Doenças Hereditárias do Metabolismo

IX Curso Básico

21 a 23 Março 2011

Unidade de Doenças Metabólicas

Centro de Desenvolvimento
Luís Borges

Sala de Reuniões do Centro de Desenvolvimento

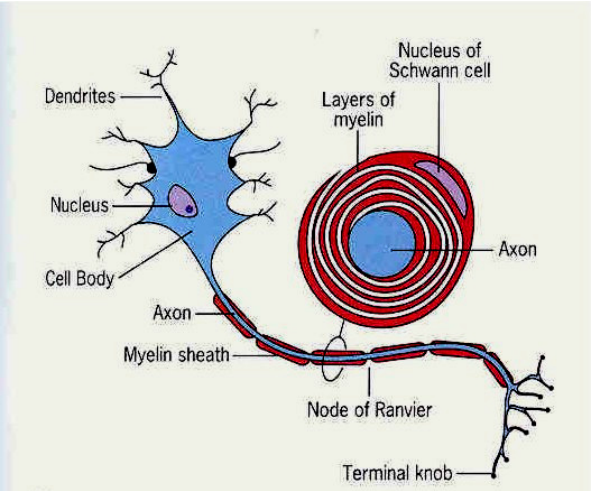
Défice de GLUT1

Dª de De Vivo

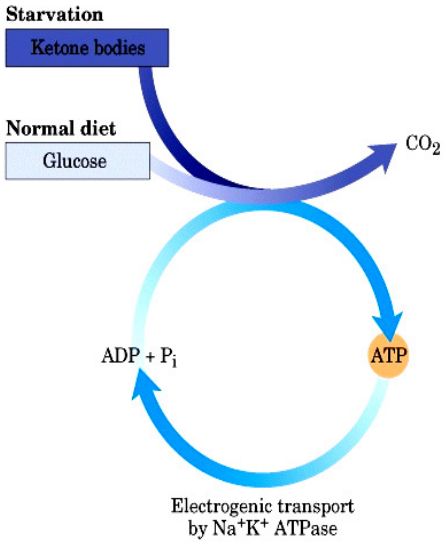
Metabolismo Energético Cerebral

- **Glicose – substrato preferencial das células cerebrais**
  - **Cérebro da criança - 90 a 95%**
  - **Cérebro do adulto - ~ 80%**

