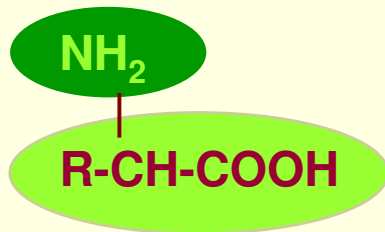


DOENÇAS DO METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

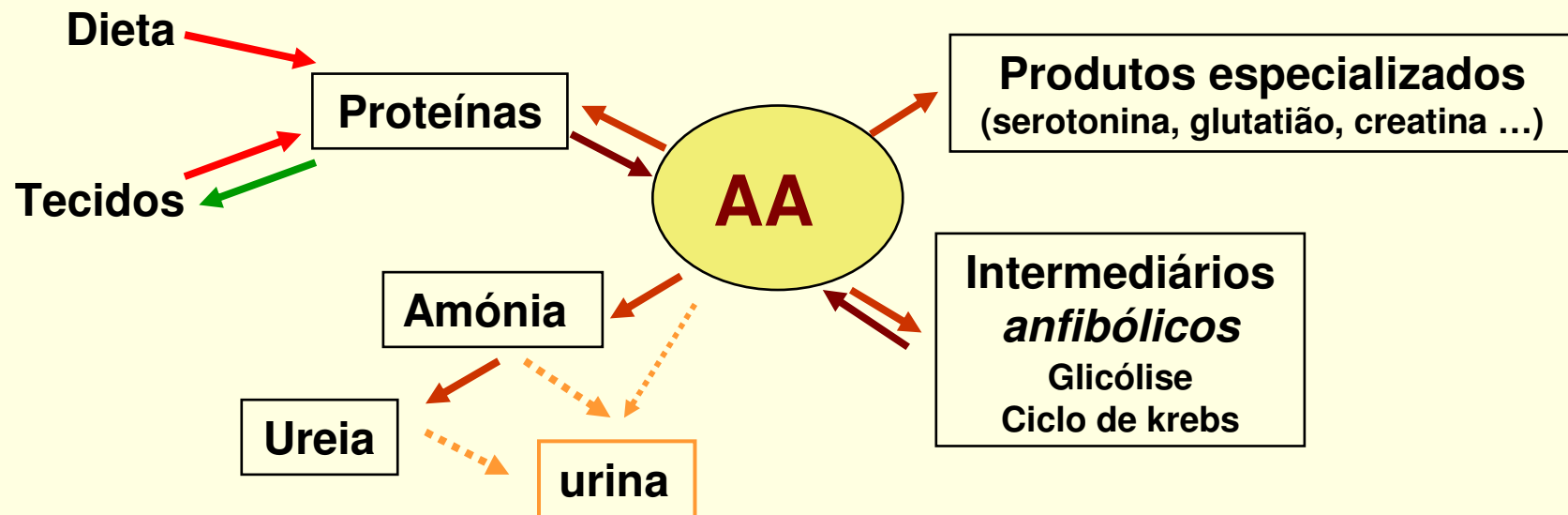
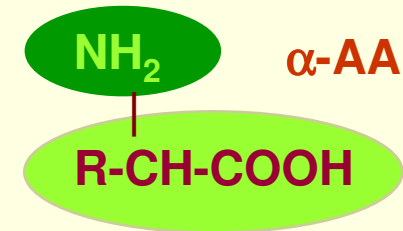


Unidade de Doenças Metabólicas
Centro de Desenvolvimento Luís
Borges
Hospital Pediátrico de Coimbra

VIII Curso Básico de DHM (21- 23 Março11)

Das do metabolismo dos aminoácidos

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



D^{as} do metabolismo dos aminoácidos

Alterações transporte transmembranar de AA

défice de sistemas de transporte de AA

clínica específica:

