

Defeitos da β -Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos - Artigo de Revisão

Alzira Sarmiento¹, Maria Luís Cardoso², Clara Barbof³, Esmeralda Martins⁴

RESUMO

Os defeitos da β -oxidação dos ácidos gordos constituem um grupo de doenças hereditárias do metabolismo que inclui 16 patologias distintas. O seu diagnóstico é por vezes difícil, visto que a maioria dos doentes está assintomática fora dos períodos de descompensação metabólica.

O objectivo deste artigo é efectuar uma revisão do estado actual do conhecimento e apresentar de forma simplificada uma abordagem diagnóstica deste grupo de doenças.

Clinicamente os defeitos da β -oxidação caracterizam-se pelo envolvimento de órgãos dependentes do metabolismo dos ácidos gordos para obtenção de energia, nomeadamente: coração, músculo esquelético e fígado. Há que excluí-las no contexto de síndrome de morte súbita do lactente e síndrome *Reye like*.

As manifestações podem ser agudas e episódicas ou evoluir para formas crónicas (com cardiomiopatia hipertrófica e fraqueza muscular). A maioria manifesta-se durante o 1º ano de vida.

Em termos laboratoriais é comum uma hipoglicemia hipocetótica e acidose metabólica.

O diagnóstico é feito a partir do doseamento da carnitina, estudo do perfil das acilcarnitinas no plasma e estudo dos ácidos orgânicos e acilglicinas na urina. Os estudos genéticos e enzimáticos permitem confirmar o diagnóstico e são indispensáveis para a realização de um posterior diagnóstico pré-natal.

O tratamento consiste em prevenir um jejum prolongado, favorecer o aporte de hidratos de carbono como fonte de energia e, dependendo do défice específicos, recorrer ao tratamento com carnitina, MCT e riboflavina.

Palavras-Chave: Defeitos inatos da β -oxidação dos ácidos gordos; metabolismo dos ácidos gordos; diagnóstico; hipoglicemia hipocetótica.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 15-22

INTRODUÇÃO

Os defeitos da β -oxidação (β -OX) dos ácidos gordos constituem um grupo importante de doenças hereditárias do metabolismo cujos primeiros casos foram descritos no início da década de 70, em doentes com fraqueza muscular ou rhabdomiólise induzida pelo exercício. Actualmente estão documentadas 16 patologias, de transmissão autossómica recessiva devidas a deficiência das enzimas ou das proteínas transportadoras envolvidas no β -OX (**quadro I**).^(1,2,3,4,5)

Os defeitos da β -OX mais frequentes são os défices na desidrogenase dos acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD) e da desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa (LCHAD).^(1,2,3)

A característica mais comum dos défices da β -OX é uma hipoglicemia hipocetótica nos períodos de jejum ou processos infecciosos (como gripe ou gastroenterite). A sua incidência encontra-se subestimada, visto que os doentes se encontram geralmente assintomáticos entre os episódios de descompensação metabólica.^(3,4,5) A acumulação de intermediários de ácidos gordos leva à formação de conjugados detectáveis no

plasma (acilcarnitinas) e na urina (acilglicinas), alguns dos quais específicos do défice em causa. Contudo, se as colheitas se efectuarem depois da administração de glicose ou após recuperação da crise metabólica, os compostos característicos podem já ter sido eliminados e o défice metabólico não ser detectado.^(1,2,3,5,6)

No passado este tipo de patologia esteve associada a uma elevada taxa de mortalidade e morbilidade, mas o seu diagnóstico precoce permite, através de medidas simples, diminuir a frequência e gravidade da descompensação metabólica e consequentemente melhorar o prognóstico da situação.^(7,8,9)

O objectivo deste artigo é fazer uma revisão dos defeitos da β -OX e apresentar uma possível abordagem perante a sua suspeita. Serão revistos aspectos clínicos, bioquímicos e analíticos, e ainda a fisiologia e mecanismos de adaptação ao jejum.

FISIOLOGIA/ADAPTAÇÃO AO JEJUM

Os ácidos gordos (AG) são mobilizados a partir do tecido adiposo e transportados para a circulação periférica ligados à albumina ou através das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Estes compostos representam uma importante fonte de energia durante períodos prolongados de jejum (suprindo 80 % das necessidades energéticas em crianças com mais de 12 horas de jejum) e em estados de necessidade acrescida, nomeadamente exercício físico prolongado, infecções, febre e exposição ao frio (após depleção dos depósitos de glicogénio), sobretudo nos 1ºs dias de vida.⁽²⁾ Constituem uma fonte de energia directa para o músculo cardíaco (60 a 70 % das necessidades energéticas do

