

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE BIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR
DISCIPLINA: BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**

CASOS CLÍNICOS

Coordenação:

**Lidia Maria da Fonte de Amorim
Patricia Burth**

• Caso Clínico: Isoenzimas

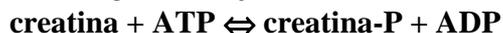
Questão - 1

A história de um caso: Um operário de 29 anos sentiu uma dor torácica ao manejar uma ferramenta de trabalho. A intensidade da dor era moderada e ele achou que tinha condições de continuar a trabalhar. Ao longo do dia começou a sentir uma dor aguda ao respirar e uma sensação de aperto na parte anterior do peito. Como não melhorava, ao final do segundo dia o operário foi levado à emergência de um hospital próximo e internado após um breve exame. Os resultados do eletrocardiograma e do raio-X de tórax foram normais. No entanto, o exame de sangue mostrou um nível elevado da enzima lactato desidrogenase (LDH) no plasma (400UI/L). O nível de LDH plasmático permaneceu acima da normalidade nos quatro dias subseqüentes. Não ocorreu nenhum outro problema físico ou laboratorial e a dor torácica regrediu aos poucos, mediante repouso.

Fundamentação teórica: É conveniente salientar que em lesões teciduais ocorre a liberação de enzimas intracelulares para a corrente sanguínea. Algumas enzimas são características de certos tecidos e órgãos. Assim, qualquer mudança na concentração de determinadas enzimas na circulação indicará a natureza da lesão. A LDH, em questão, sob a forma tetramérica apresenta combinações da subunidade H com a subunidade M. A LDH possui cinco isoenzimas, cuja concentração total no sangue é de 100-200 UI/L e estão distribuídas da seguinte maneira:

Isoenzima	Distribuição (%)
H4 (LDH-I ₁)	20-40
H3M (LDH-I ₂)	25-45
H2M2 (LDH-I ₃)	10-25
HM3 (LDH-I ₄)	0-12
M4 (LDH-I ₅)	0-12

É necessário ressaltar que, caso ocorram determinadas lesões teciduais, haverá alterações nesse padrão. A elevação da atividade da LDH no plasma do paciente justificou a análise do seu padrão de isoenzimas. Essa análise indicou um aumento das isoenzimas M4 e HM3. Para que não restassem dúvidas sobre a origem da lesão analisou-se a presença no sangue de uma outra enzima, a creatina quinase (CK), que catalisa a seguinte reação reversível:



A creatina fosfato é armazenada nos tecidos e funciona como um reservatório para a regeneração do ATP. A CK sob a forma dimérica apresenta combinações das subunidades M e B, sendo três as suas isoenzimas: MM, MB e BB. A concentração de CK total circulante, em circunstâncias normais, é de 40-200 UI/L. Os resultados do paciente mostraram um aumento da CK total no plasma, em função da elevação da isoenzima MM.

Perguntas:

- 1 - Quais seriam os diagnósticos possíveis para o quadro apresentado pelo paciente?
- 2- Explique o que são isoenzimas sob o ponto de vista estrutural e cinético.

- 3- Estabelecer a relação existente entre as isoenzimas da LDH com os seus tecidos de origem.
- 4 - Estabelecer a relação existente entre as isoenzimas da CK com seus tecidos de origem.
- 5- Por que a análise das isoenzimas da CK foi necessária para um diagnóstico mais preciso? Por que apenas a análise das isoenzimas da LDH não foi suficiente?
- 6 - Explique que cuidados devem ser tomados ao se colher amostras de sangue para as dosagens enzimáticas.
- 7 - Com base nos sintomas e nas dosagens enzimáticas faça o diagnóstico do que ocorreu no paciente.

Questão - 2

Um homem de meia-idade, obeso, foi levado a sala de emergência após um acidente automobilístico. O paciente afirmou que estivera com falta de ar e um pouco tonto, logo antes da batida. O exame físico sugeria ou um acidente vascular cerebral (ACV) ou um infarto do miocárdio. O paciente foi internado para observação e amostras de sangue para a dosagem da creatina quinase e outras enzimas foram colhidas periodicamente.

