

Doenças de herança monogênica  
ou erros inatos do metabolismo.

Como enzimas ou  
proteínas com  
defeito interferem no  
metabolismo

# Como são muitas doenças, temos que usar banco de dados

Firefox OMIM Home

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

NCBI OMIM Online Mendelian Inheritance in Man Johns Hopkins University

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC OMIM

Search OMIM for [ ] Go Clear

Entrez

- Enter one or more search terms.
- Use **Limits** to restrict your search by search field, chromosome, and other criteria.
- Use **Index** to browse terms found in OMIM records.
- Use **History** to retrieve records from previous searches, or to combine searches.

NCBI is implementing changes to help you find current content in OMIM based on resources at NCBI, and then directing you to [omim.org](http://omim.org). Please be aware that you will leave NCBI to view OMIM records. Access to full records from NCBI (e.g. web, ftp, eutils) will no longer be supported.

## OMIM<sup>®</sup> - Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>

Welcome to OMIM<sup>®</sup>, Online Mendelian Inheritance in Man<sup>®</sup>. OMIM is a comprehensive, authoritative, and timely compendium of human genes and genetic phenotypes. The full-text, referenced overviews in OMIM contain information on all known mendelian disorders and over 12,000 genes. OMIM focuses on the relationship between phenotype and genotype. It is updated daily, and the entries contain copious links to other genetics resources.

This database was initiated in the early 1960s by Dr. Victor A. McKusick as a catalog of mendelian traits and disorders, entitled Mendelian Inheritance in Man (MIM). Twelve book editions of MIM were published between 1966 and 1998. The online version, OMIM, was created in 1985 by a collaboration between the National Library of Medicine and the William H. Welch Medical Library at Johns Hopkins. It was made generally available on the internet starting in 1987. In 1995, OMIM was developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information.

OMIM is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh.

NLM's Profiles in Science -- The McKusick Papers [More...](#)

NOTE: OMIM is intended for use primarily by physicians and other professionals concerned with genetic disorders, by genetics researchers, and by advanced students in science and medicine. While the OMIM database is open to the public, users seeking information about a personal medical or genetic condition are urged to consult with a qualified physician for

My NCBI [Sign In] [Register]

