



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO



MONOGRAFIA
- LEUCINOSE -

Cláudia Alexandra Fernandes Rodrigues

Orientador: Dr. Sérgio Cunha Velho

• • • • Hospital Pediátrico de Coimbra
2001/2002

Resumo	1
Introdução	1
Metabolismo dos Aminoácidos de cadeia ramificada	3
Leucínose	6
Genética	11
Estrutura e função do complexo BCKD	11
Sintomas	14
Classificação	15
Leucínose Clássica	16
Leucínose Intermédia	17
Leucínose Intermitente	17
Sensível à tiamina	18
Deficiência de E ₃	19
Formas não classificáveis	19
Métodos de diagnóstico	19
Análise bioquímica	19
Análise de aminoácidos	19
Análise de ácidos orgânicos	20
Diagnóstico enzimático neonatal e prenatal	20
Estudos moleculares	21
Tratamento	22
A) Fase aguda	23
A.1) Tratamento dietético	24
A.2) Outros tratamentos	27
Tratamento depurador exógeno	27



Terapia com tiamina	30
Insulina	31
Alanina	31
Transplante	31
B) Fase de manutenção	32
B.1) Tolerância	35
B.2) Diversificação do regime alimentar	36
C) Crises de descompensação	37
D) Vigilância	39
Pais & Companhia	41
Gravidez & Leucínose	42
Consequências	42
Análise crítica	45
Conclusão	46
Bibliografia	



LISTA DE ABREVIATURAS

DMH - Doenças Metabólicas Hereditárias

SNC - Sistema nervoso central

Leu - Leucina

Ile - Isoleucina

Val - Valina

AACR - Aminoácidos de cadeia ramificada

A.A. ou a.a. - Aminoácidos

BCKD - Desidrogenase dos cetoácidos cadeia ramificada

CACR - Cetoácidos de cadeia ramificada

QI - Quociente de inteligência

DNPH - 2,4-dinitrofenilhidrazina

RESUMO

É propósito desta monografia desenvolver o tema "Leucínose" fazendo referência às anomalias bioquímicas, às várias formas de apresentação, aos sintomas, aos métodos de diagnóstico e ao tratamento. Ao focar a perspectiva nutricional como parte integrante do tratamento do doente, pretendo salientar a importância da alimentação/nutrição no sucesso do tratamento desta patologia. Se o suporte nutricional for adequado às necessidades do doente e correctamente monitorizado, a probabilidade de haver danos irreversíveis é muito menor e maior a recuperação.

INTRODUÇÃO

As Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) são causadas por erros inatos do metabolismo e classicamente resultam da falta de actividade de uma ou mais enzimas específicas ou defeitos no transporte de proteínas.⁽¹⁾

As várias doenças metabólicas podem dividir-se em três grupos⁽²⁾:

- Grupo dos défices energéticos
- Grupo das moléculas complexas
- Grupo das intoxicações

Neste último grupo incluem-se as aminoacidopatias, cujos sinais clínicos resultam de um bloqueio metabólico com interrupção da via de degradação e acumulação no sangue e/ou urina de produtos do metabolismo intermédio

A falha no diagnóstico nas DMH deve-se a uma série de factores:

- (1) São consideradas individualmente raras e têm apresentações bastante inespecíficas, levando muitos médicos à pesquisa dessa etiologia somente quando as causas mais frequentes foram afastadas e por consequência o diagnóstico efectua-se, por regra, tardiamente.⁽³⁾
- (2) As amostras de urina e sangue para investigar um erro metabólico têm um momento certo para serem colhidas;
- (3) Muitas doenças metabólicas produzem somente anomalias intermédias, por vezes difíceis de correlacionar com a doença.⁽¹⁾

Embora possam surgir em qualquer idade, as primeiras manifestações das doenças metabólicas ocorrem geralmente de forma súbita no período neonatal. Os pacientes apresentam sintomas graves que muitas vezes evoluem rapidamente para a morte.⁽¹⁾

É importante que os pediatras estejam sensibilizados para a existência destas doenças para que o diagnóstico e o tratamento possam ser o mais precoces possível.⁽⁴⁾ De contrário, a demora traduz-se normalmente em danos irreparáveis para o sistema nervoso central (SNC) da criança.⁽³⁾

Os aminoácidos de cadeia ramificada – **Leucina (Leu)**, **Isoleucina (Ile)** e **Valina (Val)** – são aminoácidos essenciais em cujo catabolismo se descrevem pelo menos onze doenças metabólicas. As patologias mais frequentes são a acidémia metilmalónica, propiónica e isovalérica e a **Leucinose**.

A Leucinose é uma desordem com consequências ameaçadoras da vida. Contudo é uma patologia controlável se houver uma monitorização e adesão às restrições alimentares.⁽⁴⁾

METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Os três aminoácidos - **Leu, Ile, Val** – (Figura1) são classificados como aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e são essenciais visto que o organismo não os consegue sintetizar, sendo obrigado a obtê-los através da alimentação.^(5,6)

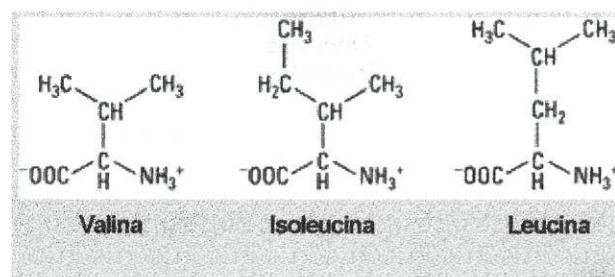


Fig. 1 - Aminoácidos de Cadeia Ramificada

Adaptado de: Willis RC. Maple syrup urine disease. *Modern Drug Discovery* 2002; 5(3):56.

As proteínas do organismo renovam-se constantemente, resultando do seu catabolismo aminoácidos (a.a.) que serão reutilizados para a síntese de novas proteínas.

Os a.a. em excesso não se armazenam na forma de proteínas, podendo ser usados como fonte energética.

O grupo α -amina é removido e o esqueleto carbonado é convertido num metabolito intermédio. A maioria dos grupos amina são convertidos em ureia que é excretada na urina. enquanto os esqueletos carbonados são transformados em Acetil CoA, Acetoacetil CoA, Piruvato ou num dos metabolitos intermédios do Ciclo de Krebs.⁽⁷⁾ (Figura 2)

Metabolicamente os a.a. podem classificar-se em : **Cetogénicos** e **Glicogénicos**. Os a.a. cetogénicos são degradados em Acetil CoA e Acetoacetil CoA, podendo originar corpos cetónicos. Por contraste os a.a. que são degradados até Piruvato ou num dos intermédios do Ciclo de Krebs são designados de glucogénicos. A designação deve-se ao

facto deles poderem ser convertidos em Fosfoenolpiruvato (gluconeogénese) e este em glicose. Os a.a. glucogénicos são fundamentais a nível hepático para a regulação de glicose plasmática durante o jejum.

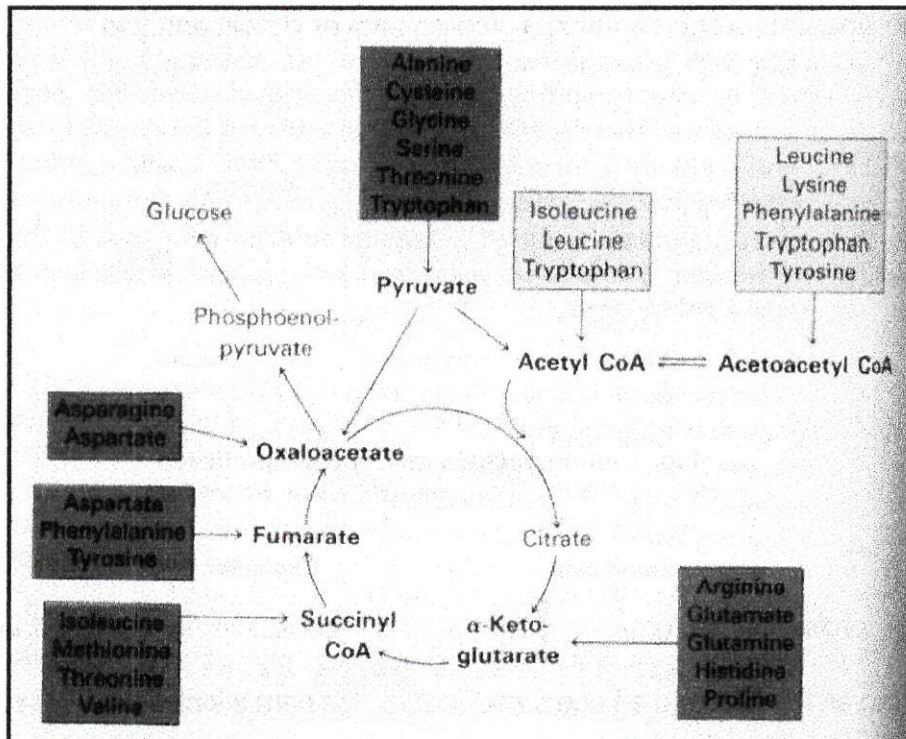


Fig. 2 - Ciclo de Krebs e a utilização metabólica dos esqueletos carbonados dos aminoácidos cetogénicos (rectângulos claros) e/ou glucogénicos (rectângulos escuros).

In: Stryer L. Amino acid degradation and the Urea Cycle. In: Biochemistry. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1995. p. 638

Segundo esta classificação a Leu é um a.a. cetogénico, a Val é glucogénico e a Ile é simultaneamente cetogénico e glucogénico.

A Leu é transaminada ao α -cetoácido correspondente - α -Cetoisocaproato. (Figura 3 - ①) Este é descarboxilado oxidativamente a Isovaleril CoA pelo complexo enzimático designado desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada (BCKD do inglês "*branched chain keto acid dehydrogenase*"). (Figura 3 - ②) O Isovaleril CoA é desidrogenado para produzir β -Metilcrotonil CoA que por carboxilação forma β -

Metilglutaconil CoA com consumo de um ATP. (Figura 3 - ③). O β -Metilglutaconil CoA é hidratado para formar 3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA que origina Acetil CoA e Acetoacetato. (7)

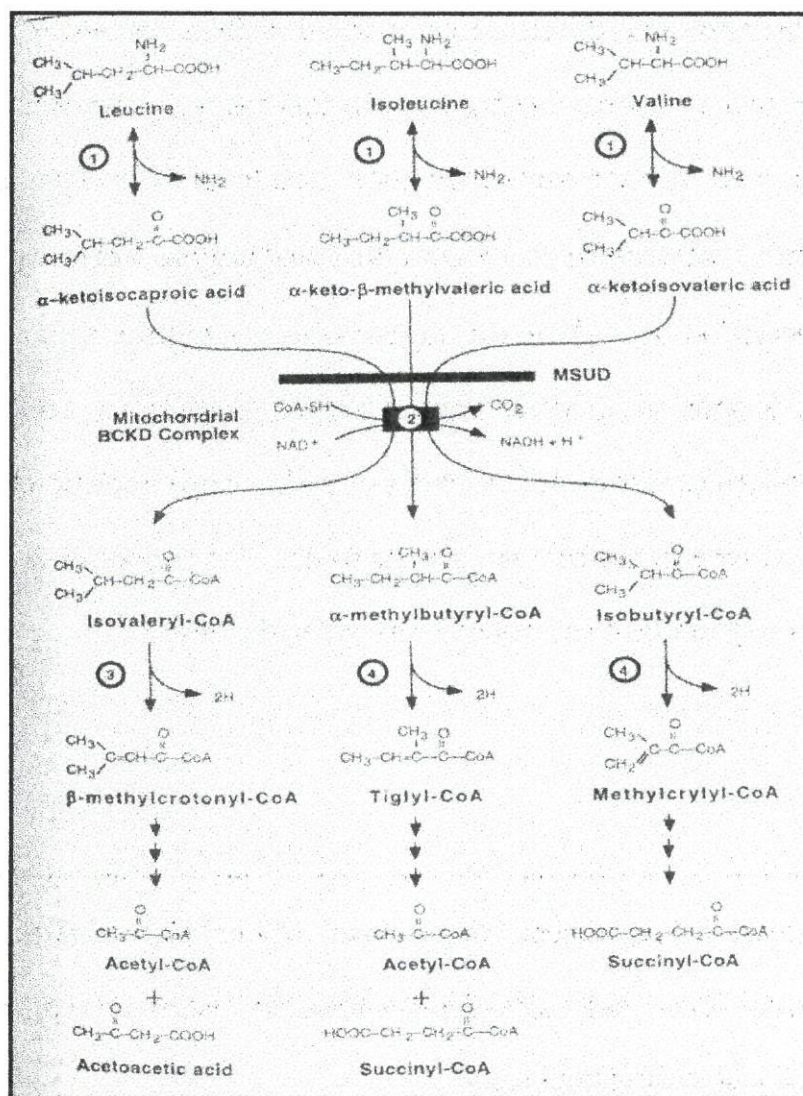


Fig.3 Degradação catabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada.

