



## Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I

Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

### Resumo

A acidúria glutárica tipo I é uma doença hereditária do metabolismo dos aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano, causada pelo défice da enzima desidrogenase do glutaryl-CoA. Trata-se de uma doença de transmissão autossómica recessiva, estando actualmente conhecidas mais de 150 mutações no gene responsável. Normalmente, a forma de apresentação da doença caracteriza-se por uma crise encefalopática aguda, com perda imediata de aquisições e faculdades. O diagnóstico bioquímico é realizado através da excreção dos ácidos glutárico, 3-hidroxiglutárico e glutacónico, bem como de glutarilcarnitina. O tratamento nutricional deve ser instituído o mais cedo possível. Após a instalação das sequelas neurológicas, o tratamento nutricional revela-se pouco eficaz na sua reversão. A abordagem clássica do tratamento nutricional consiste na implementação de uma dieta hipoproteica e restrita em lisina, suplementada com uma mistura de aminoácidos específica. O uso de carnitina é fundamental, enquanto que a eficácia da riboflavina não é consensual. A deterioração clínica destes doentes é por vezes acentuada, com dificuldades em se alimentarem e com reflexo negativo no estado nutricional e prognóstico. Actualmente, a acidúria glutárica tipo I é considerada uma doença tratável.

**Palavras-chave:** Acidúria glutárica tipo 1, ácido glutárico, ácido 3-hidroxiglutárico, crise encefalopática, dieta, tratamento nutricional.

*Acta Pediatr Port 2007;38(5):215-22*

### Consensus for the nutritional treatment of glutaric aciduria type I

#### Abstract

Glutaric aciduria type I is an inborn error of lysine, hydroxylysine and tryptophan metabolism, caused by the glutaryl-CoA dehydrogenase enzyme deficiency. The disease has an autosomal recessive trait, with more than 150 disease-causing mutations identified. The general clinical presentation consists of encephalopathic acute crises, with a severe skill loss. The bio-

chemical diagnosis is made by the pattern of organic acids excretion, which reveals higher amounts of glutaric, 3-hydroxyglutaric and glutaconic acids, and glutaryl-carnitine. The nutritional treatment must be implemented as soon as possible because the diet seems to have little effect upon the brain injured patient. The treatment consists on a low protein and low lysine diet, supplemented with a specific amino acid mixture. The carnitine supplementation is crucial, whereas the riboflavin efficacy has not been consensually proved. The clinical deterioration of these patients often results in serious feeding difficulties, with negative impact on nutritional status and prognosis. Actually, glutaric aciduria type I is considered a treatable disease.

**Key-words:** Glutaric aciduria type 1, glutaric acid, 3-hydroxyglutaric acid, encephalopathic crises, diet, nutritional treatment.

*Acta Pediatr Port 2007;38(5):215-22*

#### 1. Definição

A acidúria glutárica tipo I (AGI; MIM # 231670) foi descrita em 1975 por Goodman e colaboradores, em dois irmãos afectados por alterações graves de movimento que excretavam elevadas quantidades de ácido glutárico na urina<sup>1,2</sup>. Desde então, foram descritos mais de 400 novos casos desta doença<sup>3</sup>, que resulta de um défice da enzima mitocondrial desidrogenase do glutaryl-CoA<sup>4,5</sup>. Sendo uma das nove flavoproteínas desidrogenases da matriz mitocondrial, ela é responsável pela degradação dos aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano<sup>4,5</sup>. O mecanismo da fisiopatologia encontra-se pouco conhecido<sup>6,7</sup>, embora o ácido glutárico e especialmente o ácido 3-hidroxiglutárico, pareçam ser os responsáveis pela toxicidade que estará na origem das alterações neurodegenerativas<sup>6</sup>.

#### 2. Genética

A AGI é uma doença hereditária do metabolismo, de transmissão autossómica recessiva<sup>4,5,8</sup>. A localização do gene responsável pela codificação da enzima encontra-se definida:

**Recebido:** 17.07.2007

**Aceite:** 18.07.2007

#### Correspondência:

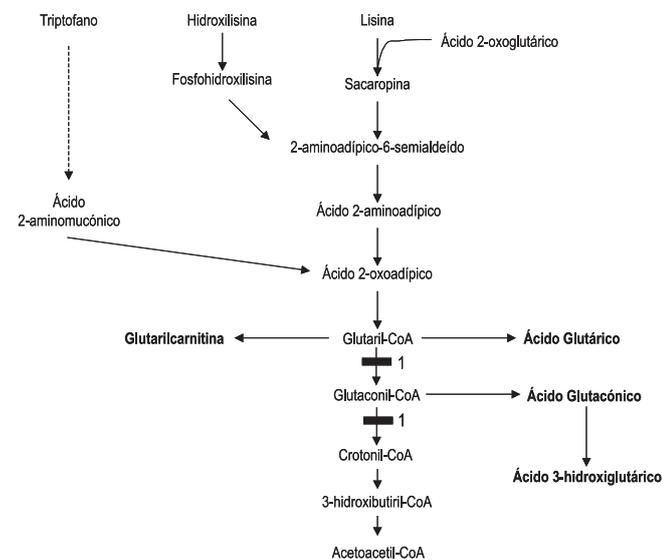
Manuela Ferreira de Almeida  
Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães  
Praça Pedro Nunes N.º 88  
4099-028 Porto, Portugal  
Telf.: (+351)226070339  
manuela.almeida@igm.min-saude.pt

19p13.2<sup>4</sup>. Conhecem-se mais de 150 mutações no gene<sup>8,9</sup>, sendo a mais prevalente a R402W<sup>4,5,8,10,11</sup>, com uma prevalência de 15 a 40% na população europeia<sup>9</sup>. Na maioria dos casos, os doentes são heterozigotos compostos<sup>4,11</sup>. Estão descritas mutações específicas relacionadas com baixas excreções urinárias de ácido glutárico, sendo de esperar uma boa correlação entre o genótipo e o fenótipo bioquímico<sup>5,9</sup>. Todavia, a mesma correlação já não se verifica entre o genótipo e a severidade dos sintomas clínicos<sup>5,8,9,12-14</sup>.

