

## Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Manuela Sofia da Silva Cardoso

Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2014

## Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Manuela Sofia da Silva Cardoso

Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2014

Manuela Sofia da Silva Cardoso

Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Declaro que este trabalho foi realizado por mim e que todas as fontes utilizadas foram devidamente referenciadas na sua totalidade:

---

(Manuela Sofia da Silva Cardoso)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para a obter o  
Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora:

*Professora Doutora Inês Lopes Cardoso*

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2014

## Sumário

Os erros inatos do metabolismo referem-se a um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela deficiência numa via metabólica envolvida no transporte, síntese ou degradação de determinada molécula. Cada uma destas doenças apresenta um quadro clínico resultante da acumulação do substrato de uma reação, da falta de produto da reação em questão ou da acumulação de uma molécula proveniente de uma via metabólica alternativa.

Estes erros quando analisados separadamente apresentam uma baixa taxa de incidência sobre a população, mas quando descritos em conjunto (cerca de 500 conhecidos), revelam-se bastante comuns, chegando a taxas de incidência na ordem de 1/1000 nascimentos.

Inicialmente, este trabalho aborda de forma genérica os erros inatos do metabolismo, focando-se depois apenas nos dependentes da metabolização dos hidratos de carbono, mais especificamente a *Diabetes Mellitus*, que é a doença mais comum deste grupo, e de seguida nas doenças mais raras, como a galactosemia, frutosemia, pentosemia e glicogenoses. Dentro das glicogenoses aborda as quatro mais relevantes, Doença de Von Gierke, Doença de Pompe, Doença de Cori e Doença de McArdle. Para todas estas patologias são descritos os aspetos clínicos, diagnóstico e possíveis tratamentos.

## **Abstract**

Inborn errors of metabolism refers to a group of genetic diseases characterized by deficiency in a metabolic pathway involved in the transport, synthesis or breakdown of a certain molecule. Each of these disorders presents a clinical picture resulting from the accumulation of a reaction substrate, the absence of a reaction product or accumulation of a molecule coming from an alternative pathway.

These errors when analyzed separately have a low incidence rate in the population, but when described together (about 500 known), reveal themselves quite common, reaching incidence rates in the order of 1/1000 births.

This work addresses the generic form of inborn errors of metabolism, focusing on disorders of carbohydrate metabolism, specifically *Diabetes Mellitus*, which is the most common disease of this group, and also on rarer diseases as galactosemia, fructosuria, pentosúria and glycogenosis. Within the glycogenoses addresses the four most relevant, Von Gierke's disease, Pompe disease, Cori disease and McArdle's disease. For all these pathologies are described clinical features, diagnosis and possible treatments.

## **Agradecimentos**

Dedico este espaço limitado aos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tese de Mestrado pudesse ser realizada, a quem devo imensos agradecimentos pela forma que me suportaram pelo modo como sempre me apoiaram e acompanharam ao longo desta árdua e difícil caminhada. Desta forma, deixo algumas palavras, e um profundo sentimento de agradecimento.

Aos meus pais, que me educaram e pela forma como me inculcaram a alegria de viver, fazer tudo o melhor possível e a confiança necessária para realizar os meus sonhos.

Aos meus irmãos, sobrinhos e restante família pelo apoio prestado e por estarem sempre a torcer por mim.

Aos meus amigos, que me aturaram, ouviram e apoiaram, transmitiram confiança e força, principalmente a Lúcia e o José Augusto.

A minha orientadora, Professora Doutora Inês Lopes Cardoso a forma como orientou o meu trabalho, todo o apoio prestado, pela simpatia que sempre me demonstrou, e toda a compreensão que sempre me demonstrou.

**INDICE**

I. Introdução.....	1
1. Classificação dos Erros Inatos do Metabolismo .....	1
2. Glucose.....	2
3. Glicogenólise e Glicogénese .....	3
4. Diabetes.....	8
II. Diabetes Tipo I .....	11
a) Aspectos clínicos .....	11
b) Tratamento .....	12
III. Diabetes Tipo II.....	12
a) Aspectos clínicos .....	12
b) Tratamento .....	14
IV. Galactosemia .....	15
a) Aspectos clínicos .....	15
b) Diagnóstico .....	16
c) Tratamento .....	16
d) Fisiopatologia.....	17
V. Frutosúria e Intolerância à frutose .....	19
a) Aspectos clínicos .....	19
b) Diagnóstico .....	21
c) Tratamento .....	21
VI. Pentosúria .....	22
VII. Glicogenoses.....	23
A. Doença de Von Gierke.....	23
a) Aspectos Clínicos .....	23
b) Diagnóstico .....	24
c) Tratamento .....	24
B. Doença de Pompe.....	25
a) Aspectos Clínicos .....	25
b) Diagnóstico .....	26
c) Tratamento .....	26



C. Doença de Cori.....	26
a) Aspectos Clínicos .....	27
b) Diagnóstico .....	27
c) Tratamento .....	27
D. Doença de McArdle .....	28
a) Aspectos Clínicos .....	28
b) Diagnóstico .....	28
c) Tratamento .....	29
VIII. Conclusão .....	30
IX. Referências Bibliográficas.....	31

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Ação da enzima glicogénio fosforilase e da enzima desramificadora do glicogénio necessárias à glicogenólise .....	5
Figura 2 – Doenças associadas à Síndrome Metabólica e suas complicações secundárias .....	8
Figura 3 – Via de sinalização da insulina na captação da glicose .....	10
Figura 4 – Regulação da concentração de glicose. A glicemia é mantida pela ação combinada das hormonas pancreáticas e glucagon .....	11
Figura 5 – Eventos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia em pacientes com diabetes do tipo 2.....	13
Figura 6 – Metabolismo da lactose, Via Leloir.....	17
Figura 7 – Efeito da deficiência da enzima GALT no metabolismo da Galactose.....	18
Figura 8 – Mecanismo de transmissão autossómico recessivo.....	19
Figura 9 – Metabolismo da frutose.....	20

### **Lista de Abreviaturas**

ADP – Adenosina difosfato

ATP – Adenosina trifosfato

CO<sub>2</sub> – Dióxido de carbono

DM – Diabetes Mellitus

DPP-4 – Dipeptidil peptidase

EIM – Erro inato do metabolismo

GALE – Uridina-difosfogalactose 4-epimerase

GALK1 – Galactocinase 1

GALT – Galactose-1-fosfatouridiltransferase

GDE – Enzima desramificadora do glicogénio

GLP-1 – *Glucagon-like-peptide*

G6P – Glucose-6-fosfato

H – Hidrogénio

H<sub>2</sub>O – Água

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (*Low density lipoprotein*)

Pi – Fosfato inorgânico

PPi – Pirofosfato

TNF $\alpha$  – Fatores de necrose tumoral alfa

UDP – Uridina difosfato

UTP – Uridina trifosfato

## I. Introdução

Este trabalho começa com uma visão geral sobre os erros inatos do metabolismo (EIMs) associados ao metabolismo dos hidratos de carbono (glucose) e suas vias metabólicas, focando-se posteriormente apenas nas doenças mais comuns e com maior prevalência, passando depois às deficiências metabólicas consideradas raras, por terem um índice de prevalência muito reduzido quando comparado com outras doenças. Vão ser descritos os seus aspetos clínicos, diagnóstico e possíveis tratamentos.

Assim, vão ser tratados os aspetos mais relevantes sobre a *Diabetes Mellitus*, passando depois às doenças metabólicas mais raras, galactosemia, intolerância à frutose, pentosúria e glicogenoses.

### 1. Classificação dos Erros Inatos do Metabolismo

Os EIMs são doenças genéticas causadas por deficiências enzimáticas específicas, que levam ao bloqueio de determinadas vias metabólicas. Esse bloqueio vai ter como consequência acumulação do substrato da enzima que se encontra em falta, diminuição do produto da reação ou o desvio do substrato para uma via metabólica alternativa.

Os EIMs correspondem a cerca de 10% de todas as doenças genéticas. Apesar de individualmente serem raros, em conjunto, os EIMs apresentam uma incidência de 1/1000 recém-nascidos vivos (Amâncio *et al.*, 2007).

Como se trata de doenças metabólicas bastante distintas, os EIMs encontram-se classificados de várias formas, sendo a que tem maior aplicação clínica a sugerida por Saudubray, que considera três grandes grupos de acordo com o ponto de vista terapêutico (Saudubray *et al.*, 2006):

Grupo 1: *Desordens que originam intoxicação*: Este grupo inclui erros inatos do metabolismo intermediário que levam a uma intoxicação aguda ou progressiva, causada pela acumulação de compostos tóxicos que originam um bloqueio metabólico. Neste grupo inserem-se os erros inatos do catabolismo de aminoácidos (fenilcetonúria, tirosinemia), a maioria das acidemias orgânicas (por exemplo, ácido propiónico), os

defeitos no ciclo da ureia, a intolerância aos açúcares (galactosemia e intolerância hereditária à frutose), a intoxicação por metais (Doença de Wilson) e as porfirias.

