



30

**DOENÇAS GENÉTICAS
NA COMUNIDADE
JUDAICA E
ACONSELHAMENTO
GENÉTICO COM SUAS
IMPLICAÇÕES**

ROBERTO MULLER

Capítulo 30

DOENÇAS GENÉTICAS NA COMUNIDADE JUDAICA

ROBERTO MULLER

“Valorizem seres isolados”
Bateson

INTRODUÇÃO

Pode-se considerar as doenças genéticas como uma das condições mais democráticas da Humanidade. Incidem em todas as populações, não respeitando, no seu conjunto, sexo, raça, cor ou condição sócio-econômica.

Entretanto, existem algumas doenças genéticas que acometem, preferencialmente, determinados grupos populacionais com frequências especialmente altas, enquanto permanecem raras em outros.

Dá-se o nome de “isolado” a um grupo populacional, de tamanho variável, separado dos outros durante um certo número de gerações, por determinadas barreiras, quer sejam geográficas, políticas, culturais ou sócio-econômicas, que acabam por levar a uma alta frequência de casamentos endogâmicos.

Nestes grupos, as frequências de determinados genes pode se tornar especialmente alta por 2 fenômenos:

- a) Endocruzamento ou Casamentos Consanguíneos: - uma vez que, como se sabe, os casamentos consanguíneos aumentam a probabilidade de homozigose entre os filhos resultantes deles e que, nos isolados, a probabilidade de casamentos consanguíneos é, provavelmente maior, conclui-se que a probabilidade de doenças recessivas raras nos demais grupos populacionais seria maior nesse grupo.
- b) Deriva Genética: - quando determinados genes são eliminados ou tem sua frequência aumentada devido a variações aleatórias nas frequências gênicas ao longo das gerações.

Entre os isolados mais conhecidos estão as comunidades Amish e Huteritas nos EUA. A comunidade judaica, por razões históricas, por muito tempo constituiu um verdadeiro isolado e, como consequência, apresenta frequências muito altas de certas doenças, como, por exemplo, a Síndrome de Tay-Sachs e a Doença de Gaucher que as demais populações.

ORIGENS DA POPULAÇÃO JUDAICA

Os judeus são um povo do Oriente Médio. Eles se originaram lá e uma parte da população viveu lá durante toda a história.

Há cerca de 4.000 anos, Abrão, o patriarca dos judeus, reuniu um povo que, diferentemente dos demais, era monoteísta (adorava apenas um Deus) e os guiou de Ur, na Mesopotâmia, para Canaã. De lá, os judeus foram para o Egito, de onde saíram, liderados por Moisés, para a Terra Prometida, na Palestina.

Após alguns séculos de vida nacional, em seu próprio país, foram invadidos pela Assíria por volta do ano de 724 a.C. e, em 597 a.C., Jerusalém caiu ante Nabucodonosor, que destruiu o 1º Templo de Salomão e dispersou o povo judeu, no que ficou conhecido como a Primeira Diáspora. Desse modo, os judeus se espalharam pela Babilônia, Pérsia, Grécia e Roma.

Entretanto, foi na Babilônia que os judeus encontraram as melhores condições para se estabelecerem, lá constituindo uma comunidade próspera, que persiste até hoje, e que pode ser considerada como a origem da Comunidade Judaica Oriental. Essa Comunidade constitui o “pool genético” original do povo judeu e originou vários sub-grupos com características genéticas e ambientais distintas.

Em 537 a.C., um pequeno grupo de judeus babilônicos, liderado por SHESHBAZZAR, um príncipe de Judá, retorna a Jerusalém. Pouco a pouco, outros grupos se juntam a eles e, de 520 a 515 a.C., constroem o que ficou conhecido como Segundo Templo de Salomão. Tem início, então, o que ficou conhecido como Ramo Palestino da Comunidade Judaica Oriental.

