

DEFICIÊNCIA DA 3-OH-3-METIL-GLUTARIL-CoA-LIASE COMO CAUSA DE COMA NO PERÍODO NEONATAL

RELATO DE CASO

*ERASMO BARBANTE CASELLA**, *FÁBIO RICARDO PICCHI MARTINS***,
*IRENE KAZUE MIURA****, *MARIA APARECIDA VIEIRA*****, *GILDA PORTA****

RESUMO - Estudamos um paciente que apresentou dois episódios de coma no primeiro mês de vida, com descompensação metabólica, nos quais se observou hipoglicemia e acidose metabólica acentuada, sem cetonúria. O estudo dos ácidos orgânicos urinários demonstrou elevação acentuada de 3-OH-3-metil-glutarílico, 3-metil-glutacônico, 3-metil-glutarílico e 3-OH-isovalérico. Os sinais e sintomas clínicos associados às alterações metabólicas citadas permitiram o diagnóstico da deficiência da 3-OH-3-metil-glutaril-CoA-liase, entidade de origem autossômica recessiva, passível de ser tratada, como no caso estudado, com dieta hipoproteica, restrita em leucina, hipogordurosa e rica em carboidratos, associada a L-carnitina e evitando-se períodos prolongados de jejum.

PALAVRAS-CHAVE: coma, 3-OH-3-metil-glutaril-CoA-liase, neonatal.

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase deficiency as coma etiology in the neonatal period: case report

ABSTRACT - We report a patient that presented two episodes of coma in the neonatal period, with severe metabolic acidosis and hypoglycemia, without ketosis. The urinary organic acid analysis showed increased amounts of 3-hydroxy-3-methyl-glutaric, 3-methylglutaconic, 3-methylglutaric and 3-hydroxyisovaleric acid. The deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase was diagnosed by the clinical and metabolic features. This disease shows autosomal recessive inheritance and the treatment is done by a diet with restriction of protein (mainly leucine) and lipids, high in carbohydrate content, and the avoidance of fasting and carnitine supplementation.

KEY WORDS: coma, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase, neonatal.

A deficiência da 3-OH-metil-glutaril-CoA liase é um distúrbio do metabolismo da leucina, ocorrendo déficit na clivagem do 3-OH-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) em acetil-CoA e ácido acetoacético, tendo sido relatado na literatura até o momento menos de 60 pacientes¹⁻³. Episódios repetitivos de descompensação com acidose metabólica, hipoglicemia, hiperamonemia a ausência de cetonúria são muito sugestivos da deficiência da HMG-CoA liase e o diagnóstico pode ser confirmado pelo achado da elevação urinária dos seguintes organoácidos: 3-OH-3-metil-glutarílico, 3-metil-glutacônico, 3-metil-glutarílico e 3-OH-isovalérico³⁻⁶. A atividade da enzima (HMG-CoA-liase) pode ainda ser avaliada através de estudo em leucócitos, cultura de fibroblastos de pele, fígado ou placenta⁷⁻⁹.

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *Setor de Neurologia Infantil, *** Setor de Hepatologia, ****Nutricionista. Pronto-Socorro Infantil Sabará: ** Pediatra intensivista. Aceite: 15-abril-1998.

Dr. Erasmo Barbante Casella - Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP - Av. Enéas de Aguiar 647 - 05403-900 São Paulo SP - Brasil. E-mail:erasmobc-icr.hcnet.usp.br

Relatamos o caso de um paciente que apresentou dois episódios de alteração da consciência no primeiro mês de vida acompanhados de acidose e hipoglicemia com diagnóstico de deficiência da HMG-CoA liase, sendo este o primeiro caso descrito no Brasil.

RELATO DO CASO

MSO, sexo masculino, primeiro filho de pais não consanguíneos. Não houve qualquer intercorrência durante o período de gestação ou parto (peso de nascimento 3100 g; altura 49 cm). Após 24 horas do nascimento desenvolveu quadro de vômitos e agitação, logo seguido de desidratação, hipoglicemia (10 mg/dL) e 3 episódios de crises convulsivas clônicas multifocais, associadas a depressão importante da consciência. Recebeu alta do berçário com 9 dias de vida, sendo internado na Unidade de Terapia Intensiva após 3 dias, quando o avaliamos pela primeira vez, com história de 24 horas antes do atendimento ter apresentado prostração, taquipnéia, diminuição da aceitação alimentar e evolução para coma.

