

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

17 de Junho de 2021

Teresa Campos

Doenças Raras - Situações Comuns -

17 e 18 de junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha



SÃO JOÃO



European
Reference
Network

MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

HIPOGLICEMIA



SPP
SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

Regulação da glicose



- Origem da glicose fetal: Mãe
- Transporte placentar por difusão através de GLUT
- Aumento das necessidades de glicose ao longo da gestação
- No final da gravidez inicia-se armazenamento de glicogénio hepático no feto.

Regulação da glicose



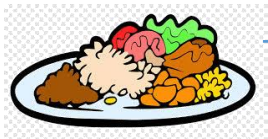
Nascimento: 55-60 mg/dl

A partir de D2: 70 mg/dl

- Após o nascimento:
 - Diminuição da insulina
 - Aumento transitório de glicagina
 - Activação da gluconeogénese e cetogénese

Necessidades diárias: 6mg/kg/min

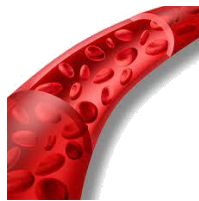
- ***Necessidade mais elevadas (8-9 mg/kg/min):***
pré-termos, restrição de crescimento intra-uterino, recém-nascido doente



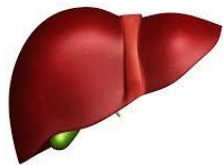
Absorção activa:
SGLT1, GLUT2, GLUT5



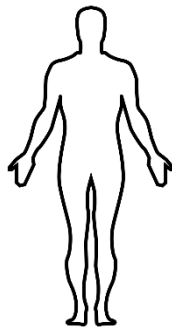
- ↑ Insulina
- ↑ Síntese de glicogénio
- ↑ Síntese de triglicerídeos



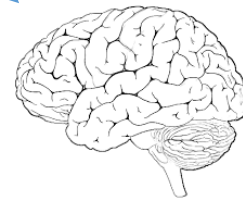
- ↓ Gluconeogénese
- ↓ Lipólise
- ↓ Cetogénese



GLUT4



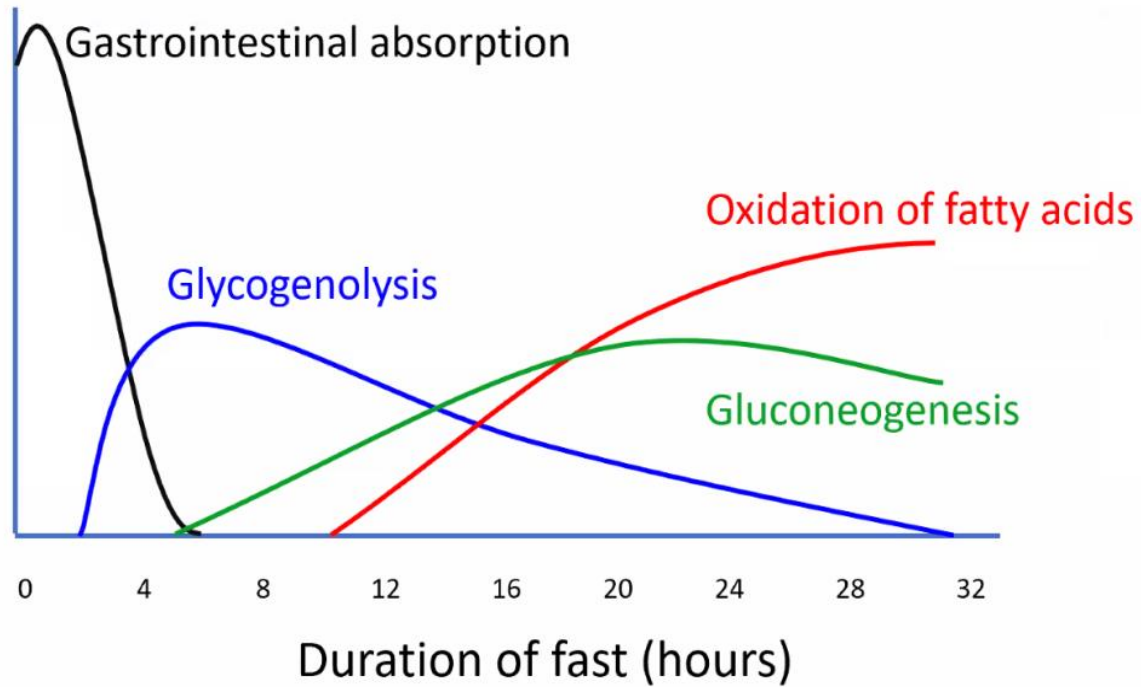
GLUT1, GLUT3



Insulina



Glicagina
Adrenalina
Cortisol
H. crecimiento



Hipoglicemia

Sintomático

<48h de vida: 50mg/dl

>48h de vida: 60mg/dl

Assintomático (em risco)