In: Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (Branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1973.

Embora a transaminase da Val seja diferente da Leu e Ile, os passos de degradação da Val e Ile são semelhantes aos da leucina. Os três a.a. são inicialmente

transaminados originando os seus α -cetoácidos correspondentes que em seguida são descarboxilados oxidativamente pela BCKD para produzir um derivado da CoA.

A Ile produz Acetil CoA e Propionil CoA e a Val produz CO₂ e Propionil CoA. O Propionil CoA é metabolizado a Succinil CoA.⁽⁸⁾ (Figura 3)

Foi observado que depois da ingestão de proteína, os AACR contribuíam com mais de 60% para o aumento da concentração plasmática dos aminoácidos. Os a.a. são metabolizados pelo músculo esquelético como uma fonte de energia alternativa, sendo também oxidados activamente no rim, coração, tecido adiposo e cérebro. No fígado, os α -cetoácidos derivados dos AACR são rapidamente catabolizados para produzir corpos cetónicos e Succinil-CoA. O tecido adiposo e músculo utilizam Acetil CoA produzida a partir da Leu para a síntese de ácidos gordos de cadeia longa e colesterol.

A Leu parece ter também um importante papel na promoção de síntese proteica, inibindo a sua degradação e estimulando a secreção de insulina.⁽⁵⁾

LEUCINOSE

O interesse pela Leucinose começou em 1954 por Menkes et al com a descrição clínica de uma família em que quatro dos seis filhos morreram. Uma característica comum era o odor a açúcar queimado da urina.⁽⁹⁾

A Leucinose é um distúrbio no metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) – Leu, Ile e Val - caracterizada por elevadas quantidades destes aminoácidos e seus α -cetoácidos correspondentes que se acumulam nos fluidos corporais. Para além da toxicidade para o SNC, a acumulação destas substâncias produz um odor muito peculiar que dá o nome à doença – ***“Maple syrup urine disease”***.

É causada por uma deficiência da desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada.^(10,11,12,13)

A Leucínose representa-se por um modelo simples esquemático: (Figura 4)

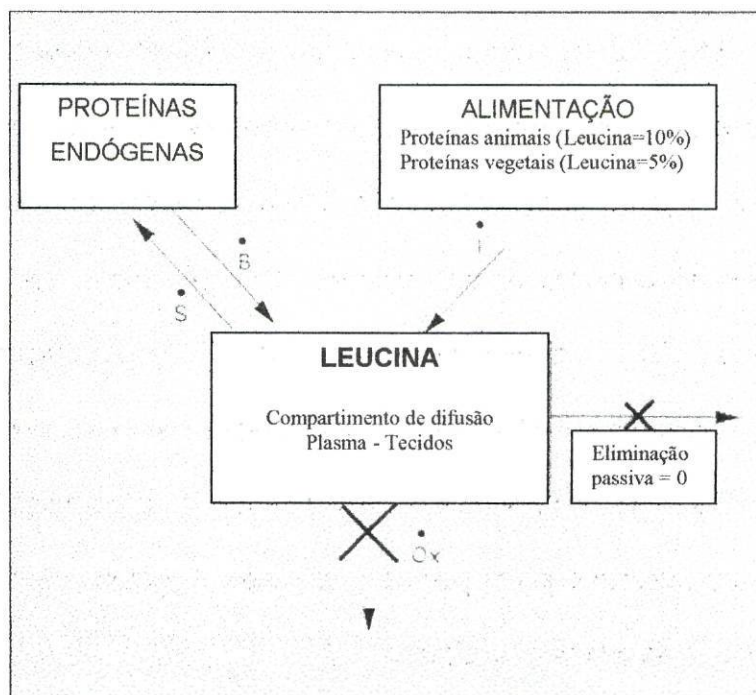


Fig.4 Leucínose: modelo fisiopatológico

Adaptado de: Ricour C, Ghisof J, Rutet G, Goulet O. Nutrition et maladies héréditaires du métabolisme. In: Traité de Nutrition Pédiatrique. Paris: Maloine Éditeur; 1993. p800.

Quando existe um estado de equilíbrio metabólico (ou seja, a taxa de Leu é estável) podemos escrever a seguinte equação:⁽¹⁴⁾

$$Q = B + I - S + Ox$$

Em que:

Q → "Turnover" da Leucina

B → Catabolismo endógeno

I → Aporte proteico exógeno

S → Síntese proteica endógena

Ox → Oxidação da Leucina

O “**Q**” ou “turnover” da leucina é um processo cíclico com anabolismo no período de alimentação (pos-prandial) e catabolismo durante o jejum (pos-absorção).⁽¹⁵⁾

Existem diferenças consideráveis entre as concentrações plasmáticas de a.a. após jejum nocturno e após uma refeição. As concentrações de AACR são, normalmente, superiores após o jejum comparativamente ao período pos-prandial. As alterações diurnas dos AACR plasmáticos dos doentes com Leucínose são opostas às dos indivíduos normais. Este facto deve-se à entrada de AACR proveniente do catabolismo proteico durante o jejum que na Leucínose não conseguem ser oxidados e aumentam.

Pelo contrário, os indivíduos normais apresentam concentrações reduzidas de AACR no plasma durante o jejum porque o requisito obrigatório de oxidação de a.a. é maior que a entrada de proteína no plasma.^(15, 16)

Nos indivíduos normais a Leu é removida do plasma através da sua utilização para síntese proteica ou através da oxidação. Nos indivíduos com Leucínose clássica a oxidação “**Ox**” é insignificante e a excreção urinária da Leu é mínima.^(5,17) A taxa plasmática de Leu é reflexo do equilíbrio entre ingestão proteica alimentar “**I**”, síntese proteica “**S**” e catabolismo proteico “**B**”.^(17,18)

Na Leucínose o aporte de Leu proveniente da alimentação e do catabolismo não poderá exceder a quantidade de Leu necessária à síntese proteica, ou seja a tolerância à Leu depende de dois parâmetros:

1. rapidez de síntese proteica
2. rapidez da proteólise

Com a idade, as necessidades proteicas e de a.a. essenciais diminuem porque a taxa de crescimento diminui.⁽¹⁸⁾

O defeito enzimático resulta num marcado aumento de cetoácidos no plasma, urina e líquido cerebrospinal.^(13,19) Devido à reversibilidade da transaminação os AACR também se acumulam e originam concentrações anormais no plasma e urina.^(11,19)

Tabela 1 CONCENTRAÇÃO DE AACR NO PLASMA DE LEUCINOSE NÃO TRATADA

Aminoácido	Concentração ($\mu\text{mol/L}$)
Valina	500 – 1800
Isoleucina	200 – 1300
Leucina	500 – 5000
Aloisoleucina	Traço – 300

Adaptado de: Nyhan WL, Ozand PT, editors. Atlas of Metabolic Diseases. London: Chapman & Hall; 1999. p.142

É característica da Leucinose a marcada elevação de Leu quando comparada com os outros dois a.a. daí que a concentração plasmática de Leu seja um critério importante para a monitorização durante o tratamento. A explicação está no metabolismo dos cetoácidos.

✓ **Cetoácido da valina** (ácido α -cetoisovalérico) converte-se principalmente no hidróxi derivado, excretando-se como tal.

✓ **Cetoácido da isoleucina** (ácido α -ceto- β -metilvalérico) sofre uma série de passos metabólicos dando origem à aloisoleucina, produto que se encontra elevado nesta doença

✓ **Cetoácido da leucina** (ácido α -cetoisocaproico) por transaminação volta a formar Leu, porque a transaminação realiza-se nos dois sentidos, tanto para formar cetoácidos do a.a. como o inverso.^(10,19,20) A Val e Ile estimulam a transaminação de α -cetoisocaproato em células pancreáticas e inibem o efeito libertador de insulina dos cetoácidos. Isso explica a normal ausência de hipoglicemia na Leucinose.⁽⁵⁾

Os α -cetoácidos da Leu e Ile estão normalmente em maiores quantidades que os hidroxiácidos correspondentes.^(11,19) Em contraste o ácido 2-hidroxisovalérico está normalmente presente em concentração mais elevada que o seu α -cetoácido.⁽¹⁹⁾

A tautomerização da Ile resulta na formação de aloisoleucina.⁽¹³⁾ É um marcador de diagnóstico tanto da forma clássica como das formas variantes.^(21,22,23) Porém, mesmo com valores de Leu elevados, a Leucínose poderá não ser detectada até ao sexto dia de vida.⁽⁵⁾

Apesar das concentrações demasiado baixas, a aloisoleucina é um constituinte normal do plasma humano.⁽²³⁾ Este produto de acumulação da Ile foi inicialmente confundido com a metionina, surgindo alguma confusão no tratamento.^(21,22) A aloisoleucina não é usada na síntese proteica, é invariavelmente encontrada no sangue, devido à excreção renal ser bastante lenta.^(13,21) Geralmente os valores aumentados de aloisoleucina persistem mesmo quando as concentrações de isoleucina são baixos.⁽²³⁾

Segundo um estudo realizado,⁽²³⁾ a presença de aloisoleucina, sendo característica da Leucínose, nunca foi valorizada em termos quantitativos. No mesmo estudo⁽²³⁾ indiciam como valor referência $5\mu\text{mol/L}$ para a detecção de Leucínose.

