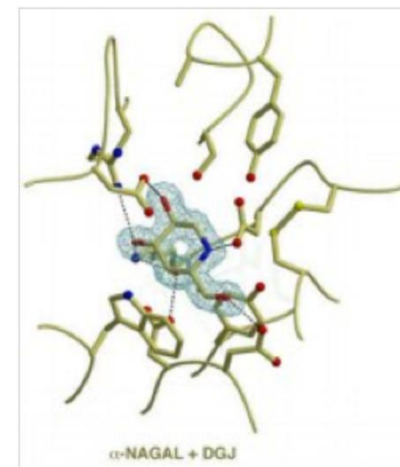


Doenças do catabolismo aminoácidos - esqueleto carbonado -

XII Curso Básico de DHM
(29 setembro - 1 de outubro 2014)

Luísa Diogo
Unidade de Doenças Metabólicas
Centro de Desenvolvimento da Criança
- H. Pediátrico-CHUC

metab@chc.min-saude.pt



D^{as} do catabolismo dos aminoácidos

Remoção do N₂ → Doenças do Ciclo da Ureia

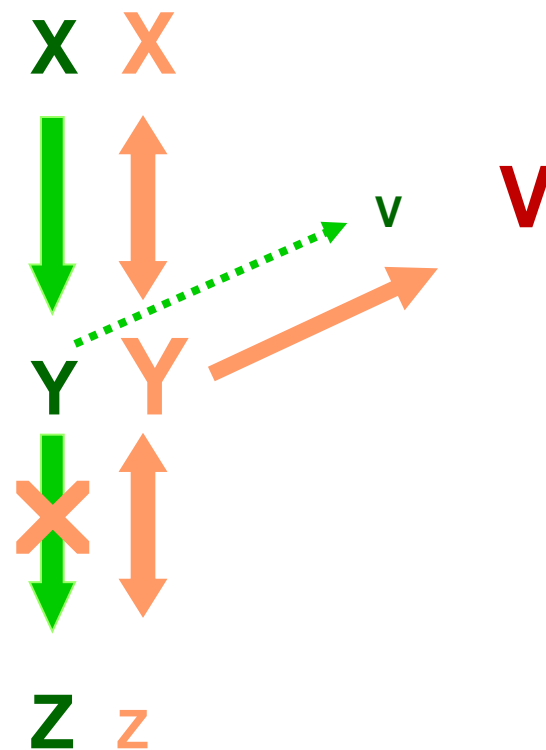
Catabolismo do esqueleto C → AApatias e Acidúrias Orgânicas

Patogenia
intoxicação “endógena”
(aguda e/ou crónica)

Diagnóstico:

amoniémia, ureia, gasimetria sangue,
glicémia, TGO/P, cetonúria...
aminoácidos, ácidos orgânicos, ác.orótico

estudos funcionais (enzimas) e genéticos



D^{as} do catabolismo dos aminoácidos



Clínica de apresentação

- **Pré-natal**

Malformações

Abortamento

- **Pós-natal**

Intoxicação aguda

Intox. crónica c/ agudizações

Crónica progressiva

Neonatal ←.....→ **Idade adulta**
(75% < 12M)

D^{as} do catabolismo dos aminoácidos

Intoxicação aguda ou crónica c/ agudizações

Sintomas precipitados por

- *stress metabólico* (infecção, jejum prolongado)
 → catabolismo proteico
- elevada ingestão proteica

Sintomas agudos em qq idade, particularmente

- Período NN
- Aquando da diversificação alimentar - > proteínas da dieta
- No fim do 1º A de vida - desaceleração do crescimento e
 < necessidade de proteínas
- Na puberdade - modificação do crescimento e f. psico-sociais
- No puerpério

Das do catabolismo dos aminoácidos

Clínica neonatal

Sinais inespecíficos (→dd sépsis)

Dificuldades alimentares, vômitos

Hipotonia, Letargia, Convulsões, Coma

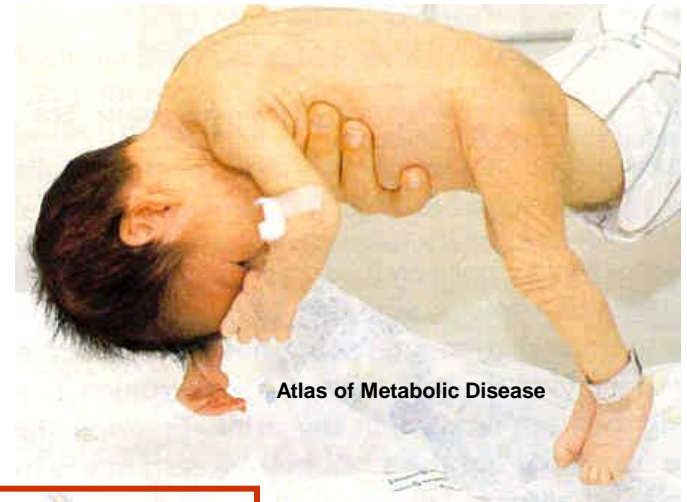
Polipneia

Dismorfismos

Odor particular



Caramelo	Leucínose
Urina de rato	PKU
Meias sujas	Acid. isovalérica
Urina de gato	Déf. biotinidase
Peixe/ranço	Tirosinémia
Ácido	Acid. metilmalónica
Sulfuroso	Cistinúria



Atlas of Metabolic Disease

D^{as} do catabolismo dos aminoácidos



Clínica na criança I

**Intolerância alimentar,
anorexia selectiva, MPP**

**ADPM, Ataxia intermitente, Hipotonia,
Coreoatetose, Paraparésia espástica,
Distúrbio de movimento,
Dificuldades de aprendizagem,
Alt. do comportamento, Microcefalia**

