

# Erros Inatos do Metabolismo

Victor Ferraz

Depto Genetica FMRP-USP

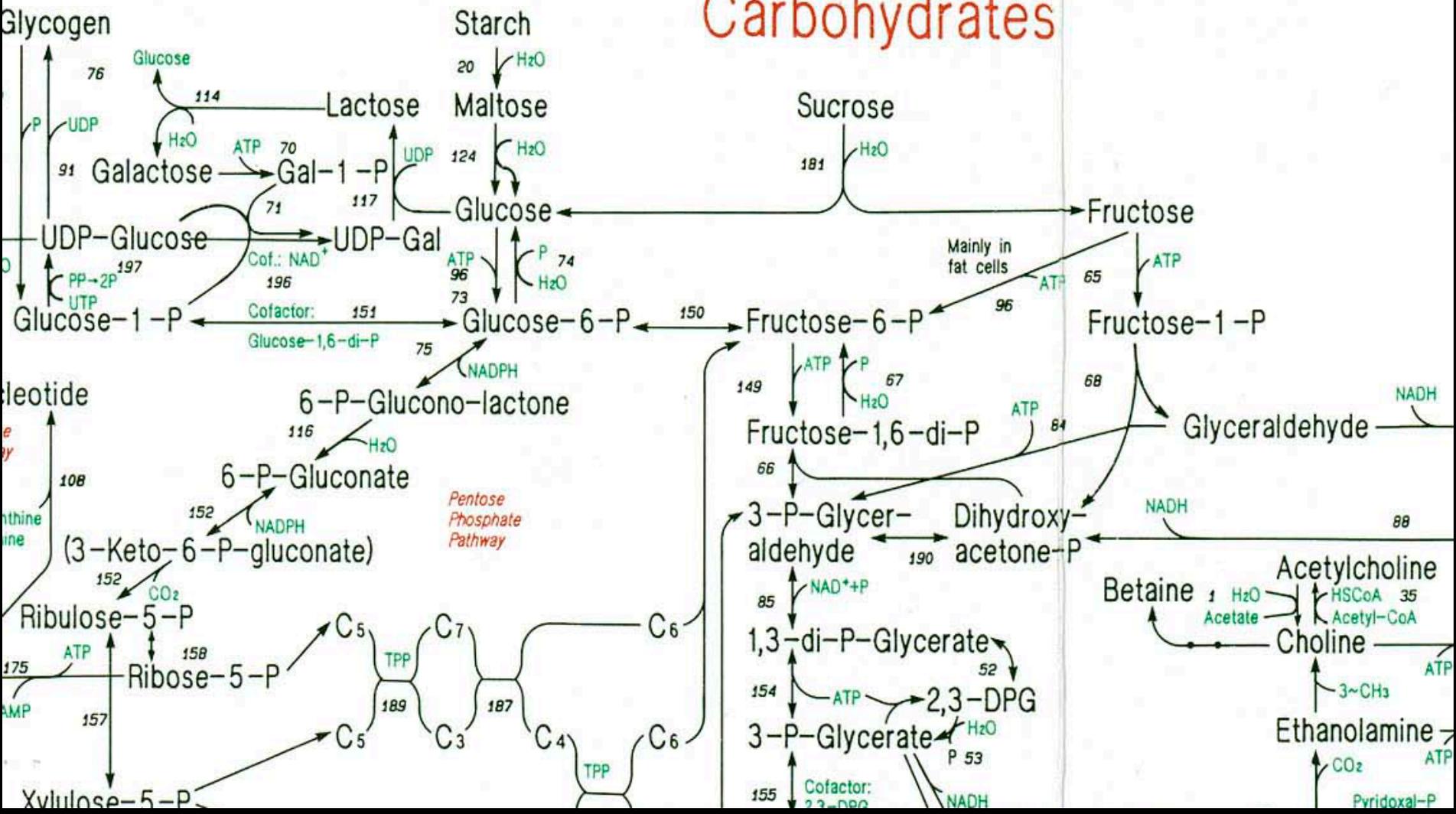
# **Erros Inatos do Metabolismo**

# Definição

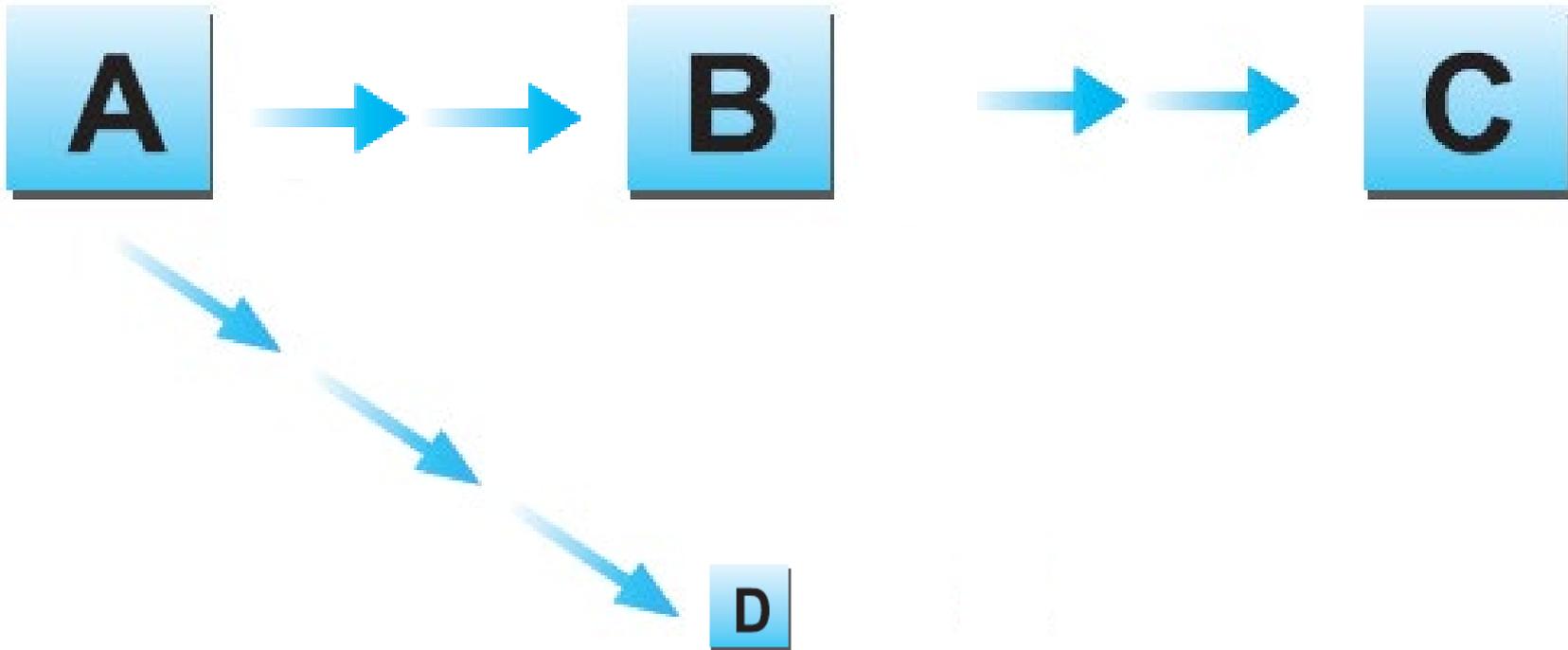
Doenças determinadas geneticamente,  
causadas por um defeito enzimático específico  
que leva ao bloqueio de uma determinada rota  
metabólica



