

Genética Bioquímica

10.1 Erros metabólicos hereditários 301

- 10.1.1 Conceito e história 301
- 10.1.2 Genética 302
- 10.1.3 Mecanismos que reduzem a atividade enzimática 302
- 10.1.4 Consequências patológicas dos defeitos enzimáticos 302
 - 10.1.4.1 Ausência do produto final 302
 - 10.1.4.2 Acúmulo do substrato 310
 - 10.1.4.3 Interferência nos mecanismos reguladores 313
 - 10.1.4.4 Doenças do metabolismo das porfirinas 314
 - 10.1.4.5 Doenças do metabolismo dos ácidos orgânicos 315
 - 10.1.4.6 Doenças do metabolismo do cobre 315
 - 10.1.4.7 Doenças do metabolismo dos esteroides 315
 - 10.1.4.8 Doenças do armazenamento de glicogênio 315
 - 10.1.4.9 Doenças do armazenamento lisossômico 315

- 10.1.4.10 Doenças do ciclo da ureia 317
- 10.1.4.11 Doenças peroxissômicas 317
- 10.1.4.12 Doenças relacionadas com vitaminas 318
- 10.1.5 Tratamento de doenças metabólicas 318

10.2 Farmacogenética/farmacogenômica e ecogenética/toxicogenômica 318

- 10.2.1 Conceitos e aspectos principais 318
- 10.2.2 Determinação genética 319
- 10.2.3 Exemplos de distúrbios farmacogenéticos 319
 - 10.2.3.1 A N-acetiltransferase 1 e a inativação lenta da isoniazida 319
 - 10.2.3.2 Deficiência de α_1 -antitripsina 322
 - 10.2.3.3 Deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase 323
 - 10.2.3.4 Deficiência de butirilcolinesterase e sensibilidade à succinilcolina 324
 - 10.2.3.5 Hipertermia maligna 324



Caso clínico

Rosa Maria é a segunda filha de um casal descendente de judeus asquenazes, que já tem um filho mais velho, com 5 anos, saudável. Ao nascer, a menina parecia normal, porém, em torno dos 6 meses, ao fazer uma revisão clínica, o pediatra observou que ela apresentava um pequeno problema no controle da cabeça, sinais de letargia e prostração. Uma nova consulta foi realizada três a quatro semanas mais tarde, quando o pediatra observou que o descontrole da cabeça agravava-se e a menina respondia mal aos estímulos. O médico fez, então, um exame neurológico mais apurado e constatou a presença de uma mancha vermelho-cereja na mácula de ambos os olhos de Rosa Maria. Supondo o diagnóstico da pequena paciente, o pediatra encaminhou uma requisição de dosagem da enzima β -hexosaminidase A (que se apresenta diminuída em pacientes com a doença de Tay-Sachs); o resultado do exame de Rosa Maria confirmou a suspeita diagnóstica do pediatra, pois apresentou níveis muito baixos dessa enzima. A deterioração dos sintomas progrediu nos 3 anos seguintes. A menina ficou com seus membros espásticos, perdeu a audição e a visão, vindo a falecer aos 4 anos.

Fonte: Read e Donnai, 2008, modificado.

Comentário

A doença de Tay-Sachs (DTS; OMIM 272800), ou gangliosidose G_{M2} , é uma doença autossômica recessiva que causa degeneração progressiva do sistema nervoso central (SNC). As crianças nascem assintomáticas e parecem desenvolver-se normalmente, porém, entre 3 e 6 meses começam a apresentar os primeiros sintomas, que consistem na deterioração progressiva de suas capacidades físicas e mentais. Um indicador característico da DTS é o aparecimento de uma mancha vermelha-cereja na mácula do olho da criança afetada (Fig. 10.1). Há também acúmulo e precipitação dos gangliosídeos G_{M2} no cérebro. A DTS infantil é uma doença grave, que leva os indivíduos afetados (de ambos os sexos) a se tornarem cegos, surdos, paráliticos e mentalmente deficientes em 1 ou 2 anos, terminando em morte, em torno dos 4 ou 5 anos, às vezes até antes.

As formas de início juvenil e adulto dessa doença são raras. O gene responsável pela forma juvenil é alélico ao da forma infantil clássica, mas na forma juvenil os pacientes têm deficiência enzimática parcial, nem todos apresentam cegueira, e morrem em torno dos 15 anos. Na forma adulta, o quadro clínico é variável, sendo detectado quando os pacientes têm de 20 a 30 anos e incluindo sintomas como tremores das mãos, comprometimento da fala, fraqueza muscular e perda do equilíbrio. O nível de atividade residual da Hex-A é inversamente correlacionado com a gravidade clínica da doença. Os pacientes com DTS de início infantil possuem dois alelos nulos que praticamente causam ausência de atividade enzimática da Hex-A. Já os pacientes com as formas de início juvenil ou adulto da doença geralmente são heterozigotos compostos para um alelo nulo e um alelo com baixa atividade

de residual da Hex-A. Os níveis de atividade enzimática podem ser assim exemplificados: pacientes com DTS infantil, 0,01% da atividade normal; pacientes com a forma juvenil, 0,5%; pacientes com a forma adulta, 2 a 4%; pessoas saudáveis com baixa atividade de Hex-A, 11 a 20%.

Neste caso clínico, os genitores são heterozigotos simples para uma mutação no gene *HEXA*, localizado no cromossomo 15q23-q24. Os heterozigotos para essa mutação produzem pelo menos 50% da quantidade normal de Hex-A (produzida pelo alelo normal), porém não apresentam sintomas da doença.

Quimicamente, os gangliosídeos são os esfingolípídeos mais complexos, encontrados inicialmente em células ganglionares do sistema nervoso, principalmente nos terminais nervosos. Em um indivíduo normal, a síntese e a degradação dos esfingolípídeos se encontram em equilíbrio, mas a falta da enzima necessária à sua degradação acarreta o acúmulo dessas substâncias nos lisossomos, organelas que contêm as enzimas para decompô-las e, assim, promover sua reciclagem pelas células. Assim, a DTS faz parte das esfingolipidoses, um dos grupos componentes da ampla classe de doenças do armazenamento lisossômico, sendo caracterizadas pelo acúmulo de esfingolípídeos, por ausência ou deficiência da enzima hexosaminidase A (Hex-A). Essa enzima, que é encontrada em todas as células, é particularmente necessária para degradar os gangliosídeos G_{M2} , componentes lipídicos de todas as membranas celulares, com maior concentração nos neurônios e suas terminações. Sem a Hex-A funcional, os gangliosídeos se acumulam no interior dos neurônios do cérebro, causando degeneração do sistema nervoso.

A hexosaminidase A é composta de duas subunidades: α e β . A subunidade α é codificada pelo gene *HEXA* (OMIM 606869), que está mapeado no cromossomo 15q23-q24; a subunidade β é codificada pelo gene *HEXB* (OMIM 606873) que está no cromossomo 5q13. O gene *HEXA* contém 14 éxons que cobrem 35 kb de DNA. A Hex-A tem estrutura proteica α - β , enquanto a outra enzima, Hex-B, tem estrutura β - β . Na DTS, a enzima deficiente é a β -hexosaminidase A, devido às mutações ocorridas no gene *HEXA*, codificador da subunidade α .

As mutações no gene *HEXA* associadas à doença, que já somam 80 descritas, incluem substituições, deleções e inserções de bases. Essas mutações geralmente causam perda completa da função ou redução drástica na atividade da enzima. Mutação no gene *HEXB*, da subunidade β , causa a doença de Sandhoff (OMIM 268800), cujo quadro clínico é similar ao da DTS, com acúmulo de gangliosídeos G_{M2} nos lisossomos do SNC. A diferença fica por conta de sua distribuição, uma vez que a doença de Sandhoff é pan-étnica, enquanto a DTS é mais comum em judeus asquenazes, de descendência europeia central ou oriental, ainda que ocorra mais raramente em todos os grupos étnicos. Na realidade, a DTS é muito mais frequente em judeus asquenazes (1 em cada 3.600 nascimentos; frequência de

heterozigotos: 1/30) do que nas outras populações. Três mutações principais contribuem para a forma infantil grave da doença em descendentes de judeus asquenazes, consistindo em mais de 90% de todas as mutações encontradas nesse grupo: (1) inserção de 4 pb no éxon 11, levando a uma mudança na fase de leitura e a um códon finalizador subsequente; (2) mutação no sítio de encadeamento do íntron 12; (3) mutação de sentido trocado, de glicina para serina, no éxon 7. Essa mutação produz uma forma de início tardio da doença, na qual a proteína mutante é produzida, mas é instável, resultando na redução na atividade enzimática e consequente fenótipo clínico.

Em outras populações, a inserção de 4 pb no éxon 11 e a mutação de sentido trocado no éxon 7 estão presentes, respectivamente, em 20 e 5% dos heterozigotos não judeus. Cerca de 15% desses indivíduos têm mutação no sítio de corte do íntron 9, que é diferente da mutação de sítio de corte comum nas populações de judeus asquenazes. A alta porcentagem dessas mutações comuns que levam à DTS, ocorrendo tanto nas populações de judeus asquenazes quanto em não asquenazes, indica a possibilidade de

um efeito do fundador (ver Cap. 8) ou alguma vantagem seletiva para o estado heterozigoto do gene.

Para o diagnóstico da DTS, são solicitadas as dosagens de hexosaminidase A feitas em substratos sintéticos ou gangliosídeos G_{M2} , usando amostras de tecidos, de soro ou leucócitos obtidos dos pacientes. Com a identificação de mutações comuns causando a DTS, o diagnóstico molecular pode ser feito usando amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização de oligonucleotídeos aleloespecíficos. Embora ainda não existam tratamentos eficazes para a DTS, a triagem de heterozigotos ajuda a diminuir a prevalência dessa doença em populações de alto risco. Os heterozigotos podem ser identificados por testes de atividade da enzima Hex-A ou por testes de DNA que detectam mutações gênicas específicas. Quando ambos os genitores são portadores, pode-se realizar o diagnóstico pré-natal, em cada gestação, para detectar os fetos afetados. Além disso, atualmente está sendo pesquisada a terapia de reposição de Hex-A e de inibidores da síntese de gangliosídeos, como tratamentos viáveis para recém-nascidos com DTS.

10.1 Erros metabólicos hereditários

10.1.1 Conceito e história

Os erros metabólicos hereditários são distúrbios bioquímicos determinados geneticamente, nos quais um defeito enzimático específico produz um bloqueio metabólico que pode originar uma doença. O conceito de erro hereditário do metabolismo como causa de doença foi proposto por Archibald Garrod, que, em 1902, utilizou pela primeira vez o modelo mendeliano em pesquisa com humanos. Baseado em seus estudos sobre a alcaptonúria, uma doença cujos pacientes não realizavam determinada etapa metabólica, Garrod fez as seguintes observações:

- um indivíduo tem ou não uma doença metabólica, inexistindo formas intermediárias; portanto, os desvios da normalidade são marcantes;
- as doenças metabólicas são congênitas ou surgem muito cedo na vida;

- essas doenças tendem a aparecer nos irmãos, mas não nos genitores de afetados;
- ocorrem em famílias cuja consanguinidade parental está aumentada;
- não estão sujeitas a grandes flutuações quanto à sua gravidade;
- essas doenças são decorrentes de alterações enzimáticas.

Alguns erros metabólicos são assintomáticos e não acarretam doenças, como, por exemplo, a redução da sensibilidade gustativa à feniltiocarbamida; outros são assintomáticos até que sejam evidenciados pela ingestão de certas substâncias, como a deficiência da enzima glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD). Por outro lado, certa fração dos erros metabólicos é sintomática, mas não causa grandes problemas clínicos (p. ex., alcaptonúria). A maioria deles, no entanto, manifesta-se com sintomas agudos, e só são compatíveis com a sobrevivência normal se sua causa for eliminada (p. ex., galactosemia).

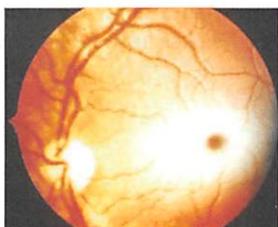


Figura 10.1

Mancha vermelho-cereja característica na retina de uma criança com doença de Tay-Sachs.

Fonte: Read e Donnai.¹

10.1.2 Genética

Atualmente são conhecidos mais de 500 distúrbios metabólicos hereditários, alguns deles apresentados na **Tabela 10.1**. A maioria é de herança autossômica recessiva; alguns são determinados por genes recessivos ligados ao X (p. ex., síndrome de Lesch-Nyhan e síndrome de Hunter), e são raros os de herança autossômica dominante (p. ex., várias formas de porfiria e uma forma de hipercolesterolemia familiar) ou dominante ligada ao X (deficiência de ornitina-transcarbamilase), vários mostrando, também, heterogeneidade genética.

A herança recessiva da maioria das deficiências enzimáticas é compreensível, porque os níveis da maior parte das enzimas, nas células, não limitam as reações; isto é, o heterozigoto, que apresenta em torno de 50% do nível enzimático normal, geralmente é capaz de sintetizar o produto final da rota prejudicada, em quantidades normais. São raros os casos em que os heterozigotos podem manifestar alterações clínicas.

Por outro lado, quando as proteínas envolvidas são não enzimáticas, como receptores ou proteínas estruturais, seu padrão de herança é dominante, causando doenças mesmo quando o gene está em heterozigose, conforme se verifica entre doenças hereditárias como a síndrome de Marfan.

A maioria dos erros metabólicos hereditários, nos quais seja identificado um produto gênico deficiente ou anormal, pode ser diagnosticada pré-natalmente. Isso pode ser feito por análise bioquímica de amniócitos cultivados, obtidos por meio de amniocentese, análise das vilosidades coriônicas ou estudo do DNA (ver Cap. 19).

10.1.3 Mecanismos que reduzem a atividade enzimática

O metabolismo processa-se em uma série gradativa de reações, cada etapa sendo catalisada por uma enzima específica. Normalmente, uma enzima catalisa a conversão de um substrato em um produto. A maior parte das enzimas (holoenzimas) é composta de uma apoenzima (porção proteica da molécula), ligada a uma coenzima (geralmente uma vitamina), que é o principal componente do centro ativo da enzima.

A via metabólica pode ser bloqueada em qualquer etapa, se a enzima necessária para a via estiver deficiente ou ausente. Essa alteração pode ser causada por vários mecanismos:

- mutação no gene estrutural que codifica a enzima pode acarretar, nos homozigotos, ausência da enzima ou produzir uma forma anormal, com atividade reduzida;

- mutação no gene regulador da taxa de produção da enzima pode levar a uma quantidade inadequada da enzima estruturalmente normal;
- degradação acelerada da enzima pode levar à deficiência da enzima ativa;
- mutação que afeta a absorção ou a biossíntese do cofator, ou altera o seu sítio de ligação, pode reduzir a atividade enzimática;
- quando a enzima é codificada por dois ou mais genes, uma mutação em um desses genes pode causar a inatividade enzimática, e diferentes lócus mutantes podem ter o mesmo produto final.

10.1.4 Consequências patológicas dos defeitos enzimáticos

Na **Figura 10.2**, está representada uma via metabólica hipotética para conversão do substrato S, no produto final P por meio de uma série de reações enzimáticas. Em qualquer etapa da rota principal, podem ocorrer bloqueios enzimáticos, cujas consequências podem ser as seguintes.

10.1.4.1 Ausência do produto final

A ausência do produto final pode acarretar dois tipos de efeito:

- a. ausência de reação subsequente para a qual o produto final seria o substrato;
- b. o mecanismo de controle do tipo inibição retroativa, que tal produto realizaria, encontra-se prejudicado.

Ausência de reação subsequente para a qual o produto final seria o substrato – Um exemplo do primeiro tipo de efeito é o do **albinismo oculocutâneo tipo I**. No tipo clássico dessa condição, de herança autossômica recessiva, a falta de **tirosinase** no melanócito bloqueia a via metabólica que leva a tirosina até melanina por meio da DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina), não havendo, portanto, o pigmento melanina no cabelo, na pele e na íris. A pele é branco-leitosa, desenvolvendo eritemas intensos quando exposta ao sol. O cabelo é branco-amarelado e os olhos não têm pigmento na coroide, nem na retina, sendo a íris azul-acinzentada. Além disso, os afetados apresentam fotofobia, astigmatismo, nistagmo e diminuição da acuidade visual. Os albinos em geral são suscetíveis ao câncer de pele. Os cuidados médicos consistem na proteção da pele contra os raios solares e no uso de óculos escuros e corretivos.

Esse tipo de albinismo apresenta heterogeneidade genética e bioquímica. Sua frequência é aproximadamente de 1/20.000 indivíduos, sendo de 1/75 a frequência de heterozigotos.