A prevalência mundial, recentemente anunciada, é de 1:106900<sup>15</sup>. Esta teve por base o rastreio precoce de 2,5 milhões de crianças, por espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS)<sup>15</sup>. De realçar que em determinadas comunidades étnicas a prevalência é bastante superior: 1:300-400<sup>8</sup>.

### 3. Metabolismo

A enzima desidrogenase do glutaril-CoA catalisa a descarboxilação oxidativa do glutaril-CoA a CO<sub>2</sub> e crotonil-CoA (metabolito intermediário na oxidação dos ácidos gordos) (Figura 1)<sup>4</sup>. O défice enzimático resulta numa acumulação de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi glutárico e ácido glutacónico nos fluidos corporais, com excreção aumentada na urina, particularmente nas fases agudas da doença<sup>4,6,16</sup>. Provavelmente, a acumulação de ácido glutárico e 3-hidroxi glutárico estará na origem dos efeitos neurotóxicos subjacentes às alterações degenerativas<sup>6,8</sup>. Parte do glutaril-CoA que se acumula é esterificado com a carnitina, através da acção da enzima aciltransferase da carnitina, dando origem a glutarilcarnitina<sup>8,16</sup>. Esta esterificação resulta na diminuição das concentrações de carnitina no plasma e na urina, com excreção urinária de glutarilcarnitina<sup>8</sup> e uma alteração da reabsorção da carnitina livre<sup>6</sup>. Este défice secundário de carnitina parece constituir a causa principal da maioria das crises metabólicas, caracterizadas principalmente por hipoglicemia severa, acidose metabólica e sintomas característicos de síndrome de Reye<sup>8,16</sup>.



**Figura 1 – Passos metabólicos de degradação da lisina, hidroxilisina e triptofano.** Adaptado de Hoffmann GF<sup>8</sup>. Legenda: 1 - desidrogenase do glutaril-CoA / descarboxilase do glutaconil-CoA.

### 4. Apresentação clínica e evolução

As crianças com AGI podem ser assintomáticas durante o primeiro ano de vida, ou manifestar apenas sinais neurológicos ligeiros como hipotonia<sup>4</sup>. A macrocefalia está normalmente presente ao nascimento<sup>4,5,8,11</sup>, ou surge pouco depois, precedendo um quadro neurológico grave, com hipotonia, irritabilidade, recusa alimentar e hepatomegalia<sup>8</sup>. A postura neonatal persistente pode observar-se até aos 4/8 meses<sup>8</sup>. Em muitos casos, a macrocefalia de que falamos, pode mesmo constituir o único sinal clínico em recém-nascidos<sup>5-17</sup>, com subida brusca do percentil e com pico máximo cerca dos 3 a 6 meses<sup>8</sup>. Quando os sintomas surgem entre o sexto e o nono mês de vida, a doença parece revestir-se de uma progressão neurológica mais marcada, podendo mesmo levar à morte<sup>18</sup>. Mesmo assim, quando os sintomas surgem mais tarde, ou seja, entre os 6 meses e os 2 anos<sup>19</sup>, ou mesmo até ao terceiro ano de vida<sup>20</sup>, podem surgir sinais de distonia<sup>5</sup> e discinesia<sup>8</sup>.

A forma de apresentação da doença traduz-se normalmente numa crise encefalopática aguda na sequência de uma intercorrência respiratória ou gastrointestinal, acompanhada de febre e desidratação<sup>5,21</sup>, mas também após jejum para cirurgia, vacinação ou traumatismo craniano mesmo *minor*<sup>8</sup>, constatando-se a instalação abrupta de um estado de hipotonia, perda de controlo da cabeça, convulsões, rigidez e distonia<sup>4,5,21</sup>. Tudo isto surge numa criança consciente e alerta. Na maioria dos casos, há moderadas ou nenhuma alterações metabólicas. A recuperação desta crise aguda é normalmente lenta e incompleta<sup>4,21</sup>. A recuperação completa ocorre apenas em 5% dos doentes<sup>8</sup>. Em média, pelos 9 meses, cerca de 75% dos doentes vem a demonstrar um atingimento cerebral agudo associado a infecções do tracto respiratório alto e gastrointestinal<sup>4,8,16</sup>. Cerca de 87% das crises encefalopáticas surgem nos primeiros 2 anos de idade, não tendo sido descritas em idade escolar ou em crianças mais velhas<sup>8</sup>. Consequentemente, constata-se uma grave regressão de desenvolvimento, patente na capacidade de sentar, segurar a cabeça, sugar e deglutir<sup>8,21</sup>. Patologicamente, verifica-se uma degeneração aguda bilateral ao nível dos gânglios da base, especialmente do caudado e putamen<sup>5,18</sup>. Surge ainda uma atrofia frontal e temporal<sup>7</sup> com atraso na mielinização, sendo igualmente frequentes hemorragias subdurais, fazendo, por vezes, supor que a criança foi alvo de maus tratos<sup>6,16,22</sup>. No entanto, convém realçar que as alterações imagiológicas cerebrais podem existir antes da crise e mesmo até antes das alterações nos gânglios da base, como é o caso do alargamento das valas sílvicas<sup>5,11</sup>.