substrato excessivo na urina e/ou deficitário no organismo

cromatografia de aminoácidos

Cistinúria

D^a de Hartnup

Intolerância Proteica Lisinúrica

Alterações da síntese de AA

clínica de défice de produto

Défice da síntese de serina

Alterações do catabolismo de AA

clínica de **intoxicação endógena**

cromatografia de ácidos orgânicos/ aminoácidos

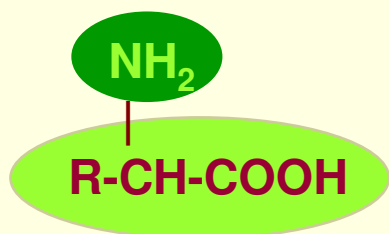
Doenças do Ciclo da Ureia

AApatias e Acidúrias Orgânicas

D^{as} do metabolismo dos aminoácidos

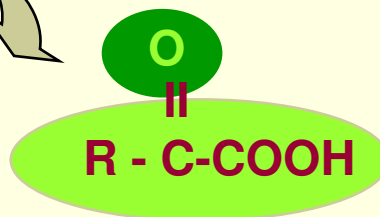
Diagnóstico

Amônia, Gasimetria, Na, K e Cl

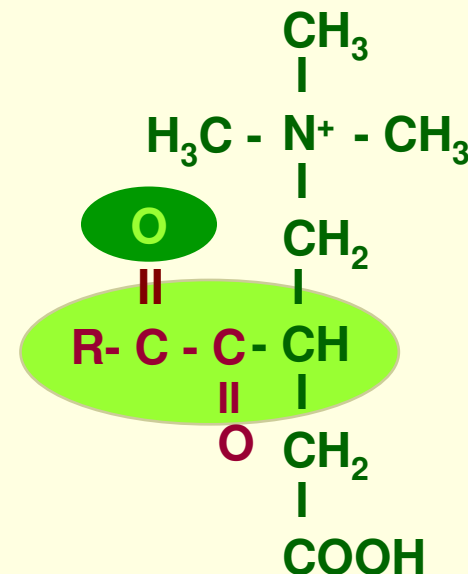


➤ **Ácidos orgânicos**
(cromatografia gasosa e espectrometria de massa)
urina, LCR...

