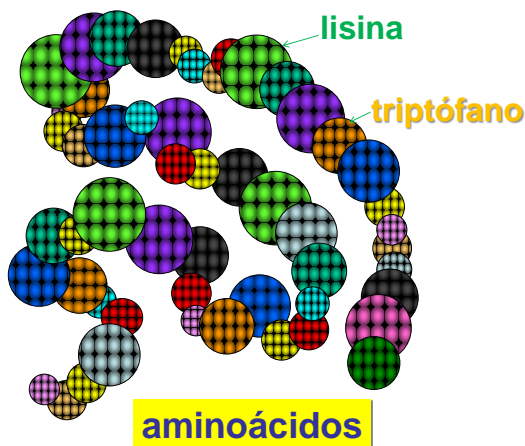


ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

O QUE É A ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I?

A acidúria glutárica tipo I é um **doença do metabolismo proteico** que provoca a acumulação na urina, no plasma e em tecidos de alguns produtos tóxicos, o **ácido glutárico e os seus derivados**.

COMO SE DEGRADAM AS PROTEÍNAS?



As proteínas são formadas por uma longa cadeia de **aminoácidos**, os quais são libertados quando as proteínas se degradam. Os aminoácidos livres podem ser usados para formar outras novas proteínas no nosso corpo ou para gerar energia. Cada aminoácido é degradado, por sua vez, através de uma série de reações em cadeia formando **vias metabólicas**, de tal modo que cada aminoácido tem a sua própria via para se formar ou degradar, neste caso convertendo-se em energia.

Todas essas reações são realizadas devido à ação de proteínas especiais, as **enzimas**, que as executam.

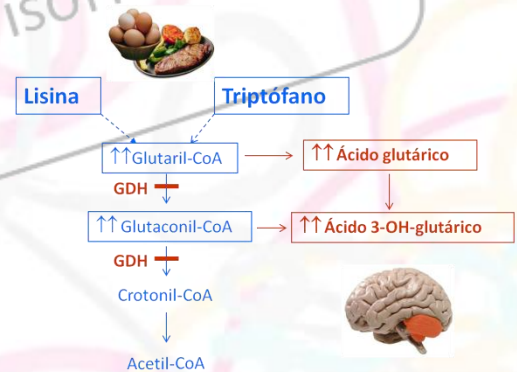
O QUE SIGNIFICA HAVER UM ERRO METABÓLICO?

Quando há um erro no metabolismo algumas dessas reações não se realizam corretamente e os compostos anteriores à reação acumulam-se, enquanto que os posteriores não são devidamente sintetizados. As **acidúrias orgânicas** são **defeitos no metabolismo de alguns aminoácidos** que causam a **acumulação de ácidos orgânicos**.

COMO SE EXPLICA A ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I?

Os aminoácidos precursores do ácido glutárico são a **lisina e o triptófano**. A **deficiência da enzima glutaril-coenzima-A-desidrogenase (GDH)**, que degrada estes aminoácidos, especialmente a lisina, provoca a acumulação de **ácido glutárico, 3-hidroxi-glutárico** e outros derivados muito tóxicos para o sistema nervoso (neurotóxicos), em especial o ácido 3-hidroxi-glutárico.

Metabolismo do ácido glutárico



PORQUE OCORRE A ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I?

Cada uma das reações do metabolismo que origina compostos que formam o nosso corpo é determinada (codificada) geneticamente. Todos herdamos dos nossos pais a informação, correta ou alterada, que determina a realização de cada uma das reações do metabolismo. A deficiência de atividade GDH ocorre devido a **mutações** (alterações estáveis e hereditárias) no gene *GCDH* que codifica essa enzima. Essa deficiência é uma doença genética de transmissão autossômica recessiva, ou seja, os pais são portadores de mutações nesse gene, mas não sofrem os efeitos da deficiência enzimática. Se ambos os pais transmitem a mutação à criança, então ela irá ter uma **acidúria glutárica do tipo I**.