A forma de apresentação crónica (20 a 30% dos casos de AGI) caracteriza-se por atraso de desenvolvimento desde os primeiros meses, especialmente nas aquisições motoras, que têm um quadro semelhante à paralisia cerebral distónica com preservação do intelecto e alterações de linguagem<sup>11</sup>.

A hipoglicemia, a acidose metabólica, a cetose, a cetonúria e a hepatomegalia por vezes acompanhada de hiperamoniémia, podem surgir durante estados infecciosos<sup>5,6</sup>. No momento da apresentação é ainda frequente constatar uma redução moderada a severa das concentrações plasmáticas de carnitina livre<sup>5</sup>. Convém distinguir as crises metabólicas das já referidas crises encefalopáticas. As metabólicas podem ocorrer em

qualquer idade e respondem à administração venosa de glicose, carnitina e bicarbonato. Alguns indivíduos diagnosticados em estudos familiares, na adolescência ou idade adulta, nunca desenvolveram doença neurológica apesar de nunca terem sido tratados. Há ainda a referir casos de início na idade adulta que apresentam leucoencefalopatia o que sugere uma manifestação clínica distinta<sup>8</sup>.

É ainda importante realçar, tal como referido atrás, o facto de ser extremamente difícil relacionar os teores de metabolitos tóxicos excretados, com o grau de afectação neurológica dos doentes. Assim, poderemos ter indivíduos neurologicamente normais com fenótipos de grande excreção e vice-versa<sup>20</sup>.

## 5. Diagnóstico

Todas as crianças que apresentem macrocefalia progressiva de etiologia desconhecida devem ser submetidas a um estudo de aminoácidos e ácidos orgânicos na urina para rastreio da AGI, especialmente se apresentam alterações atróficas progressivas na imagiologia encefálica (TAC, RM) ou apresentam profunda discinesia aguda ou atraso motor subagudo acompanhado por crescente distonia e corioatetose severa<sup>1</sup>. O rápido diagnóstico revela-se crucial, quer nas crianças assintomáticas, tendo como objectivo primordial prevenir a crise encefalopática, quer nos indivíduos já com alterações neurológicas, nos quais uma rápida intervenção poderá minimizar os danos<sup>23</sup>.

Geralmente, é de esperar a nível sérico, urinário e no líquido cefalo-raquidiano<sup>7</sup>, elevação das concentrações de ácido glutárico (até 22mg/mg creatinina para um valor normal inferior a 15µg/mg creatinina), de ácido 3-hidroxi glutárico, embora em menor grau (até 0,7mg/mg creatinina) e, ocasionalmente, de ácido glutacónico<sup>4</sup>. A excreção deste último pode, todavia, ser maior, excedendo inclusive a de 3-hidroxi glutárico, durante os episódios de cetose<sup>5</sup>. Dos três, a detecção do ácido 3-hidroxi glutárico constitui um achado que praticamente confirma o diagnóstico<sup>1,4,5,8</sup>. Para além das alterações dos ácidos orgânicos, verificam-se concentrações baixas da carnitina sérica, com aumento da fracção esterificada e elevação de glutarilcarnitina, 3-hidroxi glutarilcarnitina e glutaril-glicina no plasma e na urina<sup>16</sup>.

As alterações imagiológicas da AGI podem orientar o diagnóstico ou fazer suspeitar dele, especialmente nas formas crónicas arrastadas. Torna-se assim necessário conhecer e valorizar esses achados, o que por vezes não acontece.

Para a confirmação do diagnóstico será necessário o doseamento da enzima desidrogenase do glutaril-CoA nos leucócitos, ou amniócitos, ou células das vilosidades coriônicas, ou em cultura de fibroblastos<sup>24</sup> e/ou a análise de duas mutações patogénicas<sup>16</sup>. Uma excreção elevada de ácido 3-hidroxi glutárico deve ser seguida de análise mutacional iniciando imediatamente o tratamento. Se apenas uma ou nenhuma mutação for encontrada, a determinação da actividade enzimática deve ser feita.

Recentemente, passou a ser possível a realização do diagnóstico precoce da AGI por recurso à espectrometria de massa em tandem (MS/MS), utilizando a glutarilcarnitina<sup>3,25</sup>. No entan-

to, é importante ter em conta que, nos fenótipos de baixa excreção, o rastreio poderá dar um resultado falso negativo<sup>3</sup>, pelo que, muitos laboratórios usam testes posteriores como a detecção urinária de ácido glutárico e 3-hidroxi glutárico. A morbidade da doença é suficientemente elevada para justificar o rastreio, embora em alguns casos, o seu tratamento não evite totalmente as complicações da doença.

## 6. Tratamento

### 6.1. Princípios gerais do tratamento

O diagnóstico atempado e a rápida instituição da terapêutica devem realizar-se de preferência numa fase assintomática. Este aspecto assume um papel crucial, já que as diversas medidas terapêuticas terão pouco efeito na reversão das sequelas que entretanto se podem instalar a nível cerebral<sup>3,8</sup>. Assim, o tratamento terá como objectivo prevenir principalmente as crises encefalopáticas, mas também, as crises metabólicas e a progressão da degeneração neurológica<sup>11,23</sup>. Quando correcta e adequadamente implementado, o tratamento parece prevenir esta degeneração neurológica na quase totalidade dos doentes, enquanto as formas não tratadas evoluem, em cerca de 90%, para alterações graves na função neurológica<sup>16</sup>, com um quadro de distonia e discinesia<sup>4</sup>.