Odor particular

**D^a aguda (coma) precipitada pelo stress
(infeções, cirurgia, jejum)**

D^{as} do catabolismo dos aminoácidos



Clínica na criança II

Hepatomegalia, Insuficiência hepática,

Pancreatite

Cálculos renais, Tubulopatia

Alterações esqueléticas

Alterações da pele e fâneras

Trombose venosa recorrente

Subluxação do cristalino, Miopia, Atrofia óptica

D^{as} do catabolismo dos aminoácidos

Clínica no adulto

Hábitos dietéticos particulares

Atraso mental, Ataxia ou estupor intermitentes,

Diplegia espástica, Coma

Alterações psiquiátricas

Trombo embolismo prematuro

Hepatomegália, Litíase renal familiar

Subluxação do cristalino, retinite pigmentosa

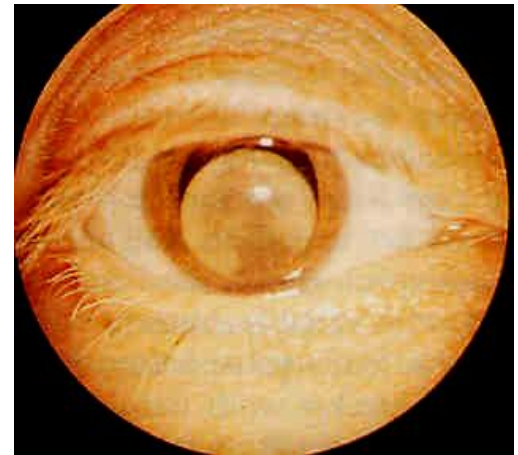
Alterações esqueléticas

Úlceras cutâneas recorrentes

Odor particular

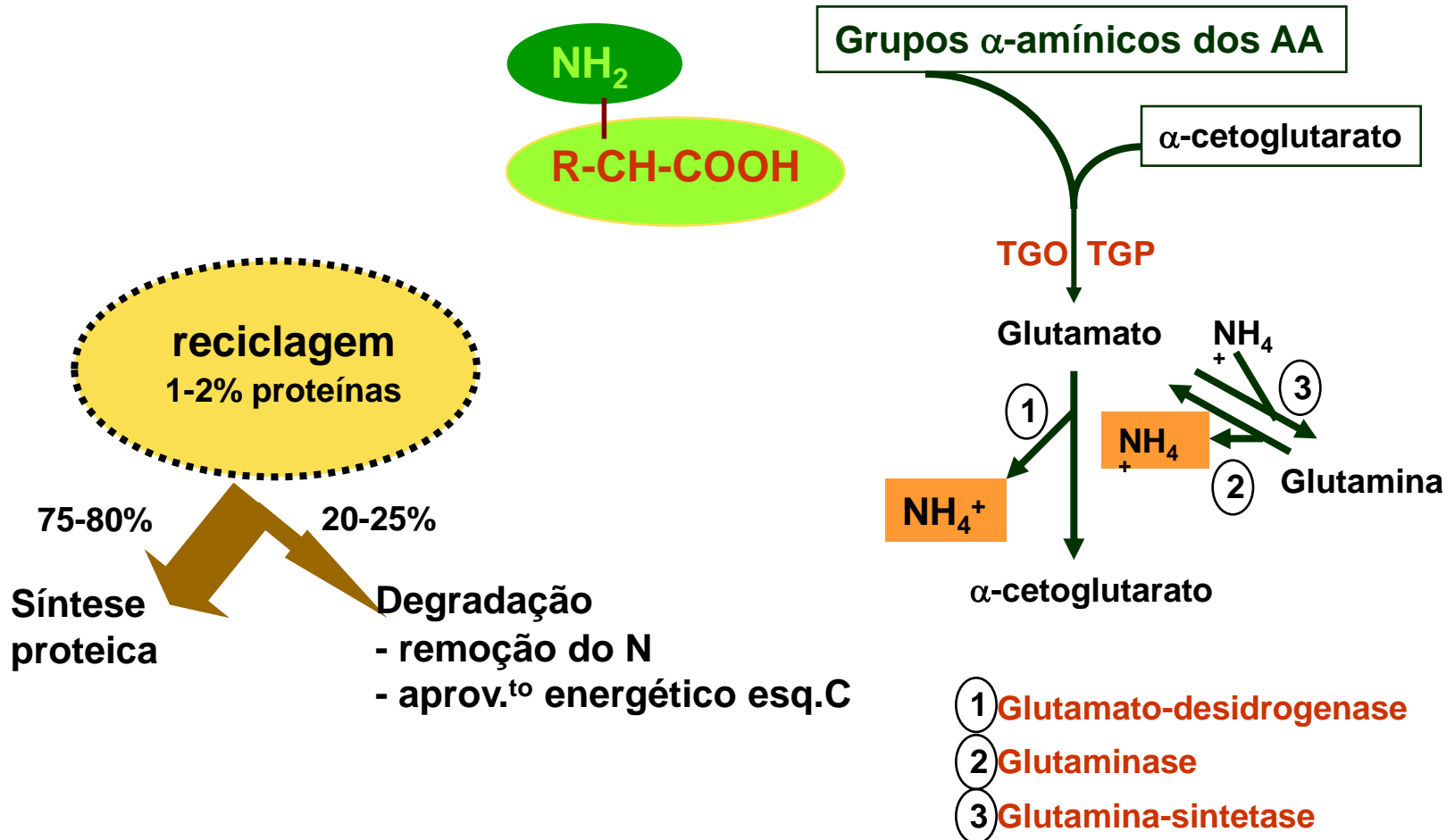
Doença aguda precipitada pelo stress

(infecção, cirurgia, parto...)



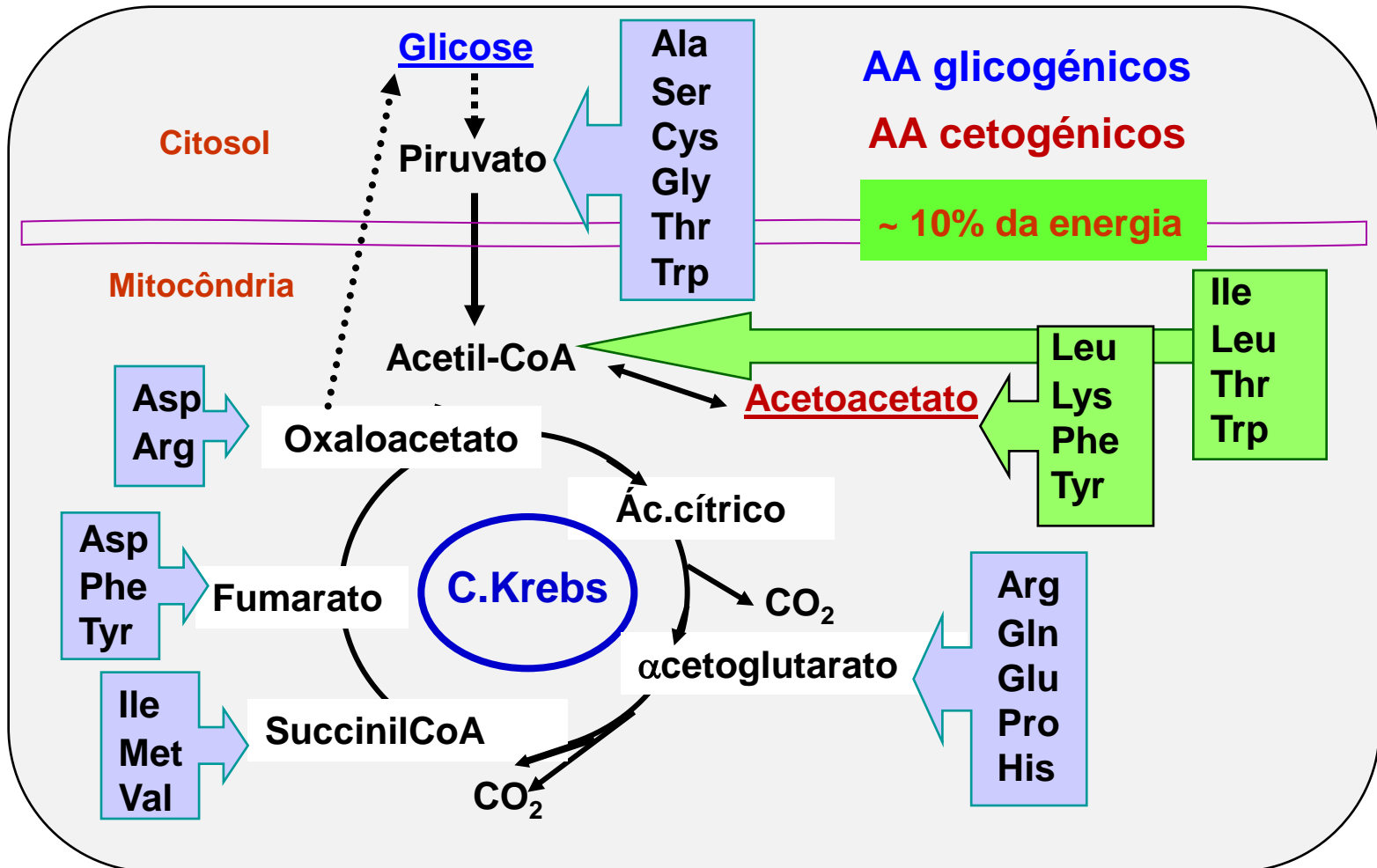
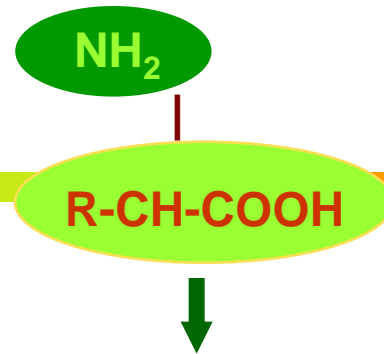
Atlas of Metabolic Disease