^{1,4} Unidade de Metabolismo do Serviço de Pediatria

³ Serviço de Neurologia - Hospital Maria Pia - Porto

² Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães - Porto

Quadro I
 Defeitos mitocondriais da oxidação dos ácidos gordos

Défice em	Clínica
Transportador de Carnitina (TC)	Cardiomiopatia, hipotonia, coma, disfunção hepática. Morte súbita, anemia.
Carnitina Palmitoil Transferase tipo I (CPT I)	Coma, letargia, hipotonia, disfunção hepática, vômitos, diarreia. Convulsões, acidose tubular renal, doença materna durante a gravidez.
Carnitina/Acilocarnitina Translocase	Coma, letargia, hipotonia, alterações cardíacas, disfunção hepática. Convulsões, microcefalia, morte súbita.
Carnitina Palmitoil Transferase tipo II (CPT II)	Coma, letargia, hipotonia, disfunção hepática, intolerância ao exercício, dores musculares, cardiomiopatia. Morte súbita, pancreatite, quistos renais.
Desidrogenase dos acil-CoA de cadeia muito longa (VLCAD)	Coma, letargia, cardiomiopatia, vômitos, diarreia, disfunção hepática, rabdomiólise, insuficiência renal, dor, muscular, morte súbita.
Desidrogenase dos acil-CoA de cadeia média (MCAD)	Coma, letargia, disfunção hepática, hipotonia, apneias, vômitos. Intolerância ao exercício, morte súbita.
Desidrogenase dos acil-CoA de cadeia curta (SCAD)	Hipotonia, vômitos, recusa alimentar, atraso de desenvolvimento psicomotor. Infecções respiratórias recorrentes, doença materna durante a gravidez.
Desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa (LCHAD)	Coma, letargia, hipotonia, cardiomiopatia, disfunção hepática com colestase e cirrose, vômitos, neuropatia, retinopatia. Convulsões, doença materna durante a gravidez, morte súbita.
Desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia curta (SCHAD)	Coma, letargia, vômitos, esteatose hepática, colestase, cirrose, fraqueza muscular, cardiomiopatia. Convulsões, morte súbita.
Transportador ETF (electron transfer flavoprotein) ou deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenases	Coma, letargia, hipotonia, vômitos, disfunção hepática, odor a pés suados, intolerância ao exercício. Ataxia, quistos renais, malformações, AVC.
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetase (HMG-CS2)	Coma, letargia, vômitos, diarreia, hepatomegalia. Convulsões, cetonemia após sobrecarga de leucina.
Succinil-CoA:3-Oxoacido-CoA transferase (OXCT)	Coma, letargia, hipotonia, taquipneia, cardiomiopatia. Morte súbita.

Nenad Blau, Marinus Duran, Milan Blaskovics, K. Michel Gibson. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2nd ed. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2003; 309.

coração são supridas pelos AG) e esquelético (durante o exercício prolongado).^(1,3,5,6) No fígado fornecem substrato (acetil-CoA) para a gliconeogénese e ureagénese e participam na síntese de corpos cetónicos – *acetoacetato* e *β-hidroxiacetato* – os quais representam uma fonte de energia para outros órgãos (ex. cérebro).^(1,3,4)

As crianças são mais susceptíveis a períodos prolongados de jejum e por isso mais dependentes do metabolismo

dos AG. Esta situação justifica-se por apresentarem (i) um metabolismo basal aumentado, relacionado com uma maior relação entre a superfície e a massa corporais e maior necessidade de energia para manter uma temperatura corporal adequada; (ii) pelo facto do cérebro infantil representar uma maior proporção de área corporal total, exigir maior taxa metabólica e ser altamente dependente de glicose e (iii) pelo grau de imaturidade enzimática e maior dificuldade em manter a homeostasia.^(1,3,4)

Mecanismos bioquímicos

A β-OX é um processo complexo que inclui diversas etapas (**figura 1 e 2**):

(i) captação e activação dos AG, (ii) ciclo da carnitina, (iii) degradação em espiral dos AG.^(4,5,6,7,8)

No fígado os produtos da β-OX são utilizados na produção de corpos cetónicos. Em condições de jejum prolongado, quando as reservas de hidratos de carbono foram consumidas, os corpos cetónicos tornam-se importantes no metabolismo

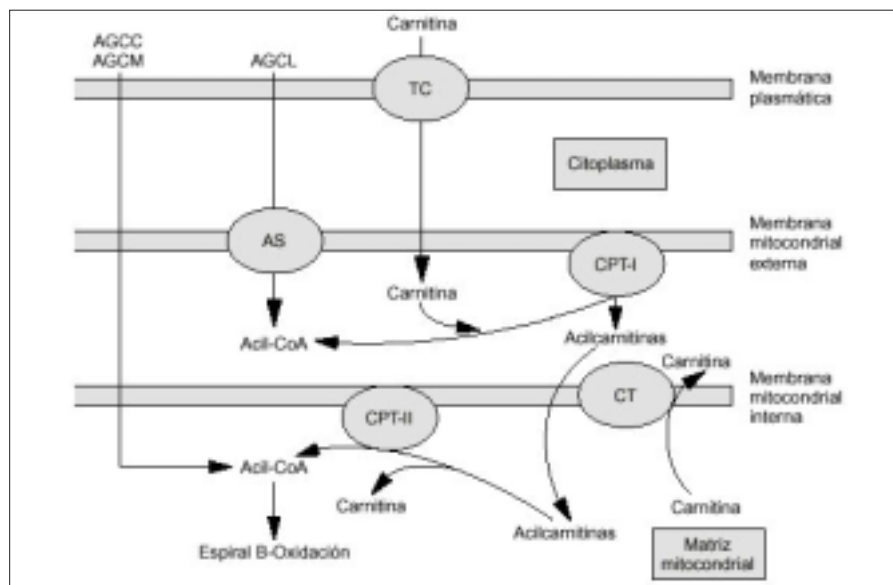


Figura 1 - Captação e activação dos AG pelas células e ciclo da carnitina.

