondrial

Estudos do mtDNA - plasma, fígado, músculo

- Quantificação, rastreio de mutações e deleções – **sem alterações!**

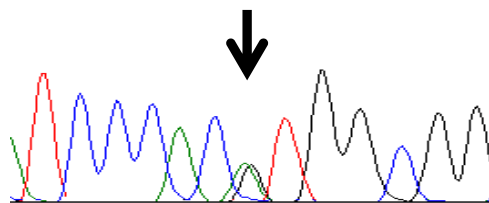
• Idade precoce de início e HF+ → ?

• Possível d^a Autossómica Recessiva
-> erro no nDNA?

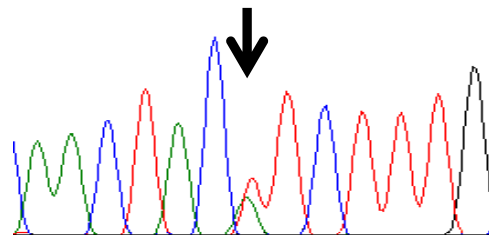


Estudo de Sequenciação Exómica (WES)

Gene **EARS2**



c.1A>G, p.(Met1?)



c.184A>T, p.(Ile62Phe)

Leukoencephalopathy involving the Thalamus and Brainstem with high Lactate LTBL

➤ Permiteu um AG adequado aos pais (confirmados portadores);

➤ Defeitos da Translação mitocondrial; mt-tRNA sintetases são de codificação nuclear, mas a síntese de mt-tRNA são de codificação do genoma mitocondrial;

➤ gene *EARS2* – codifica a *tRNA synthetase mitochondrial glutamyl-* (mtGluRs) – pertence às amino-acil-sintases do tRNA – responsável pela incorporação dos aminoácidos nos tRNAs da mitocôndria => *Translação mitocondrial (síntese proteica), fica comprometida.*

➤ *Sem mtGluRs o Glutamato não é incorporado na produção das proteínas mitocondriais => compromete o crescimento e o desenvolvimento*