Administração individual de AACR a pacientes com Leucínose revelou que a Leu aumentada estava associada ao aparecimento de sintomas neurológicos, enquanto que o aumento de Ile só intensificava o odor característico a caramelo da urina.^(5,24) Este odor "doce" provém do composto 4,5-dimetil-3-hidroxi-2[5H]-furanona também designado por sotolona.⁽²⁵⁾ A Val não tem normalmente qualquer efeito clínico evidente.^(5,24)

Entre os vários metabolitos, o par Leu/ácido α -Cetoisocaproico é aparentemente o mais tóxico.⁽¹³⁾ Colocou-se a possibilidade do α -Cetoisocaproico ser mais tóxico para o SNC que a Leu, sugerindo a necessidade de ser aperfeiçoada a monitorização dos α -cetoácidos relativamente aos aminoácidos.⁽¹⁰⁾

A Leucínose é um distúrbio monogénico com padrão de herança autossómica recessiva.⁽¹¹⁾ Estima-se que a frequência mundial seja de 1:185000 (inclui as várias formas de Leucínose), embora entre populações consanguíneas seja mais comum, tal como na comunidade dos Menonistas da Pensilvânia, onde a incidência é de 1:760.⁽⁹⁾

A forma clássica da Leucínose está em todo o mundo, em todos os grupos étnicos⁽⁵⁾ e distribuída igualmente entre os sexos.⁽²⁶⁾ Cerca de 75% dos afectados sofrem da forma clássica.⁽¹³⁾

A identificação da Leucínose é importante para o aconselhamento genético e para tornar possível o diagnóstico pré-natal numa futura gravidez.^(5,24)

Alguns dados gerais da história da família podem ajudar a identificar a criança portadora de Leucínose de manifestação aguda. A ocorrência num irmão ou irmã previamente afectado por um quadro clínico semelhante deve ser considerada um "factor de risco", tal como a existência de consanguinidade entre os pais do paciente.⁽³⁾

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO COMPLEXO ENZIMÁTICO DESIDROGENASE DOS CETOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

A BCKD é uma heteroproteína complexa localizada na superfície interior da membrana interna da mitocôndria que compromete os α -cetoácidos no seu percurso catabólico.^(13,27) Mutações nucleares herdadas nos humanos diminuem a actividade deste complexo que resulta na Leucínose.⁽²⁷⁾ O progresso na compreensão das consequências bioquímicas das mutações da Leucínose tem sido lento, devido à sua complexidade e pouca abundância do complexo enzimático nos tecidos.⁽⁵⁾

A actividade enzimática tem sido medida em:⁽¹¹⁾

- fígado
- rins
- leucócitos
- cultivos celulares do fluido amniótico e vilosidades coriônicas

Esta actividade não está uniformemente distribuída entre os vários órgãos e tecidos.⁽¹⁹⁾

O complexo BCKD nos mamíferos tem 3 componentes catalíticos: (5,8,11,13,28)

- **E₁ ou componente descarboxilase**

O componente E₁ tem 2 subunidades diferentes – E_{1α} e E_{1β}. Possui o local activo que liga a Pirofosfato de tiamina, que é usada como coenzima.⁽⁸⁾

- **E₂ ou componente aciltransferase**

O componente E₂ forma o centro deste complexo; tem 3 domínios distintos.⁽²⁷⁾

- ⌘ O terminal N transporta um resíduo lipoil-lisina na posição 44
- ⌘ O domínio central E₁ / E₃ liga-se tanto ao E₁ como ao E₃
- ⌘ O terminal C forma uma estrutura cúbica sendo o local activo na interface entre 2 subunidades adjacentes.

Os 3 domínios estão ligados por regiões charneira flexíveis que são sensíveis à digestão da protease.

- **E₃ ou componente desidrogenase**

O componente E₃ é partilhado pela Piruvato desidrogenase e α-cetoglutarato desidrogenase.⁽²⁵⁾

É uma flavoproteína com estrutura homodimérica que aceita a metade lipoil para a forma oxidada, com NAD⁺ como receptor de electrões. É também usada nos complexos Piruvato e α -cetoglutarato desidrogenase

Em adição aos componentes catalíticos existem duas subunidades reguladoras da actividade do complexo através de um mecanismo reversível de fosforilação/desfosforilação: a **quinase** - que inactiva o complexo - e a **fosfatase** - que faz o contrário.⁽²⁵⁾

Resumindo, pelo menos seis proteínas estão envolvidas: E₁ α , E₁ β , E₂, E₃, quinase e fosfatase.⁽²⁹⁾

A heterogeneidade genética na Leucínose foi pela primeira vez sugerida pelos estudos de Lyons et al que podem agora ser explicados por mutações em diferentes loci.⁽²⁵⁾ Os genes para E₁ α , E₁ β , E₂ e E₃ foram isolados e localizados nos cromossomas humanos.⁽⁹⁾ (Tabela 2)

Tabela 2 LOCALIZAÇÃO DOS VÁRIOS COMPONENTES NOS CROMOSSOMAS

Componente	Localização
E ₁ α	19q13.1-q13.2
E ₁ β	6p21-p22
E ₂	1p31
E ₃	7q31-q32

Adaptado de: Peinemann F, Danner DJ. Maple Syrup Urine Disease 1954 to 1993. J Inher Metab Dis 1994; 17: 3-15.

As mutações em qualquer um destes loci podem produzir o fenótipo da Leucínose.⁽¹³⁾

A forma de Leucínose que afecta a população Menonista é devida a uma substituição da Asn por Tyr-393 no gene $E_{1\alpha}$. Esta mutação impede a associação normal das subunidades $E_{1\alpha}$ e $E_{1\beta}$.⁽⁵⁾

Têm sido feitas tentativas para relacionar fenótipos clínicos com mutações em subunidades específicas:^(9,25)

- **Pacientes com Leucínose clássica**
 - ↳ têm mutações que afectam a $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$ ou E_2
- **Pacientes que têm Leucínose Intermédia**
 - ↳ têm mutações que afectam as subunidades $E_{1\alpha}$ e $E_{1\beta}$
- **Pacientes com deficiência à resposta à tiamina e intermitente**
 - ↳ foram encontradas mutações na subunidade E_2
- **Pacientes com deficiência na E_3**
 - ↳ é causada por mutações no gene E_3

Foi observado mais do que um fenótipo clínico em cada locus afectado. Tal é esperado porque diferentes mutações na mesma subunidade podem apresentar diferenças na estabilidade e na função do polipeptídeo, levando aos vários graus de manifestações clínicas.⁽⁵⁾

SINTOMAS

Os bebés com Leucínose são aparentemente normais após nascimento, mas geralmente permanecem assintomáticos apenas durante alguns dias.^(6,11)

Os sintomas poderão ter início às primeiras horas ou mais tardiamente, às primeiras semanas de vida (Leucínose Clássica). Outras vezes podem ser adiados por meses até que um evento desencadeie o catabolismo.⁽³⁾

Os sintomas iniciais incluem recusa alimentar, vômitos, letargia e às vezes hipotonia marcada. Parecem traduzir o que seria correspondente à irritabilidade das fases iniciais de uma Encefalopatia aguda e à aversão a algum componente da dieta que fosse precursor de substâncias tóxicas. Apesar das medidas terapêuticas gerais, a evolução destes sintomas costuma prosseguir para crises convulsivas, perturbações ventilatórias, coma e, eventualmente, morte.⁽³⁾

Sobre estes sintomas gerais de Encefalopatia aguda, podem-se sobrepor sinais não neurológicos que auxiliam na suspeita de um erro inato do metabolismo de manifestação aguda.⁽³⁾ Concomitante com o início dos sintomas, os pacientes emitem um odor intenso anormal a caramelo. O cheiro pode-se encontrar no cabelo, suor, cerume e urina.⁽¹³⁾

CLASSIFICAÇÃO

A variação na idade de início e na severidade, tanto reflecte a existência de heterogeneidade alélica nas mutações como pode ser consequência da história alimentar do indivíduo.⁽³⁾

Esta doença tem variantes de apresentação. Baseado no modo de apresentação clínica e nas respostas bioquímicas à administração de tiamina, os pacientes com Leucínose podem ser divididos em cinco fenótipos clínicos e bioquímicos:⁽³⁰⁾

- Clássico
- Intermédia
- Intermitente
- Sensível à tiamina
- Deficiência de E₃

A caracterização dos casos variantes é por vezes difícil devido à falta de critérios uniformes.

* LEUCINOSE CLÁSSICA

A Leucínose com início neonatal, é considerada uma forma clássica. Representa a forma mais comum e também a mais severa desta patologia.⁽⁵⁾

Os recém nascidos aparentemente normais aquando o nascimento, desenvolvem sintomas normalmente entre o 4º e o 7º dia de vida.⁽³¹⁾ O aleitamento materno pode retardar os primeiros sintomas para a segunda semana de vida.⁽⁵⁾ Letargia e diminuição da sucção combinada com o baixo interesse na alimentação são os primeiros sinais. São seguidos de perda de peso e progressivos sinais neurológicos com alternância de hipertonia/hipotonía. Cetose e odor a "açúcar queimado" são evidentes neste período. Nalguns casos é descrita a hipoglicémia, mas não é uma característica proeminente. Ataques seguidos de coma que poderá levar à morte se a patologia não for tratada.⁽¹¹⁾

A maioria dos pacientes não tratados morre nos primeiros meses de vida das crises metabólicas recorrentes e por deterioração neurológica, precipitadas muitas vezes por infecção ou outros "stress's" tais como a vacinação ou cirurgia. Os pacientes sobreviventes sofrem de sequelas neurológicas, incluindo atraso psicomotor, posturas distónicas e convulsões.⁽³¹⁾ Mesmo com tratamento, alguns pacientes morrem com edema cerebral incontrolável.⁽²⁴⁾

A actividade do complexo BCKD nos linfoblastos ou fibroblastos da pele é geralmente inferior a 2% do normal.^(5,20)

Os valores de AACR (principalmente de Leu) estão aumentados no sangue, líquido cefalorraquidiano e urina. Na Leucínose clássica, 50% ou mais dos cetoácidos de cadeia ramificada (CACR) derivam da Leu.⁽³⁰⁾

Os 10-12 primeiros dias de vida consideram-se determinantes para estabelecer o diagnóstico da forma clássica. Em idades posteriores, os diagnósticos tardios acompanham-se de transtornos neurológicos irreversíveis e mortalidade elevada.⁽²⁴⁾

* LEUCINOSE INTERMÉDIA

Pode surgir a partir do período de lactação até à infância.⁽³⁰⁾ Os pacientes com a forma Intermédia apresentam valores elevados e persistentes de AACR e episódios de cetoacidose, mas não apresentam sintomatologia severa no período neonatal.⁽²⁴⁾ A actividade enzimática residual é normalmente superior à da forma clássica: 3 – 30% do normal.⁽⁵⁾

O aumento de AACR e CACR no sangue e urina durante episódios agudos pode ser tão prenunciado quanto o verificado na forma clássica.⁽⁸⁾ Os valores de leucina podem situar-se no intervalo de 50-1000 μ mol/L.⁽⁴⁾

Os sintomas são o baixo crescimento, atraso no desenvolvimento psicomotor e convulsões. A encefalopatia é rara.⁽³⁰⁾

* LEUCINOSE INTERMITENTE

Em 1961, Morris e colegas descreveram o primeiro paciente (menina com 24 meses) com fenótipo do tipo Intermitente. Nesta paciente foram descritos episódios periódicos de ataxia, letargia e semi-coma após uma otite aos 16 meses. O odor característico verificou-se durante um destes episódios, e os valores aumentados de AACR e CACR confirmaram o diagnóstico.⁽⁵⁾ Nesta forma de Leucinose ele pode ser difícil se as investigações adequadas não forem executadas durante a fase aguda. A diagnóstico correcto é importante para um tratamento apropriado de forma a poder prevenir posteriores episódios.⁽⁸⁾

A actividade do complexo BCKD varia entre os 5 e os 20% do normal. ⁽⁵⁾

Pacientes com a forma Intermitente mostram inicialmente um desenvolvimento praticamente normal, com crescimento e QI normais. Contudo estão em risco de descompensação metabólica aguda durante situações de "stress", como por exemplo febres ou infecções e/ou ingestão excessiva de proteína. Enquanto assintomáticos os seus valores bioquímicos são normais. Esta forma de Leucínose é caracterizada por crises de ataxia/cetoacidose. ⁽⁵⁾ Episódios de alteração do comportamento podem progredir para ataques e pasmos ou coma. Alguns doentes morreram durante estes episódios. ⁽⁵⁾