O QUE ACONTECE A UM BEBÉ QUE NASCE COM ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I?

O bebé nasce sem problemas, já que até ao momento do nascimento é a mãe que metaboliza proteínas e ela o faz bem, apesar de ser portadora de informação errónea. Quando o bebé começa a ser alimentado, as proteínas do leite são degradadas e libertam todos os

aminoácidos, alguns dos quais não se degradam corretamente devido ao defeito enzimático, pelo que o ácido glutárico e os seus derivados se começam a acumular. Note-se que o ácido glutárico e 3-hidroxiglutárico são neurotóxicos a longo prazo. Um processo infeccioso costuma desencadear a doença. As crianças sofrem então uma crise de encefalopatia, que inclui o início súbito de convulsões, diminuição do nível da consciência, irritabilidade, hipotonia, dificuldades de alimentação e a existência de movimentos involuntários chamados distónicos ou coreicos. O resultado desta crise de encefalopatia pode ser muito grave e acarretar a perda das capacidades motoras da criança. No entanto, há crianças que nunca apresentam crises de encefalopatia e permanecem sem sintomas (assintomáticas) ou com pequenas alterações neurológicas, tais como macrocefalia ou tremor.

estudo enzimático e, acima de tudo, o estudo das mutações genéticas *GCDH* confirmam o diagnóstico, permitindo o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

O QUE FAZER PARA EVITAR AS CONSEQUÊNCIAS DA ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I?

Aciduria glutárica em tratamento



Um tratamento tem de ser posto em prática, o qual visa essencialmente evitar a acumulação de produtos neurotóxicos. Este objetivo é alcançado pela restrição parcial, durante os primeiros seis anos de vida, das proteínas naturais na dieta, dado que elas contêm os aminoácidos precursores. Não obstante, os aminoácidos são essenciais para a formação de proteínas necessárias ao desenvolvimento da criança, os quais serão fornecidos através de uma fórmula especial que não contém os aminoácidos precursores do ácido glutárico, da lisina e do triptófano. Além disso, os produtos tóxicos serão removidos pela carnitina, que os torna menos tóxicos, sendo depois excretados na urina.

QUE SITUAÇÕES PODEM DESENCADEAR UMA DESCOMPENSAÇÃO METABÓLICA?

Febre, vômitos e diarreia. Nestes casos, deve-se ir ao serviço de urgência, iniciar a reidratação e ingestão de glicose, interromper no máximo por 1-2 dias a ingestão de proteínas naturais, manter a fórmula especial e fornecer uma dose dupla de carnitina.

A acidúria glutárica tipo I é uma doença hereditária em que, através de tratamento adequado, se podem evitar novos episódios de descompensação. Em pacientes com alterações neurológicas a reabilitação e os relaxantes musculares podem reduzir a progressão da doença e aumentar a qualidade de vida dos pacientes.

Manifestações clínicas da ↓GDH

Infeção?



Convulsões
Diminuição do nível de consciência
irritabilidade
Hipotonia
dificuldades de alimentação
Distonia

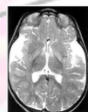
Crise encefalopática

COMO SE DIAGNOSTICA A ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I?

Diagnóstico da acidúria glutárica tipo I

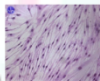


Suspeita clínica ?



Estudo bioquímico

Estudo genético



↑GA
↑3OHGA

↓GCoADH

Mutações
GCDH

Com base na clínica e em exames neurológicos do paciente, faz-se o estudo de ácidos orgânicos na urina, o que evidencia a elevação dos níveis de ácido glutárico e 3-hidroxiglutárico, que podem atingir valores muito elevados ou apenas um ligeiro aumento, independentemente da situação clínica da criança. O

Tradução

Dulce Quelhas, Msc
Laboratório de Genética clínica
Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães
Centro Hospitalar do Porto, EPE
Porto
Portugal

Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.

Documento provisório

Documento provisório