

Vómitos Cíclicos / Acidúria Glutárica tipo II Caso Clínico

Alzira Sarmiento¹, Maria Luís Cardoso², Fernanda Teixeira³, Clara Barbot⁴, Esmeralda Martins⁵

RESUMO

O síndrome de vômitos cíclicos caracteriza-se por episódios recorrentes de vômitos que persistem durante horas ou dias com intervalo de normalidade entre eles. O seu diagnóstico baseia-se na exclusão de outras patologias: alterações do aparelho gastrointestinal, lesão neurológica ocupante de espaço e doenças metabólicas.

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 13 anos, com má evolução estaturoponderal, desenvolvimento psicomotor adequado e referência a vômitos recorrentes desde os 2 anos. Em alguns destes episódios documentou-se hipoglicemia, acidose metabólica, cetonúria marcada e aumento das transaminases hepáticas.

O estudo metabólico efectuado aos 11 anos mostrou alterações na cromatografia dos ácidos orgânicos urinários com aumento do ácido β -hidroxiglutarico e acidúria dicarboxilica. Na repetição deste estudo estas alterações mantiveram-se.

As hipóteses de diagnóstico incluíram défices da β -oxidação dos ácidos gordos, dos transportadores de electrões (acidúria glutárica tipo II), da cadeia mitocondrial e acidúria D2 ou L2-hidroxiglutarica. O perfil das acilcarnitinas plasmáticas e o estudo da cadeia respiratória no músculo revelaram-se normais. O doseamento do isómero D do ácido 2-hidroxiglutarico na urina, plasma e LCR mostrou-se elevado. Este último resul-

tado seria compatível com acidúria D2-hidroxiglutarica, mas o estudo da β -oxidação em fibroblastos mostra diminuição da actividade do ETF (*electron transfer flavoprotein*), o que permitiu o diagnóstico definitivo de acidúria glutárica tipo II.

Esta é uma doença rara, caracterizada não só por bloqueio da oxidação dos ácidos gordos, mas também por alterações na oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada e degradação da lisina, triptofano e hidroxilisina. Tem clínica e gravidade variáveis. O caso referido representa um fenótipo de sintomatologia ligeira, essencialmente gastrointestinal, sem envolvimento major do sistema nervoso central, coração e músculo.

Palavras-chave: vômitos cíclicos, acidose metabólica, ácido D2-hidroxiglutarico, acidúria glutárica tipo II.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 26-30

INTRODUÇÃO

O síndrome de vômitos cíclicos caracteriza-se por episódios recorrentes e graves de vômitos que persistem durante horas ou dias com intervalo de normalidade entre eles. O seu diagnóstico baseia-se na exclusão de patologias, como: alterações do aparelho gastrointestinal, lesão neurológica ocupante de espaço e doenças metabólicas (alterações no metabolismo dos aminoácidos, doenças do Ciclo da Ureia, defeitos na oxidação dos ácidos gordos e acidúrias orgânicas).⁽¹⁾

O caso apresentado cursava com uma clínica compatível com erro inato do metabolismo, mas o estudo metabólico colocou dúvidas de diagnóstico em relação a duas doenças metabólicas

raras a **acidúria D-2-hidroxiglutarica** e a **acidúria glutárica tipo II**, pois o aumento do ácido D-2-hidroxiglutarico na urina é um achado comum a ambas as patologias.^(2,3)

Ambas apresentam uma clínica variável: desde casos de encefalopatia grave no período neonatal, até casos de sintomatologia ligeira, que se diagnosticam mais tardiamente, na adolescência ou início da vida adulta.^(3,4,5)

A **acidúria D-2-hidroxiglutarica** caracteriza-se por aumento dos níveis do ácido D-2-hidroxiglutarico não só na urina, mas também no plasma e LCR.^(2,3) Esta substância é um intermediário em vias metabólicas de considerável relevância a nível do sistema nervoso central. Uma das alterações descritas ocorre ao nível da transhidrogenase do ácido D-2-hidroxiglutarico, da qual resulta a acumulação de ácido 4-hidroxibutírico e ácido γ -aminobutírico (GABA), ambos neurofarmacologicamente activos.^(3,5,6)