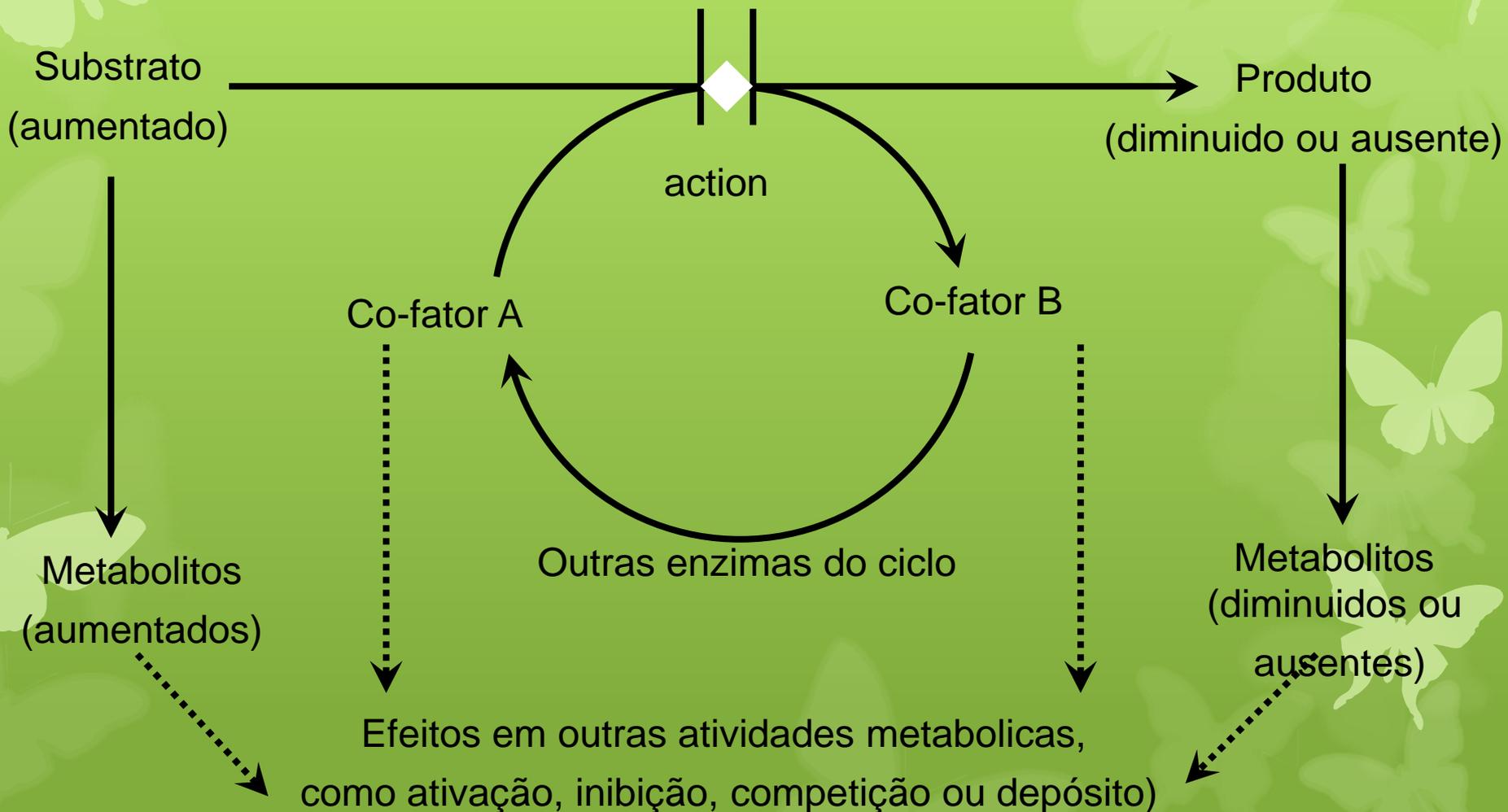
21:11

# Erros inatos do metabolismo

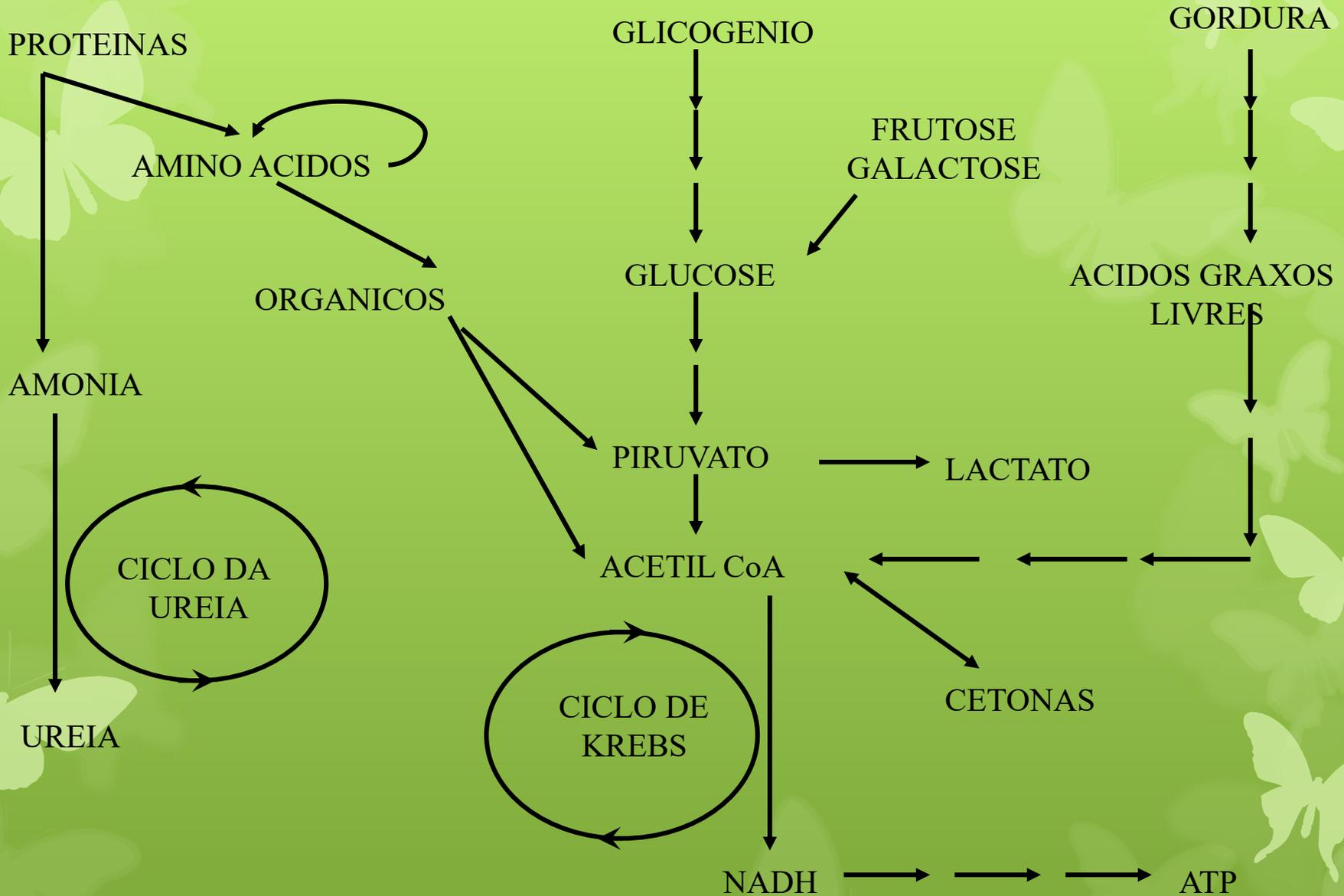
## Os mais graves

- São doenças infantis que aparecem imediatamente após o nascimento.
- A mãe metaboliza antes do nascimento.
- Ocorrem em 1 a cada 5000 nascimentos(mais graves) ou 1 a cada 50 nas mais benignas ou de adultos
- Muitas podem ser tratadas adequadamente se diagnosticadas ao nascimento (teste do pezinho)
- São mais de 70 tipos diferentes de defeitos de erros inatos
  - Homeostase da glicose (20 tipos)
  - Síntese ou processamento de amino ácidos(10)
  - Síntese ou processamento de ácidos graxos ou orgânicos (10)
  - Metabolismo do Lactato/piruvato (20)

# Respostas metabólicas a deficiência de uma enzima



# UMA SIMPLIFICAÇÃO DOS CICLOS



# Doenças metabólicas com doença neonatal grave.

Todas se apresentam com letargia, neutropenia, hiperamonemia, e as vezes hiperglicinemia.