# Carbohydrates



# Via Metabólica Hipotética

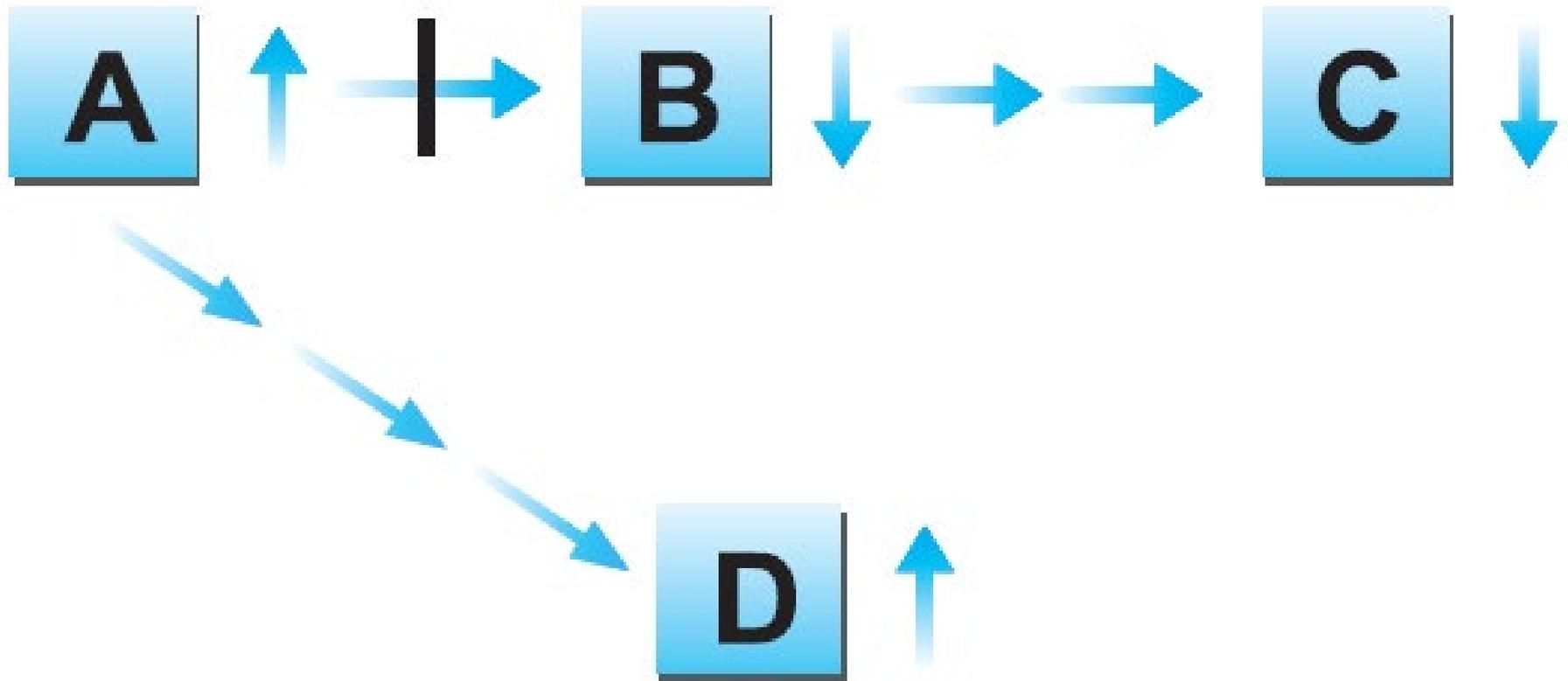


# Quando a via é bloqueada...

- (1) acúmulo do substrato da enzima deficiente**
- (2) deficiência do produto da reação**
- (3) desvio do substrato para uma rota alternativa**



## Via Metabólica Hipotética



# Conceitos Gerais

- Doenças, em geral RECESSIVAS;
- Acúmulo de Substrato/ Deficiência de Produto;
  - Substratos DIFUSÍVEIS:  
efeitos sistêmicos/longa distância
  - MACROMOLÉCULAS:  
efeitos no tecido que tem o defeito;
- Pode haver defeito em mais de uma enzima:
  - alteração de cofator comum, subunidade comum, enzima processadora de outras enzimas etc.
- Homologia Fenotípica
  - **Compartilhamento do fenótipo resultante de um defeito enzimático**
    - deficiências de enzimas diferentes na mesma via
    - Doenças diferentes podem se originar de defeitos parciais da mesma enzima

# Prevalência e Classificação

Nome	Prevalência	Nome	Prevalência
<b>Distúrbios de carboidratos</b>		<b>Distúrbios de ácidos orgânicos</b>	
Galactosemia clássica	1/35.000 a 1/60.000	Acidemia metilmalônica	1/20.000
Intolerância hereditária à frutose	Rara	Acidemia propiônica	Rara
Frutosemia	~1/100.000	<b>Defeitos do ciclo da uréia</b>	
Hipolactasia (adulto)	Comum	Deficiência de ornitina transcarbamilase	1/70.000 a 1/100.000
Diabetes mellitus (tipo I)	1/400 (caucasianos)	Deficiência de carbamil fosfato sintetase	1/70.000 a 1/100.000
Diabetes mellitus (tipo II)	1/20	Deficiência de sintetase do ácido argininosucínico	1/70.000 a 1/100.000
Diabete de início no começo da maturidade (MODY)	~1/400	<b>Defeitos de produção de energia</b>	
<b>Distúrbios de aminoácidos</b>		Deficiência de citocromo C oxidase	Rara
Fenilcetonúria	1/10.000	Deficiência de piruvato carboxilase	Rara
Tirosinemia (tipo I)	1/100.000	Deficiência do complexo piruvato desidrogenase (E <sub>1</sub> )	Rara
Doença da urina em xarope de bordo	1/180.000	Deficiência de NADH-CoQ redutase	Rara
		<b>Defeitos de transporte de metais pesados</b>	
Alcaptonúria	1/250.000	Doença de Wilson	1/50.000
Homocistinúria	1/340.000	Doença de Menkes	1/250.000
Albinismo oculocutâneo	1/35.000	Hemocromatose	1/200 a 1/500 (europeus)
Cistinose	1/100.000		
Cistinúria	1/7.000		
<b>Distúrbios de lipídios</b>			
MCAD	1/20.000		
LCAD	Rara		
SCAD	Rara		

**Prevalência Global**  
**1:5000**

# A Abordagem em 3 Classes

Uma classificação clínica

GRUPOS	CARACTERÍSTICAS	DOENÇAS
Grupo 1 - Defeito de síntese ou catabolismo de moléculas complexas	Sinais e sintomas permanentes e progressivos	Doenças lisossomais e peroxissomiais
Grupo 2 - Defeito no metabolismo intermediário	Intoxicação aguda e crônica	Aminoácidos, ácidos orgânicos, ciclo da uréia e intolerância aos açúcares
Grupo 3 - Defeito na produção/utilização de energia	Metabolismo intermediário de fígado, músculo e cérebro	Doenças de depósito de glicogênio, Hiperlaticemias congênicas, Doenças mitocondriais e defeito de $\beta$ -oxidação de ácidos graxos

