

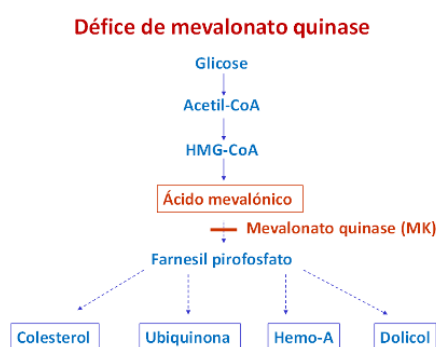
ACIDÚRIA MEVALÓNICA

O QUE É A ACIDÚRIA MEVALÓNICA?

Es un error congénito de uno de los primeros pasos del metabolismo del colesterol, causado por la deficiencia de la enzima mevalonato quinasa.

Debido a este defecto se produce una acumulación de ácido mevalónico en líquidos biológicos y tejidos.

O QUE É A MEVALONATO QUINASE (MK)?



É uma **enzima** que transforma o ácido mevalónico em ácido fosfomevalónico.

O ácido mevalónico é **precursor de diversos compostos de grande importância biológica**, como o colesterol, a ubiquinona, o heme A e o dolicol.

O **colesterol** é um constituinte das membranas celulares, sendo um modulador da fluidez das membranas, do desenvolvimento embrionário e precursor das hormonas esteróides e dos ácidos biliares.

A **ubiquinona** é um potente anti-oxidante e além disso, é um componente da cadeia respiratória mitocondrial, tal como o **hemeA**.

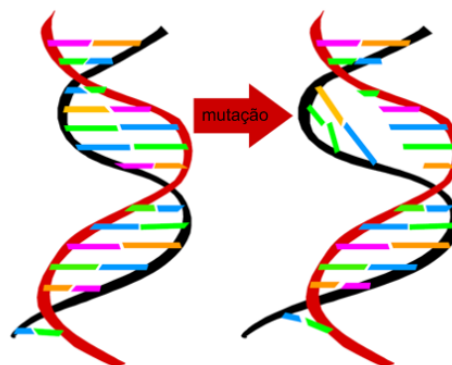
O **dolicol** intervem na síntese de glicoproteínas.

PORQUE É QUE OCORRE UM DÉFICE DA ENZIMA MK?

Quando se produz uma **mutação** (alteração estável e hereditária) no gene MK que codifica esta proteína enzimática, esta sofre alterações na sua concentração ou estrutura que podem alterar a sua função.

Nem todas as mutações têm o mesmo efeito sobre a enzima MK, o que dá lugar a um amplo espectro de formas clínicas.

A acidúria mevalónica transmite-se de forma autossómica recessiva.



QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS DE UM DÉFICE DE ACTIVIDADE DA MK?

Acumula-se ácido mevalónico, que é tóxico. Para além disso vai haver défice da síntese de colesterol, ubiquinona, heme A e dolicol, o que pode ter consequências graves, dada a importância biológica destes compostos. Estas alterações são causa de manifestações clínicas de gravidade diversa.

QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE UM DÉFICE DE ACTIVIDADE DA MK?

Manifestações clínicas de acidúria mevalónica



Atraso do desenvolvimento

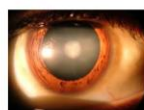


febre



diarreia

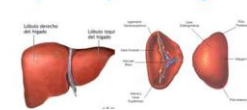
cataratas



anemia



hepatoesplenomegália



Na forma mais grave, as manifestações clínicas iniciam-se na infância com uma **apresentação multissistémica**

grave e progressiva, de uma **heterogeneidade clínica** considerável.

Os doentes mais afetados, geralmente de apresentação precoce, apresentam **atraso grave do desenvolvimento**, **traços dismórficos**, **cataratas**, **hepatoesplenomegália**, **linfadenopatia** e **anemia**, assim como **diarreia** e **malabsorção**.

Os menos afetados apresentam atraso de desenvolvimento psicomotor, hipotonia, fraqueza muscular e ataxia.

Muitos doentes apresentam **crises recorrentes de febre**, linfadenopatia, hepatoesplenomegália, artralgia, edema e erupção cutânea.

Outros apresentam atraso de crescimento, suscetibilidade às infeções, hepatoesplenomegália, cataratas e atraso do desenvolvimento psicomotor. Os traços dismórficos incluem dolicocefalia, fâcies triangular, microcefalia, fronte proeminente, narinas antevertidas, orelhas rodadas e de implantação baixa e olhos oblíquos com pestanas longas.

Acidúria mevalónica grave



Existe uma forma de acidúria mevalónica associada com a síndrome de hiperimmunoglobulinémia D e febre periódica. Esta entidade caracteriza-se por episódios recorrentes de febre associados com linfadenopatia, artralgia, transtornos gastrointestinais e rash cutâneo.