D^{as} do catabolismo dos aminoácidos



Catabolismo dos AA

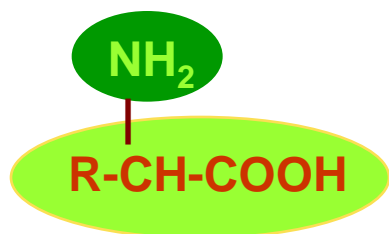
- esqueleto carbonado -



Das do metabolismo dos aminoácidos

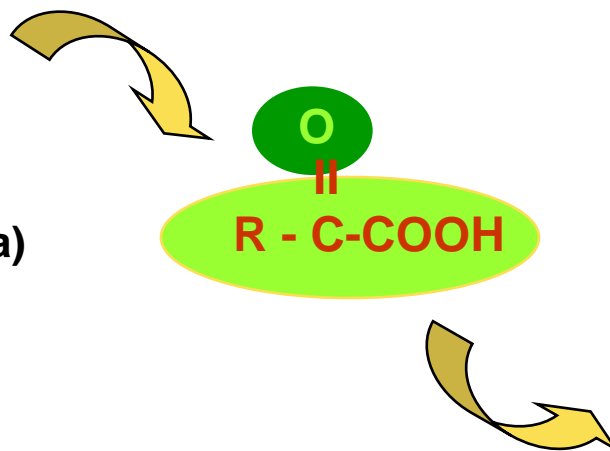
Diagnóstico

Amônia, Gasimetria, Na, K e Cl

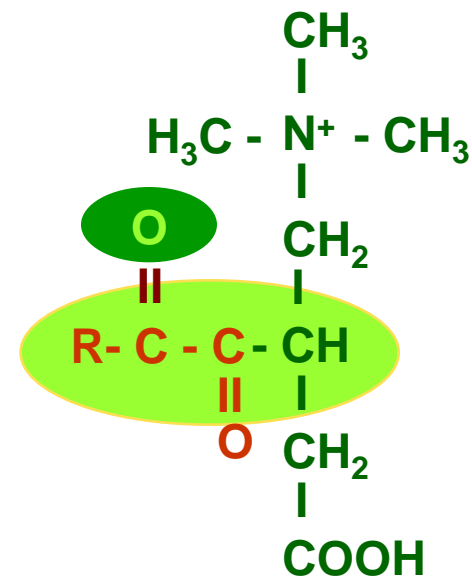


➤ Aminoácidos (HPLC) plasma, urina, LCR...

➤ Ácidos orgânicos
(cromatografia gasosa e
espectrometria de massa)
urina, LCR...



➤ Acilcarnitinas
(espectrometria de massa em *tandem*)
sangue em cartão



D^{as} do catabolismo do esq. carbonado dos AA



Aminoacidopatias e Acidúrias Orgânicas

Acumulação de AA(s) e ácido(s) orgânico(s) a montante do déficit

Déf. de enzimas mitocondriais → alt. secundárias:

hiperamoniémia, hiperlactacidémia e/ ou hipoglicémia

Hiperfenilalaninémias

Tirosinémias

Acidúrias orgânicas ramificadas

Acidúrias glutáricas cerebrais

Homocistinúrias

...

Hiperfenilalaninémias - Fenilcetonúria

Fenilcetonúria (PKU) 1934

Incidência: 1/4.000 - 1/40.000
1/10.000 - Portugal

Hiperfenilalaninémia

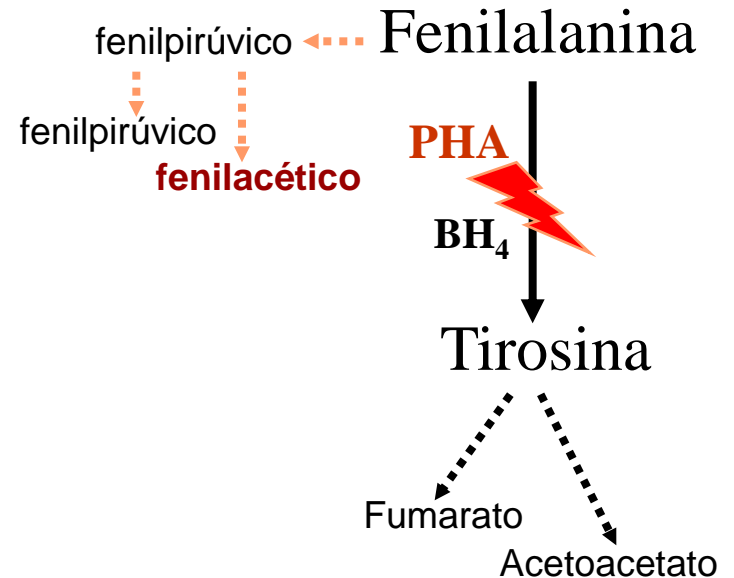
Plasma: > Phe (N=0,6-1,7mg/dl; 35-100 μ M),

Phe /Tyr \geq 3 (N= 0,6-1,5)

Urina: > Phe, ác fenilpirúvico,
fenilacético e fenilacético

98% - déficit Phe hidroxilase (PHA);

2% - déficit cofactor (tetrahydrobiopterina): BH₄



Hiperfenilalalinémias - Fenilcetonúria

PKU - formas mais graves
Espectro de gravidade clínica /bioquímica

Apresentação clínica

RN *normal* – rastreio NN (>95% dos RN)

Tardia – clínica de intoxicação crónica

ADPM, Espasmos infantis, Epilepsia grande mal

Microcefalia, S. piramidal e extrapiramidal

Alt. do comportamento

(hiperactividade, impulsividade, agressividade, autismo)

Pele e olhos claros, Eczema

Cheiro a urina de rato

Estabilização após 1ª infância /

regressão intelectual e deterioração neurológica no adulto

(desmielinização)

Hiperfenilalaninémias - Fenilcetonúria

Fisiopatologia

Inibição competitiva do transporte de AA
(aromáticos e outros AA neutros e dibásicos)
através das mbs (barreira HE e plexo coróide)

↑ [Phe] cerebral → inibição da síntese proteica
serotonina, dopamina e noradrenalina

Filhos de Mãe PKU (não controladas)

ACIU, atraso de crescimento e desenvolvimento,
dismorfismo facial, malformações (cardíacas)

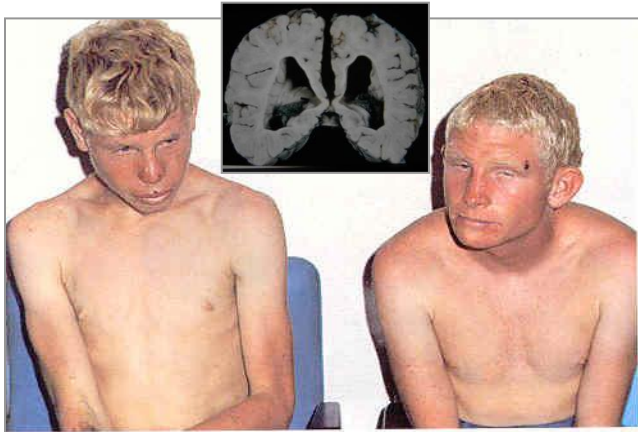
>90% dos RN se Phe >1200 μ M

[Phe] fetal = 2 x materna

Hiperfenilalaninémias - Fenilcetonúria

“Cheira a rato, é o defeito que tem.
No mais até é bem parecido e não
assusta ninguém...”
Agustina Bessa Luís in “O Mosteiro”

**Hiperfenilalaninémias
precocemente tratadas**



COMISSÃO NACIONAL PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE			
TSH	<input type="checkbox"/> NORMAL	<input type="checkbox"/> REPETIR	
PKU	<input type="checkbox"/> NORMAL	<input type="checkbox"/> REPETIR	
FILHO DE			
DIREÇÃO			
COD. POSTAL			
NASCIMENTO		É BENEFICIÁRIO DE	
DATA		A. R. S. / SEG. SOC. <input type="checkbox"/> ACSE <input type="checkbox"/> SANS <input type="checkbox"/>	
COLHEITA		OUTROS	
MASC. <input type="checkbox"/>	FEM. <input type="checkbox"/>	N.º	
SEMO <input type="checkbox"/>	PREMATURO <input type="checkbox"/>	N.º	
LOCAL DA COLHEITA		DISTRITO	
INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES			
PRAÇA PEDRO NUNES, 88 - 4050 PORTO - TELÉF. 8670328 - 8670329 - 8670340 - 8670350			

Hiperfenilalaninémias *benignas* (?)
($<10\text{mg/dl}$ / $600\mu\text{M}$)

Hiperfenilalaninémias - Fenilcetonúria

Terapêutica

Phe >6mg/dl (360 μ M) \rightarrow T⁰; 3-6 \rightarrow vigilância

Eficaz (previne o ADPM e as alterações neurológicas)

