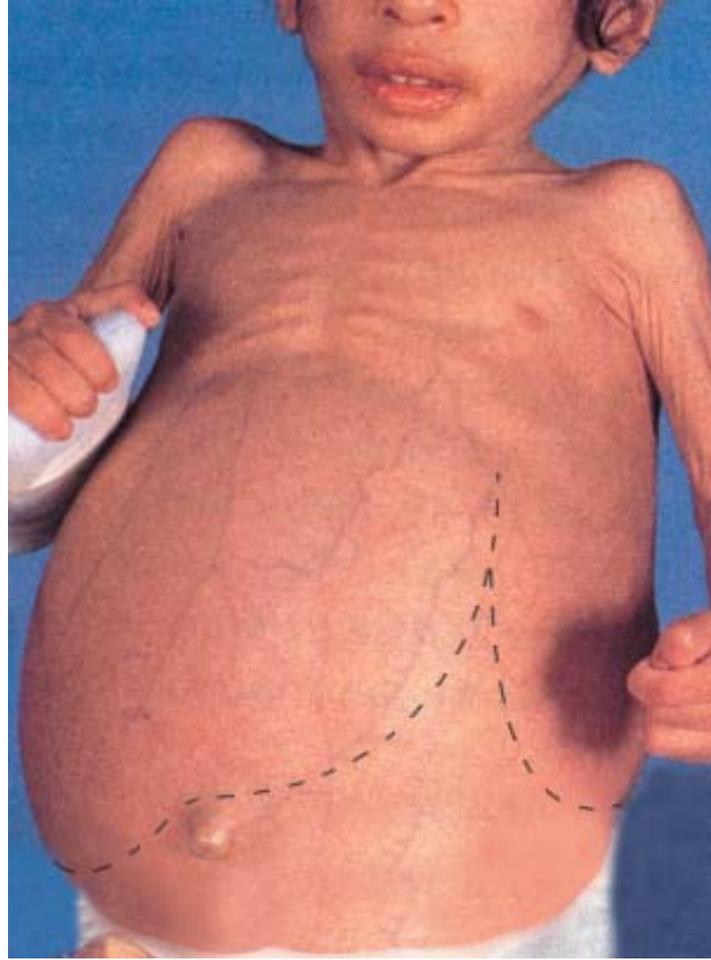


8



GENÉTICA BIOQUÍMICA - ERROS INATOS DO METABOLISMO

*ZAN MUSTACCHI
SÉRGIO PERES*

Capítulo 8

- GENÉTICA BIOQUÍMICA - ERROS INATOS DO METABOLISMO

ZAN MUSTACCHI

Garrod, no início do século XX, introduziu conceitos que determinaram os **Erros Inatos do Metabolismo (EIM)** individualizados; mais tarde Beadle e Tatun desenvolveram os mecanismos dos processos metabólicos, correlacionando-os como vias de evolução passo a passo e que entre cada um destes passos houvesse um controle particular, peculiar e específico de um substrato, definido como “enzima”, que potencializasse a sequência desses passos, configurando um produto final.

Os EIM são geneticamente determinados por desordens que afetam vias metabólicas da biotransformação no corpo. Estes são resultantes da deficiência de atividade de enzimas essenciais, deficiências de cofatores ou ativadores enzimáticos, ou defeito no transporte de determinado composto. Existem por volta de 200 a 300 “erros metabólicos” conhecidos, podendo ser agrupados pelos seus metabólitos, vias metabólicas, função enzimática ou envolvimento de organela celular (Quadro 8.1).

Quadro 8.1: ERROS INATOS DO METABOLISMO RECONHECIDOS EM SUAS PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS	
I- ACIDEMIAS ORGÂNICAS	II- DESORDENS DOS AMINOÁCIDOS
Acidemia Propiônica	Albinismo
Acidemia Metilmalonica	Alcapitonúria
Acidúria e Homocistinúria Metilmalonica / Doença de Cobalamina C e D	Fenilcetonúria (P.K.U.)
Deficiência Múltipla de Carboxilase / Deficiência de Sintetase Holocarboxilase	Hiperfenilalaninemia e Metabolismo Defeituoso de Tetrahydrobiopiterina
Deficiência Múltipla de Carboxilase / Deficiência de Biotinidase	Homocistinúria
Acidemia Isovalérica	Deficiência de N(5,10)-Metileno Tetrahydrofolato Redutase
Acidúria Glutárica (tipo I)	Doença do Xarope de Bordo / Cadeia de Oxoacidúria
Deficiência de Carboxilase 3-Metilcrotonil CoA / 3-Metilcrotonilglicinúria	Tirosinemia Oculocutânea / Deficiência de Tirosina Aminotransferase
Acidúria 3-Metilgutaconica	Tirosinemia Hepatorenal / Deficiência de Hidrolase Fumarilacetoacetato
Acidúria 3-Hidroxiisobutírica	Hiperglicinemia Não-Cetônica
Acidúria Malonica com Descarboxilase Malonil CoA Normal	
Acidúria D-2-Hidroxi glutárica	
Acidúria L-2-Hidroxi glutárica	
Acidúria 2-Oxoadípica	
Acidúria 4-Hidroxi butírica	
Deficiência de 3-Oxotiolase	

Continuação do Quadro 8.1: ERROS INATOS DO METABOLISMO RECONHECIDOS EM SUAS PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS	
III- HIPERAMONEMIA E DESORDENS DO CICLO DA URÉIA	IV- DESORDENS DE OXIDAÇÃO DO ÁCIDO GRAXO
Deficiência da Ornitina Transcarbamilase	Deficiência no Transporte da Carnitina
Deficiência de Carbamil Fosfato Sintetase	Deficiência na Translocação da Carnitina
Citrulinemia	Deficiência no Palmitoil Transferase I
Acidúria Argininosucínica	Deficiência da Cadeia-média de Acil CoA Dehidrogenase (MCAD)
Argininemia	Deficiência na Cadeia Muito Longa de Acil CoA Dehidrogenase (VLCAD)
Síndromes de Hiperornitinemia, Hiperamonemia, Homocitrulinúria (HHH)	Deficiência na Cadeia-longa de Acil CoA Dehidrogenase (LCAD)
Intolerância de Proteína Lisinúrica	Deficiência na Cadeia-longa de L-3-Hidroxiacil CoA Dehidrogenase (LCHAD) / Deficiência da Proteína Trifuncional
	Deficiência na Cadeia-curta de Acil CoA Dehidrogenase (SCAD)
	Deficiência na Cadeia-curta de 3-Hidroxiacil CoA Dehidrogenase (SCHAD)
	Deficiência Múltipla de Acil CoA Dehidrogenase / Acidúria Glutárica, tipo II / Acidúria Etilmalónica-Adipídica
	Deficiência de 3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA Liase
V- AS ACIDEMIAS LÁCTICAS E DOENÇA MITOCONDRIAL	VI- DESORDENS DO METABOLISMO CARBOIDRATO
Deficiência de Piruvate Carboxilase	Galactosemia
Deficiência de Frutose-1,6-Difosfatase	Glicogenose tipo Ia / Doença de von Gierke / Deficiência de Glucose-6-fosfato
Deficiência do Complexo de Piruvato Dehidrogenase (PDHC)	Glicogenose tipo II / Pompe / Deficiência Lisosomial α -glucosidase
Acidemias Lácticas e Defeito de Atividade de Piruvato, 2-Oxoglutarato e Cadeia Dehidrogenase Oxoácida	Deficiência de Amilo-1,6-glucosidase / Glicogenose tipo III
Doença Epilepsia Mioclônica	
Encefalomiopatia Mitocondrial, Acidose Láctica	
Neurodegeneração, Ataxia e Rinite Pigmentosa (NARP)	
Síndrome de Pearson	
Síndromes da Depleção do DNA Mitocondrial: Deficiência da Polimerase DNA Mitocondrial / por Robert Naviaux	
VII- DESORDENS PEROXISOMAIS	VIII- DESORDENS DO METABOLISMO DAS PURINAS
Adrenoleucodistrofia	Doença de Lesch-Nyhan
Adrenoleucodistrofia neonatal	Variante de Lesch-Nyhan tipo HPRT
	Deficiência de Adenina Fosforibosiltransferase (APRT)
	Fosforibosilpirofosfato sintetase e suas anomalias
	Deficiência de Adenosina Deaminase
	Deficiência de Adenosuccinato Liase

Continuação do Quadro 8.1: ERROS INATOS DO METABOLISMO RECONHECIDOS EM SUAS PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS	
IX- DESORDENS DO TRANSPORTE E METABOLISMO MINERAL	X- MUCOPOLISSACARIDOSES
Cistinúria	Doença de Hurler / Mucopolissacaridoses tipo I _H (MPS I _H) / Deficiência de α -L-Iduronidase
Cistinose	Doenças de Scheie e Hurler-Scheie / Mucopolissacaridoses IS e I H/S Deficiência de α -Iduronidase
Doença de Hartnup	Doença de Hunter / Mucopolissacaridoses tipo II (MPS II) / Deficiência de Iduronato Sulfatase
Histidinúria	Doença de Sanfillipo / Mucopolissacaridoses tipo III (MPS III)
Doença de Menkes	Síndrome Morquio / Mucopolissacaridoses tipo IV (MPS IV) / Keratan sulfaturia
Doença de Wilson	Doença de Maroteaux-Lamy / Mucopolissacaridoses VI (MPS VI) / Deficiência de N-acetilgalactosamina-4-sulfatase
	Doença de Sly / Deficiência de β -Glucuronidase / Mucopolissacaridoses VII (MPS VII)
XI- MUCOLIPIDOSES	XII- DESORDENS DO COLESTEROL E METABOLISMO LIPÍDICO
Doença de Célula-I / Mucolipidoses II	Hipercolesterolemia Familiar
Mucolipidoses III / Polidistrofia Pseudohurler / Deficiência de N-acetilglucosaminil-fosfotransferase	Acidúria Mevalonica Deficiência de Lipoproteína Lipase / Hiperlipoproteinemia tipo I
XIII- DESORDENS DO ARMAZENAMENTO DO LIPÍDIO	XIII- MISCELANEA
Doença de Fabry	Síndrome Carboidrato-deficiente Glicoproteína
Gangliosidose GM ₁ / Deficiência de β -Galactosidase	Deficiência de α ₁ -Antitripsina
Doença de Tay-Sachs / Deficiência de Hexosaminidase A	Doença Canavan / Deficiência Aspartoacilase
Doença de Sandhoff / Gangliosidose GM ₂ / Deficiência de hexosaminidase A e B / Deficiência de β -Subunidade	Doença do armazenamento de Glutamil Ribose-5-fosfato / Deficiência de Proteína ADP-ribosil Liase
Deficiência do ativador da GM ₂ / Gangliosidose GM ₂ - Deficiência de Proteína ativadora	Acidúria Etilmalónica
Doença de Gaucher	
Doença de Niemann-Pick	
Doença de Niemann-Pick tipo C / Processo da Anormalidade Colesterol	
Doença de Krabbe / Lipidose Galactosilceramida / Leucodistrofia da Célula Globoide	
Doença de Wolman	
Fucosidose	
α -Manosidose	
Galactosialidose	
Leucodistrofia Metacromática	
Deficiência Múltipla de Sulfatase	

Uma oportuna simulação para o melhor entendimento de um EIM é por exemplo considerar que nossas vias metabólicas fossem edifícios (sistemas) de múltiplos andares (células), com vários apartamentos (organelas) em cada andar e que cada um dos quais tivessem uma via de acesso comum e rápida, por exemplo o elevador com um ascensorista, que facilita acelerando a chegada ao objetivo (quando o sistema estiver íntegro, chegar ao nosso andar ou apartamento desejado, com uma determinada velocidade que dependeria de vários fatores, como por exemplo: quantas outras pessoas estariam utilizando o mesmo elevador com outras direções, “andares”), que é o andar ou apartamento que nos interessa, numa velocidade muito maior do que se: a) não tivéssemos ascensorista (cofator); b) se não tivéssemos energia elétrica (proteína carregadora), o que pode ser passageiro; c) se não tivéssemos elevador (enzima). Esta última situação simula uma deficiência enzimática que, portanto, possibilita o acesso ao andar desejado, mas com uma via alternativa que é a escadaria (alternativa muito mais lenta), que pode ou não permitir a entrada pelo *hall* social de cada andar, ou então se a porta da escadaria daquele andar estiver fechada correremos o risco de não conseguir chegar, situação esta considerada de grande risco, pois em momentos emergenciais os ocupantes deste andar estariam impossibilitados de qualquer tipo de acesso e se houver um incêndio neste andar ninguém entra e ninguém sai, gerando um colapso no referido andar. Ora, um determinado sistema orgânico deve ser acessado pela sua principal via, que é rápida, imediata e eficaz, e ou deve ter no mínimo uma via acessória que habitualmente é considerada como alternativa para elaborar suas funções. A ausência de via alternativa, por exemplo escadas, impossibilita a realização da função desejada e necessária, e se esta for uma função nobre e comprometa um tecido considerado nobre, se não sanada, pode ocasionar a morbidade ou a letalidade do paciente em questão.

Ao nosso ver, todos os eventos relacionados com a fisiologia, bioquímica e desenvolvimento do equilíbrio homeostático, estão necessariamente sob um controle de sequências equilibradas da biotransformação de todas as nossas moléculas, que são codificadas pela sequência de bases nucleotídicas, onde a simples mudança de uma única base nitrogenada poderá acarretar uma desorganização que possa expressar-se ou não em forma de um grande espectro de possibilidades. Estas possibilidades estão obviamente vinculadas com a importância do excesso do precursor ou da ausência do produto final daquela via metabólica onde faltou a enzima, devendo ser considerado que, pela particularidade da variabilidade, certamente temos inúmeras situações onde o defeito enzimático é desconhecido, como também não expressa comprometimento detectável pelo nosso arsenal clínico e laboratorial. Por outro lado, a heterogeneidade das vias metabólicas existentes, permitem, na grande maioria das vezes, vias alternativas que por sua vez conseguirão manter, tanto o precursor quanto o produto equilibrado e, conseqüentemente, sem expressão do “erro metabólico” existente (Quadro 8.2).

As doenças geneticamente determinadas, gênicas ou cromossômicas, necessariamente traduzem-se clinicamente pela expressão de inúmeras alterações enzimáticas, que ocorrem nestas populações com EIM. Ainda estamos longe do conhecimento da biossíntese de todos os nossos produtos e esta é certamente a causa pela qual, entre 50 e 70% dos casos de

comprometimento físico e ou intelectual, não são diagnosticadas e determinadas como síndromes conhecidas pelos geneticistas que trabalham no atendimento cotidiano da população com esses modelos de distúrbios comportamentais e desvios fenotípicos, correlacionados com as dismorfologias.

Em situações onde o diagnóstico é inconclusivo, SEMPRE devemos considerar um Erro Inato do Metabolismo, o qual não tivemos condições de determinar.

Uma célula normal sintetiza proteínas em seus ribossomos graças às informações contidas em seu código genético. Em outras palavras, a bioquímica do gene é interpretada em moléculas de DNA, que determina a fabricação de uma certa enzima, a qual, por sua vez, vai catalisar uma certa reação, que não se realizará na sua ausência. Existem modificações que se passam dentro das células, ligadas geralmente à deficiência de enzimas, chamadas de “erros metabólicos”, decorrentes de funcionamento inadequado de certas enzimas, cujo comportamento ou cuja síntese é comandada por genes que, no caso, são defeituosos.

O homem é produto da herança e do meio ambiente. Somos o que somos, basicamente, porque recebemos de nossos pais um código genético, ou um programa embutido no núcleo de nossas células e porque sobre nós agiram forças do ambiente. Estas últimas podem, eventualmente, alterar o nosso código genético, determinando doenças hereditárias causadas por “erro metabólico”. O gene anormal pode introduzir a formação de nenhuma proteína ou a síntese de outra proteína que não funciona normalmente. Quando a doença é produzida por deficiência enzimática, os sinais da doença podem resultar de um acúmulo do precursor que é o substrato da reação que a enzima deveria catalisar, ou a escassez do produto que deveria formar-se.

Alguns EIM podem ser detectados desde a vida embriológica, direcionando-se a atenção ao produto excretado, na grande maioria das vezes pela via urinária fetal, ou então na pesquisa específica da alteração genética, determinada a partir de PCR do sangue fetal ou de células de descamação do mesmo.