Tabela 10.1 Exemplos de distúrbios metabólicos hereditários

Distúrbio metabólico	Tipo de herança	Enzima ou fator deficiente	Principais características clínicas
Metabolismo dos aminoácidos			
Albinismo oculocutâneo I (OMIM 203100) e II (OMIM 203200)	AR	Tirosinase	Ausência de pigmentação (pele, cabelos e olhos), defeitos oculares (fotofobia, astigmatismo, nistagno e redução da acuidade visual), eritemas intensos por exposição ao sol
Alcaptonúria (OMIM 203500)	AR	Oxidase do ácido homogentísico	Artrite, ocronose do tecido cartilaginoso, escurecimento da urina em contato com o ar
Doença da urina em xarope de bordo IA (OMIM 248600)	AR	α -cetoácido descarboxilase de cadeia ramificada	Anorexia, apatia, vômitos, desidratação, convulsões, coma e morte, se não for tratada até 10 dias de vida pós-natal; odor característico de xarope de bordo devido à presença de aminoácidos de cadeia ramificada no sangue e na urina; mesmo tratada, pode resultar em algum grau de deficiência mental
Fenilcetonúria (OMIM 261600)	AR	Fenilalanina-hidroxilase	Deficiência mental, pele, cabelos e olhos claros, eczema, epilepsia, dermatite, cheiro de mofo devido à excreção de fenilcetonas na urina
Hipotireoidismo congênito 1 (OMIM 274400) e variantes	AR	Tiroxina (T4)	Cretinismo bocígeno (por insuficiência funcional da tireoide), deficiência mental
Hipotireoidismo congênito não bocígeno (OMIM 275200)	AR	Receptor de TSH	Níveis elevados do hormônio tireoestimulante (TSH), devido à mutação no receptor de TSH
Hipotireoidismo congênito não bocígeno 2 (OMIM 218700) e variantes 3, 4 e 5 (OMIM 609893; 275100; 225250)	AR	Várias	Associado à disgenesia da tireoide; se a terapia com hormônios tireoidianos não for iniciada aos 2 meses de idade, podem ocorrer graves danos neurológicos, com prejuízo mental e motor
Homocistinúria (OMIM 236200)	AR	Cistationina-sintase	Deficiência mental, deslocamento da lente, trombose, infarto do miocárdio, anomalias esqueléticas com osteoporose e acúmulo de homocisteína na urina
Tirosinemia I (OMIM 276700)	AR	Fumaril-acetoacetato-hidrolase	Vômitos, diarreia, hepatoesplenomegalia, cirrose, raquitismo, catarata, insuficiência hepática e renal, atraso no desenvolvimento físico, odor característico de repolho e deficiência mental; risco de carcinoma hepatocelular nos pacientes que sobrevivem à infância
Tirosinemia II (OMIM 276600)	AR	Tirosina-amino transferase hepática	Ceratomalacia (tipo de lesão na córnea), hiperkeratite palmoplantar, níveis elevados de tirosina sérica e deficiência mental
Tirosinemia III (OMIM 276710)	AR	4-hidroxifenilpiruvato-dioxigenase	Níveis sanguíneos elevados de tirosina e excreção maciça de seus derivados na urina, deficiência mental leve e/ou convulsões, ausência de dano hepático
Metabolismo dos carboidratos			
Galactosemia (OMIM 230400)	AR	Galactose-1-fosfato-uridiltransferase	Vômitos, diarreia, desidratação, desnutrição, icterícia, cirrose, hepatoesplenomegalia, galactosúria, catarata, deficiência mental
Deficiência de galactoquinase (OMIM 230200)	AR	Galactoquinase	Aumento da galactose no sangue e na urina, acúmulo de galactitol na lente, se houver galactose na dieta, com formação de catarata, principalmente em crianças cuja dieta inclui a lactose (que é derivada da β -galactose)
Intolerância hereditária à frutose (OMIM 229600)	AR	Frutose-1-fosfato-aldolase	Dor abdominal aguda, vômitos, hipoglicemia; se não cessar a ingestão de frutose, insuficiência hepática e/ou renal e morte
Metabolismo dos lipídeos			
Hipercolesterolemia familiar (OMIM 143890)	AD	Receptores de LDL	Nos heterozigotos, aterosclerose, altos níveis de colesterol, xantomas e xantelasmas, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio. Nos homozigotos, aparecimento precoce dessas características

(continua)

Tabela 10.1 Exemplos de distúrbios metabólicos hereditários (continuação)

Distúrbio metabólico	Tipo de herança	Enzima ou fator deficiente	Principais características clínicas
Metabolismo das purinas/pirimidinas			
Acidúria orótica I hereditária (OMIM 258900)	AR	Orotato-fosforribosil-transferase e orotidina 5'-monofosfato-descarboxilase	Anemia megaloblástica, atraso do desenvolvimento e excreção de grande quantidade de orotato na urina
Deficiência de adenosina-desaminase (OMIM 102700)	AR	Adenosina-desaminase	Imunodeficiência combinada grave, com grande redução de células B, T e <i>natural killer</i> (NK), devida a mutação no gene <i>ADA</i> . Corresponde a 15% de todas as imunodeficiências combinadas graves. Crianças com deficiência de ADA, se não tratadas, morrem aos 2 anos por infecção generalizada
Deficiência de purino-nucleosídeo-fosforilase (OMIM 613179)	AR	Purino-nucleosídeo fosforilase	Imunodeficiência caracterizada por redução da função das células T. Alguns pacientes têm disfunção neurológica
Síndrome de Lesch-Nyhan (OMIM 300322)	RLX	Hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase 1	Deficiência mental e outras manifestações neurológicas, movimentos incontrolados, automutilação, espasticidade, disartria, insuficiência renal
Metabolismo das porfirinas			
Porfirias hepáticas			
Coproporfiria hereditária (OMIM 121300)	AD	Coproporfobilinogênio-oxidase	Dor abdominal, ataques agudos de disfunção neurológica provocados por drogas, jejum, ciclo menstrual ou doenças infecciosas, fotossensibilidade cutânea
Porfiria aguda intermitente (OMIM 176000)	AD	Uroporfirinogênio-III-sintase	Dor abdominal, vômitos, problemas no SNC (distúrbios emocionais, confusão mental, alucinações); crises podem ser precipitadas pela administração de certas drogas (esteroides exógenos, anticonvulsivantes e barbitúricos)
Porfiria variegata (OMIM 176200)	AD	Protoporfirinogênio-oxidase	Fotossensibilidade cutânea com hiperpigmentação pós-inflamatória, dor abdominal, urina escura e sintomas neuropsiquiátricos
Porfirias eritropoiéticas			
Porfiria eritropoiética congênita (OMIM 263700)	AR	Uroporfirinogênio II-sintase	É causada por defeitos na síntese do heme, resultando no acúmulo de porfirinas ou de seus precursores; anemia hemolítica, fotossensibilidade cutânea, dentes vermelho-acastanhados
Protoporfiria eritropoiética (OMIM 177000)	AD	Ferroquelatase	Fotossensibilidade, doença hepática e níveis elevados de protoporfirina nos eritrócitos. A ferroquelatase é responsável pela inserção de ferro ferroso junto ao precursor da porfirina, para formar o grupamento heme
Distúrbios de oxidação dos ácidos orgânicos			
Acidemia metilmalônica (OMIM 251000)	AR	Metilmalonil-CoA-mutase	Nos casos graves, hipotonia, desnutrição, acidose metabólica aguda com risco de vida, vômitos e atraso do desenvolvimento; complicações posteriores são pancreatite, cardiomiopatia, derrame nos núcleos da base, nefrite intersticial e deficiência mental. Responde ao tratamento com vitamina B ₁₂
Acidemia propiônica (OMIM 606054)	AR	Propionil-CoA-carboxilase	Vômitos episódicos, letargia e cetose, neutropenia, trombocitopenia periódica, atraso do desenvolvimento, intolerância às proteínas e deficiência mental. Os pacientes respondem ao tratamento com biotina
Deficiência de acil-CoA-desidrogenase de cadeia média (OMIM 201450)	AR	Acil-CoA-desidrogenase de cadeia média	Distúrbio da oxidação de ácidos graxos, que pode apresentar episódios semelhantes aos da síndrome de morte súbita infantil; hipoglicemia intermitente e vômitos causados por jejum transitório, geralmente associados a uma infecção intercorrente que, se não for tratada, pode levar a coma e morte; hepatoesplenomegalia e encefalopatia

(continua)

Tabela 10.1 Exemplos de distúrbios metabólicos hereditários (*continuação*)

Distúrbio metabólico	Tipo de herança	Enzima ou fator deficiente	Principais características clínicas
Acidúria glutárica tipo I (OMIM 231670)	AR	Glutaril-CoA desidrogenase	Encefalopatia episódica, distonia cerebral, distúrbio progressivo dos movimentos, paralisia. Também conhecida como acidemia glutárica I
Acidúria glutárica tipo II (OMIM 231680)	AR	Acil-CoA-desidrogenase	Hipotonia, hepatomegalia, acidose, dificuldade respiratória, odor de pés suados e morte neonatal. Também conhecida como deficiência múltipla de acil-CoA-desidrogenase
Metabolismo do cobre			
Doença de Menkes (OMIM 309400)	RLX	ATPase da proteína de transporte transmembrânica do cobre	Atraso do desenvolvimento, dificuldade de alimentação, vômitos e ganho insuficiente de peso nos primeiros meses de vida; mais tarde, hipotonia, convulsões e deterioração neurológica progressiva, com morte aos 3 anos de idade. Traço típico dessa doença é o cabelo eriçado, quebradiço e despigmentado
Doença de Wilson (OMIM 277900)	AR	ATPase da proteína de transporte transmembrânica do cobre	Espasticidade, rigidez, disfagia, disartria, halos esverdeados ao redor da íris (anel de Kayser-Fleischer), convulsões, deterioração da coordenação motora, movimentos involuntários, problemas de leitura e escrita e disfunção hepática que pode evoluir para cirrose
Metabolismo dos esteroides			
Síndrome de insensibilidade androgênica ou feminização testicular (OMIM 300068)	RLX	Receptor de andrógenos	Genitália externa feminina, genitália interna masculina; cariótipo 46,XY
Síndrome de Reifenstein ou insensibilidade androgênica parcial (OMIM 312300)	RLX	Receptor de andrógenos	Hipospádia, micropênis e ginecomastia. Variante da síndrome anterior
Pseudo-hermafroditismo masculino relacionado com a síntese de andrógenos (OMIM 264600)	AR	5- α -redutase	Genitália externa feminina, genitália interna masculina, com forte virilização geral na puberdade; cariótipo 46,XY. Denominado atualmente de hipospádia pseudovaginal e perineoescretal
Hiperplasia adrenal congênita (OMIM 201910)	AR	21-hidroxilase; 11 β -hidroxilase; 3 β -desidrogenase	Genitália externa virilizada e desenvolvimento androide nas meninas, cariótipo 46,XX; puberdade precoce nos meninos, cariótipo 46,XY; 2/3 dos indivíduos com deficiência de 21-hidroxilase têm distúrbios eletrolíticos, com grave perda de sal, levando-os à morte, se não tratados
Armazenamento de glicogênio			
Afetando primariamente o fígado			
Doença do armazenamento de glicogênio tipos Ia e Ib (doença de von Gierke) (GSD I; OMIM 232200)	AR	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia, hipoglicemia, fraqueza muscular e, se o músculo cardíaco estiver envolvido, insuficiência cardíaca. No tipo Ib, está deficiente a enzima transportadora da glicose-6-fosfato (glicose-6-fosfato-translocase), e há neutropenia
Doença do armazenamento de glicogênio tipo III (doença de Cori) (GSD III; OMIM 232400)	AR	Oligo- $\alpha(1\rightarrow4)\rightarrow\alpha(1\rightarrow4)$ -glican-transferase e amilo- $\alpha(1\rightarrow6)$ -glicosidase	Hepatomegalia, hipoglicemia e atraso do crescimento (componentes da enzima de desramificação do glicogênio)
Doença do armazenamento de glicogênio tipo IV (doença de Andersen) (GSD IV; OMIM 232500)	AR	Amilo- $\alpha(1\rightarrow4)\rightarrow\alpha(1\rightarrow6)$ -transglicosidase	Funcionamento anormal (enzima de ramificação) do fígado, cirrose hepática
Doença do armazenamento de glicogênio tipo VI (GSD VI; OMIM 232700)	AR/RLX	Fosforilase hepática	Hepatomegalia, hipoglicemia, cetose, atraso do desenvolvimento

(continua)

Tabela 10.1 Exemplos de distúrbios metabólicos hereditários (*continuação*)

Distúrbio metabólico	Tipo de herança	Enzima ou fator deficiente	Principais características clínicas
<i>Afetando primariamente os músculos</i>			
Doença do armazenamento de glicogênio tipo V (doença de McArdle) (GSD V; OMIM 232600)	AR	Fosforilase muscular	Miopatia esquelética, com fraqueza e câibras musculares
Doença do armazenamento de glicogênio tipo II (doença de Pompe) (GSD II; OMIM 232300)	AR	α -1,4-glicosidase (maltase ácida)	Insuficiência cardíaca, macroglossia, fraqueza e hipotonia muscular
Armazenamento lisossômico			
<i>Esfingolipidoses</i>			
Doença de Gaucher tipo I (OMIM 230800)	AR	β -glicosidase ácida	Forma não neuropática crônica, com dores nos membros e articulações, hepatoesplenomegalia; compatível com a expectativa normal de vida
Doença de Gaucher tipo II (OMIM 230900)	AR	β -glicosidase ácida	Forma neuropática aguda, com acúmulo de glicocerebrosídeos nos lisossomos, hepatoesplenomegalia, mancha vermelha-cereja na mácula e células de Gaucher na medula óssea, deficiência mental; morte entre 1 e 2 anos
Doença de Gaucher tipo III (OMIM 231000)	AR	β -glicosidase ácida	Forma neuropática subaguda, de início mais tardio e progressão mais lenta do que o tipo II; mioclonia, demência e doença sistêmica agressiva
Doença de Gaucher perinatal letal (OMIM 608013)	AR	Glicocerebrosidase	Forma distinta do tipo II, com hepatoesplenomegalia, icterose, artrogripose e dismorfia facial em 40% dos casos; quando não há hidropisia, causa a morte aos 3 meses; se houver hemorragia intracraniana, pode causar morte aos 2 dias
Doença de Niemann-Pick tipos C1 e C2 (OMIM 257220)	AR	Esfingomielinase	Tipo C1 é causado por mutações no gene <i>NPC1</i> (95% dos casos); tipo C2, causado por mutações no gene <i>NPC2</i> . Ambos têm manifestações clínicas semelhantes: doença hepática colestática, neurodegeneração progressiva, com ataxia, convulsões, espasticidade, perda da fala; alguns têm esplenomegalia
Doença de Tay-Sachs (idiotia amaurotica infantil) (OMIM 272800)	AR	β -hexosaminidase A	Deposição crescente de lipídeos ou glicolipídeos no encéfalo, fígado e baço, levando à regressão do desenvolvimento
Doença de Refsum adulta (OMIM 266500)	AR	Fitanoil-CoA-hidroxilase (tipo 1) peroxina-7 (tipo 2)	Retinite pigmentar, neuropatia periférica, ataxia cerebelar, níveis elevados de proteínas no líquido cerebrospinal, leucodistrofia, cardiomiopatia e cataratas. A doença de Refsum infantil tem fenótipo e base genética diferentes, fazendo parte das doenças da biogênese peroxissômica
<i>Mucopolissacaridoses</i>			
Síndrome de Hurler (MPS I-H; OMIM 607014)	AR	α -L-iduronidase	Deficiência mental, anomalias esqueléticas, hepatoesplenomegalia, baixa estatura, insuficiência coronariana e espessamento das válvulas cardíacas, aspectos faciais grosseiros (semelhantes aos das gárgulas, seres mitológicos, daí o nome de gargolismo para essas doenças) e opacidade de córnea
Síndrome de Hunter (MPS II; OMIM 309900)	RLX	Iduronato-2-sulfatase	Semelhantes às da síndrome de Hurler, porém menos graves, sem opacidade de córnea nem Giba
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI; OMIM 253200)	AR	arilsulfatase B	Anomalias esqueléticas e cardíacas, opacidade de córnea, baixa estatura, dismorfismo facial e inteligência normal
Síndrome de Morquio (MPS IVA; OMIM 253000)	AR	Galactosamina-6-sulfato-sulfatase	Os tipos A e B são geneticamente diferentes, mas apresentam características semelhantes: baixa estatura, anomalias esqueléticas, opacidade de córnea e inteligência normal

(continua)

Tabela 10.1 Exemplos de distúrbios metabólicos hereditários (continuação)

