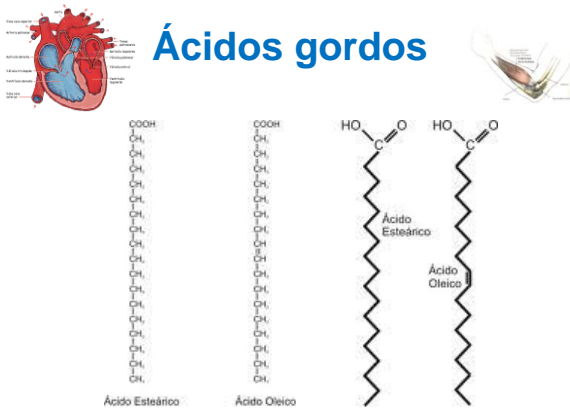


# DEFICIÊNCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASE DE CADEIA LONGA (VLCAD)

## O QUE É A DEFICIÊNCIA DE VLCAD?

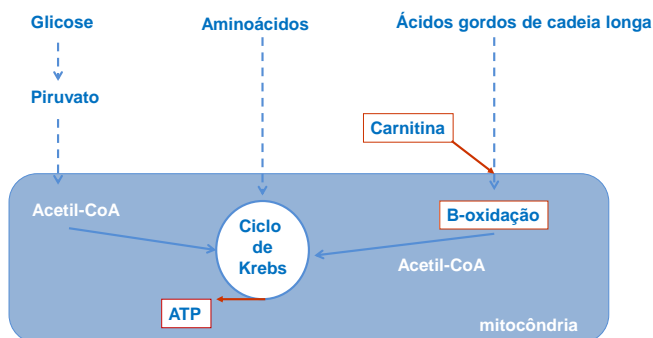
É um defeito congênito do metabolismo dos ácidos gordos de cadeia muito longa (de 14-20 átomos de carbono). É Cáucao por uma deficiência da enzima acil-coA desidrogenase de cadeia muito longa (VLACD) que cataliza o primeiro passo da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos.

## 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.

## Fontes de energia da célula



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

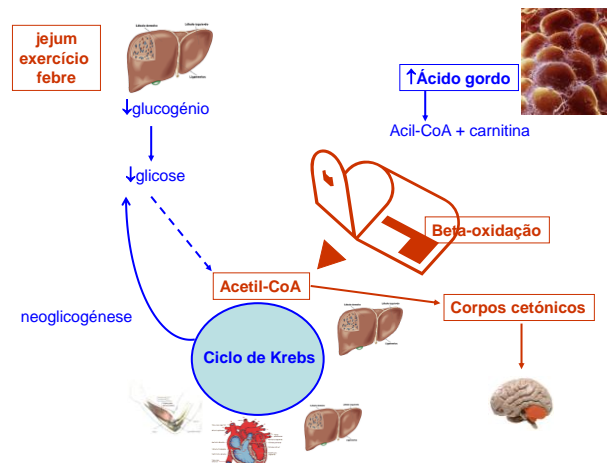
Durante o jejum, exercício físico prolongado ou em quadros febris as necessidades energéticas aumentam. A energia que é fornecida pela glicose é insuficiente e os ácidos gordos são mobilizados do tecido adiposo (gordura corporal).

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

A  $\beta$ -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 ( $\beta$ -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 cetónicos**. 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.

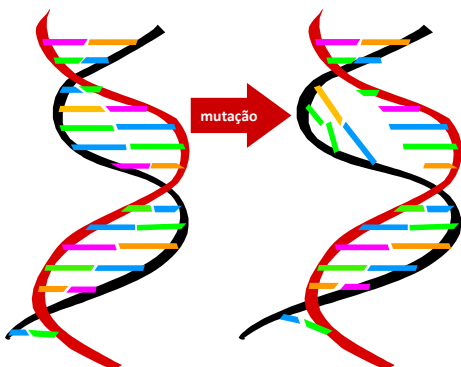
## QUANDO SURGE UM DEFEITO NA B-OXIDAÇÃO?

