

# DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA

## O QUE SÃO OS DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA?

São um conjunto de doenças genéticas, de herança autossómica recessiva, que atingem o **transporte da carnitina e dos ácidos gordos**, causando uma alteração no processo da  **$\beta$ -oxidação** dos mesmos.

## O QUE É A CARNITINA?

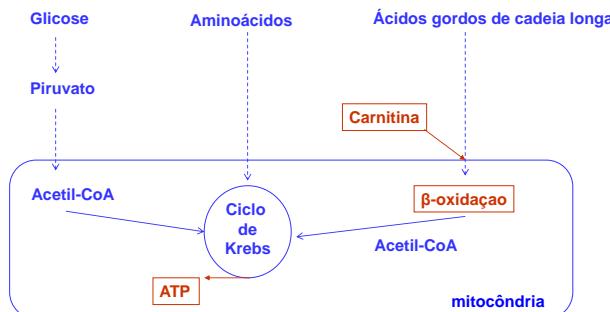
A carnitina é um composto sintetizado no fígado e no rim e também adquirido pela dieta, que é indispensável para o **transporte dos ácidos gordos de cadeia longa** desde o citoplasma até à mitocôndria.

## O QUE SÃO OS ÁCIDOS GORDOS?

São **cadeias de carbono** de diferentes comprimentos, que constituem uma das principais **fontes de energia**, especialmente para o **coração e músculo esquelético**.

## QUAIS SÃO AS FONTES DE ENERGIA DO ORGANISMO?

### Fontes de energía celular



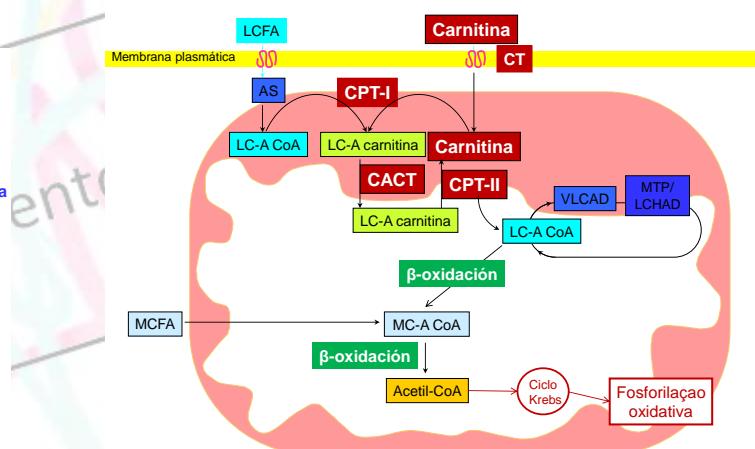
Todos os seres vivos necessitam de energia para crescer, deslocar-se, pensar e realizar qualquer outra actividade. Também necessitamos de energia para que todas as reacções metabólicas funcionem e permitam a vida. A energia produz-se principalmente pela oxidação dos

açúcares (glicose) e dos ácidos gordos, que são transportados pela carnitina para o interior das mitocôndrias.

## QUANDO É QUE SE OXIDAM OS ÁCIDOS GORDOS?

Durante o jejum e o exercício prolongado ou em processos febris em que há grandes necessidades energéticas, a energia disponibilizada pela glicose é insuficiente, iniciando-se a mobilização dos ácidos gordos a partir do tecido adiposo (gordura corporal). Activam-se sob a forma de acil-CoA e são transportados pela carnitina até ao interior da mitocôndria, onde são oxidados. A  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos proporciona até 80% da energia necessária para o organismo perante um jejum prolongado.

## QUAL É O PAPEL DA CARNITINA NO TRANSPORTE DOS ÁCIDOS GORDOS PARA O INTERIOR DA MITOCÔNDRIA?



A carnitina entra na célula através da membrana plasmática mediante um transportador de carnitina (CT). A enzima carnitina palmitoil transferase I (CPT-I) transforma os ácidos gordos de cadeia longa activados (LC-AcIlCoA) em acilcarnitinas (LC-AcIlcarnitinas). Estas são transportadas através da membrana mitocondrial

interna pela enzima acilcarnitina translocase (CACT). A enzima carnitina palmitoil transferase II (CPT-II) está situada na membrana mitocondrial interna, sendo responsável pela transformação das acilcarnitinas em acil-CoA e libertação da carnitina, saindo esta última da mitocôndria por intermédio da enzima translocase. Os ácidos gordos de cadeia curta e média não precisam do sistema de transporte da carnitina, passando directamente para a mitocôndria.

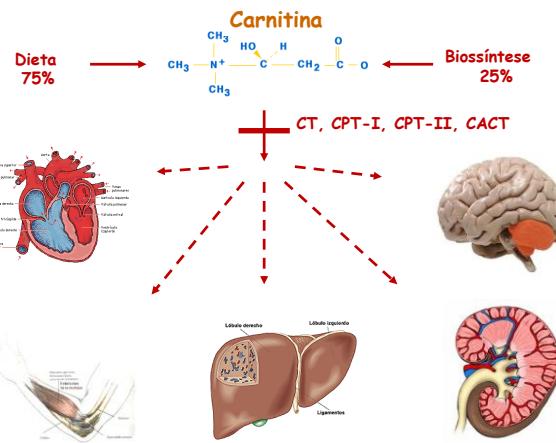
## QUANDO É QUE SE PRODUZ UM DEFEITO DO METABOLISMO DA CARNITINA?