## 1. Doenças do metabolism de carboidratos

- Galactosemia
  - Deficiencia de Gal-1-phos uridyl transferase ou de UDP-gal-4-epimerase
- Glicogenoses ou doenças de acmulo de glicogenio 1a & 1b – apresentam hipoglicemia
  - Deficiencia de Glucose-6 phosphatase
    - Lactic Acidosis - presents as lactic acidosis +/- hypoglycemia
  - Deficiencia de piruvato carboxylase ou de piruvato desidrogenase, etc.
- Intolerancia a fructose - hipoglicemia e acidose na exposição a frutose



# Doenças metabólicas com doença neonatal grave.

Todas se apresentam com letargia, neutropenia, hiperamonemia, e as vezes hiperglicinemia.

- **Defeitos no ciclo da Ureia com hiperamonemia**
- Deficiência de ornitina carbamil transferase
- Deficiência de sintetase do carbamil fosfato
- Citrulinemia
- Aciduria de ácido arginine succínico
- Argininemia
- Tirosinemia transitoria da prematuridade



# Doenças metabólicas com doença neonatal grave.

Todas se apresentam com letargia, neutropenia, hiperamonemia, e as vezes hiperglicinemia.

## 2. Doenças com aminoácidos

- Maple syrup urine disease - presents with odor to urine and CNS problems
  - Enz deficiency: Branched chain ketoacid decarboxylase
- Nonketotic hyperglycinemia - presents with CNS problems
  - Enz deficiency: Glycine cleavage system
- Tyrosinemia - Severe liver disease, renal tubular dysfunction
  - Enz deficiency: Fumaryl acetate
  - Transient tyrosinemia of prematurity - progressive coma following respiratory distress



# Doenças metabólicas com doença neonatal grave.

Todas se apresentam com letargia, neutropenia, hiperamonemia, e as vezes hiperglicinemia.

## 4. **Organic Acid Defects**

- Methylmalonic acidemia
- Propionic acidemia
- Isovaleric acidemia - odor de chulé
- Glutaric aciduria type II
- Dicarboxylic aciduria

## 5. **Miscellaneous**

- Peroxisomal disorders
- Lysosomal storage disease
- Pyridoxine dependent seizures



# Qual é o cheiro

## **Cheiro de mofo:**

Fenilcetonuria

## **Repolho cozido**

Tirosinemia ou hipermetioninemia

## **Xarope de Bordo, usado em panquecas americanas**

Doença da urina com cheiro de xarope de bordo.

## **Cheiro de chulé:**

Acidemia com aumento de ácido isovalérico ou glutárico do tipo II

## **Urina de gato**

Deficiência de múltiplas carboxilase ou deficiência de biotina,

# TRIAGEM NEONATAL

- Fenilcetonúria
- Galactosemia
- Hipotireoidismo
- Hemoglobinopatias
- Deficiência de Biotinidase ,
- Deficiência de 21-OH'ase,
- MSUD



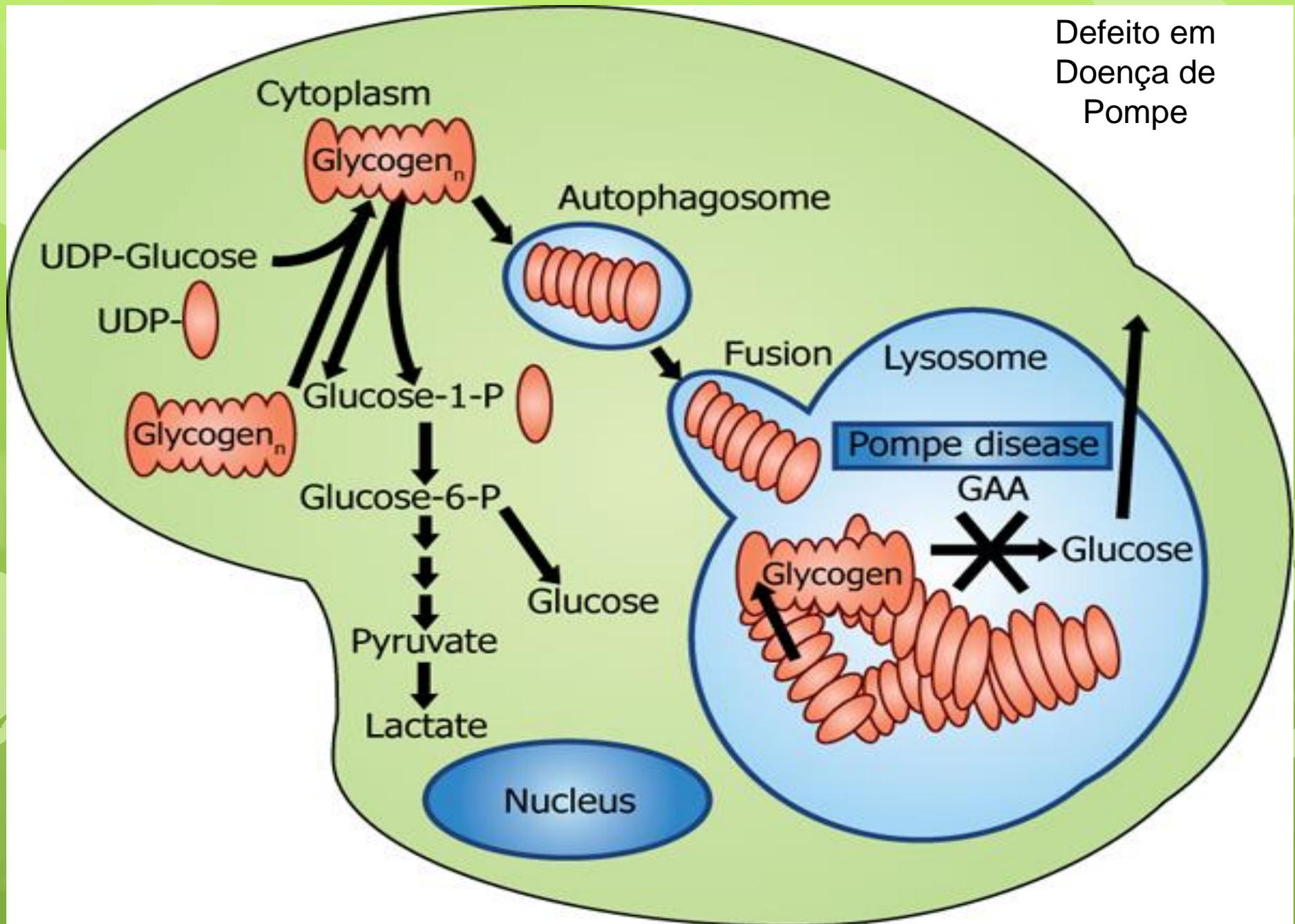
# Triagem inicial:

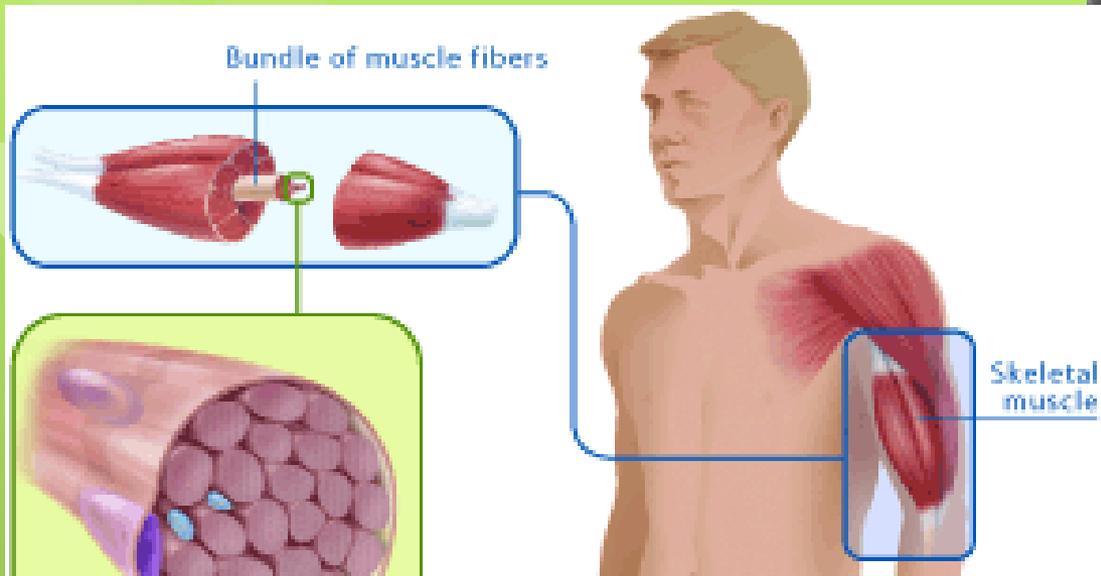
<u>Acidose</u> <u>meta-</u> <u>bolica</u>	↔	↔	↑	↑	↑	↑	↑	
<u>NH4:</u>	↔	↑	↑	↑	↑	↔	↔	
<u>Glu:</u>	↔	↔	↓	↔	↑	↔	↓	
<u>Diag</u> <u>X</u>	HIPER- GLICINE- MIA NÃO CETÓTICA	DEFEITOS NO CICLO DA UREIA	DEFEITO NA OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS				GLICOGENO- SES AMINOACI- DURIA DEFICIENCIA NO MTX DE CH2OS	

# As glicogenoses se caracterizam por acúmulo de glicogênio nas células

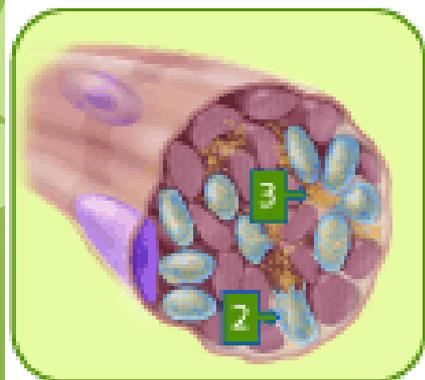
Glycogen storage disease Type	Enzyme deficiency	Prevalence
<b>I <u>von Gierke's disease</u></b>	glucose-6-phosphatase	less than 200,000 people in the US population
<b>II <u>Pompe's disease</u></b>	acid maltase	1 in 40,000
<b>III <u>Cori's disease</u></b>	glycogen <u>debrancher</u>	1 in every 100,000 live births
<b>IV <u>Andersen disease</u></b>	glycogen branching enzyme	?
<b>V <u>McArdle disease</u></b>	muscle glycogen <u>phosphorylase</u>	1 in 100000
<b>VI <u>Hers' disease</u></b>	liver glycogen <u>phosphorylase</u>	?
<b>VII <u>Tarui's disease</u></b>	muscle <u>phosphofructokinase</u>	approximately 100 reported cases