*Grupo 2: Desordens que envolvem o metabolismo energético:* este grupo refere-se a erros inatos do metabolismo que, pelo menos parcialmente, têm origem numa deficiência na produção de energia ou na utilização da mesma por parte do fígado, miocárdio, músculos, cérebro e outros tecidos. Este grupo pode ser dividido em distúrbios da energia mitocondrial e citoplasmática, apesar dos primeiros serem mais graves pois provocam acidemia láctica congénita (por defeitos no transportador do piruvato, na enzima piruvato carboxilase, na enzima piruvato desidrogenase e no ciclo de Krebs) e distúrbio na cadeia respiratória mitocondrial.

Os distúrbios da energia citoplasmática incluem defeitos na glicólise, no metabolismo do glicogénio, na gluconeogénese e no hiperinsulinemismo. Recentemente foram também descobertos problemas no metabolismo da creatina e erros inatos que envolvem a via das pentoses fosfato.

*Grupo 3: Desordens que envolvem moléculas complexas:* este grupo envolve organelos celulares e incluem as doenças que perturbam a síntese ou o catabolismo de moléculas complexas. Os sintomas são permanentes, progressivos e sem relação com a ingestão de alimentos. Todas as doenças relacionadas com deposição lisossomal, doenças peroxissomais, erros na síntese do colesterol, distúrbio na distribuição e processamento celular e síndrome de glicoproteínas com deficiência em hidratos de carbono pertencem a este grupo (Saudubray *et al.*, 2006).

## **2. Glucose**

As principais vias de metabolismo dos hidratos de carbono começam e terminam com a glucose. A compreensão destas vias e da sua regulação é necessária devido ao importante papel que a glucose tem no organismo.

A glucose é a maior forma em que os hidratos de carbono são absorvidos no trato gastrointestinal. É um dos principais combustíveis da maioria das células especializadas e o principal do cérebro, logo a glucose no sangue tem que ser mantida num nível suficiente para suprir todas as necessidades do organismo.

Por outro lado, a glucose é tóxica e pode causar danos nos tecidos quando a sua concentração não se encontra controlada dentro dos valores normais. Isto acontece na diabetes, e é um fator que contribui para o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão, problemas renais e cegueira (Devlin, 2010).

A glucose é metabolizada pela glicólise, a via usada por todas as células do organismo para extrair parte da energia química inerente a esta molécula. Esta via metabólica leva à formação de piruvato, iniciando assim o caminho para a oxidação completa da glucose a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . A gluconeogénese, via inversa à glicólise, envolve muitas das mesmas enzimas usadas na glicólise exceto nos pontos de regulação que são catalisados por enzimas específicas de cada via. A gluconeogénese necessita de ATP para ocorrer, ao contrário da glicólise que produz ATP, tendo por objetivo a produção de glucose a partir de diversos substratos, como por exemplo o lactato.

O glicogénio é a molécula utilizada como reserva de glucose em grande número de células do organismo, sendo esta reserva utilizada em situações de jejum.

A regulação da síntese e degradação de glicogénio é feita por ação de várias hormonas que são produzidas em circunstâncias diferentes estimulando e inibindo diferentes vias metabólicas.

### **3. Glicogenólise e Glicogénese**

O glicogénio é um polissacarídeo e representa a forma de armazenamento da glucose em animais. Esta macromolécula é produzida pela via metabólica designada por glicogénese, o que acontece sempre após as refeições e posteriormente armazenada nas células.

Em períodos de jejum é necessário recorrer à degradação do glicogénio armazenado pela glicogenólise. Estes processos ocorrem em quase todos os tecidos, mas maioritariamente nos músculos e no fígado.

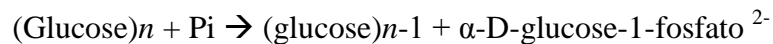
Esta reserva energética é utilizada para a síntese de ATP nas células musculares, no entanto o fígado armazena glicogénio para a manutenção dos valores de glucose no sangue, de forma a garantir que outros tecidos, especialmente o cérebro, tenham fornecimento adequado de glucose para o seu metabolismo.

Os níveis de glicogénio no fígado são repostos logo após uma refeição, mas lentamente vão diminuindo enquanto são usados para ajudar a manter o nível de glucose no sangue entre refeições e durante o jejum noturno.

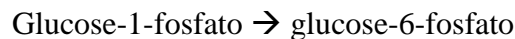
Na degradação do glicogénio ou glicogenólise atuam duas enzimas: a glicogénio fosforilase e a enzima desramificadora. A enzima glicogénio fosforilase catalisa a fosforilação do glicogénio, reação em que o Pi é usado para cortar a ligação glicosídica  $\alpha$ -1,4, levando à libertação de glucose-1-fosfato. Esta enzima atua sempre na zona terminal, não redutora, da molécula de glicogénio (Devlin, 2010).

Apesar da molécula de glicogénio possuir até 100000 resíduos de glucose, é conveniente abreviar a sua estrutura para (Glucose) $n$ , onde  $n$  é o número de resíduos de glucose na molécula.

A reação catalisada pela enzima glicogénio fosforilase pode ser escrita da seguinte maneira:

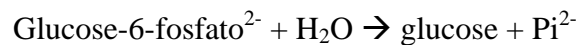


O próximo passo da glicogenólise é catalisado pela enzima fosfoglucomutase que irá converter glucose-1-fosfato em glucose-6-fosfato:



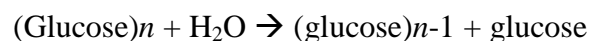
Esta é uma reação comum tanto à degradação como à síntese de glicogénio.

Agora a molécula de glucose-6-fosfato poderá ser usada para diferentes fins dependendo do tecido: no fígado, a glucose-6-fosfato é desfosforilada pela enzima glucose-6-fosfatase para libertar glucose que poderá ser lançada na corrente sanguínea:



A falta desta enzima ou do transportador de glucose-6-fosfato (G6P) para o retículo endoplasmático resulta na doença de armazenamento de glicogénio tipo I (Von Gierke).

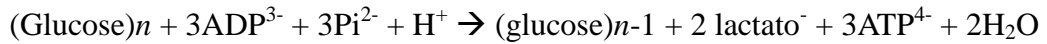
A reação global da glicogenólise no fígado resultante da ação conjunta de diversas enzimas é a seguinte:



Não é gasto nem produzido ATP durante este processo.

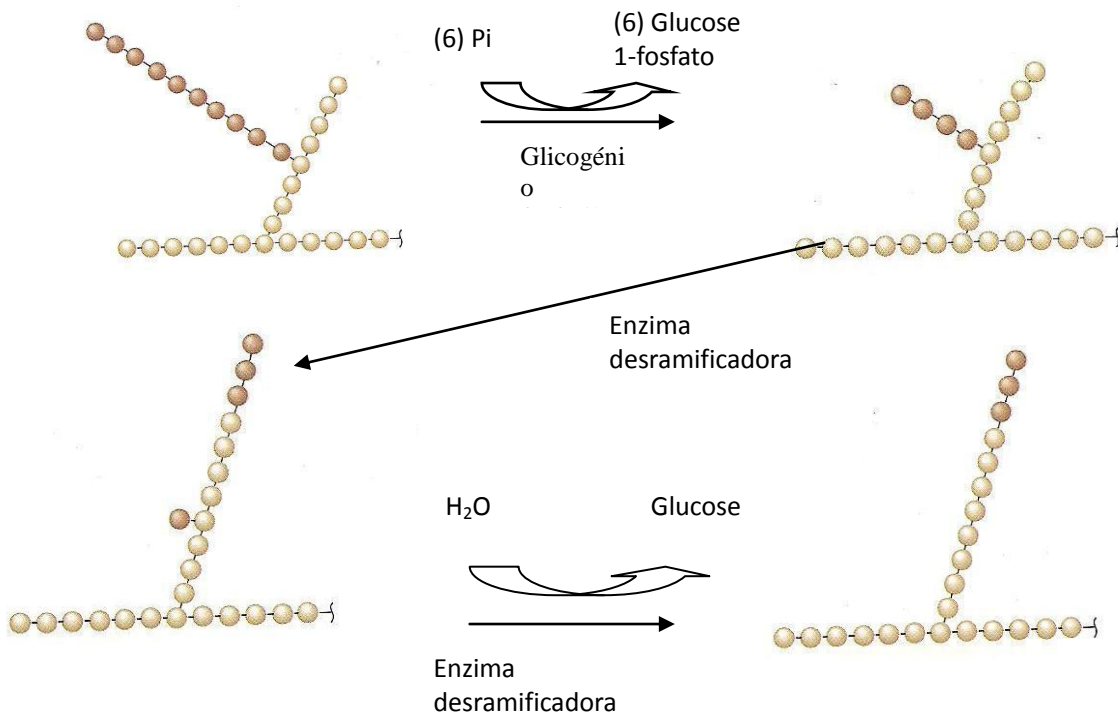
Nos tecidos periféricos a G6P está sujeita à glicólise, conduzindo principalmente ao lactato nas fibras musculares brancas e ao CO<sub>2</sub> nas fibras musculares vermelhas. Uma

vez que não é gasto ATP na produção de G6P a partir de glicogénio nas fibras musculares brancas, a reação geral da glicogenólise seguida de glicólise é:



A enzima glicogénio fosforilase é específica para ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4. A ação desta enzima termina quando atinge uma distância de quatro unidades de glucose do ponto de ramificação (com ligação  $\alpha$ -1,6). A molécula de glicogénio que é degradada até ao seu limite pela enzima fosforilase é chamada de dextrina limite.