# Erro Inato do Metabolismo

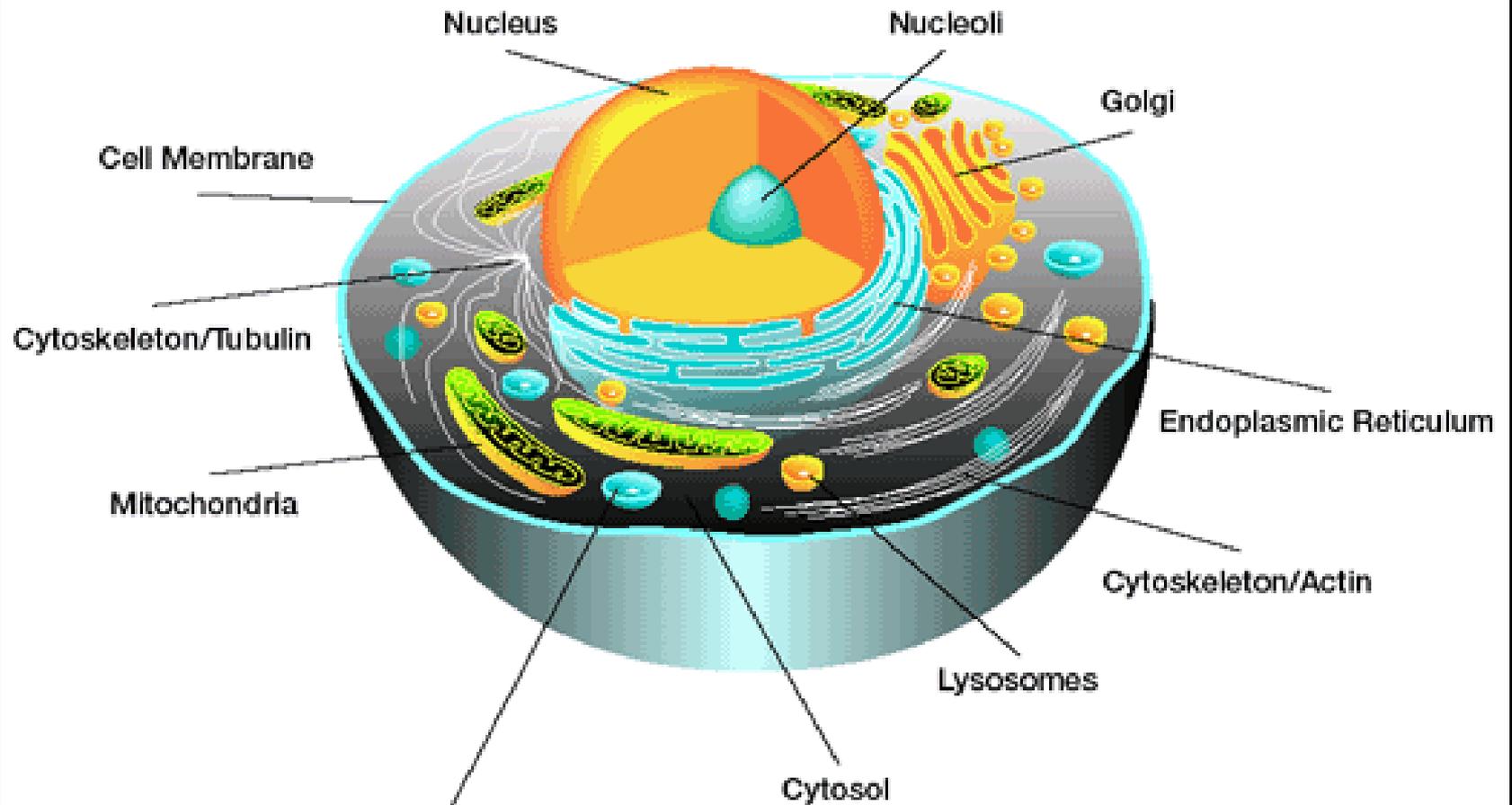
## GRUPO 1

Sinais e sintomas permanentes e progressivos, sem relação com ingestão alimentar ou intercorrências, as chamadas doenças de depósito: doenças lisossomiais e peroxissomiais.

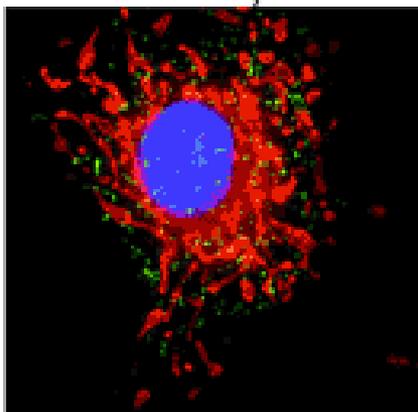
# Erro Inato do Metabolismo

## GRUPO 1

Sinais e sintomas **permanentes** e **progressivos**, **sem relação com ingestão alimentar ou intercorrências**, as chamadas **doenças de depósito**: doenças lisossomiais e peroxissomiais.



Peroxisome



Peroxisomes — Human cells contain several hundred peroxisomes, depicted in this photo as green spheres. Photo courtesy of Molecular Probes.

# Grupo 1

## Manifestações Clínicas

• HIDROPSIA FETAL, ASCITE	• ACHADOS DISMÓRFICOS
• HEPATO E/OU ESPLENOMEGALIA	• DISCRASIAS SANGUÍNEAS
• ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS	• ALTERAÇÕES OCULARES
• HIPOTONIA, CONVULSÕES	• ALTERAÇÕES DE PELE
• FÁCIES GROTESCA	• LIMITAÇÃO ARTICULAR
• NEURODEGENERAÇÃO SUBAGUDA	• INVOLUÇÃO DNPM
• MIELONEUROPATIAS SUBAGUDAS	• DEFICIÊNCIA AUDITIVA

**QUADRO 7.5** Distúrbios de Armazenamento Lisossômico\*

Nome	Enzima Mutante	Características Clínicas
Tay-Sachs Gaucher (tipo 1; não neuropática) Niemann-Pick, tipo 1A	$\beta$ -Hexosaminidase (isoenzima A) $\beta$ -Glicosidase Esfingomielinase	Hipotonia, espasticidade, convulsões, cegueira Esplenomegalia, hepatomegalia, infiltração de medula óssea, cérebro em geral poupado Hepatomegalia, opacidade da córnea, deterioração cerebral
Fabry	$\alpha$ -Glicosidase	Parestesia das mãos e pés, distrofia da córnea, hipertensão, insuficiência renal, cardiomiopatia
GM1 gangliosidose (infantil)	$\beta$ -Galactosidase	Organomegalia, disostose múltipla, <sup>†</sup> insuficiência cardíaca
Krabbe	$\beta$ -Galactosidase (específica de galactosilceramida)	Hipertonicidade, cegueira, surdez, convulsões, atrofia do cérebro
Leucodistrofia metacromática (infantil tardia)	Aril sulfatase A	Ataxia, fraqueza, cegueira, atrofia cerebral
Sandhoff Schindler Deficiência de sulfatase múltipla	$\beta$ -Hexosaminidase (total) $\alpha$ -N-Acetilgalactosaminidase Aril sulfatases A, B, C	Atrofia óptica, espasticidade, convulsões Convulsões, atrofia óptica, retardo Retardo, feições faciais grosseiras, fraqueza, hepatosplenomegalia, disostose múltipla

\*Dos distúrbios de armazenamento lisossômico incluídos neste quadro, a síndrome de Fabry é recessiva ligada ao X e as restantes são autossômicas recessivas.

<sup>†</sup>A disostose múltipla é um padrão distinto de alterações ósseas, incluindo crânio espessado, espessamento anterior das costelas, anomalias vertebrais e ossos longos encurtados e espessos.

# Erro Inato do Metabolismo

## GRUPO 1

- Investigação Diagnóstica
  - Triagem urinária para EIM,
  - Dosagem das substâncias que se acumulam
  - Dosagem da atividade enzimática dirigida pelo resultado da pesquisa da urina.

