

Obrigada por ver esta apresentação

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no contexto do 18º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor



Rabdomiólise

Quando suspeitar de doença metabólica

Teresa Campos

Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto

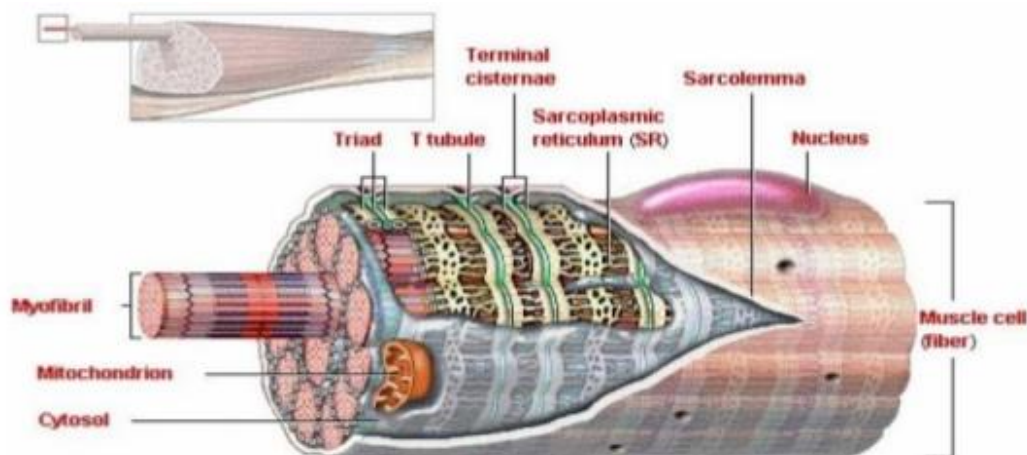
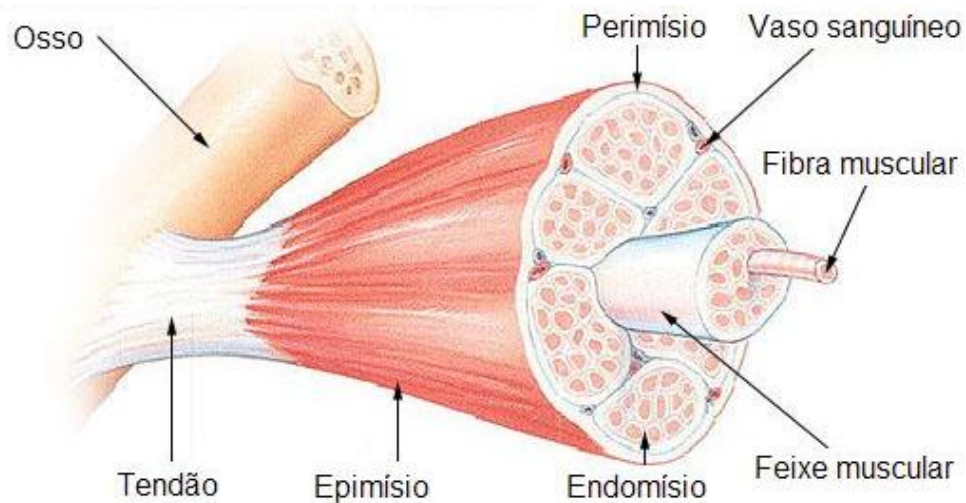
Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo

26 de Outubro de 2017

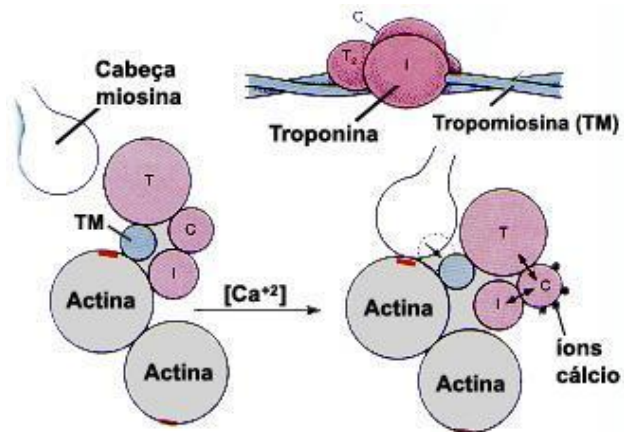
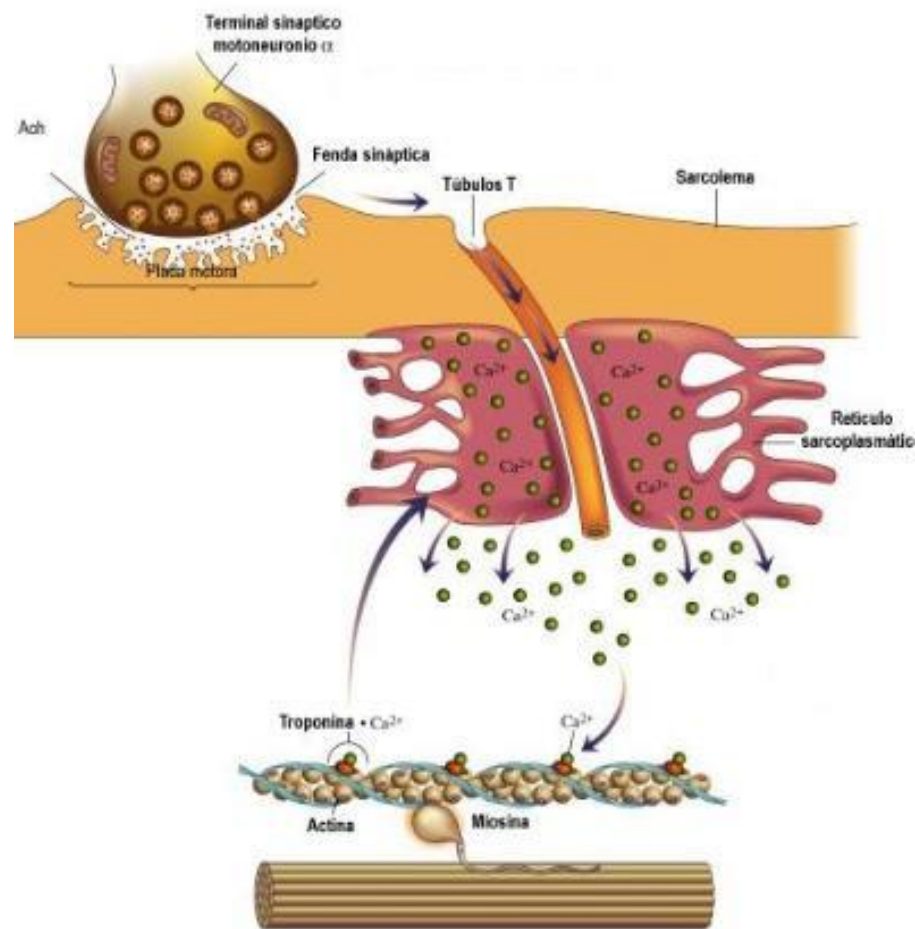
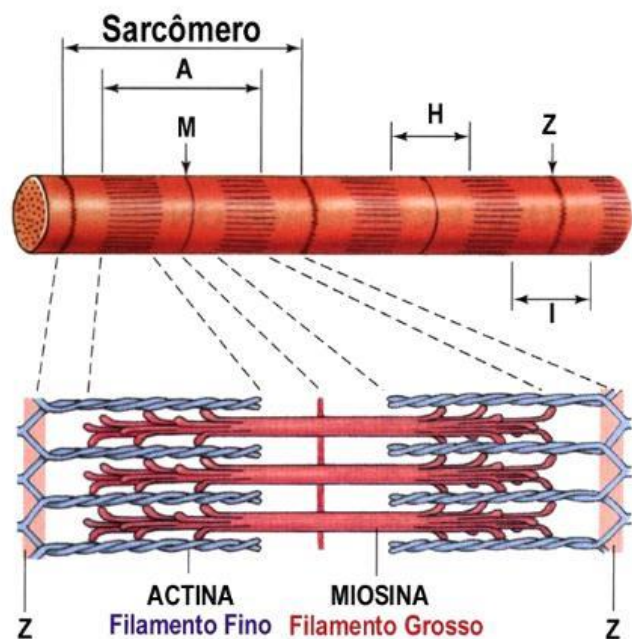
- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

- **Fisiologia muscular**
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

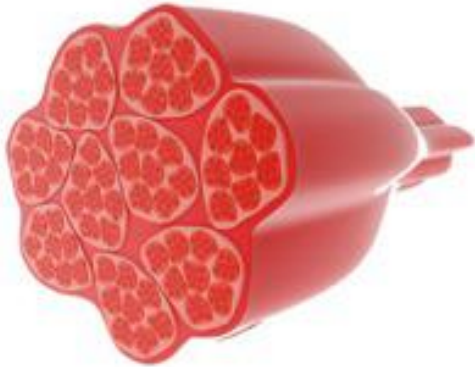
Fisiologia Muscular



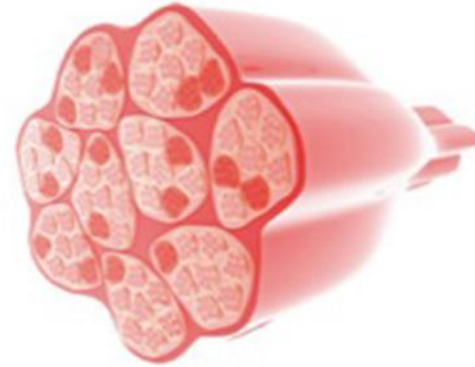
Fisiologia Muscular



Fisiologia Muscular



Tipo I
Muitas mitocôndrias e
vasos sanguíneos

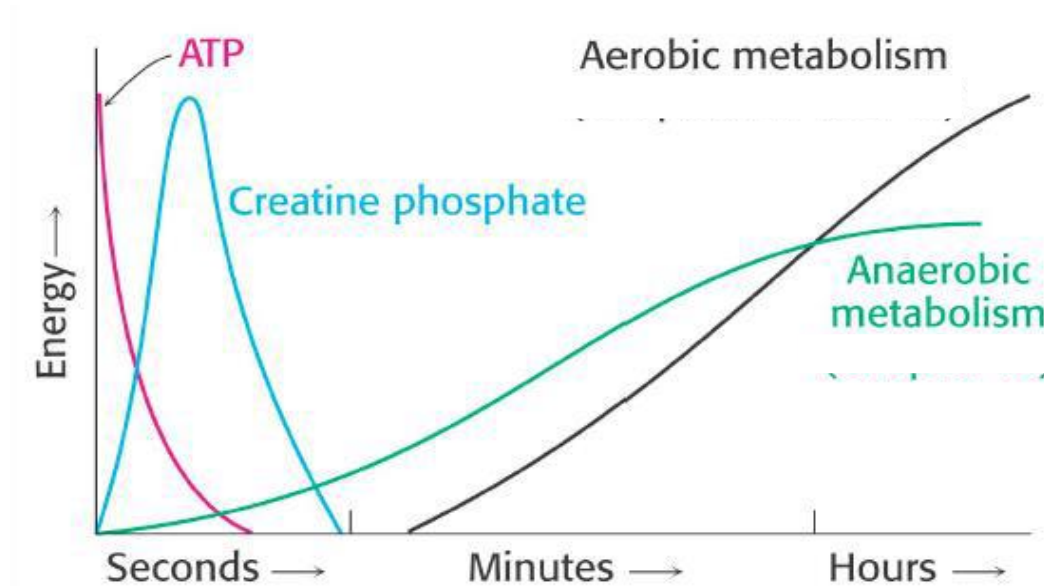


Tipo II
Poucas mitocôndrias e
poucos vasos sanguíneos

- Ricas em mitocôndrias e com elevado conteúdo de mioglobina
- Metabolismo aeróbio (++)
(ex: nadar, correr maratona, pedalar, ...)
- Fonte energética: Oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

- Ricas em glicogénio e enzimas da glicólise
- Metabolismo anaeróbio (++)
(ex: corrida de sprint, levantar pesos, ...)
- Fonte energética: Glicogenólise e glicólise com produção de lactato

Fisiologia Muscular

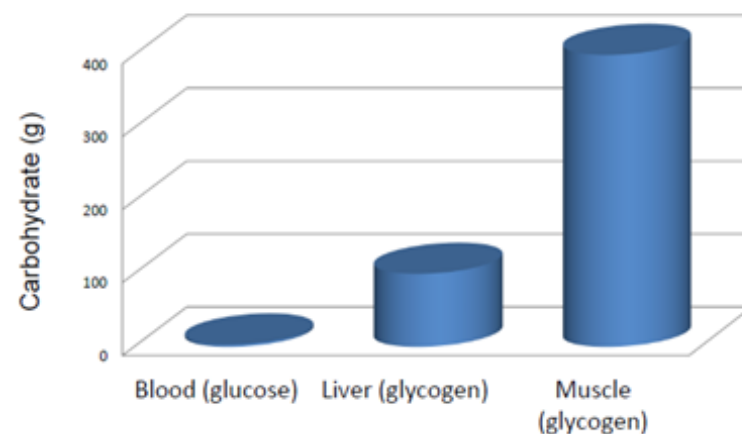
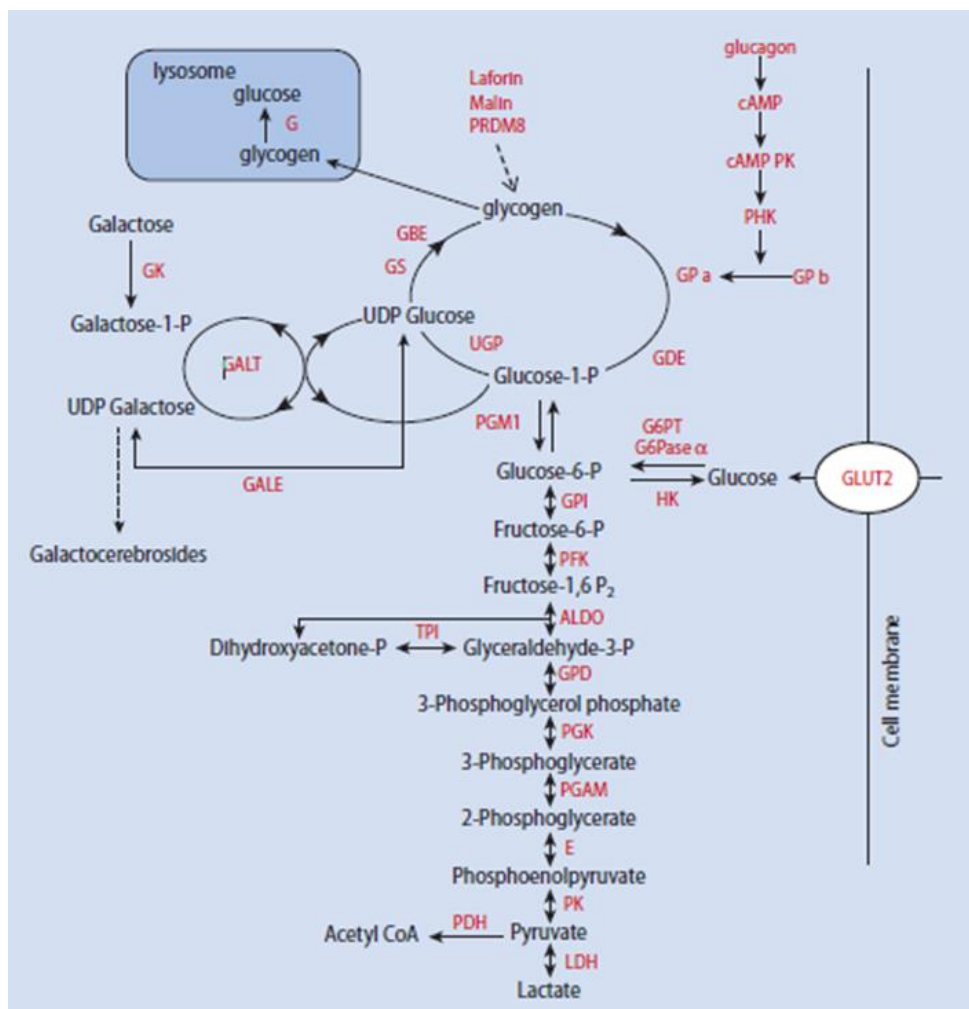