A partir do nascimento a alteração metabólica pode se expressar como manifestações clínicas precoces ou tardias. Estas manifestações permitem uma diferenciação dos grupos metabólicos ou das organelas comprometidas, conforme Tabela 8.1. Uma importante forma clínica de detectar algumas desordens metabólicas pode estar vinculada, como citada anteriormente, pela expressão aromática do aumento da concentração excretada por via urinária de um determinado produto, que de forma característica possa ser correlacionada com algum erro inato específico do metabolismo, conforme Tabela 8.2 e 8.3. É importante salientar que em algumas situações os odores podem ser excretados por glândulas sudoríparas do couro cabeludo ou do corpo e em raras situações, quando os metabólitos são voláteis, podem observar-se uma halitose “diferente”.

Tabela 8.1: ACHADOS CLÍNICOS EM ERROS INATOS DO METABOLISMO									
Manifestações Clínicas e Achados Laboratoriais	Tipos de Distúrbios Considerados								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Anorexia	++	+	++	+	+	+	+	-	-
Odor Anormal	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Coma, Letargia	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Convulsões	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Regressão do Desenvolvimento	+	+	+	-	+	-	+	++	+
Hepatomegalia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hepatoesplenomegalia	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Esplenomegalia	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Hipotonia	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Cardiomiopatia	-	+	-	+	+	+	-	+	-
Faces Grosseira	-	-	-	-	-	-	-	++	-
Defeitos Congênitos	-	+	-	-	+	-	+	-	-
Espasticidade	++	+	-	++	+	++	-	-	++
Hipoglicemia	+	+	-	+	+	+	-	-	-
Acidose	+	++	-	+	+	+	-	-	-
Hiperamonemia	+	+	++	+	+	-	-	-	-
Cetose	+	+	+	-	-	+	-	-	-
Hipocetose	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Abreviações:
A = amino-acidopatias; **B** = acidopatia orgânica; **C** = defeito do ciclo da uréia; **D** = defeitos da oxidação de ácidos graxos; **E** = desordem mitocondrial; **F** = desordem de carboidrato; **G** = desordem peroxissomal; **H** = mucopolissacaridose; **I** = esfingolipidose; ++ = presente usualmente; + = talvez presente; - = habitualmente ausente.
 (Referência nº 50)
 Modificada por Zan Mustacchi

Tabela 8.2: ODOR URINÁRIO CARACTERÍSTICO COM ASSOCIAÇÕES DE VÁRIAS RESULTANTES	
Odor Urinário	Desordem
Ácido, "Chulé"	Acidemia Glutarica tipo II
Repolho	Tirosinemias
Urina de Gato	Deficiência de carboxilase 3-Metilcrotonil-CoA
Xarope de Bordo, Odor Ardente	Doença da urina do xarope de bordo (ácido 2-oxo-3-metilvaleric)
Rato	Fenilcetonúria
"Chulé"	Acidemia isovalerica
Doce	Deficiência de tiolase 2-Metilacetoacetil-CoA

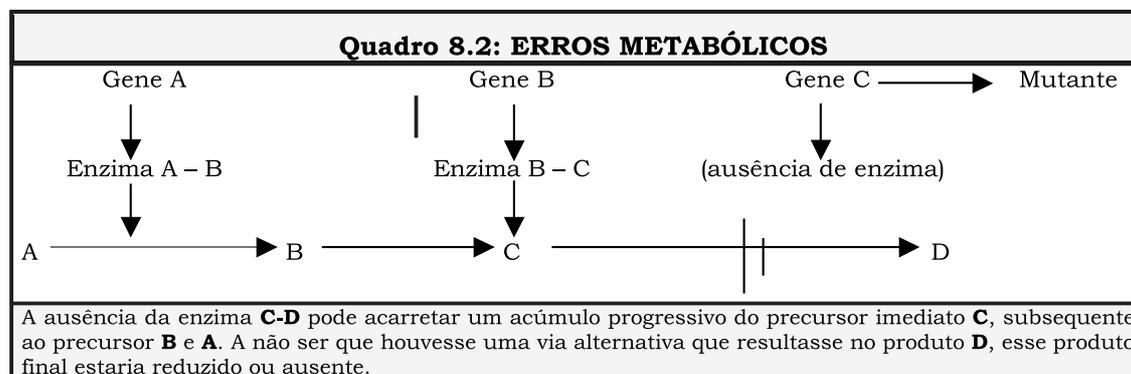


Tabela 8.3: AS ESFINGOLIPIDOSES			
Tipo	Defeito Bioquímico ou enzima Lisossomal	Amostra Clínica	Herança
GM ₁ gangliosidose	β-Galactosidase	SB	AR
Doença de Tay-Sachs	β-Hexosaminidase, isoenzima A	S, SB	AR
Doença de Sandhoff	β-Hexosaminidase, total	S, SB	AR
Doença de Fabry	α-Galactosidase	SB	XL
Doença de Schindler	α-N-acetilgalactosaminidase	SB	AR
Lactosilceramidose	β-Galactosidase Neutral	CF	AR
Doença de Gaucher	β-Glucosidase	SB	AR
Doença de Farber	Ceramidase	SB	AR
Niemann-Pick, tipo I	Esfingomielinase	SB	AR
Niemann-Pick, tipo IIS	Defeito da esterificação do colesterol	CF	AR
Doença de Krabbe	β-Galactosidase, específico para galactosilceramida	SB	AR
Leocodistrofia metacromática	Sulfatase Aril A	SB	AR
Deficiência múltipla de sulfatase	Sulfatases Aril A, B, & C; sulfamidase heparan, iduronosulfatase e outras sulfatases	SB	AR

AR = autossômico recessivo; **XL** = ligado ao X; **S** = sérico; **FC** = cultura de fibroblastos da pele; **SB** = leucócitos

ACATALASIA

Caracteriza-se pela falta de uma enzima catalase, presente nas hemácias e nos tecidos das pessoas normais, que decompõem o peróxido de hidrogênio. A flora normal das regiões periodontais, desprende peróxido que normalmente é inativado por essa enzima, mas na sua ausência esses peróxidos se acumulam, deixando os tecidos sensíveis à infecção bacteriana, levando à necrose qualquer lesão mínima da boca. A afecção inicia-se antes dos 10 anos de idade com o aparecimento de pequenas úlceras gangrenosas nas gengivas, com cheiro desagradável, causando febre, afrouxamento dos dentes e queda precoce da 1ª dentição. Os episódios de gangrena são recorrentes e devem ser tratados. Depois de todos os dentes terem sido removidos, as úlceras cicatrizam e muitos dos pacientes ficam permanentemente livre dos sintomas. A doença afeta principalmente famílias de origem japonesa, de onde provém a maioria dos casos já estudados (ver capítulo de Farmacogenética).

FENILCETONÚRIA OU P.K.U.

A P.K.U é um Erro Inato do Metabolismo, caracterizado por aminoácidos aromáticos, onde a fenilalanina não consegue converter-se em tirosina. O defeito enzimático da fenilalanina-hidroxilase expressa-se somente no fígado. Trata-se de um modelo de doença hereditária que coexiste com uma efetiva prevenção do comprometimento intelectual por uma dieta adequada. Os programas de *screening* (“teste do pezinho”) neonatais tem sido o alicerce da adequada prevenção destes comprometimentos intelectuais. Essa desordem foi descoberta por Folling, realizando testes urinários (“teste das fraldas”) em dois irmãos (que haviam nascido normais, evoluindo com manifestações de degeneração neurológica com espasmos e convulsões), adicionando a esta urina o cloreto férrico e observando uma cor esverdeada escura, resultando



Figura 8.1: Teste do Cloreto Férrico positivo em urina de portador da P.K.U.

da presença do ácido fenilpirúvico (Figura 8.1).

O termo fenilcetonúria foi proposto por Penrose e Quastel, enquanto que Jervis caracterizou o primeiro defeito molecular, no ser humano, da fenilalanina-hidroxilase.

A P.K.U. é transmitida por um gene autossômico recessivo, localizado no braço longo do cromossomo 12 (12q).

Nos Estados Unidos, graças aos testes feitos em massa, em recém-nascidos, calcula-se que a incidência seja de 1 para 10 mil nascidos vivos. Entre 50 pessoas, uma é portadora deste gene: **Aa**. Deve-se evitar os casamentos consanguíneos em famílias afetadas. Além disso é prudente que os membros normais dessas famílias se submetam ao teste de tolerância à fenilalanina, o qual visa a detecção dos heterozigotos: após a ingestão grande quantidade de fenilalanina, acompanha-se por dosagens sucessivas no plasma, a eliminação da sobrecarga. O aminoácido volta ao nível comum, bem mais depressa no homozigoto normal, do que no heterozigoto.

Utilizando-se a técnica de PCR foi possível determinar-se a detecção de heterozigose e, a partir de então, a possibilidade do diagnóstico pré-natal.

Cerca de 50 haplotipos foram descritos para o locus da fenilalanina-hidroxilase e seu gene foi clonado, onde identificou-se cerca de 31 diferentes mutações.

O defeito enzimático da P.K.U., apresenta um cofator tetrahydrobiopterino, que é necessário para a hidroxilação da fenilalanina e nesta reação de hidroxilase há uma formação de quinonoide de dihydrobiopterina e a redução deste composto para tetrahydrobiopterina é catalisada pela dihydropteridina-redutase. O produto da oxidação da quinonoide é instável, mas pode ser reduzido pelo hidrofolato-redutase na presença do NADPH (Fosfato de Dinucleotídeo de Adenino-nicotinamida).

Foram descritas três isoenzimas de fenilalanina-hidroxilase com peso molecular e cinética constante, mas com diferentes cargas.

Há uma inter-relação linear entre a concentração sérica de fenilalanina e a excreção urinária de ácido fenilpirúvico (Figura 8.2).

O acúmulo de metabólitos da P.K.U. também inibe a descarboxilação do ácido glutâmico no cérebro, acarretando um decréscimo dos níveis de

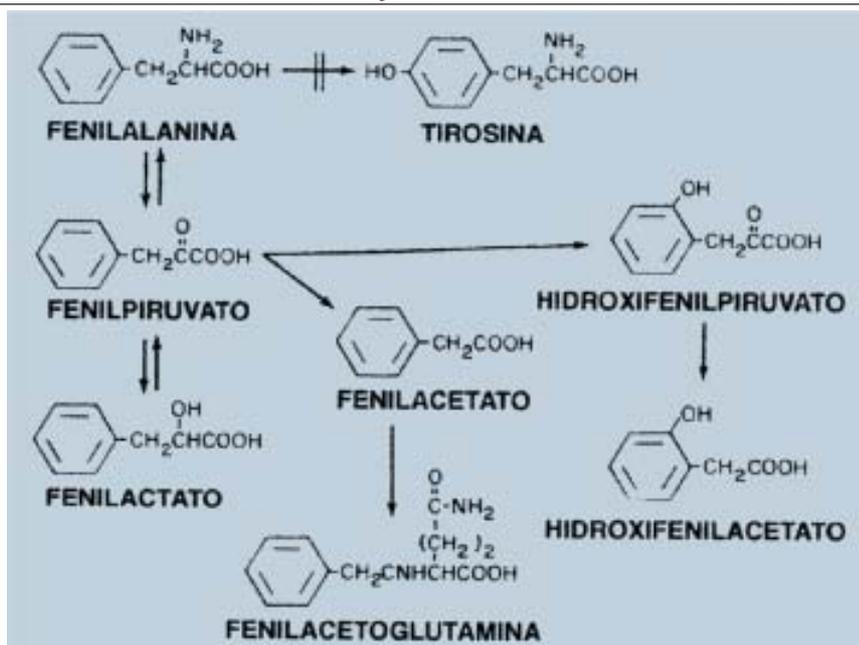


Figura 8.2: Via metabólica da fenilalanina caracterizando o defeito da fenilalanina hidroxilase.

ácido 4-amino-butírico (GABA).

Algumas variantes moleculares representam a heterogeneidade do locus específico da enzima fenilalanina-hidroxilase, acarretando sua parcial atividade e, conseqüentemente, os portadores desta apresentam uma maior tolerância de ingesta diária da fenilalanina.

Os altos níveis de fenilalanina retardam a mielinização, acarretando suas conseqüências neuromusculares e intelectuais.

Em pacientes do sexo masculino com P.K.U. foi relatada uma oligospermia, no entanto ainda não foi constatada, definitivamente, a infertilidade.

As crianças são normais ao nascer e se tratadas com uma dieta pobre desse aminoácido, logo após o nascimento, até 7 anos de idade no mínimo, o desenvolvimento físico e mental será normal.

Quadro Clínico:

O **E.E.G.** é anormal. O comprometimento intelectual é a princípio marca registrada desta doença. A maioria apresenta um Q.I. inferior a 20, de “idiota” (OMS) portanto, ficando o restante no grupo dos “imbecis” (OMS), com Q.I. menor que 50. As peculiaridades do quadro mental e das manifestações neurológicas serão abordadas no estudo sobre as oligofrenias.

A importância de se descreverem manifestações clínicas precoces e facilmente reconhecíveis é fundamental no tratamento da fenilcetonúria, já que nas fases iniciais da vida é capaz de impedir a degeneração intelectual.

As manifestações clínicas gerais, infelizmente não são características nesta doença, tendo sido descritas algumas que enumeramos a seguir:

- a) Vômitos constantes e rebeldes que podem aparecer no período de recém-nascidos, respondendo mal aos tratamentos habituais;
- b) Irritabilidade acentuada, traduzida por choro constante no lactente;

- c) Urina com cheiro característico, comparada a “cheiro de rato” ou “cheiro de bicho”;
- d) Tem sido descrita associação da doença a defeitos físicos grosseiros (pés planos, dentes incisivos afastados, epicanto, sindactilia parcial, cabeça pequena) mas como se vê, esses sinais, individualmente, são muito inespecíficos;
- e) Cabelos loiros e finos, pele clara e delicada e olhos azuis, em 90% dos fenilcetonúricos. A pele e o cabelo são mais claros do que os irmãos normais, por déficit na formação de melanina;
- f) Quanto às manifestações neurológicas, 1/3 dos pacientes tem sinais mínimos (hiperatividade dos reflexos tendinosos profundos, mediana hipertonicidade muscular, alterações da marcha e tremores), enquanto os outros restantes tem sinais mais graves.

Diagnóstico:

Depende da pesquisa sistemática da fenilcetonúria, nas fases iniciais da vida, a fim de se identificar a doença, antes da instalação de lesões nervosas irreversíveis. Se for detectada até o 5º mês de vida, a anomalia pode ser evitada ou pelo menos atenuada, com uma dieta pobre em fenilalanina. A detecção precoce, o tratamento e o aconselhamento genético em famílias com afetados, são de grande importância em genética médica.

O método ideal para se fazer um diagnóstico é a dosagem de fenilalanina no sangue. É chamado de método de Guthrie e emprega pequena quantidade de sangue obtido por punção do calcanhar e tem a vantagem de fornecer informações já na 1ª semana de vida.

Como método sistemático ou *screening*, existe um outro que é a pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina pelo “teste das fraldas”, usando-se o cloreto férrico, que é de execução simples e barata. O teste consiste em se fazer reagir cloreto férrico a 10% com urina fresca e o desenvolvimento de uma cor verde oliva indica reação positiva. Essa reação feita antes de 1 mês de vida pode ser negativa, mesmo na presença de fenilcetonúria, motivo pelo qual não deve ser feita antes dessa idade. Falsos resultados negativos podem ocorrer quando o ácido fenilpirúvico está em nível inferior a 0,2mg/ml (urina diluída, pequena formação desse ácido, em pacientes com pequena ingestão protéica ou por decomposição do ácido em urina não fresca). Além disso, podem ocorrer falsos resultados positivos que são encontrados em outras anomalias enzimáticas. Portanto, o exame de urina deve ser sempre confirmado pelo exame de sangue.

Tratamento:

O tratamento consiste em uma dieta pobre em fenilalanina e parece que o mais aconselhável é manter a dieta até os 7 anos de idade, devendo iniciar o mais precocemente possível, pois a grande maioria dos doentes, tratados nos primeiros meses, apresenta melhoras sensíveis do estado mental. Deve-se ter em conta que a fenilalanina é um aminoácido essencial e não pode, portanto, ser excluída de todo. Existem leites especiais (Lofenalac® e Ketonil®) em que a quantidade de fenilalanina é a mínima indispensável, que são a base da dieta e aos quais podem se acrescentar pequenas

quantidades de certos alimentos comuns (segundo indicações que se encontram em tabelas especiais). As crianças toleram bem a dieta, apesar de não ser ela muito agradável, porque não se acostumaram a alimentos mais saborosos (ver capítulo “Genética e Nutrição”).