<4h de vida: 25mg/dl

4-24h de vida: 35mg/dl

24-48h de vida: 50 mg/dl

>48h de vida: 60mg/dl

Hipoglicemia

Sintomatologia

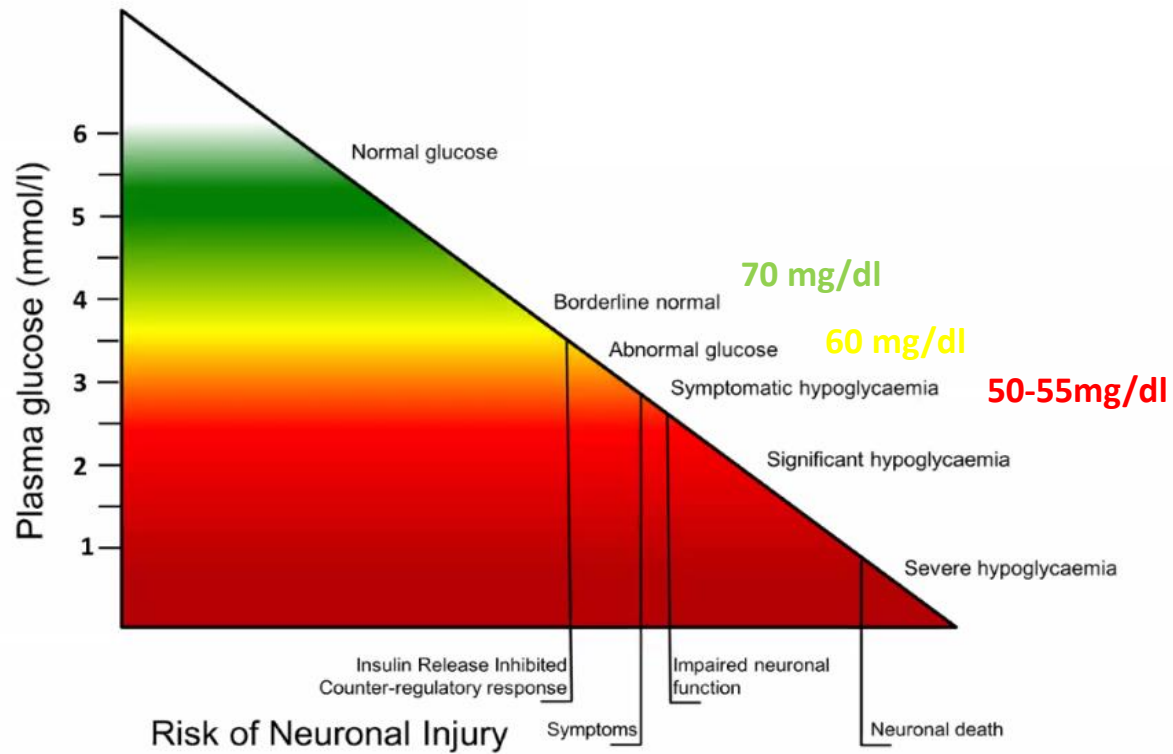
Autonómica

- Taquicardia
- Tremor
- Hipersudorese
- Náusea/vómitos
- Hipotermia
- Ansiedade
- ...

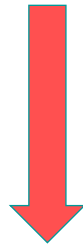
Neuroglicopénica

- Letargia
- Cefaleia
- Distúrbios visuais/motores/sensitivos
- ...

Na hipoglicemia crónica a resposta autonómica pode ser mitigada!



Episódios graves e recorrentes de neuroglicopenia



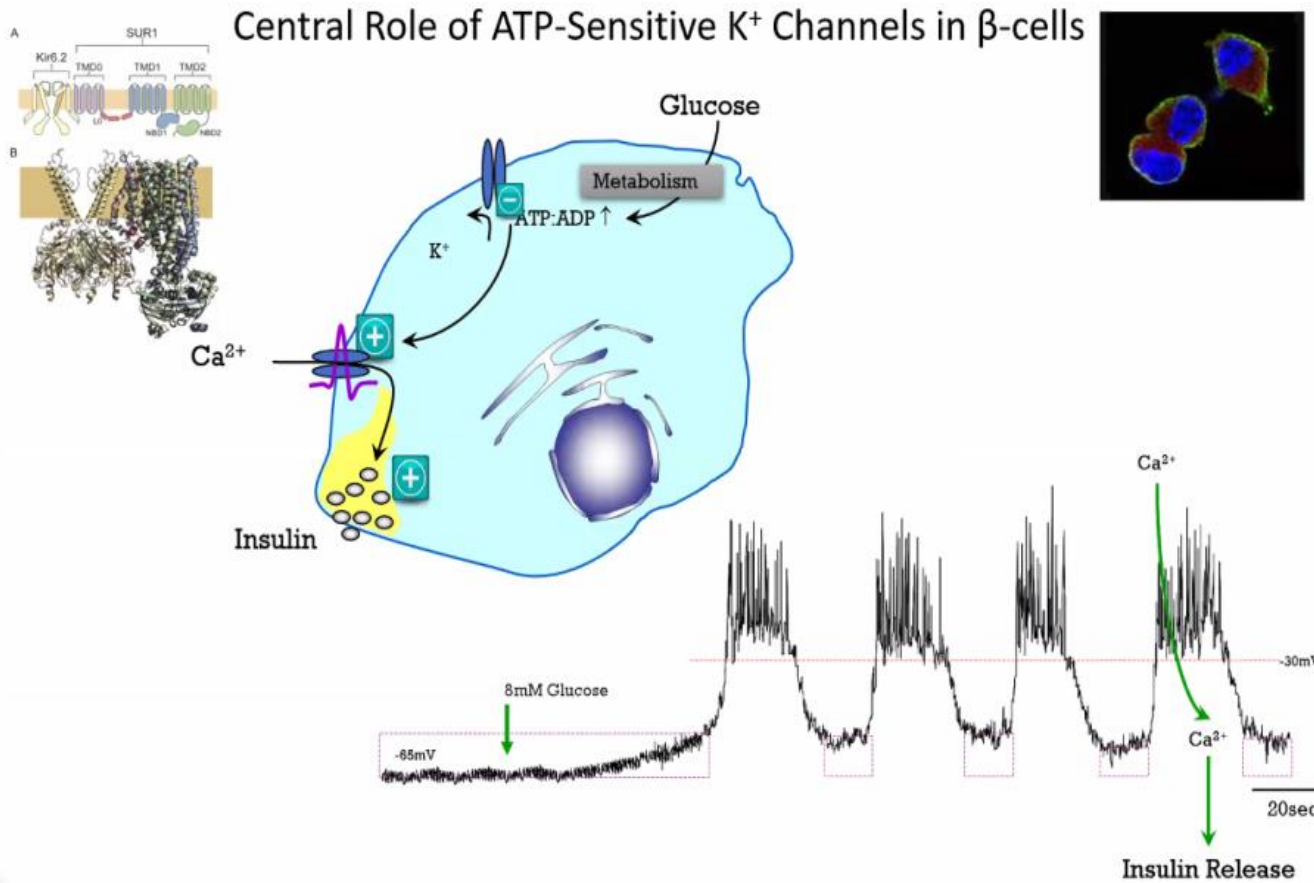
Microcefalia
Alteração cerebral
Atraso do desenvolvimento psicomotor

Maior risco se ocorrência na fase de desenvolvimento cerebral

Principais diagnósticos a considerar

- **Hiperinsulinismo**
- **Defeitos das hormonas da contra-regulação**
- **Glicogenoses hepáticas**
- **Defeitos da gluconeogénese**
- **Defeitos da beta-oxidação dos ácidos gordos**
- **Intolerância aos açúcares**
- **Outros defeitos metabólicos (acidúrias orgânicas, tirosinemia, defeitos congénitos da glicosilação, ...)**
- **Hipoglicemia cetótica idiopática da infância**