Consumo de ATP:

- Repouso: 40 kg/dia
- Exercício intenso: até 0,5 kg/min
- Corrida durante 2h: até 60 Kg

Fisiologia Muscular

Metabolismo anaeróbico



Godfrey & Quinlivan, Nature Reviews 2016;12:393

Fisiologia Muscular

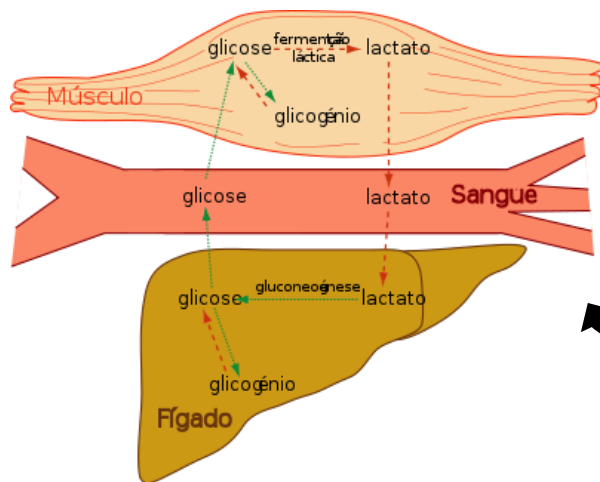
Metabolismo anaeróbico

Vantagens

- Metabolismo rápido
- Não requer oxigénio
- Lactato é substrato energético do coração

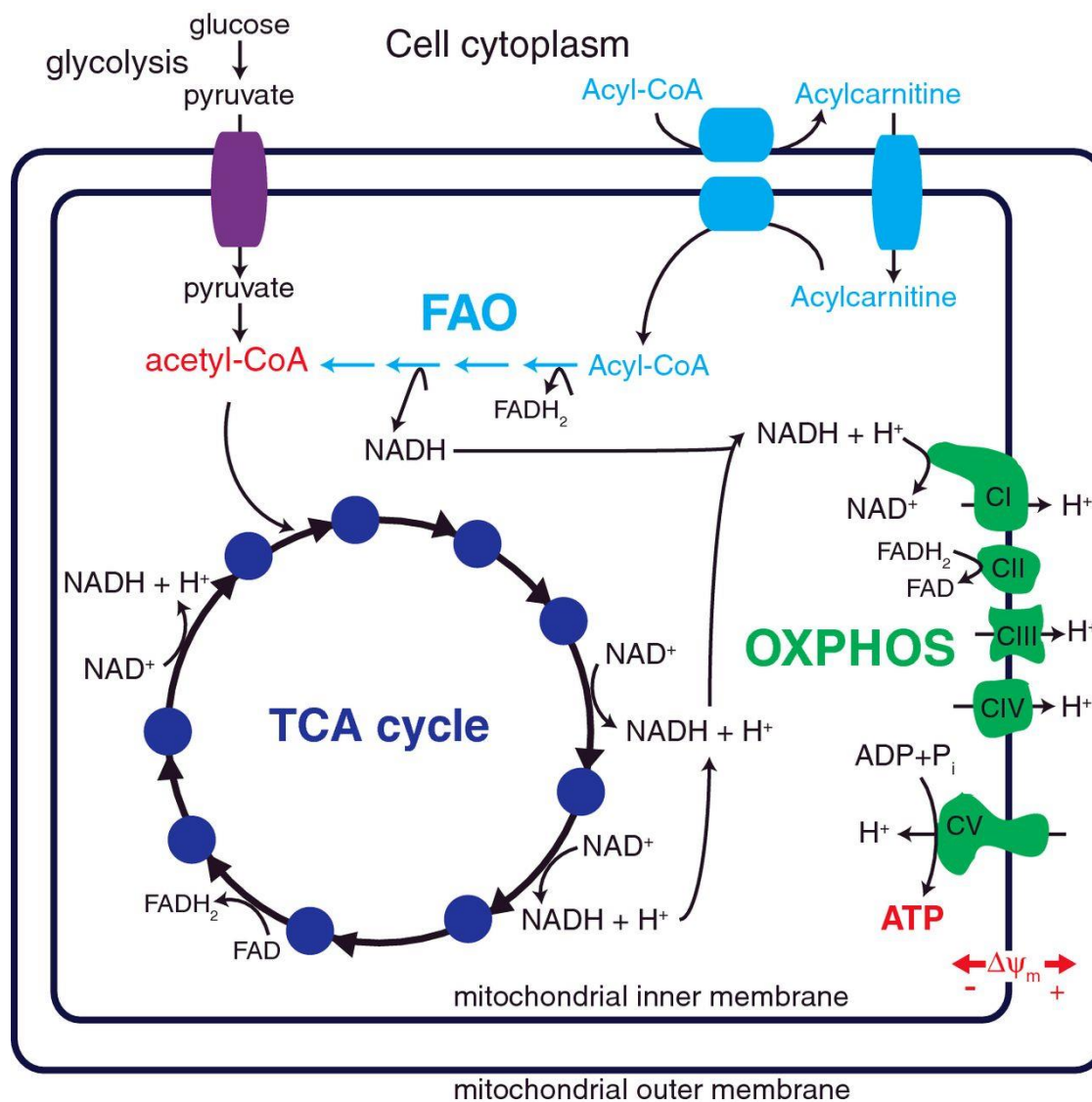
Desvantagens

- Curta duração
- Glicólise apenas produz 2 ATP
- Produção de lactato -> fadiga e dor muscular
- Ciclo de cori: gasto de 6 ATP (saldo de -4 ATP)



Fisiologia Muscular

Metabolismo aeróbio



Fisiologia Muscular

Metabolismo aeróbio

Vantagens

- Longa duração
- Grande produção de ATP

Desvantagens

- Metabolismo lento
- Requer oxigénio

Fisiologia Muscular

Combustível energético



Metabolismo aeróbio
Ácidos gordos e glicose plasmáticos



Metabolismo aeróbio
Glicogénio muscular



Metabolismo anaeróbio
Reserva de ATP, fosfocreatina,
glicogénio muscular



Metabolismo aeróbio
Glicogénio muscular e hepático,
ácidos gordos derivados da lipólise

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

- Fisiologia muscular
- **Definição e fisiopatologia**
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

Definição

Mialgia

Dor ou desconforto muscular

Miosite

Inflamação do músculo

Rabdomiólise

Rabdo- e *myós* «músculo»
e *lysis* «dissolução»

Lesão do músculo esquelético com libertação para a circulação dos componentes celulares: mioglobina, electrólitos, proteínas sarcolémicas (ex: creatina cínase, aldolase, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase)

Definição

Rabdomiólise



Mialgia/ fraqueza muscular



Mioglobinúria

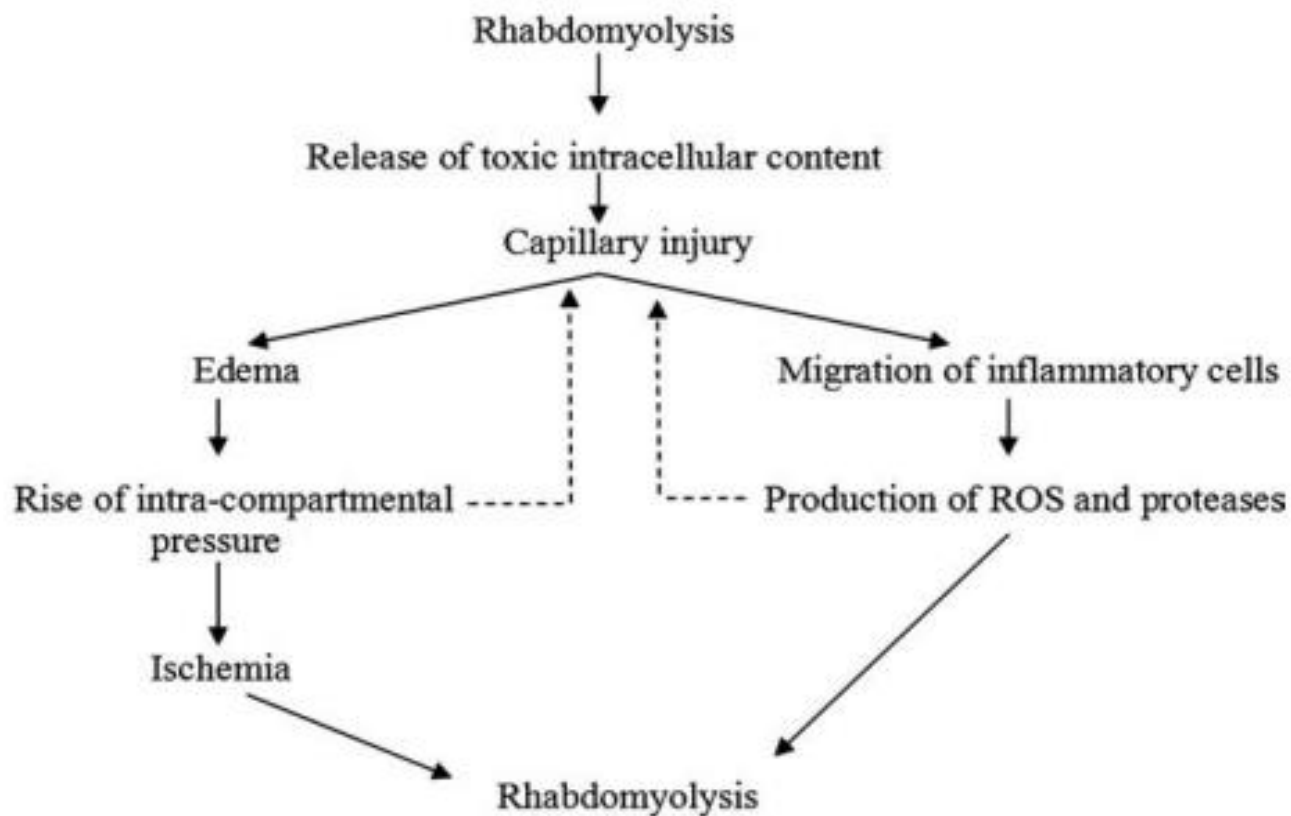


Elevação dos valores de creatina cínase (CK)

Fisiopatologia



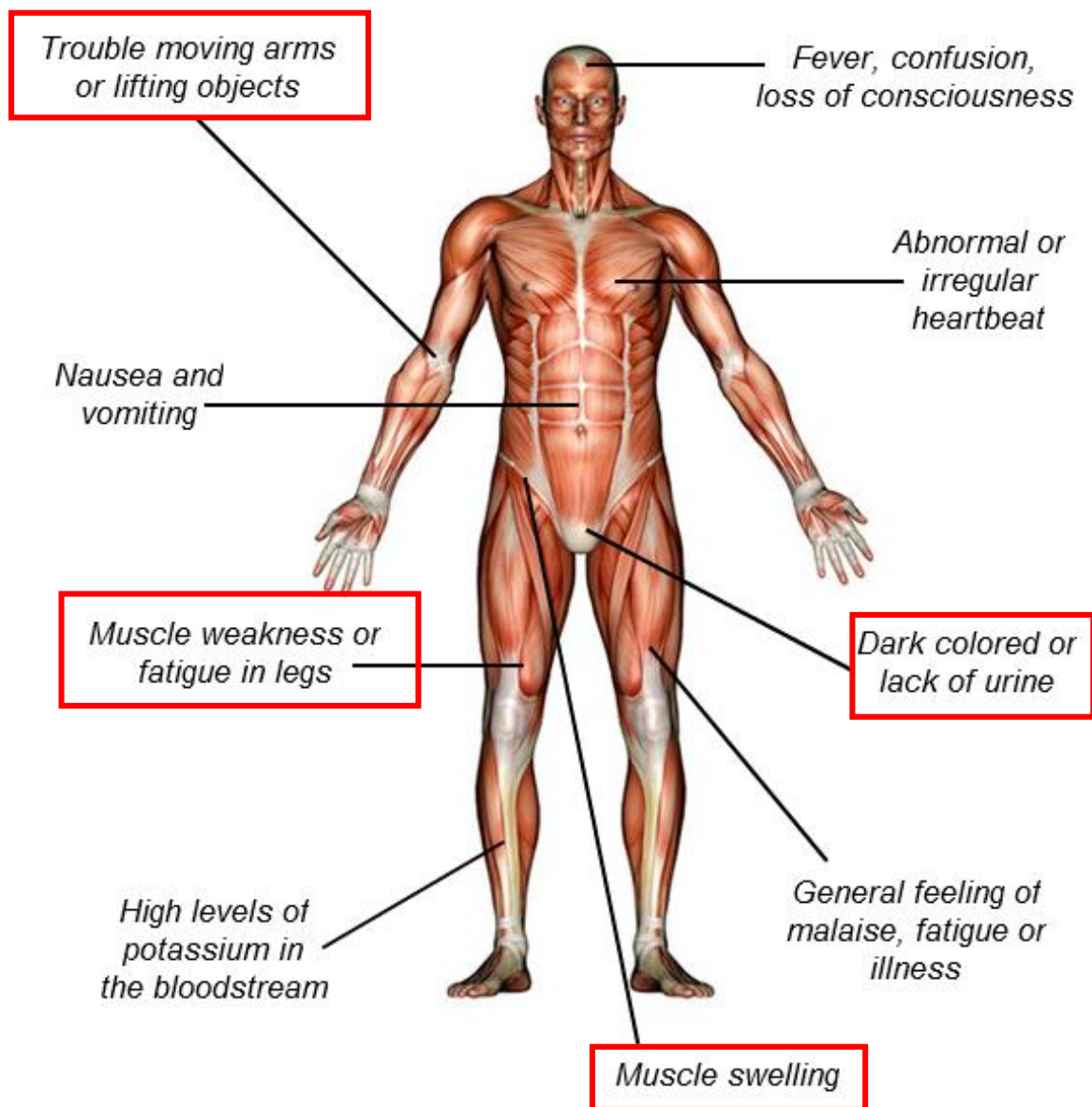
Fisiopatologia



- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- **Apresentação clínica**
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

Apresentação clínica



Apresentação clínica



Grande variabilidade de apresentação:

Desde estados assintomáticos até situações com queixas graves e potencial risco de vida



Apresentação clínica



Queixas musculares:

- >50% dos doentes não referem queixas de dor ou fadiga muscular
- Quando presentes, >50% nos grupos musculares proximais (ombro e coxas)
- Podem também ocorrer câibras e edema muscular
- Risco de síndrome do compartimento



Urina de cor escura:

- Secundária à presença de mioglobínúria
- Presente em cerca de 50% dos casos
- Pode estar ausente em doentes com valores de CK elevados
- Risco de insuficiência renal aguda