# Triagem Urinária para EIMs

TESTE	DOENÇAS DETECTÁVEIS
Reação de Benedict	Galactosemia, Intolerância à frutose, Alcaptonúria e Síndrome de Lowe. Positivo também para: diabete mellitus, glicosúria renal, doença de Fanconi, deficiência de lactase, pentosúria, ingestão excessiva de vitamina C, uso de sulfonamidas, tetraciclina, cloranfenicol e ácido p-aminosalicílico.
Reação do cloreto férrico	Fenilcetonúria, Tirosinemia, Tirosinose, Histidinemia, Alcaptonúria, Doença do xarope de bordo, Hiperglicinemia. Positivo também para: feocromocitoma, síndrome carcinóide, cirrose hepática, tirosinemia transitória, icterus (bilirrubina conjugada), excreção de iodoclorohidroquinona e de metabólitos do L-dopa, acidose pirúvica, excreção do ácido acetoacético, de salicilatos, de antipirina, de derivados da fenotiazina, de ácido vanílico e má-absorção de metionina, melanina, acidose láctica e excreção de isoniazida
Reação da dinetrofenilhidrazina	Fenilcetonúria, Doença do xarope de bordo, Tirosinose, Histidinemia, Má-absorção de metionina, Hiperglicinemia, Glicogenoses I, III, V e VI, Acidose láctica e Acidose pirúvica
Reação do Nitrosoaftol	Tirosinose, Tirosinemias hereditárias, Tirosinemia transitória, Disfunção hepática severa, Frutosemia e Galactosemia
Reação da para-nitroanilina	Acidúria metilmalônica
Reação do Brometo de cetil-trimetil-amônio (CTMA)	Mucopolissacaridoses. Positivo também para: síndrome de Marfan, mastocitose, artrite reumatóide, cretinismo e carcinomatose
Reação do cianeto-nitroprussiato	Homocistinúria, Cistinúria
Teste nitroprussiato de prata	Homocistinúria, Cistinúria
Reação do azul de toluidina	Mucopolissacaridoses. Pode ser positiva para: síndrome de Marfan, mastocitose, artrite reumatóide, cretinismo e carcinomatose.
Reação de Erlich	Casos de Porfíria

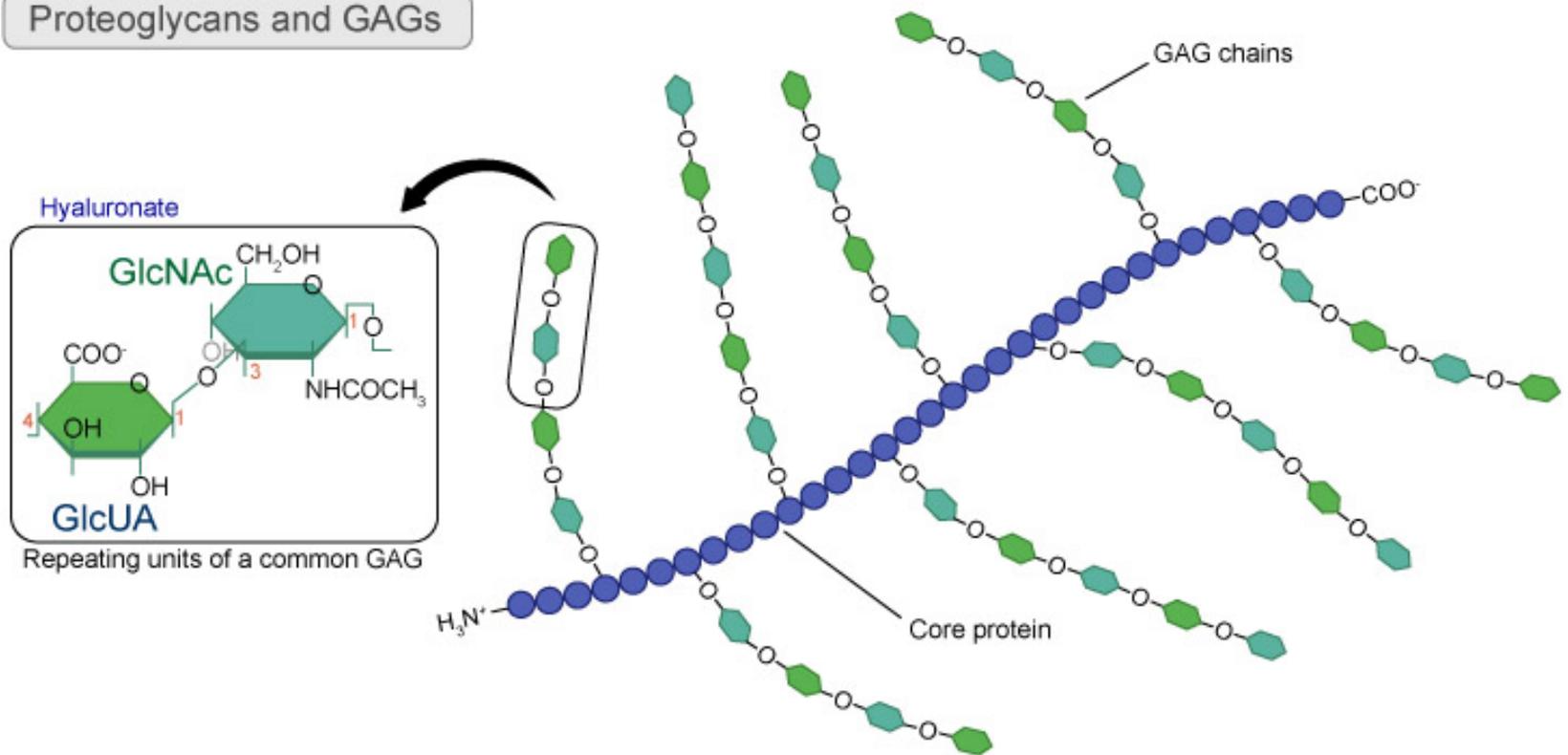
# Doenças de Armazenamento Lisossômico

## Mucopolissacaridoses

# Mucopolissacaridoses

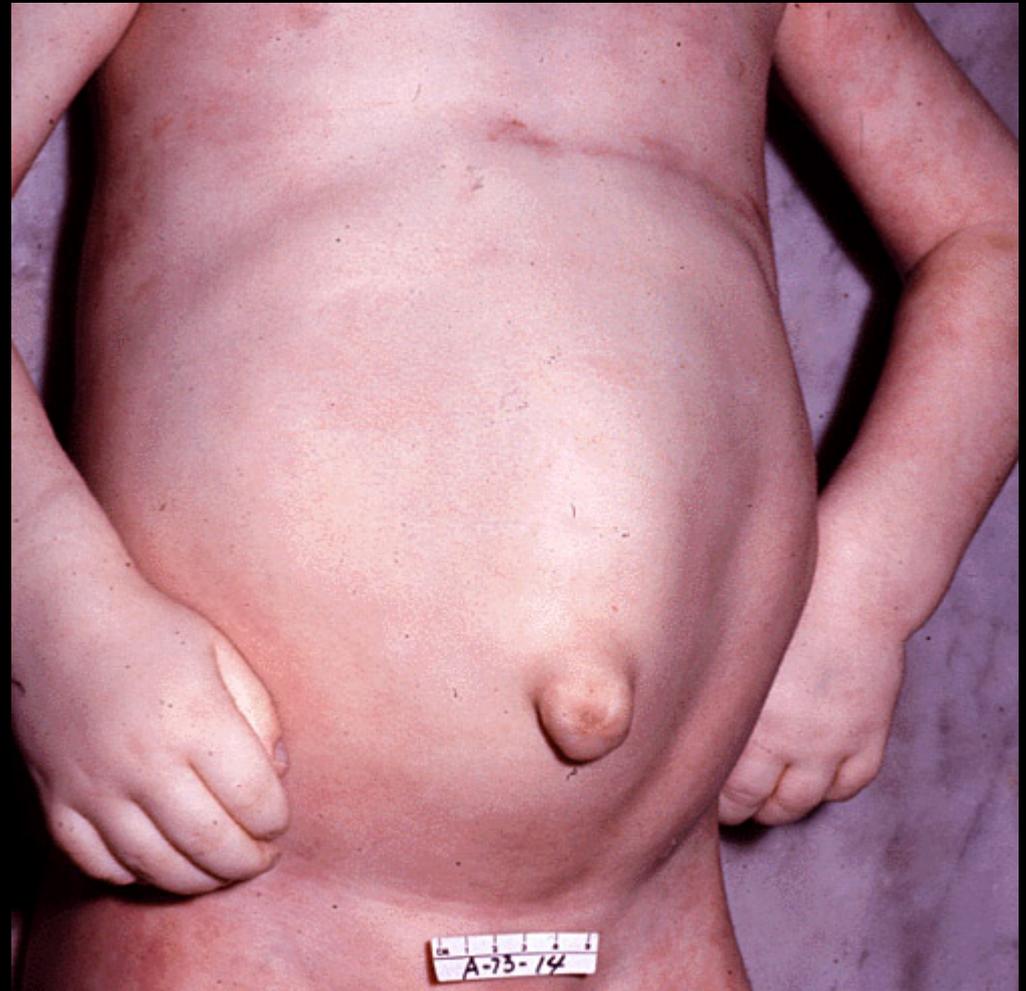
## Glicosaminoglicanos (GAGs)