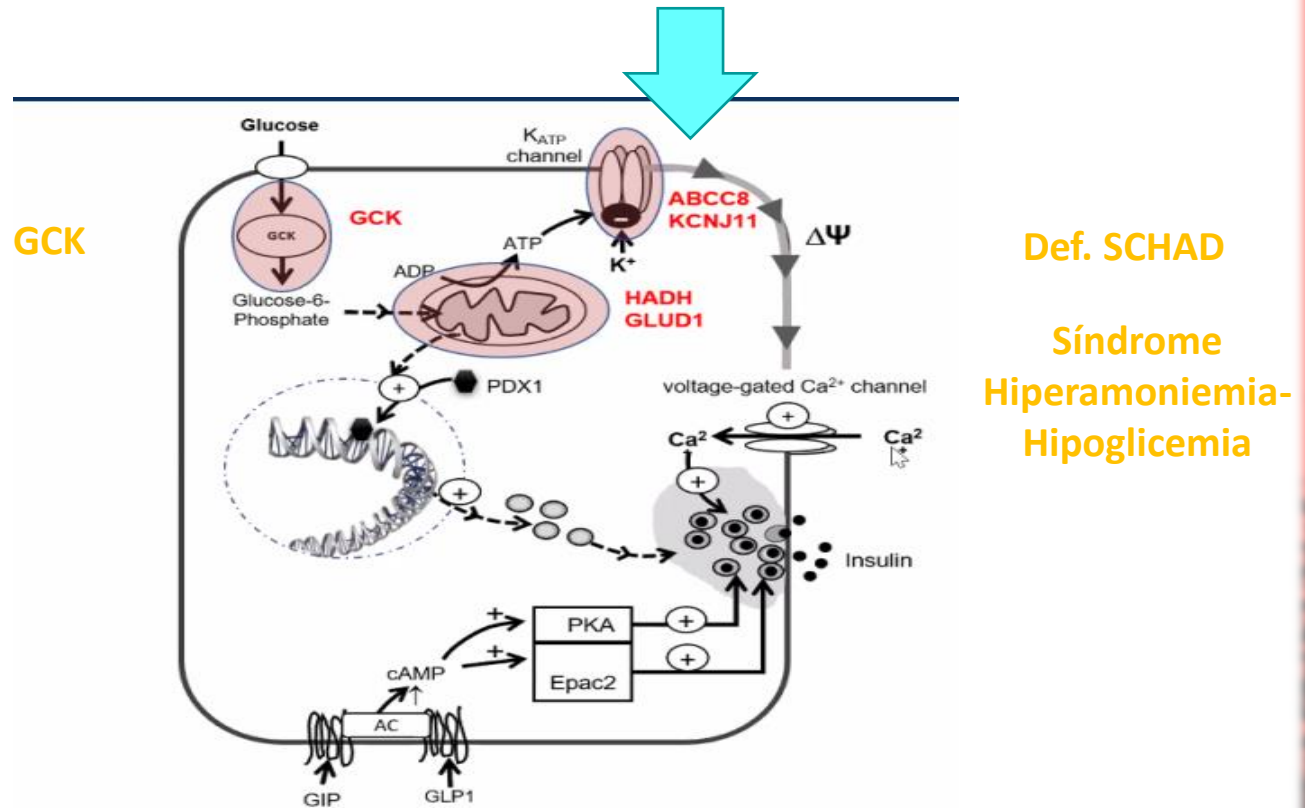
Hiperinsulinismo



XXXX

ABCC8; KCNJ11

Principal causa de hiperinsulinismo congénito



Def. SCHAD

Síndrome
Hiperamoniemia-
Hipoglicemia

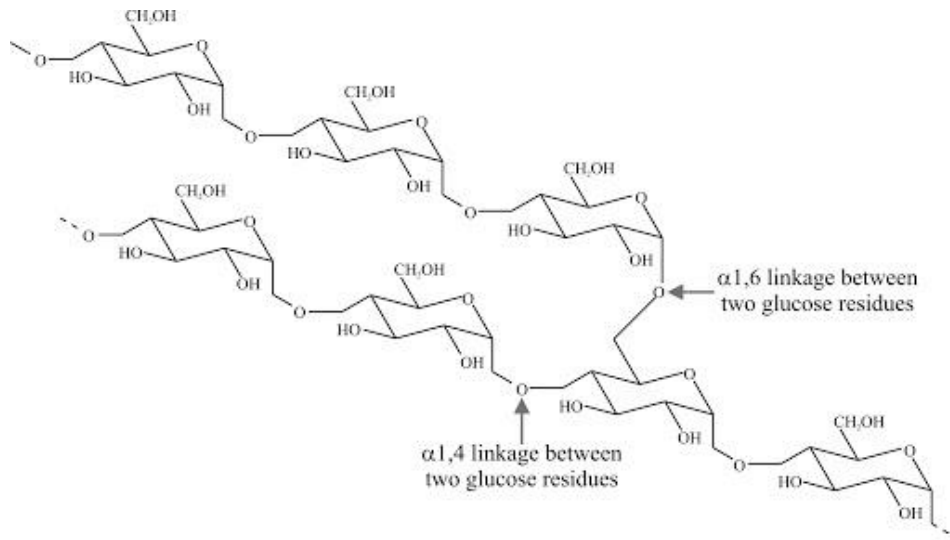
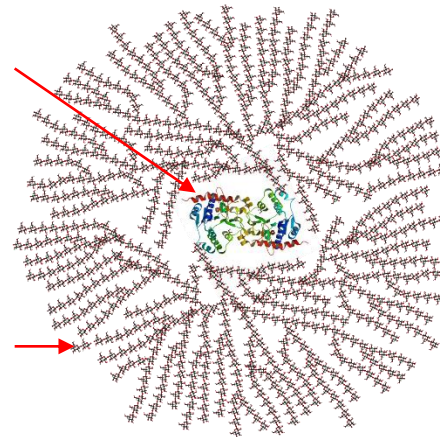
Hiperinsulinismo