O prognóstico é bom apesar da descompensação poder surgir em qualquer idade e em situações inesperadas. Os sintomas iniciais geralmente aparecem entre os 5 meses e os 2 anos de idade em associação com infecções. ⁽⁸⁾

* LEUCINOSE SENSÍVEL À TIAMINA

Outra variante pode ser distinguida pelo facto de anomalias bioquímicas serem corrigidas pela administração de elevadas doses de tiamina, ou seja o aumento de AACR, normaliza com doses farmacológicas de tiamina, mantendo uma ingestão normal de proteínas. ⁽¹¹⁾

A falta de critérios uniformes nos processos terapêuticos torna difícil estabelecer o grau de dependência da tiamina. Na generalidade estes pacientes não têm a doença aguda neonatal, e os sinais clínicos são semelhantes aos da Leucínose Intermédia. ⁽⁵⁾ Os pacientes que respondem à tiamina são heterogéneos. Tem sido administrada uma dose entre os 10-1000mg/dia de tiamina com sucesso limitado. Nenhum paciente foi tratado apenas com tiamina; todos os pacientes têm sido tratados com terapia combinada: restrição alimentar de AACR e administração de tiamina. ⁽⁵⁾

* DEFICIÊNCIA DE E₃

É uma deficiência rara. O fenótipo clínico é semelhante ao da Leucínose Intermédia, mas é acompanhada por uma severa acidose láctica. Os AACR estão, comparativamente à forma clássica, moderadamente aumentados.⁽⁵⁾

O componente E₃ de BCKD é comum para outros complexos como a Piruvato desidrogenase e a α -cetogluturato desidrogenase. Por isso nestes pacientes também estão aumentados o Lactato, o Piruvato, o α -cetogluturato, o α -hidroisovalerato e o α -hidroxiglutarato. Geralmente está presente hiperalaninémia devido à acumulação de Piruvato.⁽³⁰⁾

* FORMAS NÃO CLASSIFICÁVEIS

Para além das classificações referidas existem ainda as formas não classificáveis que ocorrem em famílias com diferentes alelos mutantes que se comportam como heterozigotos.⁽³⁰⁾

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

ANÁLISE BIOQUÍMICA^(2,30)

1. Análise de aminoácidos

- Análise qualitativa dos AACR no plasma
- Análise quantitativa de valina, isoleucina, leucina e aloisoleucina por:
 - Cromatografia de troca iónica
 - Cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)
 - Electroforese de alta voltagem

2. Análise de ácidos orgânicos

- O método de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DPNH) é um teste simples que produz um precipitado amarelo de dinitrofenilhidrazonas se os α -cetoácidos estiverem aumentados na urina.^(8,11,30)
- Através da análise dos ácidos orgânicos no plasma, soro e urina por cromatografia de gases/espectrometria de massas obtém-se um perfil característico da doença.

Mesmo quando o perfil dos aminoácidos e dos α -cetoácidos é normal não se pode excluir o diagnóstico, já que na forma Intermitente somente se acumulam durante os episódios agudos.

O teste DPNH pode também ser utilizado para monitorizar os progressos relativos à alimentação.⁽¹³⁾

A análise metabólica da urina é menos sensível que a análise dos a.a. plasmáticos para o diagnóstico precoce visto que as alterações urinárias podem ser mínimas mesmo quando os AACR plasmáticos estão duas a quatro vezes acima do normal.⁽⁵⁾

3. Diagnóstico enzimático neonatal e prenatal

Neonatal – determinação da deficiência na descarboxilação da leucina, isoleucina e valina nos leucócitos e cultivos de linfoblastos ou fibroblastos dos pacientes com Leucínose.

Prenatal – a doença poderá ser diagnosticada durante a gravidez através da análise directa ao tecido ou em cultivos celulares de vilosidades coriônicas incubados com leucina ou com células do líquido amniótico.^(5,31)

ESTUDOS MOLECULARES

1. Diagnóstico de portadores e prenatal

Mediante análise directa em tecidos ou cultivos celulares de vilosidades coriônicas e estudo molecular para diagnosticar os portadores. (13,24,30)

A detecção é levada a cabo em famílias em que as mutações são conhecidas. O uso de oligonucleótidos específicos permitiu evidenciar e identificar mutações no ADN de pacientes com Leucínose.

Nos estudos de diagnóstico são usados os fibroblastos e os linfoblastos, em detrimento dos leucócitos, por serem uma população celular relativamente mais homogénea. (5)

Os estudos enzimáticos são úteis para confirmar o diagnóstico para melhor delimitação do grupo enzimático e são combinados com a análise molecular para determinar relações fenótipo e genótipo. (13)

A ressonância magnética é um método não invasivo, com grande utilidade no seguimento clínico para avaliar a efectividade terapêutica. (5)

O diagnóstico definitivo requer a demonstração de deficiência enzimática, para permitir uma futura diagnose prenatal. (8,13) A identificação heterozigótica, especialmente em comunidades de maior risco, pode ajudar na diagnose inicial e nos resultados obtidos. (32)

Contudo, a investigação da oxidação total de leucina usando isótopos estáveis e o $^{13}\text{CO}_2$ no "Breath test" permite um diagnóstico de confiança definindo a actividade da BCKD, com a possibilidade de avaliar a resposta à tiamina. (5)

A heterogeneidade clínica e bioquímica desta patologia determinam estratégias e métodos de tratamento muito diferenciados.⁽⁴⁾ Contudo, existem dois aspectos importantes a considerar no tratamento:⁽⁵⁾

- terapia nas crises agudas
- manuseamento a longo prazo

O tratamento da **Leucínose**, tanto na fase aguda como a longo prazo, tem como objectivos:⁽¹⁴⁾

/// LIMITAÇÃO OU SUSPENSÃO DO APORTE EXÓGENO DE PROTEÍNAS PROVENIENTES DOS ALIMENTOS

A interrupção da ingestão proteica é o primeiro passo no sentido de remoção dos metabolitos tóxicos.⁽³⁾ O aporte proteico depende da velocidade de crescimento da criança (ou seja, síntese proteica) e não o inverso.⁽¹⁴⁾

/// DIMINUIÇÃO DO CATABOLISMO PROTEICO

A experiência sugere que a diminuição do catabolismo e a promoção do anabolismo são dois importantes factores na gestão do tratamento.

A glicose é a principal fonte de energia mas durante o jejum as reservas de glicogénio para a produção de glicose estão limitadas sendo necessário mobilizar fontes alternativas (ácidos gordos livres, cetonas e precursores gluconeogénicos). Dando um fornecimento adequado de glicose, a mobilização de fontes alternativas está também reduzido.

Um aporte contínuo de hidratos de carbono superior à produção hepática de glicose normal para a idade, deve permitir a diminuição do catabolismo proteico.⁽³³⁾

▄ ESTIMULAÇÃO DA SÍNTESE PROTEICA

A suplementação em a.a. essenciais não precursores, serve não apenas para evitar carências específicas, mas também para aumentar a síntese proteica, promovendo o anabolismo. Deste modo, os a.a. acumulados são usados na síntese proteica, reduzindo os níveis dos fluídos extracelulares.⁽³⁴⁾

A) FASE AGUDA

Havendo suspeita de Leucínose e enquanto se espera a confirmação através do aminograma (sangue e urina) é necessário iniciar rapidamente uma alimentação hipercalórica e isenta de AACR.⁽²⁴⁾

Existem dois aspectos na gestão da crise metabólica aguda:

- remover rapidamente os metabolitos tóxicos
- minimizar o estado catabólico e/ou promover o anabolismo

Uma marcada acumulação de AACR e seus cetoácidos leva a uma deterioração grave das funções cerebrais. A recuperação clínica não é possível até que se reverta o catabolismo.⁽⁵⁾ Raramente uma criança sobrevive senão for tratada de forma eficaz na fase inicial da doença.⁽¹¹⁾ Cria-se uma situação ameaçadora de vida, sendo imperativo um tratamento agressivo.⁽⁵⁾

Para evitar o catabolismo, é necessário reintroduzir logo que possível um aporte calórico e proteico suficiente e prevenir a carência de Val e Ile.⁽¹⁴⁾ Quando o aporte calórico é insuficiente desencadeia-se catabolismo endógeno que faz com que se produzam mais metabolitos tóxicos. É indispensável travar este processo administrando precocemente calorias necessárias para facilitar o anabolismo que favorecerá a depuração endógena.⁽⁵⁾ É habitual que na forma clássica com a supressão dos três AACR da dieta se consiga baixar os níveis de Ile e Val para valores normais. A Leu, por sua vez, também diminui,

mas para valores acima dos considerados normais e mais tardiamente.⁽²⁵⁾ O controlo intensivo dos valores dos AACR no início desta doença é fundamental sendo que a Leu, Ile e Val devem manter-se dentro de parâmetros que evitem catabolismo proteico endógeno; uma vez que se um deles diminui para valores inferiores ao limite mínimo, o catabolismo proteico leva ao aumento dos outros dois.⁽¹¹⁾

Estes doentes têm anorexia e dificuldades alimentares muito frequentes necessitando em certos casos, de alimentação entérica contínua ou mesmo gastrostomia.⁽⁴⁾

O anabolismo tem um papel importante na desintoxicação dos pacientes e pode ser estimulado com administração entérica contínua de suplementos energéticos, uma formula isenta de AACR e re-introdução atempada de Val e Ile.⁽³⁵⁾ Vários autores referem a incapacidade de algumas crianças se alimentarem por via oral ou sonda nasogástrica. Nestes casos o uso de nutrição parentérica parece ser um meio efectivo para atenuar o desequilíbrio metabólico e prevenir o uso de procedimentos de remoção extra-renais.⁽³⁶⁾ Isto pode ser conseguido pelo fornecimento intravenoso de misturas de aminoácidos isentas de AACR combinadas com glicose, lípidos, electrólitos e vitaminas proporcionando uma nutrição equilibrada.⁽⁵⁾

No entanto, nos casos de descompensação severa ou agravamento dos estados clínico e metabólico a combinação da nutrição parentérica total com as técnicas de remoção de tóxicos poderá tornar o tratamento mais eficaz.⁽⁵⁾

A.1) TRATAMENTO DIETÉTICO

Se existem muitas patologias em que o suporte nutricional é importante, esta é, sem dúvida, uma delas.^(5,13,20,33) Os pacientes com Leucínose têm uma dieta "especial" apropriada à sua patologia, que lhes vai providenciar nutrientes e energia suficientes

evitando a acumulação de produtos tóxicos e permitindo um crescimento e desenvolvimento normais.

O tratamento da Leucínose consiste basicamente em realizar uma dieta pobre em AACR. Exclui-se da dieta todos os alimentos ricos em proteínas (como carnes de qualquer espécie, leite e derivados, ovos, leguminosas, determinados cereais) e alimentos industrializados de composição desconhecida ou com ingredientes não permitidos.