Protótipo das doenças metabólicas tratáveis com dieta específica

Dieta restritiva em fenilalanina

controles regulares níveis Phe (cartão de Guthrie):

semanal 1^oA de vida <> mensal >12A; bisemanal na gravidez)

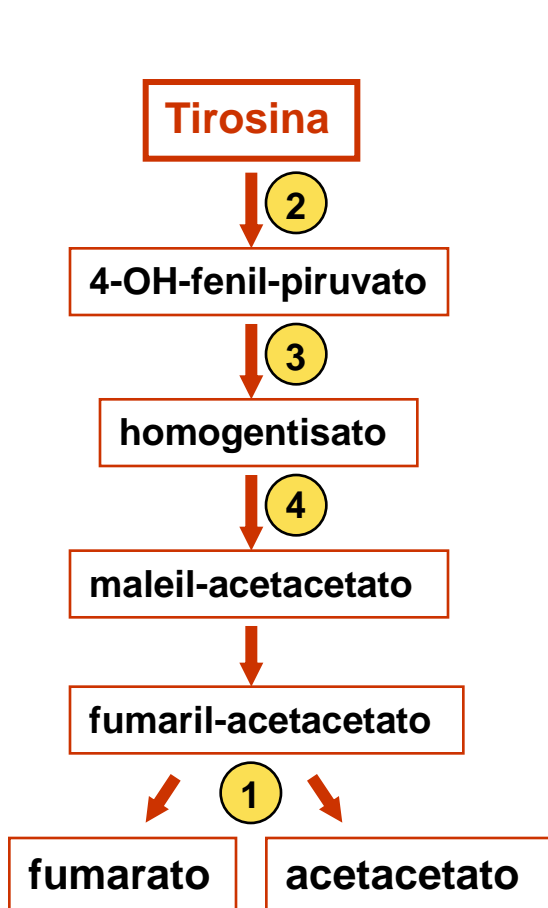
Duração do tratamento:

até à adolescência / toda a vida

(alt. comportamento, filho de mãe PKU...)

**Recentemente: cofator da fenilalanina hidroxilase -BH4 (sapropterina)
nos doentes responsáveis permite *aligeirar* a dieta**

Tirosinémias



Fígado, rim

- ① Fumarilacetacetase- **Tirosinémia I**
- ② Tyr aminotransferase- **Tirosinémia II**
- ③ OHfenilpir dioxigenase- **Tirosinémia III**
- ④ Homog. dioxigenase- **Alcaptonúria**

Tirosinémia tipo I

Apresentação hepática

Insuficiência hepática pelos 2-3M,

frequente/ precedido por má prog. ponderal

TGO/P moderada/ elevadas, com icterícia ligeira;

>>> α -fetoproteína

Coagulopatia major

(>>> Tp protrombina, trombocitopenia)

Apresentação renal

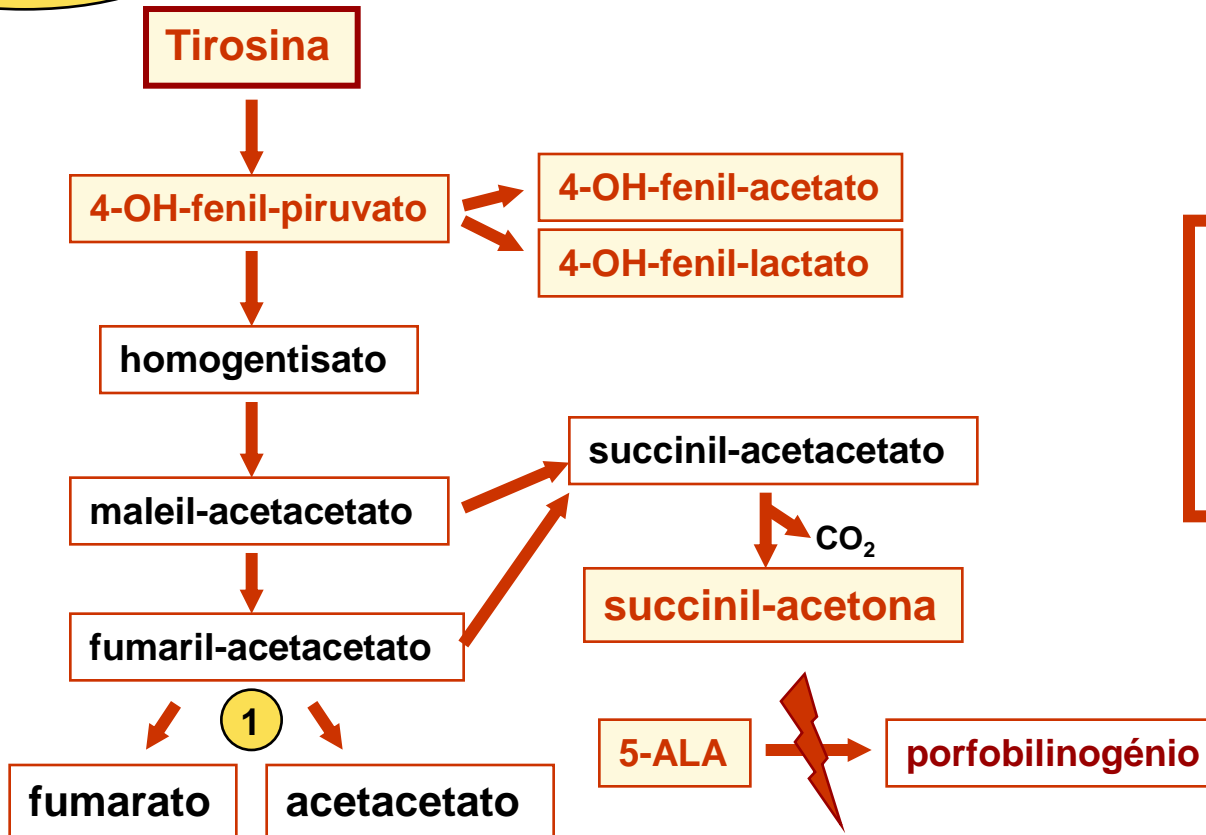
Tubulopatia proximal → raquitismo
hipofosfatémico