Apresentação clínica

Achados laboratoriais

CK	↑
Mioglobina	↑
Aldolase	↑
DHL	↑
AST	↑
K ⁺	↑
P	↑
Ca ²⁺	↓ (inicial) / ↑ (tardio)
Ácido úrico	↑
Acidose metabólica	↑

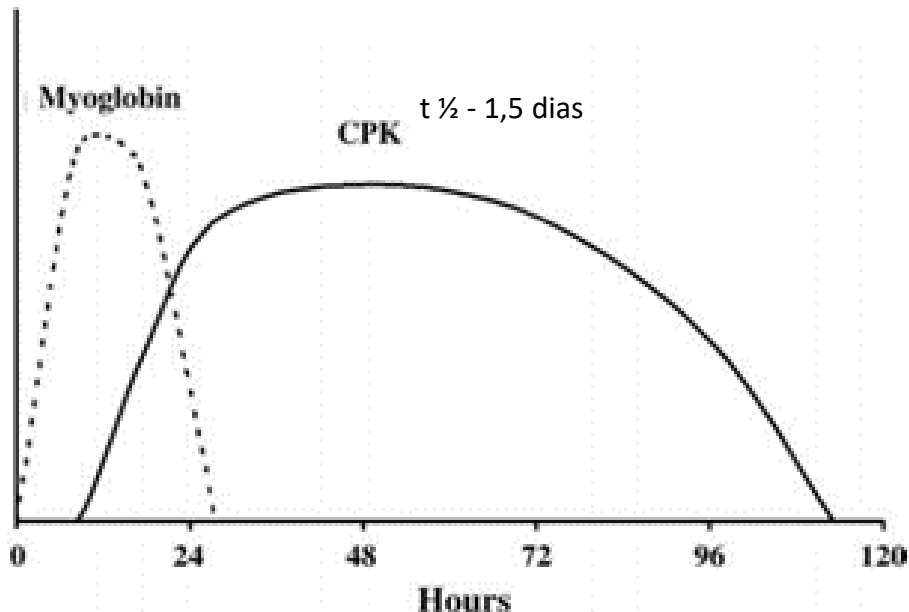
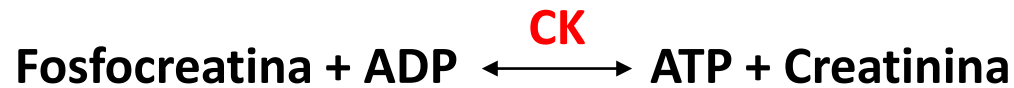
Apresentação clínica

Achados laboratoriais

CK	↑
Mioglobina	↑
Aldolase	↑
DHL	↑
AST	↑
K⁺	↑
P	↑
Ca²⁺	↓ (inicial) / ↑ (tardio)
Ácido úrico	↑
Acidose metabólica	↑

Apresentação clínica

Creatina cínase (CK ou CPK)



Valor mínimo de CK não definido:

- 5 vezes o limite superior normal (1000 U/L)
- > 5000 U/L
- Média entre 10.000 a 25.000 U/L

Apresentação clínica

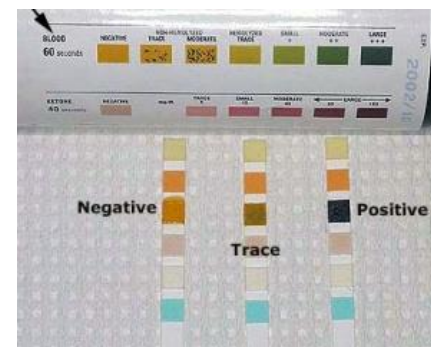
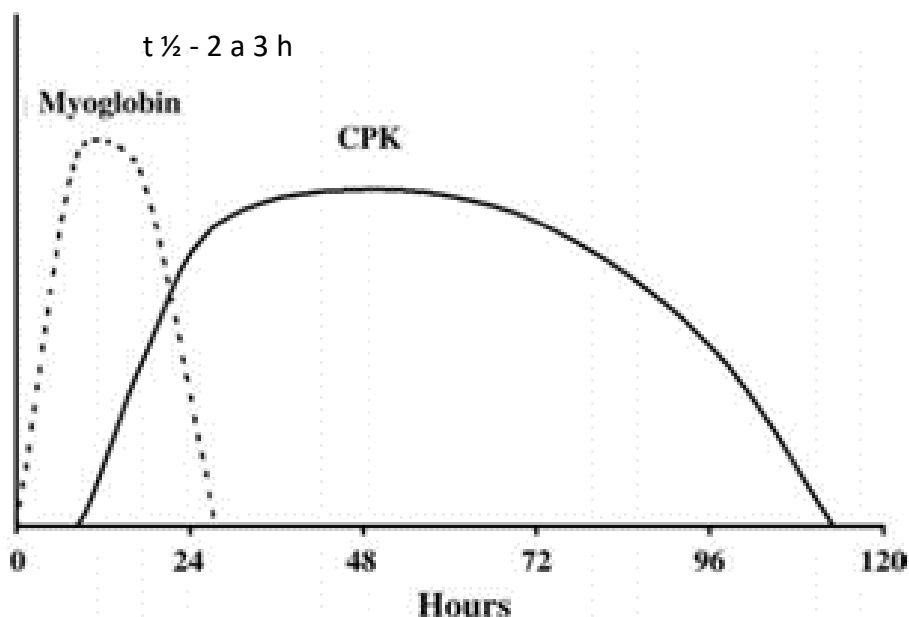
Achados laboratoriais

CK	↑
Mioglobina	↑
Aldolase	↑
DHL	↑
AST	↑
K ⁺	↑
P	↑
Ca ²⁺	↓ (inicial) / ↑ (tardio)
Ácido úrico	↑
Acidose metabólica	↑

Apresentação clínica

Mioglobina/ mioglobinúria

- Excreção urinária quando [mioglobina] plasmática > 150 mg/L
- Alteração da coloração da urina quando [mioglobina] plasmática > 300 mg/L
- Valores podem normalizar em 6 a 8 h



Características da urina:

- Cor: vermelho-acastanhado
- pH: 5 a 6
- Sangue: positivo na tira-teste
- Sem eritrócitos
- Proteínas: +
- Cilindros de mioglobina

Apresentação clínica

Achados laboratoriais

CK	↑
Mioglobina	↑
Aldolase	↑
DHL	↑
AST	↑
K ⁺	↑
P	↑
Ca ²⁺	↓ (inicial) / ↑ (tardio)
Ácido úrico	↑
Acidose metabólica	↑

Apresentação clínica

Achados laboratoriais

CK	↑
Mioglobina	↑
Aldolase	↑
DHL	↑
AST	↑
K ⁺	↑
P	↑
Ca ²⁺	↓ (inicial) / ↑ (tardio)
Ácido úrico	↑
Acidose metabólica	↑

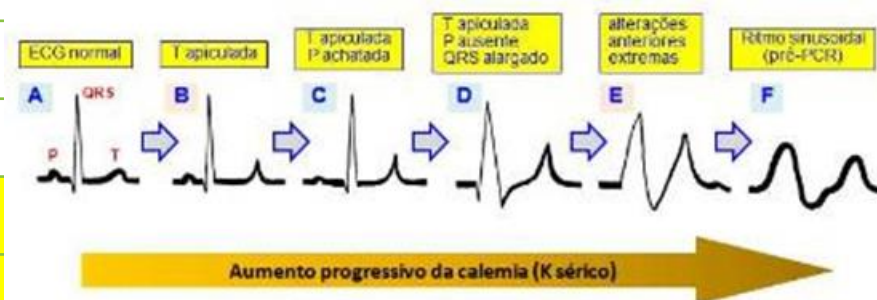


Imagem disponível na internet

Apresentação clínica

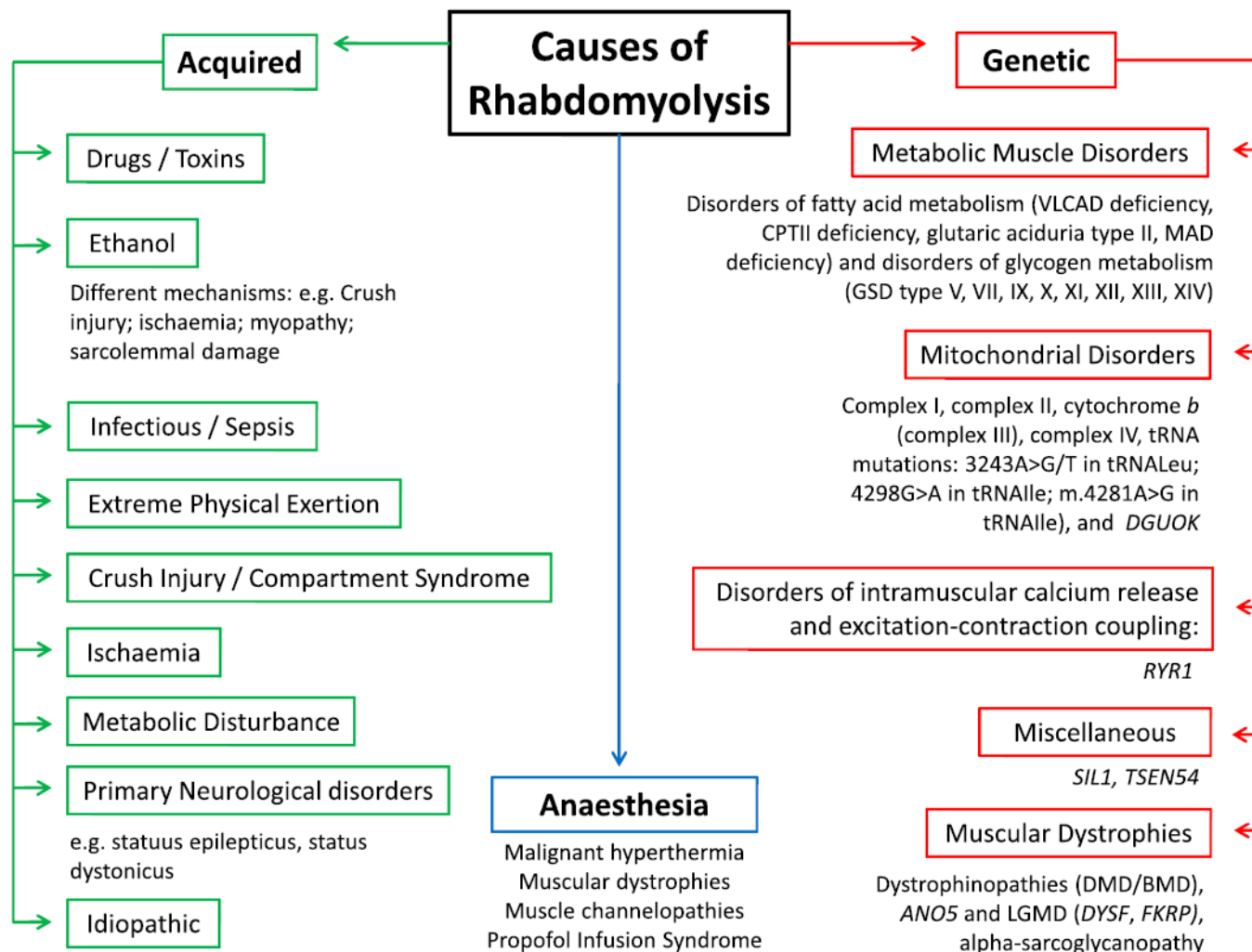
Achados laboratoriais

CK	↑
Mioglobina	↑
Aldolase	↑
DHL	↑
AST	↑
K ⁺	↑
P	↑
Ca ²⁺	↓ (inicial) / ↑ (tardio)
Ácido úrico	↑
Acidose metabólica	↑

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- **Etiologia**
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

Etiologia



Etiologia

Miosite aguda benigna da infância/ Miosite vírica

- Miosite transitória associada a infecções víricas:
 - Vírus influenza A e B mais comuns
- Epidemiologia:
 - Mais frequente no Inverno e início da Primavera
 - Mais comum em idade escolar: 6 aos 8 anos
 - Mais frequente no sexo masculino (2,4:1)
- Sintomas:
 - Fraqueza e/ou mialgia intensa na região gemelar
 - Surgem na fase de convalescença de infecção respiratória alta
- Prognóstico:
 - Recuperação em 1 semana, sem sequelas
 - Risco baixo de insuficiência renal aguda

	BACM Patients (N = 54)
Age, y	
Mean	7.3
Range	4–12.5
Sex, male, n (%)	43 (80)
Myalgia, n (%)	44 (81)
Fever, n (%)	39 (72)
CPK (first test), IU/L	
Mean	1872
Range	511–8086
CPK (second test, n = 20)*	
Mean	1346
Range	116–6654
White cell count, mg/L	
Mean	6.46
Range	2.2–15.8
Leukopenia, ≤ 5.0	21 (39)
Viral studies, n (%)	21 (39)
Viral studies positive, n (%)†	4 (19)
Rise creatinine, mg/L	
Mean	0.62
Range	0.28–1.24
ARF	0
Dipstick positive for red blood cells (proxy for myoglobinuria)	0
Hospitalization, n (%)	40 (74)
Duration of hospitalization, d	3.15
Return ED visit, n (%)	2 (14)
Mortality	0
Treatment	
Hyperhydration	0
Urinary alkalization	0

Etiologia

Quando suspeitar de causa genética?