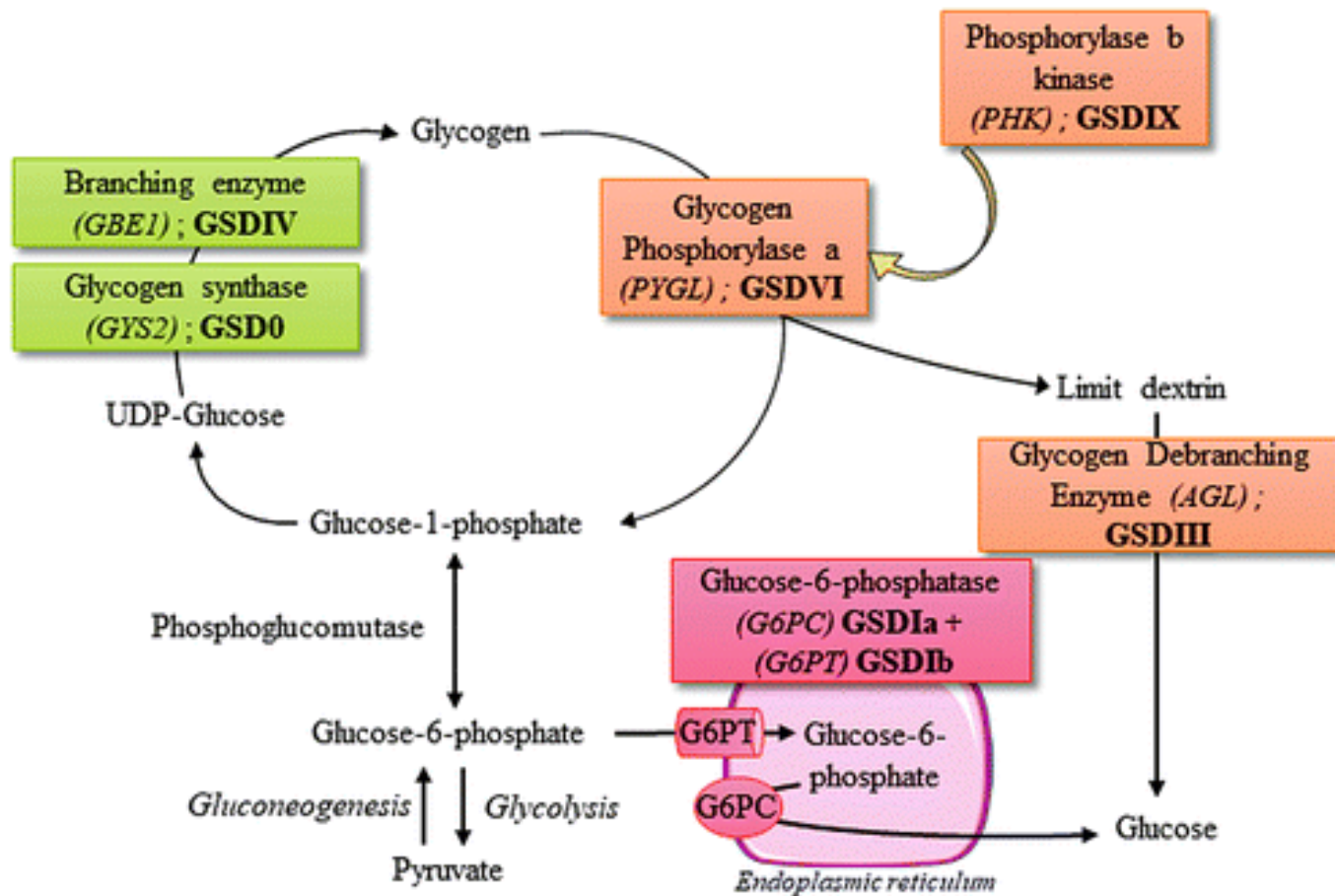
- Hipoglicemia em jejum e pós-prandial (errático)
- Níveis de insulina e/ou peptídeo C elevados ou inapropriados
- Necessidade de elevada taxa de infusão de glicose (>10mg/kg/min)
- Resposta glicémica à administração de glucagon (>30 mg/dl após 20 a 40 minutos)
- Níveis de corpos cetónicos diminuídos

Glicogenoses hepáticas (GSD)