Os resultados não são alentadores, quando a dieta é instituída tardiamente. Por outro lado, é preciso muita segurança no diagnóstico precoce, pois há risco de que a dieta prejudique o desenvolvimento da criança não afetada. As dietas que não empregam esses leites comercializados, são no entanto, muito trabalhosas, tendo como parte principal os hidrolisados de caseína, tratados de maneira a eliminar a fenilalanina e são tanto mais

Apresentação de um caso:

Menina portadora de síndrome de Down, com um ano de idade, comporta-se como um bebê de dois meses: não senta, não anda, chora muito, é irritadiça e o único movimento que faz é de erguer a cabeça. Seus cabelos são loiros sedosos e sua pele é muito clara. O EEG é normal e o exame de urina deu negativo. Feita a dosagem de fenilalanina no sangue o resultado deu positivo: 6mg% (N = até 4mg%).

Foi submetida a uma dieta rigorosa, onde até o feijão e a banana foram supridos. Após um ano de tratamento, foi avaliada por um estudo aprofundado de suas condições e o resultado foi surpreendente: ela estava recuperada, apresentando um comportamento absolutamente compatível com o de uma criança de dois anos, portadora da síndrome de Down sem os efeitos deletérios da fenilcetonúria (Figura 8.3).



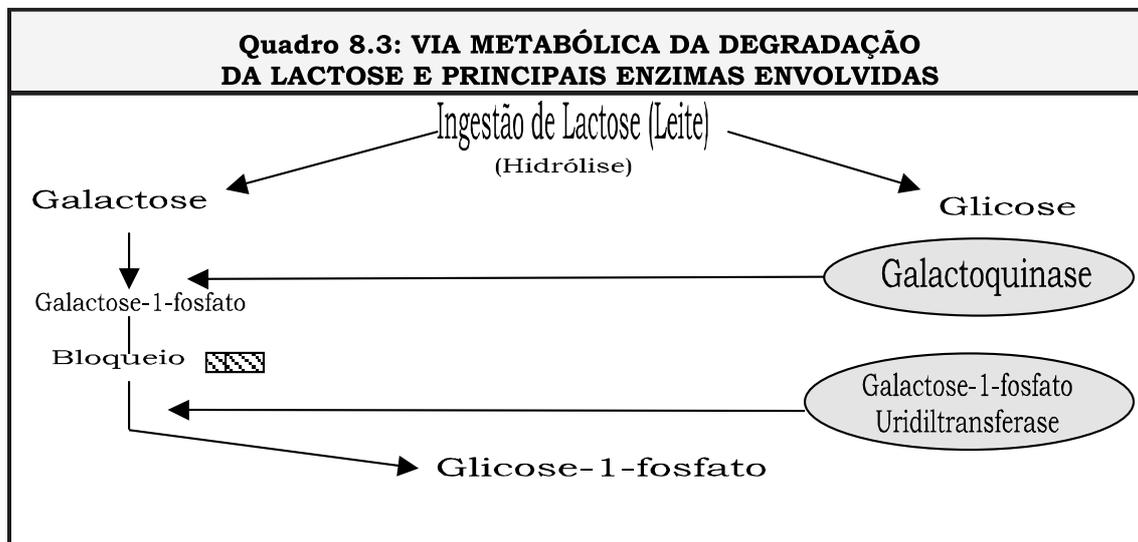
Figura 8.3: Criança portadora de síndrome de Down com um complicador geneticamente determinado pela fenilcetonúria.

difícilmente realizáveis quanto menor o lactente a ser tratado. Infelizmente a doença é descoberta, em média aos 15 meses de vida.

GALACTOSEMIA

O açúcar do leite (lactose) possui na sua composição a galactose que é transformada em glicose sob a ação de uma enzima, a galactose-1-fosfato uridiltransferase, que converte a galactose-1-fosfato em glicose-1-fosfato. A deficiência dessa enzima, determinada por um gene autossômico recessivo, produz a galactosemia. A frequência é de 1 em 40 mil a 60 mil nascimentos.

Os afetados são normais ao nascer, mas à medida que a galactose do leite vai se acumulando no organismo, a doença se manifesta com fenômenos gastrointestinais, representados por vômitos, diarreias, ausência de ganho de peso, hipotonia, suscetibilidade a infecções por E.Coli, acrescidos depois de icterícia por hiperbilirrubinemia, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal, ascite, e a catarata habitualmente se expressa de forma evolutiva às custas da produção de galactitol, que é metabólito produzido pela redução secundária do acúmulo da galactose, provocando elevada pressão osmótica intracelular, acarretando desnaturação das proteínas das fibras do cristalino, gerando sua conseqüente opacificação, esta última podendo estar presente ao nascimento. O acúmulo de galactose-1-fosfato pode atingir 300 a 400mg/ml nos eritrócitos e estas concentrações lesam os hepatócitos, gerando danos irreversíveis, levando a morte celular com desenvolvimento da cirrose hepática.



A árvore dos canalículos biliares fica ectasiada e os hepatócitos ficam dispostos em roseta ao seu redor. Se o tratamento não é feito precocemente e a sobrevivência permite, aparece cirrose hepática, convulsões e comprometimento intelectual (Quadro 8.3).

A galactosemia clássica, induzida pelo defeito da uridiltransferase (GALT) é de origem autossômica recessiva e o locus gênico foi mapeado no

cromossomo 9(9p13). O gene GALT foi totalmente sequenciado, possuindo 11 éxons pequenos (entre 49pb e 206pb). Já foram reconhecido no mínimo 32 mutações, sendo que a mutação prevalente na população caucasiana é de Q188R, onde o aminoácido arginina, na localização 188, é substituído por uma glutamina, tratando-se de uma transcrição adenina-guanina, cuja prevalência é de 70% nesta população. As demais mutações expressam uma variedade clínica correlacionada com a severidade do comprometimento da concentração da atividade enzimática.

Diagnóstico:

Nos casos em que é feita a suspeita clínica, a investigação laboratorial deve iniciar por exames de sangue e urina.

As manifestações clínicas descritas anteriormente expressam-se em mais do que 50% dos recém-nascidos galactosêmicos, por não ter sido introduzida uma dieta especial nas primeiras semanas. É importante investir no diagnóstico pré-nupcial para determinação de portadores heterozigóticos, dosando-se a galactose-1-fosfato ou a própria atividade da GALT, tentando-se definir a alteração da sequência dos éxons por análise de PCR, como por exemplo uma transcrição A/G já referida.

Tratamento:

Quando o diagnóstico é precoce e se demonstra a presença de galactose na urina, deve-se suspender o leite e seus derivados, tudo o que tiver galactose e também a lactose ingerida sob forma de drogas e medicamentos em que entra com excipiente, substituindo-o por preparados desprovidos de galactose encontrados à venda no comércio (ver capítulo “Genética e Nutrição”).

A supressão do leite pode eliminar os sintomas, todavia a alteração da dieta tem pouco valor, quando já se instalaram sintomas irreversíveis. Em substituição ao leite encontra-se no comércio preparados desprovidos de galactose. Hidrolisados de proteína podem também ser usados em substituição ao leite, bem como o leite de soja. Poderá comer carnes, frutas e vegetais, durante no mínimo 3 anos de vida e em muitos casos, deverá evitar a lactose durante toda a vida. Devemos lembrar que: a) as carnes, incluindo as vísceras, peixe e outros produtos do mar, não contém galactose, com exceção do miolo e mexilhões; b) as frutas e os vegetais frescos são permitidos; c) pão, doce, produtos enlatados geralmente contém galactose.

O tratamento deve continuar pelo menos até os 3 anos de vida, mas como em crianças maiores, pequenas quantidades de lactose podem causar sintomas, o mais seguro será evitar a lactose durante todo o resto da vida. Em muitos casos, com o decorrer da idade, pequenas quantidades de leite podem ser toleradas, sem efeitos nocivos, o que provavelmente ocorre devido a uma via acessória do metabolismo da galactose que pode transformar pequenas quantidades desse açúcar em glicose.

As gestantes que já tem um filho afetado, devem receber a mesma dieta que se dá ao afetado, pois a galactose pode atingir o feto e se este for homozigoto (aa) para a galactose, pode sofrer lesões importantes ainda na vida intrauterina. Os heterozigotos são detectáveis por um teste de tolerância à galactose.

Apresentação de um caso:

O paciente P.H.G., sexo masculino, brasileiro, com 2 meses e meio de idade, nascido de parto normal, no 3º dia de vida começou a apresentar vômitos e diarreias; no 4º dia surgiu Icterícia, que foi acentuando; no 5º dia de vida apareceu uma mancha branca no olho direito: catarata. O EEG apresentou-se sem alterações e o desenvolvimento neuropsicomotor, normal para a idade. Ao exame clínico, constataram-se: desidratação, falta de ganho de peso com aumento do volume do fígado e baço. Os exames laboratoriais evidenciaram o excesso de galactose no sangue e firmou-se o diagnóstico: Galactosemia. O paciente foi colocado em dieta ausente de lactose, com rápido ganho de peso, apresentando um bom desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor. Andou e falou em épocas normais e a catarata mantém-se estacionária. A alimentação é livre, com restrição ao leite e derivados.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

O hipotireoidismo congênito, outrora definido pelo termo pejorativo “cretinismo”, tem uma ocorrência de 1 para cada 2 a 6 mil nascimentos, é a falta de fabricação ou a fabricação em doses insuficientes de um hormônio da glândula tireóide, o T4, por vários motivos.

A ausência desse hormônio impede o desenvolvimento físico e neurológico da criança. A 5ª parte dos bebês que nascem com o problema tem sinais característicos e no Brasil a incidência de casos é de 1 para 3.500 nascimentos. O tratamento é variado e normalmente consiste na administração de um hormônio sintético, de produção nacional. Esta doença que ocasiona lesões mentais irreversíveis quando tratada tardiamente, pode ser prevenida quando detectada em crianças de 2 dias a dois meses de idade, através de pesquisas com gotas de sangue dos bebês nos berçários (“teste do pezinho”, triagem para EIM, “screening”). Somente na Grande São Paulo, de cada 30 mil crianças que nascem mensalmente, 10 a 12 são atingidas pelo hipotireoidismo congênito, o que corresponde a uma taxa de 1 para cada 3 mil recém-nascidos.

Essa doença é hereditária de caráter autossômico recessivo e causada pela falta de uma enzima que inibe a formação do hormônio da tireóide (o T4) fundamental para o desenvolvimento físico e cerebral. Os recém-nascidos afetados pela doença costumam ter face arredondada mixedematosa, pescoço curto, macroglossia, lábios protusos, hipotonia, hipotermia (pele fria), icterícia prolongada, edema, distensão abdominal, retardo na eliminação do mecônio, hérnia umbilical, sucção débil, vômitos, macrossomia ao nascimento com pós-maturidade e peso acima de 4kg, bradicardia, alterações do ECG, derrame pericárdico, cianose intermitente, fontanela ampla, pele seca, eventualmente presença de bócio e reagem pouco aos estímulos externos. Porém, de cada 3 a 5 casos, somente 1 apresenta estas características. Os defeitos da embriogênese tireoidiana correspondem a 80% dos casos do hipotireoidismo primário (agenesia da tireóide, classicamente descrita como cretinismo atireoidiano, que é a clássica hipoplasia da tireóide; e tireóide ectópica) e dos erros inatos da síntese da tiroxina (T4) reconhecesse-se: deficiência da

captação do iodo, deficiência da organificação do iodo, deficiência de acoplamento de iodotirosinas, deficiência de desalogenação das iodotirosinas e iodotironinas, defeito de síntese da degradação da tireoglobulina, deficiência de resposta tecidual a tiroxina e deficiência de resposta tireoidiana ao TSH.

O controle é feito com dosagens de hormônios e o tratamento com complemento medicamentoso hormonal. A doença é considerada de difícil diagnóstico clínico e diagnóstico diferencial com síndrome de Down, o que particularmente não nos convence, considerando principalmente a macrossomia e a face mixedematosa clássica do hipotireoidismo congênito, além da ausência das alterações dermatoglíficas da síndrome de Down, nos primeiros meses de vida, sem auxílio dos exames laboratoriais (Figuras 8.4 e 8.5).



Figura 8.4: Faces mixedematosa, boca entreaberta, lábios grossos, telecanto, ponte nasal baixa.

Figura 8.5: Evidência das características clínicas. Observe a hipotonia, a macrossomia, a hérnia umbilical e as características faciais.



MUCOPOLISSACARIDOSES

São moléstias decorrentes do distúrbio do metabolismo de mucopolissacarídeos, provocadas pela ausência de determinadas enzimas lisossômicas, que participam destas vias metabólicas

Os mucopolissacarídeos são depositados e se acumulam nos mais diversos tecidos: hepatoesplênico, nervoso, ósseo, cartilaginoso, glandular, cardiovascular, oftalmológico, etc.; pela falta de enzimas que o degradam; sendo o excesso eliminado na urina, servindo como diagnóstico.

Uma das principais características fisiopatológicas destes EIM é a presença de vacuolização intracitoplasmática, expressada em todas as organelas lisossomiais do nosso organismo, de tal forma que este acúmulo progressivo intracelular gera um aspecto de células em espuma, devido aos múltiplos vacúolos, que são repletos de mucopolissacarídeos por incapacitação de sua digestão. Esta sequência de eventos ocorre de forma progressiva, tendo como resultante uma descapacitação progressiva das funções das demais organelas citoplasmáticas, por “simples” compressão extrínseca. Todo esse processo que ocorre dentro do citoplasma acarreta, além da desorganização da homeostase, um espessamento de todos os tecidos comprometidos, aumentando o volume do citoplasma destas células e muitas vezes esta, é a principal expressão a que compete a sintomatologia primária dos nossos achados clínicos; de tal forma que o espessamento da córnea é um dos modelos que justifica a sua opacificação, o espessamento cartilaginoso é o que justifica a progressiva limitação articular, o espessamento das células miocárdica, a miocardiopatia hipertrófica degenerativa e o bloqueio AV cardíaco, quando o sistema de autogestão dos impulsos cardíacos é comprometido; desta mesma forma há uma progressão do comprometimento intelectual, auditivo e de todos os demais sistemas. Há uma evidente hepatoesplenomegalia progressiva que muitas vezes é o primeiro sinal de alerta para o clínico.

Existem 7 tipos principais de mucopolissacaridoses e o diagnóstico diferencial é feito principalmente pela substância excretada na urina (Tabela 8.4).

Tabela 8.4: MUCOPOLISSACARIDOSES				
Tipo	Síndrome	Defeito bioquímico (deficiência enzimática)	Mucopolissacarídeos aumentados na urina	Achados clínicos
I	Pfaundler-Hurler	α -L-Iduronidase	Dermatansulfato, heparansulfato	Deformações do esqueleto, alterações da fâcies, comprometimento intelectual
II	Hunter	Iduronatossulfatase	Dermatansulfato, heparansulfato	Alterações esqueléticas, alterações da fâcies, surdez
III	Sanfilippo A Sanfilippo B	Heparansulfatossulfamidase α -N-acetilglicosamidase	Heparansulfato Heparansulfato	Alto grau de comprometimento intelectual, deformações moderadas do esqueleto
IV	Morquio	Condroitin-6-sulfato-sulfatase	Queratansulfato, condroitinsulfato	Deformidades graves do esqueleto, ausência de comprometimento intelectual
V	Scheie	Como em I (mutação alélica)	Dermatansulfato, heparansulfato	Semelhante à I, porém mais moderados, não há comprometimento intelectual
VI	Maroteaux-Lamy	Acrlsulfatase B	Dermatansulfato	Deformidades graves do esqueleto, opacificação de córnea, ausência de comprometimento intelectual
VII	Sly	β -Glucuronidase	Condroitinsulfato (heparansulfato ?)	