Produz-se um defeito do metabolismo da carnitina quando algum dos processos enzimáticos ou de transporte implicados numa via metabólica não se realizam correctamente. Como consequência, podem acumular-se compostos que não tenham sido correctamente oxidados e que podem ser tóxicos quando em excesso. Produz-se também um defeito na síntese de acetil-CoA que causa uma faléncia na produção de energia através do ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa, um defeito na síntese de corpos cetónicos e diminuição dos valores de glicose (**hipoglicemia**).

## PORQUE SE PRODUZ UM DEFEITO HEREDITÁRIO DO METABOLISMO DA CARNITINA?

Cada uma das proteínas enzimáticas ou de transporte implicadas no metabolismo da carnitina está determinada geneticamente (codificada). Quando surge uma **mutação** (alteração estável e hereditária) no gene que codifica algumas destas proteínas, estas podem sofrer alterações na sua estrutura, o que poderá alterar a sua função. Têm uma hereditariedade **autossómica recessiva**, sendo os pais portadores de mutações num dos genes, não sofrendo o efeito da deficiência. Se ambos os pais transmitirem a mutação ao filho, este terá um **erro congénito do metabolismo da carnitina**.

## O QUE OCORRE SE UMA CRIANÇA NASCER COM UM DEFEITO DO METABOLISMO DA CARNITINA?



Geralmente a criança nasce bem, apresentando sintomas, como anorexia e vômitos, enquanto lactente, despoletados por processos febris, exercício prolongado, infecções e intervenções cirúrgicas. Quando as necessidades energéticas da criança são superiores às obtidas pelo aporte de glicose e pela degradação do glicogénio hepático, inicia-se a β-oxidação dos ácidos gordos. Se esta via for atingida por um defeito do metabolismo da carnitina, produz-se uma **hipoglicemia hipocetótica**, que pode conduzir a coma, já que uma faléncia na síntese de acetil-CoA traduz-se num defeito de formação de corpos cetónicos. Podem apresentar sinais de **faléncia hepática com hipermenoníemia**.

Defeito	Gene	Idade de apresentação	Clinica	Bioquímica
CT OCTN2	SLC22A5	Precoce ou tardia	Músculo Coração Fígado	Hipoglicemia hipocetótica ↓ carnitina
CPT-I	CPT1A	Precoce	Faléncia multiorgânica Sínd. Reye-like	Hipoglicemia hipocetótica Carnitina N ↑ Acilcarnitinas
CACT	SLC25A20	Neonatal	Coração Músculo Fígado Cérebro	Hipoglicemia hipocetótica ↑ CK ↓ Carnitina
CPT-II	CPT2	Infantil (grave) Adulto	Fígado Coração Músculo	Hipoglicemia hipocetótica Mioglobulinuria ↓ Carnitina

O espectro de sintomas clínicos é muito amplo, abarcando desde indivíduos **assintomáticos** a outros com **debilidade muscular, cardiomiopatia e hepatopatia**. As manifestações clínicas dependem do defeito do metabolismo da carnitina, da toxicidade dos

metabolitos acumulados e da actividade enzimática residual.

## COMO SE DIAGNOSTICAM OS DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA?

O diagnóstico é sugerido muitas vezes pelo registo de hipoglicemia hipocetótica, com hiperamoniémia moderada, CK elevada e alteração do perfil das acilcarnitinas (excepto na deficiência da enzima CPT-II). A carnitina total e livre está muito diminuída nos defeitos do transportador, como na deficiência das enzimas acilcarnitina translocase e CPT-II, podendo ser normal ou inclusivamente elevada na deficiência da enzima CPT-I. O defeito confirma-se pelo estudo de actividade enzimática em cultura de fibroblastos e mediante estudo genético, o que permite aconselhamento genético familiar e diagnóstico pré-natal, se solicitado.

## OS DEFEITOS DO METABOLISMO DA CARNITINA TÊM TRATAMENTO?

O tratamento baseia-se em **evitar a hipoglicemia**, o que se consegue com as seguintes atitudes:

- 1) **evitar jejuns prolongados**, fraccionando a dieta,
- 2) adoptar uma **dieta rica em hidratos de carbono complexos**, com restrição de gorduras e
- 3) administrar **suplementos de L-carnitina** (indispensável em doentes com deficiência primária de carnitina).

Estes defeitos são doenças graves se não forem diagnosticadas. Portanto, deverão ser reconhecidas de forma a evitar ou minimizar as suas consequências, melhorando assim a qualidade de vida destes pacientes.



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.

### Tradução

Paulo Éden, Elisa Leão Teles  
Unidade de Doenças Metabólicas  
Hospital Pediátrico Integrado  
Centro Hospitalar S. João, EPE  
Porto, Portugal

### Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)