Tirosinémia hepato-renal

Tirosinémia tipo I

Fígado, rim

1 Fumarilacetacetase



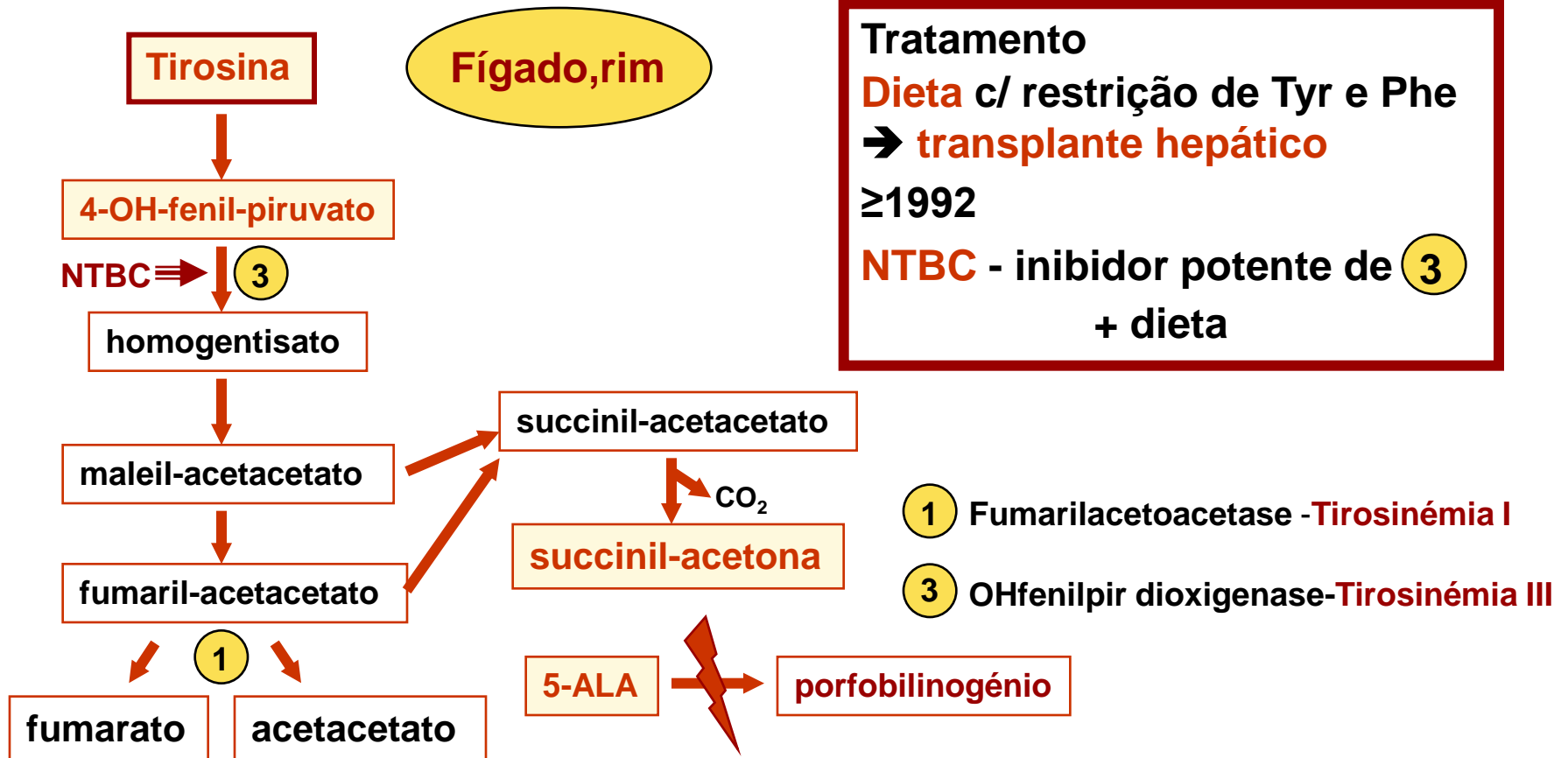
Diagnóstico

↑ Tyr (Met)

Succinilacetona

Acidúria orgânica

Tirosinémia tipo I



Tirosinémia tipo I

Complicações

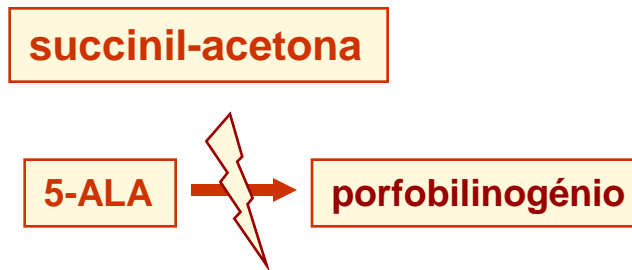
Sépsis

Cirrose (macro/micronodular); hepatocarcinoma

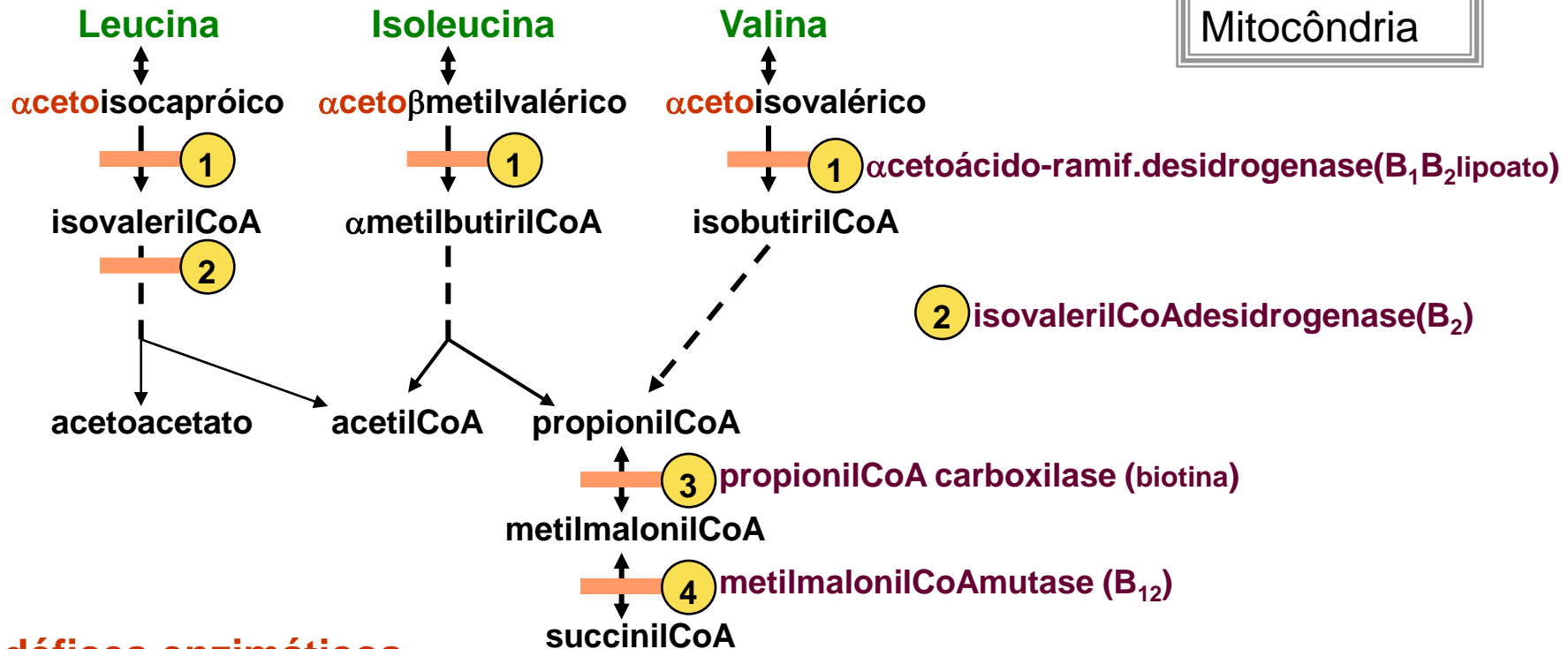
Nefrocalcinose, glomerulopatia

Crises neurológicas do tipo da porfíria
(dor abdominal, HTA, fraqueza muscular, parésias)