Legenda – Os AG de cadeia média (AGCM) e os AG de cadeia curta (AGCC) entram livremente na mitocôndria não necessitando de qualquer tipo de processamento. Pelo contrário, os ácidos gordos de cadeia longa (AGCL) são activados no citoplasma a esteres de acil-CoA pela acção da enzima **acil-CoA sintetase (AS)**. Os esteres de acil-CoA entram na matriz mitocondrial, através de um mecanismo de transporte específico, que necessita de carnitina. Este sistema de transporte é conhecido como ciclo da carnitina e inclui quatro etapas:

- i) Entrada da carnitina na célula através de uma **proteína transportadora – transportador de carnitina (TC)**;
- ii) Acção da **carnitina palmitoil transferase I (CPT - I)**, existente na membrana mitocondrial externa, que ligando-se à carnitina converte os esteres de acil-CoA nas respectivas acilcarnitinas;
- iii) Transporte das acilcarnitinas através da membrana mitocondrial interna, pela acção da **carnitina/acilcarnitina translocase (CT)** e por fim;
- iv) Transformação das acilcarnitinas nos seus correspondentes esteres de acil-CoA, através da **CPT – II**.^(1,3,5)

Seguidamente os acil-CoA são submetidos à β OX propriamente dita (figura 2).

Podem ocorrer defeitos no transporte da molécula da carnitina através da membrana plasmática por defeito de **TC**, e através da membrana mitocondrial por defeitos da **CPT I**, **CPT II** e da **CT**.^(1,3,5)

de oxidação cerebral, substituindo a glicose e prevenindo a proteólise.^(1,5,8)

Existem duas **vias alternativas** para o metabolismo dos ácidos gordos: a **β -OX peroxisomal**, que em condições de jejum prolongado é responsável por 20 % da oxidação de AG; e a **via da ω -oxidação microssomal** que é mediada pelo citocromo P450 e cataliza a ω -hidroxilação dos ácidos gordos na presença de oxigénio e NADPH.^(1,2)

ABORDAGEM EM TERMOS DE DIAGNÓSTICO

Para efectuar o diagnóstico destas situações há a considerar dois pontos importantes: a clínica e o respectivo estudo analítico.

1º Suspeita clínica (quadro II)

Deve-se fazer o diagnóstico diferencial deste tipo de patologia sempre que haja descompensação metabólica durante o jejum e intercorrências infecciosas.^(1,2,5,8,9,10,11)

As manifestações clínicas mais frequentes incluem: hepatomegalia, hipotonia, fraqueza muscular, miopatia com deposição de lipídeos e rabdomiólise aguda. Em termos cardíacos observa-se cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada e arritmias.^(2,8,9,10,11)

As particularidades em termos clínicos são determinadas pelo tipo de anomalia bioquímica presente.

DEFEITOS DO CICLO DA CARNITINA

Três dos defeitos do ciclo da carnitina (défice do transportador da carnitina, défice de CPT I e défice de carnitina/acilcarnitina translocase) cursam com envolvimento simultâneo dos órgãos referidos, sobretudo durante o 1º ano de vida.^(1,8,9)

No défice de transportador da carnitina é característico o aparecimento de fibroelastose do endocárdio, que parece responder ao tratamento com carnitina.^(8,9,10,11)

O quadro de apresentação do défice de CPT I pode incluir estado de coma, convulsões e hepatomegalia.^(1,8,9,10,11)

O aparecimento de arritmias ventriculares é mais comum no défice de carnitina/acilcarnitina translocase.^(1,8,10,11)

O défice de CPT II difere em termos clínicos dos outros defeitos do ciclo da carnitina uma vez que a hipoglicemia e o envolvimento cardíaco são raros. A sintomatologia característica é o aparecimento de rabdomiólise aguda após exercício intenso ou jejum prolongado, e é a causa principal de mioglobínúria familiar. Além disso a sintomatologia costuma iniciar-se mais tardiamente, na adolescência ou início da idade adulta.^(1,8)

DEFEITOS DA ESPIRAL DA β -OX

Nestes défices a maioria dos doentes tem a primeira manifestação no 1º ano de vida, metade dos quais durante o período neonatal.^(3,4,5,8)

O envolvimento cardíaco (cardiomegalia, cardiomiopatia e arritmias cardíacas) é mais comum nos defeitos de cadeia longa (LCHAD e VLCAD), o que está em concordância com os resultados de estudos *in vitro* que mostraram que os esteres de acil-CoA de cadeia longa alteram o funcionamento das células musculares cardíacas.⁽²⁾

Apesar de todos os defeitos da β -OX poderem manifestar envolvimento hepático à data de apresentação da doença, uma disfunção hepática persistente com colestase associa-se sobretudo ao défice de LCHAD. Neste défice é também frequente a rabdomiólise e mioglobínúria. Pode ainda observar-se uma neuropatia progressiva e retinopatia pigmentar.^(3,4,5,8,11)