Distúrbio metabólico	Tipo de herança	Enzima ou fator deficiente	Principais características clínicas
(MPS IVB; OMIM 253010)	AR	β -galactosidase	
Síndrome de Sanfilippo (MPS IIIA; OMIM 252900)	AR	heparan- <i>N</i> -sulfatase	Graves distúrbios do sistema nervoso, com deficiência mental grave e hiperatividade, alterações esqueléticas moderadas, visceromegalia e fâcies grosseira. Os quatro tipos são diferentes geneticamente, mas não são diferenciados clinicamente
(MPS IIIB; OMIM 252920)	AR	α - <i>N</i> -acetilglicosaminidase	
(MPS IIIC; OMIM 252930)	AR	Glicosamina- <i>N</i> -acetiltransferase	
(MPS IIID; OMIM 252940)	AR	<i>N</i> -acetilglicosamina-6-sulfatase	
Síndrome de Scheie (MPS I-S; OMIM 607016)	AR	α - <i>L</i> -iduronidase	Forma alélica leve da MPS I-H (síndrome de Hurler), com opacidade de córnea, articulações enrijecidas e inteligência normal
Síndrome de Scheie-Hurler (MPS I-H/S; OMIM 607015)	AR	α - <i>L</i> -iduronidase	Forma alélica de expressão fenotípica intermediária às síndrome de Scheie e Hurler
Síndrome de Sly (MPS VII; OMIM 253220)	AR	β -glicuronidase	Manifestações variáveis, anomalias esqueléticas e cardíacas, opacidade de córnea, hepatoesplenomegalia, baixa estatura, deficiência mental. Foi a primeira mucopolissacaridose autossômica que teve seu gene cromossomicamente localizado
Oligossacaridoses			
Doença da célula I ou mucopolidose II (ML II; OMIM 252500)	AR	<i>N</i> -acetilglicosaminil-fosfotransferase	Sua primeira denominação deriva da presença de corpos de inclusão nas células dos pacientes. Há formas graves e leves, com baixa estatura, deficiência mental, fâcies grosseira e articulações enrijecidas
Fucosidose (OMIM 230000)	AR	α - <i>L</i> -fucosidase	Fâcies grosseira, alterações esqueléticas, hepatoesplenomegalia, angioqueratomas, deficiência psicomotora progressiva e sinais neurológicos
Manosidose (OMIM 248500)	AR	α -manosidase	Variam de deficiência mental grave, fâcies grosseira, baixa estatura, alterações esqueléticas e hepatoesplenomegalia a fâcies levemente grosseira e articulações frouxas. Perda auditiva é comum. Oligossacarídeos anormais na urina
Sialidose (ML I; OMIM 256550)	AR	<i>N</i> -acetilneuraminidase	Deficiência mental, fâcies grosseira, displasia esquelética, convulsões mioclônicas, mancha vermelho-cereja na mácula
Ciclo da ureia			
Acidúria argininossuccínica (OMIM 207900)	AR	Ácido argininosuccínico-liase	Hiperamonemia, deficiência mental leve, vômitos, intolerância a proteínas, encefalopatia, convulsões, alcalose respiratória. Há duas formas, uma de início precoce, maligna, e outra de início tardio. Na forma tardia, crônica, os cabelos são quebradiços, com pontos de quebra semelhantes a nós, daí a denominação de tricorrexe nodosa. O início dos sintomas varia com a atividade enzimática residual, ingestão proteica, crescimento e estresses, como infecções
Citrulinemia (OMIM 215700)	AR	Argininossuccinico-sintase	Curso clínico variável, com sintomas desde o nascimento e morte no período neonatal em mais de 50% dos casos. hiperamonemia, vômitos, alta concentração de citrulina no soro, líquido cerebrospinal e urina, deficiência mental
Deficiência de ornitina-transcarbamilase (OMIM 311250)	DLX	Ornitina-carbamoil-transferase	Hiperamonemia, deterioração mental e morte na primeira infância. Na forma clássica grave, os principais sintomas são, além dos mencionados, letargia, convulsões e alcalose respiratória; na forma mais leve, esse distúrbio pode ser tratado com suplementação de arginina e dieta com baixo consumo de proteínas
Deficiência de carbamoil-fosfato-sintase I (OMIM 237300)	AR	Carbamoil-fosfato-sintase I	Hiperamonemia, coma e morte na forma mais grave e de início precoce

(continua)

Tabela 10.1 Exemplos de distúrbios metabólicos hereditários (continuação)

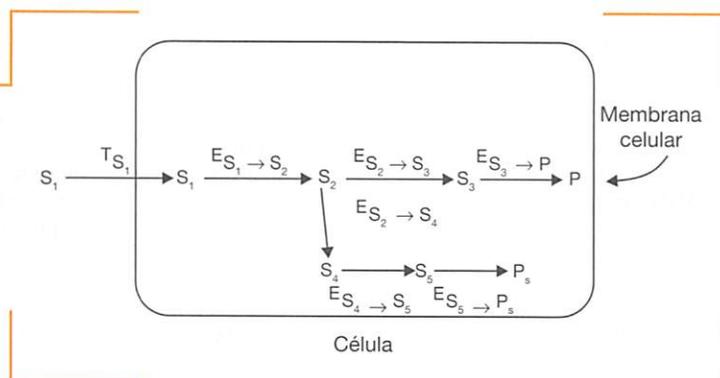
Distúrbio metabólico	Tipo de herança	Enzima ou fator deficiente	Principais características clínicas
Hiperargininemia (OMIM 207800)	AR	Arginase hepática I	Hiperamonemia, espasticidade progressiva, deterioração mental
Distúrbios peroxissômicos			
Distúrbios de biogênese peroxissômica			
Síndrome de Zellweger (OMIM 214100)	AR	Todas as enzimas peroxissômicas	Fácies característica, com fronte ampla, convulsões, hipotonia, hepatopatia colestática, cistos renais e ausência de peroxissomos. Morte no início da infância. Os pacientes com fenótipo bioquímico e clínico similar, mas mais leve, têm adrenoleucodistrofia ou doença de Refsum infantil, que é a mais branda
Deficiências enzimáticas peroxissômicas isoladas			
Adrenoleucodistrofia (OMIM 300100)	RLX	CoA-sintase de ácidos graxos de cadeia muito longa	Deterioração mental, alterações comportamentais, insuficiência adrenocortical e células de Leydig anormais (nos testículos). Os afetados com maior sobrevida têm profunda incapacidade e perda de todas as habilidades. O tratamento com o óleo de Lorenzo (tema de filme homônimo), uma mistura de glicerol trioleato e glicerol trierucato, diminui os níveis de ácidos graxos de cadeias muito longas, mas não é eficaz nos pacientes sintomáticos
Doença de Refsum infantil (OMIM 266510)	AR	α -hidroxilase	Início precoce dos sintomas, deficiência mental, dismorfismo facial menor, retinite pigmentar, déficit auditivo sensorineural, hepatomegalia, osteoporose, deficiência de crescimento, hipocolesterolemia e deficiência de peroxissomos. Essa é uma doença do armazenamento do ácido fitânico, diferente da doença de Refsum adulta (OMIM 266500)
Doenças relacionadas com vitaminas			
Deficiência de biotinidase (OMIM 253260)	AR	Biotinidase	Alopecia, exantema seborreico, convulsões e deficiência mental e do desenvolvimento, perda da audição e da visão

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; DLX = dominante ligada ao X; RLX = recessiva ligada ao X; LX = ligada ao X.

Fonte: Champe e colaboradores,² Lewis,³ Mueller e Young,⁴ Robinson e Borges-Osório,⁵ Saudubray,⁶ Thomas e Van Hove,⁷ Turnpenny e Ellard⁸ e Young.⁹

Figura 10.2

Representação esquemática de uma via metabólica hipotética. S_1, S_2, S_3, P = substratos e produto final da via principal; S_4, S_5 e P_s = substratos e produto final da via secundária; T_{S_1} = transporte ativo para S_1 ; $E_{S_1 \rightarrow S_2}, E_{S_2 \rightarrow S_3}, E_{S_3 \rightarrow P}, E_{S_2 \rightarrow S_4}, E_{S_4 \rightarrow S_5}, E_{S_5 \rightarrow P_s}$ = enzimas que catalisam as reações metabólicas.



Devido à ausência do produto final, não é realizado o mecanismo de controle retroinibitório –

Um exemplo de doença na qual não ocorre o mecanismo de controle retroinibitório é o da **síndrome de Lesch-Nyhan**, de herança recessiva ligada ao X, que se caracteriza por uma superprodução de purinas e excreção excessiva de ácido úrico, além das características incluídas na Tabela 10.1. Embora já tivessem sido descritos pacientes com traços semelhantes a esses, foram Lesch e Nyhan, em 1964, os primeiros a relacionar essa doença com um defeito no metabolismo das purinas: a deficiência da enzima **hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase 1 (HPRT1)**, cujo gene está localizado no cromossomo Xq26-q27.2. Essa deficiência resulta em níveis elevados de 5'-fosforribosil-1-pirofosfato (substância que em quantidades normais exerce o controle da síntese de purinas), acarretando hiperuricemia e hiperuricosúria (altos níveis de ácido úrico no sangue e na urina, respectivamente).

Os pacientes geralmente parecem normais ao nascer, mas a partir dos 3 meses começam a apresentar atraso no desenvolvimento, vômitos e hipotonia; embora os demais sinais neurológicos, como a coreoatetose e a espasticidade, se tornem evidentes dos 6 meses em diante, o comportamento compulsivo autodestrutivo manifesta-se geralmente entre os 2 e os 4 anos de idade, quando os pacientes começam a morder a mucosa oral, lábios e dedos, sem qualquer perda da sensibilidade (**Fig. 10.3**). Essa compulsão é tão extrema que requer, muitas vezes, a extração dos dentes e a imobilização dos braços dos pacientes. Alguns deles costumam ainda bater a cabeça contra qualquer objeto ou colocar mãos e pés em lugares perigosos. Esses indivíduos podem também mostrar comportamento agressivo em relação às outras pessoas. Estudos recentes indicam que a deficiência de HPRT1

pode afetar os neurônios dopaminérgicos, influenciando os mecanismos do desenvolvimento comportamental. A hiperuricemia, frequentemente, resulta na formação de cálculos de ácido úrico nos rins e na deposição de cristais de urato nas articulações (artrite gotosa) e nos tecidos moles. Hematúria, cálculos renais de ácido úrico e nefropatia obstrutiva são comuns e a hiperuricemia não tratada geralmente é a *causa mortis* durante a infância. O tratamento é feito com drogas como o alopurinol, para reduzir os níveis de ácido úrico e evitar a formação de cálculos de ácido úrico e outras complicações, mas nenhuma delas reduz os efeitos prejudiciais ao SNC; a contenção do paciente é necessária para impedir a automutilação.

Frequência – Inferior a 1/300.000 recém-nascidos. Sua principal prevenção é detectar precocemente as mulheres heterozigotas e fazer o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal nas gestações de risco.

Existem variantes da síndrome de Lesch-Nyhan em que, dependendo da atividade parcial da enzima mutante, os indivíduos do sexo masculino (hemizigotos) podem ser gravemente incapacitados, apresentando a maioria das características da síndrome de Lesch-Nyhan, em graus variáveis. Por outro lado, cerca de 10% dessas variantes consistem na **síndrome de Kelley-Seegmiller** (OMIM 300323), que apresenta somente as manifestações clínicas da produção excessiva de purinas, com cálculos renais, nefropatia devida ao excesso de ácido úrico e obstrução renal; após a puberdade, a hiperuricemia dessa síndrome pode causar gota.

Embora a deficiência em até 70% de HPRT1 seja responsável por 1 a 2% de todos os casos de gota, a **gota primária** (OMIM 300661) é causada principalmente pela superatividade da enzima fosforribosil-pirofosfato-



Figura 10.3

Fotos de dois meninos com a síndrome de Lesch-Nyhan, onde é notada sua aparência facial defeituosa, devida à automutilação.

Fonte: Goodman e Gorlin.¹⁰

-sintase 1, determinada por uma mutação do gene *PRPS1*, localizado no cromossomo Xq22-q24. A alta atividade enzimática causa superprodução de purinas e aumento dos níveis de ácido úrico. Essa doença é caracterizada por hiperuricemia, com inflamação artrítica recorrente nas articulações metatarsofalangeanas, especialmente na primeira, devido à deposição de cristais de urato. A artrite da gota, geralmente, se manifesta na segunda ou terceira década de vida, não acarreta comprometimento muito grave na função renal e praticamente não diminui a sobrevida dos pacientes; às vezes, a gota primária também pode apresentar manifestações neurológicas, como surdez sensorineural e deficiência mental.

10.1.4.2 Acúmulo do substrato

O acúmulo do substrato pode acarretar duas consequências principais:

- o próprio substrato acumulado é prejudicial;
- dado o acúmulo do precursor, são utilizadas vias metabólicas alternativas, com superprodução de metabólitos tóxicos.

O próprio substrato acumulado é prejudicial – Aqui, um dos exemplos é o da forma clássica da **galactosemia**, de herança autossômica recessiva, determinada por um gene localizado no cromossomo 9p13, a qual resulta da deficiência da enzima **galactose-1-fosfato-uridiltransferase**, que normalmente converte a galactose-1-fosfato em glicose-1-fosfato. Nos homozigotos, essa etapa metabólica está bloqueada, acumulando-se galactose nas células sanguíneas, no fígado, no cérebro e nos rins.

Ao nascerem, os bebês parecem normais, mas na segunda semana de vida começam a apresentar vômitos, diarreia, desidratação, icterícia, desnutrição e atraso no desenvolvimento. Caso não sejam tratados, sofrem complicações como cirrose, hepatoesplenomegalia, galactosúria, catarata e deficiência mental. O tratamento consiste na substituição permanente do leite da dieta por produtos que não contenham galactose nem lactose (açúcar do leite, que pode ser convertido em galactose), evitando, assim, a maioria dos efeitos prejudiciais da deficiência enzimática. Há indicações de que o desenvolvimento intelectual fique prejudicado, revelando-se por uma dispraxia verbal (perda parcial da capacidade de executar movimentos coordenados na fala, sem que a motricidade e a sensibilidade sejam afetadas). Muitas mulheres afetadas desenvolvem insuficiência ovariana, devido à toxidez da galactose.

Frequência – Cerca de 1/40.000, embora seja variável nos diferentes países.

Existem mais de 150 mutações no gene *GALT*, algumas delas causando alguns tipos benignos de galactosemia, como a **variante Duarte** e a **variante S135L**,

anteriormente denominada variante da raça negra, que são assintomáticas. Na primeira, há redução de 50% na atividade enzimática, enquanto na outra se desenvolve uma rota metabólica alternativa, com níveis enzimáticos quase normais nos linfócitos dos heterozigotos. Cerca de 1% da população é heterozigota para o gene da galactosemia, sendo que, dessa fração, 10% são portadores da mutação para a variante Duarte.

Ainda como exemplos do acúmulo prejudicial do substrato, citam-se a **alcaptonúria** e a **tirosinemia** (anteriormente denominada **tirosinose**), doenças relacionadas com o metabolismo dos aminoácidos e de herança autossômica recessiva (ver Tab. 10.1). A **Figura 10.4** apresenta o esquema do metabolismo da fenilalanina e da tirosina, no qual estão assinalados os bloqueios enzimáticos que originam, entre outras, essas duas doenças.

A **alcaptonúria** é causada pela deficiência da enzima **oxidase do ácido homogentísico**, que converte esse ácido em ácido maleilacetoacético. Tal deficiência é determinada por um gene autossômico recessivo localizado no cromossomo 3q21-q23. Seus sintomas resultam do depósito de ácido homogentísico no tecido conectivo, principalmente na pele e nas articulações. Os afetados podem apresentar endurecimento e coloração ocre do tecido cartilaginoso (daí o nome de ocronose para descrever o respectivo tipo de artrite), bem como depósitos escuros nas escleras oculares (antigamente denominadas escleróticas) e no palato, escurecimento da urina em contato com o ar (de maneira que a fralda molhada de urina fica marrom), artrite aguda e invalidez entre os 50 e 70 anos. A diminuição da ingestão de fenilalanina e tirosina retarda a progressão da doença.

Frequência – 1/200.000 indivíduos.

A **tirosinemia** é uma doença resultante de heterogeneidade de locus, existindo pelo menos três tipos, determinados por genes localizados nos cromossomos 15q23-q25 (tipo I), 16q22 (tipo II) e 12q24-qter (tipo III).

A **tirosinemia tipo III** resulta da deficiência da enzima **4-hidroxifenilpiruvato-dioxigenase**, acarretando o acúmulo de tirosina no organismo. Suas características, além das apresentadas na Tabela 10.1, incluem vômitos, diarreia, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática e renal, cirrose, raquitismo, catarata, deficiência mental e atraso no desenvolvimento em graus variados. A morte ocorre, em geral, no primeiro ano de vida. O tratamento consiste na redução de tirosina e fenilalanina da dieta, o que melhora a função hepática, a ascite e o peso.

Frequência – 1/100.000 a 1/600.000, exceto em um isolado de Québec (Canadá), onde a doença atinge 1/13.000.