Em 63 a.C., os Romanos conquistaram Jerusalém e, em 70 da Era Cristã, destruíram o Segundo Templo e os judeus foram, novamente, expulsos de seu lar nacional. Tem, então, início a Segunda Diáspora que os levará a ocupar diversos lugares às margens do Mediterrâneo, na Europa, na África e na Ásia. No século VII, os judeus podiam ser encontrados da Pérsia ao Marrocos e Espanha, da Europa Central ao Saara.

Por volta do século XI, com o fim das guerras árabes, houve um ressurgimento das cidades e os barões e os condes chamaram artesãos para a sua construção. Desse modo, surgiram as comunidades judaicas. As regiões da França setentrional e da Alemanha Ocidental eram conhecidas pelo nome bíblico de Ashkenaz e, portanto, os judeus originários dessas regiões receberam o nome de Judeus Ashkenazim. Da mesma forma, a Península Ibérica era conhecida por Sefarad e, portanto, os judeus que viviam lá passaram a ser conhecidos como Judeus Sefaradim ou Sefaraditas.

Por volta do século XIII ao século XV, com o recrudescimento do anti-semitismo em vários países da Europa, os judeus que, até então, ali viviam em harmonia com as populações locais, constituindo comunidades bastante prósperas e produtivas, acabaram perdendo o “status” legal e o direito à residência. Desse modo, em 1290, foram expulsos da Inglaterra, entre 1306 e 1394, da França, de 1426 a 1450 da Alemanha e, finalmente, em 1492, da Espanha.

Durante os séculos XVII, XVIII e XIX houve intensa migração dos judeus da Europa ocidental para a Europa Oriental, depois de volta à Europa Ocidental e, finalmente, nos séculos XIX e XX, da Europa para a América e para a

Palestina onde, em 1948, declaram a Independência do Estado de Israel.

A POPULAÇÃO JUDAICA E AS DOENÇAS GENÉTICAS

Por que certas doenças são mais prevalentes na população judaica? Como vimos acima, nos isolados ocorrem dois fenômenos que aumentam as frequências de determinados genes raros: a consanguinidade e a deriva genética com efeito fundador.

Em relação às comunidades judaicas, dois estudos (Goldschmidt, 1960 e Frafir, 1972) avaliaram a frequência de casamentos consanguíneos em Israel entre as comunidades Aschkenazi, Sefaradi e Oriental, e encontraram frequências significativamente mais altas de casamentos consanguíneos entre os Sefaraditas e os Orientais, que entre os Aschkenazim.

Assim sendo, se a consanguinidade pode explicar a predileção de certas doenças pelos judeus Sefaraditas e Orientais, o mesmo não parece se aplicar aos judeus Ashkenazim. O mais provável é que este último grupo tenha sofrido os efeitos da deriva genética com efeito fundador.

Outro aspecto interessante que diferencia os dois grupos é que, enquanto entre os Sefaraditas e os Orientais as doenças genéticas assumem frequências específicas entre os diversos sub-grupos, o mesmo não acontece entre os judeus Ashkenazim, onde as frequências são, aproximadamente, as mesmas quer sejam eles provenientes da França, Alemanha, Polônia, etc. Este fato talvez possa ser explicado pelo fato da maior aceitação dos judeus pelas comunidades islâmicas que pelas européias, o que os fez migrarem menos e, portanto, serem menos sujeitos a miscigenação com judeus de outros países, ao contrário da Europa onde surgiu o conceito do Judeu Errante.

PRINCIPAIS DOENÇAS DOS JUDEUS ASHKENAZIM

a) **Doença de Tay-Sachs:** - doença autossômica recessiva descrita pela primeira vez em 1881 por Tay, um oftalmologista e, vários anos depois, independentemente, por Sachs, um neurologista americano. É causada por mutações no gene Hex A localizado no braço longo do cromossomo 15, em sua porção q 23 - q24 (15q23 - 15q24). Das três mutações possíveis, duas são encontradas nos judeus Ashkenazim e a terceira nos Canadenses Franceses não judeus de Quebec e resultam na ausência da sub-unidade α do RNA mensageiro que, por sua vez, leva à deficiência de uma isoenzima da β -Hexosaminidase (Hex A), levando a uma deficiência na degradação lisossomal do gangliosídeo GM2.

