

Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica em Criança com Síndrome de Down

G. FERREIRA¹, S. FREITAS¹, S. A. PEREIRA¹, I. MARTINS¹, E. TAVARES¹, L. VILARINHO²

*Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães – Porto*

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3HMG) numa criança do sexo feminino, de 2 anos de idade, com síndrome de Down. Apresentava hipoglicemia não cetótica, acidose metabólica, encefalopatia e um perfil anormal de ácidos orgânicos urinários, característico de acidúria 3HMG. A demonstração da deficiência da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase (HMG-CoA liase) em cultura de fibroblastos confirmou o diagnóstico bioquímico desta patologia.

São tecidos alguns comentários sobre este raro distúrbio metabólico.

Palavras-chave: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A liase; Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica; Hipoglicemia não-cetótica; Encefalopatia.

Summary

The authors report a case of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria (3HMG) in a child with Down syndrome. She presented a nonketotic hypoglycemia, acidosis and a urinary organic pattern characteristic of 3HMG. The demonstration of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency on cultured fibroblast confirmed the biochemical diagnosis.

Some considerations about this aciduria are made.

Key-words: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase; 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria; Nonketotic hypoglycemia; Encephalopathy.

Introdução

A acidúria 3HMG é uma alteração do metabolismo da leucina e da biossíntese dos corpos cetónicos, causada pela deficiência de HMG-CoA liase^(1, 2, 3).

Trata-se de um erro inato do metabolismo raro, havendo cerca de 40 casos descritos em todo o mundo⁽⁴⁾.

É uma doença autossómica recessiva e a maioria dos casos foram detectados em populações do Médio Oriente e Norte de África⁽⁵⁾. Caracteriza-se, sob o ponto de vista bioquímico, pela presença de concentrações urinárias elevadas de vários ácidos orgânicos, designadamente 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-hidroxi-3-metilglutacónico, 3-hidroxi-isovalérico e 3-metilglutárico. Do ponto de

vista clínico, há a referir a possibilidade de episódios recorrentes, severos e potencialmente fatais de hipoglicemia e acidose metabólica que por vezes se confundem com o síndrome de Reye, mas que cursam com ausência de cetonúria^(1, 2, 3).

Caso clínico

Criança de sexo feminino (D.I.N.), de 2 anos de idade, raça branca, natural e residente em Vila Nova de Gaia.

Tratava-se de uma criança com trissomia 21, 2.^a filha de pais jovens e não-consanguíneos, com um irmão de 7 anos saudável.

O peso ao nascer era de 2 900g. A gravidez e o parto decorreram normalmente, assim como o período neonatal.

Recorreu ao S.U. do C. H. V. N. Gaia, por apresentar vômitos, recusa alimentar e alteração progressiva do estado de consciência, com uma evolução de 24 horas. Estava

¹ C. H. V. N. Gaia

² Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães – Porto.

Entregue para publicação em 16/02/96

Aceite para publicação em 10/10/96.

em tratamento desde o dia anterior com eritromicina e paracetamol para amigdalite.

Na admissão, apresentava-se hiporreactiva e hipotónica. Estava subfebril (temperatura axilar: 37°C), frequência cardíaca: 134 batimentos/minuto, frequência respiratória: 38 ciclos/minuto, tensão arterial: 87/48 mmHg.

A orofaringe apresentava amígdalas hipertrofiadas e ruborizadas, sem exsudado purulento. Hepatomegalia (4-5 cm abaixo do rebordo costal).

O exame neurológico efectuado demonstrou a presença de estado comatoso (coma ligeiro), não havendo outras alterações relevantes ao exame físico.

Colocaram-se como hipóteses de diagnóstico mais prováveis, a encefalopatia de etiologia infecciosa (nomeadamente herpética), tóxica ou metabólica.

Foi instituída, de imediato, fluidoterapia e acyclovir e.v..

Analicamente, apresentava leucocitose (22 300/ μ L), com neutrofilia (81%), e trombocitose (563 000/ μ L). Constatou-se a presença de hipoglicemia (15,68 mg/dL) e elevação da ALAT (93 U/L). Apresentava acidose metabólica (pH: 7,251, pCO₂: 22,1 mmHg, HCO₃⁻: 9,4 mmol/L, BE: -16,3) e uma proteína C reactiva de 48 mg/L. O exame citoquímico do L.C.R. não foi sugestivo de infecção do SNC. Observou-se ausência de cetonúria. Realizou EEG que evidenciou actividade lenta generalizada, sem outras alterações. A serologia do grupo TORCH não foi sugestiva de infecção aguda. O estudo da coagulação foi normal e a hemocultura, a urocultura e o exame cultural do L.C.R. revelaram-se, posteriormente, estéreis.