Proteoglycans and GAGs



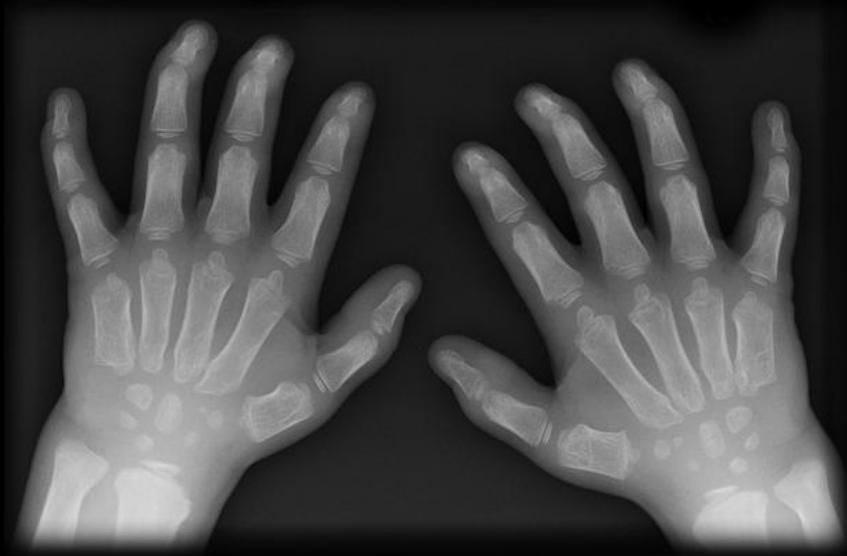
# Mucopolissacaridoses

Deficiência de degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) -> ACÚMULO NOS TECIDOS



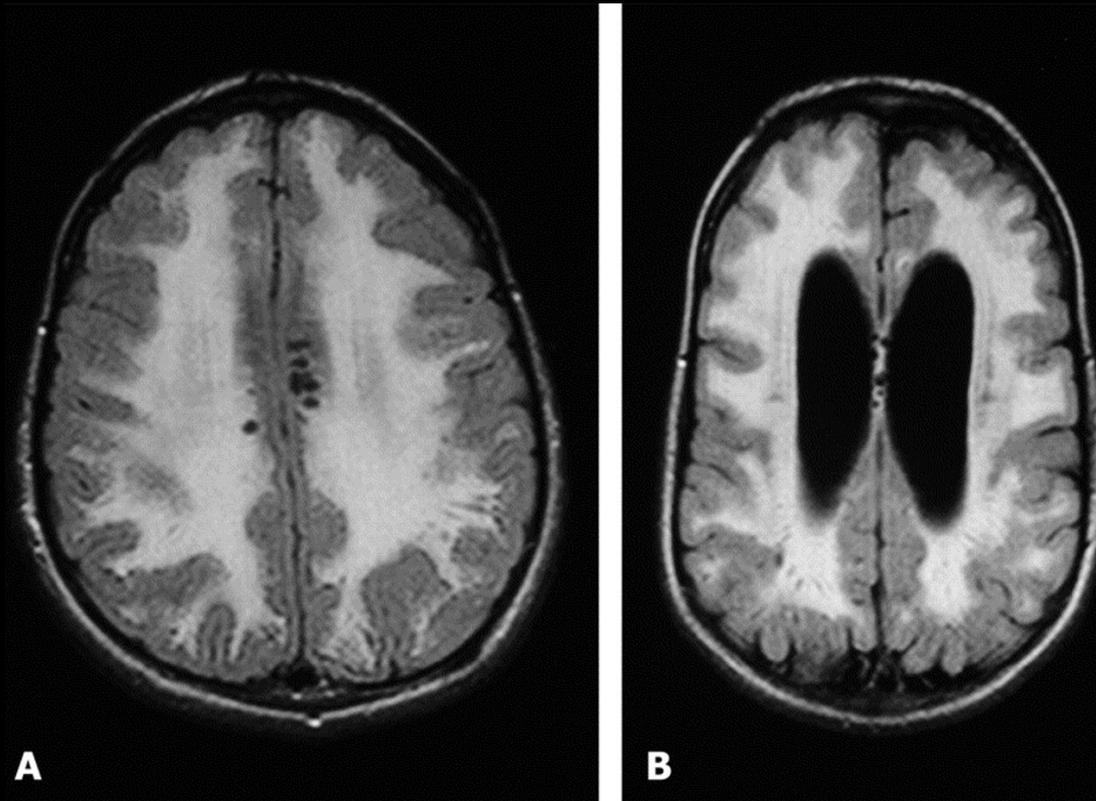
# Mucopolissacaridoses

Deficiência de degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) -> ACÚMULO NOS TECIDOS



# Mucopolissacaridoses

Deficiência de degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) -> ACÚMULO NOS TECIDOS



# Mucopolissacaridoses

## Diagnóstico:

- Clínico
  - Vários quadros com gravidade variável
- Laboratorial
  - Detecção do produto acumulado na urina
  - Dosagem da atividade enzimática