Abertura de vias metabólicas alternativas, com superprodução de metabólitos tóxicos – Nesse caso, o exemplo mais conhecido é o da **fenilcetonúria**

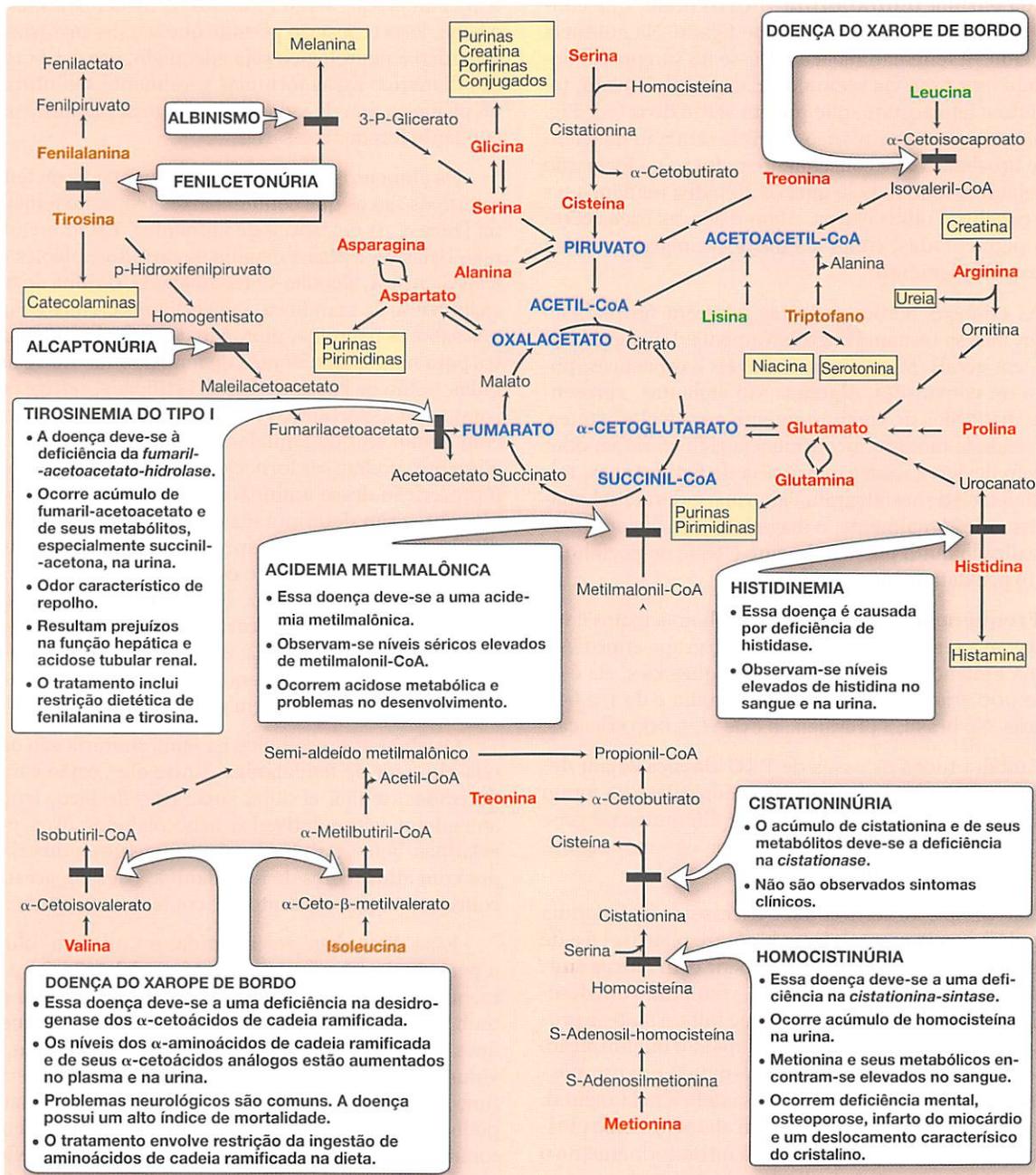


Figura 10.4

Representação esquemática do metabolismo dos aminoácidos e de bloqueios que podem ocorrer, com algumas doenças consequentes. Os compostos em letras maiúsculas azuis são os sete metabólitos para os quais converge o metabolismo de todos os aminoácidos.

Fonte: Modificada de Champe e colaboradores.²

(PKU), na qual o bloqueio enzimático é causado pela falta da enzima **fenilalanina-hidroxilase**, que converte a fenilalanina em tirosina, no fígado. Na ausência da enzima, a fenilalanina acumula-se no sangue e é degradada, por uma via secundária, em fenilpiruvato, fenilactato e fenilacetato, que podem ser tóxicos (ver Fig. 10.4). O bloqueio enzimático acarreta também deficiência de tirosina, com a conseqüente redução na formação de melanina, motivo pelo qual os afetados tendem a ter pele, cabelos e olhos claros. Além disso, as áreas cerebrais pigmentadas, como a substância nigra, também carecem de pigmento.

As crianças fenilcetonúricas parecem normais ao nascer, mas se tornam progressivamente deficientes (QI < 20, em geral), hiperativas, irritáveis e espásticas, podendo ter convulsões. Algumas são violentas, apresentando distúrbios de comportamento em nível psicótico, incapacidade motora, incontinência esfinteriana, odor de mofo devido à excreção urinária de fenilcetonas, microcefalia, eletrencefalograma anormal e dermatite quase constante. Atualmente, o diagnóstico da doença pode ser realizado tanto pós-natalmente ("teste do pezinho"), quanto pré-natalmente.

Frequência – A prevalência dos homozigotos é variável com a região geográfica ou com o grupo étnico. Assim, na Finlândia e entre os judeus asquenazes, ela é de 1/200.000 crianças, enquanto na Turquia é de 1/2.600 crianças. No Brasil, a prevalência é de 1/25.000 crianças.

Embora todos os casos de PKU clássica sejam devidos à deficiência da fenilalanina-hidroxilase, já foram identificadas mais de 400 mutações diferentes no gene *PAH*, localizado no braço longo do cromossomo 12q24.1, codificador dessa enzima.

Não se sabe ao certo como o excesso de fenilalanina causa deficiência mental. Uma hipótese plausível é a de que esse aminoácido venha a competir com outros aminoácidos na transmissão neuronal, resultando em desequilíbrio metabólico nas células, que inibe a síntese proteica necessária à formação de sinapses e mielinização. Acredita-se que tanto fatores pré-natais quanto pós-natais sejam responsáveis por essa deficiência mental. Tem sido sugerido que a mãe de um afetado, sendo obrigatoriamente heterozigota, supriria intrauterinamente o bebê com uma quantidade diminuída de tirosina, o que poderia resultar na redução do desenvolvimento cerebral do feto.

De qualquer maneira, o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, antes que ocorram danos cerebrais irreversíveis. Não se deve excluir a fenilalanina da alimentação – já que ela é um aminoácido essencial, constituinte importante de muitas proteínas –, mas reduzir sua ingestão ao mínimo indispensável, a fim de evitar a grave deficiência mental associada à fenilcetonúria. Em geral, são utilizados complementos alimentares, cuja característica básica é a concentração muito baixa de fenilalanina (não superior a 0,1 g de fenilalanina por 100 g de produto). São fórmulas lácteas que servem para reposi-

ção dos aminoácidos essenciais (todos, com exceção da fenilalanina) que serão retirados da dieta instituída para o bebê. Essa reposição permite que seu desenvolvimento somático e neurológico seja adequado, apesar da restrição dietética. Essas fórmulas geralmente são utilizadas no primeiro ano de vida, mas podem ser administradas enquanto forem necessárias.

Os alimentos permitidos na alimentação de fenilcetonúricos são os que contêm baixos teores de fenilalanina (zero a 20 mg/100 g de alimento). Estão incluídos: mel, balas de frutas e de gomas, pirulitos, picolés e geleias de frutas, algodão-doce, goiabada, farinha de tapioca, polvilho de mandioca, sagu e alguns cremes e pudins nos sabores baunilha, morango e caramelo e ingredientes para *milk-shake* isentos de fenilalanina. Entre as bebidas, estão os sucos de frutas artificiais, refrigerantes isentos de aspartame, groselha, café e chá. Alimentos com médio teor de fenilalanina (10 a 200 mg/100 g do alimento) podem ser fornecidos na dieta, de acordo com a prescrição desse aminoácido. As quantidades desses alimentos são determinadas pela idade, tolerância individual e níveis séricos apresentados periodicamente. São as massas sem ovos e com farinha de trigo de baixo teor de proteína, arroz, batata-inglesa, batata-doce, batata-salsa, mandioca, cará, abóbora, abobrinha, berinjela, beterraba, brócolis, cenoura, chuchu, couve-flor, jiló, quiabo, repolho, vagem, tomate, pepino, pimentão, cebola, folhosos e frutas em geral.

Os alimentos proibidos na fenilcetonúria são os que têm alto teor de fenilalanina. Entre eles, estão carnes e derivados, feijão, ervilha, soja, grão-de-bico, lentilha, amendoim, leite e derivados, achocolatados, ovos, nozes, gelatinas, bolos, farinha de trigo, alimentos industrializados com altos teores de fenilalanina, pães em geral, biscoitos e qualquer alimento que contenha aspartame.

Essa dieta deve ser mantida, no mínimo, durante o período de crescimento ou até a adolescência. Atualmente, preconiza-se que o tratamento dietético se mantenha durante toda a vida, tendo em vista que, mesmo após o desenvolvimento neurológico completo do indivíduo, os níveis altos de fenilalanina podem alterar as funções cognitivas. Além disso, a fenilcetonúria materna pode prejudicar o embrião. Assim, as mulheres fenilcetonúricas que foram tratadas e não apresentam deficiência mental correm o risco de darem à luz crianças com deficiência mental, microcefalia e malformações cardíacas. Esse quadro é devido não ao genótipo do bebê, que é heterozigoto para a PKU, mas sim ao excesso de fenilalanina ao qual estava exposto intrauterinamente. A incidência de deficiência mental na prole de mães com PKU clássica não tratada é de cerca de 100%. As mulheres com outras hiperfenilalaninemias também podem ter esse risco. O controle dietético dos níveis de fenilalanina materna parece reduzir ou evitar o dano, mas deve começar até mesmo antes da concepção.

Para que o tratamento da PKU seja eficaz, a detecção da doença deve ser precoce, o que levou ao desenvolvimento de programas de triagem neonatal, já implantados

em um grande número de países. Os primeiros resultados acompanharam-se de um fator complicador: a heterogeneidade genética dos erros metabólicos relacionados com a fenilalanina. Além disso, a hidroxilação da fenilalanina em tirosina é um processo mais complexo do que se pensava, porque requer a colaboração de coenzimas.

A PKU clássica faz parte de um grupo maior de hiperfenilalaninemias, que resultam de defeitos autossômicos recessivos no metabolismo da fenilalanina e podem ser subdivididas em leves e graves, de acordo com seus efeitos clínicos. As formas leves de variantes da PKU podem ser tratadas com dieta baixa em fenilalanina, mas não tão restritiva; as formas graves são devidas à PKU em aproximadamente 98% dos casos e à deficiência de tetra-hidrobiopterina (BH_4) nos restantes 2% (Fig. 10.5). A BH_4 é o cofator para a fenilalanina-hidroxilase na conversão de fenilalanina em tirosina, sendo também necessária para manter os níveis normais dos neurotransmissores dopamina e serotonina no cérebro. Por isso, as crianças com defeito no metabolismo desse cofator apresentam deficiência mental, apesar da restrição dietética de fenilalanina. As informações sobre as correlações genótípicas e fenotípicas na PKU e nas outras hiperfenilalaninemias podem ser obtidas no site OMIM.*

10.1.4.3 Interferência nos mecanismos reguladores

A falta de um produto final ou o excesso de um substrato pode interferir nos mecanismos reguladores, causando vários tipos de doenças. Uma delas é a **hipercolesterolemia hereditária**; de herança autossômica dominante, é caracterizada pela elevação do nível plasmático de colesterol acima dos valores considerados normais. Esse composto, importante na síntese de membranas celulares, hormônios e sais biliares, é insolúvel, sendo transportado como um complexo lipoproteico, principalmente como lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low density lipoprotein*). Esse complexo pode ser obtido de modo exógeno, por meio da alimentação, ou endógeno, pela síntese celular, sendo produzido principalmente no fígado. Em geral, a LDL entra na célula por meio de receptores específicos da superfície da membrana plasmática, alojando-se nos lisossomos. Nessas organelas, o colesterol é separado da proteína e, como colesterol livre, desencadeia o aumento da atividade da enzima acil-CoA: colesterolil-aciltransferase, acarretando sua esterificação e armazenamento, inibindo a síntese da hidroximetilglutaril-CoA-redutase, impedindo a síntese do colesterol, e suprime a síntese dos receptores de LDL, a fim de evitar a entrada de mais colesterol no interior da célula. Dessa forma, os níveis intracelulares de colesterol são mantidos por meio de um sistema de regulação retroativa, no qual o colesterol livre inibe a síntese de receptores de LDL e a síntese endógena de colesterol.

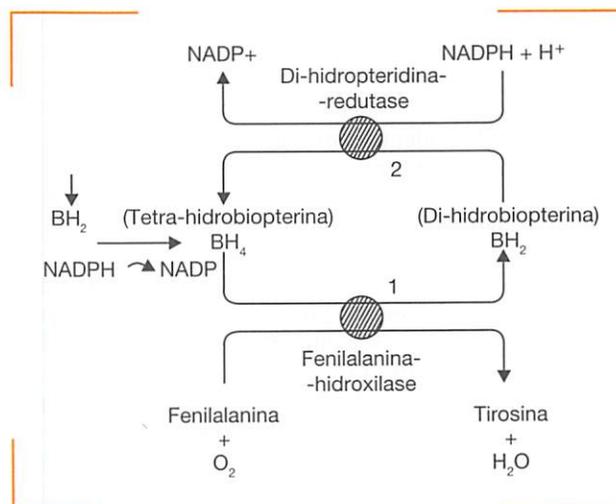


Figura 10.5

Representação esquemática de bloqueios no metabolismo da fenilalanina: 1- deficiência de fenilalanina-hidroxilase bloqueia a via fenilalanina \rightarrow tirosina; 2 - deficiência de di-hidropteridina-redutase bloqueia a síntese de BH_4 (coenzima da fenilalanina-hidroxilase).

Fonte: Modificada de Fraser e Nora.³¹

Os altos níveis de colesterol em pessoas com hipercolesterolemia hereditária são devidos aos níveis elevados de LDL, em consequência da deficiência de receptores de LDL ou de sua função defeituosa. Normalmente, esses receptores são sintetizados no retículo endoplasmático, glicosilados no complexo de Golgi e inseridos na membrana celular, como um componente proteico.

O gene *LDLR*, codificador dos receptores de LDL, compõe-se de 18 éxons e se localiza no cromossomo 19p13.2. Já foram identificadas mais de 400 mutações nesse gene, algumas com distribuição geográfica preferencial, resultando em um alto grau de heterogeneidade alélica na hipercolesterolemia hereditária. A maior parte dos pacientes tidos como “homozigotos” seria constituída, na verdade, de heterozigotos compostos, ou seja, heterozigotos para diferentes mutações alélicas no gene *LDLR*, manifestando um efeito fenotípico similar ao dos verdadeiros homozigotos.

As diversas mutações referidas podem ser agrupadas em pelo menos cinco classes de alterações funcionais nos receptores de LDL: (1) redução ou ausência de síntese; (2) redução ou defeito no transporte do receptor entre o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi; (3) ligação deficiente entre o receptor e a LDL; (4) internalização anormal da LDL pelo receptor; e (5) o receptor não consegue liberar a LDL nos lisossomos e retornar para a superfície celular (ausência de reciclagem), sendo degradado o complexo LDL-receptor. Na **Figura 10.6** estão representados o metabolismo do colesterol e as alterações funcionais dos receptores de LDL mencionadas.

* www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/612349

A análise das alterações funcionais dos receptores permitiu correlacionar algumas mutações específicas com certos fenótipos clínicos. Os pacientes com mutações que diminuem, mas não eliminam a função dos receptores para LDL tendem a apresentar níveis mais baixos de colesterol, doença cardiovascular menos grave e melhor resposta terapêutica do que os pacientes cujas mutações resultam em receptores totalmente disfuncionais. Por exemplo, considerando-se a primeira classe de alteração funcional, os homocigotos mostram ausência ou profunda deficiência desses receptores, enquanto os heterocigotos têm metade do seu número normal. As células dos heterocigotos só atingem um estado de equilíbrio quando o nível de colesterol externo está alto o bastante para que os receptores existentes sejam utilizados mais efetivamente. Nos homocigotos, como não há receptores, para que as células atinjam o equilíbrio é preciso que o nível de colesterol seja tão alto que permita sua captação por outra rota. Como nos homocigotos não há receptores e, nos heterocigotos, eles são reduzidos à metade, não há entrada de LDL na célula, não ocorre a regulação retroativa e a síntese do colesterol não é reprimida, ocorrendo, então, uma superprodução desse esteroide. Por outro lado, as concentrações plasmáticas de LDL e os fenótipos clínicos podem variar consideravelmente entre os afetados pertencentes a uma mesma família e possuindo a mesma mutação, o que indica possíveis efeitos de outros genes e/ou fatores ambientais.

Os heterocigotos têm risco aumentado de cardiopatia isquêmica precoce, pois o colesterol forma depósitos (placas) nas paredes internas das artérias. Além disso, podem apresentar xantomas (depósitos de colesterol na pele e nos tendões) e xantelasmas (depósitos amarelados de lipídeos nas pálpebras). Cerca de 50% dos homens heterocigotos sofrem um ataque coronariano em torno dos 55 anos. Nas mulheres, as manifestações clínicas ocorrem cerca de 10 a 15 anos mais tarde.