  } **do "turn over" basal de glicose**

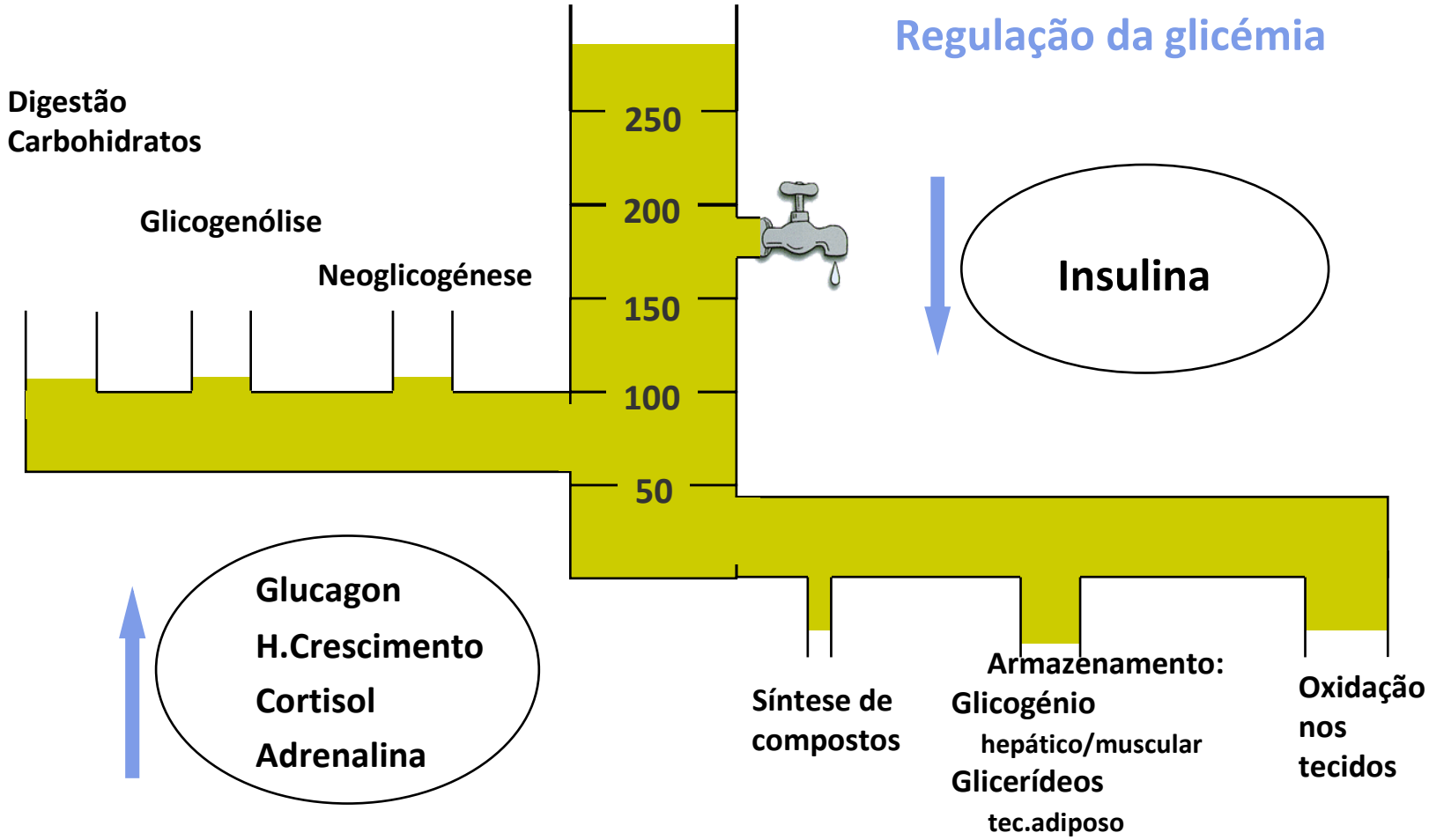


- **Glicose cerebral**
  - **Produção de energia**
  - **Síntese de glicolípidos e glicoproteínas estruturais**



- **Fontes energéticas**
  - **Glicose +++**
  - **C. Cetónicos +**
  - **Lactato +**
  - **Oxidação AG – (exc. n. base)**

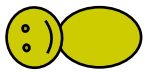
Metabolismo Energético Cerebral



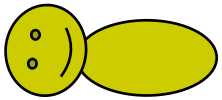
Metabolismo Energético Cerebral

- **Turn-over da glicose é dependente da massa cerebral**

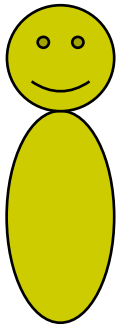
- **Fígado – papel fulcral na regulação da glicémia**
  - **Débito hepático interprandial de glicose varia c/ idade**



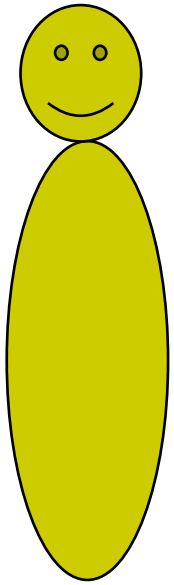
RN pré termo
5-6 mg/Kg/min



RN termo
3-5 mg/Kg/min



Criança
5-8 mg/Kg/min

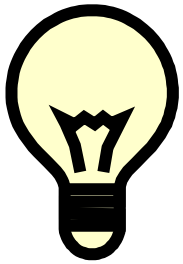


Adulto
1-3 mg/Kg/min

GLICOSE → 38 ATP/mole

Metabolismo Energético Cerebral

GLICOSE - substrato preferencial das células cerebrais

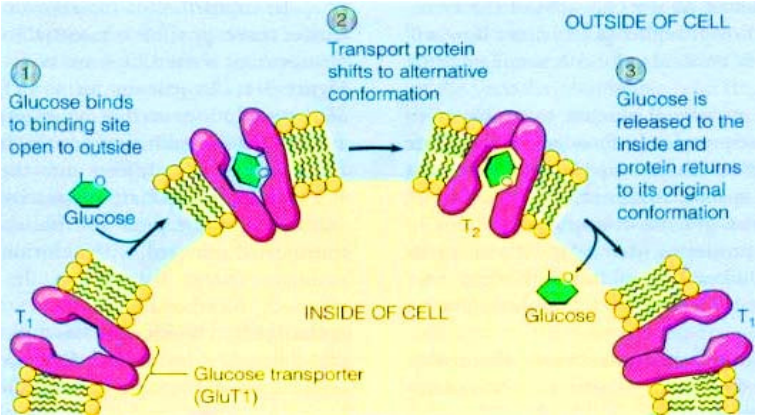


Como é que atravessa a barreira HE?

difusão facilitada

transportador - dependente da glicémia

Christian Crone, 1965



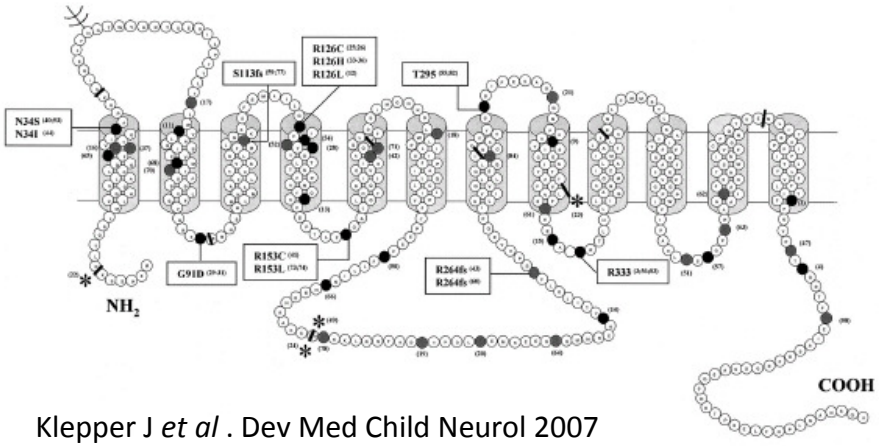
219.221.200.61/ywwy/zbsw(E)/edetail5.htm