A abordagem terapêutica da AGI deverá ser feita em equipa multidisciplinar. Esta, deverá estar atenta a questões relacionadas com os sintomas da distonia e discinesia, com questões psicológicas e de manutenção de um bom estado nutricional. No entanto, convém mais uma vez deixar bem claro que, a instituição do tratamento nutricional após uma crise encefalopática não conseguirá, inequivocamente, garantir um prognóstico totalmente favorável<sup>18</sup>.

Um recente estudo de 2006, demonstrou um efeito benéfico da restrição de lisina e suplementação de carnitina no tratamento de manutenção, mas não da restrição proteica ou do uso de riboflavina<sup>26</sup>.

### 6.2. Recomendações nutricionais

Muitos doentes com AGI são tratados com uma dieta hipoproteica restrita em lisina e suplementada com uma mistura de aminoácidos isenta desse aminoácido e que deve satisfazer as necessidades em energia, aminoácidos e micronutrientes<sup>16</sup>. O objectivo será reduzir a produção de ácidos orgânicos tóxicos restringindo o aporte de lisina e triptofano. O contributo do triptofano para a síntese de ácido glutárico não é substancial, razão pela qual a redução do seu aporte não deve ser equacionada ao mesmo nível que a de lisina<sup>16</sup>. O triptofano parece contribuir com um máximo de 20% para a produção de ácido glutárico<sup>8,16</sup>. Mais ainda, o défice em triptofano que eventualmente se pode instalar, parece condicionar a disponibilidade de serotonina a nível do SNC, surgindo sinais de insónia, irritabilidade, depressão, alteração da regulação da temperatura, pelagra (depleção secundária de ácido nicotínico), falta de apetite e por vezes morte<sup>16,19</sup>. Todos estes sinais deverão ser tratados com suplementação isolada do referido aminoácido<sup>8</sup>.

De um modo geral, as restrições dietéticas não contribuem substancialmente para a melhoria clínica dos doentes sinto-

máticos. No entanto, a restrição dietética e a suplementação com carnitina poderão atenuar os efeitos da progressão da doença e evitar novas crises encefalopáticas<sup>1</sup>. Como sempre, o acompanhamento dos doentes deve ser equacionado numa perspectiva individual, embora possamos deixar, como linha orientadora, algumas recomendações nutricionais para seguimento nestas situações (Quadro I).

### 6.3. Tratamento na fase aguda

A manutenção de um balanço metabólico adequado deve constituir uma preocupação constante nas crianças com AGI. A correcção de qualquer descompensação metabólica deverá efectuar-se mal surjam os primeiros sinais de doença tais como febre, diarreia, vómitos, dor ou recusa alimentar. Neste sentido, os pais deverão imediatamente contactar o seu centro de tratamento<sup>5</sup>, de modo a tentar prevenir a instalação de sequelas irreversíveis a nível cerebral<sup>8,23</sup>. No entanto, convém lembrar que a descompensação metabólica não pode ser confundida com uma crise encefalopática. Normalmente, a primeira precede a segunda, embora possamos verificar alterações da função cerebral sem que anteriormente tenham ocorrido alterações metabólicas<sup>23</sup>. Existe um *continuum* entre o início da doença intercorrente e os primeiros sinais de doença neurológica.

Os pais, principalmente se vivem distantes de um hospital, devem estar atentos aos sinais primários de uma crise encefalopática, nomeadamente aos sintomas relacionados com irritabilidade, letargia, hipotonia, distonia e alteração de consciência, os quais podem evoluir para coma em poucas horas<sup>23</sup>. O tratamento de emergência deve começar antes do início dos sintomas neurológicos de alarme, sendo agressivo durante o período dos 0 aos 6 anos. Em presença de pirexia esta deverá ser tratada rigorosamente: ibuprofeno<sup>5,21</sup>. Assim, a abordagem prática consiste na administração de refeições frequentes, ricas em glícidos<sup>8</sup> e restritas ou mesmo isentas de proteína natural<sup>11</sup>. A mistura de aminoácidos isenta de lisina pode ser dada por via oral, aumentando-se a suplementação em carnitina<sup>8</sup>. A reintrodução das fontes de proteína natural poderá ocorrer após 24<sup>23</sup> a 48 horas<sup>6</sup>. Em resumo, apresentam-se no Quadro II, as principais recomendações nesta fase. No entanto, se não se verificar melhoria do estado clínico, ou se persistirem os vómitos ou sinais notórios de desidratação ou surgirem alterações do estado de consciência, a admissão no hospital deverá ser imediata.

Na admissão a uma urgência hospitalar, as investigações laboratoriais devem incluir: equilíbrio ácido-base, electrólitos, glicemia, amónia e testes de função hepática e renal. A acidose metabólica, a hipoglicemia e a hiperamoniémia encontram-se

**Quadro I – Recomendações nutricionais para a AGI.** Acima dos 6 anos de idade recomenda-se evitar o aporte excessivo de proteína natural, optando por alimentos com baixo teor em lisina.