A ação da enzima de desramificação permite à fosforilase continuar a degradação do glicogénio. A enzima desramificadora é bifuncional, catalisa duas reações necessárias à desramificação do glicogénio. A primeira atividade desta enzima é de 4- $\alpha$ -D-glucanotransferase, que permite remover uma cadeia de três resíduos de glucose deixando apenas uma glucose no ponto de ramificação. Esta cadeia de três resíduos de glucose permanece covalentemente ligada à enzima até ser transferida para um resíduo livre de 4-hidroxilo no final da mesma molécula, ou numa molécula de glicogénio adjacente, para produzir um ramo maior. A ligação  $\alpha$ -1,6 do resíduo que fica sozinho é hidrolisada pela segunda reação da enzima desramificadora, que é a ação da amilo- $\alpha$ -1,6-glucocidase (Figura 1).



**Figura 1.** Glicogenólise: ação da enzima glicogénio fosforilase e da enzima desramificadora do glicogénio (adaptado de Devlin, 2010).



A ação repetitiva e cooperativa da fosforilase e da enzima desramificadora resulta na degradação completa do glicogénio em glucose-1-fosfato e glucose.

As doenças do armazenamento do glicogénio têm origem na deficiência de uma destas enzimas.

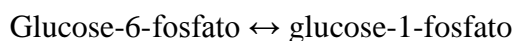
Existe outra via metabólica para a degradação do glicogénio que depende de glucocidasas presentes nos lisossomas. O glicogénio que entra nos lisossomas durante a reciclagem intracelular tem que ser degradado. A falha na degradação do glicogénio realizada pelos lisossomas dá origem a várias doenças do armazenamento do glicogénio que serão explicadas mais à frente (Doença de Von Gierke, Doença de Pompe, Doença de Cori e Doença de McArdle).

A síntese de glicogénio ou glicogénese requer a ação das enzimas glicogénio sintase e enzima ramificadora.

A primeira reação que ocorre após entrada de glucose nas células é catalisada pela glucocinase no fígado e pela hexocinase nos tecidos periféricos, sendo a fosforilação da glucose de acordo com a equação representada:



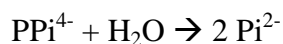
Posteriormente, a fosfoglucomutase converte a G6P em glucose-1-fosfato:



De seguida, a glucose-1-fosfato uridiltransferase produz UDP-glucose:



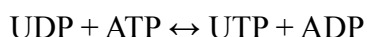
Nesta última reação é produzida UDP-glucose, que é a molécula utilizada como substrato para a síntese de glicogénio. A formação do UDP-glucose é energeticamente favorável e irreversível, através da hidrólise do pirofosfato (PPi) em fosfato inorgânico, pela pirofosfatase, como é descrito na reação:



Neste momento entra em ação a enzima glicogénio sintase que utiliza UDP-glucose como substrato transferindo a unidade de glucose para o carbono quatro de um resíduo de glucose de uma cadeia de glicogénio em crescimento, de maneira a formar uma nova ligação glicosídica no grupo hidroxilo do carbono um do açúcar ativado. A zona final redutora da glucose é adicionada sempre a um final não redutor da cadeia do glicogénio.

A unidade UDP libertada na reação da enzima glicogénio sintase é convertida

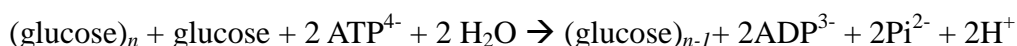
novamente em UTP, pela difosfato cinase, pela reação:



A enzima glicogénio sintase só é capaz de criar ligações  $\alpha$ -1,4, precisando da enzima ramificadora para a formação dos pontos de ramificação com ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,6. Se apenas houvesse ação da glicogénio sintase ocorreria apenas a produção de amilose, que é um polímero de cadeia linear com apenas ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4.

Estando formada a amilose com uma cadeia de pelo menos onze resíduos, uma enzima ramificadora, chamada 1,4- $\alpha$ -glucano, remove sete resíduos de glucose de uma cadeia em formação e transfere-os para outra cadeia produzindo uma ligação  $\alpha$ -1,6.

A criação de estruturas de glicogénio muito ramificadas requer as ações da enzima glicogénio sintase e da enzima ramificadora. A reação global da síntese de glicogénio é representada da seguinte forma:



Como já foi referido, a combinação da glicogenólise com a glicólise produz três moléculas de ATP por cada resíduo de glucose, como se vê na reação apresentada em seguida:



Deste modo, a combinação da glicogénese com a degradação do glicogénio a lactato produz apenas uma molécula de ATP, como apresentado na equação:



Relembrando no entanto, que a síntese e degradação do glicogénio são normalmente realizadas em tempos diferentes na célula. Por exemplo, as fibras dos músculos brancos sintetizam o glicogénio em repouso quando a glucose se encontra em quantidades abundantes, logo menos ATP será necessário para a contração do músculo. O glicogénio é então usado em períodos de esforço.

Apesar de não ser um processo eficiente, o armazenamento da glucose na forma de glicogénio fornece à célula uma reserva de combustível que pode ser rapidamente mobilizada (Devlin, 2010).

#### 4. Diabetes

A *Diabetes Mellitus* é uma doença crónica caracterizada por perturbações no metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas. Está dividida em vários grupos, sendo os dois maiores a tipo I e tipo II.

O esquema seguinte representa os diferentes tipos de doenças associadas à obesidade e deficiências metabólicas, onde estão inseridas a diabetes tipo I e tipo II.



**Figura 2.** Doenças associadas à Síndrome Metabólica e suas complicações secundárias (adaptado de *Síndrome metabólico e exercício físico: fatores relacionados à resistência à insulina*).

Em pacientes que não apresentam hiperglicemia em jejum, o teste oral da tolerância à glucose pode ser usado para diagnóstico. Este consiste em determinar o nível de glucose no sangue, em jejum e em intervalos de 30-60 min, durante 2 horas ou mais, após ingestão de 100g de hidratos de carbono. Em indivíduos ditos normais (não diabéticos), o nível de glucose no sangue atinge um nível elevado e mantém-se assim por longos períodos de tempo, dependendo da gravidade da doença. No entanto, há muitos fatores que podem contribuir para um teste de tolerância à glucose anormal. Os doentes devem fazer uma dieta com elevados graus de hidratos de carbono nos três dias anteriores ao

exame, para induzir todas as enzimas intervenientes nas vias que utilizam glucose, por exemplo a glucocinase e a acetil-CoA carboxilase. A maior parte das infeções, e até mesmo o stress, podem provocar alterações momentâneas no teste de tolerância à glucose, por estes motivos considera-se o valor de glicémico  $>126\text{mg/dl}$  em jejum, o indicador de diabetes. (Taylor *et al*, 2001)

A captação de glucose pelos tecidos sensíveis à insulina, isto é, músculos e tecido adiposo, diminui num estado de diabetes. OS doentes com diabetes ou não produzem insulina ou desenvolveram resistência à insulina. A resistência à insulina resulta de um mau funcionamento do recetor de insulina ou nos passos posteriores que medeiam os efeitos metabólicos da insulina.

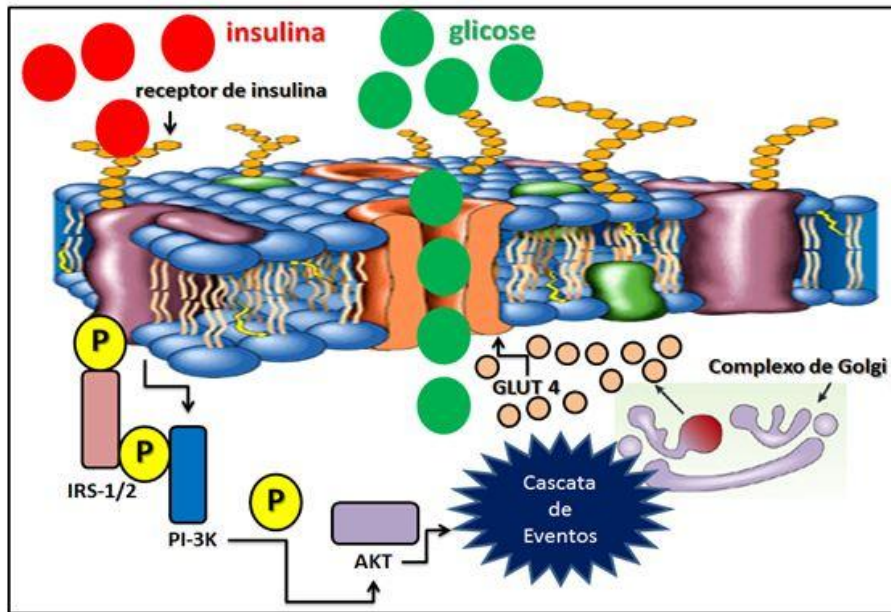
As células parenquimatosas do fígado não precisam de insulina para a captação de glucose. Por outro lado, sem a insulina, o fígado fica com uma capacidade muito reduzida para extrair a glucose do sangue. Isto é, em parte, explicado pela diminuição da atividade da enzima glucocinase e pela perda de ação de enzimas chave envolvidas na glicogénese e na via glicolítica (Devlin, 2010).