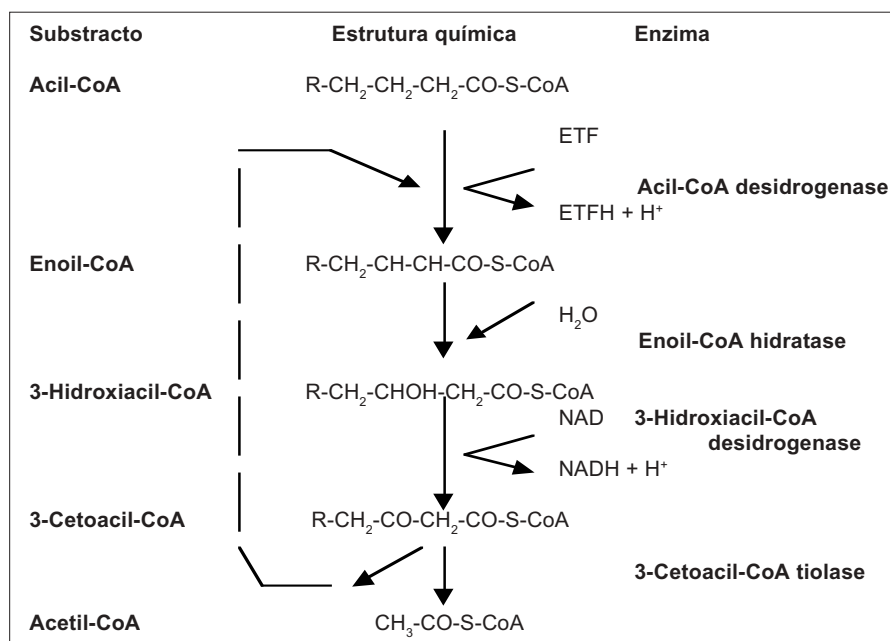


Figura 2 - Via da β-oxidação dos ácidos gordos.

Legenda – Os AG de cadeia média (AGCM) e os AG de cadeia curta (AGCC) entram livremente na mitocôndria não necessitando de qualquer tipo de processamento. Pelo contrário, os ácidos gordos de cadeia longa (AGCL) são activados no citoplasma a esteres de acil-CoA pela acção da enzima **acil-CoA sintetase (AS)**. Os esteres de acil-CoA entram na matriz mitocondrial, através de um mecanismo de transporte específico, que necessita de carnitina. Este sistema de transporte é conhecido como ciclo da carnitina e inclui quatro etapas:

- i) Entrada da carnitina na célula através de uma **proteína transportadora – transportador de carnitina (TC)**;
- ii) Acção da **carnitina palmitoil transferase I (CPT - I)**, existente na membrana mitocondrial externa, que ligando-se à carnitina converte os esteres de acil-CoA nas respectivas acilcarnitinas;
- iii) Transporte das acilcarnitinas através da membrana mitocondrial interna, pela acção da **carnitina/acilcarnitina translocase (CT)** e por fim;
- iv) Transformação das acilcarnitinas nos seus correspondentes esteres de acil-CoA, através da **CPT – II**.^(1,3,5)

Seguidamente os acil-CoA são submetidos à βOX propriamente dita (figura 2).

Podem ocorrer defeitos no transporte da molécula da carnitina através da membrana plasmática por défice de **TC**, e através da membrana mitocondrial por défices da **CPT I**, **CPT II** e da **CT**.^(1,3,5)

O défice de MCAD apresenta-se com uma ampla variedade fenotípica. Ao contrário dos outros defeitos intramitocondriais, não costuma evoluir com fraqueza muscular. O mais frequente é cursar com atraso de desenvolvimento / crescimento, alterações comportamentais e convulsões.^(3,4,5,8)

A deficiência de 2,4-dienoil-CoA reductase é extremamente rara e manifesta-se com hipertrofia ventricular, hipotonia marcada e algumas particularidades como: pescoço curto, dedos, mãos e pés pequenos e microcefalia.^(3,4,5,8,9)

DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE DESIDROGENASES DE ACIL-CoA ou ACIDÚRIA GLUTÁRICA II

Os defeitos de ETF ou ETF/QO caracterizam-se por degeneração de células do parênquima hepático, epitélio tubular renal e miocárdio.⁽⁶⁾

Há duas formas de apresentação da doença: neonatal com malformações e sintomatologia grave e a de início tardio (com manifestações ligeiras). Os doentes com início da doença no período neonatal são na maioria das vezes prematuros que apresentam nas 1^{as} 24 a 48 horas de vida, hipotonia, hepatomegalia, hipoglicemia grave, acidose metabólica e odor peculiar.^(1,2,6)

A clínica de apresentação da forma tardia é extremamente variável: desde vômitos recorrentes, hipoglicemia e acidose, até formas com um período assintomático durante a infância e apenas iniciar sintomas na fase adulta.^(1,2,6)

2º Estudo analítico

Neste tipo de doenças é característica uma acidose metabólica, hipoglicemia hipocetótica (consumo acelerado de glicose), hiperuricemia, hiperamonemia (amónia de 100-200 mmol/L) e um aumento de três a cinco vezes mais das transaminases (importante o diagnóstico diferencial com Sdr *Reye*).^(1,2,9,10,11)