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

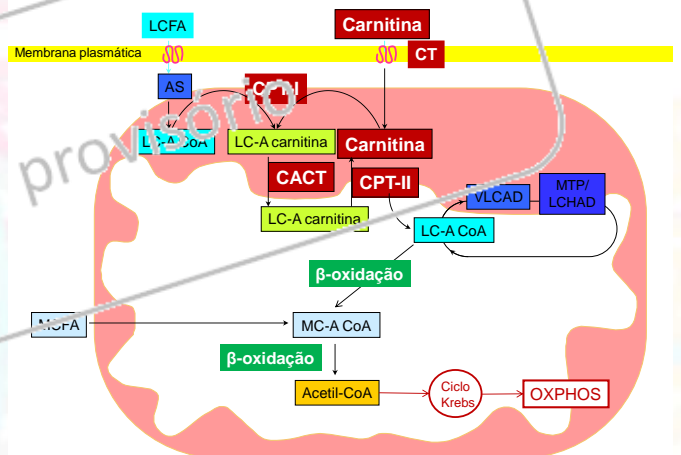
Como consequência de algum destes defeitos podem acumular-se compostos, que não foram oxidados de forma adequada, e que podem ser tóxicos se estiverem em excesso.

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 cetónicos** e uma diminuição dos valores de glicose (**hipoglicemia**).

## PORQUE SE PRODUZ UM DEFEITO HEREDITÁRIO DA B-OXIDAÇÃO?

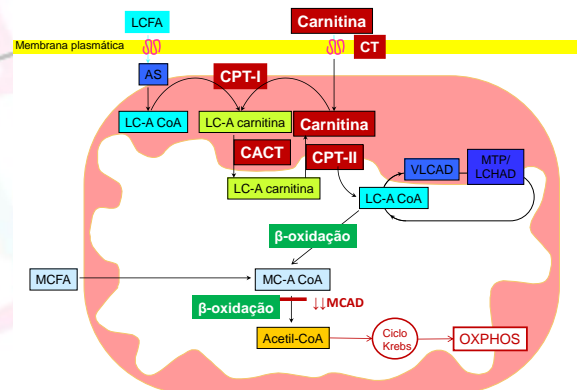


Cada uma das proteínas que constituem a via da  $\beta$ -oxidação está codificada num gene. Quando ocorre **uma mutação** do gene (mudança estável e hereditária) que codifica uma dessas proteínas, esta pode alterar a sua estrutura ou estabilidade que por sua vez podem alterar a sua função enzimática. Todos estes defeitos são herdados de forma autossómica 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  $\beta$ -oxidação.



Estão descritos mais de 22 defeitos nas diferentes reações que envolvem a  $\beta$ -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 MUITO LONGA (VLCAD)?



Causa um bloqueio da oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa (14-20 átomos de carbono). A enzima VLCAD controla um ponto crítico no abastecimento de eletrões à cadeia respiratória e controla a via de formação de corpos cetónicos.

Isto 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 VLCAD?

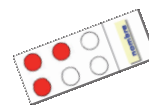
Estão descritos 3 fenótipos (conjunto de sinais e sintomas, alterações bioquímicas de um indivíduo) diferentes:

1) **Forma infantil severa miopática com disfunção multiorgânica**, que se apresenta nos primeiros meses de vida com miocardiopatia hipertrófica (doença do músculo cardíaco com aumento do mesmo) ou dilatada (fraqueza muscular), derrame pericárdico (acumulação de líquido em bolsa que envolve o coração e não o deixa funcionar convenientemente) e arritmias (alterações do ritmo cardíaco), assim como hipotonia, hepatomegalia (fígado grande) e hipoglicemia intermitente. A primeira descompensação metabólica ocorre antes dos 8 meses de idade e pode ser fatal. Não obstante a disfunção cardíaca é potencialmente reversível com diagnóstico e tratamento precoces, e modificação da dieta.