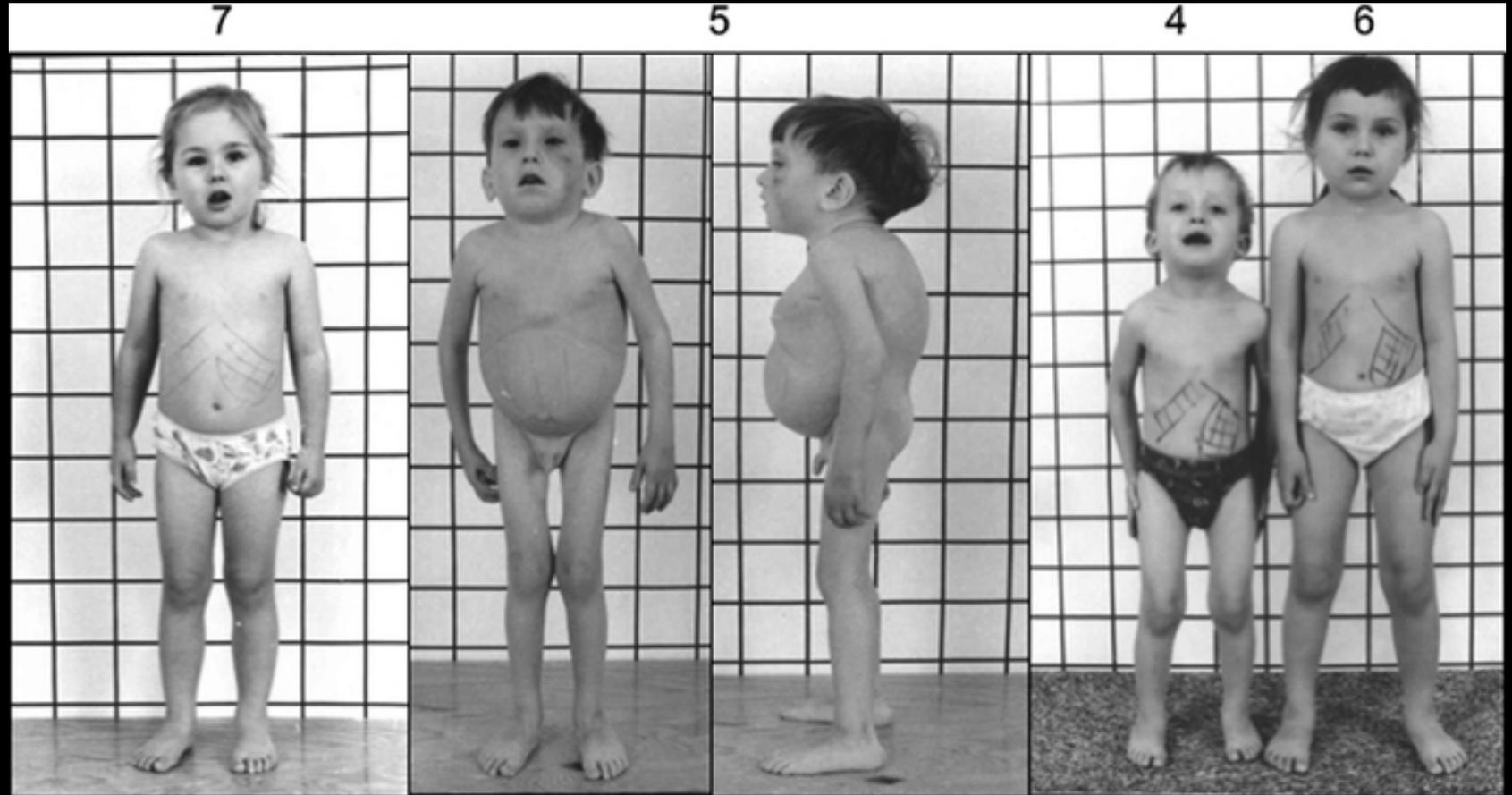
## Tratamento

- Enzimas exógenas
- Transplante de medula
- Terapia Gênica

Quadro 1 - Classificação das MPS segundo as deficiências enzimática

<b>DOENÇA</b>	<b>ENZIMA DEFICIENTE</b>	<b>GAGS ACUMULADOS</b>
MPS I (Síndrome de Hurler, Hurler-Scheele e Scheele)	A-L-Iduromidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS II (Síndrome de Hurler)	Iduinato sulfatase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS III (Síndrome de Sanfilippo)	A: Heparan-N-Sulfatase B: N-acetil- $\alpha$ -D-glicosaminidase C: Acetil CoA: $\alpha$ -glicosaminidase acetiltransferase D: N-acetilglicosamina-6-sulfatase	Heparan Sulfato
MPS IV (Síndrome de Mórquio)	A: N-acetilgalactosamina-6-sulfatase B: $\beta$ -galactosidase	Keratan Sulfato
MPS VI (Síndrome de Maroteux-Lamy)	Arylsulfatase B	Dermatan Sulfato
MPS VII (Síndrome de Sly)	$\beta$ -glucuronidase	Dermatan Sulfato Heparan Sulfato Condroitin Sulfato

# Doença de Gaucher



Patient 20

Patient 10

Patients 15 and 16

# Doença de Gaucher

Deficiência da enzima  $\beta$ -glicosidase

Acúmulo do metabólito glicocerebrosídeo

Esplenomegalia, hepatomegalia e dor óssea

**Tipo I:** tipo do adulto, não tem sintomas neurológicos

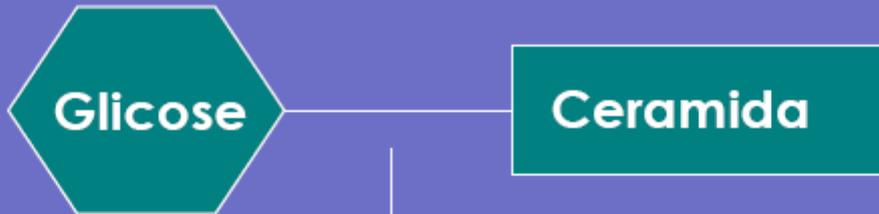
**Tipo II:** infantil, quadro de regressão neurológica a partir dos 6 meses, com óbito por volta dos 2 anos

**Tipo III:** sintomas neurológicos somente na adolescência

Tratamento com reposição enzimática regride a hepato esplenomegalia, mas não os sintomas neurológicos, por isto só está indicada no tipo I

# Proceso metabólico involucrado

## Glucosil Ceramida



beta-Glucosidase ácida  
(Glucocerebrosidase)



# Doença de Gaucher

**PCE Gaucher:** Primeira descrição clínica

**Aghion:** Acúmulo de glicocerebrosídeo

**Brady:** Deficiência de glicocerebrosidase

**Beutler; Ginns:** Gen da Glicocerebrosidase

**Barton; Brady:** Placental ERT (Ceredase)

**Grabowski; Barton; Pastores; Brady:**  
TRE Recombinante

1882 1932 1965 1985 1991 1994

# Erro Inato do Metabolismo

## GRUPO 2

Compromete metabolismo  
intermediário  
(aminoácidos e açúcares)

# Erro Inato do Metabolismo

## GRUPO 2

Compromete metabolismo  
intermediário  
(aminoácidos e açúcares)

# Grupo 2

DEFEITOS DOS AMINOÁCIDOS	Cistinúria Fenilcetonúria Tirosinemia Homocistinúria Hiperglicinemia Não-Cetótica Doença da Urina do Xarope de Bordo
ACIDÚRIAS ORGÂNICAS	Acidemia Isovalérica Deficiência da 3-metilcrotonil CoA Carboxilase Acidemia 3-metilglutacônica Acidemia 3-hidroxi 3-metilglutárica Acidemia Propiônica Acidemia Metilmalônica Deficiência Múltipla da Carboxilase Acidemia Glutárica Tipo I
DEFEITOS DO CICLO DA URÉIA	Deficiência da Carbamoil Fosfato Sintetase Deficiência da Ornitina Transcarbamilase Citrulinemia Acidúria Arginosuccínica Argininemia Intolerância Lisinúrica à Proteína
INTOLERÂNCIA AOS AÇÚCARES	Galactosemia Clássica Deficiência de Galactoquinase Deficiência da Epimerase Intolerância Hereditária à Frutose Deficiência Hereditária da Frutose 1,6-difosfatase

Grupo 2  
Manifestações Clínicas

**INTOXICAÇÃO!**

# Grupo 2

## Manifestações Clínicas

- Intoxicação Aguda

• ACIDOSE METABÓLICA	• DESIDRATAÇÃO
• ALCALOSE RESPIRATÓRIA	• VÔMITOS
• HIPERAMONEMIA	• LETARGIA, COMA
• HIPOGLICEMIA	• CETOSE
• HIPERGLICEMIA	• ICTERICIA
• INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	• HEPATOMEGALIA
• COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS	• ODOR ANORMAL

- Intoxicação Crônica

• ATRASO PROGRESSIVO DO DESENVOLVIMENTO
• DISTÚRPIO DO COMPORTAMENTO
• RETARDO DE CRESCIMENTO
• HIPOTONIA, HIPERTONIA
• MACROCEFALIA, MICROCEFALIA
• EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE
• ALTERAÇÕES OCULARES

