

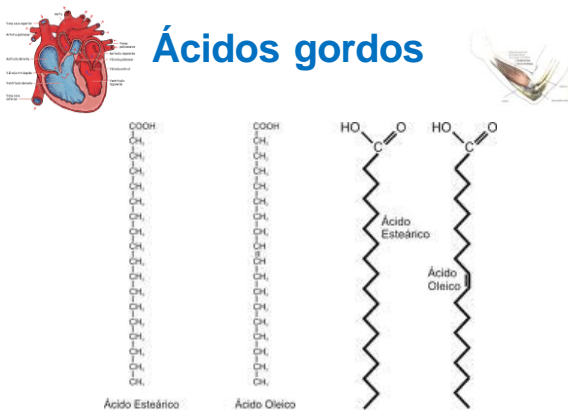
DEFICIÊNCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASE DE CADEIA MÉDIA (MCAD)

O QUE É A DEFICIÊNCIA DE MCAD?

É um defeito congênito do metabolismo dos ácidos gordos de cadeia média (de 6-10 átomos de carbono).

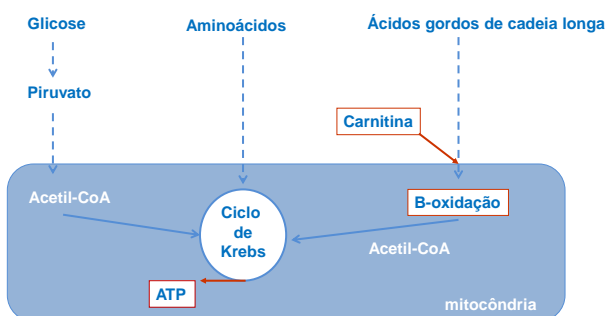
O QUE SÃO ÁCIDOS GORDOS?

São compostos formados por cadeias de carbonos de diferentes comprimentos e constituem as principais fontes de energia para o coração e para o músculo.



Todos os seres vivos necessitam de **energia** para crescer, movimentar-se, pensar e realizar qualquer

Fontes de energia da célula



outra atividade. Também necessitamos de energia para que funcionem todas as reações **metabólicas** que permitem a vida. A energia produz-se pela **oxidação** principalmente dos açúcares (glicose) e dos ácidos gordos dentro das **mitocôndrias**.

QUANDO SE OXIDAM OS ÁCIDOS GORDOS?

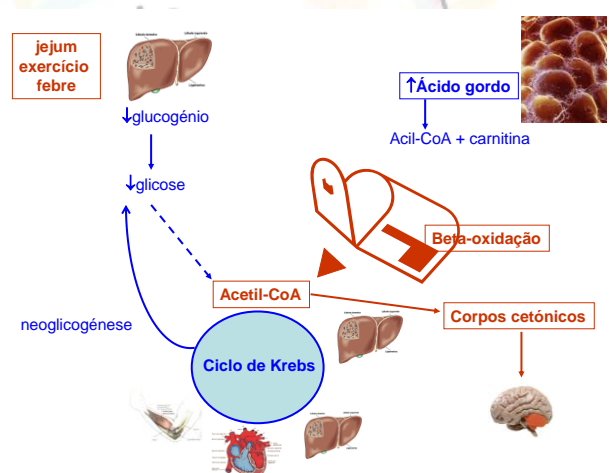
Durante o jejum, exercício físico prolongado ou em quadros febris as necessidades energéticas aumentam. A energia que é fornecida pela glicose é insuficiente e os ácidos gordos são mobilizados do tecido adiposo (gordura corporal).

Estes são ativados em forma de acil-CoA e são transportados ligados à carnitina (acilcarnitinas) para dentro da mitocôndria e ali são oxidados.

A β -oxidação dos ácidos gordos proporciona até 80% da energia necessária ao organismo durante o jejum prolongado.

COMO SÃO OXIDADOS OS ÁCIDOS GORDOS?

Os ácidos gordos oxidam-se no interior da mitocôndria, mediante uma série de reações em cadeia (β -oxidação), que atuam de forma repetida, nas quais intervêm processos de redução e de transferência de elétrons.



Em cada ciclo é libertada uma molécula de **acetil-CoA** e forma-se um ácido gordo com menos dois carbonos. O processo é cíclico e a beta oxidação continua até à completa metabolização da cadeia.

A **acetil-CoA** libertada é utilizada como **substrato energético no ciclo de Krebs** e também na **síntese hepática de corpos cetônicos**. Estes proporcionam a energia necessária para prover a glicose em falta e indispensável para alguns órgãos como o cérebro.

O músculo esquelético e cardíaco utilizam os ácidos gordos como principal substrato energético.