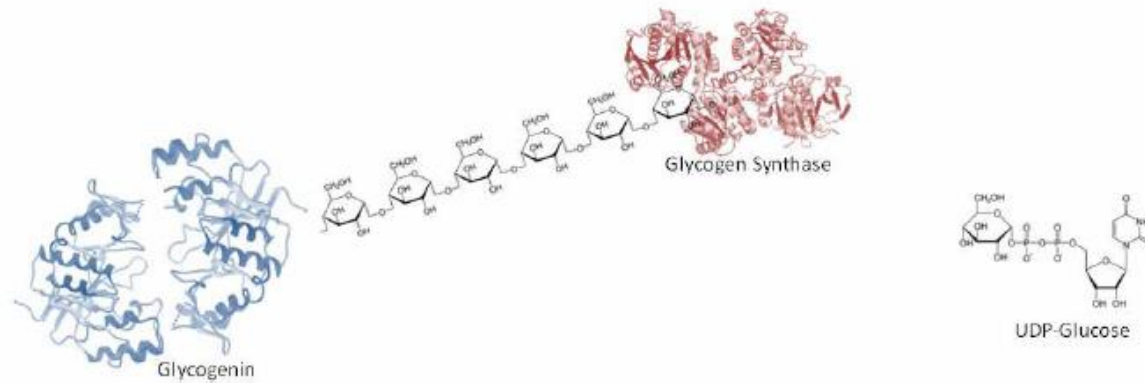
Glicogenina

Polímeros de moléculas de glicose





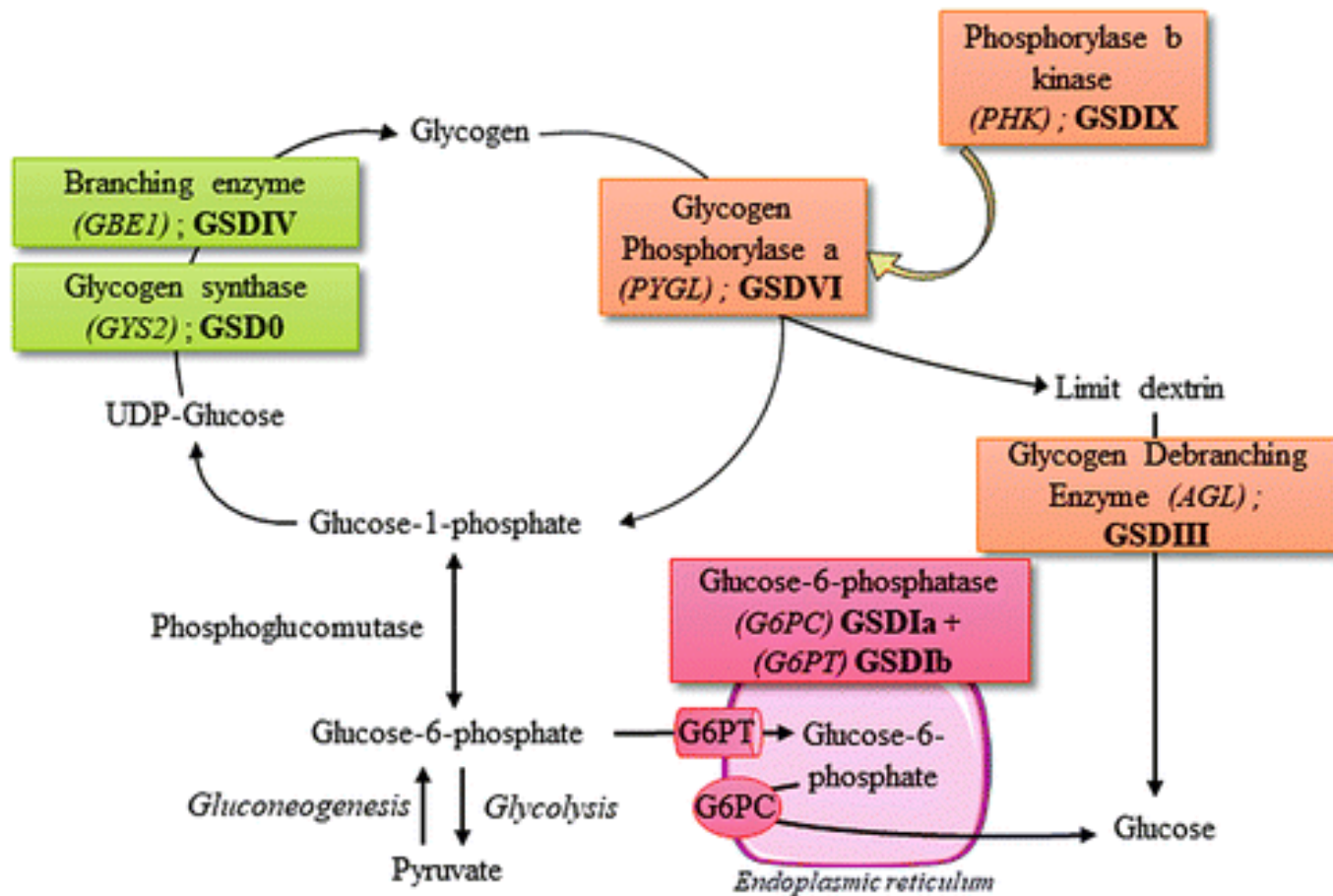
- Deficiência da síntese do glicogênio (GSD0a-1)



- Hipoglicemia em jejum
- Hiperglicemia pós-prandial (hiperlactacidemia)
- Sem hepatomegalia
- Sem resposta à administração do glucagon em jejum

Evicção de jejum

Refeições frequentes e ricas em proteínas. Amido crú.