# Erro Inato do Metabolismo

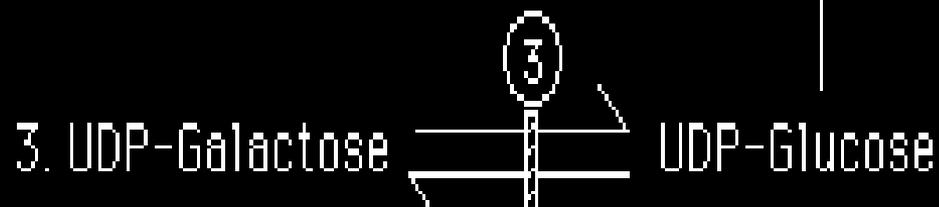
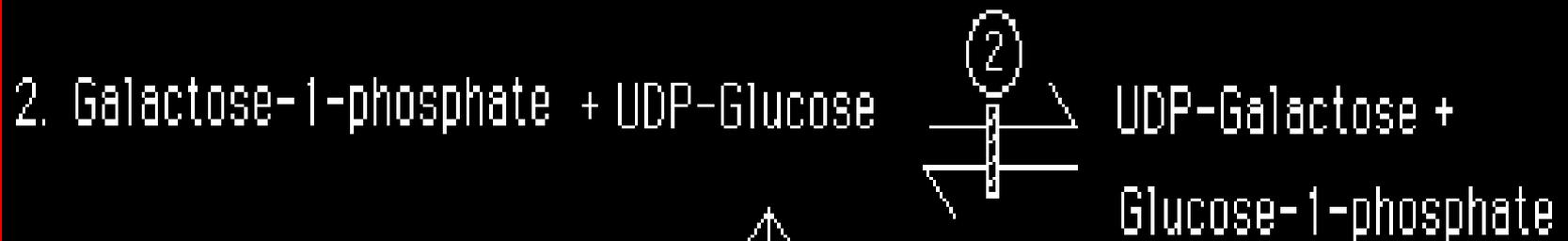
## GRUPO 2

- Investigação Diagnóstica
  - Triagem urinária para EIM (em geral corpos cetônicos + na urina)
  - Gasometria venosa
  - Sódio, potássio e cloro
  - Glicemia (hipo ou hiperglicemia)
  - Lactato, piruvato e amônia
  - Enzimas hepáticas se houver indicação (icterícia e/ou hepatomegalia).
  - Dosagens específicas: ácidos orgânicos na urina, aminoácidos no sangue, acilcarnitinas na dependência do quadro.

# Galactosemia

- **Autossômico recessivo**
  - Defeito na galactose-1-fosfato uridiltransferase
- **Manifestações**
  - **Precoce:**
    - vômitos e diarreia
    - icterícea
    - hepatoesplenomegalia
    - Catarata
  - **Tardio**
    - baixa estatura
    - cirrose hepática
    - deficiência mental
    - Insuficiência ovariana
- **Diagnóstico Laboratorial**
  - Galactose e outros derivados urinários
  - Dosagem de Gal 1 P uridiltransferase plasmática
- **Tratamento:**
  - **Restrição alimentar de galactose**
    - Não evita alterações no SNC e disfunção ovariana

# Carbohydrate Metabolism, (4) Galactose

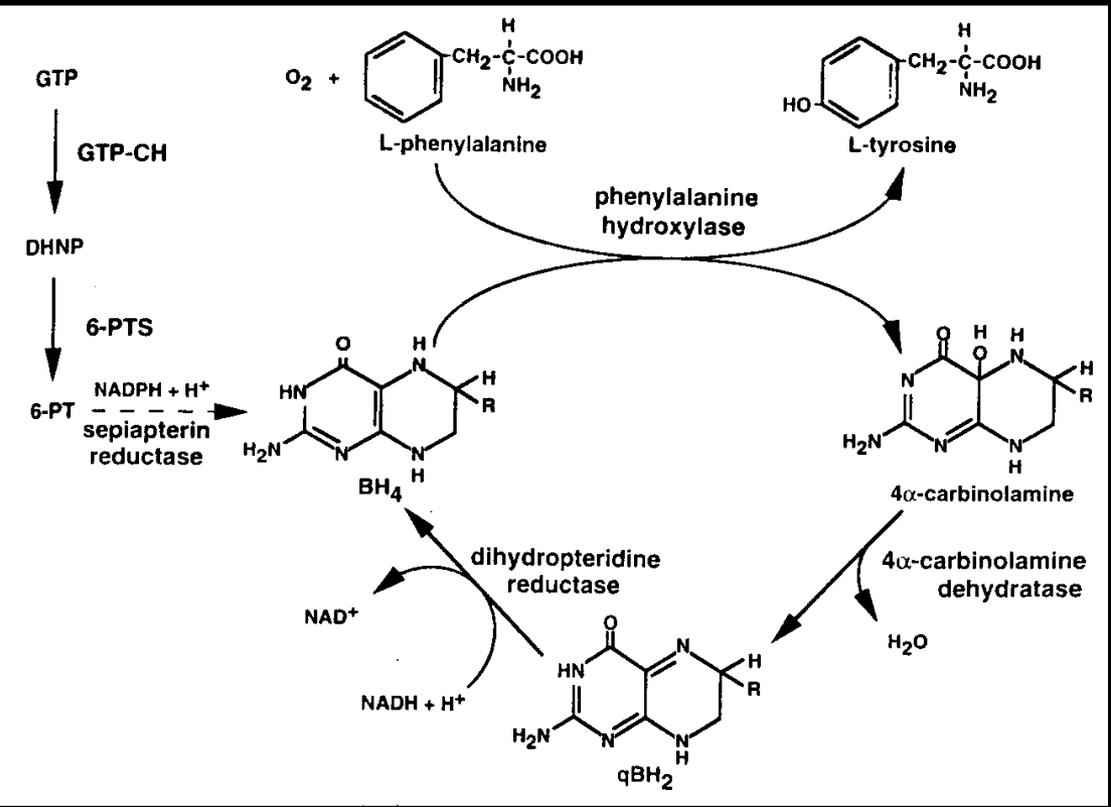


1. Galactokinase deficiency

2. Galactosaemia

3. Galactose epimerase

# Hiperfenilalaninemias



- Fenilcetonúria

- Autossômico recessivo
- Freq: 1:10000
- Defeito na Fenilalanina hidroxilase (heterogêneo)
- Clínica
  - Lesão cerebral; Deficiência Mental; Crises Convulsivas
  - Hipocromia
- Diagnóstico:
  - Fenilalanina em sangue e urina/Triagem Neonatal
- Tratamento:
  - Restrição Alimentar

# Hiperfenilalaninemias



# Hiperfenilalaninemias

- Defeitos de BH<sub>4</sub>
  - 1 a 3%
  - Resistência ao tratamento
  - Graves e precoces complicações neurológicas
- PKU materna
  - Efeito teratogênico da fenilalanina
  - Filhos de mães com PKU com controle irregular:
    - Deficiência mental; microcefalia
    - déficit de crescimento
    - malformações
    - cardiopatia

# Erro Inato do Metabolismo

## GRUPO 3

Compromete produção e/ou  
utilização de energia.