2) **Forma moderada hepática com hipoglicemias hipocetósicas**, de apresentação mais tardia na infância, com hepatomegalia e sem miocardiopatia.

3) **Forma miopática tardia, do adolescente ou adulto**, que se apresenta com rabdomiólise (lesão muscular) intermitente, cãimbras, dores musculares e intolerância ao exercício. É progressiva e induzida pelo exercício, jejum, stress, sem envolvimento do coração ou hipoglicemia.

### Diagnóstico da deficiência de VLCAD



Rastreio neonatal?  
Suspenita clínica?



rabdomiólise



hipoglicemias

Estudo bioquímico



↓ glucose  
↓ c.cetónicos  
↓ carnitina  
↑ acilcarnitinas  
↑ ácidos gordos livres



↑ ácidos dicarboxílicos  
↑ ácidos 3-OH-dicarboxílicos

Estudo genético



Mutações  
ACADVL

Muitas das crianças diagnosticadas no rastreio neonatal e tratados adequadamente, mantiveram-se assintomáticas durante anos. Pese embora este facto, o tratamento preventivo não permite assegurar que seja evitado o aparecimento de sintomas durante a vida do indivíduo.

### Manifestações clínicas da VLCADD

Forma miopática infantil severa



cardiomiopatia hipertrófica

hepatomegalia

Forma moderada hepática



hipoglicemia hipocetósica

Forma miopática tardia



rabdomiólise

Cãimbras

Intolerância ao exercício

### COMO SE DIAGNOSTICA A DEFICIÊNCIA DE VLCAD?

O diagnóstico realiza-se com base no quadro clínico ou mediante o **rastreio neonatal**.

A análise dos ácidos orgânicos na urina mostra um perfil característico de ácidos dicarboxílicos e 3-hidroxicarboxílicos nos episódios de descompensação. No sangue, os ácidos gordos livres e as acilcarnitinas específicas (C14) estão elevadas, enquanto que se observa uma acidose láctica e uma deficiência secundária em carnitina, aumento variável das enzimas hepáticas e da creatinina cinase (CK). A hipoglicemia hipocetósica observa-se na formas hepática.

O **rastreio neonatal** para a deficiência de VLCAD e tratamento adequado, previnem muitas das descompensações e as suas potenciais sequelas, pelo que está em curso em vários países

O diagnóstico confirma-se mediante o estudo da **oxidação do palmitato marcado** em cultura de fibroblastos (células da pele).

O conjunto de mutações do gene **ACADVL** é heterogéneo, tendo sido descritas mais de 60 mutações, não sendo nenhuma prevalente.

El estudio genético permite el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal, si se requiere.

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

### Tratamento da deficiência de VLCAD

Dieta fraccionada rica em hidratos de carbono e pobre em gorduras



Amido de milho



Fórmula especial + MCT



MCT

### A DEFICIÊNCIA DE VLCAD TEM TRATAMENTO?

O tratamento comum a todos os defeitos da beta oxidação baseia-se na **prevenção da hipoglicemia**, que se consegue da seguinte forma:

1. **Evitar o jejum prolongado**, mediante uma **dieta fraccionada**
2. Utilizando uma **dieta rica em hidratos de carbono**, usando hidratos de carbono de absorção lenta (ver Conselhos para evitar a hipoglicemia).
3. Tratamento dietético específico para VLCAD:

1. Suspender o leite materno e substituí-la por uma fórmula especial suplementada por MCT
2. Restringir os LCT (triglicéridos de cadeia longa).
3. Suplementar com azeite de soja como fonte de precursores de ácidos gordos essenciais, para evitar a sua carência.
4. Suplementar com MCT previamente ao exercício (em pacientes com risco de rabiomiólise).
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).

### Tradução

Arlindo Guimas, Unidade de Doenças Hereditárias do Metabolismo do CHP

### 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](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.