Metabolismo Energético Cerebral

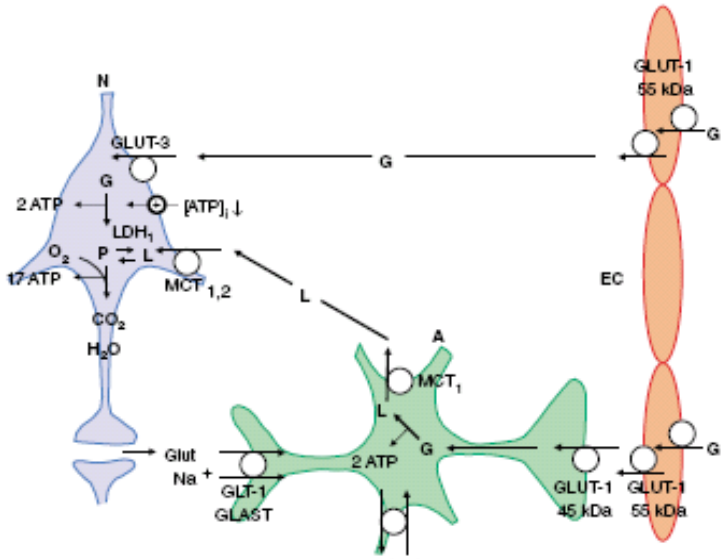
- **GLUT**
  - **Superfamília proteínas facilitadoras do transporte de hexoses por difusão facilitada através de barreiras tissulares**
  - **12 genes SLC2A (1 a 12) ➔ 12 proteínas GLUT**

- **GLUT1 (SLC2A1)**
  - **É o principal transportador de glicose expresso nas células do endotélio vascular da BHE**

➔ entrada de glicose no cérebro



Klepper J *et al* . Dev Med Child Neurol 2007



Leybaert L. *Journ Cerebral Blood Flow & Metab* 2005

Primeiros casos: 1991 – 2 doentes (De Vivo)

- Encefalopatia epiléptica
- Início na infância
- Atraso desenvolvimento psicomotor
- Microcefalia pós-natal
- Ataxia e espasticidade

✓ Hipoglicorráquia
✓ Normoglicémia
✓ Lactato LCR ↓

~~✓ Meningite bacteriana~~
~~✓ Hemorragia subaracnoideia~~
~~✓ Hipoglicémia~~

Síndrome de défice do GLUT1

(OMIM 606777)

- Dieta cetogénica
  - ∅ convulsões
  - DPM ≅ N (1)

Clínica

- **Fenótipo clássico**:
  - **Epilepsia** (6,5 M: 15d-6,5 A)
  - **ADPM** (linguagem). Bom comportamento social adaptativo
  - Desaceleração do PC (**microcefalia** adquirida ~50%)
  - **Doença do movimento** (espasticidade, distonia , ataxia)
  - **Episódios paroxísticos não epilépticos** (ataxia intermitente, períodos confusionais, hemiparésia alternante, cefaleia recorrente, perturbação do sono intermitente)

- **Fenótipos não clássicos** (10-20% dos casos)
  - **Doença do Movimento sem epilepsia** (ataxia, distonia e espasticidade; DPM N ou ligeira/↓; PC N ou ↓)
  - **Fenótipo com resposta HC** (correlação com alimentação; crises e "*performance*" melhora c/ ingestão)
  - **Episódios paroxísticos de disquinésia e epilepsia induzidos pelo esforço ± anemia hemolítica** (movimentos involuntários paroxísticos distónicos, coreoatetósicos ou balísticos após exercício prolongado – membro usado ou MI) - (GLUT1DS2-OMIM 612126)

2007: ~ 100 doentes

Brockman *et al*. Brain & Development 2009

GLUT1 DEFICIENCY SYNDROME 1; GLUT1DS1 - OMIM Result - Windows Internet Explorer

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/606777

NCBI OMIM Online Mendelian Inheritance in Man Johns Hopkins University

My NCBI [Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC OMIM

Search OMIM for Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Detailed Show 20 Send to

All: 1 OMIM UniSTS: 0 OMIM dbSNP: 1

MIM ID **#606777**

GeneTests, Links

GLUT1 DEFICIENCY SYNDROME 1; GLUT1DS1

Alternative titles; symbols

GLUCOSE TRANSPORT DEFECT, BLOOD-BRAIN BARRIER

Other entities represented by this entry

GLUT1 DEFICIENCY SYNDROME 1, AUTOSOMAL RECESSIVE, INCLUDED

Gene map locus: 1p35-p31.3

Clinical Synopsis

Text

Back to Top

A number sign (#) is used with this entry because GLUT1 deficiency syndrome-1 (GLUT1DS1) is caused by heterozygous

Table of Contents

MIM #606777
- Text
- Description
- Clinical Features
- Pathogenesis
- Inheritance
- Clinical Management
- Molecular Genetics
- Clinical Synopsis
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

Links

Traduzir Desactivar tradução de Inglês

Search OMIM for Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Detailed Show 20 Send to