A exploração metabólica evidenciou um ligeiro aumento da amónia plasmática (62 μ mol/L), um perfil anormal dos ácidos aminados plasmáticos (lisina, isoleucina, leucina e valina) e dos ácidos orgânicos urinários (excreção elevada de ácido 3-hidroxi-isovalérico, 3-metilglutacónico, 3-hidroxi-3-metilglutárico e excreção moderada de ácido 3-metilglutárico). Este perfil característico dos ácidos orgânicos obtidos por cromatografia em fase gasosa – espectrometria de massa, fez o diagnóstico bioquímico de acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica, diagnóstico este que foi posteriormente confirmado através da demonstração da deficiência da actividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase numa cultura de fibroblastos (Quadro 1).

O tratamento com glicose, fluídos e bicarbonatos foi eficaz. A acidose e a hipoglicemia resolveram rapidamente com normalização do estado de consciência às 48 horas.

Teve alta clinicamente bem ao 5.º dia de internamento, com o diagnóstico de encefalopatia por acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica. Foi prescrita uma dieta rica em hidratos de carbono, com restrição de proteínas (1,5 g/kg/dia), de leucina (80 mg/kg/dia) e gorduras, que não deve ultrapassar os 25% da carga calórica total.

QUADRO 1
Actividade da 3 OH, 3CH₃ Glutaril CoA liase
numa cultura de fibroblastos

ACTIVIDADE	3-OH-3 CH ₃ GLUTARIL CoA liase*
D.I.N.	0
CONTROLOS	20

* Um microKatal corresponde a uma μ mole de acetoacetato formado por segundo a 37°C.

Os pais e o irmão mais velho foram rastreados para esta doença, apresentando um perfil excretório de ácidos orgânicos normal.

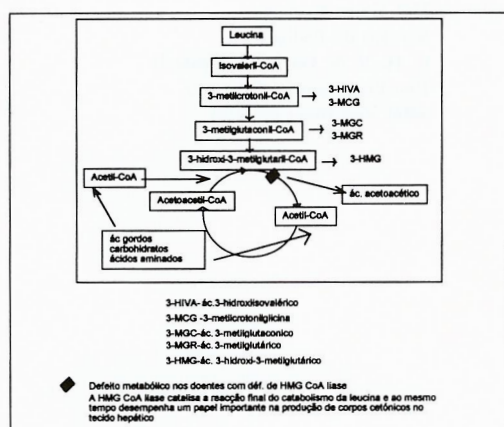
Comentários

As doenças metabólicas, nomeadamente as acidúrias orgânicas, têm frequentemente uma apresentação semelhante ao síndrome de Reye. Por isso, perante uma criança com encefalopatia e hepatopatia, o estudo metabólico parece-nos dever ser sempre pedido, de forma a possibilitar o diagnóstico rápido e o tratamento dirigido destas situações (6, 7).

De facto, a apresentação do caso clínico descrito, com encefalopatia e hepatopatia, acidose metabólica e hipoglicemia grave, fez-nos pensar inicialmente na possibilidade de se tratar de um síndrome de Reye. No entanto, a presença de hipoglicemia acentuada, com ausência de corpos cetónicos na urina, apontava para a existência de um erro inato do metabolismo, que posteriormente se veio a confirmar.

A deficiência de HMG-CoA liase bloqueia quer o metabolismo da leucina, quer o ciclo de cetogénese (Quadro 2) (1, 2, 3). A formação de corpos cetónicos que é essencial em situações de crise, como via alternativa energética para o tecido nervoso e tecidos periféricos, não ocorre nesta deficiência, levando a um gasto excessivo de glicose. Por outro lado, segundo alguns autores, a neoglucogénese está também afectada neste déficit enzimático, facto que se atribui à depleção de acetilcoenzima A. Este factor, origina uma menor activação da piruvato-carboxilase, considerada enzima chave naquela via alternativa de restauração do nível de glicose do organismo (8, 9). Assim, em situações normais, estas crianças são habitualmente assintomáticas, mas em situações de stress metabólico (febre, vómitos, recusa alimentar), em que as necessidades de glicose estão por vezes muito aumentadas, pode ocorrer hipoglicemia grave, com alterações do estado de consciência, convulsões, coma e eventualmente morte.

QUADRO 2
Relação Metabólica entre a via de catabolismo da Leucina e o Ciclo da Cetogênese



Habitualmente a descompensação ocorre em períodos mais precoces (durante o primeiro ano de vida e frequentemente no período neonatal) e a idade de descompensação parece não estar directamente relacionada com a gravidade do défice enzimático (3, 10). O doseamento da actividade enzimática de HMG-CoA liase em cultura de fibroblastos, após biópsia de pele realizada nesta criança, foi nulo. De notar que esta já tinha 2 anos de idade e nunca tinha tido um episódio clínico semelhante ao descrito, quer no período neonatal quer posteriormente, apesar de já ter tido várias intercorrências infecciosas com febre (amigdalites e síndromas asmátiformes).