Defeito em  
Doença de  
Pompe



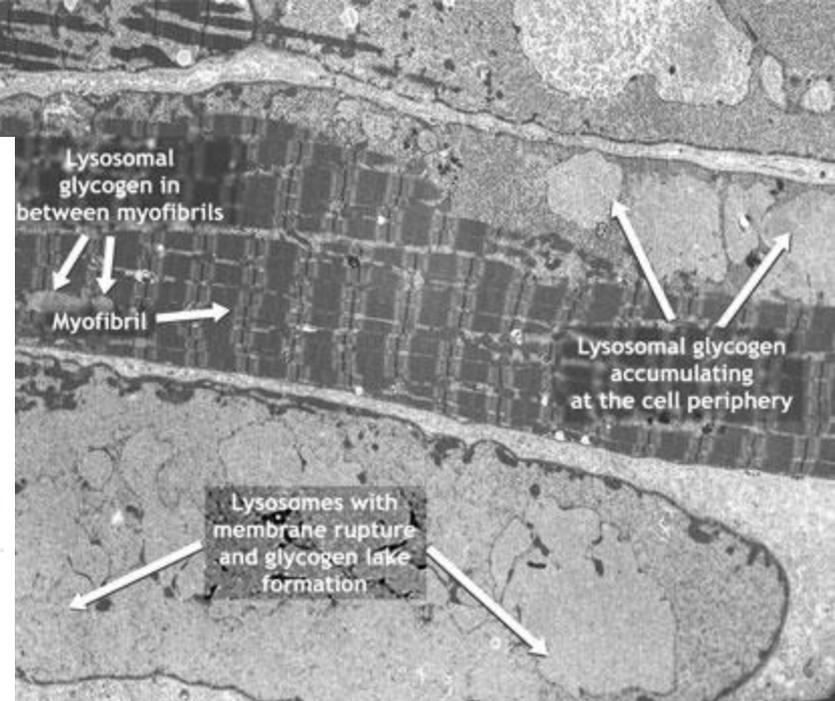


Normal muscle fiber (cell)



Affected muscle fiber (cell)

- 1** Lysosomes are compartments inside each cell where glycogen is broken down.
- 2** In Pompe disease, the buildup of glycogen causes the lysosomes to expand until they take up so much space that the muscle cell is damaged.
- 3** Glycogen begins to leak out of the lysosomes and cause more damage to the surrounding muscle cells. This leads to muscle weakness that gets worse over time.



Esta é uma  
doença de  
depósito do não  
metabolizado

# As mucopolissacaridoses

Estas são associadas a deposição de polissacarides com açúcares sulfatados utilizados em meio extracelular para lubrificação ou preenchimento de espaços. Outro nome são os glicosaminoglicanos(GAG), porque tem glucosamina

Quadro 1 - Classificação das MPS segundo as deficiências enzimática

DOENÇA	ENZIMA DEFICIENTE	GAGS ACUMULADOS
MPS I (Síndrome de Hurler, Hurler-Scheele e Scheele)	A-L-Iduridase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS II (Síndrome de Hurler)	Iduronato sulfatase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS III (Síndrome de Sanfilippo)	A: Heparan-N-Sulfatase B: N-acetil- $\alpha$ -D-glicosaminidase C: Acetil CoA: $\alpha$ -glicosaminidase acetiltransferase D: N-acetilglicosamina-6-sulfatase	Heparan Sulfato
MPS IV (Síndrome de Mórquio)	A: N-acetilgalactosamina-6-sulfatase B: $\beta$ -galactosidase	Keratan Sulfato
MPS VI (Síndrome de Maroteux-Lamy)	Arylsulfatase B	Dermatan Sulfato
MPS VII (Síndrome de Sly)	$\beta$ -glucuronidase	Dermatan Sulfato Heparan Sulfato Condroitin Sulfato

São ruins porque permitem a passagem na primeira infância

Tudo depende do defeito, mas o problema maior está na dependência da quantidade e se o GAG está no sistema nervoso central

Tem tratamento com enzima e terapia gênica.