**- Mucopolissacaridose Tipo I - SÍNDROME DE HURLER -
(GARGOILISMO, SÍNDROME HURLER-PAAUNDLER)**

Descrito em 1919 por Hurler e posteriormente classificado como mucopolissacaridose por McKusick; a síndrome de Hurler é caracterizada clinicamente pelo excesso de glicosaminoglican, que se acumula nos tecidos e é amplamente excretado por via urinária, gerando dismorfologias com mudanças fenotípicas bizarras e comprometimento intelectual antes dos 10 anos de idade, devido ao acúmulo de mucopolissacarídeos no sistema nervoso central; devendo, no entanto, ser considerada a variedade de expressão clínica; podendo, portanto, não estar presente o comprometimento intelectual.

Sua incidência é calculada em 1 para 144 mil nascidos vivos.

Os pacientes com a síndrome de Hurler, assim como na grande maioria das mucopolissacaridoses, apresentam-se normais ao nascimento, desenvolvendo-se normalmente por alguns meses, quando começam a desenvolver progressivamente a doença e inicialmente há uma rinite crônica, seguindo-se habitualmente de uma hérnia inguinal as quais costumam ser as causas das primeiras consultas médicas desta síndrome. No fim do primeiro ano, o constante estridor respiratório por obstrução nasal, com otites de repetição e infecções de vias aéreas recorrentes, com uma mudança do formato do crânio tendendo a uma escafocefalia, com hiperostose da sutura sagital e ponte nasal baixa, alerta definitivamente o diagnóstico diferencial (Figura 8.6).



Figura 8.6: Expressão facial, “faces gargólica”, com engurgitamento labial e maxilar, espessamento e hipertricose de sobrancelhas, na síndrome de Hurler.

Traços fisionômicos grosseiros; turvação progressiva da córnea; rigidez articular progressiva; baixa estatura com deformidades esqueléticas bizarras; hepatoesplenomegalia; hipoacusia progressiva; rouquidão progressiva (Figura 8.7); aspecto cutâneo de escleredema crônico frio e progressivo: espessamento da pele das mãos, hipertricoses; cabelos e sobrancelhas grossas e espessas; miocardiopatia; bloqueio de ramo AV; cifo-escoliose progressiva; comprometimento intelectual progressivo; atraso do desenvolvimento motor; rarefação óssea difusa; disostoses múltiplas com marcada irregularidade e retardo de ossificação dos ossos do carpo; imagens trabeculares das falanges e dos metacarpos e deformidades proximais nas mesmas, com importante encurtamento destas; encurtamento e achatamento de vértebras com acunhamento das mesmas e arcos costais em forma de remo e com evidente gibosidade tóraco-lombar.



Figura 8.7: Evidência de turvação de córnea em portador masculino da síndrome de Hurler de herança autossômica recessiva.

Aspectos Oraís:

Mandíbula curta e larga; hipertrofia da gengiva e alvéolos; macroglossia; hipertrofia dos lábios (grossos e distendidos); boca freqüentemente aberta; atraso na formação da raiz dos permanentes; dentes hipoplásicos mal alinhados; dentes afastados; desgaste dos dentes e perda precoce; adelgaçamento ósseo; artrose progressiva da ATM (Figura 8.8).



Figura 8.8: Faces com infiltrado, alterações gengivais, hipertricose, cabelo grosso, lábios grossos, limitação da ATM e rotação da implantação dentária com macroglossia por infiltrado de mucopolissacarídeo.

Defeito Bioquímico: Deficiência de α -L-iduronidase (IDUA).

Etiologia: Herança autossômica recessiva.

Localização Gênica: Cromossomo **4p16.3**.

Diagnóstico Pré-natal:

Deteção do aumento de dermatansulfato e heparansulfato no líquido amniótico e dosagem do defeito bioquímico em cultura de fibroblastos do líquido amniótico.

Diagnóstico:

Excesso de sulfato de condroitina, dermatansulfato e heparansulfato na urina.

Tratamento:

Na expectativa da terapia gênica, atualmente pode-se propor leucofereses intermitentes, havendo controvérsias no transplante de medula. Acompanhamento e orientação de terapia ocupacional, fisioterapia, com suporte psicológico familiar.

- Mucopolissacaridose Tipo II - SÍNDROME DE HUNTER -

Descrita em 1917 por Hunter, tem uma incidência de aproximadamente 1 para 100 mil nascimentos vivos do sexo masculino. Já foi reconhecida em pessoas do sexo feminino, uma das quais com deleção do braço longo do cromossomo X, causando uma translocação do locus que causa a doença.

De evolução progressiva, com manifestações clínicas que se iniciam durante os dois primeiros anos de vida. Assim como em outras formas de mucopolissacaridose os sintomas crônicos de infecções respiratórias como rinorréia, sinusites e otites, habitualmente são de manifestações prematuras.

Tanto hérnias inguinais quanto umbilicais são comuns e associadas a progressivas e lentas mudanças fenotípicas, principalmente do face que passa a caracterizar-se como grotesco, com atraso do crescimento e baixa estatura, habitualmente determinam a investigação clínica dos principais sinais que cortejam esta síndrome: limitação articular; hepatoesplenomegalia; enrugamento da pele com lesões nodulares; comprometimento intelectual moderado; surdez moderada (Figura 8.9).

Essa síndrome assemelha-se a síndrome de Hurler e apresenta um espectro clínico com uma variabilidade de expressão mais benigna do que a mucopolissacaridose tipo I. É causada por uma mutação ligada ao sexo, que leva ao acúmulo de heparina e dermatan nos lisossomos.

Difere da síndrome de Hurler pela evolução mais suave e principalmente sem opacificação da córnea e com ausência de gibosidade, no entanto ocasionalmente podem apresentar uma cifose e, em raríssimos



Figura 8.9: Limitação articular e caracterização da hepatoesplenomegalia, na síndrome de Hunter. Mucopolissacaridose caracterizada como doença de acúmulo, apresentando hepatoesplenomegalia por depósito progressivo de substrato de mucopolissacarídeos, acarretando alterações sistêmicas com comprometimento osteo-articular evidente em portador da Síndrome de Hunter, de herança ligada ao sexo.

casos, pode ser detectada uma opacificação de córnea na idade avançada e esta é somente observada com o uso de lâmpada de fenda. Os nódulos cutâneos não são identificados em nenhuma outra mucopolissacaridose e devem ser procurados a nível infra-escapular, nos braços ou nas coxas. Os hábitos alimentares podem ser estranhos e é comum a pica (hábito e conduta em alimentar-se de coisas muito estranhas, tipo cabelo, madeira, pedra, etc.). A síndrome de Hunter é uma forma mais benigna, permitindo sobrevivência até a quarta ou quinta década.

Aspectos Oraís:

Mandíbula curta e larga; lábios grossos; macroglossia; atraso na erupção dentária; hipertrofia gengival e limitação da ATM.

Defeito Bioquímico:

Deficiência da enzima lisossomial iduronato-2-sulfatase (IDS).

Etiologia:

Gene recessivo ligado ao cromossomo X (herança ligada ao sexo).

Localização Gênica:

Gene IDS, cromossomo **Xq27-28**, em 85% dos casos; e o gene IDS-2, de mesma localização, possuindo seqüências homólogas aos éxons 2 e 3 do gene IDS e aos íntrons 2, 3 e 7, este gene contém 9 éxons e estende-se por 19kb, ocorrendo em cerca de 15% dos casos. Há indícios de uma recombinação ilegítima e intracromossômica que ocorre só na meiose masculina, isto é de se esperar considerando-se que o braço longo do cromossomo X na meiose espermatocítica está praticamente livre do pareamento e, conseqüentemente, acarretando uma combinação homóloga e ilegítima entre os genes IDS e o locus do IDS-2 que produz uma fragmentação do gene e conseqüente perda enzimática.

Diagnóstico Pré-natal:

Deteção do aumento de dermatansulfato e heparansulfato no líquido amniótico e dosagem do defeito bioquímico em cultura de fibroblastos do líquido amniótico.

Diagnóstico:

Quadro clínico e determinação por PCR do gene IDS e IDS-2, além da triagem urinária para avaliar o excesso de sulfato de condroitina e heparitina na urina (dermatansulfato e heparansulfato na urina).

Tratamento:

Mesma proposta que na síndrome de Hurler, intensivando os cuidados com uma eventual hidrocefalia; suporte da hipoacusia e eventualmente uma descompressão cirúrgica causada por síndrome do Túnel do Carpo.

- Mucopolissacaridose Tipos IIIA e IIIB - SÍNDROME DE SANFILIPPO Tipos A e B

Descrita por Harris em 1961, em crianças do sexo feminino com 6 anos, que apresentavam hepatoesplenomegalia e infecção urinária com abundante quantidade de heparan-sulfato. No ano seguinte Sanfilippo e colaboradores descreveram algumas crianças com comprometimento intelectual e notaram o mesmo produto na urina. Incidência de 1 para 24 mil nascidos vivos.

A síndrome é caracterizada pela excreção urinária de heparansulfato, comprometimento intelectual e quase nenhuma manifestação esquelética visceral e ou facial (Tabela 8.5).

Tabela 8.5: SÍNDROME DE SANFILIPPO (Mucopolissacaridose Tipo III)		
Tipo	Autor	Defeito Enzimático
III A	Kresse e col.	Heparan- <i>N</i> -sulfatase
III B	O'Brien e col.	α - <i>N</i> -acetilglucosaminidase
III C	Kresse e col.	Acetiltransferase
III D	Kresse e col.	<i>N</i> -acetilglucosamine-6-sulfatase

Até então, está definido o locus gênico somente do Tipo IIID, mapeado no cromossomo **12q1.4**. O atraso do DNPM inicia-se e é evidente a partir dos 2 anos de idade, com dificuldades na alimentação principalmente com sólidos e recorrências de infecções respiratórias, não evidencia-se um atraso estatural nem hipotonia, mas há uma evidente degeneração intelectual progressiva; a dificuldade cognitiva passa a ser progressiva, com perda da comunicação verbal (linguagem). Nota-se hiperreflexia tendinosa com incoordenação motora progressiva e movimentos atetoides. Os quadros convulsivos que ocorrem são facilmente controlados com medicamentos.

Distúrbios do sono como insônia, hiperatividade, irritabilidade e gritos, gerando alterações importantes na interação social, chegando a agressão, inclusive para com sua irmandade são frequentemente relatados.

A progressão dos comprometimentos clínicos são muito mais rápidos no Tipo A, que no tipo B e C, embora deva ser considerada a heterogenidade. A forma menos frequente é a do tipo D, também heterogênea. Habitualmente não lhes é conferido um diagnóstico de mucopolissacaridose devido a ausência dos traços fenotípicos grosseiros, reconhecidos nos mesmos, a hepatoesplenomegalia é pouco expressiva, não há opacificação de córnea e com exceção de envolvimento da válvula mitral não se tem descrito as miocardiopatias nesta síndrome. A nível radiológico, observa-se um aumento de densidade óssea, parietal posterior e occipital, além de evidente esclerose das mastóides. Podem ocorrer vértebras biconvexas e displásicas, assim como uma platispondilia com disostoses múltiplas. As inclusões metacromáticas podem expressar-se nos linfócitos periféricos, em células ósseas e em condrocitos caracterizados por vacuolações das biópsias cartilaginosas.

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado através de punção de vilos corial avaliando a atividade enzimática em questão, observando-se um acúmulo do precursor enzimático, viabilizando o diagnóstico de várias formas de Sanfillipo, seu modelo de herança é autossômico recessivo.

Tratamento:

Tem-se tentado realizar terapia de substituição e complementação enzimática a partir de enzimas purificadas de leucócitos e cultura de fibroblastos, mas os benefícios clínicos não tem sido satisfatórios, o mesmo acontece no transplante de medula óssea. A terapia do suporte tem sido eficaz no controle dos distúrbios comportamentais.

**- Mucopolissacaridose Tipo IV - SÍNDROME DE MORQUIO -
(SÍNDROME DE MORQUIO-BRAILSFORD, QUERATOSULFATURIA)**

Descrita em 1929 por Morquio, em 4 irmãs no Uruguai produto de casamento consanguíneo sueco. Em 1961, Maroteaux e Lamy detectaram o aumento do queratansulfato na urina dos pacientes desta síndrome, onde concluíram que as alterações clínicas eram provenientes do acúmulo sistêmico deste. O quadro clínico é caracterizado por deformidades esqueléticas, baixa estatura, desproporção entre membros e corpo, dando um aspecto de membros alongados que expressam-se fundamentalmente devido a importante pladispondilia (achatamento de vértebras) que também é responsável pelo tórax disfórmico (*pectos carinatum*), cifo-escoliose dorso lombar e pinçamento de vértebras com redução dos espaços intercostais; anomalias dentárias; valvulopatia da aorta; opacificação de córnea e genuvalgum com hiper mobilidade e hiperextensão articular, caracterizando o grande comprometimento articular marcado desta síndrome. O atraso de desenvolvimento estatural só expressa-se a partir do segundo ano de vida, quando advêm as deformidades esqueléticas que são progressivas e passam a ser evidentes por volta de 5 anos de idade. A estatura final habitualmente não atinge 1 metro. Quanto aos comprometimentos neurosensoriais, os declines das acuidades auditiva e visual são de caráter progressivo, necessitando de investigação rotineira. A dentição dessídua e permanente apresenta diastemas e hipoplasia de esmalte com coloração cinza amarelada, com evidentes fraturas múltiplas do esmalte e alterações de cúspides dos molares, associadas ao aumento de incidência de cáries. O intelecto é habitualmente normal (Figura 8.10).

A síndrome de Morquio é transmitida por gene autossômico recessivo e apresenta dois subtipos, caracterizados por Tipo A e Tipo B, que clinicamente diferenciam-se quase que exclusivamente pela ausência de comprometimento do esmalte dentário no Tipo B e bioquimicamente, a do Tipo A como forma clássica da síndrome de Morquio apresenta defeito molecular da *N*-acetilgalatozamine-6-sulfatase enquanto que a *b*-galactosidase é a enzima que caracteriza o defeito no tipo B e esta última, por sua vez, também pode apresentar uma subluxação atlanto-axial por hipoplasia da apofise odontóide de C₂ (2ª vértebra cervical).

Ambas as condições são viáveis de diagnóstico pré-natal na análise enzimática em culturas de fibroblastos do líquido amniótico.

Tratamento:

Deve ser dirigido para a prevenção das complicações osteoarticulares, tais como a injúria medular, que ocorre pela compressão da mesma no comprometimento cervical. Ainda não há terapêutica de complementação enzimática.



Figura 8.10: Criança com síndrome de Morquio com exuberante desproporção membros toraco-abdominal com *pectos carinatum* e escoliose, hepatoesplenomegalia e cifose.

- Mucopolissacaridose Tipo V - SÍNDROME DE SCHEIE -

Diferencia-se da síndrome de Hurler pelas articulações rígidas e regurgitação aórtica; o intelecto pode ser normal ou deteriorado; opacificação precoce das córneas; inteligência normal; excessiva quantidade de condroitina B na urina; autossômica recessiva.

Aspectos Oraís:

Instabilidades temporo-mandibular com ou sem artrose da ATM; gengivites; cistos dentários hemorrágicos; erupção dentária tardia, com queda prematura dos dentes; má implantação dentária, com pigmentação anômala do esmalte (hipopigmentação); boca grande; lábios grossos.

Defeito Bioquímico:

O defeito bioquímico é igual ao Tipo I, com mutação alélica, havendo uma excreção urinária de dermatansulfato e heparansulfato.

Diagnóstico Pré-natal:

É possível na análise dirigida do líquido amniótico e pesquisa do erro metabólico por PCR, com análise de fibroblastos do líquido amniótico.

- Mucopolissacaridose Tipo VI - SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY -

Descrita em 1963 por Maroteaux-Lamy e colaboradores a partir de um paciente que assemelha-se ao portador da síndrome de Hurler, mas com inteligência normal e com predominância de elevadas doses de dermatansulfato na urina. As manifestações clínicas expressam-se pela baixa estatura, limitação da mobilidade articular com contraturas, lordose, face grotesca, opacificação de córnea, hepatoesplenomegalia, hirsutismo, pectus

carinata, rinusinusites, cardiomiopatia com calcificações e estenoses de válvulas mitrais e aórticas. Podem ocorrer hidrocefalia e mielopatia por subluxação atlanto-axial. Os aspectos radiológicos da coluna e dos demais ossos são praticamente indistinguíveis do quadro radiológico de Hurler, no entanto podem aparecer densificações ósseas na cabeça do fêmur simulando pela sua irregularidade a doença de Legg-Perthes-Calvet.