A excreção de ácido mevalónico é muito inferior à que ocorre na acidúria mevalónica clássica, surgindo apenas durante os períodos febris.

Não está bem estabelecida a relação entre o défice de MK e a síndrome inflamatório com febre periódica. Sabe-se que o aumento da temperatura corporal causa uma inibição da MK, o que agrava o défice da síntese de colesterol e outros derivados, induzindo a inflamação e a febre.

A acidúria mevalónica clássica e a síndrome de febre periódica não são duas entidades diferentes, mas antes os extremos (mais grave e mais ligeiro, respectivamente) de um contínuo fenotípico (de apresentação clínica) do défice em MK.

COMO SE DIAGNOSTICA A ACIDÚRIA MEVALÓNICA?

Na acidúria mevalónica clássica deteta-se uma concentração de **ácido mevalónico** muito elevada nos líquidos biológicos de todos os doentes, demonstrável no estudo dos **ácidos orgânicos**.

As concentrações de ácido mevalónico excretadas na urina correlacionam-se com a gravidade da apresentação clínica.

A deficiência da MK demonstra-se em fibroblastos e linfócitos dos doentes, não havendo correlação entre a actividade residual, que é praticamente indetetável e a excreção do ácido mevalónico ou a gravidade clínica.

Os valores de **imunoglobulina D** no plasma variam em função do quadro clínico.

Em geral, os doentes com acidúria mevalónica grave apresentam o quadro clínico completo (sintomas neurológicos com crises de febre recorrente) e valores elevados de imunoglobulina D, que aumentam durante as crises.

Diagnóstico de acidúria mevalónica



Suspeita clínica?

Estudo bioquímico



Anemia?
↑ IgD



↑ mevalonato



↓ MK

Estudo genético



Mutações MK

O estudo mutacional do gene K permite o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

A ACIDÚRIA MEVALÓNICA TEM TRATAMENTO?

As tentativas de tratamento da acidúria mevalónica têm-se baseado em **evitar a deficiência dos produtos metabólicos** (colesterol e derivados) e a **concentração excessiva do ácido mevalónico**. No entanto, estas terapêuticas têm-se revelado infrutíferas.

A **suplementação oral** com colesterol agrava a diarreia e o mau estar geral. Tentou-se a suplementação com **colesterol, ácido ursodesoxicólico** (um ácido biliar), **coenzima Q e vitamina E**, sem resultados clínicos evidentes.

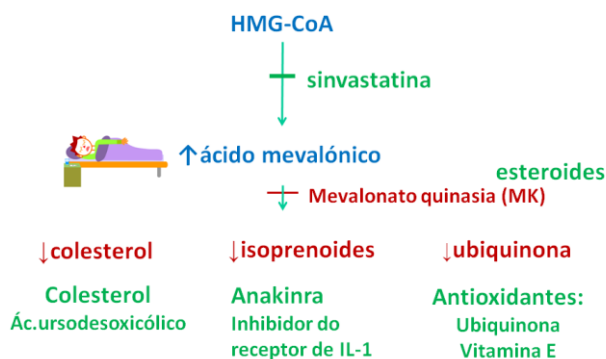
Tentou-se também evitar a formação de quantidades excessivas de ácido mevalónico, bloqueando a sua síntese com **inibidores da 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA redutase**, como as **estatinas** (usadas habitualmente na hipercolesterolemia para diminuir a síntese de colesterol), mas teve-se de abandonar este tratamento por se terem desencadeado descompensações graves com episódios de febre elevada e aumento da creatinaquinase (CK).

No entanto, o uso de corticoesteróides (“cortisona”) nas crises graves melhorou claramente os sintomas e aparentemente também o desenvolvimento psicomotor em alguns doentes.

Recentemente, foi demonstrado que alguns **isoprenóides**, como o farnesilo pirofosfato, podem reverter a inflamação celular. A resposta clínica positiva observada em alguns doentes à anakinra e outros fármacos antagonistas do receptor da interleucina (IL-1) sugere que o bloqueio da IL-1 é a opção de tratamento mais eficaz para muitos doentes com acidúria mevalónica. A anakinra previene ataques de febre causados pelas vacinas, sem inibir a indução de anticorpos e sem efeitos colaterais significativos. O tratamento com anakinra reduz a duração e a gravidade dos ataques de febre nas crises HIDS. Para além disso, têm sido descritos doentes com a forma grave de acidúria mevalónica tratados com sucesso com **transplante de medula óssea**.

A acidúria mevalónica causa graves consequências nos doentes. O diagnóstico e tratamento precoces e o bom controlo do estado nutricional podem ser de alguma utilidade.

Tratamento de acidúria mevalónica-1



Tradução

Ana Faria-Hospital Pediátrico de Coimbra

Coordenação de Tradução

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.