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

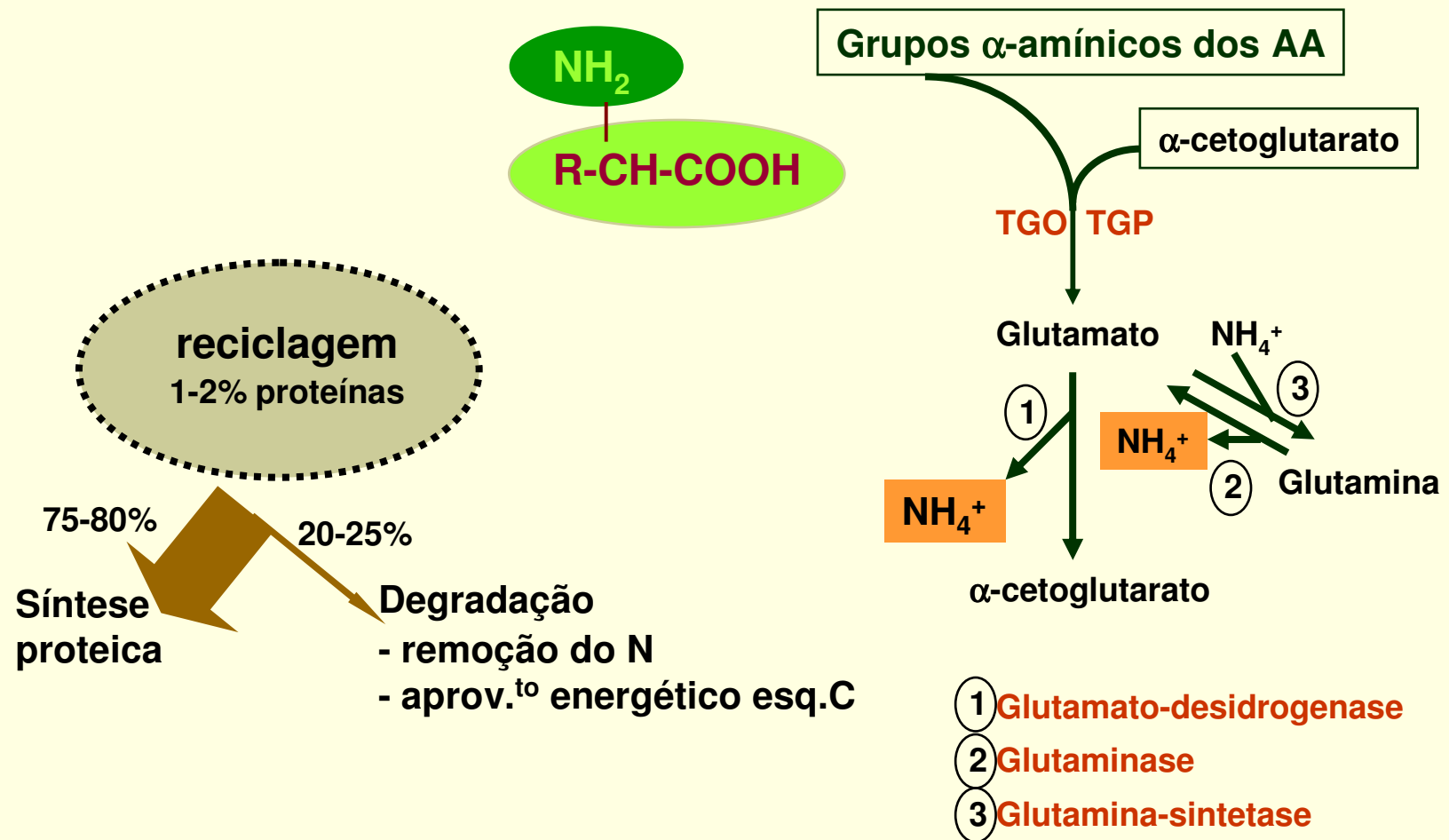


➤ **Acilcarnitinas**
(espectrometria de massa em *tandem*)
sangue em cartão

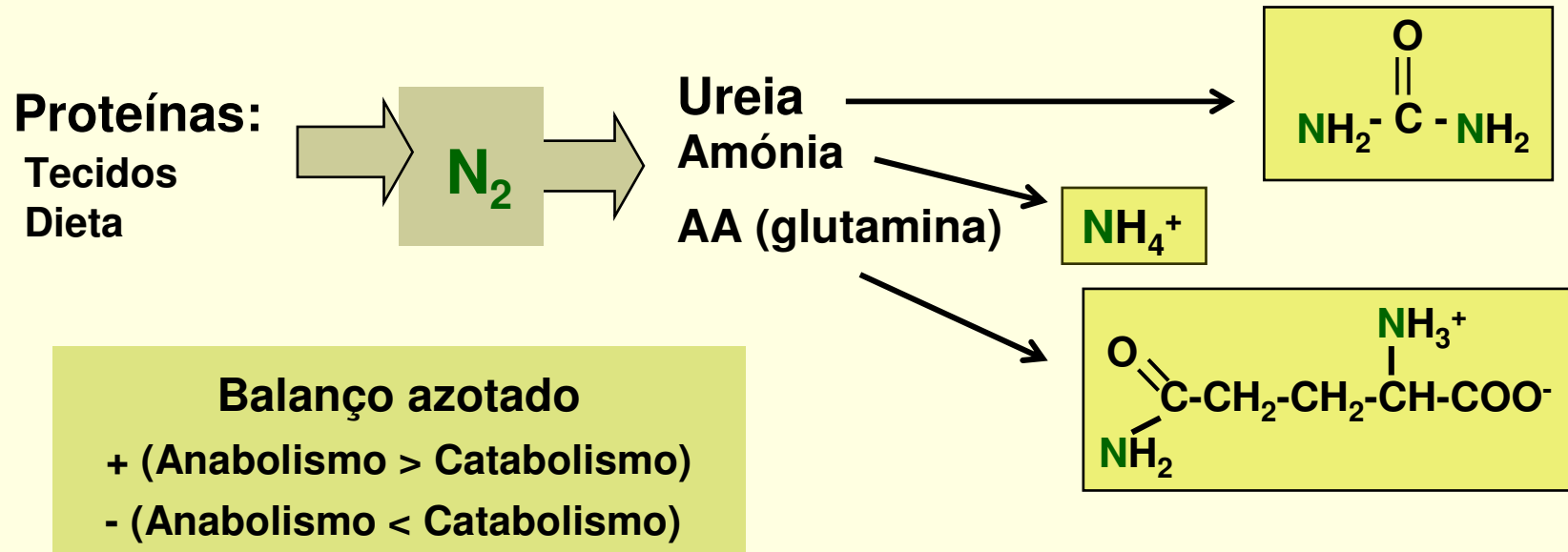


DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

D^{as} do catabolismo dos aminoácidos



Das do catabolismo dos aminoácidos



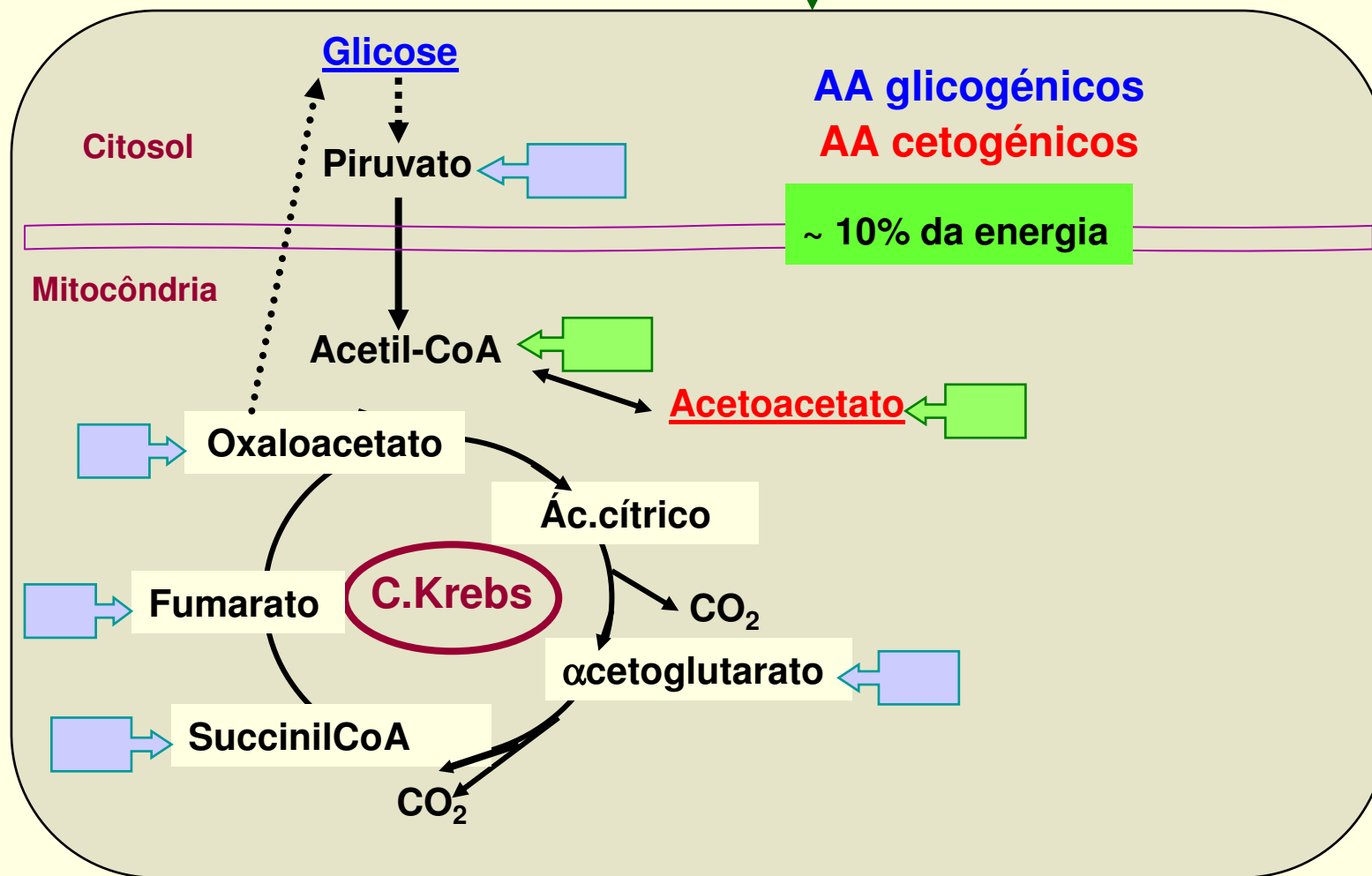
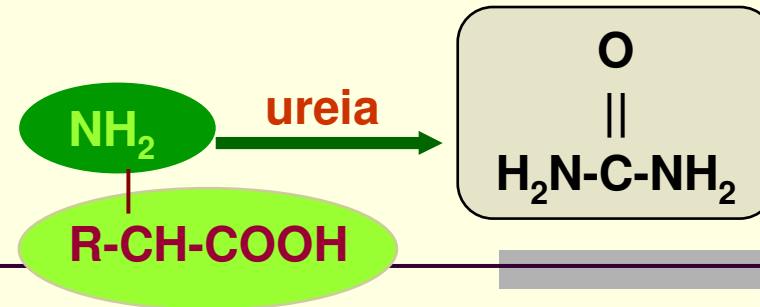
Balanço azotado:

Proteínas da dieta - catabolismo proteico (CP)