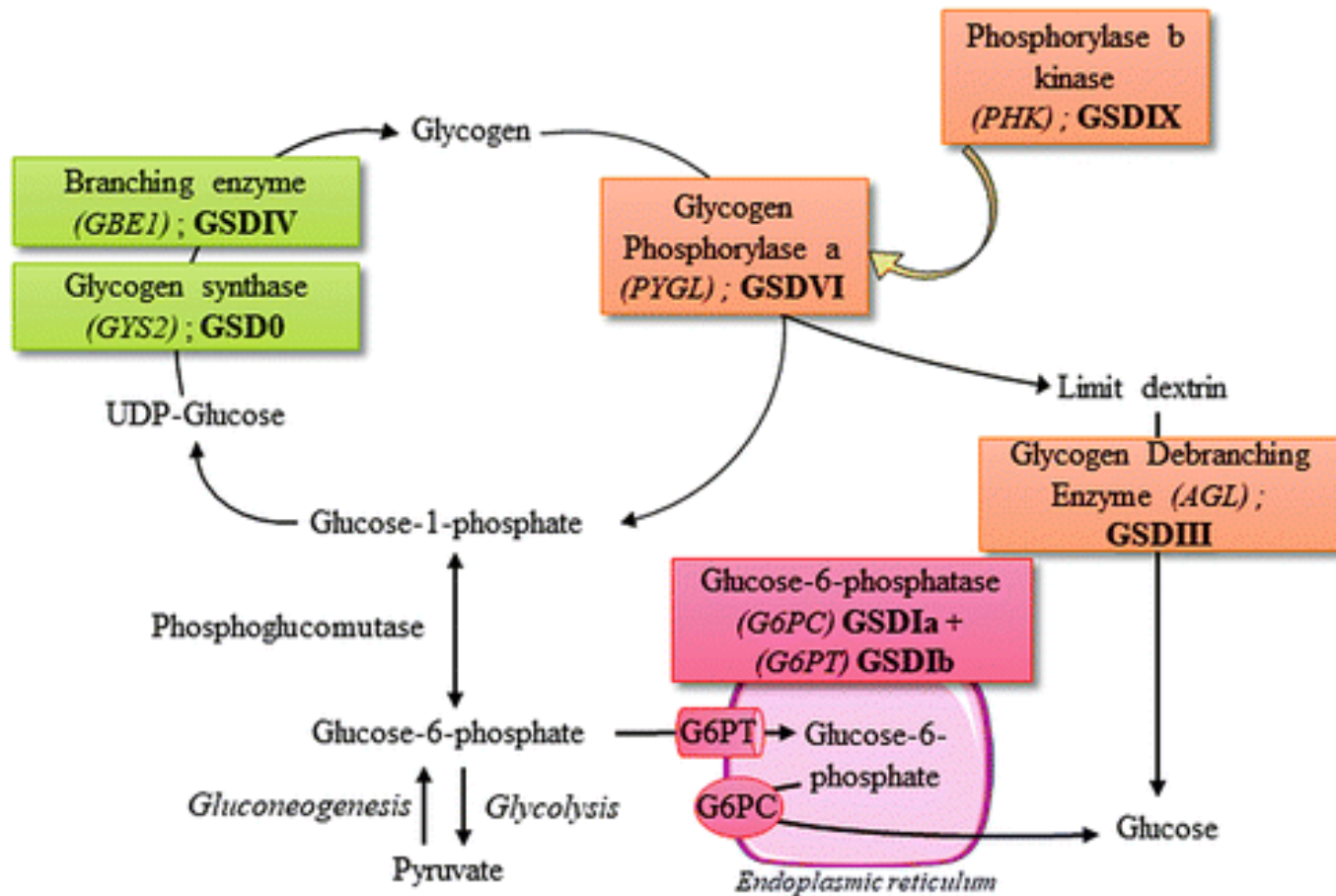


- **GSD III – Enzima desramificante (quebra ligações α -1,6)**
- **GSD VI – Def. fosforílase hepática (quebra ligações α -1,4)**
- **GSD IX – Def. fosforílase cínase (activa a fosforílase hepática)**

- Hipoglicemia cetótica com jejum
- Hepatomegalia
- Citólise hepática
- Dislipidemia
- Hiperlactacidemia
- Cardiomiopatia (GSDIII)
- Miopatia (GSDIII)

Evicção de jejum

Refeições frequentes (e ricas em proteínas). Amido crú.



- **GSD Ia - Deficiência da glucose 6-fosfatase**
- **GSD Ib - Deficiência do transportador da glicose-6-P**

- Hipoglicemia com jejum curto (1,5-4h)
- Hepatomegalia
- Hiperlactacidemia
- Hiperuricemia
- Dislipidemia
- Doença renal
- Neutropenia (GSD1b)
- Doença inflamatória intestinal (GSD1b)

Refeições frequentes/alimentação entérica contínua.

Controlo de ingestão de hidratos de carbono.

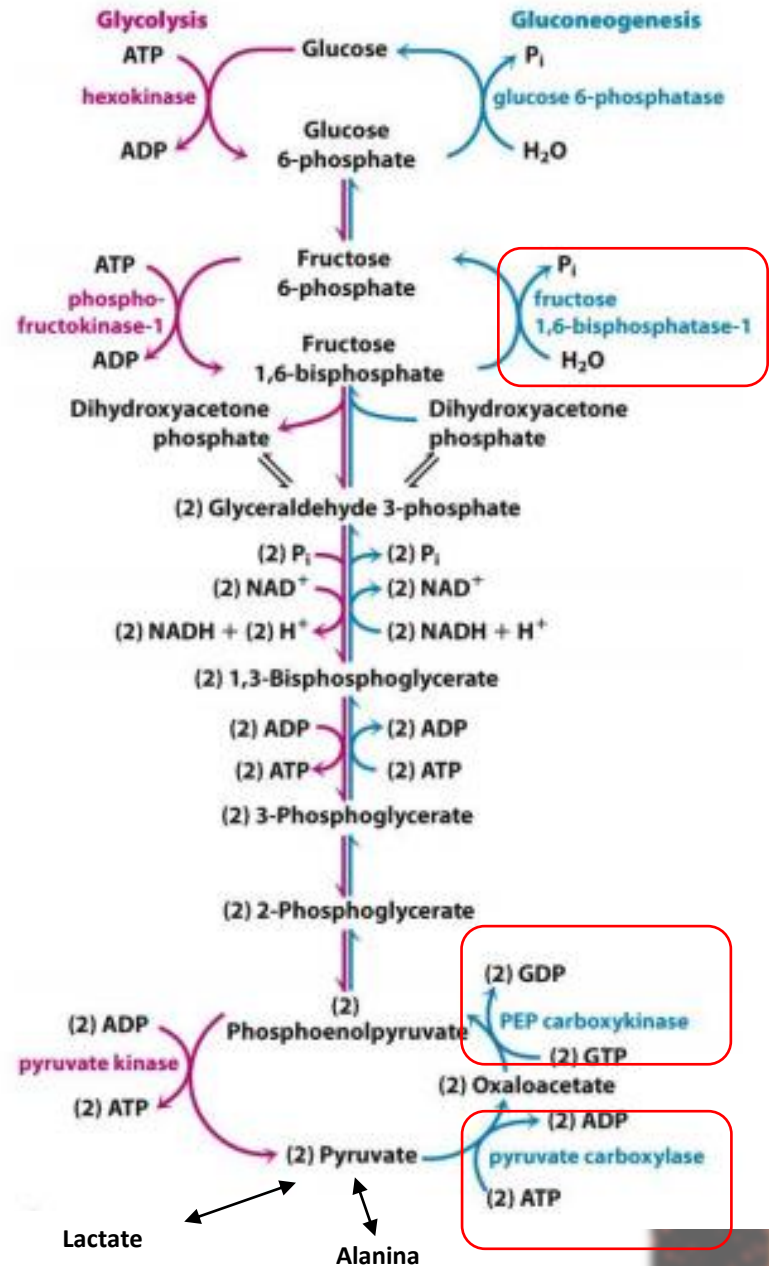
Restrição de sacarose, frutose e galactose.

Amido crú/Glycosade®.

Defeitos da gluconeogénese

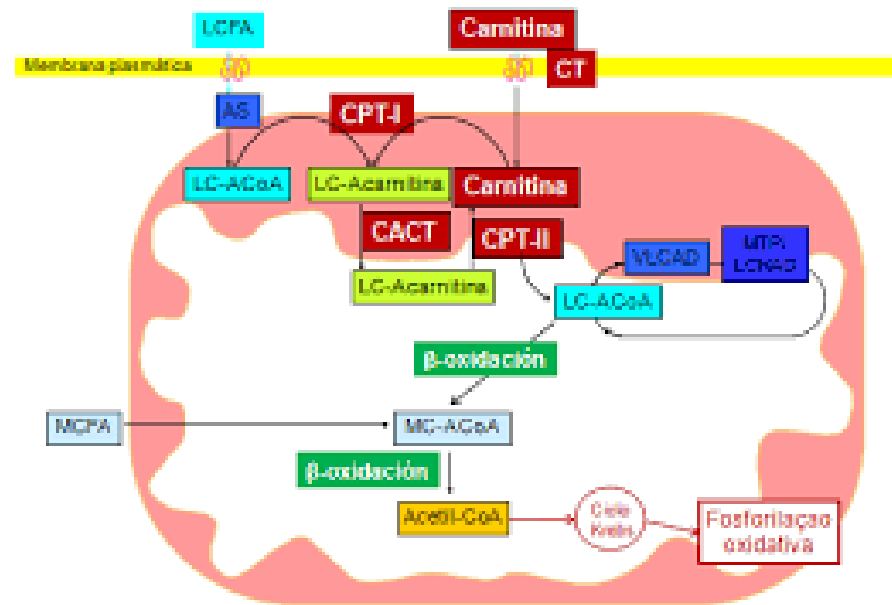
- Deficiência de Frutose-1,6-bifosfatase
- Deficiência da piruvato carboxíase
- Deficiência da fosfoenolpiruvato carboxicínase