As colheitas devem ser feitas, se possível, durante as fases de descompensação e incluem colheitas de sangue para: (i) sangue para ionograma, gasometria, glicose, piruvato, lactato, amónia, TGO, TGP, CPK, doseamento de carnitina e acilcarnitinas e (ii) urina para análise de: ácidos orgânicos, acilglicinas e pesquisa de corpos cetónicos.^(5,11)

A – ANÁLISE DA CARNITINA E ACIL-CARNITINAS NO SANGUE

A maioria dos defeitos da β-OX evolui com diminuição nos níveis de carnitina plasmáticos, afectando sobretudo o *pool* de carnitina livre (10 a 50 % do valor normal) atingindo por vezes valores extremamente baixos no défice de do transportador da carnitina.^(1,4,9)

A diminuição da carnitina livre deve-se à formação de conjugados dos acil-CoA com a carnitina (que se destina a evitar a acumulação excessiva de grupos acil-CoA no interior da célula facilitando a sua remoção).^(1,4,9,11)

As acilcarnitinas (conjugados dos ácidos com a carnitina) são por conseguinte específicas do defeito metabólico em causa, pelo que a avaliação do seu perfil no plasma permite a identificação do defeito em causa (quadro III).^(1,4,9,11)

O défice em CPT I é uma excepção: verifica-se que praticamente nenhuma carnitina é esterificada e como tal a fracção livre encontra-se aumentada e as acilcarnitinas são quase inexistentes.^(1,4,9,10,11)

Quadro II

Achados comuns dos Défices de Oxidação dos Ácidos Gordos

<p>1 – Descompensação metabólica durante jejum: a) Alterações do estado de consciência, incluindo coma; b) Síndrome “Reye-like” e averiguar em contexto de Síndrome de Morte Súbita do lactente; c) Recorrência familiar.</p> <p>2 – Envolvimento de órgãos dependentes dos ácidos gordos para obtenção de energia: a) Mialgia, mioglobínúria, rabdomiólise, hipotonia e fraqueza; b) Hipertrofia cardíaca, fibroelastose do endocárdio; c) Hepatomegalia; d) Infiltração do tecido biópsado por gordura.</p> <p>3 – Hipoglicemia hipocetótica: a) Acompanhando-se pela elevação de ácidos gordos livres no sangue; b) Mandatório excluir hiperinsulinismo e hipopituitarismo.</p> <p>4 – Alterações da concentração da carnitina plasmática e tecidual: a) Diminuição da concentração total de carnitina (< 50% do normal) e aumento da carnitina esterificada (acilcarnitinas), constituindo uma excepção o défice de CPT-I, na qual os níveis de carnitina se podem encontrar aumentados.</p> <p>5 – Alterações laboratoriais a) Hiperuricemia e hiperamonemia; b) Acidúria dicarboxílica; c) Acidose; d) Aumento da ALT, AST e CPK.</p>

Quadro III

Marcadores metabólicos dos vários défices da β-OX

Défice de:	Acilcarnitinas no plasma	Ác. orgânicos na urina	Acilglicinas na urina
Carnitina/Acilcarnitina Translocase	Acilcarnitinas C16-C18	∅	Normais
Carnitina Palmitoil Transferase tipo II (CPT II)	Acilcarnitinas C16-C18	∅	Normais
Desidrogenase dos acil-CoA de cadeia muito longa (VLCAD)	Acilcarnitinas C16-C18	C16, C18:2, C18:1, C18, C14:2, C14:1, C14	Normais
Desidrogenase dos acil-CoA de cadeia média (MCAD)	Acilcarnitinas C8-C10 cis-4-decenoilcarnitina	adípico, subérico, dihidrosubérico, sebácico, dihidrosébácico, hexanóico, octanóico, hidroxisebácico, dodecanedioico	Hexanoil-, suberil-, 3-fenilpropionil, octanoil, 4-cis-decenoil-, dodecanoil-
Desidrogenase dos acil-CoA de cadeia curta (SCAD)	Butirilcarnitina (C4)	etilmalónico, 2-metilsuccínico	Butirilglicina
Desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa (LCHAD)	Acilcarnitinas de cadeia longa	Acidúria dicarboxílica e 3-hidroxicarboxílicos de cadeia longa (3-hidroxicetoadipico)	Normais
Desidrogenase dos 3-hidroxiacil-CoA de cadeia curta (SCHAD)	3-OH-C4 acilcarnitinas	3-hidroxi-butírico	
Transportador ETF (electron transfer flavoprotein) ou deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenases	butiril-, octanoil-, glutaril-, isobutilil-, isovaleril-, hexanoil-, butiril-, propionil-, decenoilcarnitina	adípico, subérico, sebácico, glutárico, etilmalónico, do decanedioico, isovalérico	butiril, isobutilil, 2-metilbutiril, isovaleril, hexanoil, suberil

B – ANÁLISE DOS ÁCIDOS ORGÂNICOS NA URINA (ácidos dicarboxílicos, acilglicinas e corpos cetónicos)