A Síndrome de Tay-Sachs caracteriza-se por um retardo no desenvolvimento neuro-psico-motor cujo início ocorre por volta dos 3 a 5 meses de vida, com uma discreta fraqueza motora e uma reação exagerada ao som, geralmente na forma de uma extensão súbita dos membros superiores e inferiores, simulando o reflexo de Moro. A esses sintomas, logo se acrescentam paralisia, demência e cegueira com a morte ocorrendo, geralmente, aos dois ou três anos de vida. Não há, até o momento, tratamento eficaz.

O diagnóstico é feito com base no quadro clínico descrito acima, no qual a reação aos sons se sobressai, no achado de uma área cinzento-esbranquiçada ao redor da mácula, devida à presença de células ganglionares com deposição de lípidos, formando uma mancha vermelho-cereja ao exame de fundo-de-olho, e na demonstração da diminuição da atividade da Hexosaminidase A, em presença de uma atividade normal da Hexosaminidase B. O diagnóstico pode ser confirmado por técnicas de hibridização *in situ* fluorescente (FISH).

O diagnóstico pré-natal pode ser feito pela determinação da atividade da Hexosaminidase A em células fetais obtidas por biópsia das vilosidades coriônicas ou por amniocentese. As técnicas de DNA são, entretanto, mais específicas, principalmente, quando se consegue identificar as mutações específicas nos pais. Quando, entretanto, suas mutações são desconhecidas, torna-se necessário combinar as técnicas enzimáticas e baseadas no DNA, a fim de se descartar resultados falsos positivos.

Prevenção:

A demonstração, durante a década de 70, da eficácia dos programas de educação comunitária e de triagem populacional de heterozigotos, associados ao diagnóstico pré-natal em casais identificados como sendo de alto risco, trouxe um avanço importante na prevenção da Síndrome de Tay-Sachs. A experiência acumulada até os dias de hoje aponta para a importância desses programas de prevenção, principalmente voltados para a população judaica.

b) **Doença de Gaucher:** - descrita em 1882 por Philippe Gaucher, é extremamente comum e se caracteriza pelo acúmulo, de um glicolípido, o glicocerebrosídeo, nas células do baço, do fígado e do osso. Esse acúmulo, é causado por uma diminuição importante da atividade da enzima glicocerebrosidase, que, por sua vez, é causada por mutações do gene que codifica essa enzima (ou seu ativador), e que foi localizado no braço longo do cromossomo 1, em sua porção q 21- q31 (1q21-q31). Doença de herança autossômica recessiva, sua incidência global é desconhecida, porém estima-se que incida em 1:7.000 a 1:10.000 judeus Ashkenazim.

A doença de Gaucher pode ser classificada em três tipos, conforme a presença ou não e a gravidade do envolvimento do Sistema Nervoso Central: tipo I - não neuropática; tipo II - neuropática aguda e tipo 3 - neuropática sub-aguda.

A forma de apresentação mais comum é o tipo I, por vezes denominado "tipo adulto", porém de início mais frequentemente na infância e se caracteriza pelo não envolvimento do Sistema Nervoso Central. Por outro lado, no tipo II, ou forma infantil, o envolvimento neurológico é grave e o início também se dá na infância. Por fim, no tipo 3 ou forma juvenil, o envolvimento neurológico se inicia mais tarde, na primeira década da vida e sua evolução é mais lenta.

Existe uma incidência maior de certas formas de câncer em pacientes portadores da Doença de Gaucher, principalmente, a leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, o linfoma de Hodgkin e o linfoma não-Hodgkin.

O diagnóstico dessa doença se baseia: a) na identificação da "célula

de Gaucher”, uma célula engurgitada pela deposição de lípidos, derivada do sistema monócito-macrofágico, e encontrada em vários tecidos, principalmente no baço, miossoides hepáticos, medula óssea e no parênquima dos linfonodos, onde substitui as células normais; b) em ensaios enzimáticos onde se dosa a atividade da β -Glicosidase ácida dos leucócitos do sangue periférico ou em fibroblastos cultivados e c) na detecção das mutações gênicas por técnicas de DNA.