Os homocigotos são raros, têm níveis sanguíneos muito altos de colesterol (600-1.200 mg/dL), sofrem infartos na infância e frequentemente morrem de doença

arterial coronariana aterosclerótica na segunda ou terceira década de vida. O gene da hipercolesterolemia hereditária não é a única causa da elevação do colesterol sanguíneo, mas corresponde a 5% dos ataques coronarianos que ocorrem antes dos 60 anos.

Frequência – A prevalência dos homocigotos é baixa, provavelmente inferior a 1/250.000 recém-nascidos. A frequência dos heterocigotos é de 1/500 para os indivíduos caucasóides, sendo mais alta entre os da África do Sul (1%). Essa doença pode ser diagnosticada pré-natalmente pela análise direta do DNA (em populações que apresentam uma única mutação no gene *LDLR*) ou por análise de ligação com polimorfismos de DNA (na maioria das populações, nas quais há múltiplas mutações).

10.1.4.4 Doenças do metabolismo das porfirinas

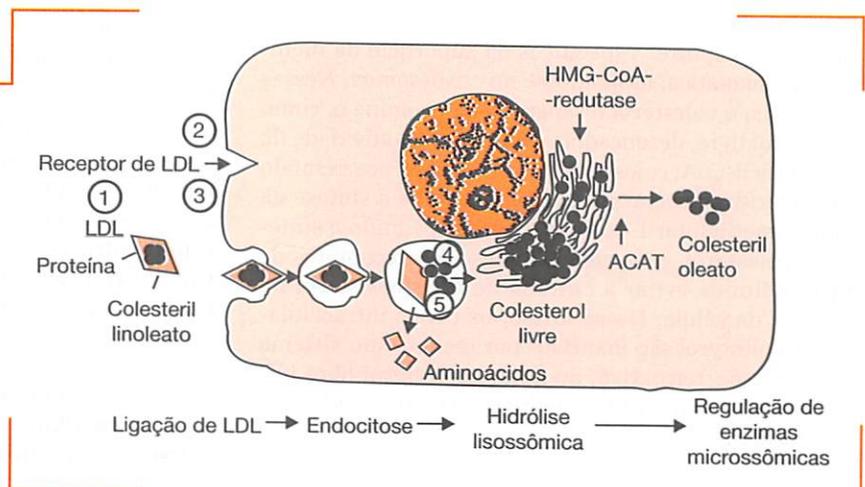
Existem várias doenças do metabolismo das porfirinas, compostos nitrogenados que se ligam facilmente a íons metálicos e fazem parte do grupamento heme da hemoglobina, da mioglobina, dos citocromos e outras proteínas. Essas doenças são devidas à deficiência de enzimas na biossíntese do grupamento heme, sendo classificadas em porfirias hepáticas e porfirias eritropoiéticas, de acordo com o maior acúmulo de porfirina no fígado ou no sistema eritropoiético, respectivamente.

As **porfirias hepáticas** podem ser agudas ou crônicas. As porfirias hepáticas agudas (**coproporfiria hereditária**, **porfiria aguda intermitente** e **porfiria variegata**; ver Tab. 10.1) apresentam ataques agudos de sintomas gastrointestinais, neuropsiquiátricos e cardiovasculares. Essas crises são frequentemente desencadeadas por substâncias como etanol, barbitúricos, esteroides exógenos e anticonvulsivantes. Entre as porfirias crônicas, a mais comum é a **porfiria cutânea tardia** (OMIM 176100), que atinge o fígado e os tecidos eritroides. Essa doença está associada à deficiência da enzima **uroporfirinogênio-descarboxilase** e costuma manifestar-se geralmente entre 30 e 40 anos, caracterizando-se por fo-

Figura 10.6

Representação esquemática do metabolismo do colesterol e alguns de seus distúrbios: 2 = hipercolesterolemia hereditária, por falta de receptores de LDL; 3 = hipercolesterolemia hereditária com receptores defeituosos; 1, 4 e 5 = outros defeitos monogênicos. ACAT = colesterol-aciltransferase; HMG-CoA-redutase = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (enzima microssômica); LDL = lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Modificada de Gelehrter e colaboradores¹² e Thompson e Thompson.¹³



tossensibilidade, em que a pele apresenta prurido, sensação de queimação quando exposta à luz visível e erupções avermelhadas, e por mudanças na cor da urina (que fica entre o vermelho e o marrom à luz natural, e entre o rosa e o vermelho à luz fluorescente). Sua expressão clínica é influenciada por vários fatores: sobrecarga hepática de ferro, exposição à luz solar, presença de hepatite B ou C ou infecções por HIV.

As porfirias eritropoiéticas (**porfiria eritropoiética congênita** e **protoporfiria eritropoiética**; ver Tab. 10.1) são caracterizadas por erupções e vesículas na pele no início da infância, sendo complicadas por cirrose colestática hepática e insuficiência hepática progressiva. Com exceção da porfiria eritropoiética congênita, que é autossômica recessiva, as demais porfirias mencionadas são autossômicas dominantes, como a porfiria cutânea tardia apresentando baixa penetrância.

10.1.4.5 Doenças do metabolismo dos ácidos orgânicos

As crianças afetadas por essas doenças apresentam episódios periódicos de anorexia, vômitos e letargia, associados a grave acidose metabólica, neutropenia, trombocitopenia, hipoglicemia e altos níveis sanguíneos de amônia. Esses episódios são frequentemente precipitados por doenças intercorrentes ou aumento na ingestão de proteínas, com prejuízo no desenvolvimento de habilidades. O tratamento de longo prazo envolve restrição da ingestão proteica e manejo rápido de alguma doença intercorrente, como qualquer infecção comum. Na Tabela 10.1 constam algumas doenças do metabolismo dos ácidos orgânicos, com os respectivos tipos de herança, enzimas deficientes e características clínicas.

10.1.4.6 Doenças do metabolismo do cobre

Os erros inatos do metabolismo do cobre mais conhecidos são as **doenças de Menkes** e **de Wilson**. A primeira delas é de herança recessiva ligada ao X e se caracteriza, em seu início, nos primeiros meses de vida, por dificuldades de alimentação, vômitos e ganho insuficiente de peso. Mais tarde, a criança passa a apresentar hipotonia, convulsões e deterioração neurológica progressiva, com a morte advindo ao redor dos 3 anos, em geral por infecções respiratórias recorrentes. Um traço típico dessa doença é o cabelo muito crespo, despigmentado e quebradiço.

A doença de Wilson apresenta herança autossômica recessiva e se caracteriza por convulsões, deterioração da coordenação motora, movimentos involuntários, tonicidade anormal, disartria (dificuldade para falar), disfagia (dificuldade para engolir) e distúrbios psiquiátricos, além do chamado anel de Kayser-Fleischer (halo esverdeado ou castanho-dourado no bordo da córnea) e disfunção hepática, que pode evoluir para cirrose. Os altos níveis de cobre no fígado e as concentrações diminuídas da proteína de transporte do cobre, ceruloplasmina, comprovam o diagnóstico desse erro metabólico. O tratamento

precoce com agentes quelantes como D-penicilamina e trientina diminui os problemas neurológicos, mas pode apresentar efeitos tóxicos colaterais.

10.1.4.7 Doenças do metabolismo dos esteroides

As principais doenças do metabolismo dos esteroides, apresentadas na Tabela 10.1, são vistas com mais detalhes no Capítulo 7.

10.1.4.8 Doenças do armazenamento de glicogênio

O glicogênio é um polímero de glicose muito ramificado, que é armazenado no fígado e nos músculos. A biossíntese e a degradação desse polímero podem ser afetadas por diferentes defeitos enzimáticos.

As doenças do armazenamento de glicogênio resultam da formação de um produto com estrutura anormal ou no acúmulo excessivo desse produto em tecidos específicos, devido à sua degradação defeituosa. Uma deficiência enzimática pode afetar primariamente um único tecido, como o fígado, ou essa deficiência pode ser generalizada, afetando vários órgãos, como fígado, músculo, rins, etc. Na Tabela 10.1 constam alguns exemplos de doenças do armazenamento de glicogênio, a maioria tendo herança autossômica recessiva, com exceção da doença do armazenamento de glicogênio VI, que pode ser autossômica recessiva ou recessiva ligada ao X. A gravidade dessas doenças varia desde as que são fatais no início da infância até os distúrbios mais leves.

As doenças que afetam primariamente o fígado causam deficiência de crescimento, hepatomegalia e hipoglicemia de jejum grave, como a doença de von Gierke, dividida em dois subtipos, Ia e Ib, de acordo com a deficiência enzimática envolvida, e a doença de Cori (tipo III), que resulta de deficiência da enzima de desramificação de cadeias do glicogênio. A doença de Andersen (tipo IV) resulta de deficiência da enzima de ramificação de cadeias e se caracteriza por cirrose hepática progressiva.

As doenças que afetam primariamente os músculos esqueléticos causam miopatia esquelética com fraqueza ou desintegração do músculo e excreção de mioglobina na urina (rabdomiólise), como nas doenças do armazenamento de glicogênio tipos II (doença de Pompe) e V (doença de McArdle). A forma infantil da doença tipo II também apresenta cardiomiopatia hipertrofica e macroglossia.

10.1.4.9 Doenças do armazenamento lisossômico

Em vários erros metabólicos, os substratos acumulados são depositados em quantidades anormais nas células, podendo prejudicar os afetados simplesmente pela sua presença.

Nas doenças lisossômicas, estão envolvidos os lisossomos, organelas intracelulares formadas por uma membrana lipídica e diversas enzimas hidrolíticas ácidas. Se faltar uma determinada enzima lisossômica, o respectivo substrato pode acumular-se nessa organela, com a célula chegando a ficar repleta de vacúolos de armazenamento. Um dos exemplos mais conhecidos é a **doença de Tay-Sachs**, abordada no caso clínico e na Tabela 10.1. A frequência dessa doença é bastante alta entre os judeus asquenazes, afetando 1/3.600 indivíduos e sendo de 1/30 a frequência de heterozigotos. Nesse grupo populacional, 98% dos casos de doença de Tay-Sachs são devidos a três mutações diferentes no mesmo gene. Entre outras populações, a frequência de afetados é de 1/360.000 e a de heterozigotos, de 1/300.

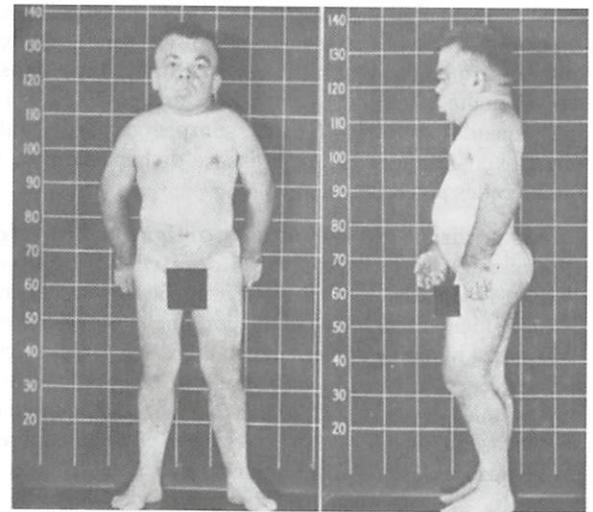
Além dessa doença, existe outro grupo de doenças lisossômicas heterogêneas: as **mucopolissacaridoses**, devidas à redução de enzimas envolvidas no metabolismo dos mucopolissacarídeos, componentes do tecido conectivo. Os produtos de cisão são armazenados nos lisossomos e aparecem em grande quantidade na urina. Essas doenças abrangem tanto mutações em diferentes locos como mais de uma mutação em um mesmo locus. Existem no mínimo sete grupos de mutantes, cada um envolvendo uma enzima necessária à degradação dos mucopolissacarídeos e causando outros tantos tipos de mucopolissacaridoses (ver Tab. 10.1). Em geral, os pacientes apresentam alterações esqueléticas, vasculares e/ou neurológicas, bem como características faciais grosseiras, semelhantes às das gárgulas (entidades mitológicas), daí se originando a denominação de gargoilismo pela qual essas moléstias são também conhecidas.

Os 2 primeiros tipos reconhecidos receberam as denominações de **síndromes de Hunter** (recessiva ligada ao X) e de **Hurler** (autossômica recessiva), mostradas na **Figura 10.7**.

A **síndrome de Hurler** (mucopolissacaridose do tipo I) é a mais grave, em geral fatal na infância e se distingue da síndrome de Hunter porque apresenta opacidade de córnea. A enzima deficiente é a α -**L-iduronidase**, que quebra as cadeias laterais dos mucopolissacarídeos ácidos, cujo acúmulo em vários tecidos causa início precoce da doença e morte antes dos 10 anos, além das características referidas na Tabela 10.1. Formas alélicas menos graves, devidas aos níveis variáveis de atividade da enzima envolvida, foram classificadas separadamente como síndrome de Scheie (MPS V ou MPS IS) e síndrome de Hurler/Scheie (MPS I H/S); ver Tabela 10.1.

Frequência – 1-2/100.000 nativos.

Na **síndrome de Hunter** (mucopolissacaridose do tipo II), a enzima deficiente é a **iduronato-2-sulfatase**, e o quadro clínico decorrente assemelha-se ao da síndrome de Hurler, sendo, porém, menos grave. Não há opacidade de córnea e os pacientes podem alcançar a vida adulta.



A



B

Figura 10.7

A – Fotografias de um indivíduo com síndrome de Hunter (herança recessiva ligada ao X). **B** – Fotografias de indivíduos com síndrome de Hurler (herança autossômica recessiva). Em ambas as síndromes, o crânio apresenta-se escafocefálico, com cristas supraorbitárias proeminentes, ponte nasal baixa, narinas amplas, sobrancelhas cerradas, lábios grossos, baixa estatura ou nanismo, abdome proeminente devido à hepatoesplenomegalia e mãos defeituosas. A opacidade progressiva da córnea está presente apenas na síndrome de Hurler.

Frequência – Menor do que 1/100.000 nativos.

Essas doenças são progressivas, havendo, entretanto, possível melhora clínica temporária por transfusão de plasma ou leucócitos normais como fonte da enzima carente. Recentemente, tem sido tentado o transplante de medula óssea, com relativo sucesso.

10.1.4.10 Doenças do ciclo da ureia

O ciclo da ureia é uma rota metabólica de cinco passos que ocorre principalmente nas células hepáticas, para remoção do nitrogênio ou amônia residual do metabolismo proteico. Ele converte duas moléculas de amônia e uma de bicarbonato em ureia. As deficiências enzimáticas nesse ciclo resultam em intolerância à proteína, devido à hiperamonemia (acúmulo de amônia no corpo), principalmente no SNC, podendo levar ao coma e, se não tratado, à morte. Na Tabela 10.1, constam algumas doenças do ciclo da ureia, e na **Figura 10.8** é mostrado um esquema desse ciclo com os bloqueios enzimáticos que as causam. Essas doenças são raras e de herança autossômica recessiva, com exceção da deficiência de ornitina-transferase, que é dominante ligada ao X.

10.1.4.11 Doenças peroxissômicas

Os peroxissomos são organelas celulares abundantes no fígado e nos rins, que contêm mais de 50 enzimas envol-

vidas na oxidação dos ácidos graxos e na biossíntese do colesterol, interagindo em rotas metabólicas externas a essas organelas. Tais enzimas são produzidas nos polirribossomos, passam ao citosol e dali são transferidas para os peroxissomos.

As doenças desse grupo classificam-se em duas categorias: as que afetam a biogênese dos peroxissomos, como a **síndrome de Zellweger**, e as que envolvem deficiências enzimáticas isoladas, como a **adrenoleucodistrofia** e a **doença de Refsum infantil** (ver Tab. 10.1).

A **síndrome de Zellweger** caracteriza-se por hipotonia, fraqueza, bossa frontal e grande fontanela anterior, podendo incluir catarata, hepatomegalia, cistos renais e calcificação anormal das extremidades cartilaginosas dos ossos longos. Geralmente, os pacientes têm convulsões e regressão do desenvolvimento, morrendo em torno do primeiro ano de idade. Essa doença pode ter um amplo espectro de gravidade, muitas vezes sendo dados diagnósticos diferentes para os casos menos graves. Os diagnósticos podem ser confirmados pelos níveis plasmáticos elevados de ácidos graxos de cadeia longa. Essa síndrome é causada por um gene autossômico recessivo que codifica uma proteína envolvida no agrupamento dos peroxissomos.