Questões:

1. Qual seria o propósito de dosar a creatina quinase várias vezes durante a internação?
2. Como as isoenzimas da creatina quinase poderiam ser separadas?
3. Qual é a relação da concentração da creatina quinase no sangue e a extensão da lesão tecidual?

Referências

1. Mercer, D.W., M.A. Varat (1987). Creatine kinase isoenzymes and the diagnosis of myocardial infarction. In *Clinical Studies in Medical Biochemistry* (ed. R.H.Glew, S.P.Peters, 1987) só encontrado na Biblioteca do Departamento.
2. Nelson DL, Cox MW (2004) *Lehninger's Principles of Biochemistry*. Pag. 664 e 899
3. Collins, D.R. *et al.* (1993). Early diagnosis of acute myocardial infarction with use of a rapid immunochemical assay of creatine kinase MB isoenzyme. *Clinical Chemistry*. 39(8):1725-1728.
4. Wu, A.H.B. (1999). Biochemical markers of cardiac damage: from traditional enzymes to cardiac-specific proteins. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 59 (Suppl. 230): 74-82.

• Caso Clínico Síndrome Metabólica

Questão 3 - Um homem de 36 anos de idade apresentou hipercolesterolemia e proteinúria. Uma avaliação da dieta indicou que ele estava consumindo cerca de 1,6mmoles (600mg) de colesterol/dia e que sua concentração plasmática de colesterol era aproximadamente 8,5mmoles/L (330mg/dl). Análises de ultracentrifugação revelaram que o colesterol elevado estava contido na LDL do plasma. Além disso, o paciente apresentava grande quantidade de gordura abdominal, pressão arterial elevada, sopros nas artérias carótidas e opacidade cinzenta e difusa de córnea. A análise dos lipídeos plasmáticos demonstrou uma quantidade elevada de colesterol e quase nenhum colesterol éster. Pouca atividade de lecitina colesterol aciltransferase foi detectada no plasma do paciente.

Ele foi tratado com uma fórmula dietética sintética, sem colesterol, por 3 meses, mas o nível de colesterol plasmático no jejum abaixou apenas para 7,7mmoles/L (300mg/dl). Subseqüentemente, ele foi tratado com hidrocloreto de colestipol, uma resina que se liga a ácidos biliares. Além disso, foi medicado com mevinolina, uma droga que inibe a HMGCoA redutase. A resina não é absorvida e permanece no lúmen intestinal, onde se liga a ácidos biliares, aumentando sua excreção nas fezes. O tratamento com a droga teve sucesso, abaixando a concentração de colesterol após o jejum à faixa de 5,8 a 6,4 mmoles/L (220 a 250mg/dl), um valor aceitável para este paciente.

Questões:

- 1- Podemos dizer que esse paciente tem síndrome metabólica?
- 2- O organismo pode usar colesterol da dieta? Justifique sua resposta.
- 3- Como é possível que um paciente continue a ter uma concentração elevada de colesterol após ter sido mantido em dieta livre de colesterol por 3 meses?
- 4- Que conexão existe entre ácidos biliares e o colesterol?
- 5- Como o hidrocloreto de colestipol abaixa a concentração de colesterol?
- 6- Qual o papel das lipoproteínas HDL e LDL no metabolismo do colesterol?
- 7- Que papel a HMGCoA redutase desempenha na biossíntese do colesterol?
- 8- Por que além da droga mevinolina, foi necessário prescrever o hidrocloreto de colestipol?
- 9- Que são colesterol ésteres?
- 10- Onde ocorre a reação da LCAT e qual é o papel da fosfatidilcolina nesta reação?