		0-6 meses	7-12 meses	1-3 anos	4-6 anos	>6 anos	adultos
Lisina	mg.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	100 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>	60-80 <sup>a</sup>	50-60 <sup>a</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Triptofano	mg.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	20 <sup>a</sup>	17 <sup>a</sup>	13-17 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Proteína natural	g.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	1.3-1.4 <sup>a</sup>	1.3-1.5 <sup>a</sup>	1.3-1.4 <sup>a</sup>	1.1-1.3 <sup>a</sup>	1.1-1.5 <sup>b</sup>	1.0 <sup>b</sup>
Mistura de a.a.	g.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	0.8-1.3 <sup>a</sup>	0.8-1.0 <sup>a</sup>	0.8 <sup>a</sup>	0.8 <sup>a</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Energia	kcal.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	82-115 <sup>a</sup>	80-95 <sup>a</sup>	82-95 <sup>a</sup>	78-90 <sup>a</sup>	60-70 <sup>b</sup>	40-50 <sup>b</sup>
L-Carnitina	mg.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	100 <sup>b</sup>	100 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>	50-100 <sup>b</sup>	50-100 <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>
Micronutrientes	% <sup>d</sup>	≥100 <sup>a</sup>	≥100 <sup>a</sup>	≥100 <sup>a</sup>	≥100 <sup>a</sup>	>100 <sup>a</sup>	- <sup>c</sup>

a - Adaptado de Kölker *et al*<sup>3</sup>; b - Adaptado de Hoffmann GF<sup>8</sup>. c - Não disponível. d - De acordo com as DRI's, Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine.

**Quadro II – Recomendações e cuidados primários no domicílio numa fase aguda.** Adaptado de Kölker *et al*<sup>3</sup>.

Idade (anos)	Maltodextrinas / glicose		Volume em mL por dia (via oral)
	%	(kcal/100mL) via oral	
<b>A. Maltodextrinas / glicose</b>			
0-1	10	40	Mínimo 150/kg
1-2	15	60	120/kg
2-6	20	80	1200-1500
>6	Manter recomendações anteriores com adaptação individual.		
<b>B. Ingestão proteica</b>			
Proteína natural	Suspender (se faz mistura de aminoácidos) ou reduzir a 50% (se não faz mistura de aminoácidos) a prescrição anterior com reintrodução gradual após 24 a 48 horas.		
Mistura de aminoácidos	Se tolerado, administrar a mistura de aminoácidos de acordo com a terapêutica de manutenção: 0.8-1.3g/kg.		
<b>C. Fármacos</b>			
L-carnitina	Dobrar ingestão até 200mg.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup> .		
Antipiréticos	Se febre > 38,5°C: ibuprofeno (10-15mg/kg por dose, em 3 a 4 tomas por dia).		

normalmente ausentes até aos estados avançados da doença<sup>23</sup>. Como valores desejáveis podemos citar:  $[Na^+] > 140\text{mmol/L}$ ;  $[HCO_3^-] > 22\text{mmol/L}$ ;  $pH > 7,35$ <sup>23</sup>.

O aporte de proteína natural deve ser suspenso imediatamente<sup>3,21,23</sup>, sendo que a mistura de aminoácidos poderá eventualmente ser mantida<sup>3,6,21</sup>, na quantidade de  $0,8$  a  $1,0\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ <sup>21</sup>, ou mesmo até  $1,3\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ , se tolerado<sup>3</sup>. A carga energética deve aumentar entre 20 e 50%<sup>6</sup>, podendo mesmo chegar ao limite superior desse intervalo<sup>23</sup>. Em termos práticos, podem considerar-se os valores descritos no Quadro III, os quais dizem respeito a 120% das DRI (Dietary Reference Intakes)<sup>21</sup>.

**Quadro III – Recomendações em energia para o tratamento na fase aguda.** Adaptado de Kölker *et al*<sup>3</sup>.

Energia	0-6 meses	7-12 meses	1-3 anos	4-6 anos
Kcal.kg <sup>-1</sup> .dia <sup>-1</sup>	98-128	96-109	98-109	96-98

Para tal, deve recorrer-se à suplementação oral ou intravenosa de soluções glicídicas (Quadro IV) e lipídicas<sup>5,6,13</sup>. No caso de se optarem por infusões intravenosas, a quantidade de glicose deve ser de  $15$  a  $20\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ <sup>21</sup>. No que respeita aos lípidos, o aporte inicial poderá ser da ordem de  $1-2\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$  com aumento gradual para  $2-3\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ <sup>21</sup>.

**Quadro IV – Soluções ricas em glicídicos para tratamento na fase aguda.** Adaptado de Baric *et al*<sup>23</sup>.

Idade (anos)	Solução de maltodextrinas		
	g/100mL	kcal/100mL	volume/dia
0-1	10	40	>150mL/kg
1-2	15	60	120mL/kg
2-6	20	80	1200-1500mL
6-10	20	80	1500-2000mL
>10	25	100	2000mL

Com este incremento energético pode ser necessário recorrer a terapêutica insulínica por forma a controlar a hiperglicemia<sup>3,5,6,23</sup>, se superior a  $150\text{mg/dL}$ <sup>21</sup> ou  $180\text{mg/dL}$  de acordo com os critérios dos centros<sup>5</sup>. Nestas situações deverá ser dado um bolus de insulina ( $0,05\text{U/kg}$ )<sup>3</sup> seguida da mesma dose a cada hora com monitorização constante da glicemia e electrólitos<sup>5</sup>. A insulino-terapia poderá ser suspensa com glicemias inferiores a  $120\text{mg/dL}$ <sup>5</sup>. Para evitar a desidratação ou o seu agravamento, é aconselhável aumentar o aporte hídrico<sup>3,6,13</sup> recorrendo preferencialmente a soluções de rehidratação oral em vez de água simples<sup>23</sup>. Este acréscimo deve ser escalonado em torno de 150% das necessidades basais<sup>23</sup>. Por forma a evitar a retenção hídrica, pode ser necessário o recurso a terapêutica diurética<sup>6,13</sup>. De modo a prevenir a deficiência secundária em carnitina<sup>3</sup>, a dose desta poderá ser dobrada<sup>23</sup>, sendo dada via intravenosa, na quantidade de  $50\text{mg/kg}$  a cada 6 horas<sup>5</sup>, podendo atingir as  $200\text{mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$  de acordo com a tolerância<sup>13,21</sup>. Esta suplementação em carnitina permitirá amplificar os mecanismos fisiológicos de desintoxicação, sendo desejável proceder em simultâneo, a uma alcalinização da urina<sup>3</sup>, melhorando o prognóstico e não se observando efeitos secundários como morte súbita, arritmia ou rabdomiólise.