Neuropatia



Acidúrias orgânicas ramificadas

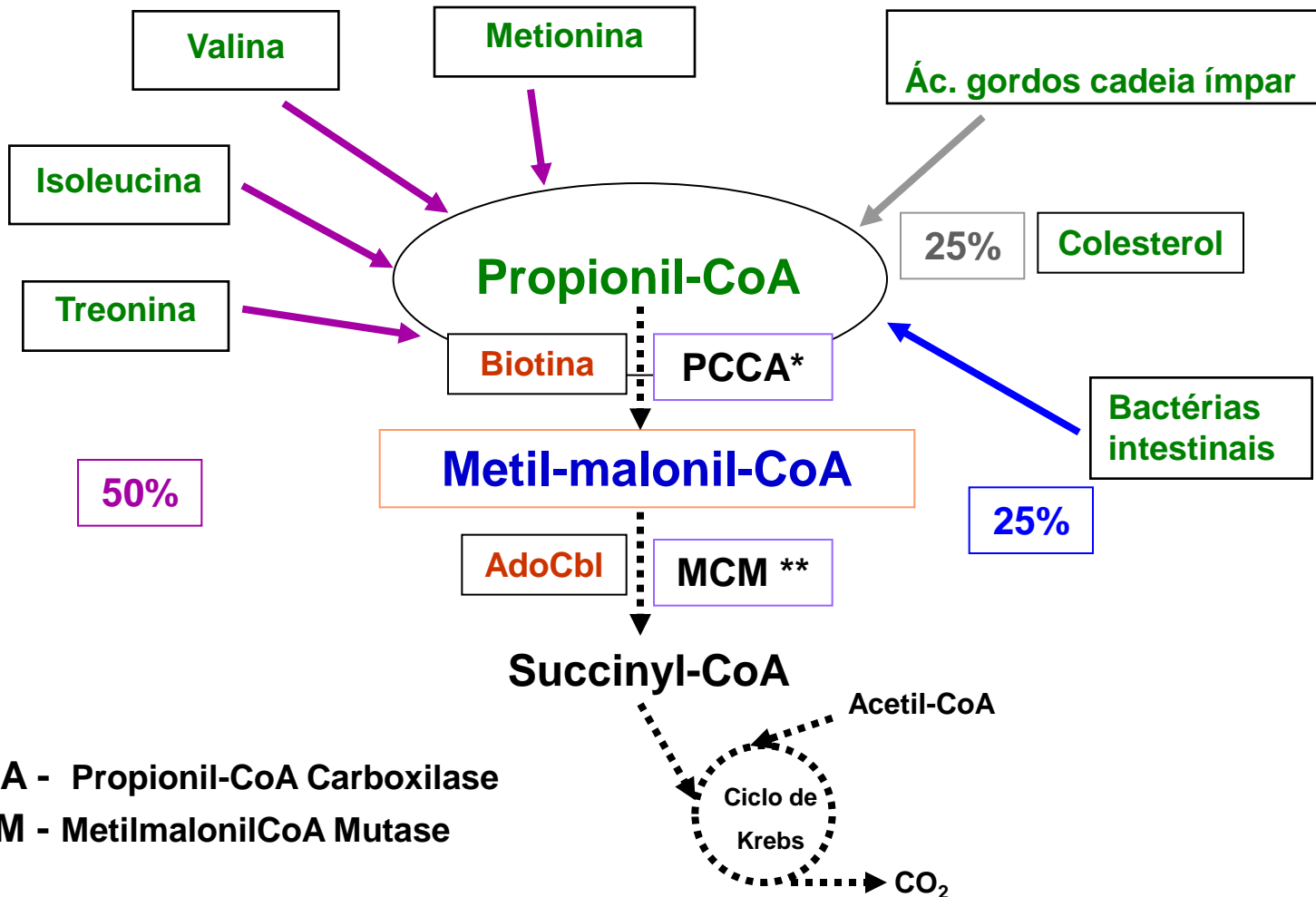


12 défices enzimáticos

Mais frequentes

- ① Leucinose (1/120.000 - 1/500.000)
- ② Acidúria isovalérica (? > 70 casos)
- ③ Acidúria propiónica (< 1/100.000)
- ④ Acidúria metilmalónica (1/25.000)

Acidúrias propiónica e metil-malónica



*PCCA - Propionil-CoA Carboxilase

**MCM - MetilmalonilCoA Mutase

Acidúrias orgânicas ramificadas



Formas de apresentação (2/3 NN, 1º ano de vida)

Neonatal grave

recusa alimentar/ vômitos, coma progressivo
desidratação, cetose/ cetoacidose, hiperamoniemia,
glicemia $N >$ ou $<$; pancitopenia (infecção)

Tardia, crônica/ aguda intermitente

coma ou letargia + ataxia recorrentes
síndrome tipo Reye
infecções frequentes (neutropenia + def. imunitário)

Crônica, progressiva

anorexia, vômitos, atraso de crescimento e osteoporose
hipotonia ADPM atraso de crescimento

Assintomática (AP, AMM)

Acidúrias orgânicas ramificadas

Quadro laboratorial

Cetose, sem/com acidose:

acidose metabólica; hiato aniônico >;

cetonúria; DNPH + (α cetoácidos-ramificados)

Glicémia variável; Hiperamoniémia; Lactato N>

Neutropenia/ pancitopenia (+++ nas acidúrias)

>>> **AA** ramificados (leucinose) Leu (ac. isovalérica)

Acidúria orgânica característica:

α cetoácido-ramificados (leucinose) → **DNPH urina +++**

isovalérico/ propiónico /metilmalónico

Carnitinémia: N <

Odor **caramelo** (leucinose)

"chulé" (ac.isovalérica)

Acidúrias orgânicas ramificadas

Complicações

Infeções (fungos...)

Neurológicas

edema → atrofia cerebral, lesão gg base e atraso mielinização
síndrome extrapiramidal agudo / progressivo

Renais

AMM - nefrite tubulo-intersticial → IRC (>10A)

Cutâneas

descamação cutânea, alopecia e úlcera córnea
(tipo acrodermatite enteropática)

Pancreatite

Cardiomiopatia (AMM)

Acidúrias orgânicas ramificadas

Tratamento

Dieta de restrição dos AA tóxicos

Suplementos nutricionais (AA não tóxicos)

Carnitina/glicina**

Cofactores (B₁, B₂, biotina, B₁₂)

Na crise:

Stop catabolismo

Remoção tóxicos

endógena, farmacológica (**), mecânica

Transplante hepático (AMM + transplante renal)

Terapia gênica: AMM- def. da mutase (modelos experimentais)

Acidúrias orgânicas ramificadas

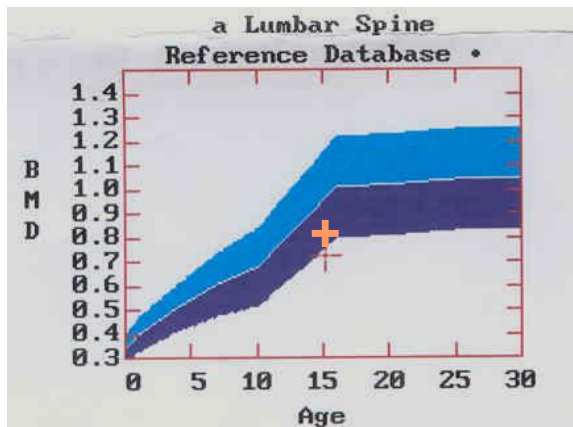
Prognóstico

Episódio inaugural - elevada mortalidade

F vitamino- sensíveis (raras): bom

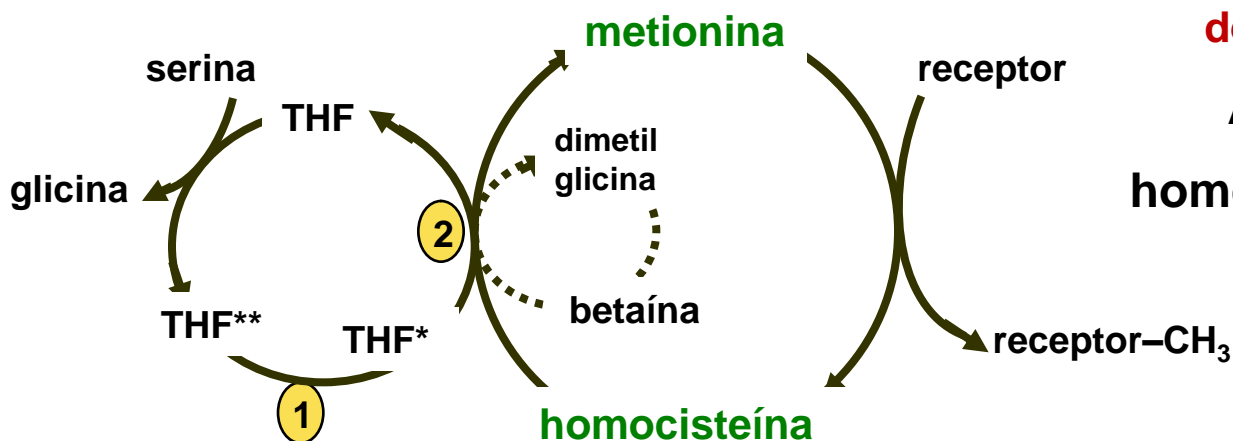
Outras: reservado

problemas nutricionais com atraso de crescimento
sequelas neurológicas (ADPM, défices neurológicos)
IRC (AMM)



Osteoporose

Homocistinúrias



THF-tetrahidrofolato
 THF*- 5metil...
 THF**- 5,10metileno...

