

DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA

O QUE SÃO OS DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA?

São um conjunto de doenças genéticas, de herança autossómica recessiva, que atingem o **transporte da carnitina e dos ácidos gordos**, causando uma alteração no processo da **β-oxidação** dos mesmos.

O QUE É A CARNITINA?

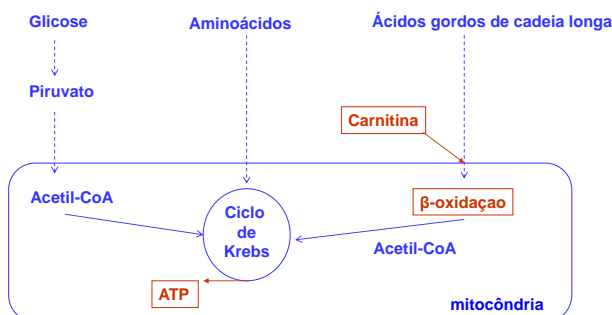
A carnitina é um composto sintetizado no fígado e no rim e também adquirido pela dieta, que é indispensável para o **transporte dos ácidos gordos de cadeia longa** desde o citoplasma até à mitocôndria.

O QUE SÃO OS ÁCIDOS GORDOS?

São **cadeias de carbono** de diferentes comprimentos, que constituem uma das principais **fontes de energia**, especialmente para o **coração e músculo esquelético**.

QUAIS SÃO AS FONTES DE ENERGIA DO ORGANISMO?

Fontes de energia celular



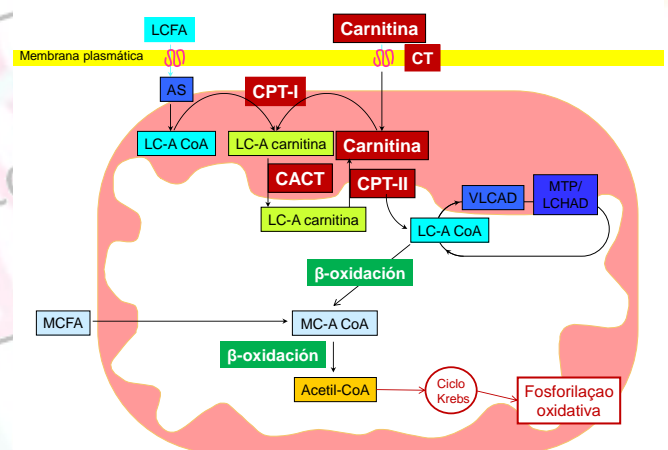
Todos os seres vivos necessitam de energia para crescer, deslocar-se, pensar e realizar qualquer outra actividade. Também necessitamos de energia para que todas as reacções metabólicas funcionem e permitam a vida. A energia produz-se principalmente pela oxidação dos

açúcares (glicose) e dos ácidos gordos, que são transportados pela carnitina para o interior das mitocôndrias.

QUANDO É QUE SE OXIDAM OS ÁCIDOS GORDOS?

Durante o jejum e o exercício prolongado ou em processos febris em que há grandes necessidades energéticas, a energia disponibilizada pela glicose é insuficiente, iniciando-se a mobilização dos ácidos gordos a partir do tecido adiposo (gordura corporal). Activam-se sob a forma de acil-CoA e são transportados pela carnitina até ao interior da mitocôndria, onde são oxidados. A β-oxidação dos ácidos gordos proporciona até 80% da energia necessária para o organismo perante um jejum prolongado.

QUAL É O PAPEL DA CARNITINA NO TRANSPORTE DOS ÁCIDOS GORDOS PARA O INTERIOR DA MITOCÔNDRIA?



A carnitina entra na célula através da membrana plasmática mediante um transportador de carnitina (CT). A enzima carnitina palmitoil transferase I (CPT-I) transforma os ácidos gordos de cadeia longa activados (LC-AcilCoA) em acilcarnitinas (LC-Acilcarnitinas). Estas são transportadas através da membrana mitocondrial

interna pela enzima acilcarnitina translocase (CACT). A enzima carnitina palmitoil transferase II (CPT-II) está situada na membrana mitocondrial interna, sendo responsável pela transformação das acilcarnitinas em acil-CoA e libertação da carnitina, saindo esta última da mitocôndria por intermédio da enzima translocase. Os ácidos gordos de cadeia curta e média não precisam do sistema de transporte da carnitina, passando directamente para a mitocôndria.

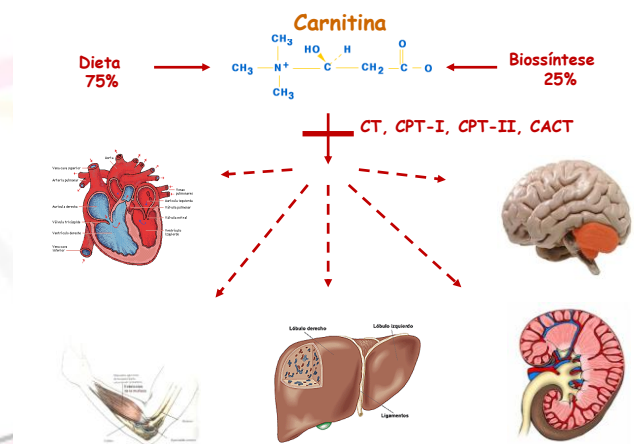
QUANDO É QUE SE PRODUZ UM DEFEITO DO METABOLISMO DA CARNITINA?