#### 6.4. Tratamento a longo prazo

O tratamento a longo prazo tem como principal objectivo ajudar na prevenção das crises encefalopáticas, bem como na concomitante degeneração cerebral<sup>21</sup>. Por outro lado, pretende igualmente impedir uma deterioração do estado nutricional destes doentes<sup>8</sup> muito associada às dificuldades secundárias em se alimentarem<sup>21</sup>.

#### Dieta

De um modo genérico, e à semelhança do verificado em outras acidúrias orgânicas, tem sido implementada uma dieta hipoproteica, mas neste caso restrita em lisina e pobre em triptofano para o tratamento dos doentes com AGI. Em todo o caso, o valor clínico da referida restrição ainda não foi claramente demonstrado. O melhor prognóstico parece ser obtido com o recurso a uma dieta restrita em lisina e suplementada com uma fórmula isenta de lisina e enriquecida com micronutrientes<sup>3,5,21,26</sup>. Para o efeito recomenda-se a utilização de uma tabela de partes de lisina de modo a ser possível quantificar, com o máximo rigor, o aporte do referido aminoácido. Na referida tabela, estão presentes os pesos dos alimentos que fornecem 50mg de lisina.

A dieta, por si só, é insuficiente para prevenir a descompensação metabólica: a comprová-lo o relato de duas crianças que mantendo a dieta hipoproteica, mas sem suplementação de carnitina, desenvolveram crises encefalopáticas com permanência das sequelas a nível cerebral<sup>23</sup>. Assim, a suplementação em carnitina será mandatória<sup>11,23</sup>, uma vez que evita a sua depleção secundária, podendo melhorar parcialmente ou mesmo parar a progressão neurológica da doença e os seus índices de mortalidade.

No entanto, apesar do valor questionável do tratamento dietético, parece existir algum benefício a longo prazo ao nível do desenvolvimento psicomotor com a manutenção da dieta<sup>23</sup>. Contrariamente, o aumento do aporte proteico irá agravar a distonia<sup>23</sup>. Neste sentido, alguns centros recomendam a manutenção da dieta restrita em lisina e triptofano durante os primeiros anos de vida, normalmente até aos 6 anos. Nas crianças com idades superiores, devem ser evitados os alimentos tradicionalmente ricos em proteínas, de modo a que a carga proteica não ultrapasse  $1,5\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ <sup>23</sup>. Para o efeito, pode também ser usada uma tabela de partes de proteína de modo a permitir um controlo mais rigoroso do aporte proteico, com maiores benefícios em termos de variabilidade da dieta para o doente. Na referida tabela, o peso de cada alimento corresponde a 1g de proteína. A utilização da referida tabela permite maior facilidade de escolha e de troca entre alimentos, impedindo a monotonia em que a dieta pode incorrer.

De acordo com o seguimento de 77 doentes com AGI, Strauss e colaboradores, sugerem, para um regime de manutenção, um aporte de proteína natural entre  $1$  e  $1,25\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ <sup>17</sup>. Em doentes seguidos no nosso país, o aporte de proteína natural é mais baixo, situando-se entre  $0,8$  e  $1,16\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ , com maior restrição nos doentes mais jovens<sup>11</sup>. As recomendações sugeridas no Quadro I parecem-nos mais adequadas, na medida em que fazem a distinção entre faixas etárias, o que poderá constituir uma ajuda importante. Para além do aporte proteico, o qual deverá ser ajustado individualmente, será também importante

assegurar um aporte energético adequado, bem como de micronutrientes<sup>17</sup>. Uma restrição exagerada em triptofano pode conduzir a sinais clínicos de deficiência, pelo que, as fórmulas isentas deste aminoácido não se aconselham<sup>19</sup>.

Em função da tolerância, o tratamento dietético pode assumir-se como um padrão alimentar vegetariano, onde deve estar ausente a soja pela sua riqueza nos aminoácidos em questão<sup>1</sup>. Normalmente, os legumes, as hortaliças e a fruta podem ser dados à vontade<sup>1</sup>. Em alguns casos, a batata também pode ser dada de modo livre<sup>1</sup>, devendo nesses casos, verificar-se com maior periodicidade, a história alimentar no sentido de controlar o aporte proteico. No que respeita às fontes lipídicas, tais como, margarinas, manteigas, azeite e outros óleos, podem também ser consumidos de modo livre<sup>1</sup>. No fundo, o cuidado deve centrar-se numa restrição dos alimentos mais ricos em proteína, tais como carne, peixe, ovos, bem como os cereais e as leguminosas secas<sup>1</sup>. No que respeita ao leite, é discutível a sua proibição, uma vez que, em quantidades controladas, poderá constituir uma fonte privilegiada de cálcio e fósforo. Por outro lado, e de acordo com a tolerância do doente, este poderá ser adicionado à mistura de aminoácidos, pensando-se que tal estratégia poderá fomentar o anabolismo<sup>27</sup>.