O defeito molecular está na enzima N-acetilgalactosaminase-4-sulfatase, cujo gene foi mapeado no cromossomo **5q13-14**.

Diferencia-se da síndrome de Hurler pelas alterações ósseas graves e intelecto normal; o modelo de herança é o autossômico recessivo.

- Mucopolissacaridose tipo VII - SÍNDROME DE SLY -

Descrito em 1973 como deficiência lisossomial da b-glucuronidase, havendo uma considerável variação da expressão clínica, competindo com o diagnóstico da forma infantil da síndrome de Hurler, com manifestações brandas. A forma mais severa descrita foi caracterizada pela hidropsia fetal.

Localização Gênica:

A deficiência da b-glucuronidase foi clonada e bem caracterizada, localizada no cromossomo **7q21.1-22**, com modelo de herança recessiva.

Clinicamente, há uma caracterizada baixa estatura, devido a severas alterações esqueléticas que acompanham a polimultissacaridose, que passa a ser evidente a partir dos 18 meses.

A gibosidade é progressiva e expressa-se de forma paralela a um abaulamento externo (peito de pombo) com proeminência do apêndice xifóide. Disostoses múltiplas podem estar presentes ao nascimento e a presença da hepatoesplenomegalia, com abdômen protuso, sugere o diagnóstico diferencial com doença de Gaucher gangliosidose e outras síndromes sistêmicas crônicas.

O comprometimento do maciço facial expressa-se por ponte nasal baixa e larga, narinas antevertidas, proeminência maxilar, telecanto e discreto epicanto. A protuberância abdominal é evidente devido a hepatoesplenomegalia, diástase dos retoabdominais e hérnia umbilical. Comprometimentos cognitivos, podem ocorrer com moderado comprometimento intelectual. Hiperplasia gengival com má implantação dentária, pequena macroglossia e hipertrofia papilar são frequentemente observados. Das anomalias vertebrais a cifoescoliose, a gibosidade e a hipoplasia de apófise odontóide são as mais reconhecidas. Há uma dificuldade em observar-se uma opacificação de córnea, que passa a ser diagnosticada a partir dos 8 anos de idade com lâmpada de fenda.

Diagnóstico:

O diagnóstico é caracterizado pela excreção urinária aumentada de glicosaminoglican, mas habitualmente a pesquisa de mucopolissacarídeos urinários é normal, podendo ser encontrado dermatansulfato, heparansulfato ou condroitinsulfato, que quando associados a uma desproporção crânio-corporal por macrocrania e os demais sinais anteriormente descritos devem sugerir um diagnóstico de síndrome de Sly, conhecido como mucopolissacaridose Tipo VII.

Tratamento:

O tratamento de suporte clínico e ortopédico é evidente, principalmente a instabilidade atlanto-axial, assim como o transplante de córnea tem sido indicado quando há o comprometimento desta estrutura. Os cuidados ortopédicos e fisioterápicos são alicerces na evolução do quadro. Tem sido sugerido transplante de medula com algumas controvérsias.

DOENÇA DE TAY-SACHS

Ou idiotia amaurotica familiar infantil. É uma moléstia hereditária que afeta a criança nos primeiros anos de vida, provocando gradualmente degenerações neurológicas, perda das atividades motoras e da visão e ataques tipo epiléticos. O prognóstico tem sido muito restrito e na literatura a sobrevivência está até no máximo a primeira infância. A doença é um erro metabólico causado pela ausência de uma enzima, que metaboliza os lipídios, provocando seu acúmulo nas células do cérebro.

Caracterizada pela deficiência de hexosaminidase A, descrita por Tay em 1881 em uma criança que apresentava uma lesão macular no fundo de olho, sugerindo uma pequena cereja (Figura 8.11), associada a um retardo de desenvolvimento com regressão do mesmo. Após 6 anos (1887) Sachs descreve um severo quadro que chamou de idiotia amaurotica que em 1969 Okada e O'Brien determinaram a deficiência enzimática, que resultava na queda do produto N-acetilgalactosamina do Tipo GM2 que caracteristicamente e inevitavelmente acompanha-se a uma degeneração cerebral progressiva e, até então, fatal. Os pacientes ao nascimento são aparentemente normais, desenvolvendo-se normalmente até fim do primeiro semestre de vida, quando inicia-se uma resposta exagerada a estímulos sonoros simulando o reflexo de Moro exacerbado. Aparentemente a hiperacusia é um dos sinais prematuros em Tay-Sachs. Por volta do 8º mês a sonolência e a perda do alerta chama a atenção dos pais perdendo o controle do tônus cervical e o pediatra caracteriza claramente a hipotonia, que é de caráter progressivo. O comprometimento neurológico vem associar-se ao nistagmo e evidencia-se claramente no exame de fundo de olho a típica lesão de mancha em cereja, que pode ser evidenciada em alguns casos, desde o nascimento e na grande



Figura 8.11: Manifestação clínica do exame de fundo de olho de portador do erro inato do metabolismo, que determina a doença de Tay-Sachs. Esta expressão é descrita como “mancha em cereja”.

maioria dos casos a partir de 2 meses. Há uma degeneração rapidamente progressiva do cérebro, atingindo a descerebração por volta dos 18 meses de idade, podendo ocorrer hipereflexia e opistótono.

Contrações mioclônicas e convulsões invariavelmente ocorrem, mas costumam ser sensíveis a terapêuticas de sustentação. O óbito na grande maioria das vezes ocorre por infecções na primeira infância.

A síndrome de Tay-Sachs é transmitida por um gene autossômico recessivo, tem uma epidemiologia muito relacionada com grupos étnicos que conviveram em pequenas colônias e está intimamente relacionada com os judeus europeus, conhecidos como Ashkenazim. O locus da hexosaminidase A está no cromossomo 15q23 e sua frequência gênica na população Ashkenazim é de 1 para 30 e nestes a incidência da doença é de 1 para 4 mil nascimentos. A frequência gênica de Tay-Sachs para população não judaica é 10 vezes menor do que nos judeus. É possível o diagnóstico pré-natal e é possível a detecção da heterozigose por exames de PCR em sangue periférico ou mucosa oral. A detecção pré-natal é feita por cultura de células do líquido amniótico ou do material de vilo corial, onde detecta-se a alteração enzimática. O tratamento consiste em suporte familiar e conforto, além de medicamentos para atenuar as graves manifestações da degeneração progressiva, além de suporte antibiótico específico para cada caso.

ALBINISMO

É uma anomalia que caracteriza-se pela ausência total de pigmento que dá cor à pele (a melanina) em virtude da ausência de enzimas envolvidas na fabricação do pigmento. Reconhecida por Garrod em 1908 como um Erro Inato do Metabolismo, caracterizado por uma deficiência da síntese intracelular da melanina.

O albinismo é encontrado em todos mamíferos, em aves e em peixes. Os melanossomos que tem a responsabilidade da biossíntese da melanina, apresentam-se comprometidos desde os seus primórdios embriológicos representados pelos melanoblastos na crista neural do neuroectoderma (ver capítulo “Embriologia – Biologia do Desenvolvimento”).

A via metabólica, cujo produto final é a melanina, é representada pela tirosina como primeiro precursor, que através da tirosinase é convertida em DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina) numa primeira etapa e a mesma enzima gera um segundo produto que é da DOPA-quinona que, seguindo uma via comum na produção de *Dopacrom* ou uma via alternativa, produz melanina.

A melanogênese é estimulada tanto pela luz ultravioleta como pelo hormônio estimulador melanocitário. Nos albinos os melanócitos estão presentes e contêm melanossomas, sendo que estas organelas também são normais, mas não contêm pigmento da melanina nos humanos.

As características do albinismo oculocutâneo não se limitam à hipopigmentação cutânea, mas atingem toda a anatomia que compete à fisiologia da acuidade visual, acarretando anormalidades ópticas com uma coróide transparente, hipoplasia da fóvia, gerando uma acuidade visual reduzida e habitualmente evidencia-se nistagmo horizontal. Podem apresentar uma alteração do pigmento do ouvido interno, gerando comprometimentos evidenciados no exame de B.E.R.A. (Potencial Evocado de Tronco Cerebral) (ver

capítulo “Audiologia Clínica – Como e quando avaliar. Achados nas Principais Síndromes Genéticas”). O albinismo oculocutâneo é distinto do albinismo ocular pela sua expressividade clínica, de tal forma que o último só apresenta comprometimento oftálmico, sendo ambas as situações resultantes de uma ampla heterogenicidade. A forma oculocutânea é de herança autossômica recessiva e o albinismo ocular é de herança ligada ao sexo e na associação de uma desacusia neurosensorial determinou-se seu locus gênico no cromossomo Xq, enquanto que as demais formas de albinismo ocular estão no Xp22.

A forma clássica do albinismo oculocutâneo (OCA1 - albinismo oculocutâneo tirosinase negativa), incide em 1/39.000 nascimentos nos Estados Unidos, caracteriza-se como tirosina negativa, apresentando ausência de pigmento de pele, pêlos, olhos azuis ao nascimento e fotofobia importante. Esta divide-se em dois principais subgrupos OCA1A e OCA1B (que apresenta 10 a 15% de atividade enzimática residual), esta última chamada de variante amarela por usualmente poder apresentar pigmento amarelado, principalmente na sua retina e cabelos loiros, não brancos como é evidente no OCA1.

Os outros subtipos são:

a) OCA1MP (albinismo oculocutâneo com pigmento mínimo): Similar a forma OCA1B;

b) OCA1TS (albinismo oculocutâneo termo-sensível): A termo-sensibilidade expressa-se com a atividade da tirosina a partir dos 35°C;

c) OCA2 (albinismo oculocutâneo tirosinase positiva): Durante a primeira infância a cor do cabelo pode ser branca, mas progressivamente muda para amarela e há presença de pigmento na íris ao nascimento.

O gene da tirosina (TYR) está locado no cromossomo **11q14-q21**.

A forma OCA2, que é o albinismo oculocutâneo tirosinase positivo, foi mapeada no cromossomo **15q11.2-q12** no loci D15510 e D15513, na área deletada das síndromes de Prader Willi e Angelman. Esta forma de albinismo é uma das doenças genéticas mais reconhecida no mundo, ocorrendo na frequência de 1/3.900 na África do Sul (Figuras 8.12 a/b).



Figura 8.12 a: Menina com albinismo oculocutâneo apresentando lesões de queimadura solar na frente.



Figura 8.12 b: Irmãs com albinismo oculocutâneo de produtos de casamento consanguíneo.

SÍNDROME DE HIPOFOSFATASIA

A hipofosfatasia é de herança autossômica recessiva, está mapeada no cromossomo 1p36.1-p34 e caracteriza-se pela deficiência de fosfatase alcalina sérica. O diagnóstico pode ser feito durante a vida intra-uterina, através do ultrassom morfológico fetal, evidenciando-se encurtamentos e hipoplasia de ossos longos, vértebras e importante desproporção tóraco-abdominal com polidrâmio. Ao nascimento há uma desmineralização que compromete toda a ossificação e ao raio-X evidencia-se uma diminuição do tamanho dos ossos, com encurtamento de membros e fragilidade óssea importantíssima. Quase não se consegue visualizar os ossos da calota craniana.

Na forma heterozigótica pode existir uma adequada sobrevivência e esta é caracterizada por um grande espectro de comprometimento esquelético com queda precoce da primeira dentição, defeitos da dentina e inflamações periodontais recorrentes. Os processos de infecções respiratória recidivantes com fraturas múltiplas, habitualmente geram hospitalizações crônicas com as suas graves consequências de infecções resistentes e estas, por sua vez, são a causa do alto índice de letalidade destes pacientes.

HOMOCISTINÚRIA

Descrita em 1962 por Carson e colaboradores e em 1964 Mudd e colaboradores identificaram seu erro enzimático que é caracterizado pela deficiência da atividade da cistationa b-sintetase. É de caráter autossômico recessivo e tem uma frequência populacional que varia de 1/50.000 a 1/300.000 nascimentos vivos. As principais características clínicas são: fenótipo longelíneo; doenças vaso oclusivas; ectopia do cristalino; e instabilidades articulares, o que gera uma grande confusão diagnóstica com o fenótipo da síndrome de Marfan, principalmente pela presença de aracnodactilia. O erro enzimático gera um bloqueio do metabolismo da serina e conseqüentemente um aumento dos precursores da serina, cujos responsáveis primários são a homocisteína e metionina, que estão obviamente elevados a nível sérico. O derivado, homocistina, tem um TM (transporte máximo) renal facilitado com relação a metionina e, conseqüentemente, atravessa a rede capilar glomerular atingindo a cápsula de Balman sendo excretado e encontrado em altas concentrações na urina, gerando a sua denominação de homocistinúria.

Seu locus gênico foi mapeado no cromossomo 21 e é subtelométrico, estando na área q22.3.

Das anormalidades oftalmológicas, além do deslocamento da lente para a área intercantal interna, ao contrário da síndrome de Marfan que o deslocamento é temporal, portanto intercantal externa, evidencia-se miopia, claucomas, cataratas e descolamento de retina.

O fenômeno de Raynaud (cianose de extremidades, principalmente evidenciado em situação de baixa temperatura climática) é habitualmente evidente mesmo em climas tropicais, caracterizando a instabilidade vascular que ornamenta esta síndrome. Muitas vezes há histórias de trombozes e em

32% dos casos os fenômenos tronco-embólicos são a principal causa da procura do médico, conhecendo-se a frequência de 11% de oclusão arterial periférica e 51% de oclusão venosa periférica, além de acidentes tais como: infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico (AVC).

As alterações ósseas são caracterizadas por malária hipoplásica, deformidades torácicas, cifoescoliose, genu valgo e redução de densidades ósseas, caracterizado por uma osteopenia, gerando muitas vezes pinçamentos vertebrais e quadro neurológico consequente.

O comprometimento intelectual pode ocorrer, mas habitualmente não é de muita severidade e é comum o distúrbio de personalidade.

A detecção de heterozigotos pode ser realizada através de dosagens enzimáticas em culturas de fibroblastos, mas em 90% dos casos pode ser detectada elevação da homocistina e presença de homocistinúria a partir de uma sobrecarga de metionina.

O tratamento pode ser induzido por piridoxina, que reduz e previne eventos tromboembólicos na dose de 100 a 1.200 mg/dia, o mesmo ocorrendo com fenômenos de neuropatia periférica. Pode ocorrer uma deficiência de folato que deve ser complementada (Figura 8.13).



Figura 8.13: Paciente com homocistinúria.

- Anomalia Oftalmológica;
- Torax em Quilha
- Longelinho
- Discreto comprometimento intelectual
- Pesquisa de erros inatos do metabolismo positiva para homocistina na urina.

DOENÇA DE GAUCHER

Doença de comprometimento lisossomal cujo diagnóstico é mais frequentemente realizado devido a suas características clínicas serem de fácil alerta pediátrico, mesmo considerando a sua heterogenicidade de expressão clínica. Descrita em 1882 pelo médico recém formado Gaucher, cujo epônimo foi definido por Brill em 1905, esse distúrbio metabólico foi dividido em três subgrupos:

- **Tipo I:** Compromete o grupo étnico Ashkenazim, com uma incidência estimada em 1/640 a 1/850 nascimentos vivos. Caracterizado por importante esplenomegalia, hepatomegalia, dores ósseas, pancitopenia, fraturas e necroses avasculares, sem neurodegeneração, com excelente prognóstico de sobrevivência, pode passar despercebido e habitualmente a sua manifestação clínica inicial é identificada pela esplenomegalia. As dores abdominais podem ocorrer devido aos infartos esplênicos e envoltimentos hepáticos que são mais evidentes nos esplenotomizados, a evidência de um quadro abdominal com diagnóstico de Budd-Chiari deve sugerir infarto agudo esplênico pela trombocitopenia e obstrução vascular hepática. As manifestações de hiperesplenismo são evidentes com a marcada e clássica queda dos megacarócitos; comprometimentos de necrose óssea asséptica, especialmente da cabeça femural do tipo Legg-Calve-Perthes, são comuns; deformidade vertebral do tipo cifoescoliose, gerando compressão radicular; atraso de maturação sexual; doenças de infiltração pulmonar; embolias cerebrais; e suscetibilidade a doenças neoplásicas, especialmente proliferativas;

- **Tipo II:** Comprometimento neuropático agudo; hipertonicidade; discreta esplenomegalia e menor hepatomegalia; sem história de fraturas ósseas; de grande letalidade na primeira infância; deterioração neurológica rápida. Um dos primeiros sinais de comprometimento neurológico é a irritabilidade, seguido do comprometimento vinculado com hipotonia e apraxia óculo-motora ou estrabismo contínuo. O comprometimento neurodegenerativo é evidente a partir dos 6 meses de idade, progredindo rapidamente, para uma espasticidade que culmina com opistótono, com trismo, estrabismo e hiperextensão cervical. Movimentos corioatetóides e convulsões evidenciam o severo quadro neurológico degenerativo. Há descrições de quadros fulminantes neonatais;

- **Tipo III:** Comprometimento neurológico sub-agudo; ataxia; convulsões; paresias; oftalmoplegia; hepatoesplenomegalia similar a Tipo II; presença de dores e fraturas ósseas similar a do Tipo I; comprometimentos cognitivos. A evidência de progressiva paralisia de movimentos horizontais oculares tem sido um dos maiores sinais neurológicos para considerar a doença de Gaucher do Tipo III. Sobrevida considerada até a 4ª década.