Os exames laboratoriais na ocasião foram os seguintes - Hemograma: Eritrócitos 3 880 000/mm³, Hb 13,5 g/dL, Ht 41%, Leucócitos 22800/mm³, (Bt1%, Sg 49%, Li 43%, Eo 1%, Mo 6%), Plaquetas 564 000/mm³; Dextrostix 68mg/dL; Glicemia 92 mg/dL; Gasometria: pH 6,8, pO₂ 123,8 mmHg, pCo₂ 10,6 mmHg, bicarbonato 1,4 mEq/L, BE -31,4, Sat 93,7%; Enzimas hepáticas TGO 102 U/L, TGP 50 U/L; Cetonúria negativa. Sódio 137 mEq/L, Potássio 6,4 mEq/L, Cálcio 12,3 mg/dL, Magnésio 4,2 mg/dL, Uréia 96 mg/dL, Creatinina 1,2 mg/dL; Líquido Cefalorraquidiano: Células 5/mm³, Hemácias 10/mm³, Proteínas 108 mg/dL, Glicose - 129 mg/dL.

O paciente evoluiu com 2 episódios de crises convulsivas do tipo tônica global, apnéia, abaulamento de fontanela e coma com reatividade inespecífica, sem sinais de localização e sem outras alterações clínicas. Foi submetido a intubação orotraqueal, respiração assistida, hidratação, correção da acidose com bicarbonato de sódio e fenobarbital sódico. Os exames de ultrassonografia e tomografia computadorizada do crânio mostraram apenas sinais de edema cerebral e o eletrencefalograma (EEG) acusou atividade irritativa multifocal.

A cromatografia de aminoácidos não demonstrou alterações significativas no sangue e urina. A análise dos organoácidos urinários por cromatografia gasosa, apresentou os seguintes valores: ácido glutárico 24 mcg/mg de creatinina (normal 0-6); ácido fumárico 22 mcg/mg de creatinina (normal 0-15); ácido 2-cetoglutárico 235 mcg/mg de creatinina (normal 0-196); 3-OH-3 ME-glutárico elevado*; 3-ME-glutacônico elevado*; 3-ME-glutárico elevado*; 3-OH-isovalérico elevado*. Nota: os valores assinalados (*) não foram quantificados.

O paciente permaneceu em coma por 2 dias. Recebeu alta hospitalar com 30 dias de vida e orientação de evitar jejum prolongado, fazer uso de L-carnitina (100 mg/Kg/dia) e dieta hipoproteica (2 g/Kg/dia), restrita em leucina, hipogordurosa e rica em carboidratos.

Atualmente a criança apresenta 5 meses de vida com desenvolvimento neurológico adequado e pondo estatural no percentil 5 da curva NCHS. O EEG demonstra ainda atividade irritativa em quadrantes posteriores.

DISCUSSÃO

O perfil dos ácidos orgânicos urinários do paciente mostrou o padrão característico da deficiência da HMG-CoA liase, o que associado ao quadro clínico e demais alterações laboratoriais da criança permitiu a realização do diagnóstico mesmo sem o estudo enzimático específico^{3,5,6,10,11}.

A maioria dos pacientes com este diagnóstico apresenta na descompensação quadro de vômitos, hipotonia e letargia; cerca de 10% evoluem com crises convulsivas e coma, como foi o caso do nosso paciente^{3,5,12}.

Esta patologia é um dos erros inatos do metabolismo que se apresentam como uma síndrome de Reye. Além dos vômitos e depressão da consciência observa-se acidose e hipoglicemia, podendo ocorrer ainda elevação da amônia e das enzimas hepáticas^{3,13}. Aproximadamente 20% dos pacientes evoluem para o óbito³.