All: 1 OMIM UniSTS: 0 OMIM dbSNP: 0

MIM ID **#612126**

GeneTests, Links

GLUT1 DEFICIENCY SYNDROME 2; GLUT1DS2

Alternative titles; symbols

PAROXYSMAL EXERCISE-INDUCED DYSKINESIA WITH OR WITHOUT EPILEPSY AND/OR HEMOLYTIC ANEMIA
PED WITH OR WITHOUT EPILEPSY AND/OR HEMOLYTIC ANEMIA
PAROXYSMAL EXERTION-INDUCED DYSTONIA WITH OR WITHOUT EPILEPSY AND/OR HEMOLYTIC ANEMIA
DYSTONIA 18; DYT18

Gene map locus: 1p35-p31.3

Clinical Synopsis

Text

Table of Contents

MIM #612126
- Text
- Description
- Clinical Features
- Molecular Genetics
- Clinical Synopsis
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

Links

Investigação

- **LCR** – ↓ **glicose; R Glu_{Lcr}/Glu_{plasma} ↓; $lactato_{Lcr}$ N/↓**

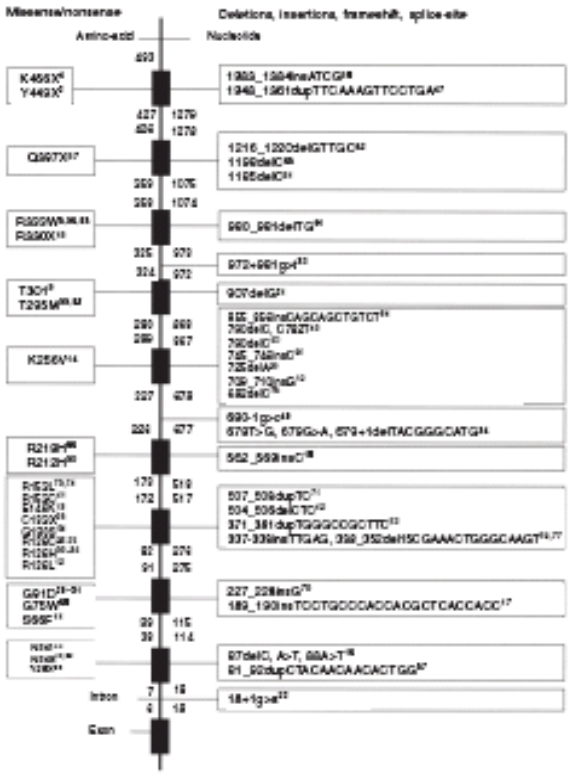
- **EEG** – varia com a idade;

  Pode melhorar do jejum (12-18h) para o posprandial

- **TAC/ RMN** cerebral – N;

  alt. minor, inespecíficas, c/ atrofia ligeira

- **Hereditariedade** – Autossómica dominante
  - 54 **mut. *de novo*** – Heterozigóticos ➔ haploinsuficiência
  - Homozigóticos ➔ letal in utero (estudo em animais)



Tratamento e Prognóstico

- **Tratamento**
  - **Dieta cetogénica (até à puberdade)**
  - **Evicção de inibidores do GLUT1**
    (ex: etanol, cafeína, fenobarbital, diazepan e valproato)
- **Prognóstico**
  - **Não há evidência de redução da esperança de vida**
  - **Aparente estabilização clínica (convulsões) após a puberdade**
  - **Possível vida activa, integrada, nos casos menos graves**

Investigação diagnóstica

Clínica

- **Convulsões** e/ou
- **ADPM** e/ou
- **Dª do movimento**

Investigação

- **Punção Lombar**
  - ✓ **4-6h de jejum**
  - ✓ **Colher glicémia 1º**

→

- ✓ **Hipoglicorráquia:**
  - ✓ **Glicose LCR ≤ 2,2mM**
  - ✓ **Glicose LCR/ Glicémia ≤ 0,45**
- ✓ **Lactato LCR baixo a normal**
- ✓ **Células e proteínas LCR-N**

Tratamento

- **Dieta cetogénica**

Confirmar diagnóstico

- **Estudo gene GLUT1**
  - **Se negativo → eritrócitos**
    - captação de glicose (def. funcional)
    - imunoblot específico GLUT1 (def. quantitativo)

Klepper J *et al* - Dev Med Child Neurol 2007

Conclusão

In conclusion, GLUT1 deficiency syndrome is a treatable disorder of glucose transport into the brain caused by a variety of mutations in the *SLC2A1* gene, which lead to a neurological disorder with large phenotypic diversity, including a substantial number of patients without epilepsy. A lumbar puncture should be performed in every patient suspected of GLUT1 deficiency syndrome, as the simple measurement of CSF glucose is an inexpensive, widely available method to rapidly provide a sensitive marker for selecting patients for mutation analysis of the *SLC2A1* gene and early introduction of the ketogenic diet.

doi:10.1093/brain/awp336 Brain 2010: 133; 655–670 | 655
BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder

Doenças Hereditárias do Metabolismo

IX Curso Básico

21 a 23 Março 2011

Unidade de Doenças Metabólicas

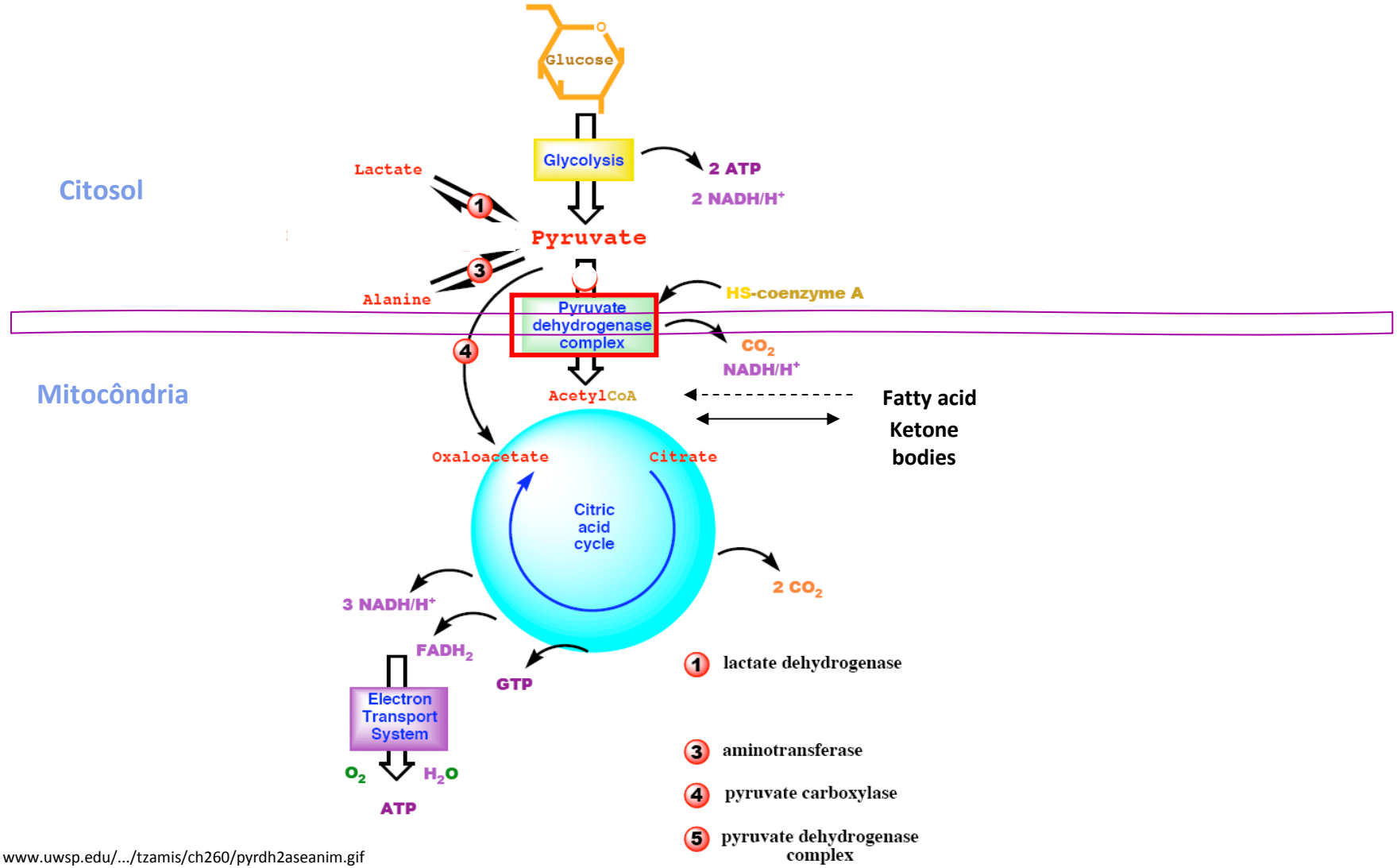
Centro de Desenvolvimento
Luís Borges

Sala de Reuniões do Centro de Desenvolvimento

Défice da piruvato-desidrogenase

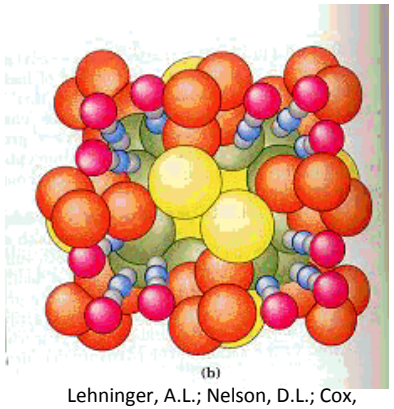
Défice da piruvato-desidrogenase (PDH)