A **adrenoleucodistrofia**, de herança recessiva ligada ao X, causa convulsões e deterioração neurológica,

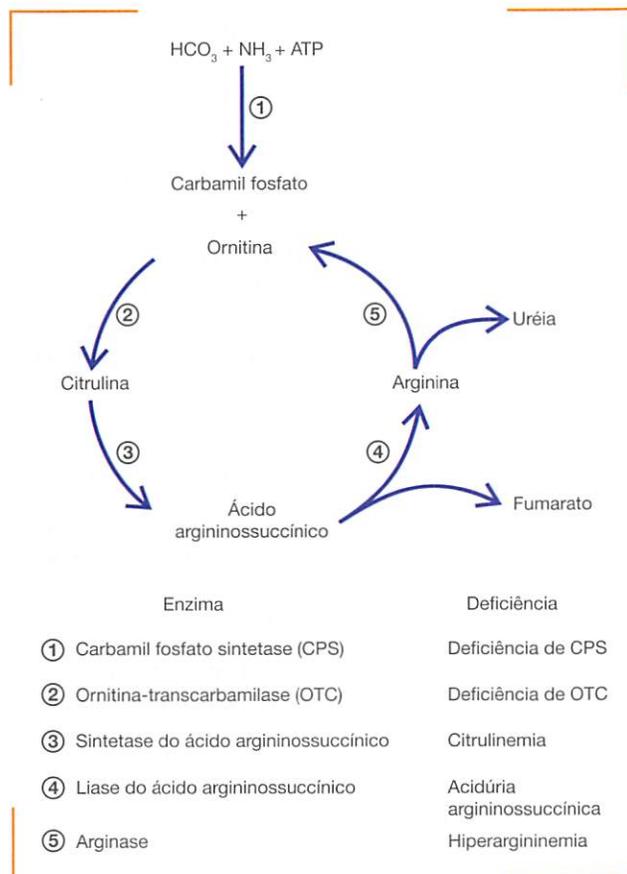


Figura 10.8

Via metabólica do ciclo da ureia, com os bloqueios enzimáticos e as doenças resultantes.

com prejuízo do desempenho escolar no período pré-púbere. Seus primeiros sintomas incluem hipoglicemia, escurecimento da pele, fraqueza muscular e irregularidade nos batimentos cardíacos, evoluindo para o quadro já descrito e morte em poucos anos. O tratamento com o óleo de Lorenzo (tema de filme homônimo sobre a história real de uma criança com 6 anos, Lorenzo Odone, que sofria dessa doença), uma mistura de glicerol trioleato e glicerol trierucato, diminui os ácidos graxos de cadeias muito longas, mas não parece eficaz.

10.1.4.12 Doenças relacionadas com vitaminas

A biotina é uma vitamina do complexo B, necessária ao metabolismo energético. Sua deficiência não ocorre de maneira natural, porque essa vitamina está amplamente distribuída nos alimentos. Além disso, grande parte da biotina necessária aos humanos é suprida por bactérias intestinais. A adição de muitas claras de ovo cruas à dieta, como fonte de proteína, induz sintomas de deficiência de biotina, ou seja, dermatite, glossite, perda do apetite e náusea. Isso acontece porque a clara de ovo crua contém avidina, uma glicoproteína que se liga à biotina, impedindo sua absorção pelo intestino, funcionando como uma fenocópia de um defeito enzimático geneticamente determinado. Na Tabela 10.1, consta um exemplo de deficiência enzimática genética, a **deficiência de biotinidase**, enzima envolvida na reutilização da biotina, e suas consequências.

10.1.5 Tratamento de doenças metabólicas

Os métodos de tratamento de doenças metabólicas dependem do conhecimento da natureza bioquímica do defeito e dos processos que resultam em doença. É crescente o número de doenças metabólicas hereditárias que podem ser tratadas. Neste livro são abordados alguns métodos de tratamento dessas doenças.

10.2 Farmacogenética/farmacogenômica e ecogenética/toxicogenômica

10.2.1 Conceitos e aspectos principais

Farmacogenética é o termo criado por F. Vogel, em 1959 – época em que as informações sobre a estrutura e a função dos genes ainda eram limitadas –, para conceituar o estudo das diferenças hereditárias (variações) no metabolismo e na resposta às drogas e de como os genes afetam essa resposta. Cerca de 50% dos sistemas enzimáticos conhecidos mostram-se polimórficos, o que explica a marcante diversidade fenotípica nas reações farmacológicas. A frequência das variantes enzimáticas difere

bastante entre as populações, existindo, possivelmente, vantagens seletivas para algumas delas.

Recentemente, como um dos resultados do Projeto Genoma Humano, surgiu a **farmacogenômica**, correspondendo ao estudo simultâneo das funções e interações de todos os diferentes genes que determinam o comportamento de resposta às drogas. Ela abrange também o desenvolvimento de novas drogas que tenham como alvo um paciente específico, não só uma doença específica, com o mínimo de efeitos adversos. Por exemplo, certas drogas que contêm tiopurinas entre seus componentes são usadas como imunossupressoras em transplantes e no tratamento de várias condições, como a doença intestinal inflamatória, a artrite inflamatória e as leucemias infantis. Alguns indivíduos têm mutações na sequência do gene *TPMT*, codificador da enzima tiopurina-metil-transferase, que degrada as tiopurinas. Se esses indivíduos forem tratados com 6-mercaptopurina, que tem uma estrutura tiopurínica, terão reações graves ou até fatais a esse fármaco. As crianças com a enzima normal respondem bem ao tratamento da leucemia, mas as heterozigotas ou homozigotas para mutações no gene *TPMT*, não.

A farmacogenômica utiliza microarranjos de DNA para selecionar o tratamento farmacológico que seja, provavelmente, o mais eficaz, considerando-se o genótipo de uma pessoa. Por meio do conhecimento do perfil farmacogenético de cada indivíduo candidato a receber uma medicação, poderá ser prevista sua resposta a uma determinada droga, mesmo sem o conhecimento específico do metabolismo desta ou dos alelos específicos que modulam as respostas a ela, bem como a provável eficácia desse medicamento, antes mesmo de ser administrado. Desse modo, esse campo de estudo promete alterar profundamente os meios de escolha dos fármacos para tratar várias doenças, como câncer, infecções, doenças cardiovasculares e outras.

A distinção entre esses termos é, no entanto, considerada arbitrária, e atualmente ambos são usados de maneira intercambiável.

O estudo das diferenças hereditárias na suscetibilidade à ação de diversos agentes físicos, químicos e infecciosos existentes no ambiente surgiu, inicialmente, como uma extensão da farmacogenética, evoluindo, a seguir, como uma área independente, denominada de **ecogenética** por G. Brewer, em 1971. Esse campo tornou-se muito importante para a identificação de indivíduos suscetíveis aos efeitos de substâncias ambientais mutagênicas e/ou carcinogênicas, às quais estejam expostos acidental ou profissionalmente. Por exemplo, a paraoxonase é uma enzima que catalisa o metabolismo dos compostos organofosforados. Existe um sistema polimórfico trialélico (*PON1*, OMIM 168820; *PON2*, OMIM 602447; e *PON3*, OMIM 602720), localizado no cromossomo 7q21.3, que produz diferenças na atividade dessa enzima, entre os indivíduos. Os homozigotos para o alelo de baixa atividade são sensíveis aos efeitos dos compostos organofosforados, que são amplamente empregados na agricultura e na indústria.

O estudo das suscetibilidades individuais aos contaminantes ou poluentes ambientais vem constituindo um novo campo: a **toxicogenômica**. Esse campo visa à identificação de alelos que codificam enzimas, receptores e componentes do sistema imune, para prever a resposta de uma pessoa a uma determinada toxina.

10.2.2 Determinação genética

Os desvios farmacogenéticos/farmacogenômicos podem ser considerados como erros metabólicos hereditários especiais, que têm implicações farmacológicas e forte interação genético-ambiental. Muitos deles são de herança **monogênica**, como as deficiências de G6PD e de butirilcolinesterase sérica, mas as respostas a uma grande parte das substâncias químicas adaptam-se de modo melhor à herança **poligênica** ou **multifatorial complexa**. Isso talvez se explique pelo fato de que a transformação de um fármaco por um organismo envolve várias etapas (ingestão, absorção, ligação com proteínas plasmáticas, distribuição aos tecidos, interação celular, decomposição, conjugação e excreção), cada uma dependendo de fatores genéticos (enzimas e outras proteínas), que podem interagir com diversos fatores ambientais (dieta, outras drogas, etc.). Desse modo, a variação genética na resposta aos fármacos pode ser devida aos fatores envolvidos no processamento de um fármaco (farmacocinética) ou aos fatores envolvidos no efeito real dele (farmacodinâmica).

Um exemplo é fornecido pela família enzimática do **citocromo P450** (OMIM 108330), codificada por mais de 50 genes *CYP* e com importante função no processamento da maioria dos fármacos, carcinógenos e toxinas ambientais. Pelo menos quatro enzimas dessa família (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* e *CYP3A4*) estão envolvidas no metabolismo de cerca de 80% dos fármacos mais usados, e sua atividade é afetada por polimorfismos genéticos comuns. Os indivíduos podem ser classificados em metabolizadores lentos, intermediários, rápidos ou ultrarrápidos. O efeito clínico de um determinado fármaco será maior no metabolizador lento e muito menor no ultrarrápido, devido às taxas de excreção diferenciais nesses indivíduos. No entanto, os metabolizadores ultrarrápidos podem não obter o efeito benéfico do fármaco, enquanto os metabolizadores lentos podem sofrer os efeitos tóxicos de sua dosagem.

Alguns fármacos precisam da ação enzimática de P450 para se tornarem ativos. Por exemplo, a codeína é convertida pela enzima *CYP2D6* em sua forma ativa, que é a morfina. Os metabolizadores rápidos não obtêm alívio algum da dor com as doses-padrão de codeína, e os lentos sofrem aumento do risco de efeitos adversos, como problemas respiratórios e sedação. Essa enzima ainda está envolvida no metabolismo de outras substâncias, como atenolol, haloperidol e tamoxifeno.

A enzima *CYP2C19* tem papel no metabolismo de vários fármacos que agem sobre o SNC, como diazepam, imipramina, amitriptilina, carbamazepina, warfarin e

uma forma de fenitoína, além do propranolol e do omeprazol. Esse último fármaco é usado no tratamento de úlcera péptica causada por infecção de *Helicobacter pylori*. A atividade enzimática correlaciona-se com a toxidez e a eficácia. Por exemplo, o sucesso obtido no tratamento com omeprazol é de 100% nos metabolizadores lentos, mas de cerca de 30% nos metabolizadores rápidos.

Uma das enzimas do citocromo P450 mais expressas no fígado humano é a *CYP3A4*, que está envolvida no metabolismo de mais de 50% dos medicamentos geralmente prescritos, entre os quais vários são usados no tratamento do câncer. A variação polimórfica na capacidade dessa enzima para metabolizar substâncias cancerígenas ambientais e toxinas possivelmente tem um papel importante na determinação da suscetibilidade individual ao câncer.

10.2.3 Exemplos de distúrbios farmacogenéticos

A **Tabela 10.2** contém exemplos de respostas farmacogenéticas, relacionando droga, enzima ou sistema envolvidos, o fator predisponente, as consequências clínicas, o modo de herança e a frequência populacional. Alguns desses exemplos, por sua importância peculiar, serão abordados com mais detalhes, separadamente.

10.2.3.1 A N-acetiltransferase 1 e a inativação lenta da isoniazida

Há muitos fármacos que são acetilados pela enzima **N-acetiltransferase 1** (OMIM 108345) no fígado, entre elas: isoniazida, hidralazina, procainamida, fenelzina, dapsona, sulfametazina e nitrazepam. No caso da isoniazida (substância tuberculostática), essa enzima transforma-a em acetilisoniazida, forma não ativa e de fácil excreção renal.

A concentração de isoniazida no plasma seis horas após sua administração, ou a dosagem da substância livre excretada na urina durante as 24 horas seguintes à sua ingestão, mostra uma distribuição bimodal típica, que permite separar os indivíduos em dois grupos: o dos **inativadores rápidos** da isoniazida (fenótipo dominante) e o dos seus **inativadores lentos**, estes últimos sendo homocigotos para um gene autossômico recessivo. A frequência de inativadores lentos difere entre as populações, sendo que, no Brasil, as frequências estimadas são 57% (euro-brasileiros) e 50% (afro-brasileiros).

Nos acetiladores lentos, o fármaco acumula-se no sangue, a excreção urinária de acetilisoniazida é pequena e se instala uma polineurite (inflamação nervosa, que causa fraqueza e dores musculares nos membros, perda dos reflexos dos joelhos e tornozelos, perturbações sensoriais, podendo acompanhar-se de sudorese intensa, rubor e perturbações mentais), que pode ser evitada ou debelada com o uso de piridoxina (vitamina B₆) associada ao tratamento.

Tabela 10.2 Exemplos de distúrbios farmacogenéticos

Droga ou substância	Enzima ou sistema afetado	Mecanismo ou fator predisponente	Consequências clínicas	Tipo de herança	Frequência populacional
Ácido acetilsalicílico	Hemostasia (coagulação)	Inibição plaquetária em indivíduos com distúrbios hemostáticos, como a hemofilia	Hemorragias	Desconhecido	Desconhecida
Álcool	Fígado	Deficiência enzimática (aldeído-desidrogenase I)	Intolerância ao álcool, enrubescimento e alterações cardiovasculares	AC	Orientais: 30-50%
Alopurinol	Metabolismo do ácido úrico	Deficiência enzimática (HPRT1)	Cálculos de xantina em pacientes com gota	Desconhecido	Desconhecida
Anestésicos voláteis, succinilcolina	Reticulo sarcoplasmático	Metabolismo anormal do cálcio	Hipertermia maligna, rigidez muscular	AD com HG	Caucasoides: 1/14.000
Barbitúricos, sulfas, anticonvulsivantes	Fígado; sintetase do ácido α -aminolevulínico-sintase uroporfirinogênio-sintase	Atividade reduzida da sintetase do uroporfirinogênio e aumento da atividade enzimática, na porfiria hepática	Crises agudas de porfiria hepática (dor abdominal e neuropatia)	AD	Rara
Benzantraceno, metilcolantreno, hexobarbital, penzopirina	Aril-hidrocarbono-hidroxilase	Indução da monoxigenase mediada pelo citocromo P-450	Carcinoma de pulmão	Desconhecido	Caucasoides: 32%
Chumbo	Desidrase do ácido α -aminolevulínico-desidrase; fígado	Deficiência enzimática	Cólicas abdominais, parestesia, anemia	Desconhecido	Muito rara
Cloreto de vinil	Esquelético, hepático e circulatório	Suscetibilidade ao cloreto de vinil	Acrosteólise, lesões hepáticas, angiossarcoma	Desconhecido	Rara
Clorotiazida	Metabolismo do ácido úrico	Gota	Crises agudas de gota	Desconhecido	Regular
Clorpropamida	Vasomotor	Diabetes melito	Enrubescimento após ingestão de álcool	Desconhecido	Comum
Cobre	Hepático, nervoso e urinário	Deficiência de ceruloplasmina	Doença de Wilson, cirrose hepática, sintomas neurológicos e renais	AR	~ 0,05%
Cobre	Nervoso e tegumentar	Deficiência de ceruloplasmina	Doença de Menkes (cabelo enrolado, degeneração cerebral, convulsões, morte na infância)	LX	Muito rara
Dapsona, primaquina, cloroquina	Hemácias	Deficiência de NADH-desidrogenase	Cianose	AR com expressão nos heterozigotos	Muito comum em índios americanos e esquimós
Debrisoquina, esparteína, nortriptilina metoprolol	Deficiência de citocromo P-450	Deficiência da hidroxilação da debrisoquina	Efeitos tóxicos de superdose	AR	Orientais: 30%; caucasoides: 6-9%
Dicumarol e outros anticoagulantes orais	Coagulação	Resistência ao dicumarol	Efeito anticoagulante reduzido; necessidade de doses 25 \times maiores	AD	Muito rara
Estrogênios de anticoncepcionais orais; dieta hipocalórica	Fígado	Deficiência de conjugação da bilirrubina para deficiência da enzima glicuroniltransferase hepática	Agravamento da síndrome de Gilbert (hiperbilirrubinemia não conjugada, não hemolítica; icterícia conjuntival)	AD com PI	Desconhecida

(continua)

Tabela 10.2 Exemplos de distúrbios farmacogenéticos (continuação)

Druga ou substância	Enzima ou sistema afetado	Mecanismo ou fator predisponente	Consequências clínicas	Tipo de herança	Frequência populacional
Feijões de fava (<i>Vicia faba</i>)	Hemácias	Deficiência de G6PD	Favismo, anemia hemolítica	RLX	Mediterrâneo: 30%
Fenacetina	Hemácias	Deficiência de citocromo P-450	Metemoglobinemia, cianose	AR	Desconhecida
Feniltiocarbamida	Desconhecida	Sensibilidade gustativa	Sabor amargo	AD	Insensíveis caucasoides: ~ 30%; chineses: 10%; negroides: 3%
Fenitoína	Deficiência de citocromo P-450	Deficiência de hidroxilação da fenitoína	Efeitos tóxicos de superdose, ataxia, nistagmo	AR	Muito rara
Fumo	Plasma	Deficiência de α -1-antitripsina	Enfisema, insuficiência pulmonar, cirrose hepática	AC	Moderadamente rara; caucasoides: 0,03%
Glicocorticoides	Ocular	Glaucoma	Hipertensão ocular	AR	Caucasoides: 5% com alta resposta
Isoniazida, fenelzina, hidralazina, dapsona, sulfadimidina, aminas aromáticas	Fígado	Fenótipo inativador lento p/N-acetil-transferase de atividade lenta	Polineurite (isoniazida), psicose (fenelzina), câncer de bexiga	AR	Caucasoides e negroides: 50-60%; orientais: 5-20%
Lactose e produtos correlatos	Intestino	Deficiência de lactase	Intolerância à lactose (cólicas, diarreia)	AR	Negroides e orientais: 80-100%; caucasoides: 50%
Levodopa, alfametildopa, isoproterenol	Cérebro	Atividade lenta da enzima catecol-O-metil-transferase	Desconhecidas	AR	Rara
Mefenitoína, mefobarbital	Deficiência de citocromo P-450	Deficiência de hidroxilação da mefenitoína	Efeitos tóxicos de superdose	AR	Japoneses: 23%; caucasoides: 5%
Metais (zinco)	Tegumentar	Suscetibilidade aos efeitos tóxicos dos metais	Acrodermatite enteropática, lesões na boca e no nariz, distúrbio do desenvolvimento	AR	Rara
Metais (chumbo, urânio, mercúrio)	Urínario	Suscetibilidade aos efeitos tóxicos dos metais	Acidose tubular renal, defeitos renais semelhantes aos da síndrome de Fanconi	Desconhecido	Rara
Metais (compostos mercuriais orgânicos)	Nervoso	Suscetibilidade aos efeitos tóxicos dos metais	Doença de Minamata, sintomas neurológicos	Desconhecido	Só no Japão
Metais (ferro)	Plasma	Deficiência de transferrina	Anemia hipocrômica, distúrbio do desenvolvimento	Desconhecido	Muito rara
Metais (ferro)	Plasma	Transferrina anormal	Hemocromatose primária, hepatomegalia, insuficiência coronariana, arritmia, diabetes	AD	Muito rara