A terapia dietética foi usada pela primeira vez na Inglaterra. A gelatina foi escolhida como fonte de AACRs devido ao seu conteúdo relativamente baixo (Leu:3.6%; Ile:1.6%; Val:2.8%) e foi dada com um suplemento de caseína hidrolizada da qual a maioria dos AACRs haviam sido removidos.⁽⁵⁾

Nos Estados Unidos, Snyderman e os seus colaboradores, desenvolveram uma fórmula sintética na qual a necessidade em proteína foi fornecida na forma de uma mistura de a.a. individuais baseada na composição em a.a. do leite materno isenta de AACRs. Para providenciar os restantes nutrientes foram usados hidratos de carbono, gordura e uma mistura de minerais e vitaminas. Esta dieta possibilitou ajustar a ingestão de cada AACR, segundo os níveis plasmáticos de cada indivíduo. Desde então, e com o desenvolvimento tecnológico, têm sido desenvolvidas fórmulas comerciais para a Leucínose baseadas na fórmula de Snyderman.⁽⁵⁾ O uso destas fórmulas de a.a. isentas de AACR é ideal e reveste-se de máxima importância para o controlo metabólico da doença.⁽³⁴⁾

Necessidades proteicas e energéticas

Segundo um estudo realizado por Snyderman et al com crianças normais, verificou-se que o aminograma plasmático respondia a alterações na ingestão proteica. Comparando o aminograma plasmático da ingestão de 3-3.5g/Kg/dia" com o aminograma da baixa ingestão proteica (1.1-1.5g/kg/dia) observou-se uma diminuição dos níveis

plasmáticos em vários a.a. entre eles os AACR; pelo contrário grandes ingestões proteicas (9g/Kg/dia) resultavam num aumento da maioria dos a.a., especialmente dos AACR.⁽³⁷⁾

O aporte proteico da dieta provem de fórmulas de a.a. isentas de AACR e, numa fase posterior, de alimentos pobres em proteínas.⁽¹³⁾

Os requisitos energéticos variam amplamente e podem ser superiores ao normal para assegurar que os a.a. essenciais não sejam degradados para providenciar energia ou azoto para a biossíntese de metabolitos azotados. Ainda que controverso, o objectivo é fornecer algum azoto adicional e outros a.a. essenciais e não-essenciais para promover um efeito anabólico de forma a poupar a proteína.⁽¹³⁾

A redução da ingestão energética abaixo das necessidades individuais resulta na diminuição da velocidade de crescimento e desequilíbrios metabólicos.

As necessidades energéticas são obtidas através de alimentos, fórmulas especiais de a.a. suplementadas de gordura e hidratos de carbono.

Os alimentos são introduzidos de acordo com as recomendações normais da alimentação, respeitando-se a quantidade diária de AACR determinada. A necessidade de Leu é bem menor do que para indivíduos sem a doença e é determinada de acordo com o peso, idade e sensibilidade da criança a este aminoácido.

Prescrição de micronutrientes

Se a dieta instituída for deficiente em micronutrientes deve ser suplementada com preparações comerciais apropriadas.

Prescrição de água

A concentração apropriada das misturas é aproximadamente 0.7-0.9Kcal/ml, e a osmolaridade medida ou calculada deve ser inferior a 450mosmol/Kg, para prevenir a desidratação dos doentes, que poderão ter uma capacidade renal de concentração baixa e não tolerar formulas hiperosmolares.⁽¹³⁾

A.2) OUTROS TRATAMENTOS

Existem, para além do tratamento dietético, outros procedimentos para o tratamento do estado catabólico na Leucínose e promoção do anabolismo.⁽⁵⁾ Uma vez que a depuração renal é pobre e a hidratação por si só não é suficiente é necessário recorrer às técnicas extracorporais.^(8,31)

[TRATAMENTO DEPURADOR EXÓGENO]

A fase aguda destas doenças é uma autêntica urgência vital em que os resultados finais dependem da eliminação imediata de neurotóxicos acumulados.^(4,38,39) O uso isolado do tratamento nutricional proporciona normalmente uma remoção endógena lenta da Leu e outros AACR e respectivos CACR levando a um aumento do risco de dano cerebral.^(35,38) A associação de outras técnicas como a diálise, permite a remoção mais rápida dos metabolitos tóxicos. Desta forma o recurso a técnicas extracorporais é praticamente constante, uma vez que estes procedimentos diminuem rapidamente os metabolitos tóxicos,⁽³⁸⁾ especialmente quando o diagnóstico não é feito precocemente e a situação clínica do paciente é crítica.⁽²⁴⁾ No caso de descompensação severa estas técnicas tomam-se indispensáveis para proteger a criança de danos neurológicos cerebrais permanentes.⁽³⁹⁾

1 – Diálise peritoneal

Para a remoção de metabolitos, a diálise peritoneal foi usada pela primeira vez em 1969 com uma significativa progressão do estado neurológico. A vantagem da diálise peritoneal é a de ser relativamente simples de implementar.⁽³⁸⁾

As soluções de diálise recomendadas por Ogier de Baunly et al são compostas por soro glicosado isotónico (15%) e bicarbonato (40meq/L): 40-50ml/Kg/h. Há que vigiar o

aparecimento de desequilíbrios hidroelectrolíticos ou hiperglicemia. Se se produz uma hiperhidratação, terá que se adicionar mais glicose ao líquido de diálise ($3\text{g}/100\text{mL}=100\text{mOsm/L}$). A absorção de glicose do líquido de diálise estima-se em $200\text{--}400\text{mg/Kg/h}$ pelo que se provoca uma hiperglicemia, terá que se administrar insulina.⁽⁵⁾

2 – Exsanguinotransusão

Não elimina por completo os tóxicos do organismo sobretudo se a duração é curta e o volume é pequeno. Tem efeito transitório. Por tudo isto, deve associar-se a outras medidas de promoção de anabolismo e/ou a tratamentos de depuração.⁽⁵⁾

3 – Hemodiálise

É sem dúvida a mais eficiente. Sendo rápida e efectiva, permite a introdução da alimentação entérica precocemente. No entanto precisa de equipamento especializado e material adaptado ao recém-nascido. Esta técnica pode ser reservada para pacientes com edema cerebral, anomalias cardiovasculares ou desequilíbrios renais que podem afectar a sobrevivência.⁽³⁴⁾

4 – Hemofiltração, hemodiafiltração

São efectivos em recém-nascidos com instabilidade hemodinâmica, falência multiorgânica e hipercatabolismo. Não há risco de hiperhidratação. Necessita de uma equipa especializada.⁽⁵⁾

A diálise é um processo tecnicamente mais fácil mas menos efectivo que a hemodiálise e hemofiltração.⁽³⁶⁾ Têm sido sugeridas algumas complicações com o uso da diálise peritoneal nos pacientes com Leucínose que incluem desidratação e perda de proteínas para o dialisado.

Foram comparadas as transfusões singulares com transfusões múltiplas. Aparentemente as transfusões múltiplas são mais bem sucedidas visto que as singulares

registaram efeitos terapêuticos transitórios. Nalguns casos a Leu aumentou rapidamente e os pacientes morreram.⁽³⁶⁾

Estes procedimentos invasivos são bastante efectivos na redução de AACR e seus cetoácidos de níveis bastante elevados (3 – 5mM) para 1mM, aproximadamente. Contudo são pouco efectivos a baixar para valores inferiores a 1mM.⁽³⁸⁾

Paralelamente a estes processos são necessários alguns cuidados, tais como:⁽⁴⁾

- hidratação conveniente (soros intravenosos)
- restabelecimento do equilíbrio biológico
- utilização de cofactores apropriados
- prevenção da infecção

Uma nutrição adequada é indispensável para o êxito das medidas de depuração exógena.⁽³⁸⁾ A maioria dos artigos publicados sugere o uso das técnicas extracorporais combinadas com ingestão calórica adequada.⁽³⁵⁾

Apesar de nalguns casos ser sugerido que apenas com tratamento nutricional tenham obtido bons resultados,^(17,34,38) alguns autores são da opinião que as técnicas extracorporais deveriam ser usadas apenas em casos seleccionados, ou seja quando o diagnóstico tivesse sido feito após 8-10 dias de vida e houvesse perigo de vida.⁽¹⁷⁾ Isto porque estas técnicas contêm riscos – infecção, aumento de catabolismo⁽¹⁷⁾ e obstrução intestinal⁽⁸⁾ – e também porque o seu sucesso depende da experiência de quem as utiliza. São técnicas que não podem ser usadas durante muito tempo.⁽¹⁷⁾

Nas crianças em que a diagnose é feita nos primeiros 3 dias de vida antes de desenvolver uma crise metabólica severa, a terapia nutricional agressiva pode eliminar a necessidade de procedimentos invasivos.⁽³⁸⁾ Na prática, geralmente, é necessária a alimentação enteral contínua ou a nutrição parentérica, seja em monoterapia (nos casos

de descompensação metabólica moderada), seja em simultâneo com a depuração extrarenal, nos casos de descompensação severa.⁽⁵⁾

[TERAPIA COM TIAMINA]

Em estudos realizados com crianças verificou-se uma resposta à terapêutica com tiamina com redução da concentração plasmática e urinária de AACR e CACR, respectivamente.⁽¹¹⁾

Doses farmacológicas de tiamina – 10-1000mg/d – em conjunto com a restrição da ingestão proteica, pode ser efectivo na prevenção de episódios de cetoacidose nos pacientes com Leucínose sensível à tiamina.⁽⁵⁾ O uso de tiamina num mínimo de 3 semanas poderá melhorar a tolerância nalguns pacientes.⁽¹³⁾ Porém, é pouco provável que grandes doses orais de tiamina sejam absorvidas. Para conseguir os efeitos desejados é necessária uma administração parentérica.⁽¹¹⁾

Como proposta para explicar a resposta à tiamina pode-se apresentar o seguinte argumento: aumentando a ingestão de tiamina, a concentração de tiamina pirofosfato intracelular aumenta e satura os locais de ligação da componente descarboxilase ($E_1\alpha$) do complexo BCKD. O complexo é submetido a uma alteração na conformação, ficando mais resistente à degradação biológica e aumenta a sua actividade actual prolongando a semi-vida biológica. Assumindo que os pacientes têm um mecanismo normal para absorção de tiamina e conversão em tiamina pirofosfato, as diferenças na resposta clínica reflecte a capacidade da tiamina pirofosfato se ligar e estabilizar o complexo.^(29,40)

Segundo Fernhoff et al, após a diagnose de Leucínose, todas as crianças devem iniciar a tiamina (10-20mg/Kg/dia) aliada a uma dieta restrita em AACR. A resposta bioquímica ocorre às 3-4 semanas após o inicio da terapêutica.⁽⁴⁰⁾

[INSULINA]

A insulina tem sido usada para estimular o anabolismo.^(5,41,42) Admite-se que a insulina diminui o catabolismo proteico e favorece a entrada dos a.a. livres nas células. Uma infusão de glicose (para evitar a hipoglicemia) combinada com insulina subcutânea pode resultar num rápido declínio dos valores de Leu.⁽⁴²⁾ A sua utilidade na Leucínose foi posta em evidência por Wendel na dose contínua intravenosa de 0,1 unidade/Kg/h associada a uma perfusão de glicose. Wendel e colegas trataram a crise aguda com insulina e glicose no início da terapia. Em cada episódio estudado a introdução deste tratamento levou à redução dos níveis tóxicos de Leu.⁽⁵⁾

[ALANINA]

A alanina tem, teoricamente, capacidade de inibir a primeira etapa do catabolismo dos AACR, apesar de não ter sido ainda testada na prática clínica.⁽⁵⁾

Tem um papel de co-regulador inibitório da degradação intracelular das proteínas. É possível que grandes quantidades de alanina sirvam para poupar as necessidades energéticas por interromperem o Ciclo de Cori.⁽³⁴⁾

[TRANSPLANTE]

O transplante hepático constitui actualmente uma terapêutica alternativa esperançosa. Uma das suas maiores limitações resulta no facto da existência de alterações neurológicas irreversíveis, o que volta a realçar a importância do diagnóstico precoce.⁽²⁴⁾

B) FASE DE MANUTENÇÃO

Esta é uma fase que também se pode apelidar de "**fase de prevenção**".