Para a determinação do diagnóstico, além do quadro clínico, é necessário uma biópsia aspirativa de medula, que vai caracterizar as inclusões citoplasmáticas gordurosas, principalmente encontradas no citoplasma dos macrófagos (Figuras 8.14, 8.15 e 8.16). O modelo de fibrilas é que os diferenciam das células de Niemann-Pick, que na microscopia eletrônica revela estruturas tubulares. No entanto, o diagnóstico definitivo é pela dosagem da atividade da b-glucosidase, que acarreta o acúmulo do glucocerebrosideo: o glicosilceramídeo.

O gene do ácido b-glucosidase foi clonado no cromossomo **1q21**.

Tratamento: O transplante medular tem tido bons resultados principalmente no Tipo I, mas certamente a melhor opção será na possibilidade da terapia gênica, quando será introduzido no paciente um gene que induzirá as células hematopoiéticas a produzir adequadamente sua deficiência enzimática



Figura 8.14: Fenótipo clínico compatível com a síndrome de Gaucher, apresentando importante emagrecimento e uma hepatoesplenomegalia.



Figura 8.15: Lesão óssea por necrose asséptica que acompanha frequentemente os portadores da síndrome de Gaucher em fêmur esquerdo - Osteomielite.

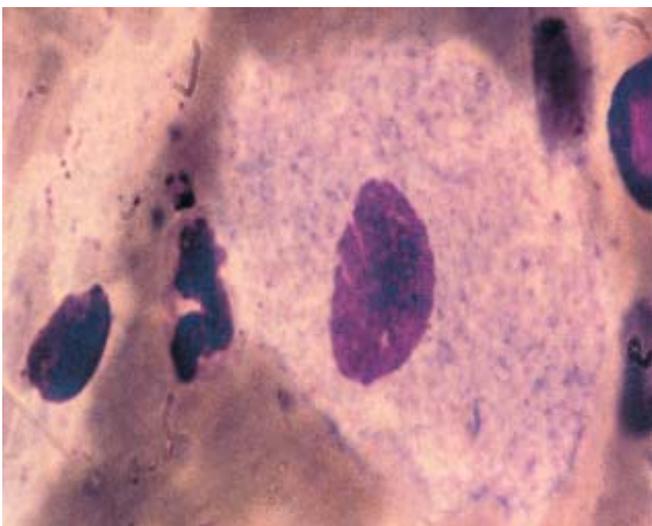


Figura 8.16: Inclusão citoplasmática gordurosa; expressão clássica dos macrófagos para o diagnóstico da síndrome de Gaucher.

ALCAPTONURIA

No início do século Garrod propôs a alcaptonúria como um Erro Inato do Metabolismo ao observar indivíduos que apresentavam mudança de coloração (escurecimento) da urina quando exposta ao oxigênio, problemas articulares e depósito de pigmento marrom na esclera (Figura 8.17). O ácido homogentísico é um catabólito intermediário da via metabólica dos aminoácidos aromáticos fenilalanina e tirosina, que acumula-se devido a deficiência de atividade da oxidase do ácido homogentísico a qual é somente encontrada no fígado e no rim dos mamíferos. Portanto, os precursores imediatos desta deficiência enzimática são o ácido homogentísico, a tirosina e a fenilalanina e os produtos finais desta via metabólica na presença da enzima são os ácidos aceto-acético e fumárico.

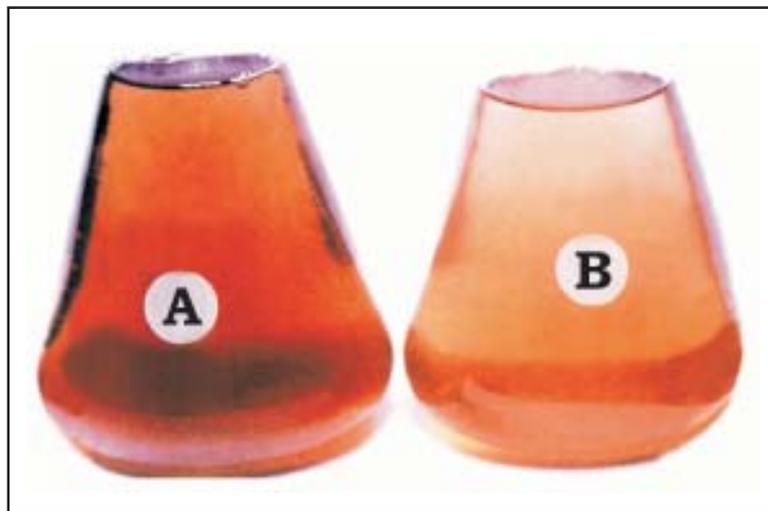


Figura 8.17: Frasco A - Urina alcaptonúrica; Frasco B - Contém uma urina normal observando-se o evidente contraste entre ambas.

Uma das formas que mais frequentemente alerta ao diagnóstico é a observação dos pais sobre o escurecimento das fraldas quando lavadas com soluções saponificadas alcalinizadas. Esse dado não tem sido tão expressos em nossos dias, pois o uso de fraldas descartáveis anulou essa queixa.

O depósito do pigmento na esclera que caracteriza a alcaptonúria só observado a partir da segunda década de vida, o que dificulta o diagnóstico na infância; esse pigmento é denominado ocronose (Figura 8.18). O encontro de pigmento pode ocorrer em cartilagem auricular e também ser observado no leito ungueal (Figura 8.19). O eventual achado da ocronose em intervenções cirúrgicas, ortopédicas ou não, muitas vezes tem definido o diagnóstico. Em contraste com a osteoartrite, os processos inflamatórios articulares recidivantes associados a limitação de movimentos e anquiloses, principalmente de grandes articulações (ombro e coxo femoral), são comumente comprometidos, assim como a baixa frequência de formação de osteofitos ou calcificações dos ligamentos intervertebrais diferencia ocronose alcaptonúrica da doença reumatóide.

Valvopatias cardíacas tem alta incidência principalmente com comprometimento inflamatório da valva mitral e aórtica, sendo o infarto cardíaco uma causa comum do óbito.



Figura 8.18: Pigmento denominado ocronose na esclera.

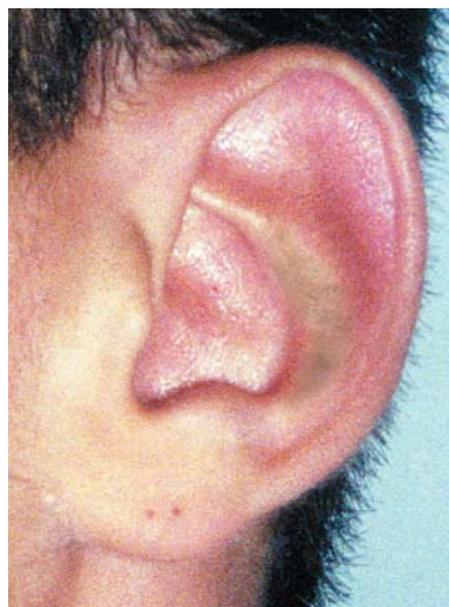


Figura 8.19: Paciente portador de alcaptonúria, apresentando pigmento de ocronose em cartilagem auricular.

O modelo de herança é autossômico recessivo, podendo ser detectada a heterozigose pela avaliação de atividade enzimática em biópsias hepáticas. O gene foi mapeado no cromossomo 3q2 e apresenta o seu homólogo no cromossomo 16 do camundongo, dado este interessante, pois é o mesmo modelo homólogo em animal quando estuda-se a síndrome de Down (MMU16) e é importante ressaltar que o cromossomo 16 do camundongo apresenta na sua estrutura a sua maior parte homóloga ao cromossomo 3 humano e a menor (distal) homóloga ao cromossomo 21 humano.

O tratamento pode ser possível para reduzir a formação do ácido homogentísico por intermédio da redução da ingestão da fenilalanina e tirosina, com complementação de ácido ascóico na prevenção da oxidação do ácido homogentísico.

DOENÇA DE FABRY

Também conhecida como Doença de Anderson-Fabry e Angioqueratose Difusa. Descrita de uma forma peculiar mais muito frequente na ciência, onde Anderson na Inglaterra e Fabry na Alemanha no ano de 1898, caracterizam a presença de nódulos cutâneos angiectásicos, chamados de angioqueratomas, com expressão sistêmica, configurando a nomenclatura de *angiokeratoma corporis diffusum universale*.

O quadro clínico habitualmente inicia-se a partir dos 10 anos de idade com queixa de dores em dedos e artelhos, podendo chegar a uma acroparestesia podendo ser induzidas por excesso de calor, frio, cansaço e estresse emocional. Muitas vezes diagnosticadas como febres reumáticas por apresentar dores articulares distais, quadro febril, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e deformidades das articulações

interfalangianas. Os episódios dolorosos são auto-limitantes, desaparecendo espontaneamente até a volta do episódio doloroso; sintoma que habitualmente é mais severo e não responde bem a analgesia.

As lesões cutâneas, que determinam o diagnóstico com frequência, estão agrupadas e podem simular focos localizados de petequias, mas que são diferenciadas das mesmas por apresentar um volume elevado palpável com bordas nítidas; lembram muito as lesões microangiomasos senis, mas com uma distribuição peculiar, onde são evidentes na bolsa escrotal, região inguinal e sua distribuição pelo corpo costuma ser simétrica, podendo ocorrer também na mucosa oral e expressar-se por uma marcada ectasia dos vasos da conjuntiva. A opacidade de córnea pode desenvolver-se e a catarata na cápsula posterior do cristalino é um sinal patognomônico, resultando do depósito do glicosfingolípídeo. Há anomalias vasculares retinianas; hipertensão arterial é comum; a hematúria pode estar presente e a deterioração da função glomerular, gerando insuficiência renal com poliúria pode acontecer após os 40 anos de idade; as vasculopatias sistêmicas expressam-se principalmente em órgãos nobres, tais como rins, coração e cérebro, gerando falência renal, infarto isquêmico ou hemorrágico no miocárdio com valvopatias, arritmias, encurtamento do intervalo PR, espessamento do septo interventricular resultando na impregnação lipídica; obstrução coronariana e doença vascular cerebral expressando-se por hemiplegias, afasias ou convulsões. Há descrições de infiltração bronquiolar, linfedema de membros, anemia e priapismo.

Os principais sinais que caracterizam a doença de Fabry são: angioqueratoma; dores de extremidades; hipoidrose; opacidade de córnea e de cristalino; manifestações de comprometimento vascular sistêmico por acúmulo de glicosfingolípídeo, às custas da deficiência da tri-hexosidase ceramídeo (α -galactosidase A); na criança - febre e dores de extremidade; no adolescente - angioqueratomas; no adulto jovem - sintomas de comprometimento do sistema nervoso central, miocárdico e pulmonar, envolvido diretamente com problemas de origem vascular; e na terceira idade - linfedema, falência renal, necessitando muitas vezes de hemodiálise.

Seu modelo de herança é ligada ao sexo, podendo haver uma sintomatologia na forma hemizigótica.

Trata-se de um erro metabólico lisossomal, cujo gene da α -galactosidase (enzima deficiente) foi localizado no cromossomo **Xq22**.

O diagnóstico pré-natal é possível pela demonstração da deficiência de atividade da α -galactosidase em cultura de células do líquido amniótico, podendo também ser realizado por biópsia de vilo corial, com técnicas de biologia molecular.

No tratamento, além do suporte sistêmico, tem-se usado a plasmaferese que demonstrou-se ineficaz em alguns estudos duplo-cegos. Utiliza-se a difenilidantoína com a carbamasepina para aliviar as dores. O futuro promissor está na complementação da deficiência enzimática ou na terapia gênica.

DOENÇA DE NIEMANN-PICK

Descrita em 1914 por Niemann e tendo sido feito o diagnóstico

diferencial com a doença de Gaucher por Pick em 1927, a doença de Niemann-Pick é um Erro Inato do Metabolismo lisossomal caracterizado pela deficiência da esfingomielinase que foi identificada por Brady e colaboradores em 1966. Esta expressa-se clinicamente em dois subgrupos, definidos como Tipo A e Tipo B, onde o espectro clínico fundamenta-se no acúmulo de ácidos graxos (esfingomielina) no fígado e no baço, progredindo com infiltração neurológica, pulmonar, oftalmológica e do sistema hematopoiético.

A doença de Niemann-Pick do **Tipo A**, também definida como forma infantil aguda, apresenta uma hepatomegalia maior do que a esplenomegalia, dado propedêutico este que permite diferenciá-la da doença de Gaucher. A impregnação lipídica já foi documentada no fígado, sistema nervoso central, rins e particularmente na placenta cuja evidência permite inclusive uma sugestão no diagnóstico pré-natal. Há casos onde não se palpa o baço, mas as disfunções do metabolismo hepático são evidentes a nível laboratorial. A icterícia neonatal é prolongada e os episódios inexplicáveis de icterícia intermitente são comumente referidos. As doenças respiratórias ocorrem com frequência maior do que outros acometimentos sistêmicos; muitas vezes há febre de origem indeterminada; por volta do 15º mês o pediatra começa a detectar uma queda do desenvolvimento pômulo-estatural e progressiva adenomegalia. A anorexia expressa-se complicando com diarreia e vômitos culminando com um aspecto caquético e face simiesco e evidente protusão abdominal pela hepatomegalia. De forma progressiva, a hipotonia passa a expressar-se e a degeneração neurológica progressiva, com espasticidade é evidente. Há uma hiper-reflexia tendinosa, o eletroencefalograma costuma ser normal e as convulsões são infrequentes. Em 50% dos pacientes o fundo de olho apresenta a lesão que lembra a síndrome de Tay-Sachs, caracterizado por mancha avermelhada tipo cereja. O quadro é acompanhado de alterações laboratoriais caracterizadas por anemia hipocrômica, microcítica, trombocitopenia e granulocitopenia, evidenciando sinais de hiperesplenismo. As manifestações infecciosas do trato respiratório são as principais causas de óbito.

A doença de Niemann-Pick do **Tipo B** apresenta um espectro clínico mais brando do que a forma do tipo infantil, é menos frequente do que esta, ocorrendo em $\frac{1}{4}$ dos casos. Os processos respiratórios não são tão frequentes e, ao contrário do que acontece na do Tipo A, o baço passa a ser mais evidente, chegando inclusive a descrições de hiperesplenismo com roturas esplênicas. Aparentemente a maior das expressões clínicas envolve uma condição gerada pelo comprometimento do sistema reticuloendotelial hepatoesplênico com cirrose biliar, hipertensão portal e ascite. O comprometimento neurológico é infrequente, mas há casos de ataxia cerebelar e sinais extra-piramidais com comprometimento intelectual. O fundo de olho é similar ao do Tipo A.

O diagnóstico laboratorial da doença de Niemann-Pick está na caracterização de células vacuolizadas na medula óssea, chamadas de células espumosas. A vacuolização pode também ser encontrada nos linfócitos vistos no esfregaço do hemograma. Podem ser realizadas biópsias hepáticas ou glanglionares para pesquisar as células espumosas que tem aspecto de “favo” ou de uma “amora”.