(continua)

Tabela 10.2 Exemplos de distúrbios farmacogenéticos (continuação)

Droga ou substância	Enzima ou sistema afetado	Mecanismo ou fator predisponente	Consequências clínicas	Tipo de herança	Frequência populacional
Metais (cádmio)	Nervoso, esquelético e urinário	Suscetibilidade aos efeitos tóxicos dos metais	Doença de Itai-itai, sintomas neurológicos	Desconhecido	Só no Japão
Metoxifluorano, fluoretos, etilenoglicol	Urinário	Metabolismo anormal dos oxalatos	Insuficiência renal, calcinose, excreção de oxalatos	AR	Muito rara
Nitritos, oxidantes	Hemácias	Metemoglobina-reductase	Metemoglobinemia	AR	Variável
Paration, paraxon (pesticidas)	Hepático	Polimorfismo da enzima paraoxonase	Envenenamento por pesticidas	AR	Caucasoides: ~50%; orientais: 30% negroides: 10%
Peróxido de hidrogênio	Hemácias	Deficiência de catalase	Acatalsia, gangrena oral, gengivite, ulceração	AR	Japão: 1% Suíça: rara
Primaquina, cloroquina, antipirina, dapsona, fenilidrazina, sulfapiridina	Hemácias	Deficiência de G6PD	Hemólise, anemia hemolítica induzida por drogas	RLX	Mediterrâneo: muito alta; negroides: comum
Succinilcolina, suxametônio	Plasma	Polimorfismo da butirilcolinesterase	Sensibilidade à succinilcolina, apneia prolongada	AR	Caucasoides: ~0,004%; orientais e negroides: muito rara
Sulfonamidas, oxidantes ambientais, chumbo	Hemácias	Hemoglobinas instáveis (Hb H, Hb Zurich)	Hemoglobinopatias, hemólise	AD	Muito rara
Trigo (glúten)	Digestório	Absorção ineficiente	Doença celíaca	Multifatorial complexo	Muito rara

AC = autossômica codominante; AD = autossômica dominante; HG = heterogeneidade genética; AR = autossômica recessiva; LX = ligada ao X; PI = penetrância incompleta; RLX = recessiva ligada ao X.

Fonte: Fraser e Nora,¹¹ Goedde,¹⁴ OMIM,¹⁵ Salzano¹⁶ e Vogel e Motulsky;¹⁷ site OMIM.

Os inativadores rápidos, por outro lado, nem sempre têm uma boa resposta terapêutica, estando também sujeitos a efeitos hepatotóxicos, uma vez que a isoniazida acetilada é mais prejudicial ao organismo do que a não acetilada.

Nos inativadores lentos com tuberculose e epilepsia pode ocorrer interação de drogas. Quando a epilepsia é tratada com difenildantóina, os altos níveis de isoniazida podem inibir o metabolismo do fármaco antiepiléptico, fazendo-o atingir níveis tóxicos para o paciente.

O risco de câncer de bexiga entre os inativadores lentos é 30% maior do que o dos controles, sugerindo que o fenótipo inativador tem algum papel na suscetibilidade a essa neoplasia por carcinogenicidade de amins não acetiladas. Por outro lado, existem relatos recentes sobre o possível aumento do risco de câncer colorretal entre os inativadores rápidos. Atualmente, é possível detectar-se o inativador lento mediante técnicas de PCR (ver Cap. 17), identificando-se todos os genótipos variantes.

10.2.3.2 Deficiência de α_1 -antitripsina

Quando as células de um indivíduo sofrem uma lesão, os mecanismos de defesa do corpo incluem as **proteases** (enzimas que degradam as proteínas que devem ser eliminadas, como parte do processo de desobstrução) e os **inibidores das proteases**, que as impedem de atacar as células normais. Existem vários desses inibidores no soro sanguíneo, dos quais um dos mais importantes é a **α_1 -antitripsina** (OMIM 613490), responsável por quase 90% da capacidade inibitória sérica em relação às proteases, inibindo a tripsina, a quimotripsina e a elastase pancreática, entre outras substâncias. Sua principal função é inibir a elastase leucocitária, enzima que, se não inativada, destrói proteínas do tecido conectivo pulmonar, causando lesão dos alvéolos e enfisema. Nessa doença pulmonar obstrutiva crônica, os primeiros sintomas surgem aos 30 ou 40 anos, sendo destruída a elastina dos alvéolos pulmonares, que perdem sua elasticidade, permanecem dilatados e possibilitam menor troca de ar. Fatores ambientais, como

o fumo, outros tipos de poluição do ar e infecções brônquicas recorrentes aceleram o desenvolvimento da doença, que é de início precoce e mais grave entre os tabagistas.

O locus da α_1 -antitripsina encontra-se no braço longo do cromossomo 14 (14q32.1), sendo denominado de Pi (inibidor de protease) e possuindo uma série de alelos múltiplos codominantes que produzem dezenas de variantes enzimáticas. As principais dessas são representadas, de acordo com sua mobilidade eletroforética, pelas letras M (média), S (lenta) e Z (muito lenta), enquanto os respectivos alelos são representados por Pi^M , Pi^S e Pi^Z . O alelo mais frequente é o Pi^M (mais de 90%), cujos homozigotos apresentam atividade normal desse inibidor de protease, seguindo-se o Pi^S e o Pi^Z .

As variantes Pi^Z e Pi^S têm importância especial, porque apresentam níveis de α_1 -antitripsina reduzidos e são responsáveis pela grande maioria dos casos de doença pulmonar obstrutiva crônica a elas associada. Os indivíduos Pi^Z/Pi^Z têm um risco 20 vezes maior de apresentarem enfisema do que a população geral, mas somente 80 a 90% chegam a desenvolvê-lo. Os heterozigotos para o gene Pi^Z (Pi^M/Pi^Z e Pi^S/Pi^Z) sofrem maior participação dos fatores ambientais no desencadeamento dessa doença pulmonar.

Outra doença associada aos níveis baixos de α_1 -antitripsina nos homozigotos Pi^Z/Pi^Z é a cirrose hepática da infância, de mau prognóstico. Cerca de 20% dos adultos com deficiência de α_1 -antitripsina também apresentam cirrose hepática, com risco aumentado para carcinoma hepático primário.

10.2.3.3 Deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase

A enzima **glicose-6-fosfatodesidrogenase** ou **G6PD** (OMIM 305900) está envolvida em uma via secundária da glicólise nas hemácias (via oxidativa direta), sendo necessária para a manutenção dos níveis de glutatão reduzido (tripeptídeo que contém ácido glutâmico, cisteína e glicina, com importante papel nas oxidações celulares), o qual, por sua vez, é importante para a integridade das hemácias, na presença de determinadas drogas.

O gene que determina essa enzima localiza-se no braço longo do cromossomo X (Xq28), motivo pelo qual as variantes anormais de G6PD afetam com mais frequência os homens, pois estes possuem apenas um cromossomo X. Nas mulheres heterozigotas, essas variantes, em geral, não se expressam clinicamente, embora possam ser detectadas laboratorialmente.

A deficiência de G6PD na hemácia torna-a sensível a certas substâncias e alimentos, provocando crises hemolíticas nos indivíduos afetados, além dos seguintes sinais: icterícia, dores abdominais e lombares, fraqueza, urina escura, diminuição do número de hemácias e da hemoglobina, e aumento dos reticulócitos. Ela é a causa, por exemplo, do favismo, condição hemolítica comum em pessoas da região do Mediterrâneo, relacionada com a in-

gestão de feijões de fava (*Vicia faba*), crus ou cozidos, um prato típico daquela região. A base enzimática (deficiência de G6PD) só foi conhecida quando se usou primaquina contra a malária nos soldados norte-americanos, na Segunda Guerra Mundial, e muitos apresentaram reações hemolíticas, sobretudo os afrodescendentes. Um menor número de soldados brancos de origem mediterrânea também desenvolveu anemia hemolítica, frequentemente mais grave. Na **Tabela 10.3** estão relacionadas algumas substâncias que podem produzir crise hemolítica em indivíduos com deficiência de G6PD.

Já foram descritas cerca de 500 variantes alélicas dessa enzima, muitas delas sem manifestações clínicas. Em geral, essas variantes são classificadas de acordo com suas características eletroforéticas, atividade enzimática e gravidade do quadro clínico resultante. A **Tabela 10.4** apresenta os principais tipos de G6PD, com dados sobre sua frequência, atividade enzimática e características clínicas.

Como no caso da hemoglobina S, a frequência populacional da deficiência de G6PD está aumentada em regiões endêmicas de malária, sugerindo que o respectivo gene também confere resistência contra esta (ver Caps. 8 e 9).

Além dessa classificação das variantes de G6PD, o *site* OMIM fornece a classificação de Beutler e colaboradores²⁰ para as variantes de G6PD, de acordo com o nível de atividade enzimática: classe 1 – deficiência enzimática com anemia hemolítica não esferocítica crônica; classe 2 – deficiência enzimática grave (menos de 10% de atividade); classe 3 – deficiência enzimática moderada a leve (10-60%); classe 4 – deficiência enzimática muito leve ou ausente (60%); classe 5 – atividade enzimática aumentada. No entanto, nos trabalhos resumidos naquele *site* e na

Tabela 10.3 Substâncias capazes de produzir crise hemolítica em indivíduos com deficiência de G6PD

Substâncias	Substâncias
Acetanilida	Niridazol
Acetofenetidina*	Nitrito de isobutil
Ácido acetilsalicílico*	Nitrofurantoina
Ácido ascórbico*	Primaquina
Aminopirina**	Quinacrina
Antipirina**	Sulfacetamida
Azul de metileno*	Sulfanilamida
Azul de toluidina	Sulfapiridina
Fenazopiridina	Tiazolsulfona
Fenilidrazina	Trinitrotolueno
Furazolidona	Urato-oxidase
Naftaleno	Vitamina K ¹
Naftalina	

*Quando associados a infecções e outros fatores predisponentes, como doenças crônicas.

**Apenas em indivíduos euro-brasileiros.

Fonte: Beiguelman¹⁸ e Lichtman e colaboradores.¹⁹

Tabela 10.4 Caracterização das principais variantes de G6PD

Variante	Alelo	Atividade enzimática	Frequência	Quadro clínico
G6PD ^B	Gd ^B	100%	Alta em todos os grupos étnicos	Normal
A	Gd ^A	80-100%	Homens afro-brasileiros: 8%	Normal
G6PD ^{A-}	Gd ^{A-}	10-20%	Homens afro-brasileiros: 6-10%	Sensibilidade a drogas, infecções ou acidose diabética; deficiência enzimática leve
Med (Mediterrânea)	Gd ^{Med}	0-5%	Comum no Mediterrâneo; Homens euro-brasileiros: 3%	Sensibilidade a drogas, infecções e favismo; deficiência enzimática grave

Fonte: Thompson & Thompson,¹³ OMIM,¹⁵ Vogel e Motulsky.¹⁷

literatura científica em geral, verifica-se que a nomenclatura para as variantes mais conhecidas continua sendo a que consta na Tabela 10.4.

10.2.3.4 Deficiência de butirilcolinesterase e sensibilidade à succinilcolina

A **butirilcolinesterase** ou **BCHE** (OMIM 177400), anteriormente denominada colinesterase sérica ou pseudocolinesterase, é uma enzima que degrada, em geral rapidamente, a succinilcolina ou suxametônio, substância usada como relaxante muscular no período pré-operatório, ou antes de uma eletroconvulsoterapia. Essa substância causa paralisia dos músculos estriados, por um ou dois minutos, sendo logo metabolizada pela enzima normal. Quando esta não tem a atividade usual ou está ausente, a paralisia pode ser prolongada e o paciente terá apneia por meia-hora ou mais, podendo ser fatal.

A causa genética dessas reações diferenciais à succinilcolina está em um sistema de alelos múltiplos codominantes, pertencentes ao locus *BCHE*, localizado no braço longo do cromossomo 3 (3q26.1-q26.2). Os alelos mais conhecidos são *BCHE^U* (U = usual), *BCHE^A* (A = atípico), *BCHE^S* (S = silencioso) e *BCHE^F* (F = fluoreto-resistente), o primeiro deles determinando, em homozigose (*BCHE^U/BCHE^U*) ou em heterozigose com o alelo *BCHE^S* (*BCHE^U/BCHE^S*), a BCHE usual ou normal, que é o tipo mais frequente em todas as populações.

Saliente-se que um baixo nível de BCHE ou mesmo sua ausência completa são perfeitamente compatíveis com o desenvolvimento normal. Nesses casos, somente quando se administra succinilcolina e outros fármacos afins é que podem ocorrer problemas. Em populações europeias, aproximadamente 1 em 3.300 indivíduos é homozigoto para um alelo atípico de BCHE. Sendo incapazes de degradar a succinilcolina na taxa normal, os homozigotos respondem com apneia prolongada (de uma a várias horas) e requerem suporte respiratório artificial.

A BCHE também hidrolisa lentamente a cocaína, e suas variantes prolongam a meia-vida dessa droga no organismo, raramente acarretando problemas clínicos. Entretanto, em condições de uso continuado da mesma, sobretudo sob formas de absorção rápida, como o *crack*, acumulam-se níveis tóxicos da droga, podendo levar à morte, o que pos-

sivelmente é mais frequente entre os homozigotos e heterozigotos compostos para as variantes da BCHE.

10.2.3.5 Hipertermia maligna

A **hipertermia maligna** ou **HM** (OMIM 145600) é uma miopatia hereditária, caracterizada por um estado hipermetabólico que é desencadeado quando o indivíduo é exposto a alguns fármacos anestésicos. A frequência mundial da HM, também chamada **síndrome de hipertermia maligna**, varia de 1:3.000 a 1:250.000 anestesias.²¹ A HM se manifesta principalmente durante a cirurgia, mas também pode ocorrer nas primeiras horas de recuperação da anestesia. Essa condição é devida a uma redução na recaptção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, necessária para o término da contração muscular. Em consequência, essa contração é mantida, resultando nos sinais de hipermetabolismo, que incluem as características constantes no **Quadro 10.1**. A HM típica é desencadeada pelas respostas a certos anestésicos voláteis (halotano, enflurano, isoflurano, metoxiflurano, tricloroetileno, dietil-éter, etileno, sevoflurano, desflurano) e aos relaxantes musculares despolarizantes, como a succinilcolina (mais importante).

O desencadeamento da hipertermia maligna é resultado de um aumento súbito e anormal da concentração de cálcio no citoplasma da célula muscular esquelética (mioplasma). Esse aumento anormal de cálcio mioplásmico acarreta um estado de contração permanente, que por sua vez determina um aumento anormal de CO₂, ácido láctico, fosfato e calor. Essa é a manifestação intracelular da síndrome, que repercute em manifestações extracelulares. É a fonte de hipercarbia (grande quantidade de CO₂ na circulação sanguínea), acidose metabólica, hiperfosfatemia, febre de mais de 40°C e taquicardia, até que o cálcio intracelular possa ser desbloqueado e absorvido. A rigidez muscular é o sinal mais típico da hipertermia maligna, podendo ocorrer tardiamente ou, como é mais comum, logo após o contato com o agente desencadeante, por exemplo, uma infusão de succinilcolina. O espasmo do músculo facial masseter pode ser o primeiro indício de uma rigidez generalizada. A taquicardia resulta da rigidez do músculo cardíaco, de efeitos fisiológicos deletérios, levando, finalmente, ao *rigor mortis*. Pode haver óbito rápido, por parada cardíaca, ou lento, em consequência das lesões renais causadas pela mioglobina liberada no plas-

Quadro 10.1 Principais manifestações clínicas da hipertermia maligna

Acidoses metabólica e respiratória
Arritmias cardíacas
Aumento de creatinofosfoquinase
Cianose
Hipercalemia
Hipercalemia
Hipercarbúria (o indicador mais sensível de uma possível HM)
Hipertensão
Hipertemia (geralmente um sinal tardio de HM)
Hipoxemia
Inestabilidade hemodinâmica
Insuficiência renal aguda
Lactacidemia
Mioglobulinemia
Mioglobinúria
Rabdomiólise
Rigidez muscular esquelética (o sinal mais específico)
Taquicardia
Taquipneia

Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein²¹ e Amaral.²²

ma sanguíneo. A única maneira de reverter esse quadro é a interrupção imediata do anestésico e a administração de dantrolene sódico, medicamento capaz de diminuir

o risco de morte de 70 para menos de 10%. No Brasil, a maioria dos hospitais tem de manter esse medicamento em estoque, para seu uso imediato.