Uma vez que poderão ocorrer episódios potencialmente fatais de descompensação durante períodos de liberalização alimentar ou de "stress" catabólico, como a infecção e a febre, o tratamento dietético é para toda a vida.⁽⁵⁾

Resultados de um acompanhamento correcto a longo prazo mostraram que há uma correlação positiva entre um bom controlo metabólico e os níveis intelectuais alcançados.⁽⁵⁾

Os níveis plasmáticos dos AACR devem manter-se tanto quanto possível próximos do intervalo normal, evitando situações em que haja valores elevados de Leu e baixos de Ile e Val.^(5,35) Como já foi referido, durante o tratamento as concentrações plasmáticas de Ile e Val diminuem mais rapidamente que a Leu.⁽¹⁷⁾ Além disso o conteúdo em Ile e Val nos alimentos naturais, especialmente leite de vaca, é normalmente baixo relativamente à Leu. Para manter níveis plasmáticos normais é muitas vezes necessária a suplementação destes aminoácidos.⁽⁵⁾

Quando a relação Leu/Ile plasmática é elevada a resposta ao tratamento é baixa; aumentando os níveis de Ile e Val facilita-se a normalização dos níveis plasmáticos de Leu.⁽⁵⁾

A fase de manutenção é regida pelos seguintes princípios:⁽⁵⁾

- * **normalizar as concentrações sanguíneas de AACR** limitando a ingestão destes 3 a.a. essenciais
- * **providenciar nutrição adequada** para manter o crescimento e o desenvolvimento

Sabe-se que os AACR são essenciais para o crescimento e desenvolvimento do bebé, e que por isso a sua ingestão não pode ser totalmente restringida.⁽⁵⁾ O controlo crónico consiste na restrição da ingestão dos três AACR nas quantidades óptimas que

permitam simultaneamente um crescimento razoável (em função das restrições) e não provoquem toxicidade.^(11,36) As necessidades em AACR diminuem com a idade.⁽⁴²⁾ (Tabela 3).

TABELA 3 ESTIMATIVA DAS NECESSIDADES DE AA ESSENCIAIS NAS DIFERENTES IDADES (MG/KG/DIA)

Aminoácidos	Criança (3-4 meses)	Criança (2 anos)	Criança (10-12 anos)	Adultos
Histidina	28	?	?	[8-12]
Isoleucina	70	31	28	10
Leucina	161	73	44	14
Lisina	103	64	44	12
Metionina + cistina	58	27	22	13
Fenilalanina + tirosina	125	69	22	14
Treonina	87	37	28	7
Triptofano	17	12.5	3.3	3.5
Valina	93	38	25	10
AA essenciais Total	714	352	216	84

Adaptado de: Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organization Technical Report Series 724. Geneva 1985. Disponível em: URL: <http://www.fao.org/DOCREP/003/AA040E/AA040E05.htm#ch5.6>

O objectivo da terapia nutricional a longo prazo é, nas 2-3h pós-prandiais, manter os valores plasmáticos de AACR próximos do normal:⁽¹³⁾ (Tabela 4)

Tabela 4 VALORES PLASMÁTICOS PÓS-PRANDIAIS NORMAIS DOS AMINÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Aminoácidos	Valores normais
Leucina	80-200 µmol/L
Isoleucina	40-90 µmol/L
Valina	200-425 µmol/L

Adaptado de: Baulny HO, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G, editors. Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment. 3rd ed. London: Springer-Verlag; 2000. p.204

A tolerância à leucina é menor relativamente aos outros dois a.a., uma vez que a Leu é o a.a. precursor mais tóxico. A tolerância à Leu situa-se normalmente entre os 300-

450mg/24h durante os três primeiros anos ou seja de aproximadamente 1-3mg/100ml. Esta tolerância aumenta para 500-650mg/24h nas crianças com 3-15 anos e para 800mg/24h nos adolescentes e adultos.⁽¹⁴⁾

A **terapêutica de manutenção** é baseada numa restrição variável de proteínas proveniente dos alimentos, um regime lacto-vegetariano em que o aporte de proteínas proveniente dos alimentos e a.a. é feito de acordo com:⁽⁴⁾

- Idade
- Peso
- Estado clínico
- Velocidade de crescimento
- Tolerância do doente

O valor calórico deverá ser normocalórico ou ligeiramente superior em relação à idade.

Após se ter conseguido o equilíbrio metabólico, o que quer dizer que a criança tem uma curva de peso e estatura regularmente ascendente, o regime deve ser simples e comporta duas vertentes:⁽¹³⁾

- **uma parte fixa:** tem em conta a idade e peso da criança
 - ✓ **proteínas** ⇒ o aporte proteico é assegurado por uma mistura de a.a. isenta de AACR numa base de 2g/Kg/dia
 - ✓ **minerais, vitaminas, oligoelementos** ⇒ o aporte é assegurado em grande parte por produtos dietéticos específicos.
- **uma parte variável:** as necessidades em Leu, Val e Ile são cobertas por uma pequena quantidade de leite materno ou de fórmula.

O aporte calórico é completado por maltodextrinas e óleo ou azeite para se obter um aporte de 120cal/Kg, respeitando as percentagens de lípidos e hidratos de carbono de uma alimentação normal.

A ingestão de AACR nos pacientes com Leucínose deve ser individualizada e é normalmente de apenas $\frac{2}{3}$ - $\frac{1}{2}$ das necessidades recomendadas para a criança normal. Os pais poderão ter ao seu dispor listas de alimentos nas quais é utilizado um sistema de equivalentes de leucina. Este sistema foi idealizado para providenciar maior variedade de alimentos.⁽⁵⁾

Na forma Clássica as necessidades de Leu são 300-400mg/dia (50-60% da ingestão de Leu no recém nascido normal) e os requisitos mínimos de Ile e Val são aproximadamente 200-250mg/dia.⁽⁵⁾

B.1) TOLERÂNCIA

Os pacientes têm uma tolerância alimentar muito específica: alguns toleram melhor os alimentos, enquanto outros precisam de uma restrição mínima.⁽¹³⁾ O recurso às misturas de a.a. é de importância variável, consoante a tolerância da criança às proteínas proveniente dos alimentos.⁽²⁹⁾

As diferenças na tolerância, que podem reflectir a actividade parcial da enzima, não são predizíveis nos casos individuais

Quando os metabolitos tóxicos, a.a. e/ou ácidos orgânicos, estabilizarem num nível aceitável no sangue e urina, inicia-se cautelosamente o aporte de proteínas provenientes dos alimentos até à tolerância do doente.⁽⁴⁾

Inicia-se por uma aporte equivalente a 100mg de Leu/dia aumentando progressivamente em função das taxas sanguíneas diárias e da curva do peso. O aumento é gradual de 50mg por dia até aos 200-250mg.

A dieta deve conter uma pequena quantidade de Leu para não desencadear um síndrome carencial. Este a.a. essencial poderá ser oferecido em quantidades controladas, principalmente através das frutas e hortaliças e alguns cereais.⁽¹⁴⁾

Nalguns pacientes com elevada actividade enzimática residual, pode ser feita uma restrição proteica sem que sejam utilizadas as formulas sintéticas. Estes pacientes podem geralmente ser tratados com uma redução da ingestão proteica durante os períodos de "stress", uma vez que, excepto nos episódios agudos, os níveis de AACR não estão elevados. É o caso dos pacientes com Leucínose Intermédia.⁽⁵⁾

B.2) DIVERSIFICAÇÃO DO REGIME ALIMENTAR

Nas crianças mais pequenas a alimentação é totalmente providenciada por uma fórmula prescrita – "leite". A introdução de alimentos sólidos deve ser planeada cuidadosamente, dependendo do apetite e estabilidade metabólica da criança.⁽¹³⁾

Os alimentos sólidos são introduzidos por volta dos 4-6 meses,⁽³⁵⁾ altura em que é introduzida uma farinha que será aumentada progressivamente permitindo obter uma consistência para iniciar o uso de colher. O aporte de "leite" deve diminuir em proporção

Ao quarto mês, algumas frutas podem ser introduzidas. Não são contabilizadas na quantidade de Leu diária até ao momento em que a criança come efectivamente uma peça por dia. Após as frutas introduzem-se os legumes.

Por volta dos 5 meses, a criança recebe 5 refeições de 160-170g cada, repartidas, por exemplo, da seguinte forma: 2 papas + 2 biberões de "leite" + 1 refeição de legumes. A parte fixa do regime é repartida de forma equivalente em 4 de 5 refeições diárias. Na alimentação da criança mais velha a parte fixa do regime mantém-se inalterada e a dificuldade consiste em fazer a criança entender e aceitar os produtos dietéticos específicos que deve ingerir diariamente pelo menos em duas tomas. Habitualmente a

criança de 1-3 anos toma os produtos dietéticos específicos na papa do pequeno-almoço e na da merenda.⁽¹⁴⁾

Na prática, não é necessário aumentar a quantidade de mistura de a.a. para mais de 2g/Kg/dia nas crianças com menos de 6 anos uma vez que a mistura é anorexígena e aquela quantidade é suficiente para o crescimento e manutenção nos cinco primeiros anos.

A partir dos 3 anos os produtos dietéticos específicos são geralmente dados às refeições. São simplesmente diluídos num pequeno volume de água açucarada, ou de xarope ou misturadas num pouco de compota, doce ou mel para mascarar o gosto.⁽¹⁴⁾

Se o apetite da criança é bom, o aporte de Leu deve ser feito de preferência com legumes. Para satisfazer o apetite da criança e o seu prazer de comer, poderá, de acordo com a idade, utilizar produtos dietéticos hipoproteicos – massa, pão, leite, farinhas – evitando a monotonia e contribuindo para o bom estado nutricional do doente.

C) CRISES DE DESCOMPENSAÇÃO

Qualquer paciente com Leucínose continua a ser um potencial candidato a posteriores episódios agudos.⁽¹¹⁾

As descompensações são mais comuns nos primeiros anos de vida, podendo surgir em qualquer idade.⁽⁴⁾ Dado que cada desequilíbrio é potencialmente fatal, é imperativo o início de terapêutica precoce. Os pais deverão estar sensibilizados para reconhecerem os sinais de aviso e iniciarem de imediato com o plano de intervenção pré-estabelecido. Este consiste em instituir uma redução/restricção imediata de proteína alimentar e substituí-la por fórmulas sintéticas isentas de AACR e alimentos sem proteína para prevenir o aumento de AACR e CACR para níveis tóxicos e, ao mesmo tempo, assegurar uma ingestão calórica adequada.^(4,13,17)

As alterações de equilíbrio e a perda de apetite são geralmente os primeiros sinais de perturbação metabólica.^(5,11)

Um episódio agudo pode surgir após ingestão aumentada de alimentos ricos em proteína ou durante stress catabólico.^(5,13) Em caso de transgressão dietética, a Leu é o primeiro a.a. que aumenta e alcança valores mais elevados.⁽²⁰⁾

A infecção normalmente precipita o aparecimento de uma descompensação aguda que ao estimular as defesas naturais do organismo despoleta processos que requerem a.a. que derivam das proteínas armazenadas. Durante infecção a tolerância à proteína é menor.^(5,11)

Por outro lado pequenas infecções são normalmente acompanhadas por uma diminuição na ingestão alimentar. Na Leucínose esta diminuição pode contribuir para o aumento da concentração plasmática de Leu.⁽¹⁷⁾

Imunizações rotineiras na infância têm sido administradas sem complicações nas crianças que têm um bom controlo metabólico.⁽²⁰⁾

A cirurgia é outra situação que pode precipitar uma crise metabólica nos pacientes com Leucínose. Estão descritos pelo menos três casos em que tal aconteceu, mas que com o controlo metabólico adequado, todos os pacientes recuperaram.⁽⁴⁾

A terapia com objectivo de reduzir os aumentos da concentração plasmática de Leu deve ser iniciada precocemente, logo que surjam os primeiros sintomas.⁽¹⁷⁾

Esta terapia pode ser iniciada na forma de “dieta de emergência” ou “dieta de semi-emergência”.⁽¹⁷⁾ Nas duas dietas o aporte energético é reforçado com hidratos de carbono e lípidos, fornecido através de líquidos, ingeridos durante o dia e noite. É fundamental uma boa hidratação e o aporte suplementar de tiamina.