- ① MTHR: metileno-tetrahidrofolato redutase
- ② metionina sintetase (metilcobalamina)

Homocistinúria clássica

déf. cistationinaβ sintetase

AR 1/50.000-1/300.000

homocisteína e metionina >>N

Outras homocistinémias

homocisteína >>N; metionina- N/ <N

- déficit MTHR (ácido fólico)

- alt. metabolismo cobalaminas (B₁₂)

Homocistinúria clássica

Clínica (intoxicação crónica)

Hábito marfanóide

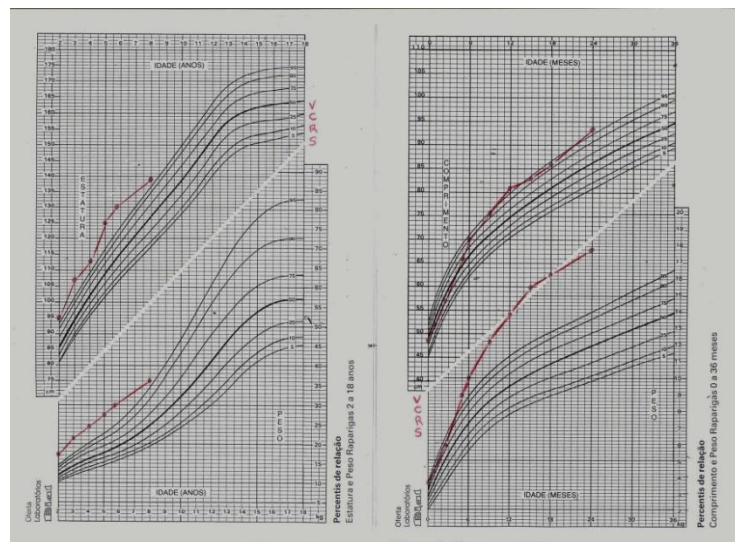
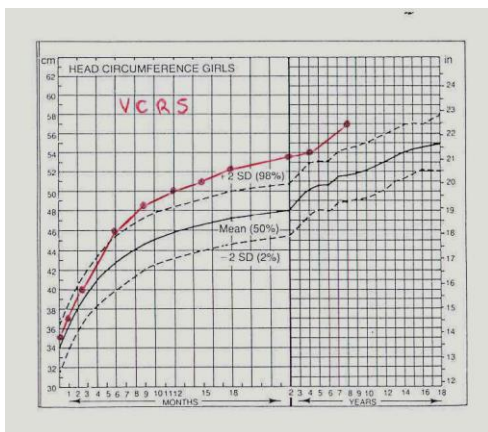
Visual- subluxação do cristalino, miopia, glaucoma

Esquelético- osteoporose, escoliose

Vascular – tromboembolismo art/ven

S.N.C.- ADPM, alt. psiquiátricas, s.focais (AVC)

grande variabilidade



Homocistinúria clássica

Tratamento

Piridoxina $\leq 1\text{g/d}$ (**50% responsíveis**)

Ácido fólico (5-10mg/d)

Dieta com restrição metionina
e supl. cistina

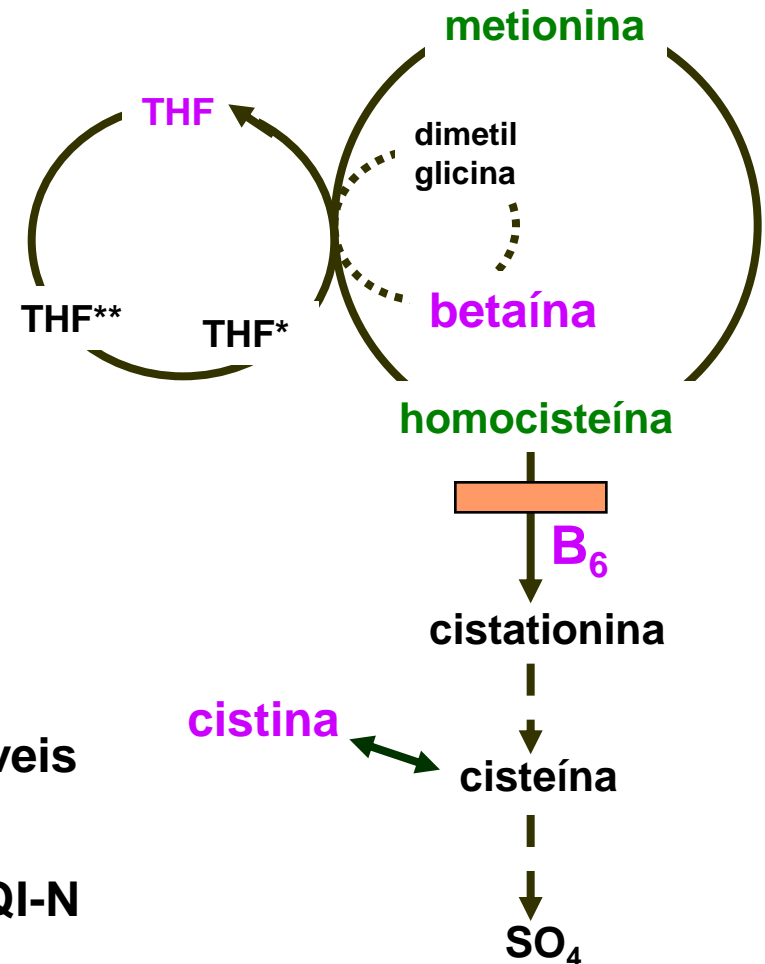
Betaína (4-6g/d)

Prognóstico

Muito variável

Melhor nas formas piridoxino-sensíveis
(raras em Portugal)

Se tº desde o período NN, possível QI-N



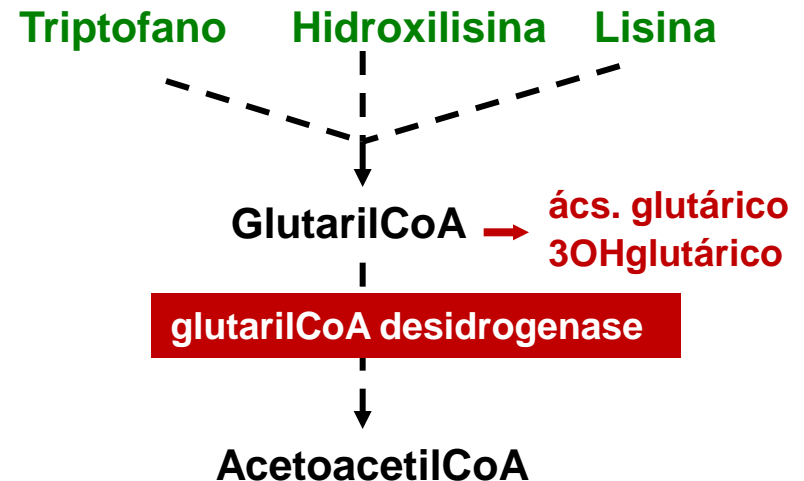
Acidúrias orgânicas “cerebrais”

Clínica neurológica +++

Hipotonia, macrocefalia
Ataxia cerebelosa
S. extrapiramidal
ADPM epilepsia

Poucas manifestações sistêmicas
Acidúria modesta/ intermitente
Alt. neuroradiológicas sugestivas

Acidúria Glutárica I



Acidúria L-2-hidroxi-glutárica
Acidúria D-2-hidroxi-glutárica

Acidúria glutárica I

AR Incidência 1:30.000

Clínica (intoxicação crónica c/ agudizações)

Macrocefalia pré-natal ou logo após nasc.
(máx. 3- 6M idade)

Hipotonia, irritabilidade

75% crise encefalopática aguda (<14M)
perda de capacidades motoras (nível de 1-2M),
hipotonia +++

25% “paralisia cerebral” distónica
... progressiva

**S. distónico-discinético grave
com olhar alerta**



Outras acidúrias glutáricas cerebrais

Ac.L-2-hidroxi-glutárica

Início após os 1^{os} A de vida

Ataxia progressiva

Macrocefalia (50%)