O tratamento é sintomático e visa prevenir infecções, tratar as crises de dor óssea, esplenomia, quando necessário, e acompanhamento ortopédico. A administração da enzima modificada algluceras, apesar de muito cara, tem mostrado ser eficaz na melhora desses pacientes. O transplante de medula óssea também tem sido útil, desde que bem indicado, principalmente quando é realizada a ablação da medula óssea seguida por um transplante de medula óssea com células primordiais hematopoiéticas transformadas.

c) **Doença de Niemann-Pick:** - descrita em 1914 pelo pediatra alemão Niemann diferenciada da doença de Gaucher entre 1922 e 1927 por Ludwig Pick, é uma doença autossômica recessiva cujo gene se encontra no braço curto do cromossomo 11, em sua porção p 15.1 - p 15.4 (11p15.1-p15.4), e que apresenta 5 fenótipos:

Tipo A: doença neurodegenerativa infantil. Fatal aos 3 a 4 anos;

Tipo B: acomete o Sistema Reticulo-Endotelial, com pouco ou nenhum envolvimento do Sistema Nervoso Central. Os pacientes costumam chegar à idade adulta em boa saúde;

Tipo C: inicia-se n.º 1º ou 2º ano de vida com alterações neurológicas lentas. A hepatoesplenomegalia é menor que a que ocorre nas formas anteriores. A sobrevida é variável, porém é fatal antes dos 20 anos;

Tipo D: descrita em apenas uma família da Nova Escócia. Inicia-se aos 5 anos, assemelha-se ao tipo C e tem evolução protraída;

Tipo E: é raro, causa uma hepatoesplenomegalia e não há envolvimento do Sistema Nervoso Central.

As formas mais comuns encontradas nos judeus Ashkenazim são os tipos A e B.

O defeito básico, nos tipos A, B e C é a falta da enzima esfingomielinase ácida, que cataliza a clivagem hidrolítica da esfingomielina a ceramida e fosforilcolina, causando o acúmulo de esfingosmielina nos tecidos.

A Doença de Niemann-Pick é uma doença autossômica recessiva, que acomete cerca de 1:25.000 recém-nascidos judeus Ashkenazim e cujo diagnóstico se baseia, além do quadro clínico, no encontro de uma célula espumosa no mielograma, chamada célula de Niemann-Pick. A detecção do heterozigoto portador pode ser feita pelo ensaio enzimático, que também é útil no diagnóstico pré-natal, em células fetais colhidas por biópsia das vilosidades coriônicas ou pela punção do líquido amniótico.

O tratamento é sintomático e de suporte. Pode-se realizar o transplante da medula óssea, que diminui a visceromegalia, porém não melhora os

sintomas neurológicos.

d) **Síndrome de Bloom:** - doença rara, autossômica recessiva, cujo gene está localizado em 15q27.1, caracteriza-se por um retardo grave do crescimento pré e pós-natal associado a lesões cutâneas faciais causadas pela luz do Sol, além de um fâcies característico, infertilidade, predisposição ao câncer, instabilidade cromossômica e imunodeficiência.

OUTRAS DOENÇAS MAIS FREQUENTES NOS JUDEUS:

Outras doenças incluem a Disautonomia Familiar e a deficiência de 21-hidroxilase, além da Distonia de Torsão e a Síndrome de Gilles de La Tourette.