A **acidúria glutárica tipo II** pertence ao grupo de defeitos da oxidação dos ácidos gordos, resultando do défice de ETF (*electron transfer flavoprotein*) α e β e ETF/QO (*electron transfer flavoprotein / ubiquinona oxidoreductase*) ou ETF/DH (*dehydrogenase*). Estas substâncias funcionam como transportadores que medeiam o fluxo de electrões da 1ª etapa da β -oxidação para a cadeia respiratória (**figura 1**). Além das desidrogenases que actuam na β -oxidação, outras desidrogenases estão deficientes nesta doença, como: isovaleril CoA (metabolismo da leucina), 2-meilbutiril CoA (metabolismo da valina e isoleucina), glutaril CoA (metabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano), dimetilglicina (metabolismo da colina) e sarcosina (metabolismo da colina) (**quadro 1**). Por esta razão esta

^{1,5} Unidade de Metabolismo e Serviço de Pediatria do Hospital de Crianças Maria Pia

⁴ Serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital de Crianças Maria Pia

³ Serviço de Pediatria do Hospital Geral Santo António

² Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães

Quadro I
 Desidrogenases que reduzem o ETF/ETF QO

Substrato	Via da oxidação mitocondrial
Acil-CoA de cadeia muito longa	β - oxidação dos ácidos gordos
Acil-CoA de cadeia longa	β - oxidação dos ácidos gordos
Acil-CoA de cadeia média	β - oxidação dos ácidos gordos
Acil-CoA de cadeia curta	β - oxidação dos ácidos gordos
Isovaleril-CoA	Leucina
2-Metilbutiril-CoA	Valina, isoleucina
Glutaril-CoA	Lisina, hidroxilisina, triptofano
Dimetilglicina	Colina
Sarcosina	Colina

doença também é conhecida como **Deficiência Múltipla de Acil-CoA Desidrogenases ou MAD** (*multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency*). Na análise dos ácidos orgânicos na urina, além das alterações típicas dos défices da β -oxidação, é frequente encontrar substâncias intermediárias das vias de oxidação dos substratos referidos (**figura 2**).^(4,7,8,9,10)

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma adolescente de 13 anos de idade, primeira filha de pais saudáveis, não consanguíneos e com duas irmãs também saudáveis.

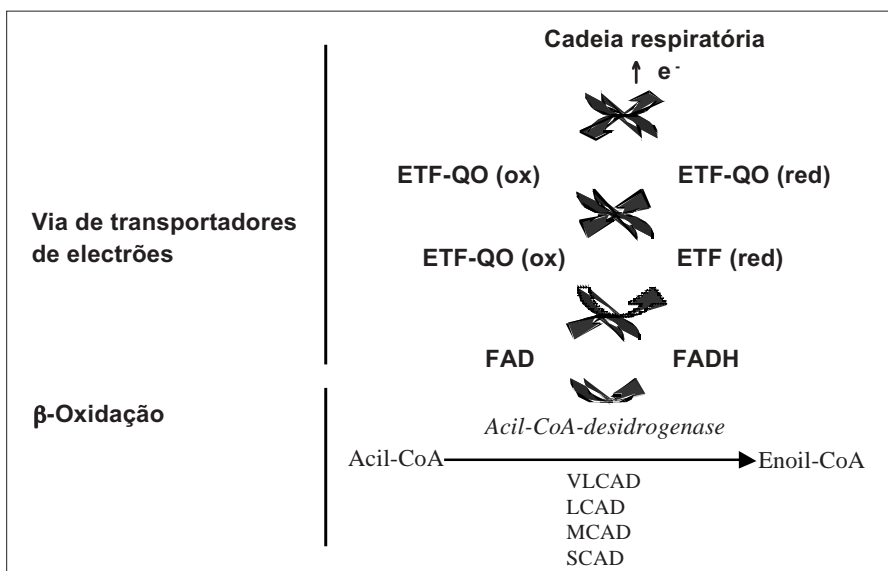
Nasceu prematura, às 30 semanas de gestação, com um peso de 1400 g e com boa evolução durante o período neonatal.

Apresentou um desenvolvimento psicomotor normal e em termos antropométricos uma estatura no P25-50 e peso P5.

Desde os 2 anos de idade referência a episódios intermitentes de vômitos acompanhados de hipoglicemia, acidose metabólica, cetonúria marcada e aumento dos níveis séricos das transaminases hepáticas.

Na consulta de Pediatria e para esclarecimento da má evolução ponderal efectuou pesquisa de anticorpos anti-gliadina e antitransglutaminase, prova D-Xilose, prova de suor e parasitológico de fezes, que foram negativos. Foram pedidas serologias para EBV, CMV, vírus da hepatite B e C, também negativas e realizou radiografia abdominal simples, ecografia abdominal e Rx esôfago-gastro-duodenal que não revelaram alterações. A TAC cerebral efectuada aos 6 anos de idade foi normal.