A introdução gradual de alimentos hipoproteicos especiais [comparticipados a 100% pelo Ministério da Saúde, despacho N.º 25822/2005 (2ª série) de 15 de Dezembro de 2005] facilitará ainda mais a exequibilidade do plano alimentar, bem como a concretização das necessidades energéticas. Se assim for, será mais fácil manter um bom estado nutricional<sup>11</sup>. Os movimentos musculares, a distonia e a sudorese aumentada, acarretam maiores necessidades energéticas e hídricas<sup>11,23</sup>, as quais deverão ser devidamente compensadas.

Frequentemente, estas crianças têm sérias dificuldades em se alimentarem. Nos casos mais graves, alguns centros têm optado pela aplicação da gastrostomia percutânea<sup>1</sup>, com melhorias visíveis no aporte nutricional e hídrico.

### Suplementação em carnitina

O uso de carnitina nestes doentes é universal<sup>8</sup>, de modo a prevenir a sua deficiência secundária<sup>3</sup>, podendo mesmo consistir na única forma de tratamento<sup>5,13</sup>. A quantidade máxima de ácido glutárico que pode ser excretada sob a forma de conjugados com a carnitina ronda os 5%<sup>16</sup>. Deste modo, a principal razão para a suplementação em carnitina não é aumentar a excreção de ácido glutárico, mas sim prevenir as crises metabólicas secundárias. A dose do suplemento ronda normalmente 30 a 100mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup><sup>14,5</sup>. Nos doentes seguidos no Hospital de Santa Maria, a dose diária prescrita foi da ordem do limite superior deste intervalo, em tomas fraccionadas<sup>11</sup>. Em doentes com idades superiores a 6 anos, a suplementação diária em carnitina pode baixar para 50mg/kg<sup>3</sup>. Nas crises metabólicas agudas, tal como já referido antes, a dose diária pode aumentar para 100 a 200mg/kg administrada via oral ou intravenosa<sup>6</sup>. Apesar de tudo, as doses devem ser ajustadas em função das concentrações plasmáticas de carnitina livre, tendo em conta o seu intervalo de referência (60 a 100µM)<sup>5</sup>. Pode ser necessário proceder à redução da dose cuidadosamente, caso surja diarreia ou cheiro a peixe.

De realçar que, nestes doentes, a suplementação é para toda a vida.

### Suplementação em riboflavina

A riboflavina constitui o cofactor enzimático da enzima desidrogenase do glutaril-CoA. O seu uso generalizado não se recomenda, dada a inexistência de evidência científica que comprove os benefícios na melhoria do prognóstico neurológico<sup>3,8</sup>. A sensibilidade à riboflavina parece ser rara. Todavia, recomenda-se a realização de um ensaio com a administração diária de 50 a 300mg de riboflavina (em doses crescentes), avaliando-se posteriormente a resposta em termos da excreção urinária de ácido glutárico<sup>8</sup>. Na eventualidade de não se verificar resposta favorável, a toma da riboflavina deve ser suspensa. Caso contrário, a suplementação em riboflavina pode ir de 100 a 200mg/dia<sup>1,11,16</sup>. Muitos centros acabam por não suplementar os doentes com riboflavina para além dos teores que vão contidos nas misturas de aminoácidos<sup>5</sup>.

### 6.5. Monitorização do tratamento

As crianças com AGI devem ser monitorizadas regularmente de modo a verificar a eficácia do tratamento e a identificar rapidamente complicações a ele associadas, tais como deficiências nutricionais. Assim, estes doentes deverão ser seguidos por uma equipa multidisciplinar com a seguinte periodicidade:

- quinzenal a mensal durante o primeiro ano de vida;
- trimestral até aos 6 anos de idade;
- bianual após os 6 anos de idade<sup>3</sup>.

De realçar que a frequência das consultas poderá ser superior caso sejam diagnosticadas novas complicações da doença ou haja má adesão à terapêutica instituída.

Em termos bioquímicos, é fundamental a monitorização do aminograma plasmático, com especial atenção para a lisina, tentando manter as suas concentrações dentro ou mesmo abaixo dos valores normais (60-90µM)<sup>5</sup>. No entanto, concentrações plasmáticas muito baixas de lisina podem ser interpretadas como um sinal de deficiência do aporte proteico<sup>13</sup>. O triptofano, outro precursor do ácido glutárico, não é vulgarmente usado como indicador de ajuste do tratamento nutricional, dada a sua grande instabilidade<sup>5</sup>. Os aminoácidos devem ser doseados em jejum ou pelo menos 4 horas após a última refeição<sup>3</sup>. A excreção urinária de ácido glutárico deve ser monitorizada semanalmente nas fases agudas, com o objectivo de atingir valores inferiores a 400µmol/mmol de creatinina<sup>13</sup>. É expectável, nos fenótipos de grande excreção, constatar uma diminuição das concentrações urinárias de ácido glutárico e ácido 3-hidroxisglutárico, como consequência da instituição do tratamento nutricional<sup>3</sup>. Todavia, nos fenótipos de baixa excreção, já não será de esperar a mesma resposta bioquímica<sup>3</sup>. É igualmente desejável manter as concentrações de electrólitos plasmáticos próximas dos limites superiores da normalidade<sup>13</sup>. A carnitina deverá ser monitorizada frequentemente de modo a detectar uma eventual deficiência secundária<sup>3</sup>. Em forma de resumo, no Quadro V são apresentadas as principais investigações laboratoriais a efectuar nestes doentes.

Quadro V – Monitorização bioquímica de rotina nos doentes com AGI. Adaptado de Kölker *et al* <sup>3</sup>.