# Grupo 3

<b>DEFEITO DE <math>\beta</math>-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS</b>	Deficiência da Acil-CoA desidrogenase de Cadeia Média Deficiência da Acil-CoA desidrogenase de Cadeia Longa Deficiência da Acil-CoA desidrogenase de Cadeia Curta Deficiência 3-hidroxi-Acil-CoA desidrogenase de Cadeia Longa Deficiência da Múltipla Acil-CoA desidrogenase (Acidemia Glutárica Tipo II) Deficiência de Transporte Plasmático da Carnitina Deficiência da Carnitina Palmitoil Transferase	<b>DOENÇAS MITOCONDRIAIS E HIPERLACTICEMIAS CONGÊNITAS</b>	Defeitos da Fosforilação Oxidativa (Cadeia Respiratória - MERRF e MELAS) Deficiência da Carboxiquinase Fosfoenolpiruvato Deficiência do Complexo da Piruvato Desidrogenase Deficiência de Piruvato Carboxilase
	<b>DOENÇAS DE DEPÓSITO DE GLICOGÊNIO</b>		Formas Hepáticas Tipos 0; IV; VIII; IX; X Formas Musculares Tipos V; VII

# Grupo 3

## Manifestações Clínicas

• HIPOGLICEMIA	• HIPOTONIA
• HEPATOMEGALIA	• MIOPATIA
• HIPERLACTICEMIA	• CONVULSÃO
• CARDIOMIOPATIA	• MORTE SÚBITA
• “ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL”	• SURDEZ
• DÉFICIT DE CRESCIMENTO	• DIABETES
• INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	• HEPATOPATIA
• ALTERAÇÕES OCULARES	• ALTERAÇÕES RENAIIS
• MALFORMAÇÃO CEREBRAL	• ABORTOS DE REPETIÇÃO

# Erro Inato do Metabolismo

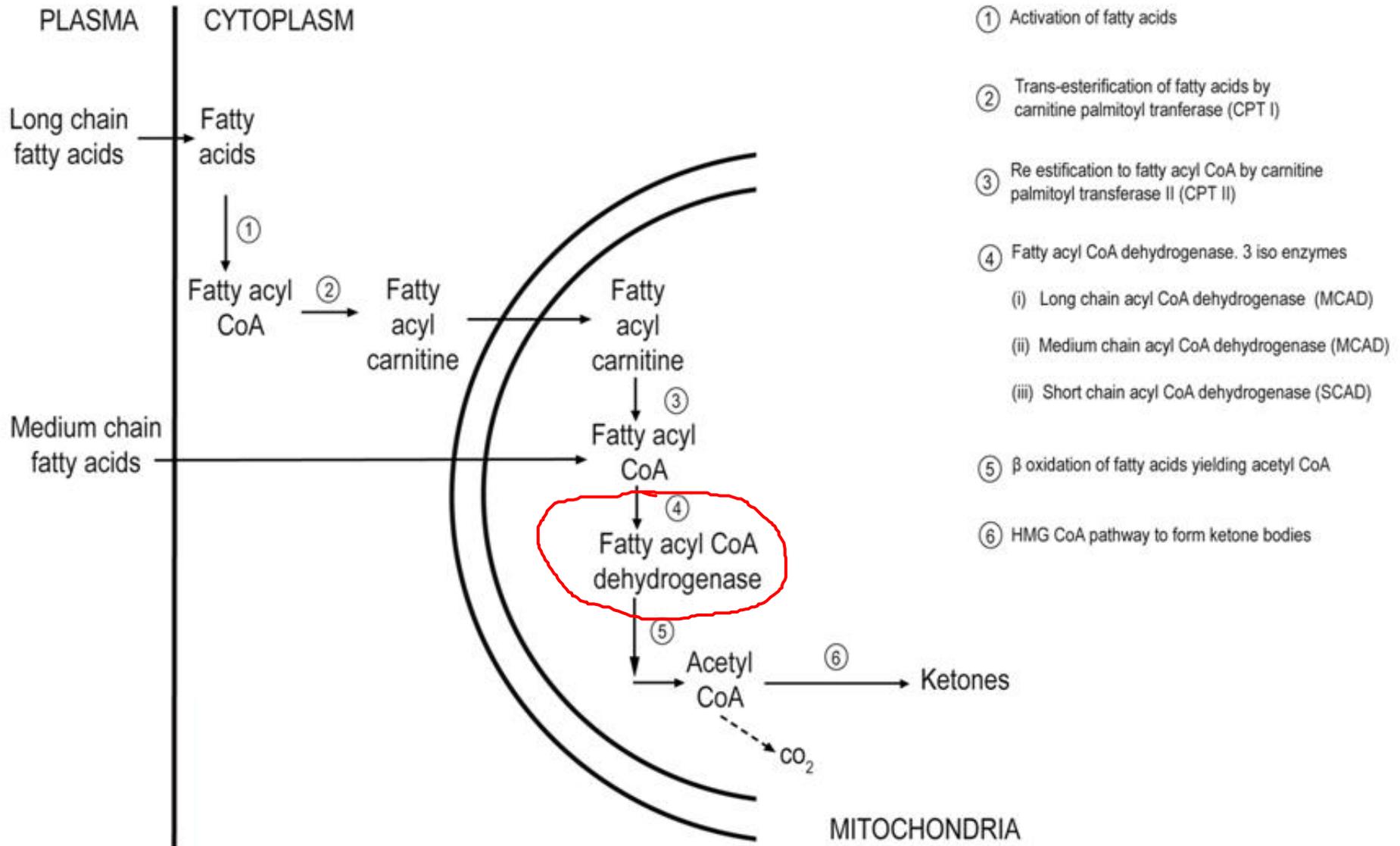
## GRUPO 3

- Investigação Diagnóstica
  - Triagem urinária para EIM (em geral corpos cetônicos na urina negativos)
  - Gasometria venosa
  - Sódio, potássio e cloro
  - Glicemia (hipoglicemia),
  - Lactato, piruvato e amônia
  - Enzimas hepáticas se houver indicação.

# Deficiência de MCAD

(acil-coA desidrogenase de cadeia média)

- Defeito de Beta Oxidação de Ácido Graxo
- Frequência 1:20000 nascimentos



## BETA ( $\beta$ ) OXIDATION OF FATTY ACIDS

# Deficiência de MCAD

## (acil-coA desidrogenase de cadeia média)

### Clínica

- Hipoglicemia episódica – provocada por jejum
- Vômitos e letargia após doença não muito grave
- Edema cerebral e encefalopatia – morte (se não tratada a crise)

# Deficiência de MCAD (acil-coA desidrogenase de cadeia média)

## Diagnóstico

- Hipoglicemia/Hiperamonemia/ cetonúria
- Acidemia orgânica
- Carnitina sérica
- Dosagem bioquímica da enzima e determinação de mutação A-G

# Deficiência de MCAD (acil-coA desidrogenase de cadeia média)

## Tratamento

- Cuidados durante o stress nutricional
- Fonte adequada de calorias
- Evitar jejum

# Quando suspeitar de DOENÇA METABÓLICA?

- Morte súbita
- Deficiência Intelectual
- Involução neuromotora
- Distúrbios Hidroeletrolíticos
- Crises Convulsivas
- Icterícia
- Aumento de fígado, baço ...
  
- LEMBRAR QUE OS QUADROS SÃO EXTREMAMENTE VARIÁVEIS!

# Estratégias de tratamento dos EIM

- 1. Restrição alimentar
- 2. Reposição
- 3. Desvio
- 4. Inibição
- 5. Depleção

# Erro Inato do Metabolismo

## TRATAMENTO

**GRUPO 1:** Terapia de Reposição Enzimática em alguns casos, em outros, só suporte

**GRUPO 2:** Na suspeita de EIM de aminoácido -> dieta hipoproteica.  
Restrição alimentar específica após o diagnóstico

**GRUPO 3:** Tratamento específico existe na glicogenose do tipo I e deve ser instituído; nas hiperlactemias congênitas a dieta cetogênica pode ajudar a controlar crises convulsivas de difícil controle; defeitos de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos evitar jejum prolongado.

# Lembrar SEMPRE sobre os EIM

- Só se faz o diagnóstico quando pensa nele
- A história familiar é **EXTREMAMENTE IMPORTANTE**: consanguinidade e recorrência!
- Referência Laboratorial
  - Testes de Triagem Urinários
  - Exames específicos
- Existe tratamento para muitos deles