### **Mecanismos de instalação da resistência à insulina**

A insulina é uma proteína com duas cadeias polipeptídicas (A e B) ligadas entre si por ligações S-S. A cadeia A tem 21 aminoácidos e a B tem 30. A insulina, para além de ser uma hormona é também um neurotransmissor.

A insulina sérica liga-se a um recetor específico na superfície das suas células alvo. Este recetor é um complexo glicoproteico transmembranar que pertence à subfamília de recetores tipo 3, ligados a cinases e constituídos por duas subunidades  $\alpha$  e duas  $\beta$ . Quando os recetores se encontram ligados à insulina agregam-se em grupos que são posteriormente incorporados em vesículas. A insulina dessas vesículas é depois degradada nos lisossomas, mas os recetores são reciclados sendo novamente incorporados na membrana plasmática (Kahn, 2000).

O ATP vai doar fosfatos e a fosforilação ocorre nos resíduos de tirosina. O mecanismo exato da ação da insulina ainda não é totalmente conhecido, mas os estudos mostram que depende da remoção do efeito inibitório da subunidade  $\alpha$  sobre atividade da subunidade  $\beta$  do seu recetor (Figura 3).



**Figura 3.** Via de sinalização da insulina na captação da glicose (adaptado de Síndrome metabólico e exercício físico: fatores relacionados à resistência à insulina).

## II. Diabetes Tipo I

A diabetes tipo I aparece normalmente na infância ou adolescência, não estando, no entanto, limitada apenas a estas idades (Devlin, 2010).

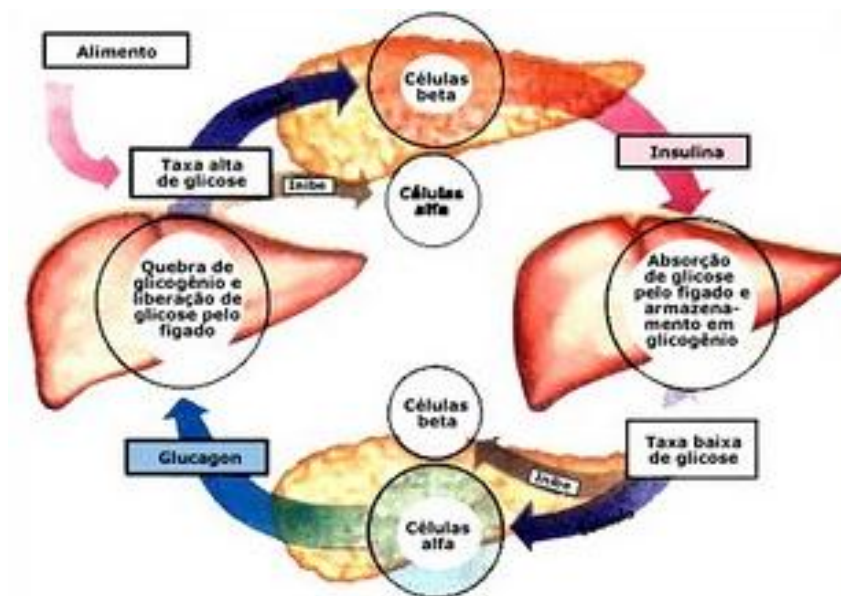
### a) Aspectos clínicos

Nestes casos a secreção de insulina pelo pâncreas é muito baixa porque as funções das células beta estão reduzidas, resultado de um processo autoimune.

A diabetes tipo I não tratada é caracterizada por hiperglicemia, hipertrigliceridemia e episódios de cetoacidose severa. Existe uma deficiência no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas (Atkinson *et al.*, 1994).

A hiperglicemia resulta de um aumento da incapacidade dos tecidos dependentes da insulina de captar a glucose plasmática (Luppi *et al.*, 1994).

A cetoacidose resulta de um aumento da lipólise no tecido adiposo e da aceleração da oxidação dos ácidos gordos no fígado.



**Figura 4.** Regulação da concentração de glicose. A glicemia é mantida pela ação combinada das hormonas pancreáticas: insulina e glucagon (adaptado de *Autocontrolo ineficaz da saúde em pacientes com Diabetes Mellitus tipo I*).

## **b) Tratamento**

Apesar da insulina não curar a diabetes tipo I, altera radicalmente o seu curso. A insulina promove a captação da glucose e inibe a gliconeogénese, lipólise e protólise. É difícil ajustar a dose de insulina a uma dieta variada e ao exercício físico. É necessário um controlo apertado do nível de açúcar no sangue, o que requer várias injeções de insulina diariamente, que provaram reduzir as complicações microvasculares relacionadas com a diabetes (renais e oculares) (Clark *et al.*, 1994).

Pacientes com diabetes tipo I e falha renal estão a ser tratados com transplante combinado de rins e pâncreas, para garantir uma fonte endógena de insulina, estando ainda em fase de testes o transplante de células de ilhotas (Clark *et al.*, 1994).

## **III. Diabetes Tipo II**

A diabetes tipo II ocupa 80-90% de todos os casos diagnosticados de diabetes. Ocorre normalmente em adultos e obesos (Devlin, 2010).

### **a) Aspetos clínicos**

A diabetes tipo 2 caracteriza-se por hiperglicemia muitas vezes acompanhada por hipertrigliceridemia. A cetoacidose, que é característica da DM tipo II, raramente acontece, no entanto alguns doentes podem desenvolver episódios transitórios de cetoacidose.

Os pacientes têm tendência a desenvolver muitas das complicações faladas na DM tipo I como problemas oculares, renais e nas artérias coronárias. Os níveis elevados de LDL resultam provavelmente do aumento da síntese hepática de triacilgliceróis estimulada pela hiperglicemia e hiperinsulinemia.

Geralmente a insulina encontra-se em níveis normais ou aumentados.

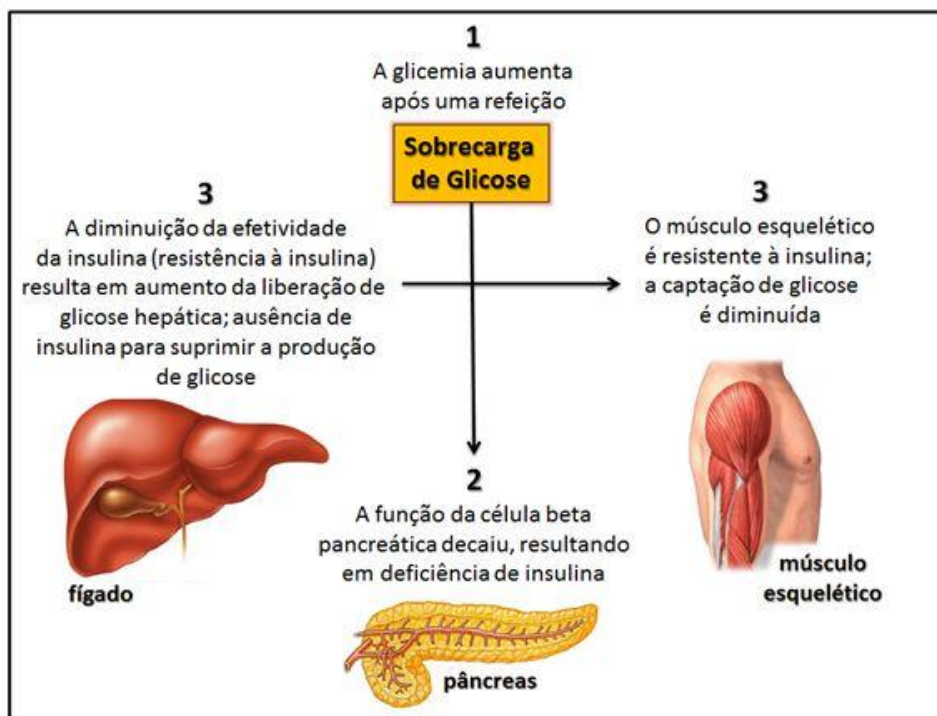
A obesidade é um dos principais contribuintes para o aparecimento da DM tipo II. Os doentes obesos geralmente têm níveis elevados de insulina e de ácidos gordos livres,

que impedem a ação da insulina.