- Episódios recorrentes de rabdomiólise associados:
 - Exercício
 - Jejum
 - Infecções víricas
- Intolerância ao exercício: fadiga, cãibras
- Presença de outros sintomas: ptose, oftalmoplegia, distonia, neuropatia, pseudohipertrofia muscular
- Sintomas e elevação de CK desproporcional ao principal factor etiológico: actividade física, anestesia, fármacos, infecção
- História familiar de rabdomiólise e intolerância ao exercício
- Consaguinidade

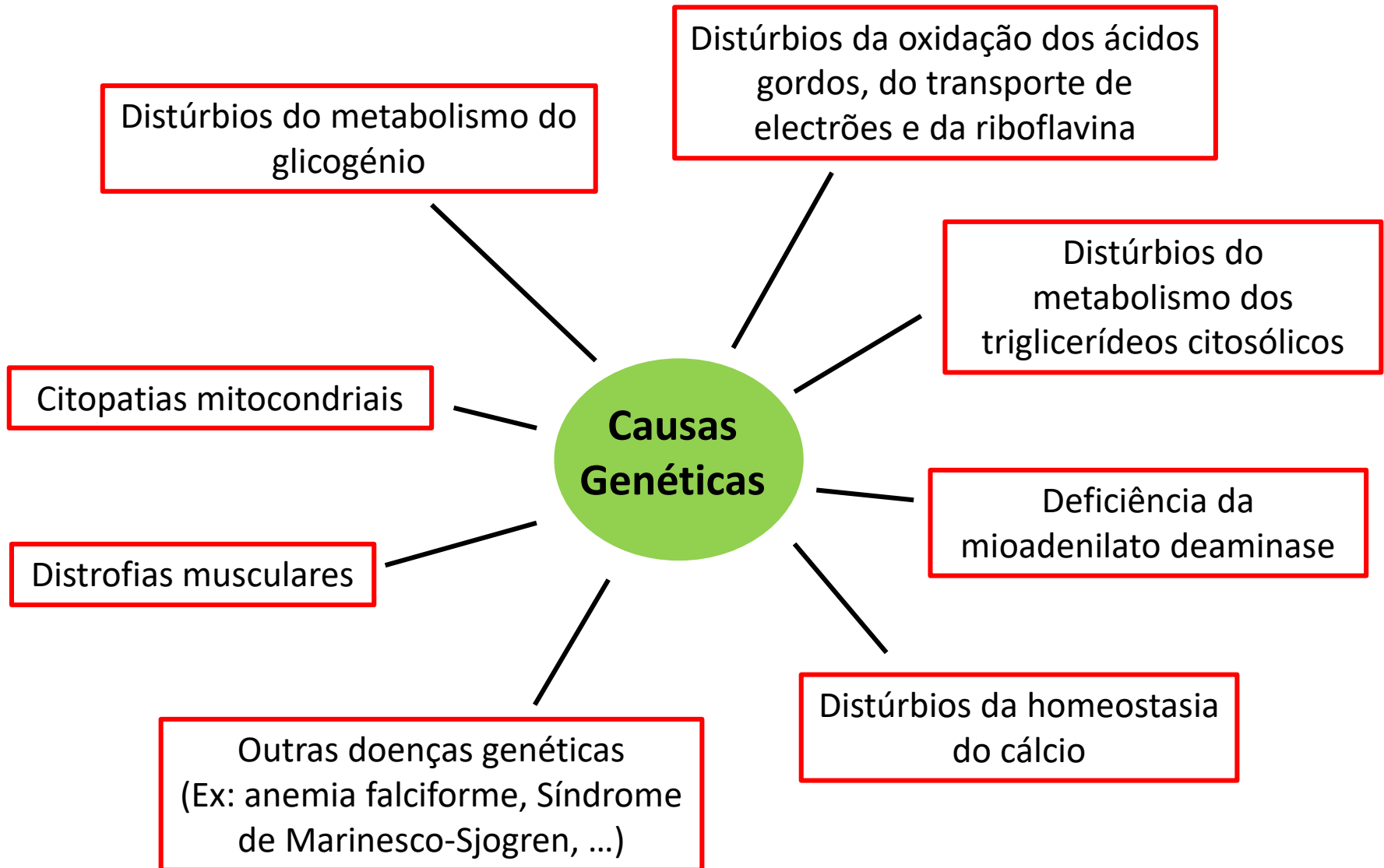
Etiologia

Consider a genetic cause of the exertional rhabdomyolysis in case of 'RHABDO'

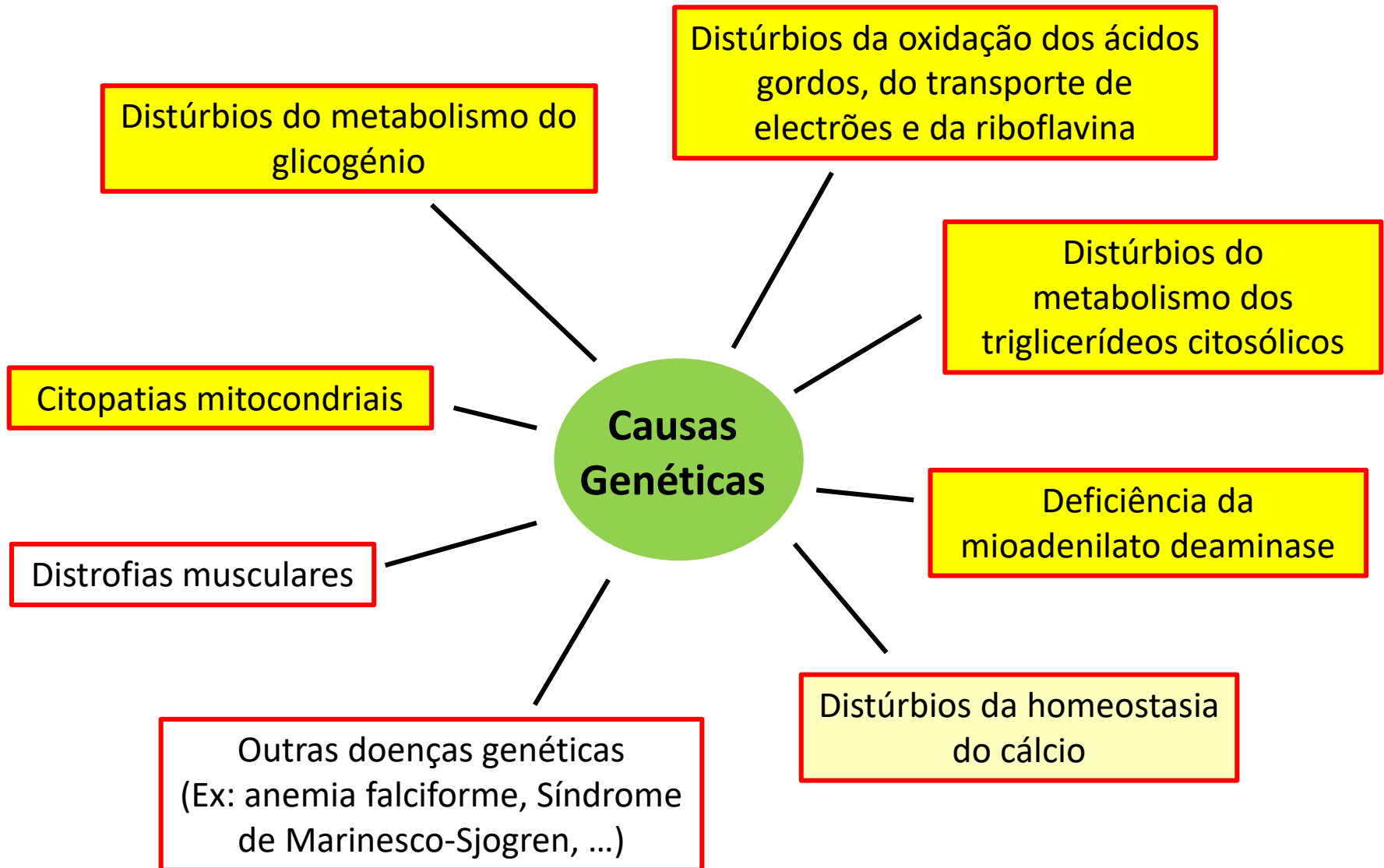
- R *Recurrent episodes of exertional rhabdomyolysis*
 - H *HyperCKaemia persists 8 weeks after the event*
 - A *Accustomed physical exercise*
 - B *Blood CK > 50 × ULN (> 10 000 ULN in female Caucasian patients)*
 - D *Drugs/medication/supplements and other exogenous and endogenous cannot sufficiently explain the rhabdomyolysis severity*
 - O *Other family members affected/other exertional symptoms (cramps, myalgia)*
-

CK, creatine kinase; ULN, upper limit of normal.

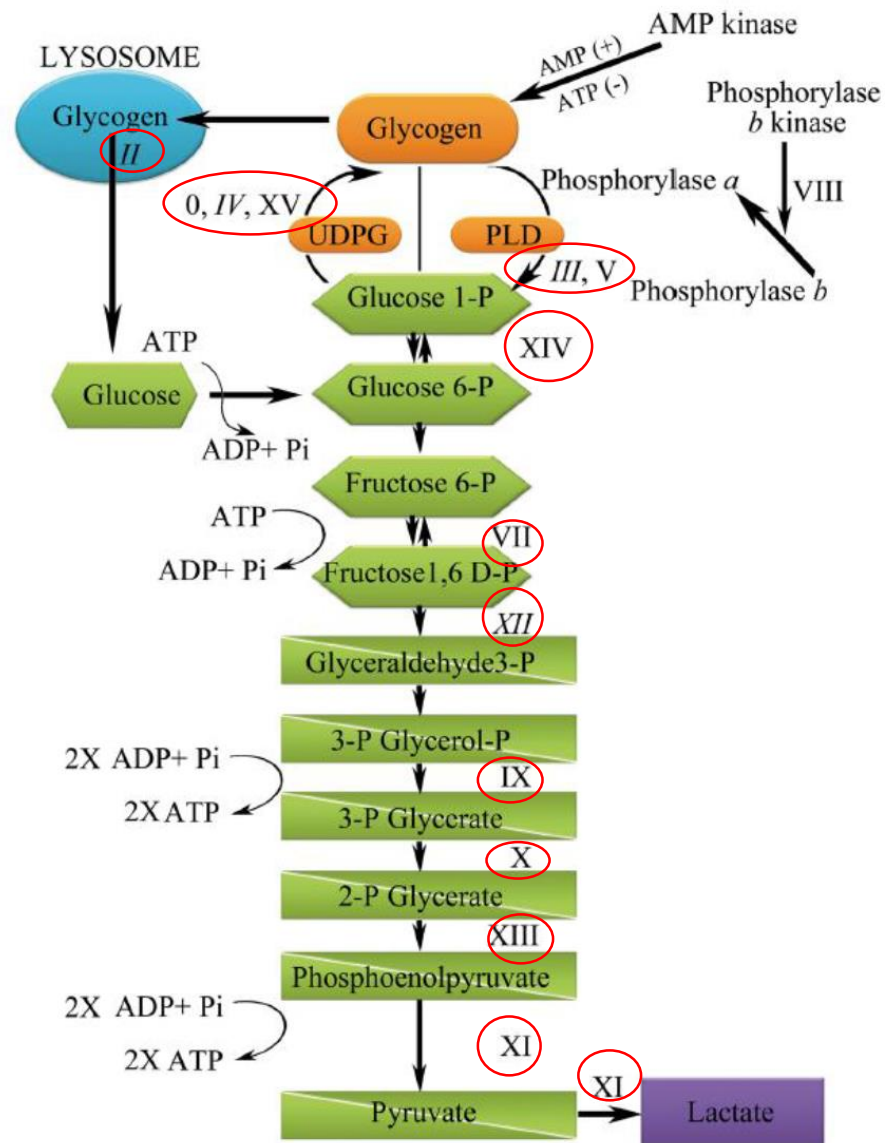
Etiologia



Etiologia



Distúrbios do metabolismo do glicogénio



Distúrbios do metabolismo do glicogénio

Fadiga e mialgia nos primeiros 5 minutos de actividade física moderada a intensa



Factores desencadeantes de rabdomiólise:

- Exercício intenso
- Exercícios isométricos
- Contracturas musculares
- Manutenção do exercício apesar de queixas musculares

Distúrbios do metabolismo do glicogénio

Type	Enzyme Deficiency/Gene	Clinical Features
Type 0, muscle	Glycogen synthase 1 <i>GYS1</i>	Muscle weakness, exercise intolerance, cardiomyopathy
Type II Pompe disease	α -1,4-glucosidase (acid maltase) <i>GAA</i>	Severe infantile form: hypotonia, muscle weakness, cardiomyopathy, respiratory distress. May resemble SMA Milder: insidious onset in childhood or adolescence, hypotonia, progressive muscle weakness. May resemble LGMD
Type III Forbes disease Cori disease	Debrancher enzyme <i>AGL</i>	IIIa: childhood reversible hepatomegaly and hypoglycaemia followed by adult-onset distal or generalized progressive muscle weakness, neuropathy cardiomyopathy
Type IV Andersen disease Amylopectinosis	Branching enzyme <i>GBE1</i>	Typical form: early-onset rapidly progressive and fatal liver disease. Later onset of myopathy if liver is transplanted Neuromuscular forms: Perinatal: polyhydramnios, arthrogryposis, fetal hydrops and early death Congenital/infantile: myopathy, hypotonia, muscle weakness, neuropathy, respiratory distress. May resemble SMA. Cardiomyopathy may occur Juvenile: myopathy with muscle weakness. Cardiomyopathy and nervous system involvement may occur Adult: isolated myopathy with muscle weakness or multiorgan polyglucosan body disease with nervous system involvement
Type V McArdle disease	Myophosphorylase <i>PYGM</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria
Type VII Tarui disease	Phosphofructokinase <i>PFKM</i>	Exercise intolerance, cramps, muscle weakness, fatigue, myoglobinuria and compensated haemolytic anaemia Isolated myopathy with progressive fixed muscle weakness
Type IXb (Type VIII)	Phosphorylase kinase <i>PHKB</i>	Mild muscle involvement
Type IXd (Type VIII)	Phosphorylase kinase <i>PHKA1</i> (X-linked)	Exercise intolerance, muscle stiffness, cramps, muscle weakness
(Type IX)	Phosphoglycerate kinase <i>PGK1</i> (X-linked)	Exercise intolerance, cramps, fatigue and myoglobinuria, haemolytic anaemia and encephalopathy
Type X	Phosphoglycerate mutase <i>PGAM2</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria
Type XI	Lactate dehydrogenase <i>LDHA</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria Skin lesions have been reported
Type XII	Aldolase A <i>ALDOA</i>	Exercise intolerance with episodes of rhabdomyolysis Haemolytic anaemia
Type XIII	β -enolase <i>ENO3</i>	Exercise-induced intolerance with myalgia and increased serum creatine kinase
Type XIV	Phosphoglucomutase 1 <i>PGM1</i>	Exercise intolerance, cramps, myoglobinuria
Type XV	Glycogenin-1 <i>GYG1</i>	Muscle weakness, exercise intolerance and cardiomyopathy

Glicogenose V (Doença de McArdle):

- Mais frequente
- CK geralmente > 1000 $\mu\text{mol/L}$
- Fenómeno “second-wind”

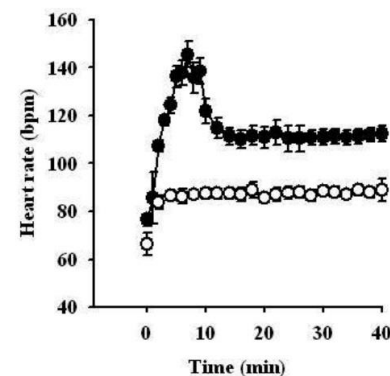
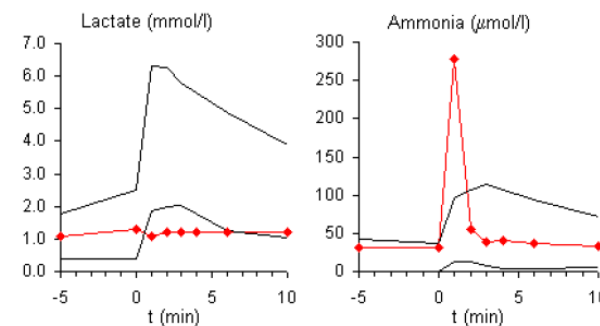