Algumas mais graves, com DM

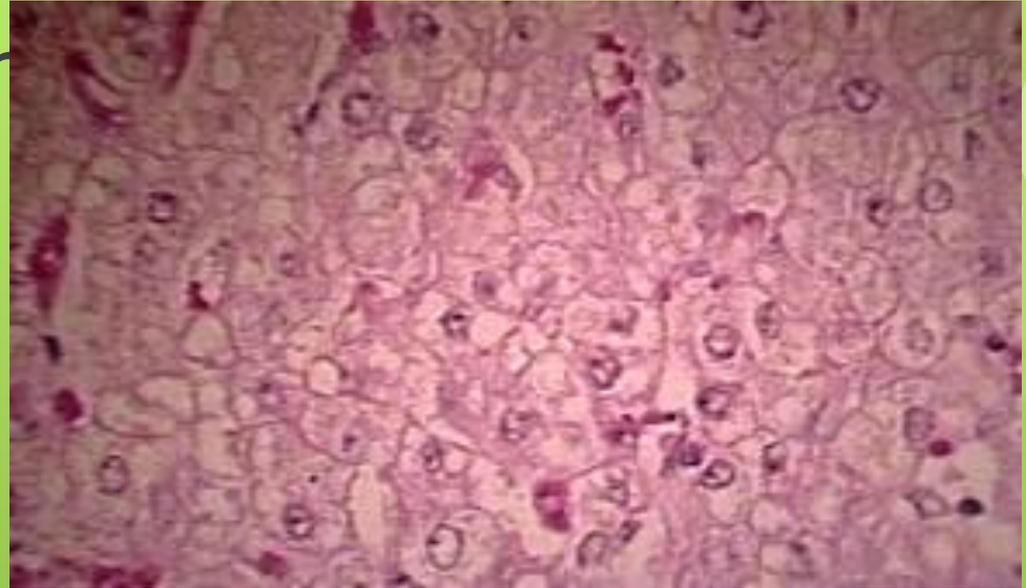


Outras menos graves, só com deformidades





● Boy and brother



Liver

# Doenças peroxisomais

**Tabela 4 - Doenças peroxissomais e tratamentos disponíveis<sup>17,18</sup>**

Doença	Defeito bioquímico	Aspectos clínicos	Tratamento
Espectro da síndrome de Zellweger (síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, doença de Refsum infantil)	Defeitos da biogênese dos peroxissomos (68% dos pacientes com síndrome de Zellweger possuem mutações no gene <i>PEX1</i> , que codifica a peroxina 1)	Hipotonia central, convulsões, fontanela alta, calcificações punctatas em epífises, cistos hepáticos, insuficiência adrenal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Basicamente sintomático</li> <li>- Redução da ingesta de ácido fitânico</li> <li>- Suplementação de plasmalógenos</li> </ul>
Espectro da condrodisplasia punctata rizomélica (tipo I ou clássica, II e III)	Defeitos da biogênese dos peroxissomos (todos os pacientes com a forma clássica possuem mutações no gene <i>PEX7</i> , que codifica a peroxina 7)	Encurtamento proximal do úmero e do fêmur, calcificações punctatas nas cartilagens, catarata, fenda coronal nas vértebras, contraturas articulares, retardo mental, convulsões	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Basicamente sintomático</li> <li>- Redução da ingesta de ácido fitânico</li> <li>- Suplementação de plasmalógenos</li> <li>- Extração da catarata</li> <li>- Fisioterapia</li> </ul>
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	Transporte deficiente dos ácidos graxos de cadeia muito longa para o interior dos peroxissomos, com conseqüente aumento da sua concentração no plasma e no interior das células	Seis fenótipos clínicos estão classicamente descritos: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) cerebral infantil (forma mais comum);</li> <li>2) cerebral adolescente;</li> <li>3) adrenomielloneuropatia;</li> <li>4) insuficiência adrenocortical isolada;</li> <li>5) cerebral adulta;</li> <li>6) pré-sintomático/ assintomático</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reposição de corticóides quando houver insuficiência adrenal</li> <li>- Transplante de células-tronco hematopoiéticas em casos selecionados (pacientes nas fases iniciais do envolvimento neurológico)</li> <li>- Óleo de Lorenzo e estatinas, como a lovastatina, normalizam os níveis de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma</li> </ul>
Doença de Refsum	Atividade deficiente da fitanoil-Coa hidroxilase em 90% dos pacientes; o restante dos pacientes tem mutação em <i>PEX7</i>	Anosmia, retinose pigmentar, neuropatia, hipoacusia, ataxia, ictiose, arritmia cardíaca, cardiomiopatia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dietético: dieta hipercalórica com restrição da ingesta de ácido fitânico</li> <li>- Sintomático: hidratantes para ictiose, medicamentos para problemas cardíacos</li> </ul>

# Peroxisomal Disorders

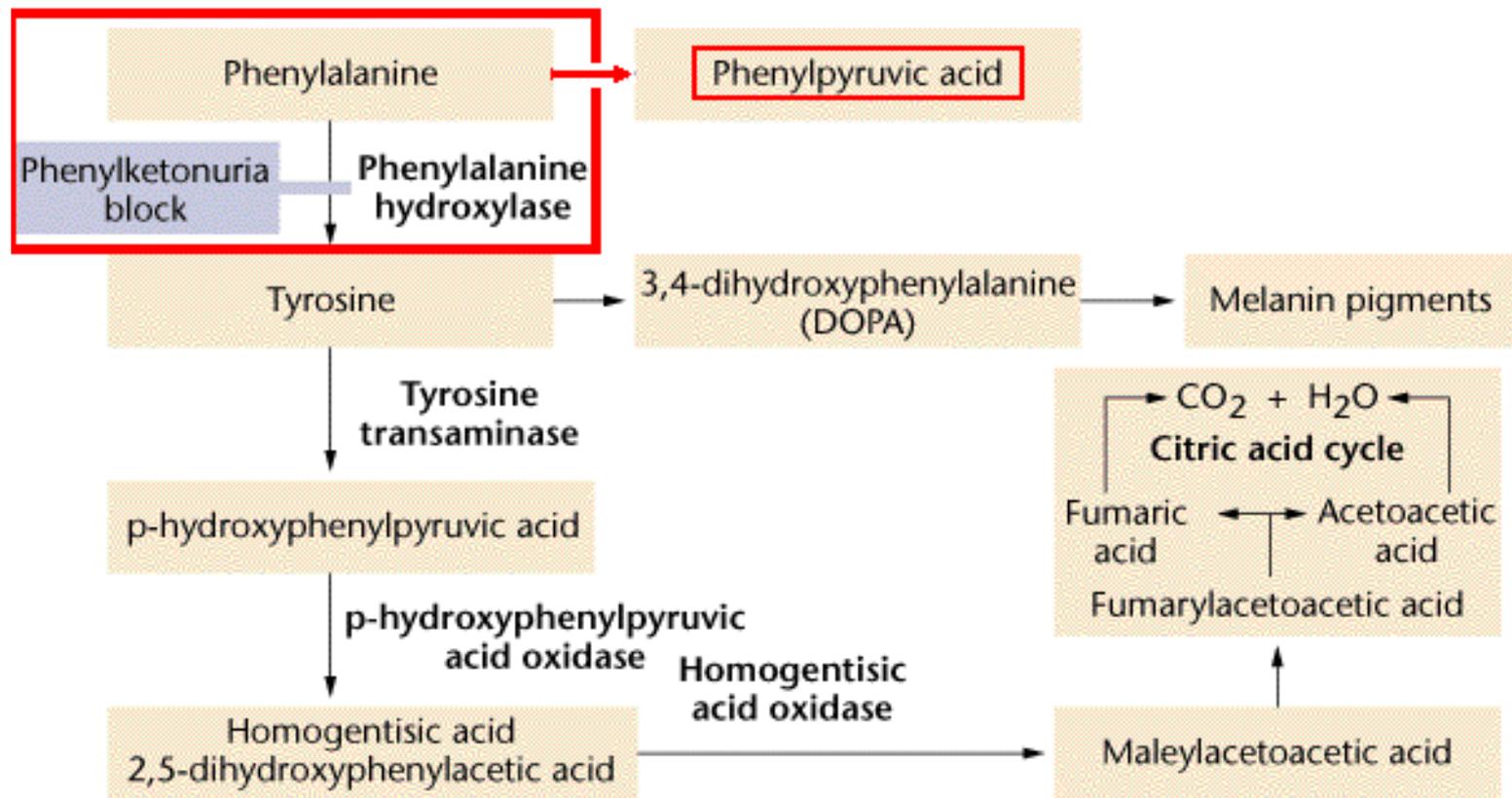
- Síndrome de Zellweger  
ou síndrome cerebro-  
hepato-renal