Metabolismo energético

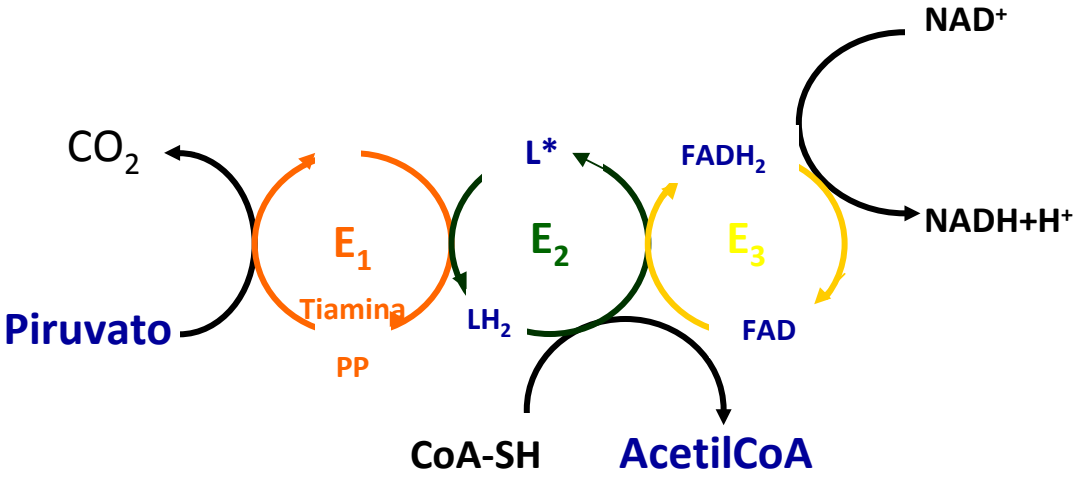


www.uwsp.edu/.../tzamis/ch260/pyrdh2aseanim.gif

Complexo enzimático

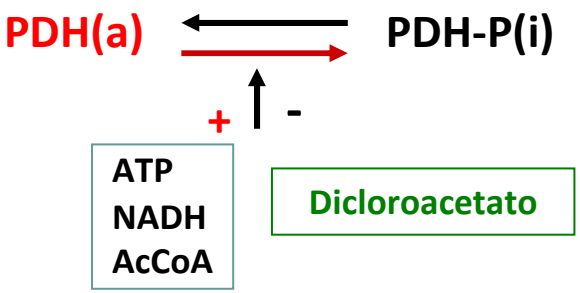


Lehninger, A.L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. *Principles of Biochemistry*; Worth: New York, 1993



L*- lipoato

- **Défice**
  - ++ E1; DX (PDHA1)
  - raras E2 e E3; AR



Clínica

- **Acidose láctica NN**
  - **RCIU, hipotonia, alt. cerebrais pré-natais, †**
  - **DD ≠ difícil: ♥, sépsis…**

- **Encefalopatia subaguda necrotisante (Leigh)**
  - **Hipotonia, ADPM/paragem, envolvimento gg basais e tronco (oftalmoplegia, disfunção respiratória, dificuldades alimentares)**
  - **DD ≠: Def. cadeia respiratória, ATP sintetase, Ciclo Krebbs**

ADPM, hipotonia, epilepsia, MPP/ ↓ PC

- **Ataxia crónica/ intermitente induzida HC; neuropatia; > lactato; ADPM / N**

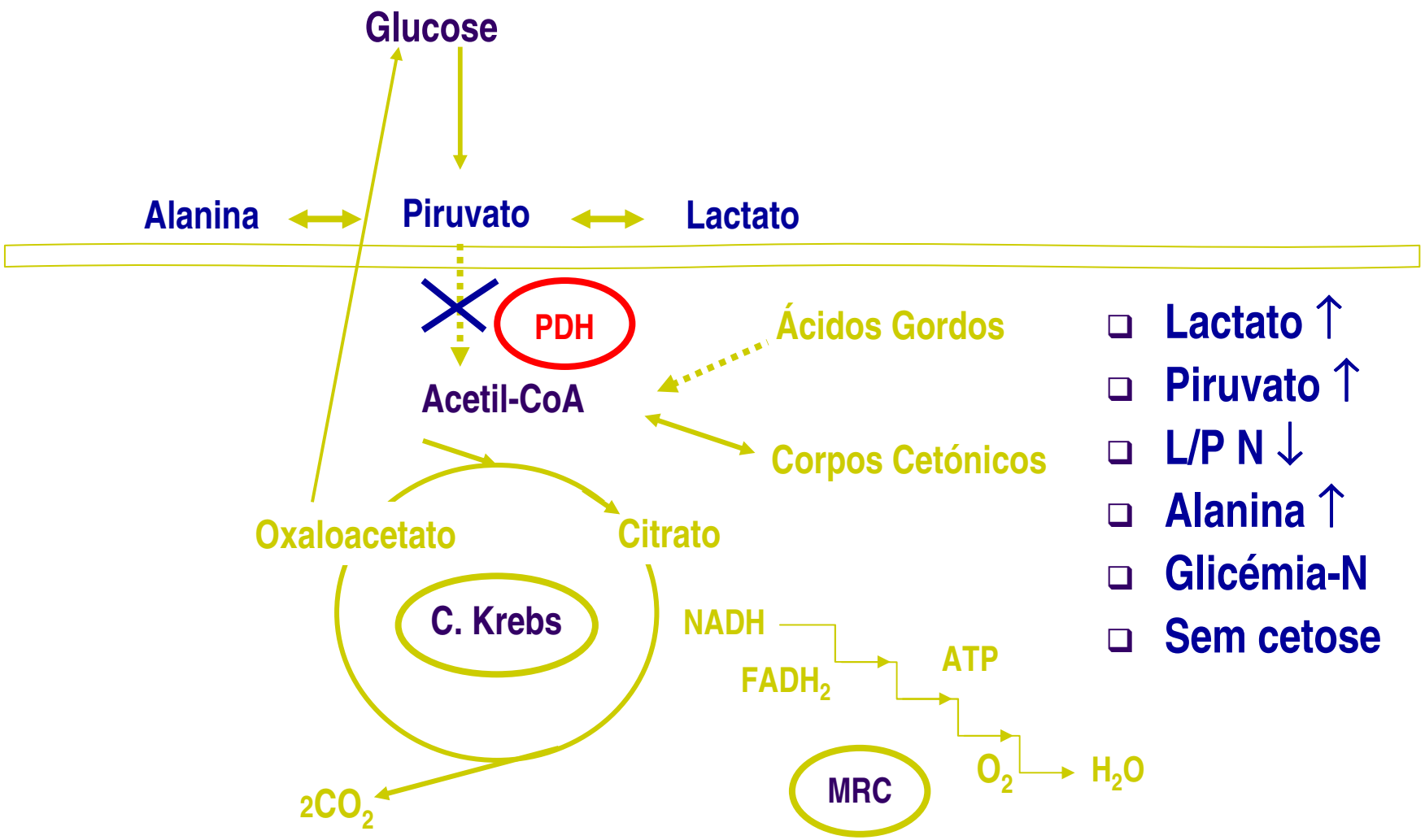
- **Distonia paroxística/ neuropatia[1,2]**