- Hipoglicemia cetótica
- Acidose láctica
- Má evolução EP
- Hepatomegalia
- Taquipneia/apneia
- Encefalopatia
- Alterações neurológicas



Beta-oxidação dos ácidos gordos e cetogénese

- Hipoglicemia hipocetótica
- Citólise hepática
- +/-Hepatomegalia
- Rabdomiólise
- Cardiomiopatia
- Neuropatia/retinopatia (LCHADD/MTP)

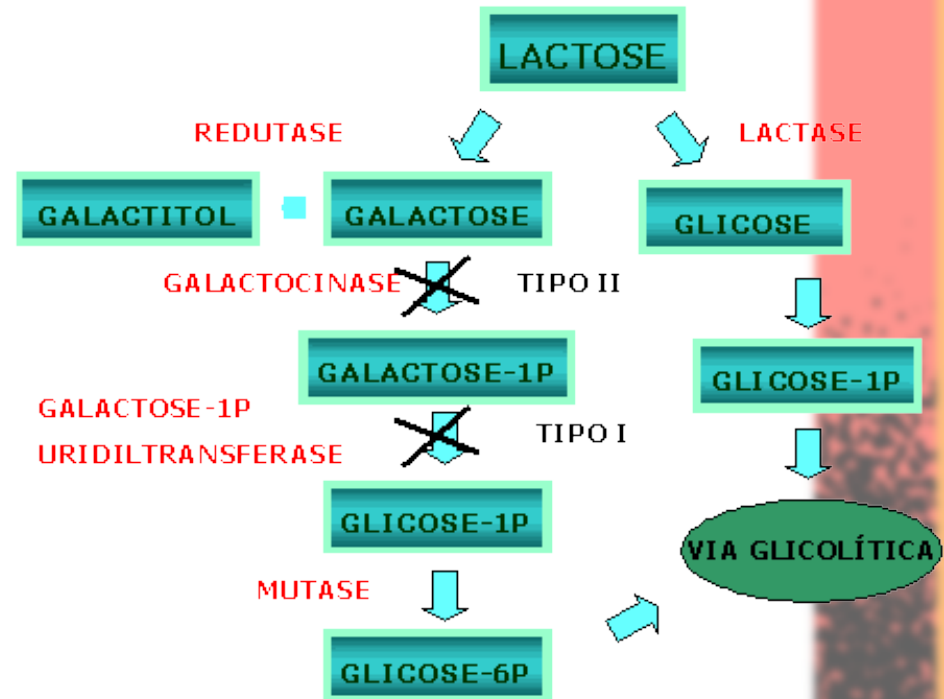


*Evicção de jejum. Amido crú.
Dieta com controlo de ingestão de gordura.
Suplemento de MCT/ triheptanoína.*

Intolerância aos açúcares

- **Galactosemia clássica**

- Período neonatal
- Hipoglicemia
- Hepatomegalia
- Insuficiência hepática
- Catarata

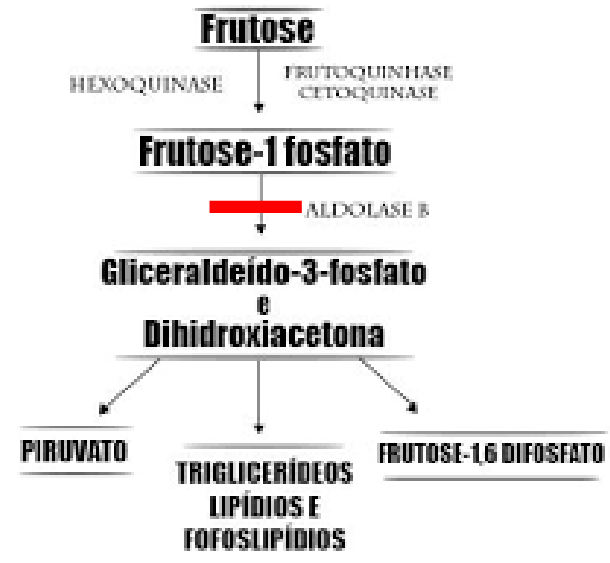


Dieta com restrição de galactose.

Intolerância aos açúcares

- **Intolerância Hereditária à frutose**

- Diversificação alimentar
- Hipoglicemia
- Hepatomegalia
- Insuficiência hepática e renal
- Hiperuricemia
- Hiperlactacidemia



Dieta com restrição de frutose, sacarose e sorbitol.

Hipoglicemia cetótica idiopática da infância

- Causa mais comum de hipoglicemia
- Infância (raro a partir dos 7 anos)
- Hipoglicemia cetótica
- Comum durante intercorrências infecciosas mas pode ocorrer com jejum noturno mais prolongado
- Frequente crianças magras (macrocefalia)
- Sem atingimento de outros órgãos
- Diagnóstico de exclusão

*Evicção de jejum.
Cuidados em dias de doença.*

Avaliação Diagnóstica

- **Anamnese**
- **Caracterização do episódio:**
 - Início dos sintomas
 - Última refeição: horário, quantidade, qualidade
 - Ocorrência após ingestão de algum alimento específico (fruta, açúcar, leite, alimentos ricos em proteínas)
 - Alterações do comportamento alimentar (aversões ou intolerâncias a alimentos específicos)
 - Estado de doença associado (síndrome viral, vômitos, diarreia, febre); actividade física realizada
 - Consumo de álcool ou drogas