Imagem disponível na internet

- Prova não-isquémica do antebraço



Distúrbios do metabolismo do glicogénio

Type	Enzyme Deficiency/Gene	Clinical Features
Type 0, muscle	Glycogen synthase 1 <i>GYS1</i>	Muscle weakness, exercise intolerance, cardiomyopathy
Type II Pompe disease	α -1,4-glucosidase (acid maltase) <i>GAA</i>	Severe infantile form: hypotonia, muscle weakness, cardiomyopathy, respiratory distress. May resemble SMA Milder: insidious onset in childhood or adolescence, hypotonia, progressive muscle weakness. May resemble LGMD
Type III Forbes disease Cori disease	Debrancher enzyme <i>AGL</i>	IIIa: childhood reversible hepatomegaly and hypoglycaemia followed by adult-onset distal or generalized progressive muscle weakness, neuropathy cardiomyopathy
Type IV Andersen disease Amylopectinosis	Branching enzyme <i>GBE1</i>	Typical form: early-onset rapidly progressive and fatal liver disease. Later onset of myopathy if liver is transplanted Neuromuscular forms: Perinatal: polyhydramnios, arthrogryposis, fetal hydrops and early death Congenital/infantile: myopathy, hypotonia, muscle weakness, neuropathy, respiratory distress. May resemble SMA. Cardiomyopathy may occur Juvenile: myopathy with muscle weakness. Cardiomyopathy and nervous system involvement may occur Adult: isolated myopathy with muscle weakness or multiorgan polyglucosan body disease with nervous system involvement
Type V McArdle disease	Myophosphorylase <i>PYGM</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria
Type VII Tarui disease	Phosphofructokinase <i>PFKM</i>	Exercise intolerance, cramps, muscle weakness, fatigue, myoglobinuria and compensated haemolytic anaemia Isolated myopathy with progressive fixed muscle weakness
Type IXb (Type VIII)	Phosphorylase kinase <i>PHKB</i>	Mild muscle involvement
Type IXd (Type VIII)	Phosphorylase kinase <i>PHKA1</i> (X-linked)	Exercise intolerance, muscle stiffness, cramps, muscle weakness
(Type IX)	Phosphoglycerate kinase <i>PGK1</i> (X-linked)	Exercise intolerance, cramps, fatigue and myoglobinuria, haemolytic anaemia and encephalopathy
Type X	Phosphoglycerate mutase <i>PGAM2</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria
Type XI	Lactate dehydrogenase <i>LDHA</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria Skin lesions have been reported
Type XII	Aldolase A <i>ALDOA</i>	Exercise intolerance with episodes of rhabdomyolysis Haemolytic anaemia
Type XIII	β -enolase <i>ENO3</i>	Exercise-induced intolerance with myalgia and increased serum creatine kinase
Type XIV	Phosphoglucomutase 1 <i>PGM1</i>	Exercise intolerance, cramps, myoglobinuria
Type XV	Glycogenin-1 <i>GYG1</i>	Muscle weakness, exercise intolerance and cardiomyopathy

Glicogenose VII (Doença de Tarui):

- Queixas musculares agravam com ingestão de carboidratos
- Fenómeno out-of-wind
- Anemia hemolítica (também glicogenoses IX e XII)

Distúrbios do metabolismo do glicogénio

Type	Enzyme Deficiency/Gene	Clinical Features
Type 0, muscle	Glycogen synthase 1 <i>GYS1</i>	Muscle weakness, exercise intolerance, cardiomyopathy
Type II Pompe disease	α -1,4-glucosidase (acid maltase) <i>GAA</i>	Severe infantile form: hypotonia, muscle weakness, cardiomyopathy, respiratory distress. May resemble SMA Milder: insidious onset in childhood or adolescence, hypotonia, progressive muscle weakness. May resemble LGMD
Type III Forbes disease Cori disease	Debrancher enzyme <i>AGL</i>	IIIa: childhood reversible hepatomegaly and hypoglycaemia followed by adult-onset distal or generalized progressive muscle weakness, neuropathy cardiomyopathy
Type IV Andersen disease Amylopectinosis	Branching enzyme <i>GBE1</i>	Typical form: early-onset rapidly progressive and fatal liver disease. Later onset of myopathy if liver is transplanted Neuromuscular forms: Perinatal: polyhydramnios, arthrogryposis, fetal hydrops and early death Congenital/infantile: myopathy, hypotonia, muscle weakness, neuropathy, respiratory distress. May resemble SMA. Cardiomyopathy may occur Juvenile: myopathy with muscle weakness. Cardiomyopathy and nervous system involvement may occur Adult: isolated myopathy with muscle weakness or multiorgan polyglucosan body disease with nervous system involvement
Type V McArdle disease	Myophosphorylase <i>PYGM</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria
Type VII Tarui disease	Phosphofructokinase <i>PFKM</i>	Exercise intolerance, cramps, muscle weakness, fatigue, myoglobinuria and compensated haemolytic anaemia Isolated myopathy with progressive fixed muscle weakness
Type IXb (Type VIII)	Phosphorylase kinase <i>PHKB</i>	Mild muscle involvement
Type IXd (Type VIII)	Phosphorylase kinase <i>PHKA1</i> (X-linked)	Exercise intolerance, muscle stiffness, cramps, muscle weakness
(Type IX)	Phosphoglycerate kinase <i>PGK1</i> (X-linked)	Exercise intolerance, cramps, fatigue and myoglobinuria, haemolytic anaemia and encephalopathy
Type X	Phosphoglycerate mutase <i>PGAM2</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria
Type XI	Lactate dehydrogenase <i>LDHA</i>	Exercise intolerance, cramps, fatigue, myoglobinuria Skin lesions have been reported
Type XII	Aldolase A <i>ALDOA</i>	Exercise intolerance with episodes of rhabdomyolysis Haemolytic anaemia
Type XIII	β -enolase <i>ENO3</i>	Exercise-induced intolerance with myalgia and increased serum creatine kinase
Type XIV	Phosphoglucomutase 1 <i>PGM1</i>	Exercise intolerance, cramps, myoglobinuria
Type XV	Glycogenin-1 <i>GYG1</i>	Muscle weakness, exercise intolerance and cardiomyopathy

PGM1-CDG/ Glicogenose XIV:

- Sintomas associados: úvula bífida/ fenda palatina, cardiomiopatia, citólise hepática, hipoglicemia, hipogonadismo hipogonadotrófico, coagulopatia
- Focagem isoelétrica da transferrina anormal

Distúrbios do metabolismo do glicogénio

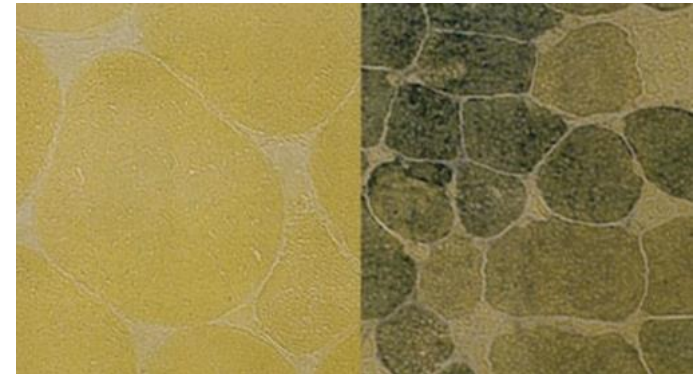
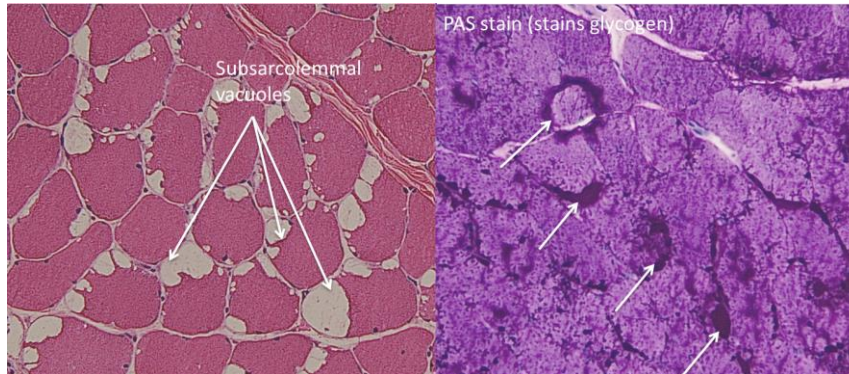
Diagnóstico

- **CK:**
 - Geralmente elevado
- **Hemograma, reticulócitos, bilirrubina:**
 - Pesquisa de anemia hemolítica
- **Ácido úrico:**
 - Elevado em alguns doentes
- **Focagem isoeletrica da transferrina:**
 - Suspeita de PGM1-CDG

Distúrbios do metabolismo do glicogénio

Diagnóstico

- Estudos histológicos de músculo
 - Acumulação de glicogénio no citoplasma:
 - Excepto GSD II (Doença de Pompe) em que há acumulação lisossomal
 - Excepto defeitos da síntese do glicogénio
 - Estudo histoquímico de coloração da miofosforílase (GSD V)

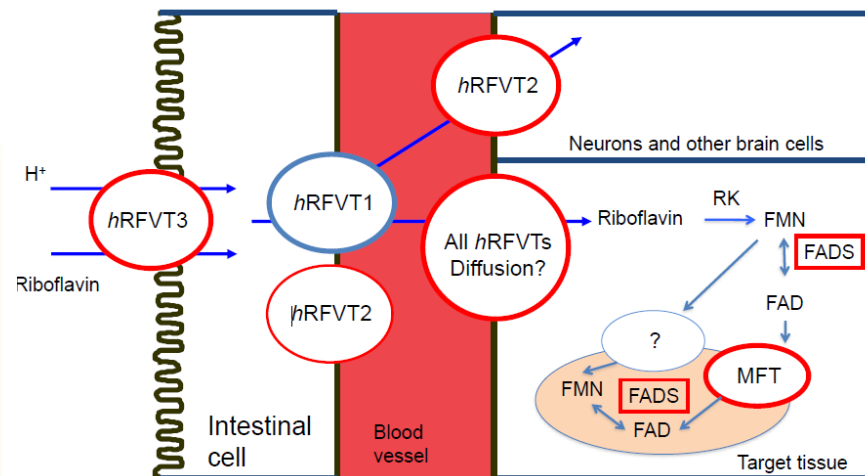
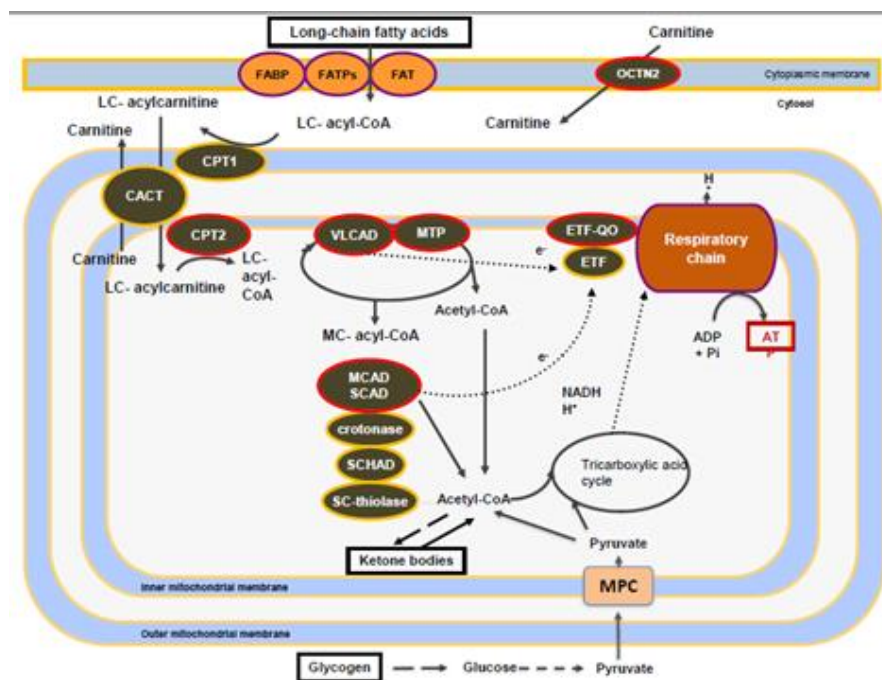


Distúrbios do metabolismo do glicogénio

Diagnóstico

- Estudos enzimáticos
- Estudos genéticos:
 - Gene PGYM – suspeita de GSD V (Doença de McArdle)
 - Gene PGM1 – suspeita de PGM1-CDG
 - Painéis genéticos

Distúrbios da oxidação dos ácidos gordos, do transporte de electrões e do metabolismo da riboflavina



Vianey-Saban C. Orphan course of Metabolic myopathies. Paris, 2016

Defeitos da carnitina:

- Défice primário da carnitina (CUD)
- CPT2

Defeitos da oxidação:

- VLCAD
- LCHAD/ MTP

Defeitos do transporte de electrões e riboflavina:

- Def. ETF e ETFQO
- FADS
- MFT

Distúrbios da oxidação dos ácidos gordos, do transporte de electrões e do metabolismo da riboflavina

**Queixas musculares com
exercício prolongado ou no final
do exercício**



Factores desencadeantes de rabdomiólise:

- Infecção
- Febre
- Jejum
- Exercício
- Frio
- Stress
- Fármacos (valproato de sódio, estatinas)

Distúrbios da oxidação dos ácidos gordos, do transporte de electrões e do metabolismo da riboflavina

Início precoce

- Hipoglicemia hipocetótica
- Atingimento hepático:
 - Hepatomegalia
 - Esteatose
 - Insuficiência hepática
 - Síndrome Reye-like
- Cardiomiopatia/ arritmias cardíacas
- Encefalopatia
- Rabdomiólise
- Neuropatia
- Retinopatia

Início tardio

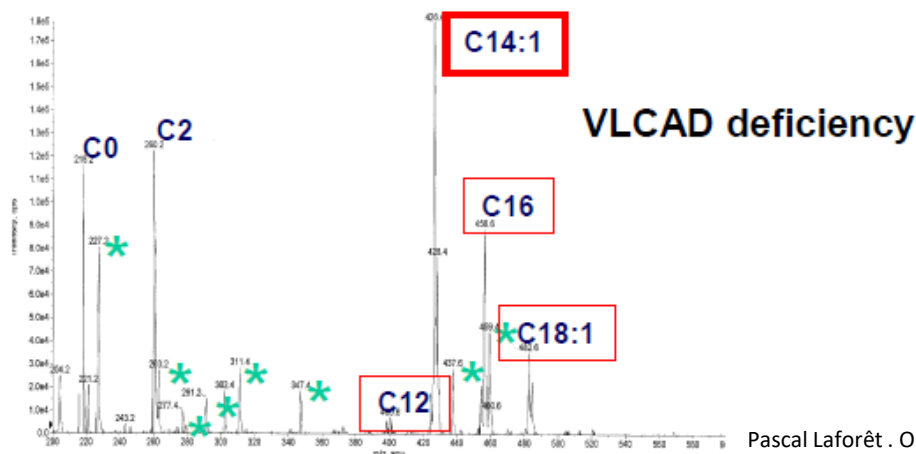
- Rabdomiólise
- Fraqueza muscular
- Cardiomiopatia
- Neuropatia
- Retinopatia

	Rabdomiólise	Fraqueza muscular	Cardiomiopatia
CPT2	+++	-	-
VLCAD	+++	-	+
LCHAD/MTF	++	-	?
MADD	+	+	+

Distúrbios da oxidação dos ácidos gordos, do transporte de electrões e do metabolismo da riboflavina

Diagnóstico

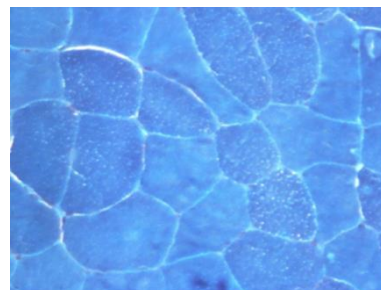
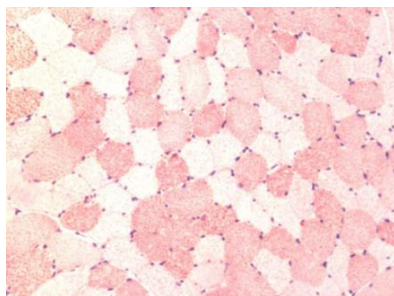
- CK pode ser normal entre crises
- Hipoglicemia hipocetótica
- Citólise hepática
- Perfil de acilcarnitinas e perfil de ácidos orgânicos
 - Colheita em fase aguda - pode ocorrer normalização do perfil no estado basal
 - Rastreio precoce neonatal



Distúrbios da oxidação dos ácidos gordos, do transporte de electrões e do metabolismo da riboflavina