$$CP \text{ (g proteínas/dia)} = \text{ureia}_u / \text{creatinina}_u \times 0,15 \times \text{Peso}^* \text{ (Kg)} / 60^{**}$$

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

Catabolismo dos AA



D^{as} do catabolismo dos aminoácidos

Remoção do N₂ → Doenças do Ciclo da Ureia

Catabolismo do esqueleto carbonado → Apatias e Acidúrias Orgânicas

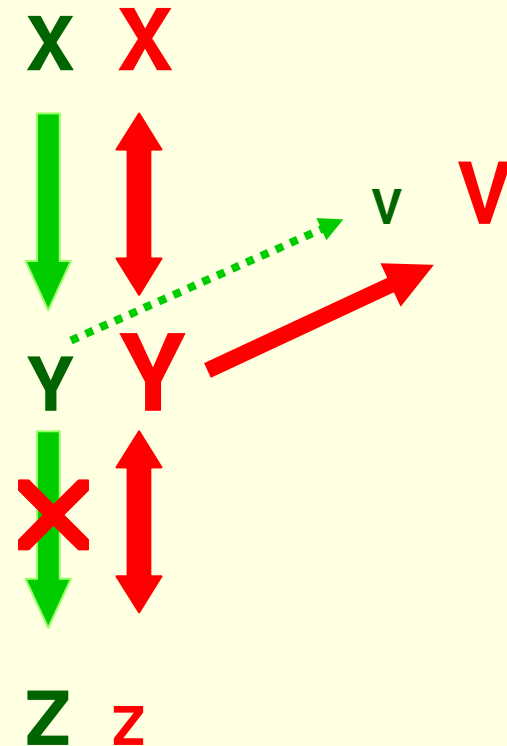
Patogenia
intoxicação “endógena”
(aguda e/ou crónica)

Diagnóstico:

amoniémia, ureia, gasimetria sangue,
glicémia, TGO/P pesquisa cetonúria...