A composição e modo de administração são regularmente reavaliados para assegurar que estão de acordo com os requisitos do paciente tendo em conta a sua idade e dieta actual.^(17,33)

Do ponto de vista prático, os pais deverão ter à sua disposição uma **dieta de semi-emergência** na qual a ingestão de proteína proveniente dos alimentos é reduzida para metade e uma **dieta de emergência** em que as proteínas provenientes dos alimentos são totalmente suprimidas.

Após 24-48h, se o estado de saúde da criança for satisfatório, deve ser retomada a dieta habitual. O regime de emergência não deve durar longos períodos porque não fornece uma nutrição adequada e corre-se o risco de induzir um novo desequilíbrio metabólico. Nos pacientes com dietas hipoproteicas a ingestão de proteínas é aumentada diariamente de forma gradual, dando-se $\frac{1}{4}$; $\frac{1}{2}$; $\frac{3}{4}$ da dose habitual.⁽³³⁾

O uso de regimes de emergência bem planeados pode não só ajudar a prevenir episódios de descompensação metabólica, como também reduzir os internamentos e melhorar a autoconfiança dos pais.

Há que evitar a todo o custo os factores desencadeantes: catabolismo, erros dietéticos, infecção, vacinas, traumatismos, cirurgia, anestesia.⁽¹³⁾ Algumas destas situações são previsíveis e requerem um esquema alimentar adequado. A maior parte destas situações são imprevisíveis, bem como a tolerância ao stress.

Se a situação se agravar ou prolongar - vómitos, recusa alimentar, ataxia, acidose ou hiperamoniémia - o doente deverá ser hospitalizado de imediato para iniciar o esquema terapêutico da fase aguda com recurso, por vezes, a técnicas extracorporais.⁽⁴⁾

D) VIGILÂNCIA

A vigilância clinico-laboratorial deverá ser regular e frequente. Serão seriadas e regulares as determinações dos níveis séricos e/ou urinários dos a.a., ácidos orgânicos,

amónia e outros parâmetros bioquímicos indicadores de bom equilíbrio metabólico.⁽⁴⁾

Deve ser dada particular atenção à:

- evolução do peso, estatura, perímetro cefálico
- idade óssea, EEG
- avaliação: neurológica, desenvolvimento e do estado nutricional
- cumprimento cauteloso do calendário das vacinas

A vigilância poderá ser feita a vários níveis.⁽³³⁾ (Tabela 5)

Tabela 5 VIGILÂNCIA

✓ Clinica	Exame neurológico Sinais digestivos Estado nutricional Crescimento
✓ Reacção DNPH	
✓ Acetestes	Marcador de catabolismo
✓ Dosagem de ureia urinária	Marcador de catabolismo proteico
✓ Taxa de Leu, Val, Ile e Aloisoleucina	A taxa de Leu deve estabilizar num valor próximo do normal (1-5mg/100ml); Val (1.5-5) e Ile (0.5-3) A aloisoleucina pode ser considerada como um marcador de equilíbrio metabólico a longo prazo do paciente visto que a sua semi-vida é bastante longa

Adaptado de: Dixon MA, Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. Arch Dis Child 1992; 67: 1387-1391

É aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos de AACR semanalmente nos primeiros 6–12 meses de vida. Mais tarde, o intervalo de pesquisa pode ser alargado gradualmente. A monitorização dos CACRs na urina pelo teste DNPH é útil nos pacientes mais velhos.

Muitas vezes os pais culpam-se e lamentam o facto dos filhos terem esta desordem metabólica. Estes sentimentos podem resultar em medo e num superproteccionismo ou, pelo contrário, serem demasiado benevolentes e desculparem constantemente as transgressões da dieta. É necessário um constante apoio aos pais e restante família e mais tarde também ao doente no sentido de esclarecer todas as dúvidas e alertar para os perigos e complicações que poderão surgir do não cumprimento da dieta.

Por vezes os pais têm dificuldade em saber quando começar o regime de emergência e o que devem fazer exactamente.

① Quando os pais têm dúvidas se o filho está bem ou não, porque apresenta alguns sinais específicos devem iniciar o regime de semi-emergência

② A – Quando o estado da criança tiver melhorado é retomada a dieta “normal”

B – Se não houver melhoras é iniciado o regime de emergência completo

③ Se a criança recusar bebidas e vomitar frequentemente deverá ser levado para o hospital.

Os pais poderão ter dificuldades se a criança não ingerir tudo o que está proposto no seu esquema alimentar porque nesta doença é importante que as quantidades prescritas sejam cumpridas. Na adolescência, período em que é natural que a criança queira mais liberdade e independência, a dieta torna-se numa luta diária. Os adolescentes deparam-se com alterações na sua maneira de estar na vida que lhes coloca entraves no cumprimento da dieta e faz com que se sintam diferentes dos amigos. O adolescente pode considerar tudo isto bastante embaraçador e que provavelmente nem sequer vale o esforço, sobretudo quando os seus planos têm que ser ajustados a essa diferença. Isto pode trazer sentimentos de revolta e incumprimento da dieta. ⁽³³⁾

Existem apenas alguns casos de gravidez com êxito em mulheres com acidémias orgânicas. Mulheres com Leucínose que foram tratadas inicialmente só recentemente alcançaram a idade reprodutiva. ⁽⁵⁾

A maior preocupação é o stress causado pela gravidez no equilíbrio metabólico em conjunto com as rápidas alterações das necessidades nutricionais durante o período de gravidez. Estes parâmetros necessitam de uma monitorização cuidadosa.

Foram descritas 5 gravidezes em duas pacientes com Leucínose intermitente. Durante a gravidez desconheciam que tinham esta doença porque ainda não tinha sido diagnosticada e, por isso, não receberam tratamento alimentar. Não surgiram complicações agudas durante a gravidez nem no pós-parto. ⁽⁵⁾

CONSEQUÊNCIAS

Os avanços durante os últimos anos na terapia nutricional tanto a longo prazo como na fase aguda, reduziram consideravelmente a morbilidade, mortalidade e duração de hospitalização inicial. A introdução do manuseamento e compreensão parenteral por parte da equipa multidisciplinar bem como a cooperação entre os vários elementos permitiu um controlo metabólico bem sucedido. ⁽⁵⁾ Apesar disso, aproximadamente $\frac{1}{5}$ dos pacientes com Leucínose Clássica morreu, sobretudo durante crises agudas precipitadas por infecção. ⁽⁵⁾ Durante a evolução da doença é comum surgirem outras complicações nomeadamente pancreatite aguda ou crónica. ^(4,13)

Uma ingestão insuficiente de Ile ou Leu resulta numa relação alterada de Leu plasmática que é associada a complicações dermatológicas. Foram descritas erupções papilares à volta da boca devidas a uma aparente deficiência moderada de isoleucina.

No entanto, é sobretudo ao nível do sistema nervoso que os efeitos deletérios da Leucínose se fazem notar.

A Leucínose é, na sua forma clássica, uma desordem neurológica neonatal fulminante.⁽⁴³⁾

As distintas teorias sobre a causa final que produz lesão cerebral fazem referência a uma diminuição da fonte energética cerebral e dos neurotransmissores e a uma interrupção da produção de mielina e da migração oligodendroglial.⁽²⁴⁾

O facto do metabolismo dos a.a. estar alterado pode interferir com a função da barreira hemato-encefálica, podendo predispor os pacientes ao desenvolvimento de edema cerebral em associação com um episódio agudo.⁽³⁸⁾ O edema cerebral severo é normalmente observado em doentes com Leucínose que morrem durante crises metabólicas agudas.^(5,11,13) É normal estas crianças terem um perímetro cefálico com tendência a macrocefalia devido ao importante edema cerebral.⁽²⁴⁾

Nos casos não tratados, a deficiência em mielina e a impressionante degeneração esponjosa da substância branca são factos proeminentes.

As alterações podem ser reversíveis depois de alguns meses de tratamento bem sucedido.^(5,11,13)

Os AACR, em particular a Leu, são transportados para o cérebro e são metabolizados activamente. Yudkoff propôs um ciclo leucina-glutamato que tem um importante papel na manutenção do fornecimento regular de glutamato – o principal neurotransmissor excitatório nas comunicações interneuronais. Os AACR são os

fornecedores de azoto para a síntese de glutamato nos astrócitos, principal local de transaminação de AACR. O grupo amina é transferido para o α -cetoglutarato para produzir glutamato. Este aminoácido é por sua vez convertido em glutamina. Os CACR podem ser libertados dos astrócitos para o fluido extracelular e levados para os neurónios. Embora os neurónios possam oxidar o ácido α -cetoisocaproico, é preferencialmente reaminado produzindo Leu.

O tratamento iniciado antes do 10 dias de vida alcança os melhores resultados, e apenas alguns pacientes tratados depois dos 14 dias conseguem alcançar um QI normal.⁽⁵⁾

Geralmente considera-se que todas as crianças com Leucínose clássica tenham atraso no desenvolvimento intelectual.^(32,44) Para contrariar esta ideia convencional, no estudo⁽³²⁾ realizado por Kaplan et al foram comparadas crianças com Leucínose cuja diagnose foi feita após o aparecimento dos sintomas com outro grupo de crianças cuja doença foi diagnosticada prospectivamente antes do aparecimento dos sintomas. O QI foi correlacionado com vários factores:

1. data de diagnose e instituição do tratamento da Leucínose
2. pico da concentração plasmática de leucina na diagnose
3. tempo pós-natal em que a concentração plasmática de leucina esteve elevada
4. média da concentração de Leu nos testes efectuados durante um ano
5. concentração plasmática de Leu medida no dia de teste
6. idade cronológica na altura do teste

Os resultados obtidos foram os seguintes:

→ O QI médio está abaixo do considerado normal

→ Diferenciam-se dois grupos: um com valores normais de QI e outro com valores mais baixos. As crianças com QI normal foram identificadas e tratadas nos primeiros 3-4 dias de vida. As que apresentavam QI inferior ao normal foram tratadas após os 10 dias de vida.

→ As influências mais importantes no desenvolvimento intelectual e neurológico foram o tempo pós-natal a que as crianças estiveram expostas, as excessivas concentrações de AACR e CACR e o controlo metabólico a longo prazo.