Sendo a alta temperatura um fenômeno tardio em relação à taquicardia, a denominação de hipertermia maligna seria imprópria para essa condição, porém ficou consagrada na literatura médica geral. Nos pacientes que apresentam sinais de hipertermia maligna e rigidez muscular, não deve ser injetada succinilcolina como relaxante muscular, porque seu efeito será exatamente oposto ao desejado: a rigidez aumentará, independentemente da atividade da BCHE dos indivíduos tratados.

O modo de herança da HM é autossômico dominante com penetrância reduzida e expressividade variável, de maneira que, teoricamente, 50% dos filhos de indivíduos suscetíveis à HM estarão em risco. Alguns estudos mostraram que, em cerca de 20% das famílias afetadas, a causa da HM era uma mutação no gene *RYR1*, do receptor de rianodina (canal iônico de liberação do cálcio muscular). Além disso, essa condição apresenta heterogeneidade de locus. Além do gene do canal acima mencionado, localizado no cromossomo 19q13.1, há pelo menos seis locus *MHS* distribuídos em cromossomos autossômicos diversos, relacionados com a hipertermia maligna.

Frequência – A HM é estimada em 1/5.000-10.000 em crianças e 1/40.000-50.000 em adultos. Cerca de 40% dos casos ocorrem durante a anestesia para cirurgias na cabeça e no pescoço.



Resumo

Os erros metabólicos hereditários são distúrbios bioquímicos determinados geneticamente, nos quais um defeito enzimático específico produz um bloqueio metabólico que pode originar uma doença. Alguns erros metabólicos são assintomáticos e não acarretam doenças; outros são assintomáticos até que sejam evidenciados pela ingestão de certas substâncias; e certa fração dos erros metabólicos é sintomática, mas não causa grandes problemas clínicos. A maioria deles, no entanto, manifesta-se com sintomas agudos, e só são compatíveis com a sobrevivência normal se sua causa for eliminada.

Atualmente, são conhecidos mais de 500 distúrbios metabólicos hereditários, a maioria de herança autossômica recessiva; alguns são determinados por genes recessivos ligados ao X e são raros os de herança autossômica dominante ou dominante ligada ao X, vários mostrando, também, heterogeneidade genética.

A maioria dos erros metabólicos hereditários nos quais seja identificado um produto gênico deficiente ou anormal pode ser diagnosticada pré-natalmente. Isso pode ser feito por análise bioquímica de amnió-

цитос cultivados, obtidos por meio de amniocentese, análise das vilosidades coriônicas ou estudo do DNA.

O metabolismo processa-se em uma série gradativa de reações, cada etapa sendo catalisada por uma enzima específica. Normalmente, uma enzima catalisa a conversão de um substrato em um produto. A maior parte das enzimas (holoenzimas) é composta de uma apoenzima (porção proteica da molécula), ligada a uma coenzima (em geral uma vitamina), que é o principal componente do centro ativo da enzima. A via metabólica pode ser bloqueada em qualquer etapa, se a enzima necessária para esta estiver deficiente ou ausente.

Esse bloqueio enzimático pode ser causado por vários mecanismos: mutação no gene estrutural que codifica a enzima, acarretando sua ausência ou uma forma anormal, com atividade reduzida; mutação no gene regulador da taxa de produção da enzima, levando a uma quantidade inadequada da enzima estruturalmente normal; degradação acelerada da enzima, levando à deficiência da enzima ativa; mutação que afeta a absorção ou a biossíntese do cofator, ou altera o seu sítio de ligação, reduzindo a atividade enzimá-

tica. Quando a enzima é codificada por dois ou mais genes, uma mutação em um desses genes pode causar a inatividade enzimática, e diferentes lócus mutantes podem ter o mesmo produto final.

As consequências patológicas dos bloqueios enzimáticos podem ser: (a) por falta do produto final, causando ausência de reação subsequente para a qual esse produto seria o substrato ou prejuízo do mecanismo de controle do tipo inibição retroativa; (b) por acúmulo do substrato, com o próprio substrato acumulado sendo prejudicial ou causando a utilização de vias metabólicas alternativas, com superprodução de metabólitos tóxicos; e (c) por interferência nos mecanismos reguladores, uma vez que a falta de um produto final ou o excesso de um substrato pode interferir nos mecanismos reguladores, causando vários tipos de doenças. A Tabela 10.1 apresenta alguns exemplos de distúrbios metabólicos hereditários.

Farmacogenética é o termo criado por F. Vogel, em 1959, para conceituar o estudo das diferenças hereditárias (variações) no metabolismo e na resposta às drogas e de como os genes afetam essa resposta. Cerca de 50% dos sistemas enzimáticos conhecidos mostram-se polimórficos, o que explica a marcante diversidade fenotípica nas reações farmacológicas. A frequência das variantes enzimáticas difere bastante entre as populações, existindo, possivelmente, vantagens seletivas para algumas delas.

Como um dos resultados do Projeto Genoma Humano, surgiu a farmacogenômica, correspondendo ao estudo simultâneo das funções e interações de todos os diferentes genes que determinam o comportamento de resposta às drogas. Ela envolve também o desenvolvimento de novas drogas que tenham como alvo uma doença específica, com o mínimo de efeitos adversos.

O estudo das diferenças hereditárias na suscetibilidade à ação de diversos agentes físicos, químicos e infecciosos existentes no ambiente surgiu, inicial-

mente, como uma extensão da farmacogenética, evoluindo, a seguir, como uma área independente, denominada de ecogenética por G. Brewer, em 1971. Esse campo tornou-se particularmente importante para a identificação de indivíduos suscetíveis aos efeitos de substâncias mutagênicas e/ou carcinogênicas ambientais, às quais estejam expostos acidental ou profissionalmente.

O estudo das suscetibilidades individuais aos contaminantes ou poluentes ambientais vem constituindo um novo campo: a toxicogenômica. Esse campo visa à identificação de alelos que codificam enzimas, receptores e componentes do sistema imune, para prever a resposta de uma pessoa a uma determinada toxina.

Os desvios farmacogenéticos/farmacogenômicos podem ser considerados como erros metabólicos hereditários especiais, que têm implicações farmacológicas e forte interação genético-ambiental. Muitos deles são de herança monogênica, como as deficiências de G6PD e de BCHE sérica, mas as respostas a uma grande parte das substâncias químicas adaptam-se de modo melhor à herança poligênica ou multifatorial complexa. Isso talvez se explique pelo fato de que a transformação de um fármaco por um organismo envolve várias etapas (ingestão, absorção, ligação com proteínas plasmáticas, distribuição aos tecidos, interação celular, decomposição, conjugação e excreção), cada uma dependendo de fatores genéticos (enzimas e outras proteínas), que podem interagir com diversos fatores ambientais (dieta, outras drogas, etc.). Desse modo, a variação genética na resposta aos fármacos pode ser devida aos fatores envolvidos no processamento de um fármaco (farmacocinética) ou aos fatores envolvidos no efeito real dele (farmacodinâmica). A Tabela 10.2 contém exemplos de respostas farmacogenéticas, relacionando droga, enzima ou sistema envolvidos, o fator predisponente, as consequências clínicas, o modo de herança e a frequência populacional.



Teste seu conhecimento

1. Conceitue erro metabólico hereditário e indique o tipo de herança da maioria dos erros metabólicos hereditários. Justifique.
2. Quais são os mecanismos que reduzem a atividade enzimática?
3. Que tipos de consequências patológicas os bloqueios enzimáticos podem acarretar? Exemplifique cada um deles, comentando também as Figuras 10.2 e 10.4.
4. À vista da Tabela 10.1, comente os erros metabólicos hereditários mais conhecidos, seu tipo de herança, defeito enzimático envolvido e principais características clínicas.
5. Comente a Figura 10.5 e a fenilcetonúria materna.
6. Como um bloqueio enzimático pode interferir nos mecanismos de regulação metabólica? Exemplifique e comente a Figura 10.6.

7. Comente e exemplifique as doenças de armazenamento, especialmente as mucopolissacarídeos. Observe a Figura 10.7 e indique as principais características das síndromes de Hunter e de Hurler.
8. Qual a importância da farmacogenética/farmacogenômica e da ecogenética/toxicogenética para a espécie humana? As respostas individuais às drogas e a outras substâncias químicas podem ser determinadas geneticamente? Explique. Comente a Tabela 10.2.
9. Discuta os seguintes distúrbios farmacogenéticos: o papel do citocromo P450 nas respostas individuais às drogas; a N-acetiltransferase e a inativação da isoniazida; a deficiência de α_1 -antitripsina; a deficiência de G6PD; a deficiência de BCHE e a sensibilidade à succinilcolina; a hipertermia maligna.

Exercícios

1. Correlacione cada uma das seguintes condições com o erro metabólico que a exemplifica:
- | | |
|---|--|
| (A) Ausência do produto final | () Doença de Tay-Sachs |
| (B) Interferência nos mecanismos reguladores | () Síndrome de Lesch-Nyhan |
| (C) Depósitos de substrato em organelas | () Galactosemia |
| (D) Acúmulo de substrato que se torna prejudicial | () Síndrome de Hurler |
| (E) Abertura de vias metabólicas secundárias | () Hipercolesterolemia familiar |
| | () Fenilcetonúria |
| | () Intolerância hereditária à frutose |
2. Desejando ter filhos, um casal (fenotipicamente normal) procura o setor de aconselhamento genético para saber qual o risco de que nasça uma criança com fenilcetonúria (herança autossômica recessiva rara), uma vez que ambos os cônjuges possuem irmãos afetados por essa doença. Qual seria sua resposta quanto a esse risco? Que exame(s) você indicaria que o casal fizesse, antes da gestação, para eliminar (ou não) a sua preocupação?
3. Correlacione a doença e seu tipo de herança (escolha múltipla):
- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| (A) Hiperplasia adrenal congênita | () Herança autossômica recessiva |
| (B) Hipercolesterolemia familiar | () Herança autossômica dominante |
| (C) Albinismo oculocutâneo | () Herança codominante |
| (D) Síndrome de Lesch-Nyhan | () Herança dominante ligada ao X |
| (E) Síndrome de Hunter | () Herança recessiva ligada ao X |
| (F) Porfiria eritropoiética congênita | () Herança recessiva ligada ao X |
| (G) Feminização testicular | |
4. Marta e Hélio são saudáveis, mas têm um filho, Guilherme, cuja aparência é surpreendente, com seu cabelo despigmentado e eriçado. Infelizmente, essa não é a única anormalidade. Guilherme apresenta, ainda, atraso do desenvolvimento, degeneração encefálica, anomalias arteriais e curvatura dos ossos longos das pernas. Marta ficou intrigada com o médico

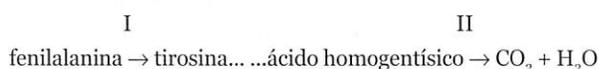
de seu filho, que retirou amostras do seu cabelo e do cabelo do menino, para enviar a um laboratório, para exames. Quando os resultados vieram, as suspeitas do médico haviam sido confirmadas: Guilherme herdou a doença de Menkes de sua mãe, que é portadora do gene respectivo. A doença de Menkes é um erro metabólico hereditário relacionado com o metabolismo do cobre. O cobre é necessário para a função de diversas enzimas e sua deficiência causa sintomas variados. Por exemplo, o cobre é necessário para formar a queratina, a principal proteína capilar; as artérias de Guilherme são muito fracas, porque o tecido conectivo, que constitui parte de suas paredes, não contém as fibras cruzadas de colágeno e elastina, para as quais o cobre é necessário; e o cobre também é necessário para a função de uma enzima que auxilia o corpo a utilizar a vitamina C, razão pela qual os ossos do paciente assemelham-se aos dos indivíduos que têm escorbuto (causado pela falta de vitamina C).

- a. O modo de herança da doença de Menkes é _____.
- b. A irmã de Marta está pensando em ter filhos, por isso deseja saber qual a probabilidade de que ela venha a ter um filho com a mesma doença de Guilherme. A probabilidade de que ela também seja heterozigota para o gene dessa doença é _____. Então, a probabilidade de que um filho seu seja afetado, considerando que o pai da criança não tem o gene para essa doença, é _____.
- c. O irmão de Marta também está interessado em saber se corre o risco de ter um filho com essa doença. Ele e sua esposa têm duas filhas saudáveis. A probabilidade de eles terem um filho afetado é _____.

5. Correlacione as colunas:

- | | |
|----------------------------|---|
| (A) Suxametônio | () Deficiência de α -1-antitripsina |
| (B) Halotano | () Deficiência de G6PD |
| (C) Ácido acetilsalicílico | () Deficiência de N-acetiltransferase |
| (D) Isoniazida | () Butirilcolines-terase atípica |
| (E) Proteases e tabaco | () Hipertermia maligna |

6. Uma mulher, Ane, tem albinismo oculocutâneo (autossômico recessivo). Brenda, filha da irmã de Ane, casa-se com Miguel, filho do irmão de Ane, e eles têm um filho, Luís.
 - a. Traçar o heredograma.
 - b. Qual é a probabilidade de que Luís tenha albinismo?
 - c. Se Luís tiver albinismo, qual é o risco de que o próximo filho de Brenda e Miguel também tenha albinismo?
7. A fenilcetonúria (PKU) é uma doença causada por uma deficiência enzimática na etapa I da sequência simplificada de reações, e a alcaptonúria é devida a uma deficiência enzimática em uma etapa mais avançada do metabolismo dos aminoácidos, constante a seguir como etapa II:



Se um indivíduo fenilcetonúrico casar-se com uma mulher alcaptonúrica, quais poderiam ser seus genótipos, e quais seriam os genótipos e fenótipos de sua prole?



Referências

1. Read A, Donnai D. Genética clínica: uma nova abordagem. Porto Alegre: Artmed; 2008.
2. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Bioquímica ilustrada. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
3. Lewis R. Human genetics: concepts and applications. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2001.
4. Mueller RF, Young ID. Emery's elements of medical genetics. 10th ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1998.
5. Robinson WM, Borges-Osório MR. Genética para odontologia. Porto Alegre: Artmed; 2006.
6. 5. Saudubray JM, editor. Intolerância à frutose [Internet]. Orphanet: Paris; 2004 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pt&Expert=469.
7. Thomas JA, Van Hove JLK. Inborn errors of metabolism. In: Hay WW Jr, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR, editors. Current diagnosis and treatment: pediatrics. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 992-1019.
8. Turnpenny P, Ellard S. Emery genética médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
9. Young ID. Genética médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
10. Goodman DW, Gorlin RJ. The faces in genetic disorders. Saint Louis: Mosby; 1970.
11. Fraser FC, Nora JJ. Genética humana. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
12. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Principles of medical genetics. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
13. 12. Thompson JS, Thompson MW. Genética médica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
14. Goedde HW. Introduction to the symposium on pharmacogenetics. In: Vogel F, Sperling L, editors. Human genetics: proceedings of the 7th International Congress Berlin 1986. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 492-6.
15. OMIM: online Mendelian inheritance in man [Internet]. Bethesda: NCBI; c2012 [capturado em 25 ago. 2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
16. Salzano FM. Genética e farmácia. São Paulo: Manole; 1990.
17. Vogel F, Motulski AG. Human genetics: problems and approaches. 3rd ed. Berlin: Springer; 1997.
18. Beiguelman B. Genética médica: citogenética humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982.
19. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Manual de hematologia de Williams. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
20. Beutler E, Kuhl W, Gelbart T, Forman L. DNA sequence abnormalities of human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. J Biol Chem. 1991;266(7):4145-50.

21. Hospital Israelita Albert Einstein. Protocolo de atendimento a hipertermia maligna: unidade de anestesia [Internet]. São Paulo: HIAE; 2009 [atualizado em jan. 2012; capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/anestesia/hipertermia-maligna.pdf>.
22. Amaral JLG. Hipertermia maligna anestésica. Rev Neurociênc [Internet]. 2005 [capturada em 15 set. 2012];13(3):39-46. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%20SUPLEMENTO/Pages%20from%20RN%2013%20SUPLEMENTO-10.pdf>.



Leituras recomendadas

Carvalho TM. Resultados do levantamento epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). Rev Med Minas Gerais. 2003;13(1 Supl 2):S109-35.

Hoffe P. Genética médica molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, Palladino MA. Conceitos de genética. 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.

Monteiro LT, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. Rev Nutr. 2006;19(3):381-7.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson e Thompson: genética médica. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.