Estudos recentes relacionam o aumento dos níveis de fatores de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e resistência e redução de secreção de adiponectina pelos adipócitos nos obesos como causa de resistência à insulina. Quanto maior a massa do adipócito, maior é a produção de TNF $\alpha$  e resistina, que atuam como bloqueadores da função dos recetores de insulina (Kahn *et al.*, 2000).

Quanto maiores os níveis plasmáticos basais de insulina, menos recetores estarão presentes nas membranas das células-alvo. Como consequência, os níveis de insulina vão permanecer elevados, mas os níveis de glicose são fracamente controlados. Apesar dos níveis de insulina serem elevados, não são tão elevados como num obeso não diabético. Por outras palavras, existe uma deficiência relativa no suprimento de insulina pelas células pancreáticas  $\beta$ . Esta doença é então causada não só pela resistência à insulina mas também pelo bloqueio da função das células  $\beta$ , resultando na deficiência da insulina. (Devlin, 2010).

A sobrecarga de ácidos gordos diminui a utilização da glicose nos tecidos periféricos, incluindo o muscular (Figura 5).



**Figura 5.** Eventos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia em pacientes com diabetes do tipo 2 (adaptado de Síndrome metabólico e exercício físico: fatores relacionados à resistência à insulina).



## **b) Tratamento**

Apenas a dieta ou a cirurgia bariátrica para promover a perda de peso são suficientes para controlar a doença na diabetes relacionada com a obesidade. Se for possível motivar o doente a perder peso, será possível aumentar o número de recetores de insulina, e as anormalidades dos pós-recetores melhoram, o que vai aumentar a sensibilidade do tecido à insulina e a tolerância à glucose.

Atualmente existe uma vasta gama de medicamentos que sensibilizam o tecido periférico à ação da insulina (tiazolidinedionas); reduzem a gluconeogénese hepática (metformina); ou estimulam a secreção de insulina pelas células beta (sulfonilureias), mas ultimamente muitos doentes com DM tipo II necessitam de administrar insulina exógena para controlar o nível de açúcar sanguíneo (Wajchenberg, 2007).

O grupo mais recente de medicamentos para tratar a DM tipo II é baseado no efeito das incretinas, que é a estimulação do crescimento das células  $\beta$  e na libertação da insulina causada pela incretina gastrointestinal (também chamada de glucagon-like peptide 1 ou GLP-1). GLP-1 e os seus análogos apenas aumentam a libertação de insulina estimulada pela glucose, reduzindo o risco de hipoglicemia. A GLP-1 tem uma curta semi-vida no plasma devido à sua degradação pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Os análogos da GLP-1 resistentes à degradação, e os inibidores da DPP-4, que aumentam os níveis endógenos de GLP-1, começam agora a entrar nas práticas clínicas (Devlin, 2010).

#### **IV. Galactosemia**

A galactosemia é um grupo de doenças metabólicas genéticas raras caracterizadas por comprometimento do metabolismo da galactose, provocado pela falta de galactose-1-fosfatouridiltransferase (GALT), uma das enzimas necessárias à metabolização da galactose, resultando numa série de manifestações variáveis que engloba, uma doença grave, com risco de vida (galactosemia tipo 1 ou deficiência de GALT), uma forma rara ligeira (galactosemia tipo 2 ou deficiência da galactocinase), causando cataratas, e uma forma muito rara, com gravidade variável (galactosemia tipo 3 ou deficiência de galactose epimerase), semelhante à galactosemia tipo 1 na forma grave. Esta distinção é baseada na atividade da enzima GALT, nível de metabolitos da galactose observados em dietas com e sem lactose; e na probabilidade dos indivíduos afetados desenvolverem complicações a longo prazo, quer agudas quer crónicas (Pettry *et al.*, 1998).

A prevalência é desconhecida. A incidência anual de galactosemia clássica estimasse que esteja entre 1/40000 e 1/70000 nos países ocidentais. A incidência parece ser variável noutros grupos étnicos, sendo a taxa mais elevada a da população irlandesa, possivelmente devido a consanguinidade.

##### **a) Aspetos clínicos**

O recém-nascido parece normal de início, mas ao final de alguns dias ou semanas começa apresentar com perda de apetite e vómitos, assim como icterícia e crescimento anormal. O fígado aumenta de tamanho, aparecem quantidades excessivas de proteína e aminoácidos na urina, os tecidos inflamam-se e ocorre grande retenção de água no organismo (Devlin, 2010).

As crianças costumam desenvolver complicações de alimentação, má evolução estaturponderal, letargia e icterícia na forma mais comum da doença, ou seja, galactosemia clássica. O subtipo clínico menos grave e raro de galactosemia (deficiência de galactocinase) causa sobretudo cataratas, enquanto outros sinais de galactosemia estão ausentes. O subtipo mais raro (deficiência de galactose epimerase) tem um quadro clínico variável, incluindo os sinais normais de galactosemia (hipotonia, dificuldades de alimentação, vómitos, perda de peso, icterícia) e complicações tais como atraso de

crescimento, déficit cognitivo e cataratas.

As crianças têm muitas vezes um mau funcionamento ovárico durante a puberdade e durante a idade adulta, e só algumas serão capazes de conceber naturalmente.

Uma mulher portadora de um gene para esta condição deve eliminar completamente a galactose da sua alimentação durante a gravidez. Se tiver um valor elevado de galactose, esta pode passar para o feto e provocar-lhe complicações.

### **b) Diagnóstico**

O diagnóstico é feito através de análises laboratoriais à urina, sendo analisada a presença de galactose e galactose-1-fosfato. Este diagnóstico é confirmado pela ausência de galactose 1-fosfatouridiltransferase nas células do sangue e do fígado (Devlin, 2010).

Em recém-nascidos é feito o teste do pezinho, neste teste é feito um estudo que demonstra a ausência ou deficiência da uridiltransferase, ou níveis elevados de galactose-1-fosfato nas hemácias.

Na grávida são realizados estudos enzimáticos para medir os níveis de galactose-1-fosfatouridiltransferase.

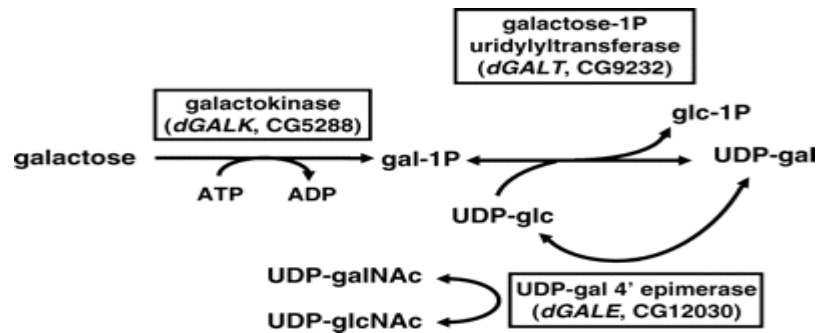
### **c) Tratamento**

Se a galactosemia for adequadamente tratada, a maioria das crianças não sofre atrasos mentais. No entanto, o coeficiente de inteligência da criança afetada é mais baixo que o dos seus irmãos, tendo frequentemente dificuldade em falar.

Para alívio dos sintomas, o leite e os produtos lácteos e fontes de galactose devem ser retirados da dieta da criança afetada. A galactose também se encontra em algumas frutas, verduras e produtos do mar, tais como algas marinhas, que também devem ser evitados.

### d) Fisiopatologia

A enzima GALT catalisa a conversão da galactose-1-fostato e UDP-glucose em UDP-galactose e glucose-1-fostato, num processo de duas etapas, designado por reação ping-pong (Figura 6).



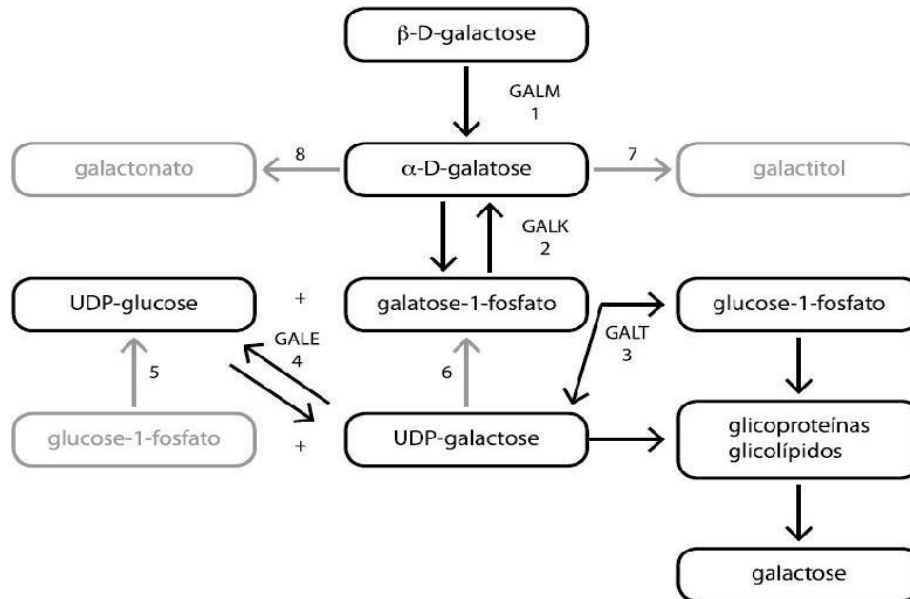
**Figura 6.** Metabolismo da lactose, Via Leloir (adaptado de *A Drosophila Melanogaster model of classic galactosemia*).