Questão 4 - D.M., um rapaz de 24 anos, 1,78 m de altura, estudante de pós-graduação, foi atendido em uma clínica para diabéticos. Suas principais queixas eram cansaço, perda de peso, aumento de apetite, sede e da freqüência urinária. Na sua história familiar era significativo que seu avô tinha tido diabetes mellitus, e que morreu aos 50 anos de infarto do miocárdio. O paciente tem uma irmã mais velha, 40 anos de idade, obesa, e que recentemente foi diagnosticada como um caso de diabetes de adultos. Desde a idade de 15 anos o paciente experimentou vários episódios de fraqueza, durante os quais se sentiu trêmulo e tinha tonturas. Um exame médico de rotina aos 18 anos revelou traços de açúcar na sua urina. Seu médico então fez uma medição da glicose e que foi normal (90mg/dl). Exames subseqüentes não revelaram glicosúria.

O exame físico do paciente estava essencialmente dentro dos limites de normalidade. Estudos laboratoriais mostraram uma contagem de glóbulos sanguíneos normais. Foram encontrados, 14% de hemoglobina glicosilada (normal < 7%). Um teste de tolerância à glicose foi feito com os resultados abaixo:

Teste de tolerância à glicose	Paciente DM	Normal
Jejum	8,9 mmol/L	3,3 a 5,6 mmol/L
30 min após a ingestão de glicose	13,3 mmol/L	<10 mmol/L

1 h após a ingestão de glicose	18,1 mmol/L	<10 mmol/L
90 min após a ingestão de glicose	16,9 mmol/L	<7,8 mmol/L
2 h após a ingestão de glicose	15,8 mmol/L	<6,7 mmol/L

- 1- Quais os fenômenos básicos que explicam os sintomas do paciente?
- 2- O que é hemoglobina glicosilada? O que os níveis elevados refletem nesse paciente?
- 3- Interprete os resultados do teste de tolerância obtidos.
- 4- Quais as diferenças da resposta à insulina de um diabético obeso e de um diabético não obeso?
- 5- Qual o papel dos polióis nas perturbações do metabolismo de carboidratos?

Bibliografia:

Montgomery; Conway; Spector : Bioquímica, uma abordagem dirigida por casos, 1994

• Caso Clínico Metabolismo de Ferro

Questão 5 - Menino de 3 anos foi levado ao ambulatório hospitalar com quadro de anemia leve há aproximadamente um ano. A mãe revela que há oito meses foi detectada a anemia. Sulfato ferroso foi administrado durante 6 meses, sem melhora apreciável desse quadro. Há dois meses está sem medicação. Não houve exposição ao chumbo, tendo sido o seu nascimento e gestação sem problemas. A alimentação do menino é regular, comendo carne pelo menos 4 vezes por semana. Não há casos de anemia na família e nem descendência mediterrânea. Ao exame físico mostra-se ativo, sem descoramento visível de mucosas. Foram solicitados alguns exames laboratoriais, cujos resultados estão abaixo mostrados:

1- Hemograma completo: Glóbulos vermelhos: 2.900.000 / mm³ (VR : (3.900.000- 5.300.000 por mm³)Hb: 10g/dL (VR: 11,5 – 13,5 g/dL) Hematócrito: 30% (VR: 34% – 40%)VCM: 65 fL (VR: 75 – 87 fL) (fentolitro = 10⁻³ picolitros= 10⁻⁶ microlitros)HbCM: 20 pg (VR: 24 – 30 pg) picogramas. Observações: Leve reticulocitose .Série branca: detectou-se, apenas uma eosinofilia. Plaquetas: 220.000 / mm³ (VR: 140.000 – 400.000 por mm³).

2- Eletroforese de hemoglobina: A1: 97% A2: 2% AF: 1%

3- Elementos anormais e sedimento na urina: sem alterações.