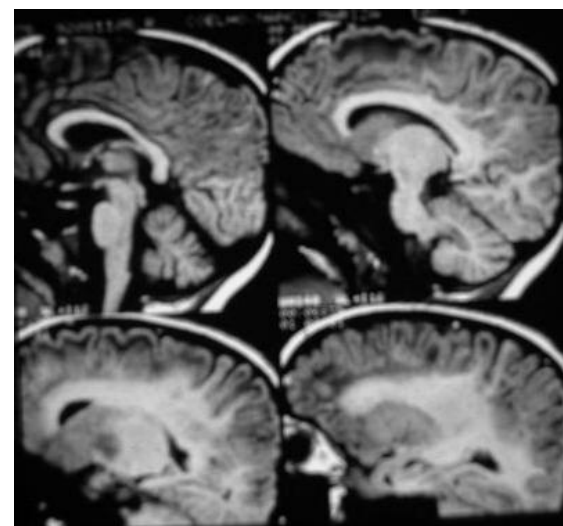
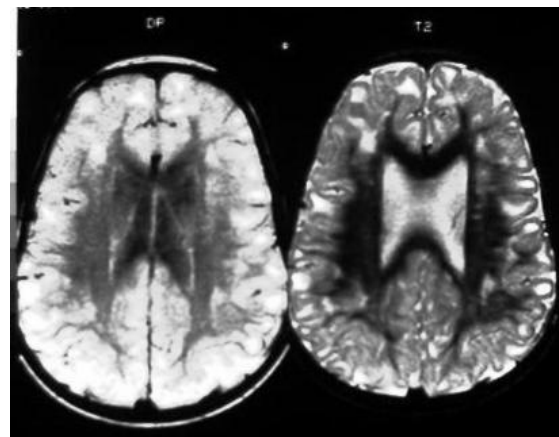
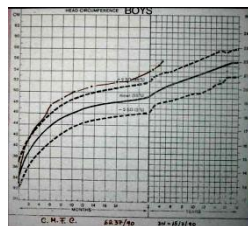
Epilepsia

S. extrapiramidal ligeiro

Regressão do DPM

Crónica, lenta/ progressiva

T^o - Riboflavina ...



Ac.D-2-hidroxi-glutárica

Encefalopatia epiléptica NN

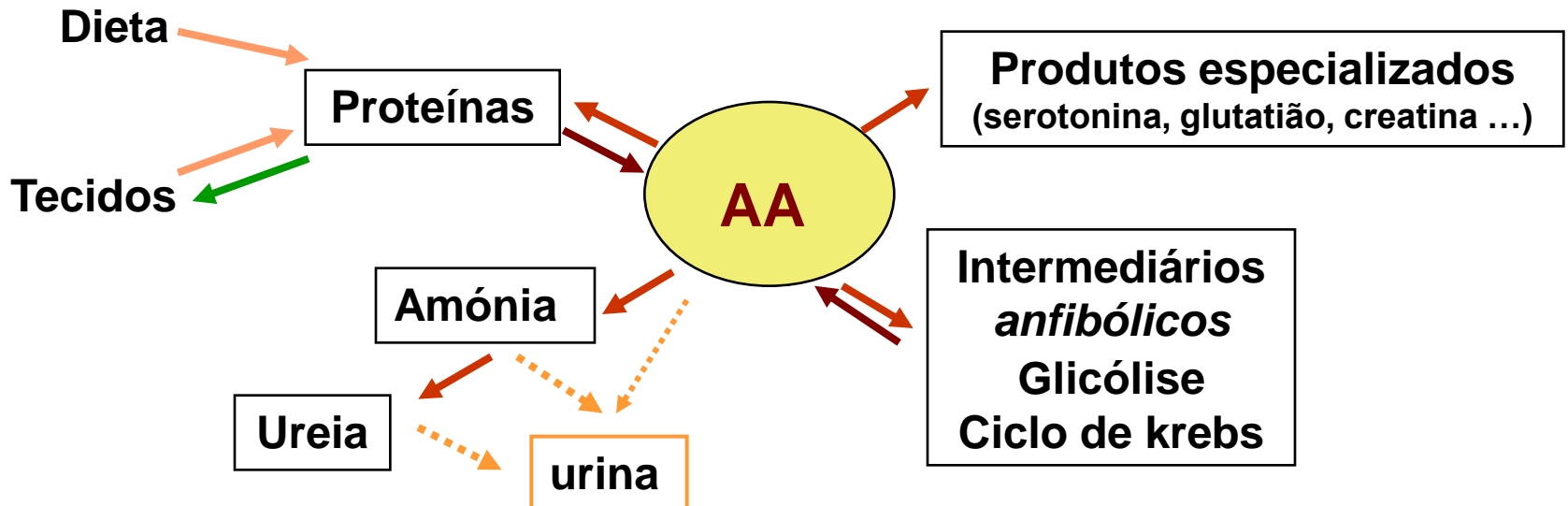
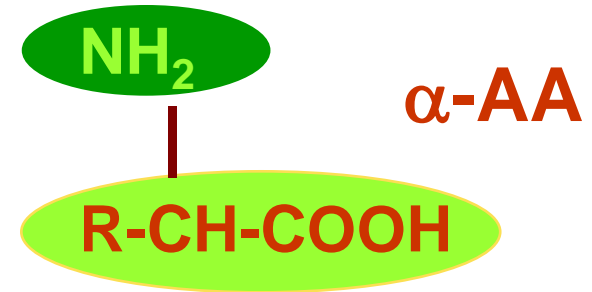
⊗ DPM; morte precoce

Sem terapêutica

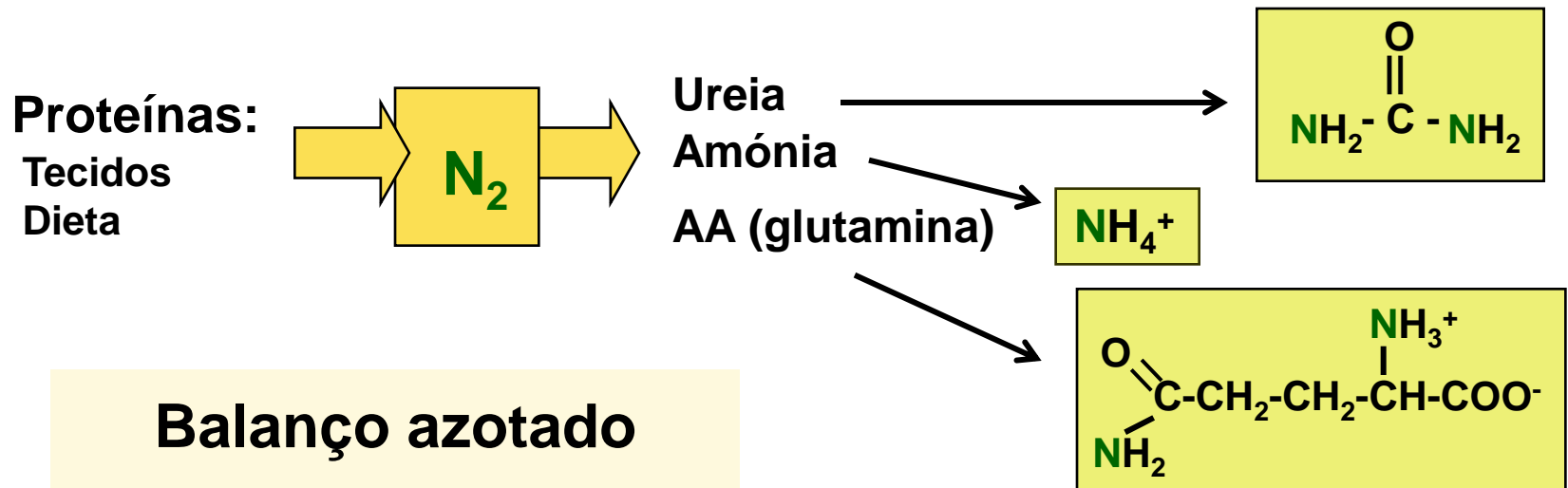
F. mais ligeiras

D^{as} do metabolismo dos aminoácidos

- Proteínas ~ 20% peso corporal
 - Músculo – rico em **AAs ramificados**
 - 16gN₂/100g de proteínas
 - 24 AA (20 nas proteínas)
- (9 essenciais: Thr, **Val**, **Leu**, **Ile**, Lys, Trp, Phe, Met, His)



Das do catabolismo dos aminoácidos



Balanço azotado

+ (Anabolismo > Catabolismo)

- (Catabolismo > Anabolismo)

Balanço azotado: Proteínas da dieta - catabolismo proteico (CP)

CP (g proteínas/dia) = ureia_u/creatinina_u x 0,15 x Peso* (Kg) /60**

(*Excreção diária de creatinina ~constante; ** PM da ureia)