O perfil de ácidos orgânicos é extremamente orientador no diagnóstico de grande parte dos défices da β-OX, sobretudo em fase de descompensação aguda, no entanto há que ter presente que algumas das alterações observadas não são específicas. Por exemplo, os ácidos dicarboxílicos que surgem aumentados nos défices em MCAD podem também ser detectados em quantidades consideráveis noutras situações como: jejum prolongado; cetoacidose diabética; medicação com valproato; dieta rica em MCT; e nos recém-nascidos (por imaturidade enzimática).^(1,4,8,9) No entanto, em cada uma destas situações a quantidade de ácidos dicarboxílicos é inferior à quantidade de corpos cetónicos, o mesmo não acontecendo nos défices de β-OX, nos quais é característica uma hipocetose.^(1,5,8,9)

Os compostos de acil-CoA de cadeia longa são oxidados nos peroxisomas, onde não necessitam de carnitina para iniciar o processo. Posteriormente, os produtos de cadeia média resultantes, voltam à mitocôndria onde completam a oxidação, não havendo acumulação de ácidos dicarboxílicos. Sendo assim, a ausência de acidúria dicarboxílica não exclui um defeito da β-OX.^(1,4,8,9,10,11)

Nos defeitos do ciclo da carnitina também não se verifica acidúria dicarboxílica.^(1,4)

As acilglicinas são compostos que resultam da conjugação dos acil-CoA com a glicina e, contrariamente aos ácidos dicarboxílicos, são específicas do défice em causa sendo extremamente úteis sobretudo no diagnóstico do défice de MCAD e acidúria glutárica tipo II.

No **quadro III** estão representados exemplos de ácidos característicos de cada défice.^(1,5,9)

C – PROVAS DE PROVOCAÇÃO

Se o diagnóstico não for possível com os estudos anteriores poder-se-á recorrer à realização de provas de provocação. Estas só deverão ser realizadas em doentes com bom estado de

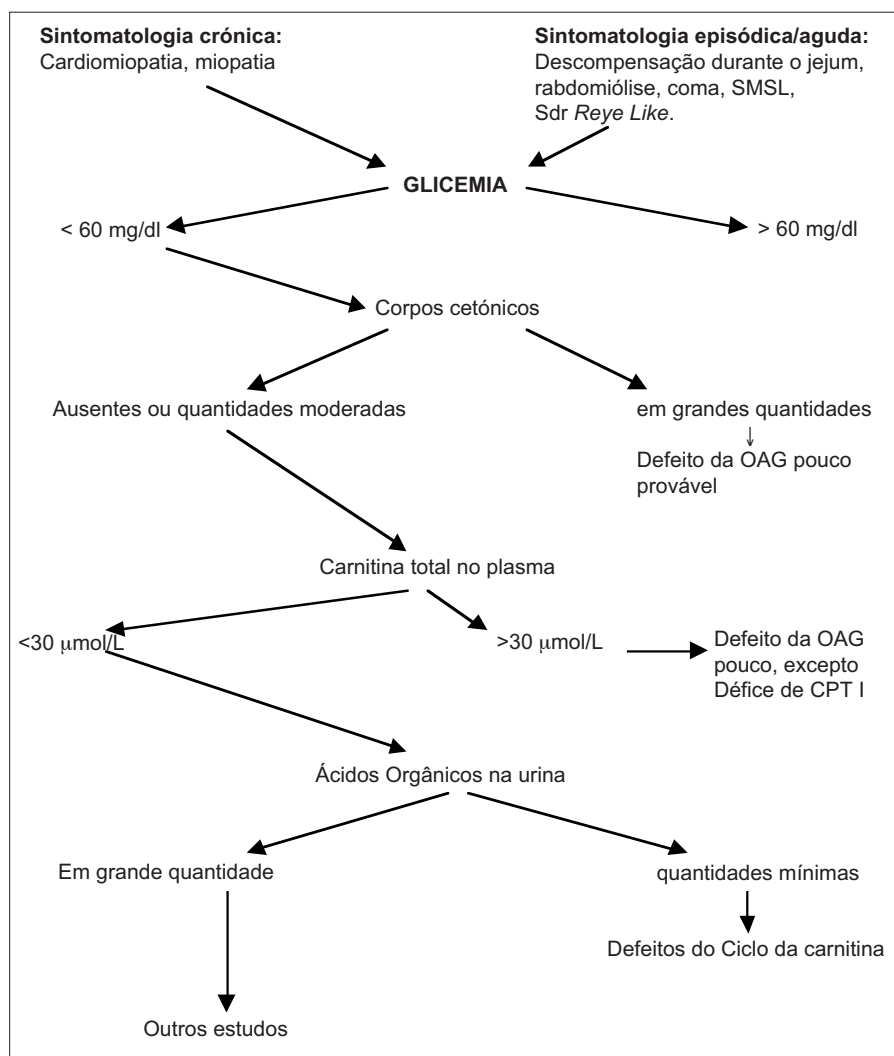


Figura 3 - Resumo da abordagem quando se suspeita defeitos da OAG.

saúde e nutrição. Estas provas caíram praticamente em desuso nos últimos anos, pela possibilidade de se recorrer a perfis de acilcarnitinas bastante sensíveis e a estudos enzimáticos e genéticos específicos.^(3,4,5)