Parâmetro	Motivo	Frequência de acordo com a idade		
		0-12 meses	1-6 anos	>6 anos
<b>Aminoácidos no plasma</b>	<i>Estado nutricional.</i>	A cada 1-2 meses.	A cada 3 meses.	A cada 6 meses.
<b>Triptofano</b>	<i>Deficiência em triptofano.</i>	Se é usada uma mistura de aminoácidos isenta de lisina e triptofano; em doentes com dificuldades em se alimentar.		
<b>Carnitina no plasma ou soro</b>	<i>Evitar depleção secundária; avaliar adesão.</i>	A cada 1-2 meses.	A cada 3 meses.	A cada 6 meses.
<b>Hemograma</b>	<i>Rotina; deficiência em ferro, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>.</i>	A cada 6 meses.		
<b>Albumina</b>	<i>Estado nutricional.</i>	Se há suspeita de mau estado nutricional; em doentes com dificuldades em se alimentar.		
<b>Cálcio, fósforo</b>	<i>Estado ósseo; tubulopatia; avaliar a adesão ao tratamento.</i>	A cada 3 meses.	A cada 6 meses.	A cada 12 meses.
<b>Transaminases</b>	<i>Rotina; descompensação metabólica.</i>	A cada 3 meses.	A cada 6 meses.	A cada 12 meses.

É fundamental avaliar o crescimento e desenvolvimento, com especial atenção à medição regular do perímetro cefálico<sup>5</sup>.

## 7. Conclusão

A AGI é uma doença hereditária do metabolismo dos aminoácidos lisina, hidroxilisina e triptofano. Sendo extremamente rara entre nós e no mundo, é tipicamente uma das doenças, em que o prognóstico dos doentes é melhorado sempre que o diagnóstico é realizado numa fase assintomática e o tratamento iniciado atempadamente. No entanto, as crises metabólicas e principalmente encefalopáticas acarretam sequelas graves que gradualmente vão deteriorando o quadro clínico destes doentes, podendo mesmo revelar-se mortais. As crises metabólicas podem surgir em qualquer idade, ao passo que as crises encefalopáticas são mais raras após os 6 anos de idade. Relativamente à dieta, esta é importante, quer nos momentos de descompensação, quer a longo prazo, embora não seja possível relacionar o seu cumprimento com o alcance de um melhor prognóstico, fundamentalmente nos casos em que o diagnóstico já é sintomático. Julgamos este consenso de importância acrescida uma vez que a AGI é hoje considerada uma doença tratável.

## Considerações finais

A Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas integrou o grupo de trabalho responsável pela elaboração da **Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)**<sup>3</sup>, a qual constituiu uma referência importante para a elaboração deste consenso.

**Consenso aprovado pela Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas em Janeiro de 2007.**

## Grupo de Trabalho:

Júlio César Rocha, Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.

Aguinaldo Cabral, Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas.

Manuela Ferreira de Almeida, Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.

## Referências

1. Carrascosa Romero MC, Abad Ortiz L, Cuartero del Pozo I, Ruiz Cano R, Tebar Gil R. Vegetarian diet in glutaric aciduria type I. *Am J Pediatr (Barc)* 2003;59:117-21.
2. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975;12:12-21.
3. Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP *et al*. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* 2007;30:5-22.
4. Goodman SI, Freyman FE. Organic Acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-Ketoadipic Acidemia and Glutaric Acidemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2195-204.
5. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142:86-94.
6. Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Arch Dis Child* 2000;82:67-70.
7. Goodman SI. Development of pathogenic concepts in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: the challenge. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:801-3.
8. Hoffmann GF. Cerebral organic acid disorders and other disorders of lysine catabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Heidelberg: Springer; 2006. p293-306.
9. Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:861-8.
10. Busquets C, Soriano M, de Almeida IT, Garavaglia B, Rimoldi M, Rivera I *et al*. Mutation analysis of the GCDH gene in Italian and

- Portuguese patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* 2000;71:535-7.
11. Cabral A, Almeida IT, Tasso T, Eusébio F, Gaspar A, Moreira A *et al.* Acidúria glutárica tipo I - Clínica, imagiologia, análise mutacional e tratamento. *Acta Paediatr Port* 2001;32:83-90.
  12. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:381-91.
  13. Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT. Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:917-20.
  14. Muhlhausen C, Christensen E, Schwartz M, Muschol N, Ullrich K, Lukacs Z. Severe phenotype despite high residual glutaryl-CoA dehydrogenase activity: a novel mutation in a Turkish patient with glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:713-4.
  15. Lindner M, Kolker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:851-9.
  16. Hoffmann GF. Disorders of lysine catabolism and related cerebral organic-acid disorders. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Heidelberg: Springer; 2000. p242-253.
  17. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;121:38-52.
  18. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr* 2000;137:681-6.
  19. Muranjan MM, Kantharia V, Bavdekar SB, Ursekar M. Glutaric aciduria type I. *Indian Pediatr* 2001;38:1148-54.
  20. Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, Lonquist T *et al.* Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:121-9.
  21. Kolker S, Greenberg CR, Lindner M, Muller E, Naughten ER, Hoffmann GF. Emergency treatment in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:893-902.
  22. Kafil-Hussain NA, Monavari A, Bowell R, Thornton P, Naughten E, O'Keefe M. Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:289-93.
  23. Baric I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV *et al.* Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:326-40.
  24. Christensen E. Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* 1983;129:91-7.
  25. Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M *et al.* Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Paediatr Port* 2006;37:186-91.
  26. Kolker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A *et al.* Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59:840-7.
  27. Gropper SS, Gropper DM, Acosta PB. Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:143-50.