Entre as doenças multifatoriais mais comuns, destacam-se os Distúrbios Bipolares e Unipolares do Humor, Doença Coronariana, Diabetes tipo II, Doenças Inflamatórias do Intestino (Doença de Crohn e Colite Ulcerativa), além de uma predisposição a determinados tipos de câncer, principalmente do seio e dos ovários (genes BRCA1 e BRCA2), cólon, linfomas e melanomas.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E SUAS IMPLICAÇÕES

“A arte do aconselhamento repousa na determinação da melhor época e circunstância para o fornecimento de cada informação, que pode ser complexa, mas é essencial”

- J. Hall

◆INTRODUÇÃO:

Pode-se definir o aconselhamento genético como um “conjunto das atividades profissionais que ajudam e apoiam o consulente, desde o momento de averiguação e do processamento diagnóstico, até a ocasião em que se apresentam aos consulentes e seus parentes, da maneira mais eficiente e confortadora, as conclusões clínicas, prognósticas, terapêuticas e genéticas; trata-se de conseguir a colaboração dos consulentes para o exame das consequências e opções referentes à terapêutica e à reprodução, e proporcionar, a eles, o apoio necessário à obtenção dos meios para realizar suas decisões”.

Assim, podemos entender o Aconselhamento Genético como um processo contínuo de troca de informações, entre o médico e a família, a respeito de um problema que afeta um determinado indivíduo, ou um casal, cujo resultado final pode interferir no tratamento desse indivíduo e/ou no planejamento familiar do casal.

Esse processo de troca de informações é condicionado por um conjunto de influências que podem comprometer seriamente o seu resultado. Inicialmente, deve-se ter em mente que cada família traz um conjunto absolutamente individual de experiências culturais e pessoais, sendo o produto de sua história individual. Por sua vez, cada profissional também carrega a

sua própria experiência pessoal, aliada a um conjunto individual de valores e preceitos éticos e morais, também frutos de sua história familiar. Finalmente, cada doença tem uma história natural específica que abrange suas características clínicas, a presença ou não de certas complicações e estratégias diagnósticas, com um prognóstico específico.

Essas variáveis sempre entram em jogo no processo do aconselhamento alterando a maneira pela qual ele é realizado e, portanto, interferindo significativamente no seu resultado. Cabe ao profissional compreendê-las, impedindo que suas influências possam prejudicar o seu trabalho, permitindo, assim, que o paciente e sua família entendam melhor as informações e, portanto, que possam tomar uma decisão mais serena e adequada quanto ao tratamento e planejamento familiar.

◆ FATORES EMOCIONAIS FAMILIARES:

A notícia da presença de alguma anomalia grave num recém-nascido ou numa criança maior ocorre, invariavelmente, num momento de angústia extrema. Não raro, a resposta emocional dos familiares passa por quatro estágios básicos que devem ser entendidos e respeitados:

- negação
- luto
- revolta
- resignação ou aceitação

Na fase de negação, a família não consegue acreditar que a criança realmente é diferente das outras. Frequentemente busca traços semelhantes em outros membros da família e considera que o diagnóstico e/ou os resultados dos exames estão errados.

Na fase de luto sobrevém uma profunda depressão e uma sensação de culpa e de perda profunda. Os familiares procuram não falar a respeito de seu problema e, frequentemente, recusam qualquer ajuda.

Na fase de revolta a pergunta: “Meu Deus, entre todas as pessoas, por que justamente eu?” os assalta. Não raro, os familiares procuram culpar os profissionais ou as instituições que os atenderam.

Finalmente, a fase de resignação e aceitação da doença com suas implicações é a fase mais produtiva no sentido da busca de auxílio especializado.

É preciso ter em mente que nem sempre todos os estágios estão presentes e que eles não ocorrem, necessariamente, nessa ordem. Além disso, em cada pessoa, eles assumem uma dinâmica própria ao longo do tempo. Assim, num casal, um dos membros pode passar por todos esses estágios em questão de dias, enquanto o outro pode se fixar num deles por anos a fio. Essa compreensão é fundamental para que se possa dar o apoio necessário ao casal e para que se administre de forma mais eficiente o fornecimento das informações. Embora não seja legítima a sonegação de informações, um excesso de carga informativa num momento de negação ou de luto extremo por parte da família pode ser inócuo, na melhor das hipóteses, quando não, trazer consequências desastrosas para o vínculo familiar.

