

# METILCROTONILGLICINÚRIA

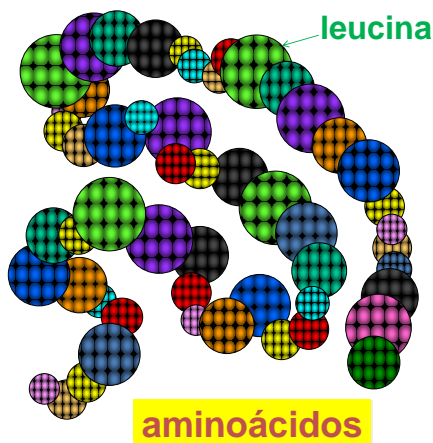
## O QUE É A METILCROTONILGLICINÚRIA?

A **metilcrotonilglicinúria (MCG)** é uma alteração da degradação das proteínas que causa a eliminação na urina de uns compostos: a **3-metilcrotonilglicina** e o **ácido 3-hidroxi-isovalérico**.

## COMO SE DEGRADAM AS PROTEÍNAS?

As proteínas são formadas por uma muito longa cadeia de **aminoácidos** que se libertam quando estas se degradam. Os aminoácidos livres podem utilizar-se para formar outras proteínas ou outros compostos do nosso organismo ou degradar-se para produzir energia. Cada aminoácido degrada-se mediante uma série de reações em cadeia, formando **vias metabólicas**, de modo que cada aminoácido tem a sua própria via para formar-se e degradar-se. No caso vertente da MCG o aminoácido em causa é a leucina.

Todas estas reações se realizam graças à ação de umas proteínas, as **enzimas** (fermentos), que as aceleram.



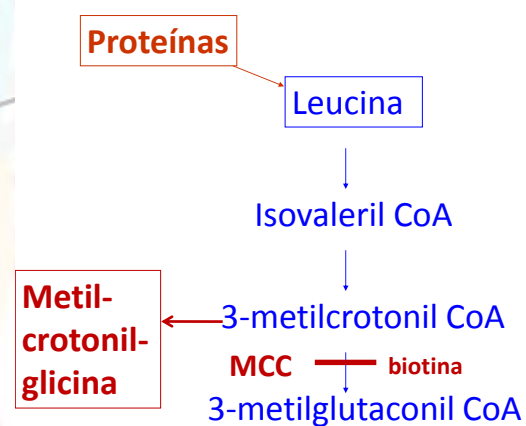
## O QUE SIGNIFICA UM ERRO METABÓLICO?

Quando existe um erro do metabolismo alguma destas reações não se produz com a devida eficácia e os compostos anteriores à reação (ie, localizados a

montante) acumulam-se, enquanto os que se localizam a jusante (posteriores à reação) não se sintetizam corretamente. As **acidúrias orgânicas** são defeitos do metabolismo de alguns aminoácidos que causam a acumulação de **ácidos orgânicos**.

## O QUE ACONTECE NA MCG?

No caso da MCG, a deficiência de uma enzima (**metilcrotonil CoA carboxilase – MCC**) causa a acumulação de ácido **3-metilcrotonico** e outros compostos potencialmente tóxicos dele derivados. Podem acumular-se também secundariamente **amónia** e **lactato**, também tóxicos.



## PORQUE OCORRE UMA MCG?

Cada uma das reações do metabolismo que vão dar lugar a compostos que formam o nosso organismo está geneticamente determinada (codificada). Todos herdamos de cada um dos nossos progenitores a informação, correta ou alterada, que determina que se realize todas as reações do metabolismo. A deficiência da actividade da MCC ocorre devido a **mutações** (alterações estáveis e hereditárias) nos genes *MCCA* e *MCCB* que codificam diferentes subunidades desta enzima. Esta deficiência é uma alteração genética de hereditariedade **autossómica recessiva**, isto é, embora os pais sejam portadores de mutação neste gene, não apresentam défice enzimático. Se ambos os pais transmitirem a mutação ao filho, este sofrerá de MCG.