Cerca de 60-70% dos pacientes apresentam os sintomas entre o 3º e o 11º mês de vida mas cerca de 30% o fazem no período neonatal^{3,5,12}, como ocorreu no caso em questão.

As elevações dos ácidos orgânicos urinários encontradas (3-OH-3 metil- glutárico, 3-metil- glutacônico, 3-metil- glutárico e 3-OH-isovalérico) podem ser facilmente compreendidas observando-se a Figura 1 que demonstra a via catabólica da leucina e o local da deficiência enzimática. Salienta-

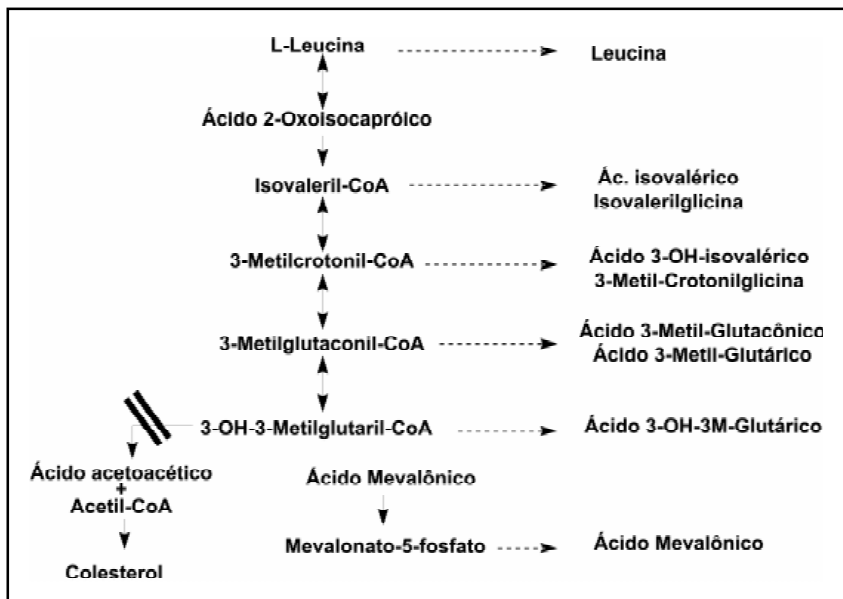


Fig 1. Catabolismo da leucina. A deficiência assinalada explica o acúmulo dos ácidos orgânicos a montante, com diminuição da produção de corpos cetônicos.

se ainda a importância desta enzima na síntese de corpos cetônicos (ácido acetooacético e 3-OH-butiílico), explicando-se a ausência característica de cetonúria. A elevação do ácido glutárico, que não é um metabólito da leucina, é atribuída à inibição do metabolismo da glutaril-CoA desidrogenase pelos ácidos 3-metil-glutárico e 3-metil-glutacônico³.

O déficit em se produzir corpos cetônicos, que habitualmente são utilizados nas situações de jejum, pode explicar a hipoglicemia encontrada³.

Após o diagnóstico químico, iniciamos dieta com restrição de proteínas, e especificamente da leucina, pobre em gorduras (25-30% do total calórico) e rica em carboidratos^{3,14,15}. O jejum prolongado deve ser evitado pelo fato de provocar hipoglicemia e elevar a oxidação dos ácidos graxos, já que a acetil-CoA formada nesta situação não pode ser metabolizada a corpos cetônicos em virtude da deficiência da HMG-CoA liase. Além disso, a partir da acetil-CoA ocorre aumento da produção da HMG-CoA, pela 3-OH-3-metil-glutaril-sintase¹⁶, ocasionando aumento dos metabólitos indesejáveis e acidose.

Foi introduzida ainda L-carnitina (100 mg/Kg/dia), com o objetivo de prevenir a deficiência desta, que habitualmente ocorre nas situações em que é necessária maior excreção de ácidos orgânicos, apesar de o principal metabólito acumulado neste caso, o ácido HMG-CoA, não formar acil-carnitina³.