aminoácidos, ácidos orgânicos, ác.orótico

estudos funcionais (enzimas) e moleculares



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

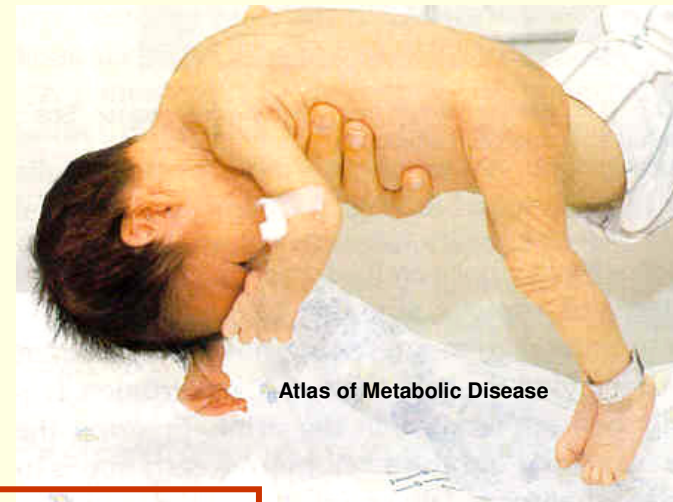
Sintomas agudos em qq idade, particularmente

- 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	Leucinose
Urina de rato	PKU
Meias sujas	Acid. isovalérica
Urina de gato	Déf. biotinidase
Peixe/ranço	Tirosinemia
Ácido	Acid. metilmalónica
Sulfuroso	Cistinúria

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
(infecções, cirurgia, jejum)**

Das do catabolismo dos aminoácidos

Clínica na criança II

Hepatomegália, Insuficiência hepática,

Pancreatite

Cálculos renais, Tubulopatia

Alterações esqueléticas

Alterações da pele e fâneras

Trombose venosa recorrente

Subluxação do cristalino, Miopia, Atrofia óptica



Das 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

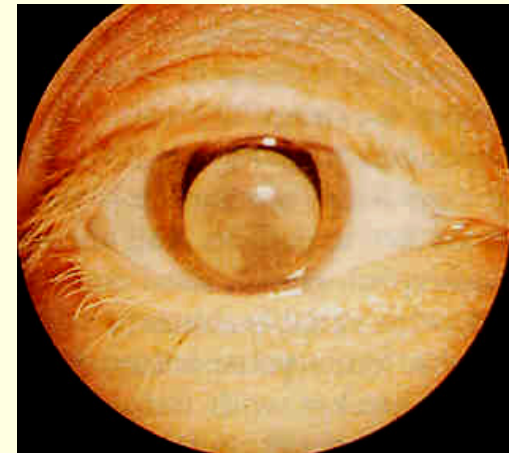
Alterações esqueléticas

Úlceras cutâneas recorrentes

Odor particular

Doença aguda precipitada pelo stress

(infecção, cirurgia, parto...)