A alteração genética da doença de Niemann-Pick foi sequenciada e o

gene da esfingomielinase foi mapeado no cromossomo **11p15.1-p15.4**, com modelo de herança autossômico recessivo, acometendo mais frequentemente os judeus Ashkenazim.

Quanto ao tratamento o transplante medular demonstrou ser uma boa proposta sem, no entanto, expressar efeitos na melhora neurológica no Tipo A, enquanto que mostrou-se consideravelmente vantajoso no Tipo B. Atualmente já explora-se a terapia gênica em modelos animais com resultados muito promissores.

DOENÇA DE KRABBE (Lipidose/leucodistrofia de células globóides)

Descrita por Krabbe em 1916 e caracterizada por uma doença degenerativa e rapidamente progressiva do sistema nervoso central, onde evidencia-se um acúmulo de vacúolos claros intracelulares, gerando um aspecto de célula globóide multinuclear. O substrato vacuolar é caracterizado por acúmulo de cerebrosídeos. O defeito enzimático é a galactosilceramideo β -galactosidase. A incidência está por volta de 1/150.000 nascimentos. Trata-se de um modelo de herança autossômica recessiva, cujo gene foi mapeado no cromossomo 14.

Habitualmente a expressão clínica inicia-se a partir do 2º trimestre de vida com manifestações do tipo irritabilidade, choro, gritos agudos e vômitos sem causa aparente. Progressivamente, o comprometimento muscular passa a ser caracterizado por quadriplegia espástica, que é inicialmente induzida por estímulo sonoro.

A progressão do quadro neurológico é evidente por uma desmielinização difusa e progressiva, surdez, cegueira, neuropatia e paralisia pseudo-bulbar com opistótono. Há uma deterioração motora e mental rapidamente progressiva. Habitualmente não se encontra hepatoesplenomegalia; a heterogeneidade é evidente nesta síndrome, existindo raros casos cuja expressão inicia-se a partir do 2º ano de idade. O diagnóstico é feito pela evidência do infiltrado nuclear de células globóides, pela caracterização clínica, pela determinação do erro metabólico, caracterizado pelo acúmulo do cerebrosídeo ou pela própria deficiência da enzima e evidentes alterações da eletromiografia, onde observam-se fibrilações, velocidade de condução do neurônio motor, reduzida e evidente neuropatia desmielizante. Com relação ao tratamento, tem-se investido no transplante de medula, mas espera-se que a clonagem do gene enzimático deficiente seja a melhor resultante por terapia gênica.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Descrita em adulto, por Alzheimer e por Perusine em 1910, como uma doença neurodegenerativa e caracterizada na infância em 1933 por Greenfield.

A heterogeneidade permitiu uma subdivisão de pelo menos quatro subtipos, que diferenciam-se exclusivamente baseando-se na faixa etária, no início do quadro, e na velocidade de progressão da degeneração neurológica. De forma clássica, a apresentação inicial é definida por uma hipotonia e alterações reflexas sugestivas de uma miopatia ou neuropatia periférica,

que é inicialmente investigada devido a dores recorrentes, progressivas e intermitentes nas pernas. Progressivamente evidencia-se ataxia, disartria, os reflexos tendinosos são exacerbados, desenvolve-se um nistagmo ocular, atrofia óptica, descolamento de retina e, eventualmente, manchas do tipo cereja, que são evidentes em Tay-Sachs. A progressão do quadro expressa-se por movimentos distônicos, decodificação e decerebração; trata-se de uma delicada situação onde o paciente está confinado ao leito com quadriplegia; a deterioração mental continua e a comunicação da linguagem é perdida. Por fim, há uma perda do contato e da condição de deglutir e habitualmente os processos infecciosos e principalmente respiratórios são a causa do óbito. A herança é caracterizada por um gene autossômico recessivo, cuja incidência é estimada em 1/40.000 nascimentos vivos e é caracterizada pela deficiência da atividade da enzima arilsulfatase-A, cujo gene está no cromossomo **22q13**.

Considerando-se que a forma juvenil depende de uma resultante da deficiência do ativador da sulfatase de cerebrosideo (SAP-1), é importante salientar que este gene ativador está no cromossomo 10.

O diagnóstico da deficiência pode ser demonstrado em vários tecidos diferentes incluindo cérebro, cultura de fibroblastos, leucócitos e urina, sendo que esta última observa-se uma elevação da excreção de sulfatos, enquanto que no líquido cefalo raquidiano há uma hiperproteínaquia.

Quanto ao tratamento, além do suporte clínico, preconiza-se o uso do Vigabatrim para reduzir a espasticidade ou outros sais com estes efeitos. Tem sido proposto o transplante de medula e a esperança de terapêutica definitiva envolve a terapia gênica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRIA, G., Di Natale, P., Del Giudice, E.; *et al* (1979) Sanfilippo B syndrome (MPS III): mild and severe forms within the same sibship. *Clin. Genet.* **15** 500.
2. ARMSTRONG, M. D.; and Low, N. L.; (1957) Phenyketonuria: VII. Relation between age, serum phenylalanine level and phenylpyruvic acid excretion. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **94** 142.
3. ASHKENAZI, A., Yarom, G., Gutlman, A.; *et al.* (1971) Niemann-Pick disease and giant cell transformation of the liver. *Acta Paediatr. Scand.* **60** 285.
4. AUBOURG, P., Blanche, S., Jambaque, I. *et al.* (1990) Reversal of early neurologic Disease and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenolekodystrophy by bone marrow transplantation. *New Engl. J. Med.* **322** 1860.
5. AUBOURG, P., Chaussain, J. L., Dulac, O., Rosenbaum, a. E., (1982) Adrenolekodystrophy in childhood: a review of 20 cases. *Arch. Fr. Paediatr.* **39** 663.
6. BACH, G., Friedman, R., Weismann, B., Neufeld, E. F.; (1972) The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of a-L-irudosinase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **69** 2048.
7. BAGDALE, J. D., Parker, F., Ways, P. O.; *et al.* (1968) Fabry's disease: a correlative clinical, morphologic and biochemical study. *Lab. Invest.* **18** 681.
8. BALINT, J. H., Nyhan, W. L., Lietman, P., Turner, P. H.; (1961) Lipid patterns in Niemann-Pick disease. *J. Lab. and Clin. Med.* **58**, 548-558;
9. BARNEVELD, R. A., Keijzer, W., Tegelaers, F. P. W.; *et al.* (1983) Assignment of the gene coding for human b-glucoocerebroside to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum. Genet.* **64** 227.
10. BARTON, N. W., Furbish, F. S., Murray, G. J.; *et al.* (1990) Therapeutic response to intravenous infusions of glucoocerebrosidade in a patient with Gaucher disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **87** 1913.
11. BARTSOCAS, C., Grobe, H., Vande Kamp, J. J. P.; *et al* (1979) Sanifilippo type c disease clinical findings in four patients with a new variant of mucopolysaccharidosis III. *Eur. J. Paediatr.* **130** 251.
12. BECK, M., Cole, G.; (1984) Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br. J. Ophthalmol.* **93** 1612.
13. BEMBI, B., Zanata, M., Carrozzi, M.; *et al.* (1994) Enzyme replacement treatment in type 3 Gaucher's disease. *Lancet* **344** 1679.
14. BERGER, H.M., Vlasveld, L., Vangelderren, H. H., Ruys, J. H.; (1983) Low serum thyroxine concentrations in babies with galactosemia. *Paediatr.* **103** 930.
15. BEUTLER, E., Nguyen, N. J., Henneberger, M. W.; *et al.* (1993) Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am. J. Hum. Genet.* **52** 85.
16. BEUTLER, E.; (1992) Gaucher disease: New molecular approaches to diagnosis and treatment. *Science* **256** 794.
17. BOEDEKER, C. (1859) Ueber das Alcapton: ein Bietrag zur Frage: Welche stoffe des Harns Konnen Kupferreduction bewiken? *Z. Rat. Med.* **7** 130.
18. BRAINE, H. G., Pyeritz, R. E., Folstein, M. F.; *et al.* (1981) A prospective double-blind study of plasma exchange therapy for the acroparesthesias of Fabry's disease. *Transfusion* **21** 686.

19. BUNIM, J. J.; McGuire, J. S.; Jr, Hilbish, T.F.; *et al.* (1957) Alcaptonuria , clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann. Int. Med.* **47** 1210.
20. CAFFEY, J.; (1952) GARGOYLISM (Hunter-Hurler disease, dysostosis multiplex, lipochondrodystrophy). *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **67** 715.
21. CALLAHAN, J. W., Khalil, M.; (1975) Sphingomyelinases in human tissues. III. Expression of Niemann-Pick disease in cultured skin fibroblasts. *Pediatr. Res.* **9** 914.
22. CAPPÀ, M., Bertini, E., DiCapua, M. *Et al.* (1990) A new Therapeutic approach for X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur. J. Pediatr.* **149** 595.
23. CARSON, N. J. F., Cusworth, D. C., Dent, C. E.; *et al.* (1963) Homocystinuria; a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch. Dis. Child.* **38** 425.
24. CENTERWALL, W. (1959) Phenylketonuria. *Medical bulletin, Los Angeles Children's Hospital* **6** 83.
25. CLARKE, J. T. R., Ozere, R. L., Krause, V. W.; (1981) Early infantile variant of globoid cell leukodystrophy with lung involvement. *Arch. Dis. Child.* **8** 640.
26. CLARKE, J. T. R., Wilson, P. J., Morris, C. P.; *et al.* (1992) Characterization of a deletion at Xq27-28 associated with unbalanced inactivation of the nonmutant X-chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* **51** 316.
27. DANE, V. S., Grossman, H.; (1969) bone dysplasias, including Morquio's syndrome, studied in skin and fibroblast cultures. *Am. J. Med.* **47** 708.
28. DENOIX, C., Rodrigues-Lafrase, C., Vanier, M. T.; (1991) Cataplexie révélatrice d'une forme atypique de la maladie de Niemann-Pick disease. *Neurology* **42** 2286.
29. DINARI, G., Rosenbach, Y., Grunenbaum, M.; *et al.* (1980) Gastrointestinal manifestations of Nieman-Pick disease. *Enzyme* **25**, 407;
30. DONNELL, G. N., Koch, R., Bergren, W. R.; (1969) Observations on results of management of galactosemic patients, in *Galactosemia*, (ed. D.Y.Y Hsia), Charles C. Thomas, Springfield, IL, P.247.
31. DORFMAN, A., Lorincz, A. E.; (1957) Occurrence of urinary mucopolysaccharides in the Hurler syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **43** 443.
32. DORFMAN, A., Matalon, R.; (1969) The Hurler and Hunter syndromes. *Am. J. Med.* **47** 691.
33. DREYFUS, J. C., Poenaru, L., Svennerholm, L.; (1975) Absence of hexosaminidase A and B in a normal adult. *New Engl. J. Med.* **292** 61.
34. DURHAM-PIERRE, D., Gardner, J.M.; Nakatsu, Y *et al.* (1994) African origin of a common mutation of the human *P* gene in African American tyrosinase positive oculocutaneous albinism (OCA2). *Nat. Genet.* **7** 176.
35. ELLEDER, M., Cihula, J.; (1981) Niemann-Pick disease (variant in sphingomyelinase deficient group): neurovisceral phenotype (A) with an abnormally protracted clinical course three siblings. and variable expression of neurological symptomatology in three siblings. *Eur J. Pediatr.* **140** 323.
36. ELSNER, B., (1970) Ultrastructure of the rectal wall in Hunter's syndrome. *Gastroenterology* **58** 586.

37. ERIKSON, A., Kalber, J., Skogman, A. L., Dreborg, S.; (1987) Gaucher disease (Type 3): intellectual profile. *Pediatr. Neurol.* **3** 87.
38. FABRY, J.; (1898) Ein Betrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch. Dermatol. Syph.* **43** 187.
39. FABRY, J.; (1930) Weiterer Beitrag zur Klinik des Angiokeratoma naeviforme (Naevus angiokeratosus). *Dermatol. Schmschr.* **90** 339.
40. FENSON, A. H., El kalla, S., Bizarre, R.; *et al.* (1990) Clinical presentation and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Emirates Med. J.* **8** 215.
41. FIELD, C. M. B., Carson, N. A. J., Cusworth, D. C.; *et al.* (1962) Homocystinuria: a new disorder of metabolism. *Tenth International Congress of Pediatrics* (abstrat.) P. 274.
42. FIGUEROA, M. L., Rosenbloom, B. E., Kay, E. C.; *et al.* (1992) A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. *New Engl. J. Med.* **327** 1632.
43. FISCH, R. O., Matalon, R., Weisberg, S., Michals, K.; (1991) Children of fathers with phenylketonuria: an international survey. *J. Pediatric.* **118** 739.
44. FISHLER, K., Donnell, G. N., Bergren, W. R., Koch, R.; (1972) Intellectual and personality development in children with galactosemia. *Pediatrics* **50** 412.
45. FOLLING, A. (1934) Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbecillität. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **227** 269.
46. FOWLER, B., Borresen, A. L., Bowman, N.; (1982) Prenatal diagnosis of homocystinuria. *Lancet* **2** 875.
47. FUNDERBURK, S. J., Philippart, M., Dale, G.; *et al.* (1974) Priapism after phenoxybenzamine in a patient with Fabry's disease. *New Engl. J. Med.* **290** 630.
48. GARROD, A. E.; (1902) The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* **2** 1616.
49. GARROD, A. E.; (1923) *Inborn Errors of Metabolism*, Oxford University Press, London.
50. GARROD, A. E.; (1908) Inborn errors of metabolism. The Croonian lectures. Lecture II. *Lancet* **2** 73.
51. GAUCHER, P. C. E.; (1882) De l'épithélioma primitif de la rate, Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. Thesis, Paris.
52. GILBERT, E. F., Callahan, J., Viseskul, C., Optz, J. M.; (1981) Niemann-Pick disease type C. Pathological, histochemical, ultrastructural and biochemical studies. *Eur. Pediatr.* **136** **263**.
53. GITZELMANN, R.; (1967) Hereditary Galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. *Pediatr. Res.* **1** 14.
54. GONZALES DE DIOS, J., Fernandes Tejada, E., Diaz Fernandes, M. C.; *et al.* (1990) Estado actual de la enfermedad de Niemann-Pick: valoración de seis casos. *An Esp. Pediatr.* **32** 143.
55. GREBNER, E. E., Wapner, R. J., Barr, M. A., Jackson, L. G.; (1983) Prenatal Tay-Sachs diagnosis by chorionic villi sampling. *Lancet* **2** 286.
56. GREWOOD, R. S., Hillman, R. E., Alcalá, H., Sly, W. S.; (1978) Sanfilippo A syndrome the fetus. *Clin. Genet.* **13** 241.