Prova de jejum - Esta prova valoriza a produção de corpos cetónicos a partir da lipólise endógena.^(3,4,5) Implica um jejum prolongado (de 12 horas em crianças com menos de 6 meses, de 20 horas em crianças com idade entre 6 e 12 meses e de 24 horas, se mais de 12 meses). Proceda-se à monitorização da glicemia e fazem-se as colheitas para avaliar os parâmetros metabólicos já referidos.^(3,4,5)

Prova de sobrecarga com LCT (azeite de girassol) - Esta prova inclui três dias de dieta normal e um jejum nocturno de 8 a 10 horas, a seguir ao qual se administra azeite de girassol (1,5 g/Kg). As colheitas de sangue fazem-se às 0, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas e as de urina das 0 às 3 horas e das 3 às 6 horas.^(4,5)

Este tipo de prova é útil nos défices do ciclo da carnitina, oxidação dos AG de cadeia longa e acidúria glutárica II. Nestes défices verifica-se diminuição dos níveis de corpos cetónicos apesar da sobrecarga de ácidos gordos.

O interesse desta prova é limitado nos défices de MCAD.^(4,5)

Prova de sobrecarga com MCT - Implica um jejum nocturno de 8 horas, após o qual se administra MCT (1,5 g/Kg). A metodologia da colheita de análises é semelhante à da prova anterior.

É útil nos défices da β-OX dos AG de cadeia média, nestas situações verifica-se diminuição da produção de corpos cetónicos e aumento dos ácidos dicarboxílicos.^(4,5)

Não se detecta qualquer alteração nos défices da β-OX dos AG de cadeia longa.^(4,5)

Prova de sobrecarga com ácido fenilpropiónico - Administram-se 25 mg/Kg de ácido fenilpropiónico misturado com sumo de fruta ou xarope comum aromatizado para disfarçar o odor e paladar. Proceda-se a colheita de urina após 6 horas seguintes e doseia-se a fenilpropionilglicina. Nos indivíduos normais o ácido fenilpropiónico é metabolizado a ácido hipúrico, nos défices de MCAD há formação preferencial de conjugados com a glicina - fenilpropionilglicina.^(4,5)

Prova de sobrecarga com Carnitina - Implica a administração de carnitina (100 mg/Kg) e posterior análise das acilcarnitinas.^(4,5)

Outros estudos incluem: a avaliação da actividade enzimática nos linfócitos, fibroblastos e outras células tecidulares (músculo e fígado), estudos de biologia molecular e determinação das acilcarnitinas nos fibroblastos e células do sangue periférico.

Na **figura 3** está apresentada de forma simplificada uma possível abordagem perante a suspeita deste tipo de doenças.

TRATAMENTO

Uma das principais medidas a tomar é prevenir o jejum prolongado e promover um aporte adequado de hidratos de carbono em detrimento do aporte de gorduras, sobretudo durante períodos de sobrecarga metabólico. Contudo o grau de restrição no aporte de gorduras não é consensual. Sugere-se que para

os defeitos do metabolismo de cadeia longa o aporte de AGCL corresponda a 9 % do total das necessidades energéticas (o suficiente para normalizar as acilcarnitinas plasmáticas) e de AGCM a 11 % (AGCL+AGCM = 20 %).^(4,5) Nos defeitos de cadeia média e curta o grau de restrição é ainda menos definido, alguns grupos de trabalho aconselham a não fazer nenhum tipo de restrição de gordura se se trata de um défice moderado.^(4,5)

Um jejum prolongado durante a noite pode ser evitado pelo uso de amido cru – 1,5 a 2 g/Kg. Se há disfunção grave (ex. miopatia) pode haver necessidade de recorrer a nutrição enteral de débito contínuo durante a noite.⁽⁵⁾

Em caso de intolerância oral deve-se iniciar de imediato perfusão de glicose e.v. num ritmo suficiente para prevenir a mobilização de ácidos gordos (ver a diante).^(4,5)

Sempre que se opta por uma diminuição do aporte de gorduras há que manter um nível adequado de AG essenciais, linolénico e linoleico (óleo de soja) e vitaminas lipossolúveis.^(1,3,5,8)

Devem-se evitar fármacos com efeito lipolítico como: valproato, salicilatos, acetaminofeno, adrenalina.^(1,3,5,8)

Tratamento no SU

Iniciar perfusão de glicose a 10 % ao ritmo de 7 a 12 mg/Kg/min, preferencialmente por via central. Simultaneamente monitorizar a glicemia até estabilizar os níveis entre 110 e 120 mg/dl e manter uma hidratação adequada.⁽⁵⁾

Se forem necessárias doses elevadas de glicose administrar insulina na dose de 0,05 a 0,1 U/Kg/h.⁽⁵⁾

Se ocorre uma hiperamonémia marcada (> 200 g/dl) pode-se recorrer ao tratamento com benzoato de sódio ou fenilbutirato na dose de 250 a 400 mg/Kg/dia.⁽⁵⁾