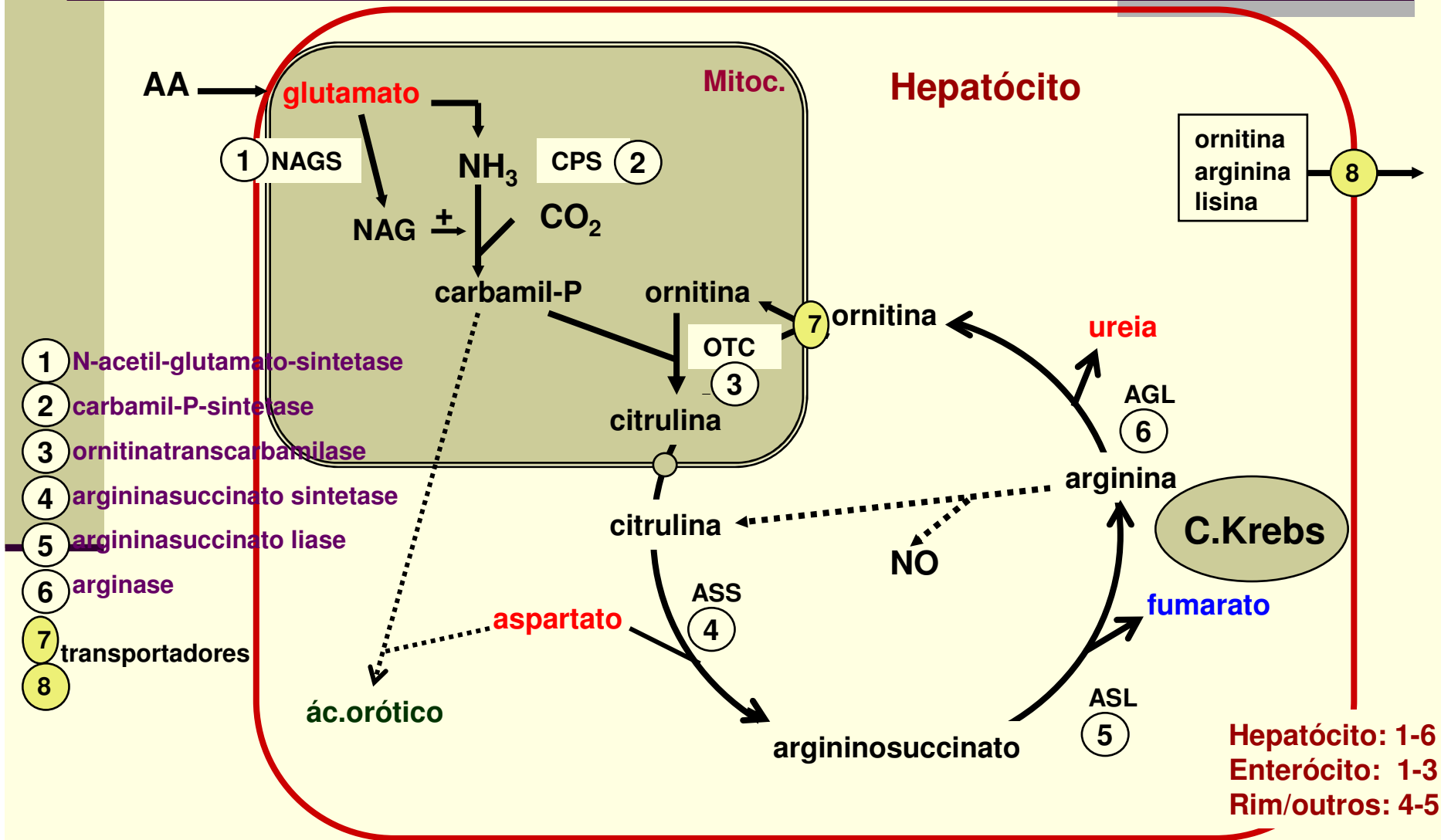


Atlas of Metabolic Disease

DOENÇAS DO CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS

**D^{as} hereditárias do
Ciclo da Ureia**

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia



Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Incidência: 1/30.000 1/8000
(OTC 1/14.000)

AR (OTC: dominante ligX)

Apresentação clínica

Aguda neonatal

RN *normal*

intervalo livre (horas,dias)

vômitos, letargia, irritabilidade, convulsões,
coma hiperamoniémico

≠ hiperamoniémia transitória do prematuro

Tardia

hepato- digestiva

neurológica/ psiquiátrica

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Apresentação clínica

Tardia

hepato- digestiva

vômitos crônicos /cíclicos; anorexia proteica;
hepatomegália; > transaminases

Déf.OTC

neurológica/ psiquiátrica

com/sem atraso mental/
microcefalia/epilepsia,
alt. comportamento; cefaleias;
sonolência até coma inaugural

Ac. argininosuccínica

trichorrhexis nodosa (50%)

Hiperargininémia

irritabilidade e hipertonia;
diplegia espástica;
regressão DPM

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Diagnóstico laboratorial

- **Hiperamoniémia** (arterial / venoso)

$$\text{NH}_4 \mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dl} \times 0,59$$

Período neonatal:

N <110; Doente <180; ? DHM >200

Após o período neonatal:

N: 50-80 ? DHM >100

Vademecum Metabolicum 2007

Ciclo amoniémico (antes, 1 e 2 h pos-prandial)

Provas de sobrecarga

Proteica aguda (1g/Kg) ou crónica (3g/Kg/d 5 dias) ...riscos

Alopurinol → > ácido orótico (Défice de OTC)