Produz-se um defeito do metabolismo da carnitina quando algum dos processos enzimáticos ou de transporte implicados numa via metabólica não se realizam correctamente. Como consequência, podem acumular-se compostos que não tenham sido correctamente oxidados e que podem ser tóxicos quando em excesso. Produz-se também um defeito na síntese de acetil-CoA que causa uma falência na produção de energia através do ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa, um defeito na síntese de corpos cetónicos e diminuição dos valores de glicose (**hipoglicemia**).

PORQUE SE PRODUZ UM DEFEITO HEREDITÁRIO DO METABOLISMO DA CARNITINA?

Cada uma das proteínas enzimáticas ou de transporte implicadas no metabolismo da carnitina está determinada geneticamente (codificada). Quando surge uma **mutação** (alteração estável e hereditária) no gene que codifica algumas destas proteínas, estas podem sofrer alterações na sua estrutura, o que poderá alterar a sua função. Têm uma hereditariedade **autossómica recessiva**, sendo os pais portadores de mutações num dos genes, não sofrendo o efeito da deficiência. Se ambos os pais transmitirem a mutação ao filho, este terá um **erro congénito do metabolismo da carnitina**.

O QUE OCORRE SE UMA CRIANÇA NASCER COM UM DEFEITO DO METABOLISMO DA CARNITINA?



Geralmente a criança nasce bem, apresentando sintomas, como anorexia e vômitos, enquanto lactente, despoletados por processos febris, exercício prolongado, infecções e intervenções cirúrgicas. Quando as necessidades energéticas da criança são superiores às obtidas pelo aporte de glicose e pela degradação do glicogénio hepático, inicia-se a β -oxidação dos ácidos gordos. Se esta via for atingida por um defeito do metabolismo da carnitina, produz-se uma **hipoglicemia hipocetótica**, que pode conduzir a coma, já que uma falência na síntese de acetil-CoA traduz-se num defeito de formação de corpos cetónicos. Podem apresentar sinais de **falência hepática** com **hipermoniémia**.

Defeito	Gene	Idade de apresentação	Clínica	Bioquímica
CT OCTN2	SLC22A5	Precoce ou tardia	Músculo Coração Fígado	Hipoglicemia hipocetótica ↓ carnitina
CPT-I	CPT1A	Precoce	Falência multiorgânica Sind. Reye-like	Hipoglicemia hipocetótica Carnitina N ↑ Acilcarnitinas
CACT	SLC25A20	Neonatal	Coração Músculo Fígado Cérebro	Hipoglicemia hipocetótica ↑ CK ↓ Carnitina
CPT-II	CPT2	Infantil (grave) Adulto	Fígado Coração Músculo	Hipoglicemia hipocetótica Mioglobínúria ↓ Carnitina

O espectro de sintomas clínicos é muito amplo, abrangendo desde indivíduos **assintomáticos a outros com debilidade muscular, cardiomiopatia e hepatopatia**. As manifestações clínicas dependem do defeito do metabolismo da carnitina, da toxicidade dos

metabolitos acumulados e da actividade enzimática residual.

COMO SE DIAGNOSTICAM OS DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA?

O diagnóstico é sugerido muitas vezes pelo registo de hipoglicemia hipocetótica, com hiperamoniemia moderada, CK elevada e alteração do perfil das acilcarnitinas (excepto na deficiência da enzima CPT-II). A carnitina total e livre está muito diminuída nos defeitos do transportador, como na deficiência das enzimas acilcarnitina translocase e CPT-II, podendo ser normal ou inclusivamente elevada na deficiência da enzima CPT-I. O defeito confirma-se pelo estudo de actividade enzimática em cultura de fibroblastos e mediante estudo genético, o que permite aconselhamento genético familiar e diagnóstico pré-natal, se solicitado.

OS DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA TÊM TRATAMENTO?

O tratamento baseia-se em **evitar a hipoglicemia**, o que se consegue com as seguintes atitudes:

- 1) **evitar jejuns prolongados**, fraccionando a dieta,
- 2) adoptar uma **dieta rica em hidratos de carbono complexos**, com restrição de gorduras e
- 3) administrar **suplementos de L-carnitina** (indispensável em doentes com deficiência primária de carnitina).

Estes defeitos são doenças graves se não forem diagnosticadas. Portanto, deverão ser reconhecidas de forma a evitar ou minimizar as suas consequências, melhorando assim a qualidade de vida destes pacientes.

Tradução

Paulo Éden, Elisa Leão Teles
Unidade de Doenças Metabólicas
Hospital Pediátrico Integrado
Centro Hospitalar S. João, 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.