O estudo metabólico efectuado aos 10 anos de idade, durante episódio grave de vômitos, mostrou níveis de amónia ligeiramente aumentados (72 $\mu\text{g/dl}$), lactato (0,70 mmol/L) e piruvato (68 $\mu\text{mol/L}$) no plasma normais e cromatografia dos aminoácidos sem alterações. Nessa altura foi também efectuada a análise dos ácidos orgânicos na urina que demonstrou aumento do ácido 2-hidroxiglutarico (397 $\mu\text{mol/mmol}$ creatina)



VLCAD-desidrogenase de acil-CoA de cadeia muito longa;LCAD-desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa; MCAD-desidrogenase de acil-CoA de cadeia média; SCAD-desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta
Metabolic molecular bases of inherited disease. 2357-2365 Scriver

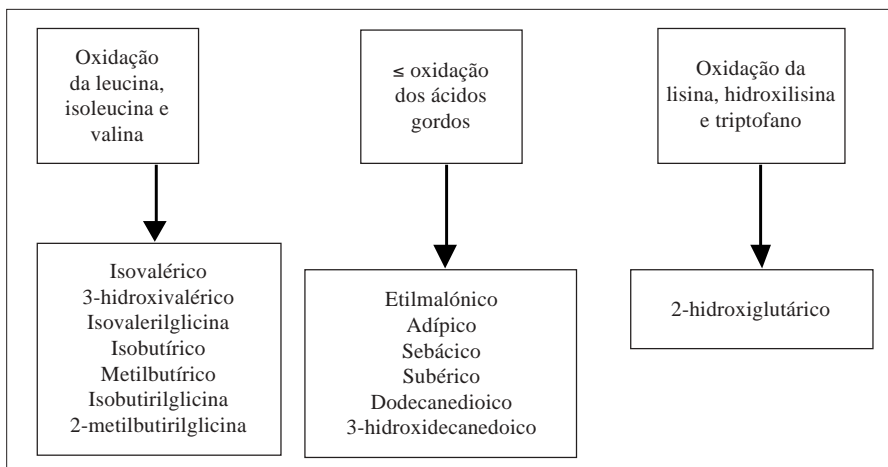


Figura 2 - Ácidos orgânicos na urina detectáveis na Acidúria Glutárica I, comum a alterações em outras vias de oxidação mitocondrial.

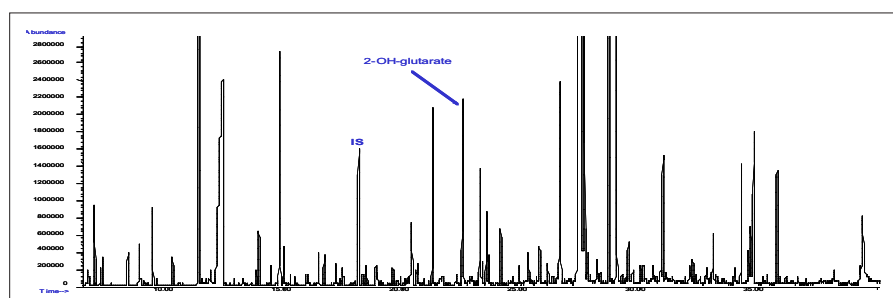


Figura 3 – Perfil dos ácidos orgânicos na urina, mostrando aumento do ácido 2-hidroxiglútarico.

Quadro II

Doseamento dos isómeros do ácido 2-hidroxiglútarico

Doseamento de ácido:	Urina (mmol/mol Creat)	Plasma (µmol/l)	LCR (µmol/l)
D-2-OH-glutárico	202,3	54,1	5,68
L-2-OH-glutárico	(N:2,8 a 17) < 1 (N: 1,3 a 18,9)	(N:0,28 a 0,93) 4,96 (N: 0,45 a 1,04)	(N: 0,07 a 0,34) 0,99 (N: 0,25 a 2,34)