◆ PRINCÍPIOS BÁSICOS PARA O FORNECIMENTO DE INFORMAÇÕES:

Como regra, podemos dizer que há cinco princípios básicos para se prover informações para uma família ou para um paciente.

a) Processo de educação: - é necessário que a informação seja oferecida de forma didática e inteligível, respeitando-se as características culturais de cada indivíduo. A linguagem deve ser de fácil compreensão por parte do paciente e de seus familiares e o profissional deve se certificar de que, ao final do processo, os envolvidos tenham absoluto conhecimento a respeito do problema.

b) Troca de informações: - é necessário manter um ouvido atento às informações da família não partindo, jamais, de noções pré-concebidas. Além disso, se, por um lado, é necessário administrar adequadamente a carga de informações que se oferece à família, por outro lado, não se deve sonegar nenhuma informação. Antes, é necessário garantir um fluxo continuado de troca de informações com a família, de modo a haver uma identificação o mais estreita possível entre o aconselhador e a família, facilitando, assim, o processo de aconselhamento.

c) Questões familiares: - o aconselhador deve, na medida do possível, ouvir as questões da família e dar resposta a elas sempre que possível. Quando não for possível, deve-se deixar claro que elas serão respondidas em momento oportuno e, de fato, fazê-lo.

d) Processo continuado: - o aconselhamento genético raramente se esgota em uma ou duas consultas. É um processo que deve ter continuidade enquanto houver dúvidas da família e até que se perceba que essas dúvidas foram sanadas e que foi adotada uma decisão quanto ao planejamento terapêutico e familiar, decisão essa que deve ser serena e atender às necessidades individuais de cada família.

e) Enfoque não diretivo: - como já foi dito anteriormente, o processo de troca de informações que resulta no aconselhamento genético deve ser isento de idéias pré-concebidas e, principalmente, respeitar os princípios éticos, morais e culturais da cada núcleo familiar. É necessário que cada paciente ou cada família tome seu próprio conjunto de decisões, sem que o profissional interfira de qualquer modo no processo de decisão.

◆ FASES DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO:

a) Elaboração do Diagnóstico;

b) Explicações quanto à História Natural da doença, dando conta das complicações possíveis e das possibilidades terapêuticas e preventivas;

c) Elaboração do Risco de Recorrência com explicações elucidativas sobre o seu significado, inclusive para demais membros da família que estejam em risco;

d) Prevenção de novos afetados, com possibilidades de detecção de

heterozigotos portadores e diagnóstico pré-natal;

e) Encaminhamento da família a grupos de apoio e suporte.

◆ CONCLUSÕES:

O aconselhamento genético, portanto, deve ser entendido como um processo continuado de troca de informações entre o profissional e a família, que começa no momento de se dar, aos familiares, a notícia de um fato indesejado e termina apenas quando se tem a certeza da compreensão, pelos familiares, das implicações desse mesmo fato, de que houve uma adaptação dessa família a esse fato, de que o seu vínculo ao paciente foi mantido e, finalmente, de que foram adotadas medidas que se ajustam à realidade de cada família, levando, tanto quanto possível, a um estado de equilíbrio emocional no qual deve haver, sempre, espaço para a esperança, desde que dentro dos limites da realidade, e para momentos felizes, o que deve ser, sempre, um objetivo a ser buscado. Esse objetivo só poderá ser alcançado se a família puder contar com um profissional esclarecido, atento às suas necessidades e imbuído de um espírito humanista, compreensivo e sensível aos anseios de cada núcleo familiar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANESTUTZ, HC, Carey, EJ: Skeletal manifestations and treatment of Gaucher's disease. *J Bone Joint Surg (Am)* 48:670,1966.
2. AYLSWORTH, A S. - Genetic Counseling for Patients with Birth Defects - *Ped. Clin. North Am.*, 39(2): 229-53, 1992.
3. BARNAVI, E - História Universal dos Judeus - Da Gênese ao Fim do Século XX. Editora Cejup, 1995.
4. BEIGUELMAN, B -Genética de populações: efeito da consanguinidade in *Genética Médica* vol. 2. Edart-São Paulo, 1977.
5. BEUTLER, E and Grabowski, G.A . - Gaucher Disease in Scriver, CR; Beandets, AL; Sly, W.S and Valle, D - *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* vol II, pp. 2641-1670, Mc Graw-Hill, 1995.
6. BEUTLER, E: - Gaucher's Disease in Goodman RM, Motulsky, AG (cols.): *Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews* pp. 157-169 Raven press, New York, 1979.
7. BRADY, RO: Niemann-Pick Disease in Goodman RM & Motulsky, AG (eds.): *Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews* pp195-200. Raven press, New York, 1979.
8. CHANG-Lo M, Yam LT, Rubenstone AI, Schwartz SO: Gaucher's disease associated with chronic lymphocytic leukaemia, gout and car cinoma .*J Pathol* 106:203, 1975.
9. EBAN, A: *Heritage - Civilization and the Jews* Summit Books, New York, 1984.
10. EYAL, N, Levy H, Renier O, Widgerson M, Wilder S, Horowitz M: Gaucher's Disease In *Bonné-Tamir B, Adam A (eds) - Genetic Diversity among Jews* pp119-127., Oxford University Press, 1992.
11. FREDRICHSON, DS Glucosyl cerramide lipidases: Gaucher's disease, in Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (cols): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3rd ed. pp. 783-807, New York, Mc Graw-Hill, 1972.
12. FREDRICKSON, D.S., Sloan HR: Glucosyl cerramide lipidases: Gaucher's disease, in Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (cols): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3rd ed. p.730 New York, Mc Graw-Hill, 1972.
13. FRIED, K; Gaucher's disease among the Jews of Israel. *The Bulletin of the Research*