Avaliação Diagnóstica

- **Anamnese**
- **Antecedentes pessoais**
 - Evolução estaturó-ponderal e DPM
 - Medicação habitual (beta-bloqueadores)
 - Resultado do rastreio neonatal
- **Antecedentes familiares:**
 - História familiar de diabetes ou hipoglicemia
 - Morte súbita ou abortamentos de repetição
 - Consumo de álcool, drogas ou medicação pela mãe
 - Pré-eclâmpsia/ Síndrome HELLP materno

Avaliação Diagnóstica

- **Exame objectivo**
 - Antropometria (baixa estatura, má evolução ponderal, perda ponderal)
 - Defeitos da linha média (incisivo central único, fenda do palato, genitais pequenos/criptorquidia)
 - Hiperpigmentação e alteração dos genitais
 - Hérnias, macroglossia
 - “Cara de boneca”
 - Hepatomegalia
 - Hipotonia/Fraqueza ou atrofia muscular

Colheitas



Idealmente em hipoglicemia

Mas...

Não atrasar o tratamento se hipoglicemia sintomática!

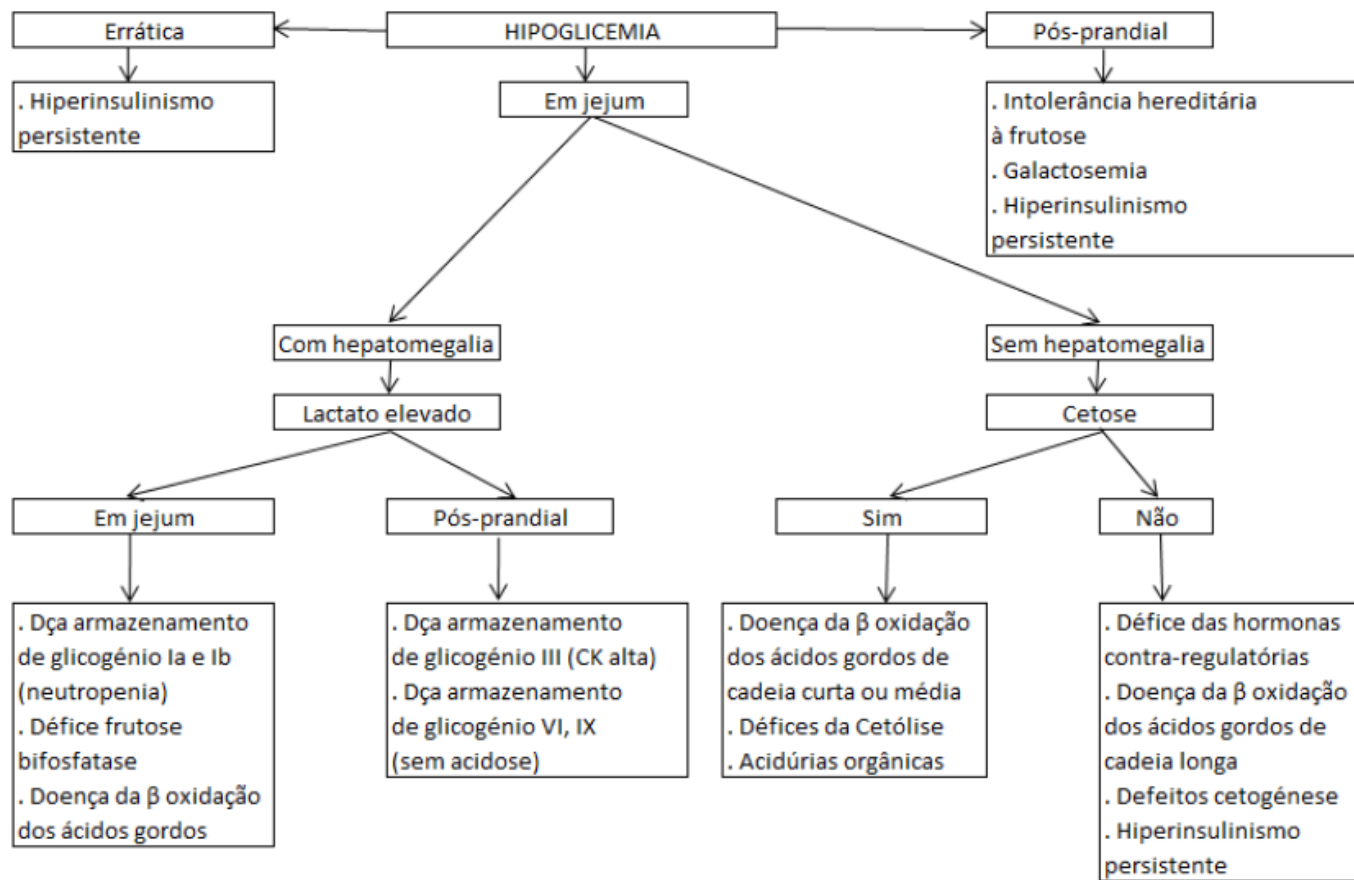
Avaliação Diagnóstica

- **Estudos analíticos**

- **Glicose plasmática**

- Corpos cetónicos (capilar/urina)
- Equilíbrio ácido base e electrólitos
- Transaminases
- CK
- Amónia
- Lactato
 - Insulina, peptídeo C, GH, IGF1, cortisol (sangue em gel)
 - Aminoácidos (sangue em tubo heparina-lítio)
 - Acilcarnitinas (cartão Guthrie)
 - Ácidos orgânicos (urina)
- Ácido úrico
- Perfil lipídico
- FIT (sangue em EDTA)

- Prova de jejum
- Monitorização contínua de glicemia
- Provas hormonais
- Ecografia abdominal
- F-DOPA-PET
- Estudos genéticos



Adaptado de: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias. Ergon, 3ª edição, 2010

Protocolo de Hipoglicemia da SDHM-SPP

Hipoglicemia

Pós-prandial

- Hiperinsulinismo
- Galactosemia
- IHFrutose

Cetose

Não

Sim

Hepatomegalia

Sim

Não

- Hiperinsulinismo
- Def. Hormonas contra-reguladoras
- Def. Beta-oxidação e cetogénese

- Glicogenoses
- (Defeitos da gluconeogénese)

- Glicogenose 0
- (Defeitos da gluconeogénese)
- Hipoglicemia cetótica da infância