1 - Christine Barnerias *et al*. Dev Med & Child Neurol 2010
2 - Catherine A McWilliam *et al*. Eur Journ Paediatr Neurol 2010

35%: dismorfismo facial ≅ Sind. fetal alcoólico

Défice da PDH

Avaliação Laboratorial

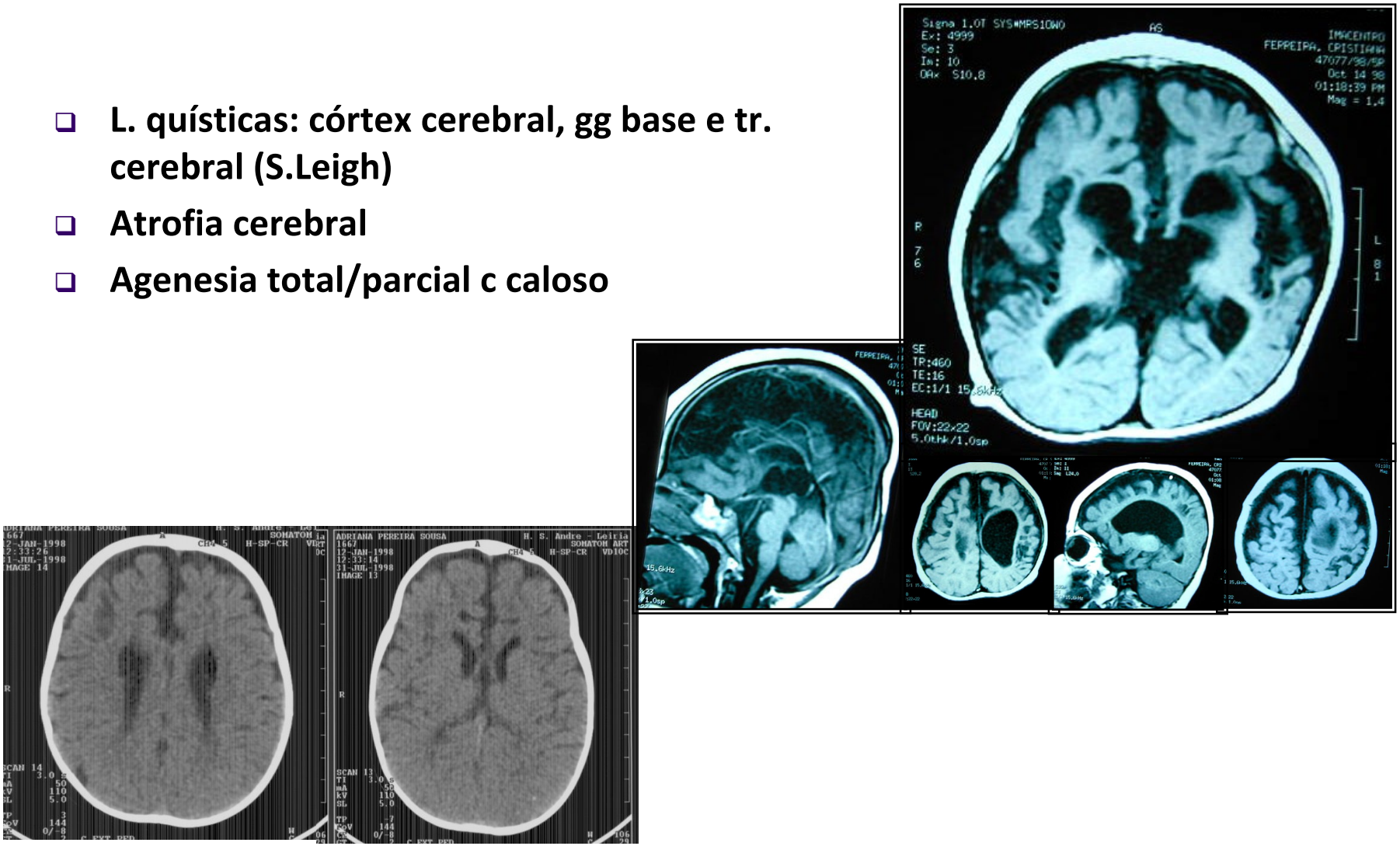


- Lactato ↑
- Piruvato ↑
- L/P N ↓
- Alanina ↑
- Glicémia-N
- Sem cetose

Défice da PDH

Alterações SNC

- L. quísticas: córtex cerebral, gg base e tr. cerebral (S.Leigh)
- Atrofia cerebral
- Agenesia total/parcial c caloso

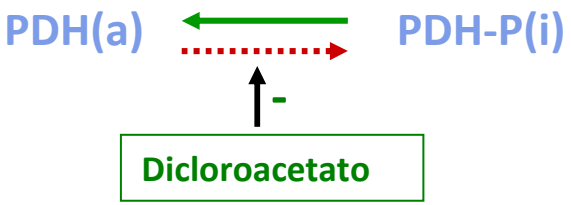


Diagnóstico

- **Actividade enzimática PDH (linfócitos, fibroblastos, outros tecidos)**
  - actividade residual até 40% do N (15% - 30%)
  - sem correlação com o fenótipo
- **Estudo molecular**
  - PDHA1
  - PDHB