Diagnóstico

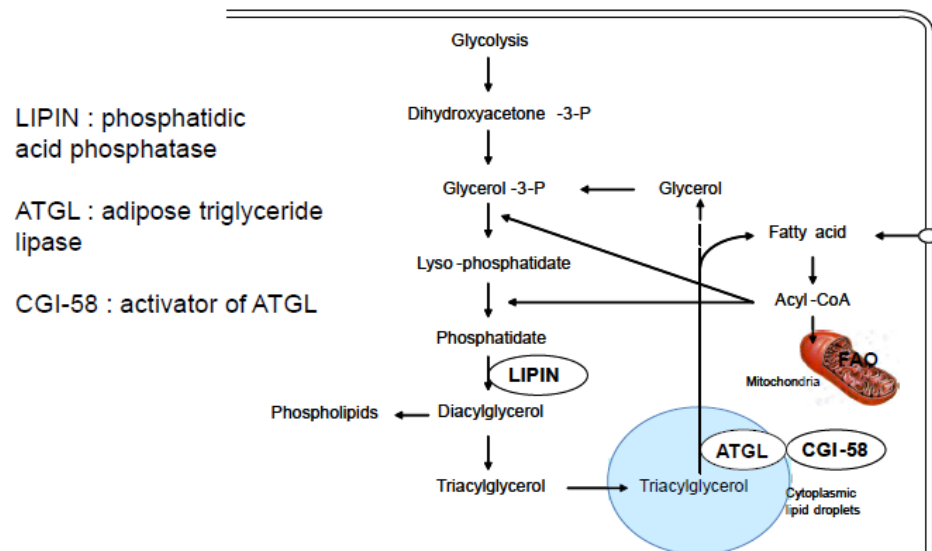
- **Estudos histológicos do músculo:**
 - Acumulação de gotas lipídicas – lipidose muscular
 - Não é exame de primeira linha na suspeita destes defeitos metabólicos



Pascal Laforêt . Orphan course of Metabolic myopathies. Paris, 2016

- **Estudos enzimáticos (fibroblastos)**
- **Estudos genéticos**
 - Estudos moleculares dirigidos
 - CPT2 (c.439C>T)
 - ACADVL (c.848T>C)
 - Painéis genéticos

Distúrbios do metabolismo dos triglicerídeos citosólicos



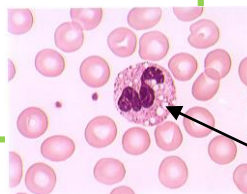
Laforêt & Vianey-Saban. Neuromuscular Disorders 2010

Deficiência de Lipina

- Doença autossômica recessiva
- Apresentação 15 meses aos 7 anos
- Rabdomiólises graves – elevada taxa de mortalidade
- Normalização entre episódios
- Biópsia muscular: gotas lipídicas
- Diagnóstico:
 - Estudo molecular (LPIN1)
- Portadores com queixas ligeiras

Factores desencadeantes de rabdomiólise:

- Febre
- Jejum
- Exercício
- Fármacos / Anestesia



Neutral Lipid Storage Diseases (NLSD)

- Alteração da função de ATGL
- Apresentação na idade adulta
- Miopatia proximal, cardiomiopatia, diabetes, surdez NS, ictiose

Citopatias mitocondriais

Grande número de patologias com grande variabilidade fenotípica

Fadiga com actividade física de baixa a moderada intensidade



Rabdomiólise com actividade física mais intensa

+/-

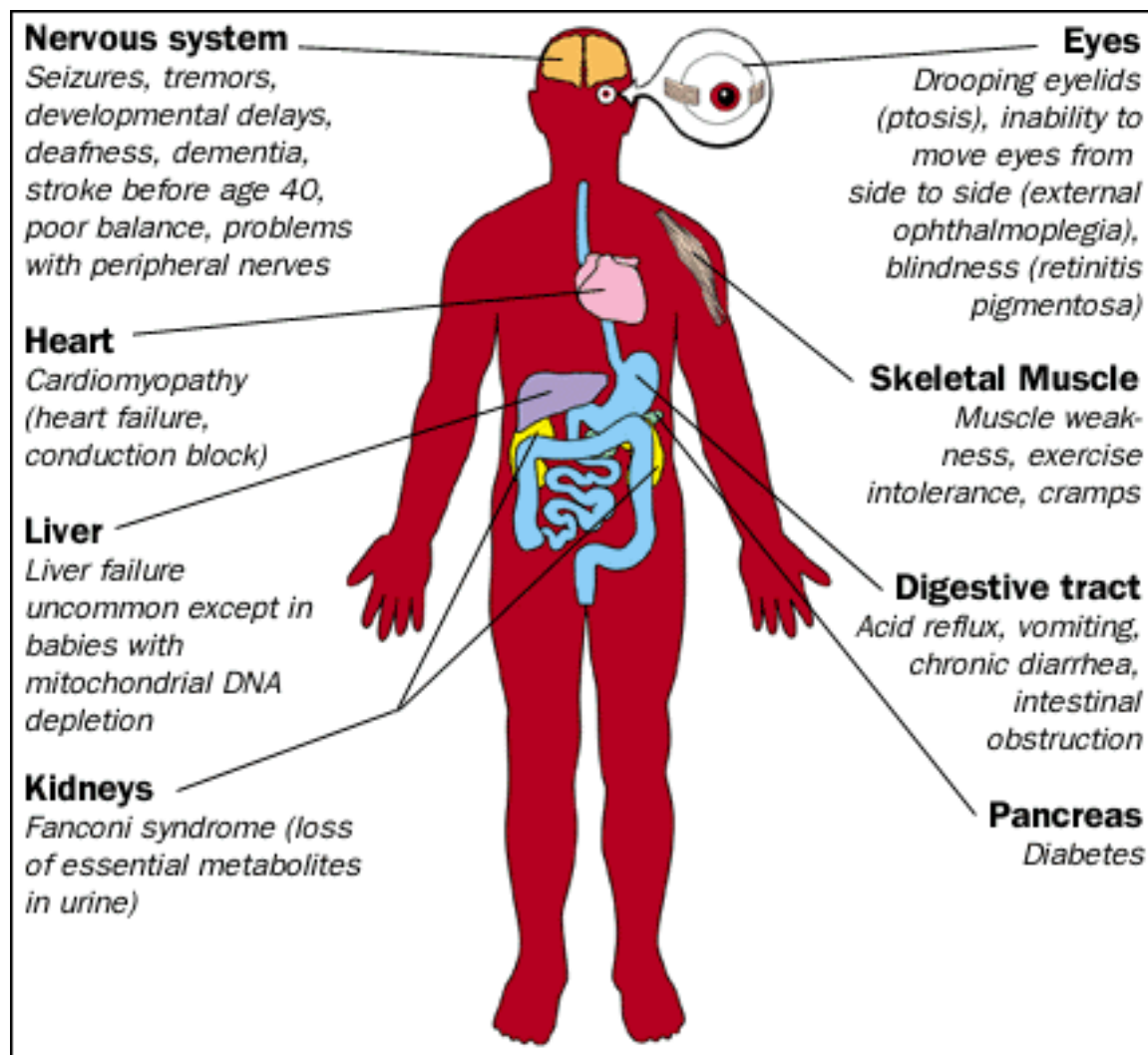


Factores desencadeantes de rabdomiólise:

- Exercício
- Infecções víricas
- Propofol

Citopatias mitocondriais

Envolvimento multissistémico



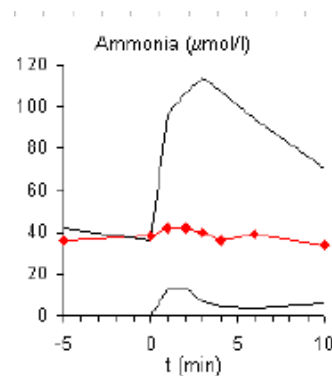
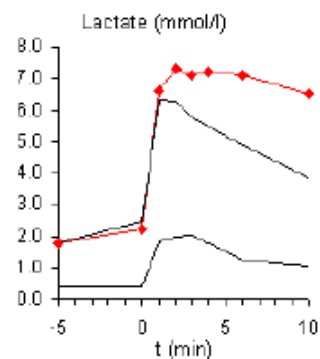
Citopatias mitocondriais

Gene	Disease name	Baseline CK levels	Pattern of inheritance	Trigger for rhabdomyolysis
Mitochondrial disorders				
<i>COI</i> (<i>MTCO1</i>)	Mitochondrial disorder	Normal	Maternal inheritance	Prolonged or repetitive exercise
<i>COII</i> (<i>MTCO2</i>)	Mitochondrial disorder	Normal	Maternal inheritance	Exercise
<i>COIII</i> (<i>MTCO3</i>)	Mitochondrial disorder	Normal	Maternal inheritance	Prolonged exercise, viral illness, unknown cause
<i>DGUOK</i>	Mitochondrial disorder	?	AR	Viral illness
<i>FDX1L</i>	Mitochondrial disorder	Normal	AR	? After exercise [114]
		High		
<i>HADHA</i> <i>HADHB</i>	Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency	Normal	AR	Strenuous physical activity
<i>ISCU</i>	Iron-sulphur cluster deficiency myopathy (Mitochondrial disorder)	?	AR	Exercise
<i>MTCYB</i>	Mitochondrial disorder	Normal	?Sporadic mutations [64]	Exercise
<i>POLG1</i>	1 case report of rhabdomyolysis in association with PIS [73]		AD, AR	PIS

Citopatias mitocondriais

Diagnóstico

- **CK** normal ou ligeiramente elevada
- **Lactato:**
 - Em repouso geralmente aumentado
 - Aumento exagerado após exercício



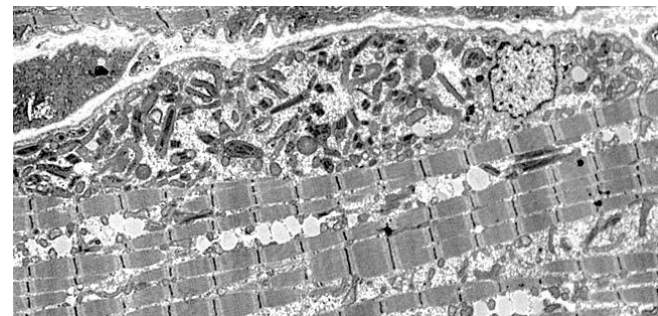
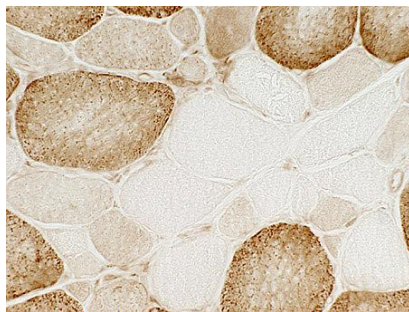
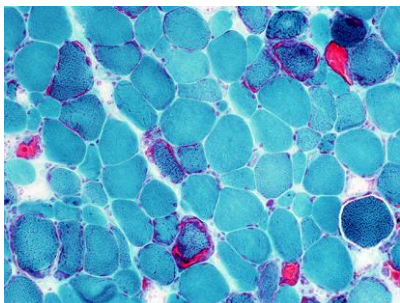
Jean-Yves Hogrel. Orphan course of Metabolic myopathies. Paris, 2016

- **Perfil de acilcarnitinas e perfil de ácidos orgânicos**
 - Acilcarnitinas: normais ou perfil de MADD
 - Ácidos orgânicos: ácidos etilmalônico, 3-metil-glutaconico, fumárico, ...

Citopatias mitocondriais

Diagnóstico

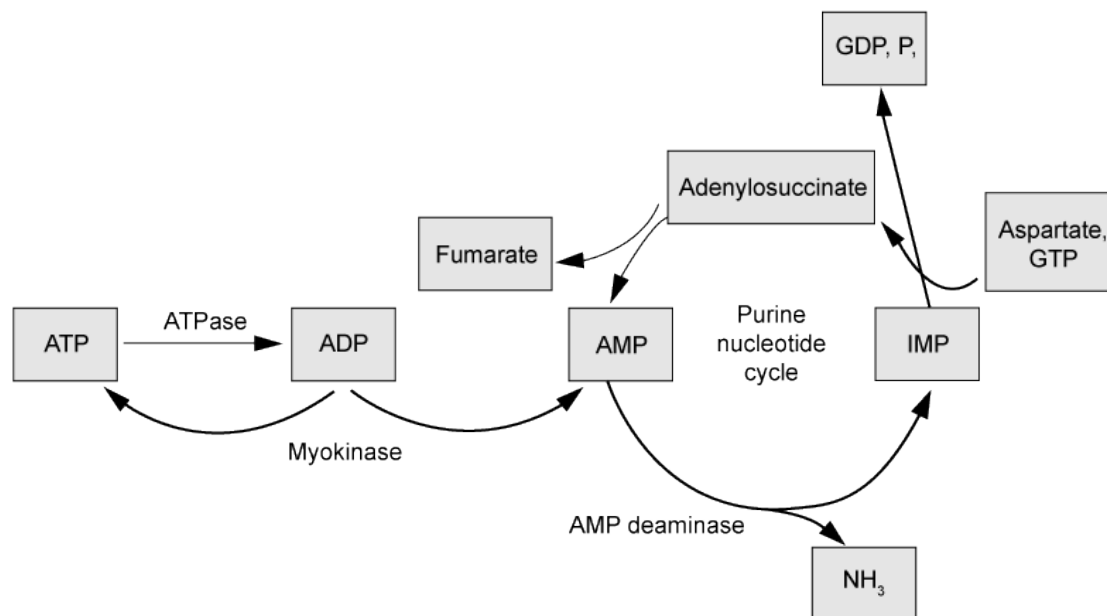
- **Estudos histológicos do músculo** (apresentação variável e muitas vezes inespecífica)
 - Fibras rotas
 - Estudo histoquímico de coloração da citocromo oxidase negativo
 - Acumulação de mitocôndrias no subsarcolema



Imagens disponíveis na internet

- **Estudo dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial**
- **Estudo de depleção mitocondrial**
- **Estudo genético:**
 - Estudos moleculares dirigidos (ex: MELAS)
 - DNAm
 - Painéis genéticos/ Exoma

Deficiência da mioadenilato deaminase

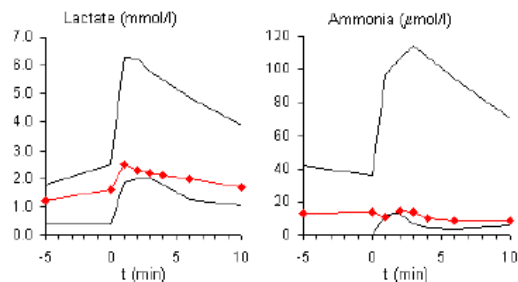


- Alteração metabólica mais frequente do músculo esquelético
- Prevalência de 2% de homozigotos
- Maioria assintomáticos
- Mialgia e câibras com exercício
- Elevação da CK após exercício
- Mioglobínúria rara

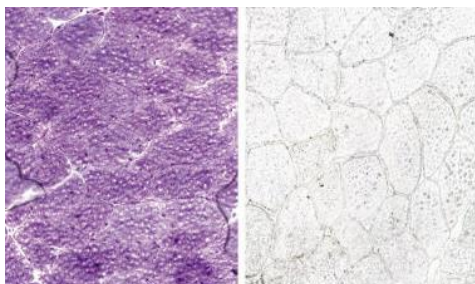
Deficiência da mioadenilato deaminase

Diagnóstico:

- Prova não-isquêmica do antebraço



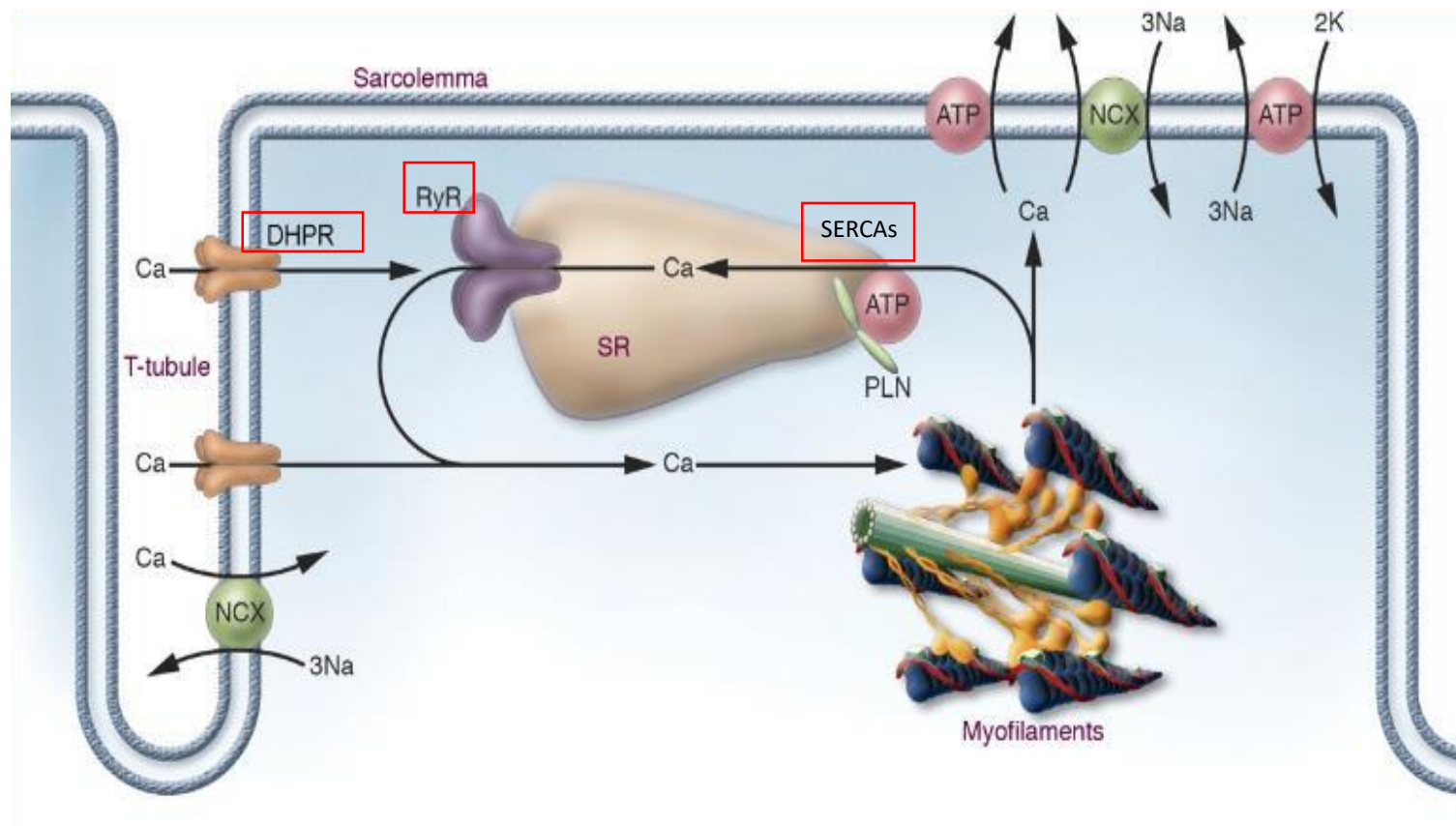
- Estudos histoquímicos do músculo:



- Actividade enzimática <15%
(alguns autores consideram <2%)

- Estudo genético: gene AMPD1

Distúrbios da homeostasia do cálcio



DHPR: voltage-gated dihydropyrimidine receptor

RyR: ligand-gated skeletal muscle ryanodine receptor

SERCAs: sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPases

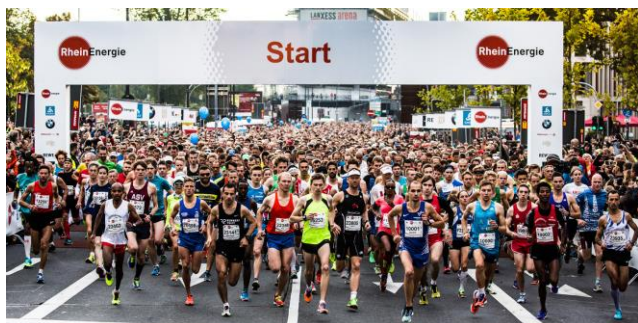
Distúrbios da homeostasia do cálcio

RyR

Ocorre horas (às vezes, dias)
após exercício intenso



Comum a conjugação de
vários factores de risco



Factores desencadeantes de rabdomiólise:

- Exercício
- Calor
- Álcool e drogas
- Anestesia
- Relaxantes musculares

Risco de
hipertemia
maligna

Distúrbios da homeostasia do cálcio

RyR

Grande espectro fenotípico

Hipotonia

Ptose

Oftalmoplegia

Atraso do desenvolvimento

Mialgia

Rabdomiólise

Hipertermia maligna

Diagnóstico:

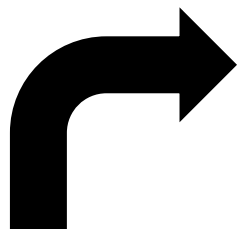
- Estudos histoquímicos do músculo:
 - Múltiplos aspectos, inespecíficos
- Estudo genético do RYR1
 - Diferentes padrões de transmissão: autossómico recessivo, autossómico dominante

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- **Abordagem diagnóstica**
- Abordagem terapêutica

Abordagem diagnóstica

Que exames requisitar?



- **Mialgia**
- **Fraqueza muscular**
- **Urina de cor escura**

- Coma
- Suspeita de síndrome de Guillain-Barre ou mielite
- Sinais de trauma ou lesão por esmagamento
- Suspeita clínica de síndrome de compartimento
- Alterações clínicas e/ou analíticas sugestivas de alterações electrolíticas
- Alterações clínicas e/ou analíticas sugestivas de insuficiência renal aguda

- CK
- Mioglobina
- AST e ALT
- Ureia, creatinina
- Potássio, sódio, cloro, cálcio, fósforo e magnésio
- Equilíbrio ácido-base, amónia
- Glicose
- Ácido úrico
- Albumina
- Hemograma
- Tira-teste urinária/ Sedimento urinário
- Electrocardiograma

Abordagem diagnóstica

Perante rabdomiólise...

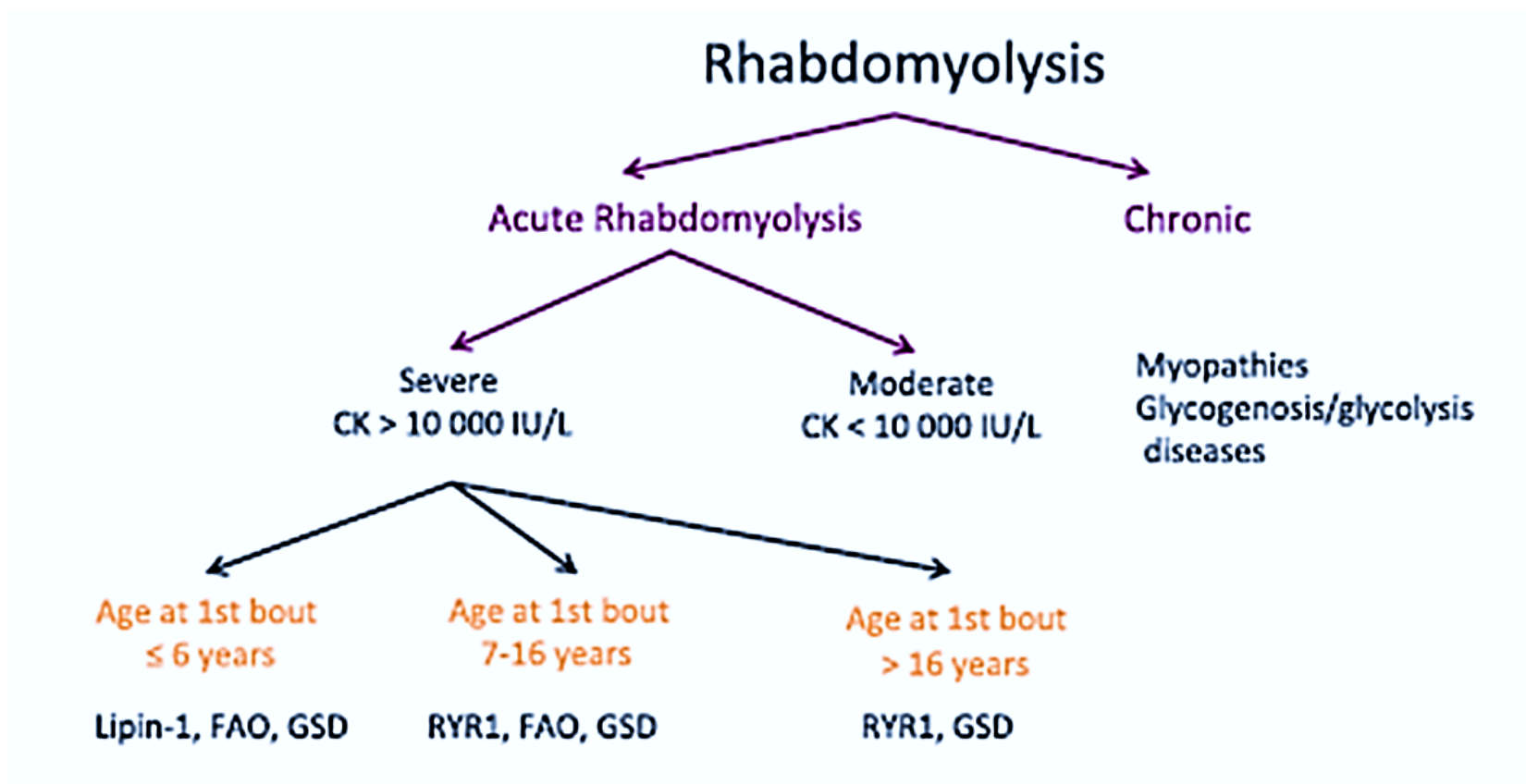
Avaliar risco de etiologia metabólica

- **Episódios recorrentes de rabdomiólise associados:**
 - Exercício
 - Jejum
 - Infecções víricas
- **Intolerância ao exercício: fadiga, câibras**
- **Presença de outros sintomas: ptose, oftalmoplegia, distonia, neuropatia, pseudohipertrofia muscular**
- **Sintomas e elevação de CK desproporcional ao principal factor etiológico: actividade física, anestesia, fármacos, infecção**
- **Valor de CK > 50 vezes o limite superior do normal**
- **Persistência de elevação das CK além das 8 semanas**
- **História familiar de rabdomiólise e intolerância ao exercício**

Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

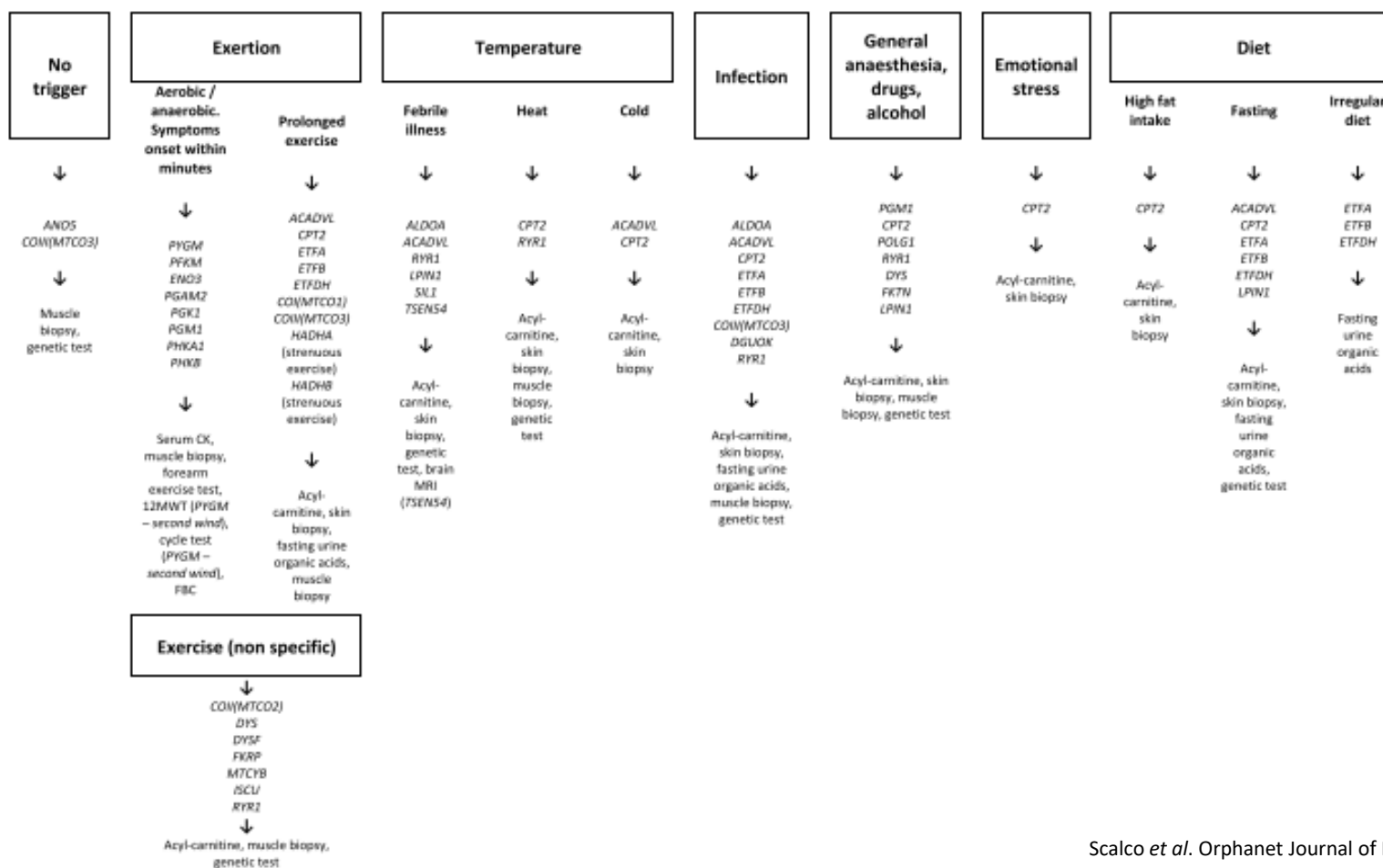
Orientação de acordo com idade e valor de CK



Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

Orientação de acordo com factor desencadeador



Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

Orientação de acordo com sinais e sintomas associados

Isolada e sem miopatia prévia (valor basal de CK normal)

- Defeitos da oxidação dos ácidos gordos
- Deficiência de lipina
- Defeito do RyR