Os dados provenientes do conhecimento bioquímico também fundamentam as bases da terapêutica na correção aguda da hipoglicemia e acidose.

A deficiência da HMG-CoA liase de origem autossômica recessiva pode ser diagnosticada intra-útero, através do estudo enzimático em cultura de fibroblastos ou através da mensuração dos ácidos 3-OH-3-metil-glutárico e 3-metil-glutacônico no líquido amniótico ou na urina materna, após a 23ª semana de gestação^{8,9}. Deve ser lembrada ainda a possibilidade diagnóstica em testes de triagem neonatal ampliada através do estudo da espectroscopia de massa em tandem¹⁷, através do

estudo de gotas de sangue em papel de filtro, não realizada de rotina em nosso meio, que provavelmente impediria os episódios de descompensação, pelo menos na gravidade ocorrida, através de dieta e uma abordagem mais específica e precoce.

Salientamos a importância do diagnóstico de erros inatos do metabolismo em crianças que apresentam quadros de descompensação no período neonatal, muitas vezes abordados como sepse, que quando não tratados de maneira adequada, podem levar rapidamente ao óbito ou produzir sequelas graves. O diagnóstico precoce e o manejo adequado determinam diminuição das complicações e oferecem aos pais a consciência das chances de terem outros filhos afetados e inclusive as informações necessárias sobre as opções possíveis relacionadas à reprodução.

REFERÊNCIAS

1. Faull K, Bolton P, Halpern B, et al. Patient with defect in leucine catabolism. *N Engl J Med* 1976;294:1013-1015.
2. Barash V, Mandel H, Sella S. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: biochemical studies and family investigation of four generations. *J Inher Metab Dis* 1990;13:156-164.
3. Sweetman L. Branched chain organic acidurias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolism and molecular bases of inherited disease*. 7.Ed. New York: McGraw-Hill 1995:1387-1422.
4. Wilson WG, Cass MB, Sovik O, Gibson KM, Sweetman L. A child with acute pancreatitis and recurrent hypoglycemia due to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984;142:289-291.
5. Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr* 1988;148:180-186.
6. Duran M, Ketting D, Wadman SK, Jakobs C, Schutgens RBH, Veder HA. Organic acid excretion in a patient with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: facts and artefacts. *Clin Chem Acta* 1991;90:187-190.
7. Roe CR, Millington DS, Maltby DA. Identification of 3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. *J Clin Invest* 1986;77:1391-1394.
8. Kikuchi M, Narisawa K, Tada K, Sweetman L. Enzymatic diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency with high performance liquid chromatography. *Clin Chem Acta* 1990;189:297-301.
9. Mitchell GA, Jakobs C, Gibson KM, et al. Molecular prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. *Prenat Diagn* 1995;15:725-729.
10. Green CL, Cann HM, Robinson BH, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *J Neurogenet* 1984;1:165-167.
11. Shinka T, Kuhara T, Inoue Y, et al. GS/MS analysis of urine in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:157-165.
12. Ozand PT, Al Aqeel A, Gascon G, Brismar J, Thomas E, Gleispach H. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency in Saudi Arabia. *J Inher Metab Dis* 1991;14:174-188.
13. Robinson BH, Oei J, Sherwood WG, Slyper AH, Heininger J, Mamer AO. Hydroxymethylglutaryl CoA lyase deficiency: features resembling Reye syndrome. *Neurology* 1980;30:714-718.
14. Dasouki M, Buchanan D, Mercer N. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria: Response to carnitine therapy and fat and leucine restriction. *J Inher Metab Dis* 1987;10:142-146.
15. Thomas E. Dietary management of inborn errors of amino acid metabolism with protein-modified diets. *J Child Neurol* 1992;7:S92-S11.
16. Lowe DM, Tubs PK. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase from ox liver. *Biochem J* 1985;227:591-595.
17. Khaler SG, Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Roe C. Quantitative newborn screening of amino acids and acylcarnitines by tandem mass spectrometry. 33rd Annual Symposium. Society for the Study of the Inborn Errors of Metabolism. (SSIEM). Toledo, España. 1995. Poster N° 139.