Pode também haver necessidade de carnitina e.v. 100 mg/Kg/dia.⁽⁵⁾

Alguns fármacos utilizados em situações específicas

CARNITINA

É a primeira opção terapêutica nos defeitos primários de captação da carnitina e em doses que podem atingir os 200 a 400 mg/Kg/dia. Nos outros défices não se usa de forma sistemática.^(4,5)

A administração de carnitina pode provocar acumulação de acilcarnitinas de cadeia longa e consequentemente de arritmias.^(4,5)

No défice de MCAD pode ter interesse em situação de crise.⁽⁵⁾

MCT

Indicado no défice da β -OX dos ácidos gordos de cadeia longa, substituindo o aporte de AGCL na dieta, na dose de 2 a 3 g/Kg/dia (se menos de 1 ano) e de 1 a 1,5 g/Kg/dia (se mais de 1 ano) ou numa dose que corresponda a 10 a 15 % de energia total.^(4,5)

O MCT, por sua vez, está contra indicado nos défices de SCAD/SCHAD/MCAD/acidúria glutárica II.^(4,5)

ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA)

Nos defeitos de cadeia longa estão indicados suplementos de DHA, sobretudo se na presença de alterações da visão ou neuropatia periférica, (dose de 65 mg/dia se peso < 20 Kg e 130 mg se peso > 20 Kg.).^(4,5,6)

RIBOFLAVINA

Está substância está indicada na acidúria glutárica II, dose de 50 a 200 mg/dia, usado como cofactor.

INBORN DEFECTS IN FATTY ACID β -OXIDATION - REVIEW

ABSTRACT

Inborn defects in fatty acid β -oxidation are a complex group of diseases in which 16 different entities are recognized. These are genetic disorders, in which affected patients are often free of symptoms between episodes of acute decompensation, so clinical recognition may be difficult.

The purpose of this article is to review this group of defects and, to pre-

sent an approach to the appropriate evaluation.

Clinically these diseases involve fatty acid β -oxidation energy dependent tissues like skeletal and cardiac muscle and liver. They must be considered in cases of sudden infant death syndrome and *Reye like* syndrome.

Symptoms may be either acute and episodic or have a more chronic evolution (with hypertrophic cardiomyopathy and muscle weakness). Most of the times, they present in the first year of life.

Laboratory features commonly present hypoketotic hypoglycemia and a metabolic acidosis.

Carnitine measurement, study of acylcarnitines in blood, organic acids and acylglycines in urine are important to diagnosis. Currently genetic studies and enzyme activity measurement allow a precise diagnosis and better understanding of these entities.

The primary treatment is avoidance of prolonged fasting, restricting fatty acid uptake and increasing carbohydrate uptake. Depending on the type of the underlying metabolic disorder, treatment with carnitine, MCT or riboflavine may be indicated.

Key-words: Inborn defects in fatty acid oxidation; fatty acid metabolism; diagnosis; hypoketotic hypoglycemia.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 15-22

BIBLIOGRAFIA

1 - Charles R. Roe and Paul M. Coates. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Charles R. Scriver, Arthur L. Beaudet, William S. Sly and David Valle, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – Volume I. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995; 1501-1533

2 - Tyni T., Pourfarzam M. and Turnbull G.M.. Analysis of mitochondrial fatty acid oxidation intermediates by Tandam mass spectrometry from intact mitochondria prepared from homogenates of cultured fibroblasts, skeletal muscle cells and fresh muscle. Pediatric Research 2002; 52: 64-70.

- 3 - Nenad Blau, Marinus Duran, Milan Blaskovics, K. Michel Gibson. Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd ed. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2003; 309.
- 4 - Hale D. E. and Bennett M. J.. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. *The Journal of Pediatrics* 1992; 121 (1): 1- 10.
- 5 - Peña Quintana L. and Sanjurjo Crespo P.. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 55 (6): 524-534.
- 6 - Frank E. Frerman and Staphen I. Goodman. Nuclear-Encoded Defects of the Mitochondrial Respiratory Chain, Including Glutaric Acidemia Type II. In: Charles R. Scriver, Arthur L. Beaudet, William S. Sly and David Valle, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease— Volume I.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 1611-1629.
- 7 - Boer M.E., Wanders R. J., Morris A. A. et al. Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Clinical Presentation and Follow-Up of 50 Patients. *Pediatrics* 2002; 109 (1): 99-104.
- 8 - Treem W., Stanley C., Hale D. et al. Hypoglycemia, hypotonia, and cardiomyopathy: The evolving clinical picture of long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1991; 87 (3): 328-333.
- 9 - Stanley C.A.. Disorders of Fatty Acid Oxidation. In: Fernandes J., Saudubray J. M., Gvan den Bergher. *Inborn Metabolic Disease: Diagnosis and Treatment.* 3th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 141-151.
- 10 - Chance H.D., Kalas Theodore A., and Naylor E. W.. The Application of Tandem Mass Spectrometry to Neonatal Screening for Inherited Disorders of Intermediary Metabolism. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2002; 3: 17-45.
- 11 - Wanders R. J., Vreken P., Boer M. E. et al. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA_oxidation. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 442-487.

Correspondência:

Alzira Sarmento
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Bovista, 827
4050-111 Porto
alzira.sarmiento@clix.pt