Os diferentes tipos de galactosemia são causados por mutações nos genes GALT, GALK1 e GALE que codificam as três enzimas essenciais no metabolismo da galactose, resultando em compromisso da via metabólica de degradação da galactose (via de Leloir). Em todos os casos o padrão de transmissão é autossômico recessivo. (Scriver *et al*, 2006)

Normalmente a via segue a seguinte ordem:

1. A galactose é fosforilada pela galactocinase para formar galactose-1-fosfato.
2. A galactose-1-fosfato reage com a UDP-glucose, resultando em dois produtos: a UDP-galactose e a glucose-1-fosfato, numa reação catalisada pela enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase.
3. A UDP-galactose é convertida em UDP-glucose pela UDP-galactose 4-epimerase. Assim, a UDP-glucose pode entrar na reação novamente, de forma cíclica, até que toda a galactose que entra na via seja convertida em glucose.

Se existir algum problema com alguma enzima da via, entram em ação duas outras vias, levando à redução da galactose a galactitol, por intermédio da aldose reductase, ou à sua oxidação a galactonato, por intermédio da oxidase ou da desidrogenase (Figura 7).



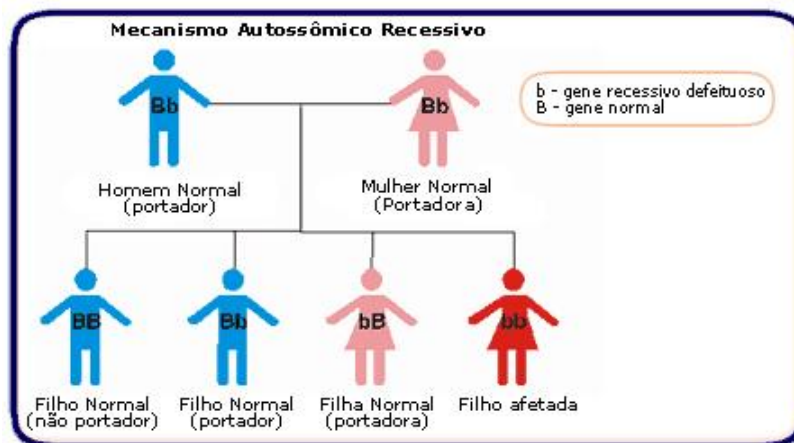
**Figura 7.** Efeito da deficiência da enzima GALT no metabolismo da Galactose (adaptado de *Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia*).

## V. Frutosúria e Intolerância à frutose

A frutose constitui 30 a 60% do total de hidratos de carbono ingeridos pelos mamíferos e é metabolizada por uma via específica da frutose. A deficiência em frutocinase resulta na frutosúria.

### a) Aspectos clínicos

Esta desordem é uma anomalia metabólica benigna e assintomática, de transmissão autossômica recessiva.



**Figura 8.** Mecanismo de transmissão autossômico recessivo (Barreiros, 2005).

Após ingestão da frutose, os níveis sanguíneos desta encontram-se involuntariamente elevados, no entanto, 90% da frutose ingerida será eventualmente metabolizada.

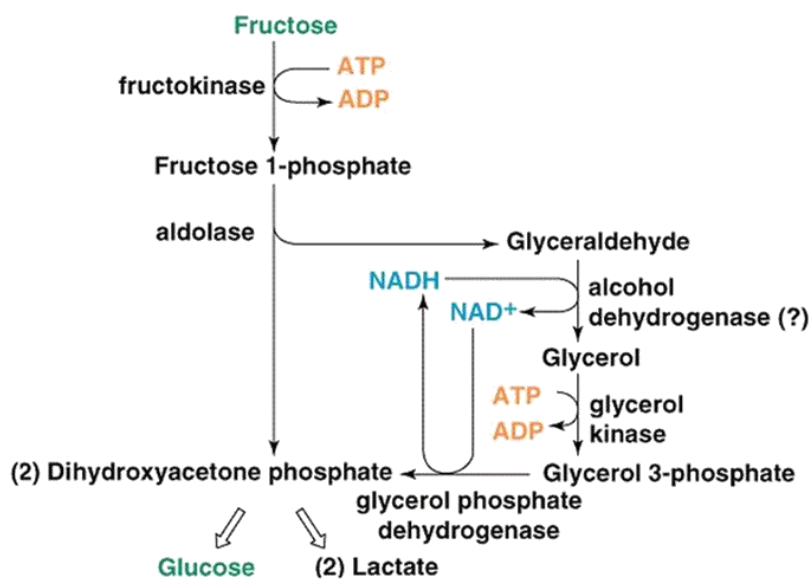
A intolerância à frutose hereditária é caracterizada por hipoglicemia, icterícia, hemorragias, hepatomegalia, uricemia e eventualmente falha renal. A ingestão de frutose por crianças afetadas pode levar à sua morte.

Os pacientes com intolerância à frutose hereditária possuem uma deficiência na enzima aldolase B, responsável pela quebra da frutose 6-fosfato em gliceraldeído e diidroxiacetona fosfato. Nos mamíferos existem três isoenzimas da aldolase (A, B e C).

A aldolase B é a que está em maior quantidade no fígado, atua tanto na frutose 1-fosfato como na frutose 1,6-bifosfato, mas tem maior afinidade para a frutose 1,6-bifosfato.

A frutose 6-fosfato aldolase pode também estar em falta, tanto neste caso, como no referido anteriormente sobre a aldolase B, há uma acumulação de frutose 6-fosfato intracelular (Steinmann *et al.*,2001).

A intolerância à frutose é uma doença autossômica recessiva causada por uma deficiência na atividade da enzima frutose-1-fosfato aldolase, que resulta na acumulação hepática de frutose-1-fosfato e diminuição de Pi e ATP no fígado. A diminuição drástica de ATP faz com que o fígado não consiga realizar as suas funções normais. Os danos celulares ocorrem devido à incapacidade de manutenção dos níveis iônicos pelas bombas dependentes de ATP. As células aumentam de volume e sofrem lise osmótica. Quando a capacidade do fígado fosforilar a frutose ultrapassa a sua capacidade de quebrar a frutose 1-fosfato, significa que o fígado dificilmente será capaz de controlar os níveis de frutose e o seu excesso pode levar ao esgotamento do Pi e ATP hepático (Figura 9).



**Figura 9.** Metabolismo da frutose (Devlin, 2010).

A frutose já foi usada a nível hospitalar como substituo da glucose em doentes com nutrição parentérica, a razão para este uso era que a frutose seria uma fonte de calorías melhor que a glucose, porque a sua utilização é relativamente independente dos níveis de insulina do paciente. No entanto, cedo perceberam que a administração intravenosa de frutose resultava em graves danos para o fígado (Ali *et al.*, 1998; Wong, 2005).

Os recém-nascidos homozigóticos permanecem clinicamente saudáveis até serem

confrontados com fontes de frutose na dieta, o que acontece geralmente na altura da diversificação alimentar, quando a frutose ou sacarose passam a fazer parte da dieta. Os sintomas clínicos incluem dor abdominal aguda, vômitos e hipoglicemia após ingestão de frutose ou outros açúcares metabolizados via frutose-1-fosfato. A ingestão prolongada de frutose nas crianças leva, em ultimo caso, à insuficiência hepática e/ ou renal e morte.

Esta doença pode chegar a ter uma prevalência de 1/20000 indivíduos em alguns países europeus.

A deficiência reside na aldolase B que catalisa a clivagem de frutose-1-fosfato para formar diidroxiacetona fosfato e D-gliceraldeído.

A sua hereditariedade é autossômica recessiva.

#### **b) Diagnóstico**

Os métodos de diagnóstico incluem o ensaio enzimático em biópsia hepática para determinar a atividade da aldolase ou um teste de tolerância à frutose, neste teste a frutose é administrada por via intravenosa em condições controladas, de forma a permitir a monitorização dos níveis de glucose, frutose e fosfato.

#### **c) Tratamento**

O tratamento mais eficaz para a maioria dos pacientes passa pela remoção da frutose e da sacarose da dieta alimentar. As complicações adjacentes à doença são tratáveis, por exemplo, alguns doentes tomam medicação para baixar o nível de ácido úrico no sangue e diminuir o risco de gota (Steinman *et al.*, 2012).



## **VI. Pentosúria**

A Pentosúria é uma doença metabólica congénita caracterizada pela excreção de 1 a 4g da pentose L-xilulose na urina por dia, que pode muitas vezes ser confundida com glicosúria.