4- Exame de fezes:Parasitológico: presença de numerosos ovos de *Necator americanus*.Pesquisa de sangue oculto: positivo ++

Questão 6 - Um homem de 54 anos queixou-se de fraqueza, lassidão e moderada perda de peso (20 quilos nos últimos 7 meses). O pulso e a frequência respiratória estavam normais, bem como os resultados da eletrocardiografia e do exame de raios-X no tórax. O fígado estava firme, porém moderadamente aumentado e o baço palpável. O paciente afirmou que sua pele tinha se tornado mais escura ao longo dos anos, mudança atribuída ao tempo passado ao ar livre. O paciente não estava exposto a substâncias químicas ou vapores metálicos. Os resultados laboratoriais foram os seguintes:• glicose plasmática em jejum 5,6 mmoles/L (VR: 4,4-6,1 mmoles/L), glicose da amostra urinária, normal; hemoglobina 2,55 nmoles/L (normal 2,0 mmoles/L) hematócrito, 52% (VR: 34% – 40%); conteúdo de ferro plasmático 43 mmoles/L (normal 9,8-27,0 mmoles/L), saturação da transferrina em 77% (normal 20 a 50%); bilirrubina sérica total 20 mmoles/L (normal 1,7-18,8 mmoles/L). Com base nessas observações foi feita uma biópsia de fígado. O exame microscópico revelou vacuolização dos hepatócitos e depósitos moderados de hemossiderina no citoplasma das células. O diagnóstico foi feito como se tratando de hemocromatose; a sobrecarga de ferro foi confirmada a seguir pelo teste diferencial de desferrioxamina. •

•Pergunta-se:

- 1) O que é a hemocromatose?
- 2) Que alimentos são ricos em ferro? Esse paciente deve ser avisado para evitá-los?
- 3) Como o ferro é absorvido no trato gastrointestinal? Como essa absorção é regulada?
- 4) Como o ferro é transportado no sangue? Que proteínas estão envolvidas no transporte e armazenamento do ferro?
- 5) Explique porque a flebotomia repetida é usada para reduzir a sobrecarga do ferro.

Bibliografia:

Montgomery; Conway; Spector : Bioquímica, uma abordagem dirigida por casos, 1994

• Caso Clínico de Câncer

Questão 7 - Em 1974, 397 pacientes de tribos do Kenya foram intoxicados com aflatoxina, sendo que 108 morreram. Tais tribos utilizam o milho como sua principal fonte de alimento. Os sintomas apresentados pelos pacientes eram: febre alta, icterícia, edema nos membros inferiores, vômito e hepatomegalia. Anos após o surto, alguns pacientes apresentaram hepatocarcinoma.

1. O que é aflatoxina ?
2. Qual a relação existente entre os hábitos alimentares das tribos e a ocorrência de intoxicação por aflatoxina?
3. Como essa toxina induz o desenvolvimento de hepatocarcinoma?

Questão 8 - Paciente de 63 anos, nos últimos 2 meses vem sentido muita fadiga, cansa aos pequenos esforços e dor pré-cordial tipo anginosa. Foram realizados todos os exames cardiológicos, que se mostraram normais. Porém, o exame hematológico mostrou hemoglobina de 11 g/dL (14 a 17 g/dL) e leucocitose de 35.000/mm³ (4 a 10.000/ mL) Dentre os leucócitos há um aumento de neutrófilos, bastonetes, metamielócitos e também de eosinófilos e basófilos. As plaquetas estavam em 450.000/ml (130.000 a 370.000/ml). Diante do quadro, suspeitou-se de leucemia mielóide crônica e ele foi encaminhado ao hematologista. Foi realizado um exame de biópsia de medula óssea (mielograma), que se mostrou hiperplasticidade com granulócitos em diferentes estágios de maturação (bastonetes, metamielócitos, mielócitos, promielócitos e mieloblastos), aumento de eosinófilos e basófilos. O exame citogenético detectou cromossomo Filadélfia.

1. Defina cromossomo Filadélfia.
2. Explique como a atividade de tirosina quinase da proteína de fusão poderia contribuir para a leucemia
3. Atualmente uma nova terapia está sendo aplicada com o uso do Glivec. Qual o mecanismo de ação desse medicamento?

Animações do cromossomo Filadélfia (<http://www.youtube.com/watch?v=7ZMVQ1Vbb7Y>) e mecanismo de ação do glivec. (<http://www.youtube.com/watch?v=iaK99RxEyAU&feature=related>)

Bibliografia:

Montgomery; Conway; Spector : Bioquímica, uma abordagem dirigida por casos, 1994