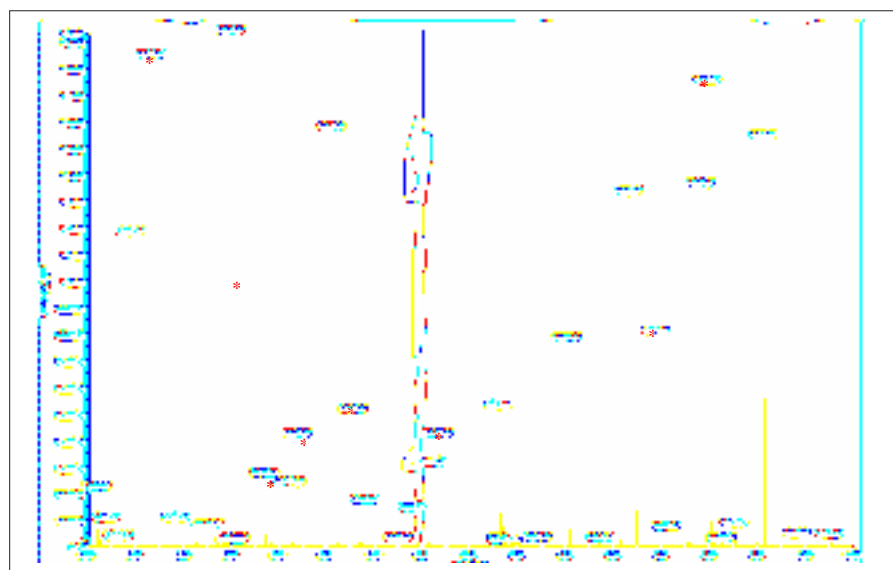


Figura 4 - Perfil de acilcarnitinas no plasma característico da acidúria glutárica tipo II.

(figura 3). Este substrato também se verificou aumentado no sangue (55 mmol/l) e LCR (6,6 mmol/l).

Em várias situações o estudo metabólico foi repetido e o único achado de relevância foi o aumento da excreção de ácido 2-hidroxiglútarico, no entanto, algumas vezes, foram detectadas na urina, pequenas quantidades de ácido adípico,

subérico, octenedioico, etilmalónico e de hexanoilglicina.

Procedeu-se à separação dos isómeros D e L do ácido 2-hidroxiglútarico (estudo levado a cabo por C. Jakobs, VU University - Amsterdam) e verificou-se aumento da forma D na urina, plasma e LCR, com valores normais da forma L (quadro 2).

Outros estudos foram levados a cabo como o estudo da actividade da cadeia respiratória no músculo que não revelou alterações, e o perfil da acilcarnitinas no plasma (durante a crise) que foi normal.

Mais tarde o estudo da b-oxidação mitocondrial nos fibroblastos (estudo levado a cabo por C. Vianey-Saban, Hospital Debrousse - Lyon) mostrou défice do ETF (electron transfer flavoprotein) da via de transferência de electrões, o que permitiu o diagnóstico definitivo de **acidúria glutárica tipo II** ou **deficiência múltipla de desidrogenases de acil-CoA**.

Desde que a hipótese de **acidúria glutárica tipo II** foi colocada a criança iniciou tratamento contínuo com riboflavina e dieta hipoproteica com restrição de gorduras, verificando-se diminuição marcada no número de episódios de vômitos.

Durante uma crise recente foi possível obter um perfil de acilcarnitinas no plasma característico daquela doença, assim como as alterações a nível dos ácidos orgânicos na urina (figura 4 e 5).

DISCUSSÃO

A acidúria 2-hidroxiglútarica detectada no caso apresentado poderia apontar para a possibilidade de uma acidúria L-2-hidroxiglútarica, uma acidúria D-2-hidroxiglútarica ou uma acidúria glutárica tipo II.^(2,3,4)

Apesar do aumento do ácido 2-hidroxiglútarico ser facilmente detectado pela cromatografia dos ácidos orgânicos na urina, é imprescindível efectuar a separação dos isómeros L e D. A acumulação de cada um deles associa-se a doenças claramente distintas. A acidúria L-2-hidroxiglútarica é uma doença neurodegenerativa progressiva manifestada por sinais extrapiramidais e cerebelosos, convulsões e imagem na RNM indicando alterações espongiiformes da substância branca subcortical.^(6,7,11) A **acidúria D-2-hidroxiglútarica**, caracterizada pelo aumento do isómero D (achado também encontrado no caso apresentado) tem uma apresentação clínica variável, desde casos de encefalopatia neonatal grave,