  - PDHX
- **DPN possível se mutação conhecida**

Tratamento

- Dieta cetogénica
- Tiamina
- Dicloroacetato (ef.2º)



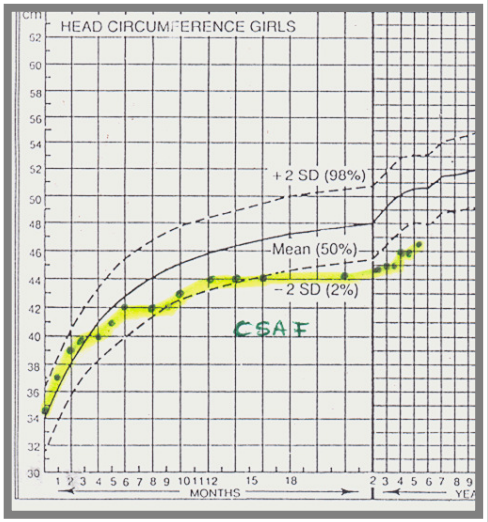
Prognóstico …

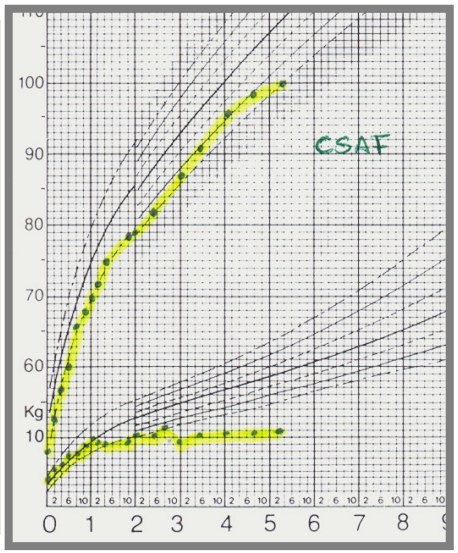
Caso clínico

- 1º trimestre: ∅ sorriso social;

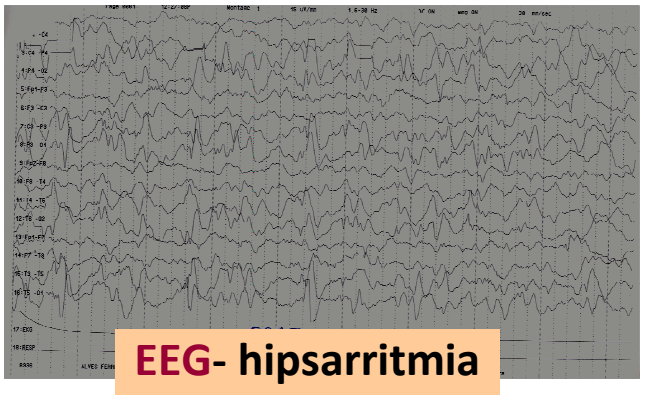
  ∅ controlo cefálico

- > 6M: espasmos em flexão





6 A: falecido



Caso clínico

Lactato plasma 15,2 mM (N<2,1)
pH 7,19 HCO_3^{2-} 11,1 mM Hiato aniónico 30 (N=8-16)

Plasma: Lactato 5,7 Piruvato 0,32 L/P 17,8 (N)

LCR Lactato 5 Piruvato 0,2 L/P 25 (N)

Alanina: pl. 2587 mM (N<302) ur. 247 (N<72) LCR 232 (N<33)

Àcidos Orgânicos na urina - >>> lactato & piruvato

Actividade PDH

Linfócitos - 25%

Fibroblastos - 12%

Molecular …