## O QUE ACONTECE A UMA CRIANÇA QUE NASCE COM MCG?

O bebé nasce sem problemas clínicos, uma vez que até ao momento do parto é o organismo materno que se encarrega de metabolizar as proteínas e ele fá-lo bem, apesar de ser portador de uma informação errada (porque tem uma outra correta). Quando o bebé começa a alimentar-se as proteínas do leite degradam-se e libertam todos os aminoácidos, alguns dos quais não se degradam bem devido ao defeito enzimático e os ácidos 3-metilcrotónico e 3-hidroxi-isovalérico, assim como a amónia e o lactato começam a acumular-se. O ácido 3-metilcrotónico conjuga-se com a glicina e elimina-se na urina sob a forma de metilcrotónilglicina.

### Manifestações clínicas da MCG



#### Forma neonatal

Acidose metabólica

Hipoglicémia  
hipocetósica  
hiperamoniémia  
hiperlactacidémia



#### Forma infantil

Síndrome Reye-like:

Hipoglicémia  
hipocetósica  
hiperamoniémia



#### Forma assintomática

A apresentação clínica da MCG tem um espectro muito amplo, que vai desde muitos casos assintomáticos diagnosticados devido ao diagnóstico precoce alargado (teste do pezinho) até variantes neonatais muito graves, com encefalopatia necrotizante (destruição grave do tecido cerebral) de evolução fatal. A apresentação mais habitual é a de uma síndrome de reye, falência hepática aguda (alteração súbita de todas as funções do fígado) com elevação das transaminases, hipoglicémia (baixa da glicose no sangue), hiperamoniémia, acidose metabólica e até infiltração gorda do fígado. No entanto, não existe relação entre o grau de défice enzimático e o tipo de mutações e a apresentação clínica, o que faz supor que haja outros factores celulares ou metabólicos que determinem a forma de apresentação e os sintomas de cada doente.

## COMO SE DIAGNOSTICA UMA MCG?

Com base na clínica do doente, faz-se o estudo dos ácidos orgânicos urinários que mostra o aumento da metilcrotónilglicina e do 3-hidroxi-isovalerato, enquanto que no sangue estão elevados a metilcrotónilcarnitina e a metilcrotónilglicina. Muitos doentes são diagnosticados pelo rastreio neonatal alargado (teste do pezinho).

### Diagnóstico de défice de MCC



Suspeita clínica ? Síndrome Reye-like

Rastreio neonatal alargado

Estudo bioquímico

Estudo genético



↑3MCG,3HIV  
e derivados



↓Carnitina livre,  
Acilcarnitinas,  
acilglicinas



↓ MCG



Mutações  
MCCA, MCCB

O estudo enzimático em linfócitos ou em fibroblastos e sobretudo o estudo das mutações dos genes *MCCA* e *MCCB* confirmam o diagnóstico e permitem o aconselhamento genético.

## O QUE FAZER PARA EVITAR AS CONSEQUÊNCIAS DE UMA MCG?

O tratamento baseia-se na evicção da acumulação de produtos potencialmente tóxicos. Isto consegue-se em primeiro lugar com a restrição moderada das proteínas naturais na dieta, uma vez que contém o aminoácido precursor dos tóxicos: a **leucina**.

No entanto, os aminoácidos são indispensáveis para a formação de proteínas que constituem o corpo da criança, pelo que se administram mediante uma fórmula especial que não contém leucina. Além disso, eliminam-se os ácidos potencialmente tóxicos mediante a administração de carnitina, que os converte em acilcarnitinas não tóxicas e ajuda a eliminá-los pela urina.

Apesar da enzima MCC depender da biotina, só foram descritos dois doentes que respondiam a este cofator, de modo que, em geral, a biotina não tem nenhum efeito.

A MCG é uma doença hereditária que, não diagnosticada e tratada, pode em alguns casos levar a graves consequências. O diagnóstico e tratamento precoces melhoram muito o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.

#### Tradução

Lúisa Diogo - Hospital Pediátrico de Coimbra

#### 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.

Documento provisório

Documento provisório