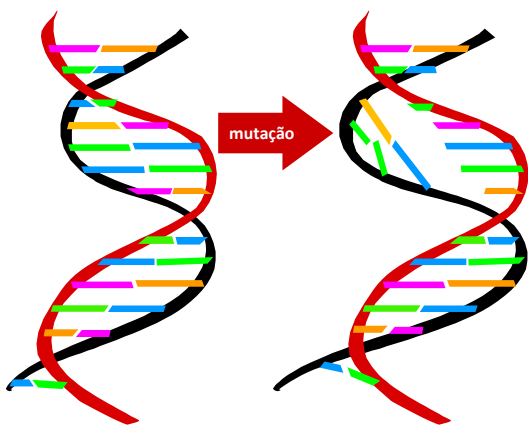
QUANDO SURGE UM DEFEITO NA β-OXIDAÇÃO?

Pode produzir-se um defeito da β-oxidação quando algum dos processos implicados nesta via metabólica não se realiza de forma correta.

Como consequência de algum destes defeitos podem acumular-se compostos, que não foram oxidados de forma adequada, e que podem ser tóxicos se estiverem em excesso.

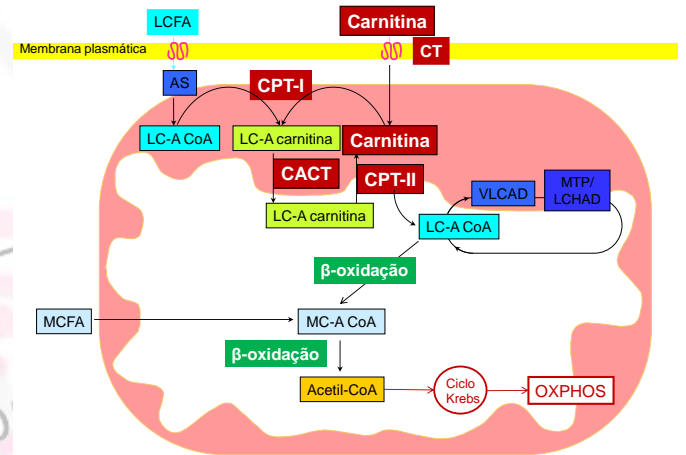
Para além disso há um **défice de síntese de acetil-coA**, que causa um compromisso da produção de energia através do ciclo de Krebs, uma **redução da síntese dos corpos cetônicos** e uma diminuição dos valores de glicose (**hipoglicemia**).

PORQUE SE PRODUZ UM DEFEITO HEREDITÁRIO DA β-OXIDAÇÃO?



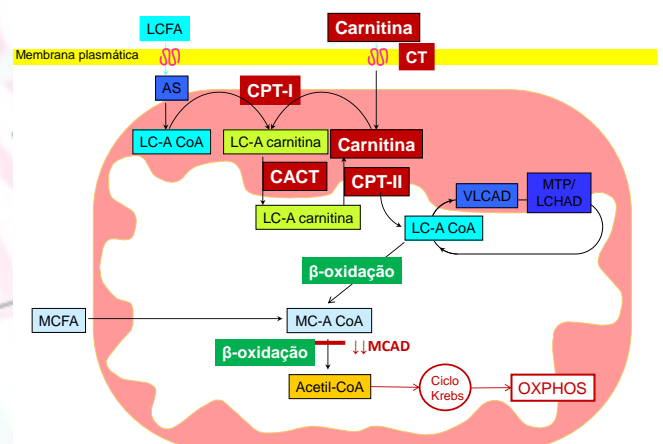
Cada uma das proteínas que constituem a via da β-oxidação está codificada num gene. Quando ocorre **uma mutação** do gene (mudança estável e hereditária) que codifica uma dessas proteínas, esta pode alterar a sua estrutura ou estabilidade que por sua vez podem alterar a sua função enzimática. Todos estes defeitos são herdados de forma autossômica recessiva, o que quer dizer que pai e mãe são portadores da doença, mas não sofrem dos efeitos da

deficiência. Se ambos os pais transmitem a cópia do gene mutado para o filho(a) este (a) irá apresentar **um erro congénito da β-oxidação**.



Estão descritos mais de 22 defeitos nas diferentes reações que envolvem a β-oxidação. As consequências clínicas e bioquímicas dependem do grau de interferência no normal funcionamento da via metabólica, da toxicidade dos metabolitos acumulados e da atividade enzimática residual.

O QUE ACONTECE NA DEFICIÊNCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADEIA MÉDIA (MCAD)?



A deficiência de MCAD é o transtorno mais frequente da β-oxidação dos ácidos gordos, atinge aproximadamente 1:10.000 recém-nascidos caucasianos, sendo mais comum nos países do norte da Europa que nos países do Mediterrâneo.

Há um bloqueio na β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia média (6-10 átomos de carbono), o que provoca que na descompensação metabólica aguda sejam acumulados os respetivos ácidos bem como os seus conjugados com carnitina (acilcarnitinas) e glicina (acilglicinas) e ácidos dicarboxílicos no sangue e urina.

QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA MCAD?

As manifestações clínicas da deficiência de MCAD apresentam-se, geralmente, devido a uma descompensação aguda desencadeada pelo aumento das necessidades energéticas do organismo.

Quando estas são superiores ao aporte externo de glicose (a partir da alimentação) e aporte interno de glicose (reservas hepáticas de glicogéneo, neoglicogénese), inicia-se o processo da **β -oxidação dos ácidos gordos**.

Se esta via metabólica está prejudicada por uma **deficiência de MCAD**, produz-se uma **hipoglicemia hipocetósica** (com ausência ou deficiência de corpos cetónicos por défice de síntese de acetil-coA, produto final da beta oxidação), o que induz coma.

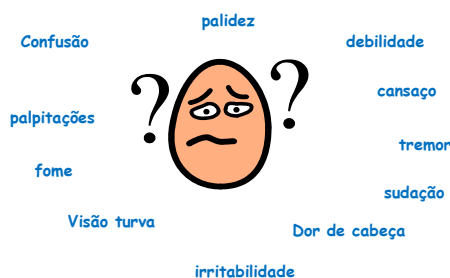
A apresentação mais habitual ocorre antes dos 2 anos de vida, entre os 10-14 meses, após um quadro de infecção que acarreta um aumento das necessidades energéticas. Pode apresentar-se como um coma hipoglicémico, vômitos, letargia, disfunção hepática aguda, síndrome de Reye-like, apneia e, em alguns casos, morte súbita. Alguns pacientes podem apresentar episódios repetidos de descompensação, enquanto outros, uma vez diagnosticados e bem controlados, mantêm-se assintomáticos

COMO SE DIAGNOSTICA A DEFICIÊNCIA DE MCAD?

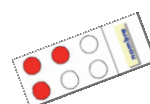
O diagnóstico realiza-se com base no quadro clínico-bioquímico de **hipoglicemia hipocetósica**, acompanhado por vezes de hiperamoniémia, e actualmente no **rastreio neonatal**.

A análise dos ácidos orgânicos na urina mostra um perfil característico de acidúria dicarboxílica, com hidroxiácidos e derivados da glicina. Os ácidos gordos livres (C8 e C10) estão elevados no plasma, assim como as acilcarnitinas (octanoilcarnitina) e acilglicinas, enquanto que a carnitina livre está diminuída.

Hipoglicemia



Diagnóstico de la deficiencia de MCAD



Rastreio neonatal?
Suspeita clínica ?



hipoglicemias

Estudo bioquímico



↓ glicose
↓ c.cetónicos
↓ carnitina
↑ octanoilcarnitina
↑ ácidos gordos livres



↑ ácidos dicarboxílicos
↑ acilglicinas

Estudo genético



Mutações do ADN
ACADM

A apresentação clínica da deficiência de MCAD é muito heterogénea, incluindo pacientes assintomáticos durante muitos anos, diagnosticados apenas em estudos familiares ou no rastreio neonatal, até manifestações neonatais de letargia, hipotonia e vômitos. Estes são pouco frequentes e representam cerca de $\approx 7\%$ de casos.

O **rastreio neonatal** para a deficiência de MCAD, com início de tratamento adequado, previne muitas das descompensações e possíveis sequelas, pelo que se aplica actualmente a muitos países, incluindo Portugal.

O rastreio neonatal está a permitir diagnosticar formas leves que talvez não se expressariam clinicamente até à adolescência ou idade adulta.

Cerca de 90% dos doentes caucásianos apresentam a mutação A985G do **gene ACADM** (80% dos quais em homocigotia, ou seja com 2 cópias iguais do gene mutado), que afeta a estabilidade da estrutura proteica da enzima. Por isso e dada a complexidade do estudo enzimático, recorre-se ao estudo genético para confirmar a doença.

O estudo genético permite também o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal, se desejado.

A DEFICIÊNCIA DE MCAD TEM TRATAMENTO?

O tratamento baseia-se na **prevenção da hipoglicemia**, que se consegue da seguinte forma:

Tratamento da deficiência de MCAD



1. **Evitar o jejum prolongado**, mediante uma **dieta fracionada**
2. Utilizando uma **dieta rica em hidratos de carbono**, usando hidratos de carbono de absorção lenta (ver Conselhos para evitar a hipoglicemia).
3. **Mediante a restrição de ácidos gordos de cadeia média, pelo que estão contraindicados os triglicéridos de cadeia média (MCT)**
4. Perante situações de stress metabólico (infecções, febre) **evitar jejum prolongado** e assegurar uma **ingestão adequada de hidratos de carbono** (à base de bebidas ou alimentos ricos em hidratos de carbono).



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.

Traduzido e adaptado por:

Arlindo Guimas, Unidade de Doenças Hereditárias do Metabolismo do CHP