- Facies típica devido ao dismorfismo facial.

- Perda progressiva das funções do cérebro, fígado e rim. Morte em geral 6 meses após início. Pode ser triada pela pesquisa de ácidos graxos séricos de cadeia extra longa.



# Doenças do metabolismo de aminoácidos. O exemplo da fenilcetonúria



**Phenylketonuria**

(Klug & Cummings 1997)



**Laura Davis-Keppen, MD,**  
Clinical Geneticist at Sanford Children's,  
with PKU patients

*Photo courtesy of Sanford Health*

Foi a primeira  
tratável



# Doenças do metabolismo lipídico

## A. As funções das moléculas lipídicas dentro do corpo

1. Fonte e estoque de energia
2. Membranas e estrutura de células, tecidos e órgãos
3. Componente de moléculas operacionais(Hormônios)
4. Isolante do sistema nervoso

## B. Tipos gerais de doenças

1. Hereditárias do metabolismo
2. Lisossomais
3. Hormonais
3. Tardias do adulto

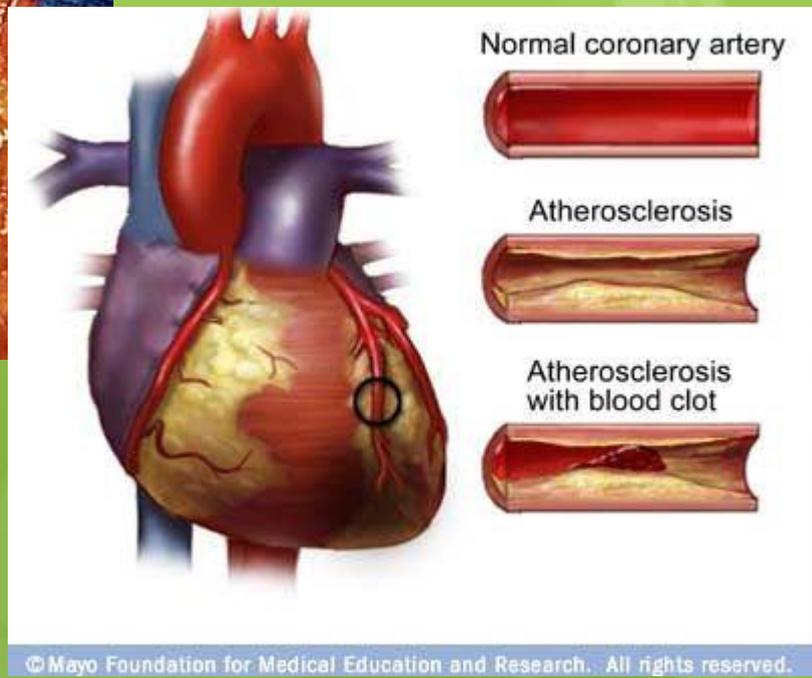
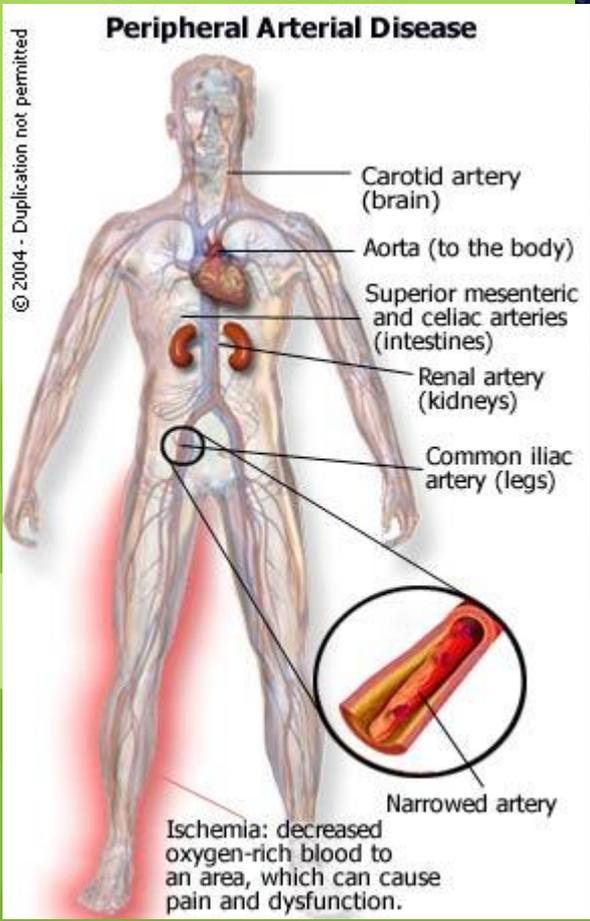
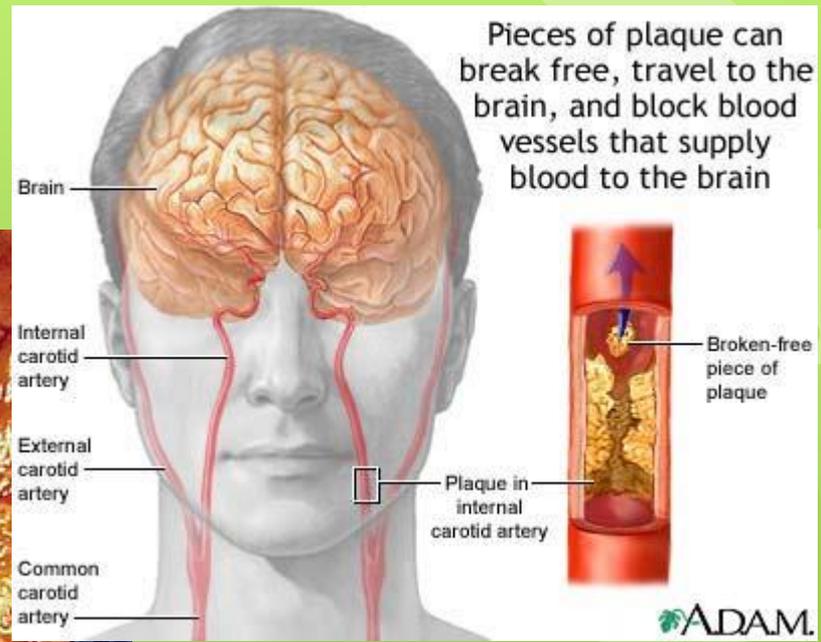
Hiperlipoproteinemias