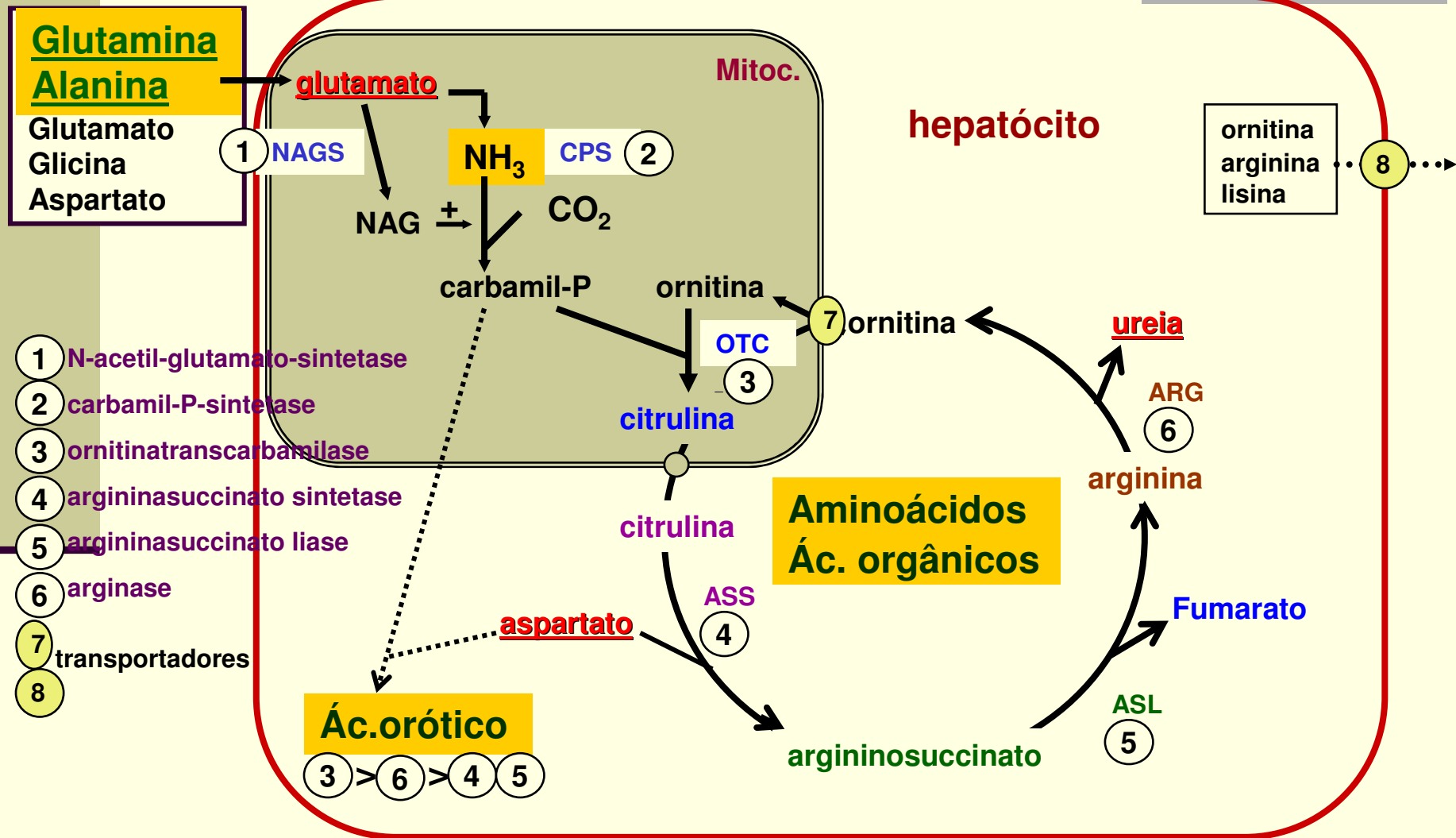
Ácido orótico urinário

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Diagnóstico laboratorial (cont.)

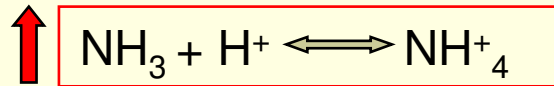
- Cromatografia de AA plasma / LCR
- Cromat. ácidos orgânicos urinários
 - Δ acidúria argininosuccínica
 - exclusão de outras acidúrias orgânicas (hiperamoniemia 2ª)
- Doseamento enzimático
- Estudo genético

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

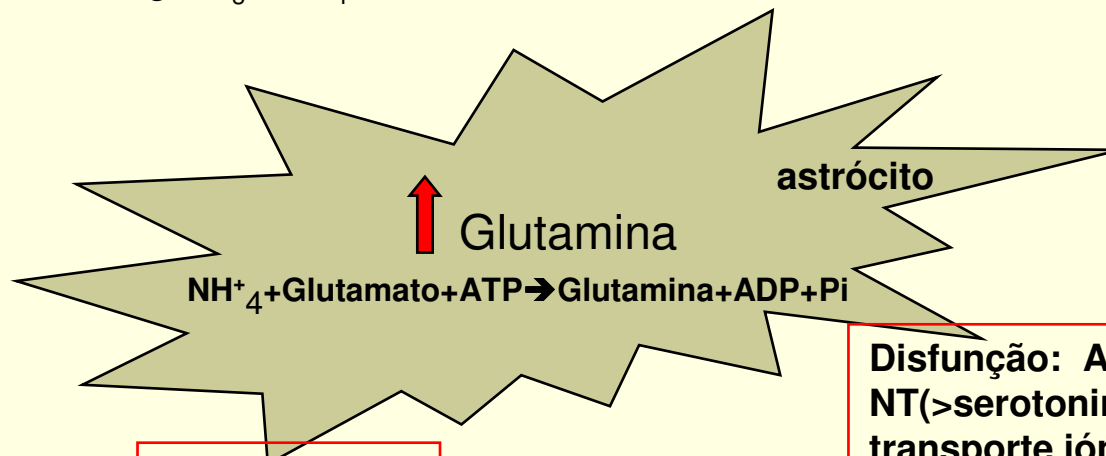


Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Encefalopatia hiperamoniêmica



$\text{pH} = 9,3 + \log \frac{\text{NH}_3}{\text{NH}_4^+}$



Edema celular

Disfunção: AA
NT (>serotonina)
transporte iônico
metab. energético

Edema cerebral

Hiperventilação



Alcalose respiratória



>pH → >NH₃ → > toxicidade



Acidose láctica 2ª

Amoníemia/ clínica

100-200μM letargia, confusão, vômitos
>200μM edema cerebral difuso, coma

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Tratamento

Dieta de restrição proteica

Supl. de AA essenciais

(arginina/ citrulina – em todos, excepto argininémia)

Depuração

endógena - stop catabolismo (febre, infecção, cal., insulina...)