É uma doença benigna e não apresenta outros sintomas.

A pentosúria, resulta da diminuição da atividade da L-xilulose reductase, que reduz a xilulose a xilitol, logo os doentes vão excretar grandes quantidades de pentose na urina, principalmente após consumo de ácido glucurónico (Scriver *et al.*, 2001). É causada por mutações no gene DCXR codificador da enzima L-xilulose reductase (ou L-xilitol desidrogenase), presente no cromossoma 17. Tal como a maioria das doenças metabólicas apresenta transmissão autossómica recessiva (Hiatt *et al.*, 2001).

A patologia ocorre essencialmente nos judeus Ashkenazi, com uma incidência estimada da mutação em heterozigotia de 1/79.

## **VII. Glicogenoses**

### **A. Doença de Von Gierke**

A doença de Von Gierke é uma glicogenose causada por deficiência da enzima glucose-6-fosfatase no fígado, mucosa intestinal e rins, também conhecida por doença de armazenamento do glicogénio tipo I.

A sua prevalência é desconhecida. Sendo a sua incidência anual à nascença cerca de 1/100000.

#### **a) Aspetos Clínicos**

A enzima glucose-6-fosfatase é responsável pela conversão de glucose-6-fosfato em glucose, estando presente no retículo endoplasmático das células hepáticas. Para que a glucose possa ser lançada na corrente sanguínea é necessário que a glucose-6-fosfato entre no retículo endoplasmático, para aí sofrer a ação desta enzima. Para que tal possa ocorrer existe na membrana do retículo um transportador específico. Esta enzima e também o transportador são portanto essenciais para a manutenção dos níveis de glucose plasmáticos, papel desempenhado pelo fígado.

Existem dois tipos de doença: Tipo Ia que resulta da ausência da enzima glucose 6-fosfatase; e Tipo Ib em que existe deficiência do transportador de glucose-6-fosfato. Em ambos os casos um dos principais sintomas será hipoglicemia que resulta da incapacidade do fígado em repor glucose no sangue.

A doença de Von Gierke caracteriza-se por baixa tolerância ao jejum, atraso do crescimento e hepatomegalia que resulta da acumulação de glicogénio e gordura no fígado (Devlin, 2010).

Geralmente esta patologia manifesta-se entre os três e quatro meses de idade, com sintomas de hipoglicemia induzida pelo jejum, acidez láctica, hiperlipidemia e hiperuricemia. Pode também manifestar-se ao nascimento por hepatomegalia. Observa-se um fígado aumentado, atraso do crescimento, osteopenia, algumas vezes osteoporose,

rosto redondo com bochechas cheias, nefromegalia e epistaxis constantes devido a uma disfunção plaquetária. As complicações tardias são hepáticas (entre elas, adenomas) e renais (insuficiência renal) (Chen, 2001).

Como referido anteriormente, a hipoglicemia em jejum é consequência da deficiência da enzima glucose-6-fosfatase. No entanto, o fígado destes doentes liberta alguma glucose por ação de uma das enzimas que desdobra o glicogénio, a enzima desramificadora.

A acidez láctica surge como resultado do bloqueio na gluconeogénese. Uma vez que a última reação desta via metabólica não pode ocorrer, acaba por haver acumulação do principal substrato utilizado, o lactato.

A hiperuricemia resulta de um aumento da degradação de purina no fígado, a hiperlipidemia é devida ao aumento da disponibilidade do ácido láctico para a lipogénese e à mobilização dos lípidos do tecido adiposo causada pelos altos níveis de catecolamina em resposta à hipoglicemia (Beudet *et al.*, 2001).

A transmissão é autossómica recessiva.

### **b) Diagnóstico**

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica e nos níveis de glicemia e lactacidemia após uma refeição (hiperglicemia e hipolactacidemia), e após 3 a 4 horas de jejum (hipoglicemia e hiperlactacidemia). Os níveis séricos de ácido úrico, triglicéridos e colesterol estão aumentados. Não há resposta ao glucagon.

Pode recorrer-se a um teste genético para confirmação do diagnóstico. Cada vez é menos usada a biopsia hepática para quantificar a atividade de glucose-6-fosfatase.

É possível fazer o diagnóstico pré-natal através da análise molecular de amniócitos ou de células das vilosidades coriônicas.

### **c) Tratamento**

A orientação visa evitar hipoglicemia aconselhando-se refeições frequentes, alimentação entérica noturna através de sonda nasogástrica, e mais tarde adição de

amido cru oral. Deve ser evitada a acidose pela restrição da ingestão de frutose e galactose, e pela utilização de suplementos orais de bicarbonato. Para evitar a hipertrigliceridemia deve ser seguida dieta apropriada e o uso de estatinas. Hiperuricemia é controlada pela utilização de alopurinol.

Deve ser começada a proteção renal através de inibidores da enzima conversora caso se detete microalbuminúria. O transplante de fígado, realizado com base no fraco controlo metabólico ou hepatocarcinoma, corrige a hipoglicemia, mas o envolvimento renal pode continuar a progredir. Pode ser realizado transplante renal em caso de insuficiência renal grave.

## **B. Doença de Pompe**

A doença de Pompe (doença de armazenamento do glicogénio tipo II) é causada pela ausência da enzima  $\alpha$ -1,4-glicosidase, normalmente encontrada nos lisossomas, que afeta sobretudo os músculos esqueléticos e respiratórios, com vários graus de gravidade. Na forma infantil está associado a cardiomiopatia hipertrófica (Raben *et al.*, 2002).

A incidência estimada é de cerca de 1/57000 nos adultos e 1/138000 nas crianças.

A transmissão é autossómica recessiva.

### **a) Aspetos Clínicos**

A forma infantil desta patologia começa a manifestar-se antes dos 3 meses de idade, com hipotonia major, dificuldades de sucção e deglutição, cardiomiopatia hipertrófica e hepatomegalia progressiva.

A forma no adulto é caracterizada por miopatia progressiva das cinturas com início nos membros inferiores e afetando o sistema respiratório.

A deficiência na enzima  $\alpha$ -1,4-glicosidase, responsável pela hidrólise do glicogénio em glicose, leva a uma sobrecarga de glicogénio intra-lisossomal. Expressa-se clinicamente em determinados órgãos (principalmente coração e/ou músculos esqueléticos).

## **b) Diagnóstico**

O diagnóstico biológico baseia-se em evidências de deficiência enzimática (linfócitos em amostra de sangue seco, fibroblastos ou amostras de vilosidades coriônicas). Na forma infantil os diagnósticos diferenciais são, principalmente, doença de Werdnig-Hoffman e cardiomiopatia hipertrófica metabólica ou idiopática.

O diagnóstico pré-natal é possível por medição da atividade da enzima numa amostra fresca de vilosidades coriônicas, e avaliando as mutações identificadas nas células fetais do doente. Em casos muito raros é complicado fazer o diagnóstico pré-natal devido a pseudo-deficiências.

## **c) Tratamento**

Além do tratamento sintomático, está disponível uma terapêutica de substituição enzimática, a alfa glucosidase, que obteve autorização europeia de comercialização em Março de 2006.

Na ausência de tratamento, os doentes com a forma infantil da doença correm risco de morte nos primeiros dois anos de vida, resultante de falha cardiorrespiratória. Nos adultos causa grave enfraquecimento dos músculos respiratórios, ocorrendo morte por insuficiência respiratória (Devlin, 2010).

## **C. Doença de Cori**

A doença de Cori é a doença tipo III do armazenamento de glicogénio, e resulta da deficiência da enzima desramificadora de glicogénio (GDE). Caracteriza-se por fraqueza muscular grave e hepatopatia.

A prevalência está estimada em aproximadamente 1/100000 nascimentos. Os sintomas surgem geralmente no início da infância.

### **a) Aspectos Clínicos**

Nesta patologia ocorre acumulação de glicogénio uma vez que apenas os ramos mais externos da molécula de glicogénio podem ser degradados pela enzima glicogénio fosforilase. A degradação do glicogénio para sempre que se atinge um ponto de ramificação, isto é, uma ligação  $\alpha$ -1,6 que só pode ser quebrada pela ação da enzima desramificadora.

As crianças manifestam hepatomegalia, atraso no crescimento e, pontualmente, convulsões associadas a hipoglicemia. A hepatomegalia pode desaparecer com a idade adulta, e a fraqueza muscular surge lentamente e é progressiva. Outros sinais que estão normalmente associados incluem hipotonia muscular e miocardiopatia hipertrófica. Os sintomas geralmente melhoram durante a puberdade, exceto nos poucos casos em que surge cirrose hepática ou miopatia. Alterações bioquímicas incluem hipoglicemia sem acidose, hipertrigliceridemia e hipertransaminasemia durante a infância.

A doença é causada por uma deficiência na enzima desramificadora do glicogénio que se associa à glicogénio fosforilase para catalisar a degradação do glicogénio. A deficiência pode ocorrer no fígado e no músculo, ou apenas no fígado.