O diagnóstico destas situações é sugerido pela excreção urinária aumentada de vários ácidos orgânicos do catabolismo da leucina. No entanto só é possível chegar ao diagnóstico definitivo após ser verificada a deficiência de HMG-CoA liase em cultura de fibroblastos.

O tratamento de suporte, corrigindo as alterações ácido-base e fornecendo glicose, é frequentemente suficiente. Contudo, uma restrição na ingestão de gorduras e de proteínas (com restrição concomitante de leucina: 50 a 150 mg/kg/d) parece ser benéfica. O uso da L-carnitina (400 mg/kg/dia e.v., posteriormente 50-200 mg/kg/dia *per os*), para favorecer a remoção urinária de compostos tóxicos (ligação com os ácidos acil-CoA acumulados), é recomendado por vários autores. No entanto, é de ter em atenção que uma dose superior a 120 mg/kg/dia *per os* pode dar diarreia (1, 2, 10, 11, 12).

O prognóstico desta criança é razoável, desde que sejam tomadas algumas medidas preventivas, tais como: evitar o jejum prolongado, aumentar o aporte de hidratos de carbono em períodos de stress metabólico e vigiar atentamente a criança durante a administração de vacinas,

devido estas serem realizadas em regime de internamento (1, 2). É importante vigiar atentamente o desenvolvimento destas crianças, nomeadamente quanto ao aparecimento de déficits neurológicos (hemiparesia) e macrocefalia.

A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica é como já foi dito uma doença metabólica autossómica recessiva extremamente rara e pensamos que este caso é o primeiro a ser descrito associado a um síndrome de Down.

O diagnóstico pré-natal é possível através da quantificação do ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico presente no líquido amniótico e pode ser efectuado entre a 14.^a e 16.^a semana de gestação. Pode também ser realizado na urina da mãe após a 23.^a semana e nas vilosidades coriônicas entre a 9.^a e a 10.^a semana de gestação (13, 14, 15).

Como já foi referido, Portugal parece ser o país Europeu com maior incidência desta patologia (5), sendo este o sétimo caso de origem portuguesa a ser diagnosticado.

Agradecimento

Agradece-se à Mme. M. O. Roland e Mm. T. Zabot – Service de Biochimie – Hôpital Debrousse – Lyon a colaboração prestada na confirmação enzimática do caso descrito.

BIBLIOGRAFIA

- Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency: review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 180-6.
- Gibson KM, Breuer J, Kaiser K, et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: report of five new patients. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 76-87.
- Wysocki SJ, Hähnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: a review. *J Inher Metab Dis* 1986; 9: 225-33.
- Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGrawHill, 1995: 1392.
- Vilarinho L, Cardoso ML, Rabier D, et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric aciduria in Portuguese population. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 154-5.
- Vilarinho L. Doenças hereditárias do metabolismo com atingimento hepático – aspectos bioquímicos. *Nascer e crescer* 1994; 2 (2): 111-3.
- Cardoso ML, Vilarinho L, Ramos A, et al. Acidúrias orgânicas. *Rev Port Pediatr*, 1994; 25: 341-5.
- Robinson BH, Oei J, Sherwood WG, et al. Hydroxymethylglutaryl CoA-lyase deficiency: Features resembling Reye Syndrome. *Neurology* 1980; 30: 714-8.
- Barrit GJ, Zander GL, Utter MF. The regulation of piruvato-carboxylase activity in tissues. In: Hanson RW and Mehlman MA (eds). *Gluconeogenesis: Its regulation in Mammalian Species*. New York: Wiley, 1976: 31.
- Ozand PT, Al Aqeel A, Gascon G, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) lyase deficiency in Saudi Arabia. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 174-88.
- Sugimoto T, Nishida N, Woo M, et al. Serum and urinary carnitine and organic acids in Reye syndrome and Reye-like syndrome. *Brain Dev* 1986; 8: 257-61.

12. Ploechl E, Bachmann C, Colombo JP, Gibson KM. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: 343.
13. Chalmers RA, Mistry J, Penketh R, McFadyen IR. First trimester prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *J Inher Metab Dis* 1989; 12 (suppl 2): 283-5.
14. Wanders JA, Schutgens RBH, Zoeters BHM. Prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria via enzyme activity measurements in chorionic villi, chorionic villous fibroblasts or amniocytes using a simple spectrophotometric method. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 430.
15. Mitchell GA, Jakobs C, Gibson KM, et al. Molecular prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. *Prenat Diagn* 1995; 15: 725-9.

Correspondência: Dr.^a Graça Ferreira
Serviço de Pediatria
C. H. V. N. Gaia – Unidade II
Rua Francisco Sá Carneiro
4400 Vila Nova de Gaia