57. GROVER, W. D., Tucker, S. H., Wenger, D. A.; (1978) Clinical variation in 2 related children with neuronopathic Gaucher disease, Type 3. *Ann. Neurol.* **3** 281.
58. GUIBAUD, P., Vanier, M. T., Malpeuch, G.; *et al.* (1979) Forme infantile précoce, cholestatique, rapidement mortelle de la sphingomyelinase de type C. À propos de deux observations. *Pediatric* **43** 103.
59. HAGBERG, B., Hanbreus, L. and Bensch, K. (1970) a case of Homocystinuria with a dystonic neurological syndrome. *Neuropediatrics* **1** 337.
60. HAGBERG, B., Kollberg, H., Sourander, P., Akesson, H. O.; (1969) infantile globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). Clinical and genetic studies of 11 Swedish cases 1953-1967. *Neuropediatrics* **1** 74.
61. HAGBERG, B.; (1963) The clinical diagnosis of Krabbe's infantile leukodystrophy *Acta Paediatr. Scand.* **52** 213.
62. HOBBS, J. R.; (1987) Experience with bone marrow transplantation for inborn errors of metabolism. *Enzyme* **38** 194.
63. HOPWOOD, J. J., Bunge, S., Morris, C. P.; *et al.* (1993) Molecular basis of mucopolysaccharidosis II: mutations in the iduronate 2-sulphatase gene. *Hum. Mut.* **2** 435.
64. HUMBEL, R., Marchal, C., Fall, M. (1972) Diagnosis of Morquio's disease: a simple chromatographic method for the identification of keratosulfate in urine. *J. Paediatr.* **81** 107.
65. HUNTER, C.; (1917) A rare disease in two brothers. *Proc. Roy. Soc. Med.* **10** 104.
66. HURLER, G. (1919) Ueber einen Typ multiplier Abartungen, Vorwiegend, am Skelettsystem. *Z. Kinderheilk.* **24** 220.
67. ISSELBACHER, K. J., Anderson, E. P., Kurahashi, K., Kalckar, H. M.; (1956) Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science* **123** 635.
68. JACKOBS, c., Warner, T. G., Swetman, L., Nyhan, W. L.; (1984) Stable isotope dilution analysis of galactiol in amniotic fluid: an accurate approach to the prenatal diagnosis of galactosemia. *Pediatr. Res.* **18** 714.
69. JAEKEN, J., Proesmans, W., Eggermont, E.; *et al.* (1980) Niemann-Pick type C disease and early cholestasis in three brothers. *Acta Paediatr. Belg.* **33** 43.
70. JANOCCHA, S.; Wols, W.; Srsen, S. *et al.* (1994) The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. *Genomics* **19** 5.
71. JERVIS, G. A.; (1953) Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **82** 514.
72. KABACK, M., Lim-Steele, J., Dabholkar, D. *e al.* (1993) Tay-Sachs disease-carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. An international perspective, 1970 to 1993. *JAMA* **270** 2307.
73. KAKKIS, E. D.; E. D., Jonas, A. J., Shull, R. M.; *et al.* (1993) Treatment of canine MPS 1 using recombinant α -L-iduronidase. *Am. J. Hum. Genet.* **53** (Suppl.) (Abstr.).
74. KAPLAN, P., Wolfe, L. S.; (1987) Sanfilippo syndrome type D. *J. Paediatr.* **110** 267.
75. KERY, V., Elleder, D., Kraus, J. P.; (1995) Delta-aminolevulinate increases

heme saturation and yield of human cystathione beta-synthase expressed in *Eschericia coli*. *Arch. Biochem. Biophys.* **316** 24.

76.KING, R. A.; and Olds, D.P. (1985) Hair bulb tyrosinase activity in oculocutaneous albinism: suggestions for pathway control and block location. *Am. J. Med. Genet.* **20** 49.

77.KOCH, R., Acosta, P., Donnell, G. N., Lieberman, R.; (1965) Nutritional therapy of galactosemia. *Clin. Pediatr. (Phila.)* **4** 571.

78.KOLODNY, e. h., Ullman, M. D., Mankin, H. J.; *et al.* (1982) Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified Type I patients and comment on Type II patients, in *Gaucher disease: A century of Delineation and Research*, (eds R. J. Desnick, S. Gatt and G. A. Grabowski). Alan R. Liss, New York, p. 33.

79.KOPTS, S. R., Perovic, M. N., McKusick, V. A.; (1979) Morquio syndrome and anesthesia. *Anesthesiology* **51** 261.

80.KRABE, K.; (1916) anew familial infantile form of diffuse brain-sclerosis. *Brain* **39** 74.

81.KRAUS, J. P. (1990) Molecular analysis of cystathionine b-synthase - a gene on CHOMOSOME 21. *Clin. Biol. Res.* **360** 201.

82.KRAUS, J. P. (1994) Molecular basis of phenotype expression in homocystinuria. *J. inher. Metab. Dis.* **17** 383.

83.LA DU, B. N.; Zannoni, V. G.; V. G.; Laster, L. and Seegmiller, J. E.; (1958) The nature of the defect in tyrosinase metabolism in alcaptonuria. *J. Biol. Chem.* **230** 251.

84.LENOIR, G., Rivron, M., Gubler, M. C., *et al.* (1977) La maladie de Fabry. Treatment du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. *Arch. Fr. Pediatr.* **34** 704.

85.LEROY, J. G., Crocker, A. C.; (1966) Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes. A review of 50 patients. *Am. J. Dis. Child.* **112** 518.

86.LEROY, J. G., Crocker, A. C.; (1996) Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes. *Am. J. Dis. Child.* **112** 518.

87.LEROY, J.G., and Crocker, C. (1996) Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes. a review of 50 patients. *Am. J. Dis. Child.* **112** 518.

88.LEVRAN, O., Desnick, R. J., Schuchman, E. H.; (1993) Identification of a 3'acceptor splice site mutation (g2610) in the acid sphingomyelinase gene of patients with types A and B Niemann-Pick disease. *Hum. Mol. Genet.* **2** 205.

89.LIPSON, M. H., O'Donell, J., Callahan, J. W.; *et al.* (1986) Ocular involvement in Nieman-Pick disease: Type B. *J.Pediatr.* **108**, 582;

90.LOWRY, R. B., applegarth, D. A., Toone, J. R.; *et al.* (1990) An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum. Genet.* **85** 389.

91.LOWRY, R. B., Renwick, D. H. G.; (1971) Relative frequency of the Hurler and Hunter syndromes. *New Egl. J. Med.* **284** 221.

92.LYONET, S., Caillaud, C., Rey, F.; *et al.* (1989) Molecular genetics of phenilketonuria in Mediterranean contries: a mutation associated with partial phenylalanine hydroxylase deficiency . *Am. J. Hum. Genet.* **44** 511.

93.MACDONALD, M. E., Scott, H. S., Whaley, W. L.; *et al.* (1991) Huntington disease-linked locus D4s111 esposed as the a-L-iduronidase gene. *Somat. Cell. Moll.Genet.* **17** 421.

94. MARCHAND, F.; (1907) Uber sogenannte idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher). *Munch. Med. Wochenschr.* **54** 1102.
95. MARKINI, M. K., Gergen, P., Akhtar, M., Ghandour, M.; (1982) Nieman-Pick disease: report of a case with skin involvement. *Am. J. Dis. Child.* **136**, 650;
96. MAROTEAUS, P., Lamy, M.; (1961) Opacities cornéennes et trouble métabolique dans la maladie de Morquio. *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* **6** 48.
97. MASON, H. H., Turner, M. E.; (1935) Chronic galactosemia. *Am. J. Dis. Child.* **50** 539.
98. MATALON, R. and Dorfman, A. (1972) Hurler's syndrome, an α -L-iduronidase deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **47**, 959;
99. MATALON, R., Arbogast, B., Justice, P.; *et al* (1974) Morquio's syndrome: deficiency of a chondroitin sulfate *N*-acetylhexosamine sulfate sulfatase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **61** 759.
100. MATALON, R., Cifonelli, J. A., Dorfman, A.; (1971) L-Iduronidase in cultured human fibroblasts and liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **42**, 340;
101. MATOTH, Y., Fried, K.; (1965) Chronic Gaucher's disease: clinical observations on 34 patients. *Isr. J. Med. Sci.* **1** 521.
102. MCKUSICK, V. A. (1972) *Heritable disorders of Connective Tissue*, (4th edn), C.V. Mosby Co., St. Louis, P. 521.
103. MEDOFF, A. S., and Bayrd, E. D.; (1954) Gaucher's disease in 29 cases: hematologic complications and effect of splenectomy. *Ann, Intern. med.* **40** 481.
104. MICHALSKI, A., Leonard, J. V., Taylor, D. S., (1988) The Eye and inherited metabolic disease. A review. *J. R. Soc. Med.* **81** 286.
105. MOHANDAS, T. Sparkes, R. S., Sparkes, M. C., Schulkin, J. D.; (1977) Assignment of the human gene for galactose-1-phosphate uridylyltransferase to CHROMOSOME 9: studies with Chinese Hamster human somatic cell hybrids. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **74** 5628.
106. MOHANDAS, T., Sparkes, R.S.; Sparkes, M. C., *et al* (1979) Regional localization of human gene loci on chromosome 9: studies of somatic cell hybrids containing human translocations. *Am. J. Hum. Genet.* **31** 586.
107. MONTAGUTELLI, X.; Lalouette, A.; Coude, M. *et al* (1994) *aku*, a mutation of the mouse homologous to human alkaptonuria, maps to chromosome 16. *Genomics* **19** 9.
108. MOOSA, A.; (1971) Peripheral neuropathy and ichthyosis in Krabbe's leukodystrophy. *Arch. Dis. Child.* **46** 112.
109. MOOSMAN, J., Blunt, S., Stephens, R. *et al* (1983) Hunter's disease in a girl: association with X:5 chromosomal translocation disrupting the Hunter gene. *Arch. Dis. Child.* **58** 911.
110. MORQUIO, L.; (1929) Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch. Med. Enfants* **329** 129.
111. MORRISON, A. N., Lane, M. (1955) Gaucher's disease with ascites: a case report with autopsy findings. *Ann. Intern. Med.* **42** 1321.
112. MOSE, W. H., Moser, A. B., Kawamura, N. *et al*. (1980) Adrenoleukodystrophy: studies of the phenotype, genetics and biochemistry.

Johns Hopkins Med. J. **147** 217.

113. MOSER, H. W., Moser, A. B., Naidu, S., Bergin, A.; (1991) Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev. Neurosci.* **13** 254.

114. MOULLIER, P., Bohl, D., Heard, J. M., Danos, O.; (1993) Correction of lysosomal storage in the liver and spleen of MPS VII mice by implantation of genetically modified skin fibroblasts. *nature Genet.* **4** 154.

115. MUDD, S. H., Finkelstein, J. D.; Ireverre, F. and Laster, L. (1964) Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* **143** 1443.

116. MUIR, H.; (1696) The structure and metabolism of mucopolysaccharides. *Am. J. Med.* **47** 673.

117. MUNCKE, M., Kraus, J. P., Ohura, T. Frankcke, U.; (1988) The gene for cystationine b-synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to the proximal mouse chromosome 17. *Am. J. Hum. Genet.* **37** 1.

118. MUUD, S, H., Skovby, F., Levy, H. L. *et al* (1985) The natural history of homocystinuria due to cystatione b-Synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* **37** 1.

119. NANCE, W. E.; Witkop, C. J.; and Rawls, R. F.; (1971) Genetic and Biochemical evidence for two forms of oculacutaneous albinism in man. *Birth Defects* **7** 125.

120. NELSON, A., Peterson, L., Frampton, B., Sly, W. S.; (1982) Mucopolysaccharidosis VII b-glucuronidase deficiency presenting as nonimmune hydrops fetalis. *J. Pediatr.* **101** 574.

121. NEUFELD, E. F., Cantz, M. j., (1970) Corretive factors for inborn erros of mucopolysaccharide metabolism. *Ann. Ny Acad. Sci.* **179** 580.

122. NIEMANN, A.; (1914) Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb. Kinderheilkd.* **79** 1.

123. O'BRIEN, J. S., Okada, S., Chen, A., Fillerup, D. L.; (1970) Tay-Sachs disease: detection of heterozygotes and homozygotes by serum hexosaminidase assay. *New Emgl. J. Med.* **283** 15.

124. O'BRIEN, J. S., Okada, S., Fillerup, D.L.; *et al.* (1971) Tay-Sachs disease: prenatal diagnosis. *Science* **172** 61.

125. O'BRIEN, J. S., Tennant, L. L., Veath, M. L.; *et al.* (1978) Characterization of unusual hexosaminidase assay. *Am J. Hum. Genet.* **30** 602.

126. O'FLYNN, M. E.; HOLTZMAN, N. A., Blaskovics, M. *et al.* (1980) The diagnosis of pohenylketonuria. A report from the collaborative study of children tratment for phenylketonuria. *Am. J. dis. Child.* **134** 769.

127. OETTING, W. S.; Witkop, C. J.; Brown, S.A. *et al.* (1993) A frequent tyrosinase gene mutation associated with Type 1 -A (Tyrosinase-negative) Oculocutaneos albinism in O Puerto Rico. *Am J. Hum. Genet.* **52** 17.

128. OSLER, W. (1904) Ochronosis: the pigmentation of cartilages, sclerotics, and skin in alkaptonuria. *Lancet* **1** 10.

129. PAI, G. S., Sprenkle, J. A., Do, T.T., *et al.* (1980) Localization of loci for hypoxanthine phosphoribosyltransferase and glucose-6-hypoxanthine dehydrogenase and biochemical evidence of nonrandom X-chromosome expression from studies of a human X-chromosome expression from studies of human X-autosome translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** 2810.

130. PARTINGTON, M. W.; (1961) The early symptoms of phenylpyruvic acid).

Pediatrics **27** 465.

131. PARTORES, G. M., Sibile, A. R., Grabowski, G. A.; (1993) Enzyme therapy in Gaucher disease type I: dosage efficacy and adverse effects in thirty-three patients treated for six to twenty-four months. *Blood* **82** 408.

132. PENROSE, L. and Quastel, J. H.; (1937) Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem. J.* **31** 266.

133. PFEIFFER, R. A., Kresse, H., Baumer, N., Sattinger, E.; (1977) b-glucuronidase deficiency in a girl with unusual clinical features. *Eur. J. Pediatr.* **126** 155.

134. PICK, L.; (1927) Uber lipoidzellige Splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoffwecheslerkrankung. *Med. Klin.* **23**, 1483;

135. PIN, I., Pradines, S., Pincemaille, O.; *et al.* (1990) Forme respiratoire mortelle de maladie de Niemann-Pick type C. *Arch. Fr. Pédiatr.* **47** 373.

136. POENARU, L.; (1987) First trimester prenatal diagnosis of metabolic diseases: a survey of countries from de European Community. *Prenat. Diagn.* **7** 333.

137. RAMSAY, M., Colman, M. A., M.A., Stevens , G.; *et al.* (1992) The tyrosinase-positive oculocutaneous albinism locus map to chromosome 15q11.2-q12. *Am. j. Hum. Genet.* **51** 879.

138. RESNICK, J. M., Krivit, W., Snover, D. C.; *et al* (1992) Pathology of the liver in mucopolysaccharidosis: Light and electron microscopic assessment before and after bone marrow transplatation. *Bone Marrow Transplant* **10** 273.

139. ROBERTSON, D. A., Freeman, C., Nelson, P. V.; *et al* (1988) Human glucosamine-6-sulfatase cDNA reveals homology with steroid sulfatase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **157** 218.

140. RUTLEDGE, J. C.; (1989) Case 5. Progressive neonatal liver failure due to type C Niemann-Pick disease. *Neurology* **42** 2286.

141. SACHS, B.; (1887) On arrested cerebral development with special reference to its pathology. *J. Nerv. Ment. Dis.* **14** 541.

142. SAMUEL, R., Katz, K., Papapoulos, S. E.; *et al.* (1994) Aminohydroxy Propylidene Biphosphonate (APD) treatment improves the clinical skeletal manifestations of Gaucher's disease. *Pediatrics* **94** 385.

143. SANFILIPPO, S. J., Good, R. A.; (1962) Urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrome and Morquio's disease. *J.Pediatr.* **61** 296.

144. SANFILIPPO, S. J., Podosin, R., Langer, L., Good, R. A.; (1963) Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *J. Pediatr.* **63** 837 (abstr.)

145. SCHAUMBERG, H. H., Powers, J. M., Raine, C. S.; *et al.* (1975) Adrenoleulodystropy. a clinical an pathological study of 17cases. *Arch.Neurol.* **32** 577.

146. SCHNEIDER, E. L., Ellis, W. G., Brady, R. O.; *et al.* (1972) Prenatal Nieman-Pick disease: bichemical and histologic examination of a 19-gestational-week fetus. *Pediatr. Res.* **6**, 720;

147. SCHNEIDER, E. L., Epstein. C. J., Kaback, M. J., Brandes, D.; (1977) Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease. *Am. J. Med.* **63** 475.

148. SCHUTGENS, R. B. H., Heymans, H. S. A., Wanders, R. J.A.; *et al.* (1986) Peroxisomal disorders: a newly recognized group of genetic diseases.

Eur. J. Pediatr. **144** 430.

149. SCRIVER, C. R.; (1991) Phenylketonuria - genotypes and phenotypes. *N.Engl. J. Med.* **324** 1280.

150. SEALOCK, . R.; Gladstone, M., Steele, J. .; (1940) Administration of ascorbic acid to an alkaptonuria patient. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **44** 580.

151. SHAH, M. D., Desai , A. P., Jain, M. K.; *et al.* (1983) Niemann-Pick disease type B with oculoneurol involment. *Indian Pediatr.* **20** 521.

152. SHAPIRO, L. J., Hall, C. E., Leder, I. G., Neufeld, E. F., (1976) The relationship of a-L-iduronidase deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **172**, 156.

153. SHIPLEY, J. M., Klinkenberg, M., Wu, B. M.; *et al.* (1993) Mutational