A transmissão é autossómica recessiva.

### **b) Diagnóstico**

O diagnóstico baseia-se na evidência da deficiência enzimática em leucócitos frescos, fibroblastos, ou numa biópsia de fígado ou de músculo. Ao contrário do que acontece na Doença de Von Gierke, nesta patologia ocorre resposta ao glucagon após as refeições (Cori, 1952).

O diagnóstico pré-natal é possível por teste enzimático e/ou genético.

### **c) Tratamento**

O tratamento é baseado numa dieta específica, com alimentação enteral por sonda

nasogástrica durante a noite em caso de hipoglicemia, refeições frequentes e suplementos crus de amido. Para doentes com miopatia, é também recomendada uma dieta rica em proteínas (Van Hoff *et al.*, 1967).

Exceccionalmente, alguns doentes desenvolvem complicações como insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular.

#### **D. Doença de McArdle**

Doença de McArdle, ou doença tipo V do armazenamento de glicogénio, é causada pela deficiência da enzima miofosforilase.

Caracteriza-se pela intolerância ao exercício (Devlin, 2010).

A prevalência é desconhecida. Os sintomas surgem na infância.

##### **a) Aspetos Clínicos**

Os doentes apresentam síndrome de intolerância ao exercício muscular com mialgia, caibras, fadiga e fraqueza muscular. Após prática de exercício, cerca de 50% dos doentes apresentam elevação da creatina cinase e rbdomiólise com mioglobinúria (urina escura) podendo conduzir a insuficiência renal aguda. Em muitos doentes é observável um fenómeno de “segundo folego” com alívio da mialgia e da fadiga após alguns minutos de descanso. A apresentação clinica é geralmente muito clássica, mas alguns doentes podem ter formas muito moderadas. Em alguns casos foi descrito uma apresentação muito precoce, com hipotonia, fraqueza muscular generalizada e insuficiência respiratória progressiva (McArdle, 1951).

A patologia tem transmissão autossómica recessiva.

##### **b) Diagnóstico**

O diagnóstico é fundamentado em achados biológicos, como ausência de aumento de

lactato no sangue durante o teste isquêmico do antebraço, excesso de glicogénio, e deficiente atividade de fosforilase na biopsia muscular.

**c) Tratamento**

O tratamento baseia-se em exercício físico controlado, com o objetivo de desenvolver a capacidade de oxidação mitocondrial dos músculos, e a ingestão programada de glicose de acordo com os períodos de exercício. As dietas com elevada ingestão de proteínas apresentam resultados variáveis.

O prognóstico é favorável quando a rabdomiólise grave é evitada. No entanto, a mioglobinúria pode levar à insuficiência renal com risco de vida.



## VIII. Conclusão

O campo dos EIMs passou ao longo dos anos por várias fases, cada uma com diferentes características e abordagens, mas todas elas contribuíram para o que hoje se sabe sobre este tema.

Este trabalho permitiu caracterizar de maneira geral cinco grupos de desordens com características bastante diferentes, desde a mais comum às mais raras. Foram explicadas as vias metabólicas onde ocorrem as desordens de cada uma das doenças e o erro resultante dessas desordens.

O EIM mais comum é a *Diabetes Mellitus* (com previsão de chegar aos 300 milhões de doentes a nível mundial em 2025, segundo a Organização Mundial de Saúde). A menos comum é a Doença de Von Gierke, que pertence ao grupo das glicogenoses e tem uma taxa de incidência de 1/200000 nascimentos.

A primeira ocorre por perturbações no metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas, dividida em vários grupos, sendo os principais a DM tipo I, caracterizada por baixa secreção de insulina porque as funções das células  $\beta$  do pâncreas estão reduzidas, resultado de um processo autoimune. A DM tipo II é caracterizada por hiperglicemia e hipertrigliceridemia. A obesidade é vista como um dos principais contribuintes para o aparecimento da DM tipo II.

A Galactosemia é provocada pela falta de galactose-1-fosfatouridiltransferase, enzima necessária à metabolização da galactose.

A deficiência da frutocinase resulta na frutosemia e intolerância à frutose, porque o organismo não vai ser capaz de metabolizar a frutose ingerida.

A pentosúria resulta da deficiência da enzima xilitol desidrogenase ou da L-xilulose reductase, que deveriam reduzir a xilulose a xilitol. Não havendo essa conversão leva à excreção de grandes quantidades de pentose na urina.

A deficiência na enzima glucose-6-fosfatase hepática leva à Doença de Von Gierke. A Doença de Pompe é causada pela ausência da  $\alpha$ -1,4-glicosidase, que normalmente se encontra nos lisossomas. A deficiência na enzima desramificadora do glicogénio leva à Doença de Cori. A Doença de McArdle é causada pela ausência de fosforilase.

## IX. Referências Bibliográficas

Ali M., Rellos P., Cox T.M., 1998. Hereditary fructose intolerance. *J. Med. Genetics*, 35(5):353-365.

Amâncio F.A.M., Scalco F.B., Coelho C.A.R., 2007. Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em um hospital universitário. *Jornal Brasileiro de Patologia Médica*, pp. 169-174

Atkinson M.A., Maclaren N.K., 1994. The Pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 331(21):1428-1436.

Autocontrolo ineficaz da saúde em pacientes com Diabetes Mellitus tipo I [Em linha]. Disponível em [http://prezi.com/yjqndws8vv\\_2/untitled-prezi/](http://prezi.com/yjqndws8vv_2/untitled-prezi/). [Consultado em 6/09/2014]

Barreiros R.C., 2005. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. [Em linha] Disponível em <http://frutosemia-bb.blogspot.pt/2012/10/frutosemia.html>. [Consultado em 26/07/2014]

Chen Y.-T. 2001. Glycogen storage diseases. In: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W.S., Valle D. (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill.

Clark C.M., Lee D.A., 1994. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 332(18):1210-1217.

Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia [Em Linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/#galactosemia.Diagnosis>>. [Consultado em 30/08/2014]

Cori G.T., Cori C.F. 1952. Glucose-6-phosphatate of the liver in glycogen storage disease. *J. Biol. Chem.*, 199(2):661-667.

Devlin T.M., 2010. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 7<sup>th</sup> ed., Wiley-Liss.

Hiatt H., 2001. Pentosuria. Em Scriver, C. R., Beauder, A. R., Sly, W. S., e Valle, D. (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8<sup>a</sup> ed. New York: McGraw Hill.

Kahn B.B., Flier J.S., 2000. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 106(4):473-481.

Luppi P., Trucco M., 1999. Immunological models of type I diabetes. *Horm. Res.*, 52(1):1-10.

McArdle B., 1951. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin. Sci.*, 10(1):13-35.

Orpha.net [Em Linha]. Disponível em <[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=PT](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=PT)>. [Consultado em 5/09/2014]

Perry K.G., Reichardt J.K., 1998. The fundamental importance of human galactose. *Trends Genet.*, 14(3):98-102.

Rebekah F., Kushner E.L., Ryan J.M.I., Sefton R.D., Sanders P.J.L., Kenneth H.M., Judith L. Fridovich-Keil. *A Drosophila melanogaster model of classic galactosemia*. [Em Linha]. Disponível em <<http://dmm.biologists.org/content/3/9-10/618.full>>. [Consultado em 23/08/2014]

Raben N.P.P., Byrne B.J., 2002. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe Disease). *Curr. Mol. Med.*, 2(2):145-166.

Saudubray J.M., Sedel F., Walter J.H., 2006. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherited Metab. Dis.*, 29:262-264.

Scriver C.R., Beaudet A.L., Valle D., Sly W.S., Vofelstrin B., Kinzler K.W., 2006. Galactosemia Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (<http://ommbid.com/>). New York: McGraw Hill.

*Síndrome metabólica e exercício físico:fatores relacionados à resistência à insulina.* [Em linha]. Disponível em <<http://www.efdeportes.com/efd172/sindrome-metabolica-e-exercicio-fisico.htm>> [Consultado em 12/07/2014]

Steinmann B., Santer R., 2012. Disorders of Fructose Metabolism. Em: Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H., eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 5<sup>a</sup> ed. New York, NY: Springer.

Steinmann B., Gitzelmann R., Vanden Berghe G., 2001. Disorders of fructose metabolism. Em: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W.S., Valle D. (Eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill.

Taylor S.I. 2001. Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Em: Scriver C.R., Beauder A.L., Sly W.S. Valle D. (Eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8<sup>a</sup> ed. New York: McGraw Hill, p. 1433; American Diabetes Association web site [www.diabetes.org/home.jsp](http://www.diabetes.org/home.jsp)

Van Hoff F., Hers H.G., 1967. The subgroups of type III glycogenosis. *Eur. J. Biochem.*, 2(3):265-270.

Wajchenberg B.L., 2007. Beta cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev.*, 28(2):187-218.

Wong D., 2005. Hereditary fructose intolerance. *Mol. Gen. Metab.*, 85(3):165-167.