Outro pormenor do estudo foi verificar que crianças com Leucínose variante têm QI semelhante ao dos seus pais. A identificação heterozigótica, sobretudo em comunidades de maior risco, pode ajudar na diagnose e no desenvolvimento da criança.⁽³²⁾

Concluindo, o diagnóstico precoce e o tratamento atempado e rigoroso na fase aguda são essenciais à obtenção de um desenvolvimento intelectual normal.^(14,44)

ANÁLISE CRÍTICA

Durante o meu estágio, no Hospital Pediátrico, tive a oportunidade de contactar com duas crianças portadoras de Leucínose Clássica. Em ambos os casos a Leucínose foi diagnosticada aos primeiros dias de vida. O contacto com estas crianças foi bastante estimulante porque me permitiu comparar a teoria da literatura com a realidade do seu dia-a-dia. Verifiquei que nem sempre a teoria se aplica e que cada caso é um caso. Um exemplo disso, é o facto de uma das crianças ter recebido, com sucesso, desde o início da descompensação, um aporte calórico elevado (130Kcal/Kg/dia) e restrição total de AACR. Na outra criança, pelo contrário, foi necessário recorrer a diálise peritoneal.

É nestas situações que, quando estamos perante um caso de Leucínose ou outra doença em que haja restrição proteica, nos apercebemos das dúvidas e das barreiras

com que se deparam a criança e a família. Um exemplo disso é idealizar e confeccionar uma simples refeição (já para não falar em apetitosa) que não inclua alimentos ricos em proteína. Considerando que hoje em dia o vegetarianismo tem uma conotação muito mais social, estas crianças adoptam este tipo de regime por uma questão biológica. No entanto, é necessário restringir ou mesmo excluir as leguminosas secas por serem grandes fornecedoras de proteína.

Apesar da Leucínose ser uma doença rara, penso que não deve ser esquecida. Seria importante existir rastreio neonatal como na Fenilcetonúria, visto ser uma doença cujo prognóstico melhora com um diagnóstico precoce e com um tratamento imediato evitando-se as sequelas neurológicas graves ou até mesmo a morte.

CONCLUSÃO

O tratamento dietético desta doença é complexo e constitui um desafio profissional. O grande objectivo é melhorar a situação das crianças com Leucínose de forma a proporcionar-lhes uma boa qualidade de vida.

Muitos casos de Leucínose foram (e são?) perdidos, provavelmente devido à falta de sensibilidade pelos técnicos de saúde para estas doenças. Os avanços recentes no diagnóstico e tratamento melhoraram significativamente o prognóstico. Assim, é essencial que o pediatra, em conjunto com uma equipa multidisciplinar, estejam familiarizados com a apresentação de sintomatologia clínica deste tipo de patologias, bem como a investigação laboratorial mais adequada e com o melhor manuseamento nas situações de emergência dos pacientes gravemente doentes. Um diagnóstico rápido e tratamento rigoroso desta doença leva a uma evolução mais favorável. O desempenho do

nutricionista é fundamental para se conseguir um aporte nutricional adequado e para a orientação alimentar da criança e da família. O papel dos pais é muito importante, não só para manter o equilíbrio metabólico mas também a saúde mental e emocional.

Apesar dos conhecimentos dos aspectos nutricionais, existem dificuldades em cumprir a dieta: as restrições; os preparados de a.a.; pouca variedade de alimentos/produtos especiais; custos e difícil acesso.

A dieta é uma tarefa diária e absolutamente necessária que não pode ser negligenciada. Enquanto criança, a dieta é um esforço de equipa, entre o paciente e a sua família. O controlo da dieta transfere-se gradualmente para o doente, ao mesmo tempo que cresce e fica mais independente.

A correcta utilização dos meios de que dispomos na actualidade para manter os pacientes afectados em condições óptimas são indispensáveis.

Pretende-se com este trabalho chamar a atenção para a necessidade de existir um serviço de diagnóstico e acompanhamento de portadores desta doença. Nalguns países, a Leucínose faz parte do rastreio neonatal, com a importância que isso representa para o diagnóstico e tratamento desta doença, permitindo um prognóstico mais favorável.

BIBLIOGRAFIA

1. Trahms CM. Medical Nutrition Therapy for Metabolic Disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. 10th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000. p.987-1009.
2. Bispo MA, Ramos P, Laranjeiro T, Cabral P, Palminha JM. Bases clínicas e laboratoriais para o diagnóstico e compreensão das doenças neonatais. *Acta Médica Portuguesa* 1997; 11: 675-681.
3. Jardim LB, Prola PA. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para o seu diagnóstico e manejo. *Jornal de Pediatria* 1996; 72(2):63-70.
URL : <http://www.jped.com.br/conteudo/96-72-02-63>
4. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Almeida IT, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. *Acta Médica Portuguesa* 1998; 11:659-665.
5. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (Branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2001. p.1971-95.
6. Willis RC. Maple syrup urine disease. *Modern Drug Discovery* 2002; 5(3):56.
URL: <http://pubs.acs.org/subscribe/journals/mdd/v05/i03/html/i03disease.html>
7. Stryer L. Amino acid degradation and the Urea Cycle. In: *Biochemistry*. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1995. p. 629-51.
8. Rego A, Bernardo T, Santos M, Barbot C. Leucínose Intermitente – A propósito de um caso. *Juvenil* 1995 Dezembro; 10(10): 75-78.
9. Peinemann F, Danner DJ. Maple Syrup Urine Disease 1954 to 1993. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 3-15.
10. Snyderman SE, Goldstein F, Sansariq C, Norton PM. The relationship between the branched chain amino acids and their α -ketoacids in Maple syrup urine disease. *Pediatr Res* 1984; 18(9): 851-853.

11. Nyhan WL, Ozand PT, editors. Atlas of Metabolic Diseases. London: Chapman & Hall; 1999.
12. Jouvét P, Kozma M, Mehmet H. Primary human fibroblasts from a Maple syrup urine disease patient undergo apoptosis following exposure to physiological concentrations of branched chain amino acids. Annals of the New York Academy of Sciences 2000; 926: 116-121.
13. Baulhy HO, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G, editors. Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment . 3rd ed. London: Springer-Verlag; 2000. p.197-212.
14. Ricour C, Ghisof J, Rutet G, Goulet O. Nutrition et maladies héréditaires du métabolisme. In : Traité de Nutrition Pédiatrique. Paris : Maloine Éditeur ; 1993. p.797-827.
15. Schwahn B, Wendel U, Schadewaldt, Falkenberg N, Monch E. Diurnal changes in plasma amino acids in maple syrup urine disease. Acta Paediatr 1998; 87: 1245-6.
16. Hutson SM, Harper AE. Blood and tissue branched-chain amino and α -keto acid concentrations: effect of diet, starvation, and disease. Am J Clin Nutr 1981; 34: 173-183.
17. Thompson GN, Francis DE, Halliday D. Acute illness in maple syrup urine disease: Dynamics of protein metabolism and implications for management. J Pediatr 1991; 119: 35-41.
18. Ruch T, Kerr D. Decreased essential amino acid requirements without catabolism in phenylketonuria and maple syrup urine disease. Am J Clin Nutr 1982; 35: 217-228.
19. Kindt E, Halvorsen S. The need of essential amino acids in children-An evaluation based on the intake of phenylalanine, tyrosine, leucine, isoleucine, and valine in children with phenylketonuria, tyrosine amino transferase defect, and maple syrup urine disease. Am J Clin Nutr 1980; 33: 279-86.
20. Pidre MC, Martínez RG, Sigüela MA, Yago FC, Tomás PE, Serrano FO, Cobo BJ. Enfermedad de jarabe de arce: Un caso con diagnóstico precoz y tratamiento dietético. An Esp Pediatr 1991; 34 (1): 92-94.
21. Schadewaldt P, Leidecker AB, Hammen HW, Wendel U. Formation of L-Alloisoleucine *in vivo*: An L-[¹³C] Isoleucine study in man. Pediatr Res 2000; 47(2): 271-7.

22. Matthews DE, Galim EB, Haymond MW, Bier DM. Alloisoleucine formation in maple syrup urine disease: Isotopic evidence for the mechanism. *Pediatr Res* 1980; 14: 854-7.
23. Schadewaldt P, Leidecker AB, Hammen HW, Wendel U. Significance of L-Alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. *Clinical Chemistry* 1999; 45:1734-1740.
24. Calvo MM, Sanz AM, Garret TL, Campo AC, Sáez CG, Arribas JM. Perdona doctor, pero este niño huele a regaliz. *An Esp Pediatr* 2001; 54(6): 612-4.
25. Walter J. Maple syrup urine disease: An overview. *BIMDG Bulletin* 2001; 20: 3-7.
URL:[http:// www.bimdg.org.uk/Bulletin20.htm](http://www.bimdg.org.uk/Bulletin20.htm)
26. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 18: 473-501.
URL: <http://www.aap.org/policy/01565.html>
27. Litwer S, Herring WJ, Danner DJ. Reversion of the maple syrup urine disease phenotype of impaired branched chain α -ketoacid dehydrogenase complex activity in fibroblasts from an affected child. *The Journal of Biological Chemistry* 1989; 264(25): 14597-600.
28. Chuang DT. Maple syrup urine disease: It has come a long way. *J Pediatr* 1998 Mar; 132(3):1723.
29. Shils M, Shike M, Olson J, Ross AC. Nutritional support of inherited metabolic disease. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. London: Lippicott Williams & Wilkins; 1999. p.1025-32.
30. Sánchez AF, Serra JD, Gómez AM, Tomás ML, Pardo MM. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. *An Esp Pediatr* 1997; 89: 9-13.
31. Jardim LB, Martins CS, Pires RF, Sanseverino MT, Refosco L, Vieira RC, Trotta EA, Vargas C, Camargo EC, Giugliani. Uma experiência terapêutica no manejo da doença da urina do xarope do bordo. *Jornal de Pediatria* 1995; 71(5): 279-84.
URL: http://www.jpmed.com.br/conteudo/port_resumo.asp
32. Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JÁ, Berry GT, Heindenreich R, Yudkoff M, Segal S. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991; 119: 46-50.

33. Dixon MA, Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1387-1391.
34. Nyhan WL, Kelts MR, Klein J, Barshop BA. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 593-8.
35. Parini R, Sereni LP, Bagozzi DC, Corbetta C, Rabier D, Narcy C, Hubert P, Saudubray JM. Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1993; 92:280-283.
36. Townsend I, Kerr D. Total parenteral nutrition therapy of toxic maple syrup urine disease. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:359-365.
37. Snyderman SE, Holt LE, Norton PM, Roitman E, Phansalkar. The plasma aminogram. I. Influence of the level of protein intake and a comparison of whole protein and amino acid diets. *Pediatr Res* 1968; 2:131-144.
38. Riviello JJ, Rezvani I, DiGeorge AM, Foley CM. Cerebral edema causing death in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991; 119:42-45.
39. Schaefer F, Strube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:910-8.
40. Fernhoff PM, Lubitz D, Danner DJ, Dembure PP, Schwartz HP, Hillman R, Bier DM, Elsas LJ. Thiamine response in maple syrup urine disease. *Pediatr Res* 1985; 19:1011-6.
41. Collins JE, Umpleby AM, Boroujerdi MA, Leonars JV, Sonksen PH. Effect of insulin on leucine kinetics in maple syrup urine disease. *Pediatr Res* 1987; 21(1):10-3.
42. Dickinson JP, Holton JB, Lewis GM, Littlewood JM, Steel AE. Maple syrup urine disease – Four years' experience with dietary treatment of a case. *Acta Paediat Scand* 1969; 58:341-351.
43. Kamei A, Takashima S, Chan F, Becker LE. Abnormal dendritic development in maple syrup urine disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 145-7.
44. Clow CL, Reade TM, Scriver CR. Outcome of early and long-term management of classical maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1981; 68:856-862.