farmacológica - benzoato de sódio, fenilbutirato de sódio

“mecânica” – hemofiltração e/ou hemodiálise ($\text{NH}_4^+ > 500\mu\text{M}$)

N-carbamil-glutamato (100-300mg/kg/d) - no défice de NAGS e CPS1

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Tratamento

Sintomático

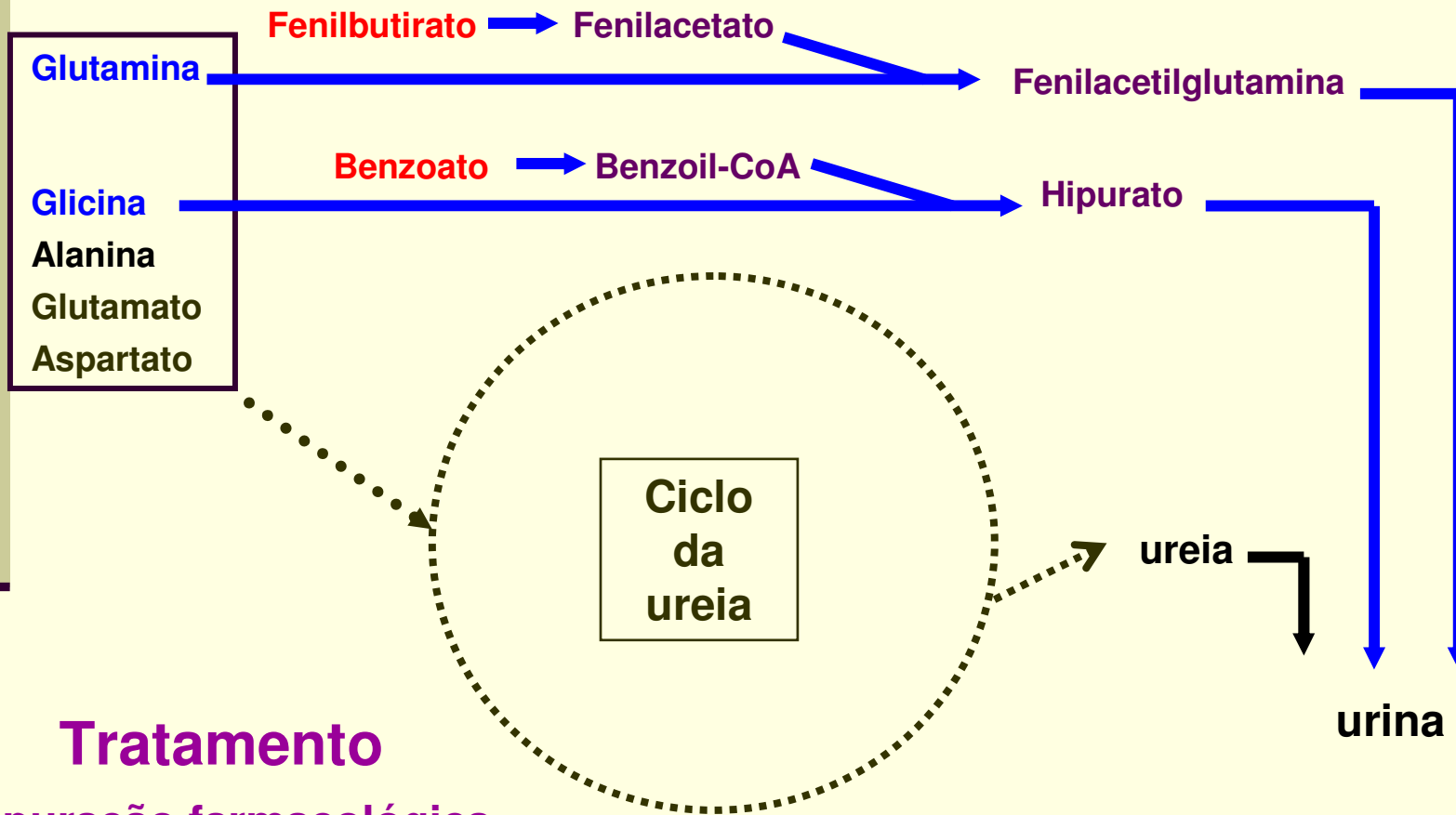
hidratação e manutenção do equilíbrio A-B (att Na⁺ e pH)

ondansetron - 0,15-0,5mg/Kg (vômitos)

anticonvulsivantes (valproato- contra indicado)

Transplante hepático / hepatócitos

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia



Tratamento
depuração farmacológica

Doenças hereditárias do Ciclo da Ureia

Déf. OTC

Prognóstico - Variável

Formas neonatais – pior

OTC, sexo masc- pior

Função:

Déf. CPS1

- Actividade enzimática residual
- Amóniémia e est.clinico no episódio inaugural
- Prevenção e tº das descompensações

Amoniémia máx. no 1º episódio/ prognóstico

<180µM- sem ou défice neurológico ligeiro

>350µM- morte ou défice neurológico severo