Atingimento multissistémico + hiperlactacidemia

- Citopatias mitocondriais

Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

Orientação de acordo com sinais e sintomas associados

Valor basal de CK aumentado com ou sem fraqueza muscular

- Defeitos do metabolismo do glicogénio
 - Hiperuricemia
 - Anemia hemolítica
 - Úvula bífida, fenda do palato, hepatopatia, cardiomiopatia, ...
- Defeitos da oxidação dos ácidos gordos
 - Cardiomiopatia
 - Hepatopatia
 - Neuropatia, retinopatia
- Defeito do RYR

Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

Exames de primeira linha

- Lactato, piruvato
- Carnitina total (sangue)
- Perfil de acilcarnitinas
 - Colher sangue em papel-filtro na fase aguda
- Perfil de ácidos orgânicos
 - Colher e congelar urina na fase aguda
- Focagem isoelétrica da transferrina
- Aminoácidos (sangue)

Exames de segunda linha

- Estudos histológicos do músculo (biópsia muscular)
- Estudos enzimáticos
- Estudos genéticos

Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

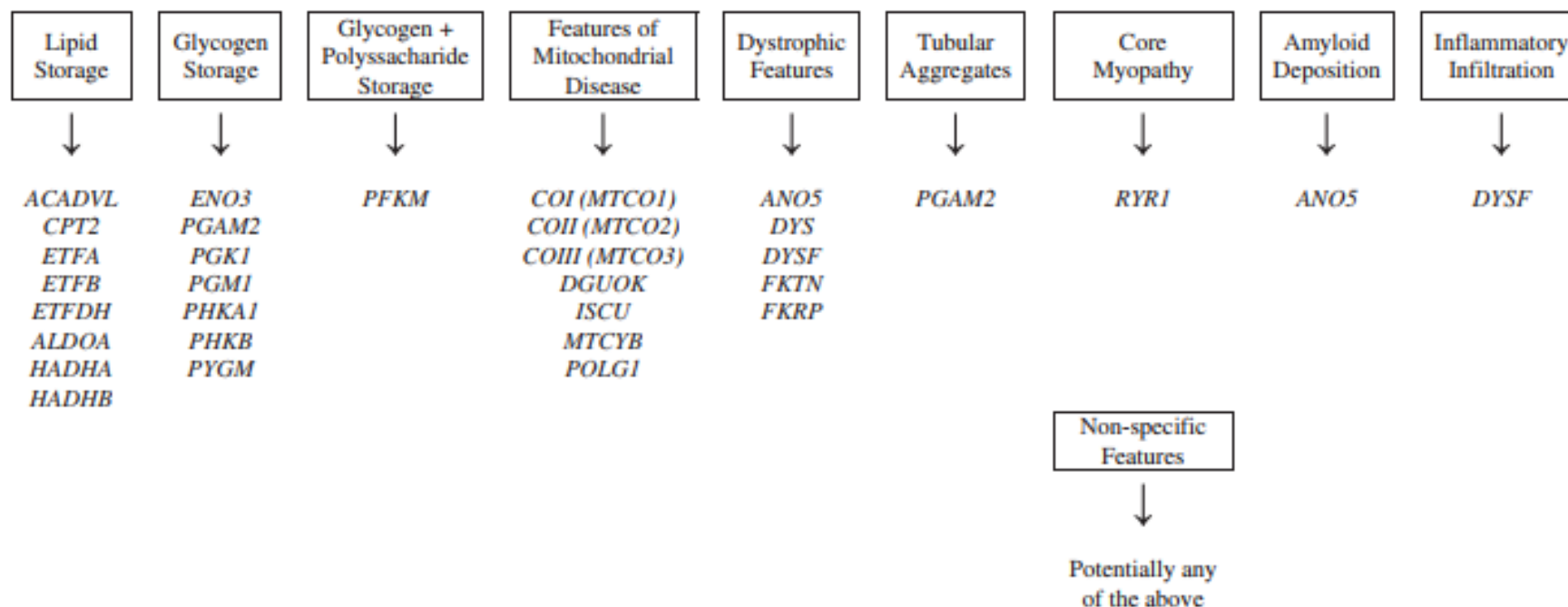
Biópsia muscular

- **Quando realizar?**
 - Oito semanas após episódio de rabdomiólise. As alterações necróticas podem mascarar padrões histológicos característicos.
 - Excepção na suspeita de síndromes inflamatórias – realização urgente
- **A quem realizar?**
 - Quando exames de primeira linha não são orientadores de diagnóstico.
 - Suspeita de citopatia mitocondrial: estudos dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial e estudos de depleção.
 - Glicogenoses: estudos histológicos e enzimáticos
 - Distrofias

Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

Muscle Biopsy



Abordagem diagnóstica

Se suspeita de etiologia metabólica...

Estudos genéticos

Confirmação diagnóstica
Diagnóstico
Aconselhamento familiar e pré-natal
Prognóstico

- **Estudos moleculares específicos**

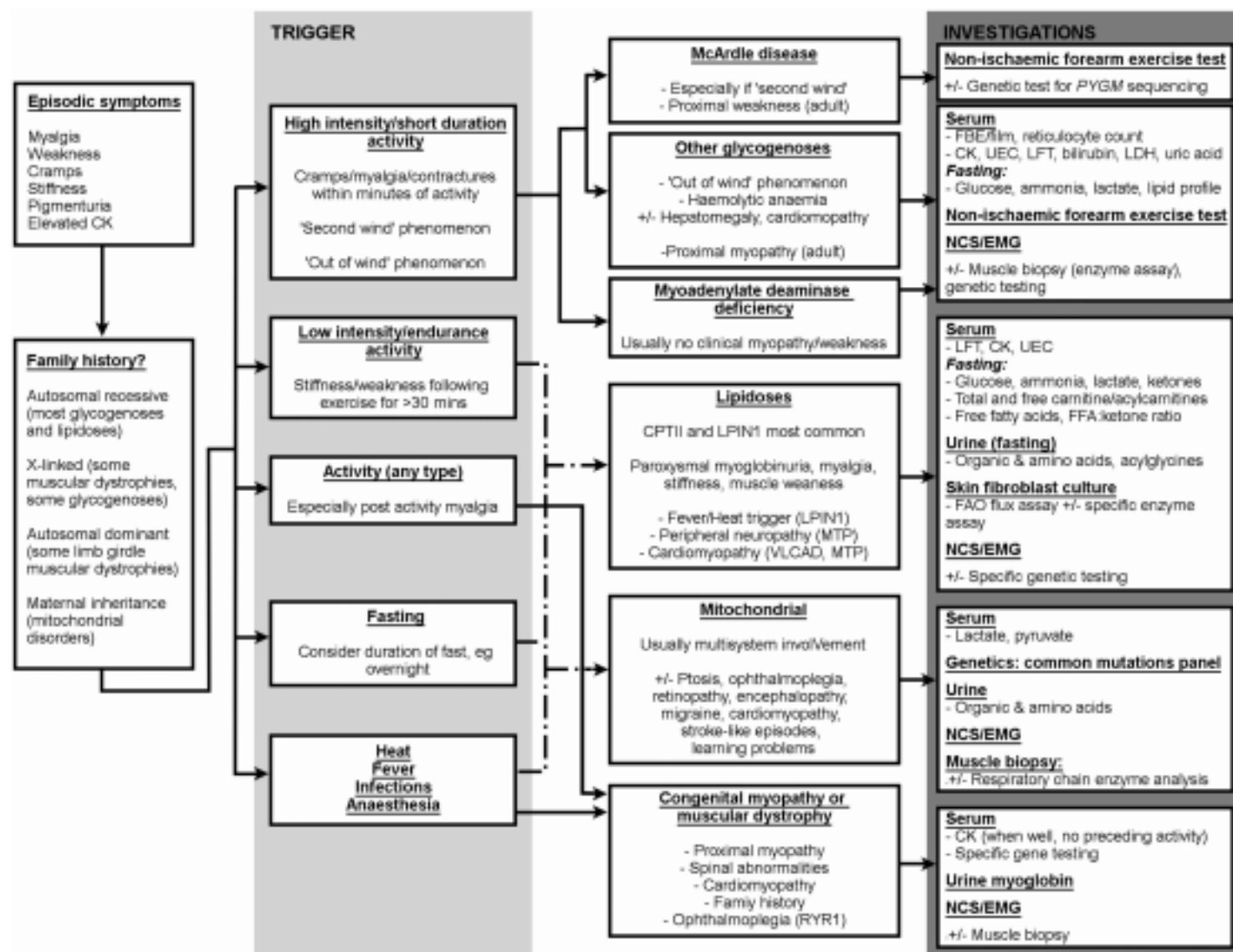
- Orientados pela história clínica e/ou exames de primeira linha (Ex: PYGM, CPT2, ACADVL, PGM1)
- Estudo molecular de LPIN-1 se criança com idade < 6 anos e CK >20.000 U/L

- **Painéis genéticos**

- Permitem diagnosticar doenças raras e muito raras
- Disponibilidade crescente e a preços mais acessíveis
- Citopatias mitocondriais
- Glicogenoses

Exoma para casos não resolvidos?

Abordagem diagnóstica



- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- Abordagem terapêutica

- Fisiologia muscular
- Definição e fisiopatologia
- Apresentação clínica
- Etiologia
- Abordagem diagnóstica
- **Abordagem terapêutica**

Abordagem terapêutica

Prevenir o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA)

- Risco de desenvolver IRA em idade pediátrica
 - Wu *et al* (Pediatr Emerg Care 2009): 5%
 - Chen *et al* (BMC Pediatrics 2013): 8,1%
- Factores preditivos:
 - Valor de CK variável entre estudos: > 5000, > 10.000, >15.000 U/L
 - Score preditivo não estabelecido para a idade pediátrica

Necessidade de métodos dialíticos

Risco de 1,6 a 3%: Mannix *et al* e Wu *et al*

- Hipercaliémia grave e persistente
- Acidose metabólica grave
- Insuficiência renal progressiva

Importância do reconhecimento e tratamento atempado da rabdomiólise para prevenir o desenvolvimento de IRA

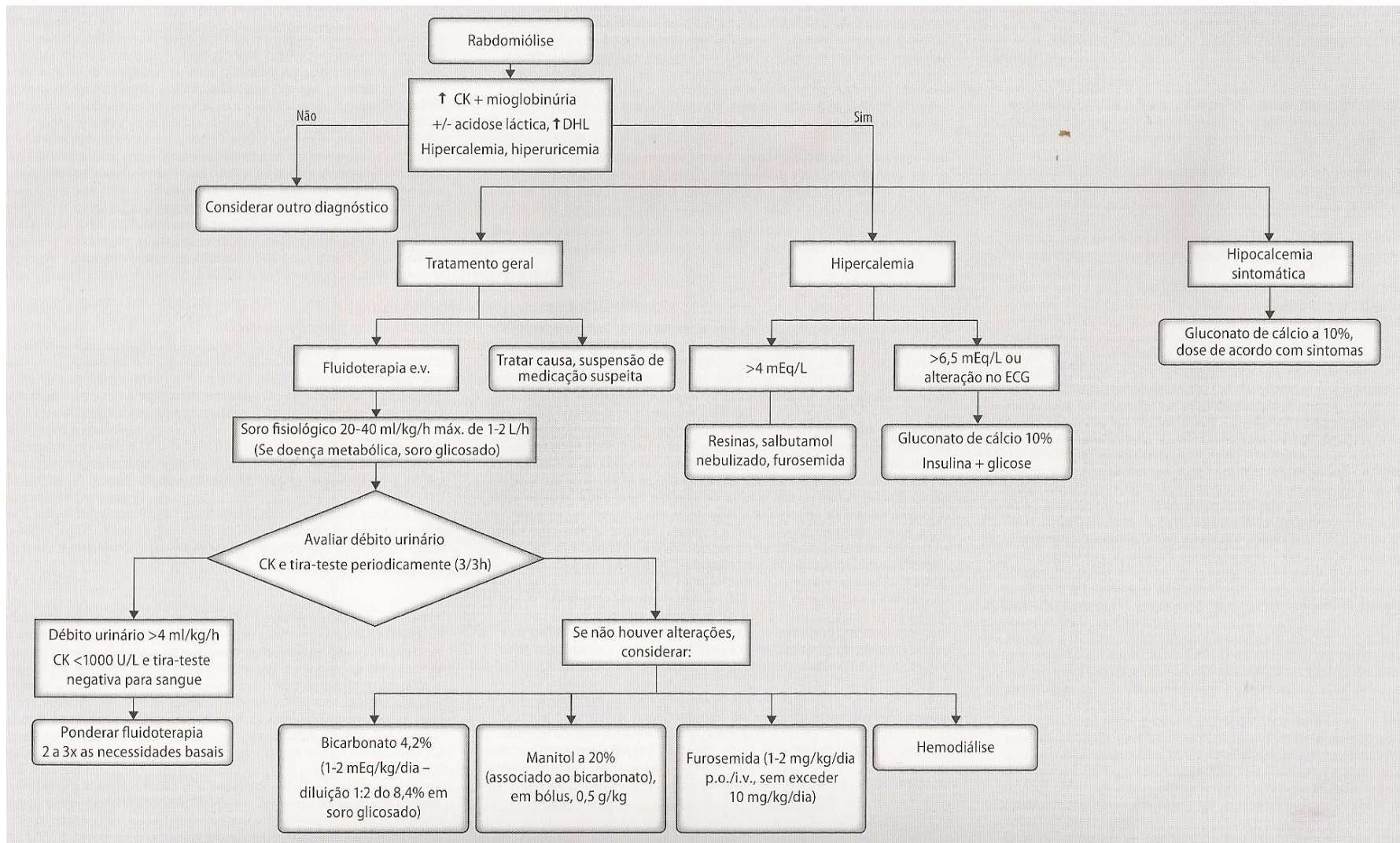
Abordagem terapêutica

- Atenção na presença de elevação de CK com mioglobínúria
- Internar e monitorizar a evolução
- Especial atenção na suspeita de causa metabólica subjacente



- Hiper-hidratação
- Correção dos desequilíbrios electrolíticos:
 - Hipercaliémia
 - Hipo/hipercalcémia
 - Hiperfosfatémia
 - Hiperuricemia
- Corrigir acidose metabólica
- Manitol e bicarbonato – uso controverso

Abordagem terapêutica



Abordagem terapêutica

Se etiologia metabólica...

- Importância da **prevenção do catabolismo** a par da híper-hidratação:
 - **Fluidoterapia com glicose (+/- insulina)**
 - Baixar temperatura
 - Tratar infecção subjacente
- Monitorização ECG
 - Defeitos da oxidação dos ácidos gordos
 - Deficiência de lipina
- Corticoesteróides
 - Deficiência de lipina

Abordagem terapêutica

Prevenção de rabdomiólise na doença metabólica

- Cumprimento da dieta e fármacos
- Evitar jejum
- Exercício aeróbio progressivo e adaptado
- Antes do exercício ingerir:
 - Carbohidratos (glicogenoses, excepto glicogenose VII)
 - MCToil (defeitos da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa)
 - Triheptanoína
- Não efectuar exercício em dias de calor excessivo ou doença

Abordagem terapêutica

Prevenção de rabdomiólise na doença metabólica

- Se febre, vômitos, prostração:
 - Avaliação imediata no Serviço de Urgência
 - Admissão para fluidoterapia
 - Corticoesteróides na deficiência de lipina
- Cuidados anestésicos específicos:
 - Evitar propofol, halotano nos def. oxidação dos ácidos gordos e citopatias mitocondriais
 - Evitar anestésicos inalatórios e succinilcolina no def. RYR e PGM1-CDG
 - Dantroleno:
 - Não usar profilacticamente
 - Administrar de imediato (2mg/Kg, ev) se hipertermia maligna



"How do you like the new aerobics instructor?"