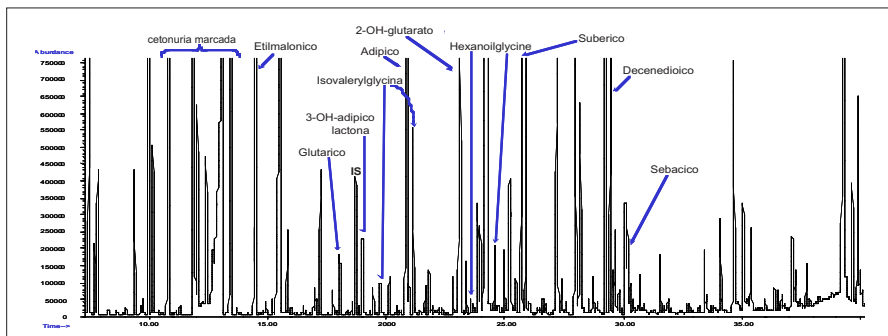


Figura 5 - Perfil de ácidos orgânicos na urina em fase de descompensação (sugerindo o diagnóstico de acidúria glutárica tipo II).

convulsões refractárias e cardiomiopatia até manifestações gastrointestinais, atraso ligeiro no desenvolvimento psicomotor e casos assintomáticos. Nos casos graves, a TAC ou RNM cerebrais podem apresentar-se com achados característicos, como: ventriculomegalia, principalmente a envolver os cornos occipitais, aumento do espaço subaracnóideu, derrames subdurais, quistos subependimários e alterações a nível da maturação cerebral, afectando os processos de opercularização e mielinização. Também está descrita agiria occipital e adelgaçamento do córtex cerebral.^(5,6,7,10,11,12,13)

Na **acidúria glutárica tipo II**, como se verifica na **figura 2**, também ocorre excreção aumentada de ácido 2-hidroxi-glutárico, mas a natureza das alterações metabólicas são diferentes das da **acidúria D-2- hidroxiglutárica**, relacionando-se com alterações na função de várias desidrogenases que intervêm no metabolismo dos ácidos gordos e determinados aminoácidos (**quadro 1**). Em termos clínicos caracteriza-se por degeneração das células do parênquima hepático, epitélio tubular renal, e do miocárdio e, por vezes, displasia cerebral.^(4,7,8)

Inclui três formas de apresentação: de início no período neonatal com anomalias genéticas e sem anomalias genéticas (ambas as situações com sintomatologia grave) e a de início tardio (com manifestações ligeiras). Os doentes com início da doença no período neonatal e com anomalias congénitas 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, a pés suados. Frequentemente ocorre aumento do volume dos rins (presença de quistos), dismorfismo facial (fronte alta, implantação baixa das orelhas, hipertelorismo, retrognatismo, etc.), defeitos musculares da parede anterior do abdómen e anomalias dos genitais. Aqueles sem anomalias congénitas também se apresentam com hipotonia, taquipneia, hepatomegalia e hipoglicemia. Os poucos doentes que sobrevivem durante a 1^a semana, falecem mais tarde por cardiomiopatia grave.^(4,7,8)

A clínica de apresentação da forma de início tardia é extremamente variável e este caso demonstra como pode ser difícil a sua detecção. Os sintomas podem variar desde uma clínica de vômitos recorrentes, hipoglicemia e acidose a uma quadro assintomático durante toda a infância e em adulto iniciar vômitos episódicos, hepatomegalia, e miopatia proximal. Analiticamente além de acidose metabólica, hipoglicemia hipocetótica e deficiência de carnitina no plasma, verifica-se aumento das transaminases, alterações no perfil das acilcarnitinas no plasma (presença de butiril-, octanoil-, glutaril-, isobutiril-, hexanoil-, propionil-, isovaleril-, acetil-carnitina) e dos ácidos orgânicos na urina (presença de ácido adípico, subérico, sebáceo, glutárico, etilmelônico, dodecanedioico, hidroxiglutarico, isovalérico, isobutirico, 2-metilbutirico, 3-hidroxisovalérico, isovalerilglicina, isobutirilglicina, 2-metilbutirilglicina). No entanto, na forma de início tardio desta doença, as alterações referidas no perfil das acilcarnitinas e ácidos

orgânicos são menos pronunciadas e intermitentes, ocorrendo apenas durante os episódios agudos, o que dificulta o diagnóstico bioquímico da doença.^(4,7,8,9,10,13)

Além das formas anteriormente referidas de MAD por déficit de ETF- α , ETF- β e ETF-QO ou ETF-DH, clinicamente indistinguíveis, mas com genes identificados em cromossomas diferentes (15 q, 19q e 4q respectivos), actualmente está descrita uma forma sensível à riboflavina, cujo o defeito primário não está ainda descrito.⁽¹³⁾