- Council of Israel: Proceedings of the Fourth Meeting of the Israel Genetics Circle, vol 7B p.213, 1958.
14. GERMAN, J: Bloom's Syndrome XVII: A Genetic Disorder that Displays the consequences of Excessive Somatic Mutation in In Bonn -Tamir B, Adam A (eds) - Genetic Diversity among Jews pp. 129-139, Oxford University Press, 1992.
 15. GOODMAN, RM - A perspective on genetic diseases among the jewish people. in Goodman RM & Motulsky, A (eds.) - Genetic Diseases among Ashkenazi Jews pp. 1-17, Raven Press, New York, 1979.
 16. GRAVEL, RA; Clarke, JTR; Kaback, MM; Mahuran, DM; Sandhoff, K and Suzuki, K - The GM2 Gangliosidosis in Scriver, CR; Beaudets, AL; Sly, W.S and Valle, D - The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease vol II 839-2879, Mc Graw-Hill, 1995.
 17. HALL, J.G. - Congenital Anomalies: Providing Information to the Family in Stevenson, R.E.; Hall, J.G. e Goodman, R.M.(eds.) - Human Malformations and Related Anomalies vol I pp. 183-186 - Oxford University Press, 1993.
 18. KOLODNY, EH: Tay-Sachs Disease in Goodman RM, Motulsky, AG (cols.): Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews pp157-169. Raven press, New York, 1979.
 19. MARK, T, Dominguez C, Rywlin AM: Gaucher's disease associated with chronic lymphocytic leukemia. South Med J 75:361, 1982.
 20. NEUFELD, E F - The Molecular Basis of Tay-Sachs Disease and Related GM2 Gangliosidoses among jews and non-jews. In Bonn -Tamir B, Adam A (eds) - Genetic Diversity among Jews pp. 97-103, Oxford University Press, 1992.
 21. OPITZ, J.M. - Reflex es sobre a pr tica do aconselhamento genético in Opitz, J.M. - T picos Recentes de Genética Clínica - pp. 215-231 - Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1984.
 22. SCHUCHMAN, EH, Desnick RJ: The Molecular Genetics of Acid Sphingomyelinase and Niemann-Pick Disease in Bonn -Tamir, ets pp. 104-118.
 23. WALKER, A P. - Genetic Counseling in Rimoin D.C, Connor, J.M. e Pyeritz, R.E. (eds) - Principles and Practice of Medical Genetics 3rd edition pp. 595 - 618 - Churchill, Livingstone, New York, 1997.