Em relação ao caso apresentado, de referir o facto de que apesar da acidúria glutárica tipo II se caracterizar por uma hipoglicemia hipocetótica ou não cetótica, esta criança apresentar durante os períodos de descompensação uma cetonúria marcada.⁽⁴⁾

Em conclusão salienta-se a importância de excluir doença metabólica perante um quadro recorrente de vômitos, seja qual for a idade da criança e sobretudo se em simultâneo ocorre acidose metabólica, hipoglicemia e alterações da função hepática.^(1,4)

Neste sentido há que iniciar uma investigação metabólica adequada, particularmente nos momentos de crise.

CYCLIC VOMITING/GLUTARIC ACIDURIA TYPE II - CASE REPORT

ABSTRACT

Cyclic vomiting syndrome is characterized by recurrent vomiting that last hours or days without symptoms between those episodes. The diagnosis is made when others disorders are excluded, like: abnormalities of gastrointestinal tract, neurological space-occupying lesions and metabolic disorders.

We present a 13 years old girl with normal psychomotor development, weight loss and recurrent vomiting since two years old. During decompensation periods she had metabolic acidosis, severe ketonuria and increased transaminases levels in serum.

Metabolic investigation performed at 11 years old exhibits changes on or-

ganic acid profiles, with marked increased excretion of D-2-hydroxyglutaric acid in urine and dicarboxylic aciduria. Forward analyses show the same.

The differential diagnoses were disorders of β -oxidation, defects in pathway for transferring electrons, defects of the mitochondrial respiratory chain and D-2 or L-2-hydroxyglutaric aciduria. Analysis of plasma acylcarnitine profiles and study of mitochondrial respiratory chain in skeletal muscle were normal. The separation of D and L stereoisomers of 2-hydroxyglutaric acid showed an increased of the D form in urine, plasma and CSF. The study of mitochondrial β -oxidation in fibroblasts showed a deficiency in ETF (*electron transfer flavoprotein*) and final diagnosis of Glutaric Aciduria type II.

This is a rare disorder with defects not only in fatty acid oxidation, but also in the oxidation of branched-chain amino acids and degradation of lysine, tryptophan and hydroxylysine. Their clinical spectrum and prognosis are variable. The case reported show a phenotype with mild symptoms, mainly gastrointestinal symptoms, without major envelopment of central nervous system and skeletal muscle.

Key-words: cyclic vomiting, metabolic acidosis, D2-hydroxyglutaric acid, glutaric aciduria type II.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 26-30

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Merino A. B.. Síndrome de vômitos cíclicos. *Anales Españoles de Pediatría* 2002; 56 (2): 151-164.
- 2 - Knaap MS, Jackobs C., Hoffmann G. et al. D-2-Hydroxyglutaric Aciduria: Biochemical Marker or Clinical Disease Entity? *Annals of Neurology* 1999; 45 (1): 111-119.
- 3 - Ferman F., Goodman S. . Defects of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxireductase: glutárica academia type II. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.. *The metabolic molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 2357-2365.
- 4 - Wagner L., Hoffmann G. F. and Jakobs C. D-2-Hydroxyglutaric aciduria: Evidence of clinical and biochemical heterogeneity. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 247-50.
- 5 - Muntau A., Roschinger W., Merkenchlagler A. et al. Combined D-2 and L-2-Hydroxyglutaric Aciduria with Neonatal onset Encephalopathy: A third Biochemical Variant of 2-Hydroxyglutaric Aciduria? *Neuropadiatr* 2000; 31:137-140.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 2297-2326.
- 10 - Backer N., Sarnat H., Rhona M. et al. D-2-Hydroxyglutaric Aciduria: Hypotonia, Cortical Blindness, Seizures, Cardiomyopathy, and Cylindrical Spirals in Skeletal Muscle. *Journal of Child Neurology* 1997; 12 (1): 31-36.
- 11 - Eeg-Olofsson O., Zhang W., Olsson Y. et al. D-2-Hydroxyglutaric Aciduria With Cerebral, Vascular, and Muscular Abnormalities in a 14-Year-Old Boy. *Journal of Child Neurology* 2000; 15 (7): 488-493.
- 12 - Amiel J., Lonlay P., Francannet C. et al. Facial Anomalies in D-2-Hydroxyglutaric Aciduria. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 86: 124-129.
- 13 - 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.

Correspondência:

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