Hipolipoproteinemias

# Classification of hyperlipoproteinemias ( Nečas et al., 2000)

Type	↑ lipoprotein	↑ lipid
1	CM	TAG
2a	LDL	cholesterol
2b	LDL,VLDL	cholesterol, TAG
3	IDL,CM - remnants	TAG, cholesterol
4	VLDL	TAG
5	VLDL,CM	TAG, cholesterol

São doenças da adolescência ou idade adulta  
 Resultam em aterosclerose  
 (Hipertensão arterial, Infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais)



**As mais raras são da infância**

**→ Hypolipoproteinemias**

**Familiar abetalipoproteinemia**

falta de lipoproteínas (VLDL,LDL)

**Doença de Tangier –**

falta de HDL no sangue, sem aterosclerose

Macrófagos cheios de ésteres de colesterol

**→ Doenças lisossomais ou lipídeos**

**Doença de Nieman – Pick– esfingomielinose**

Acúmulo de esfingomielina

**Doença de Gaucher**

Acúmulo de cerebrosídeos

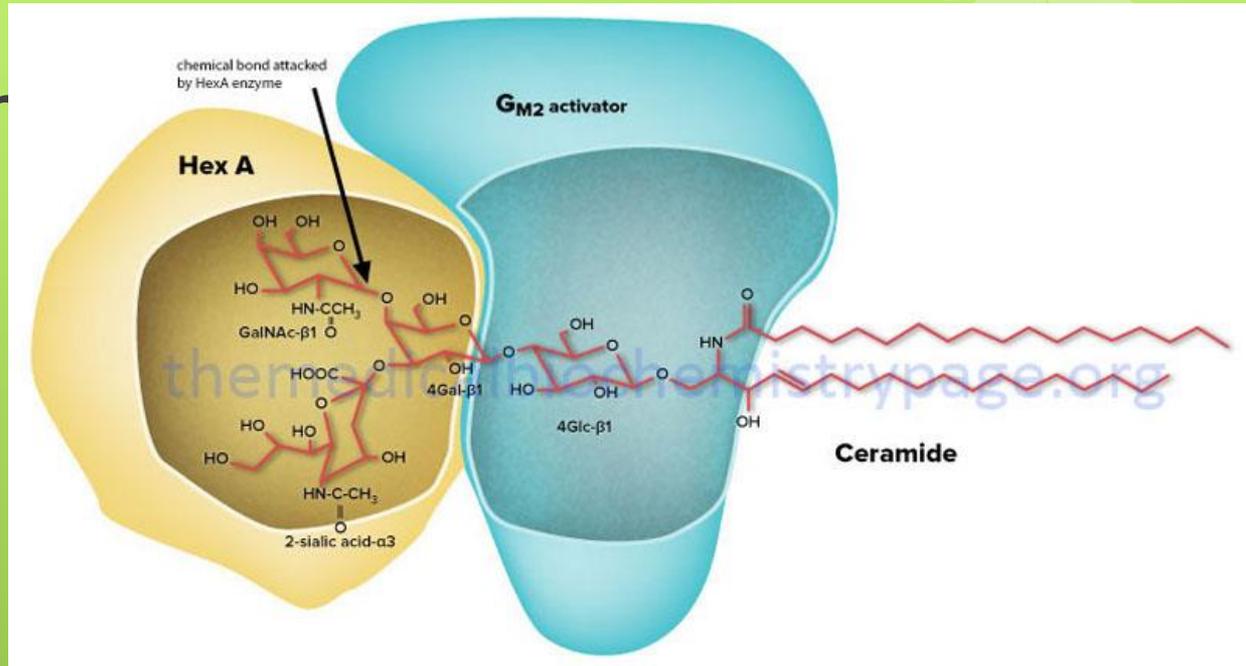
**Doença de Tay Sachs**

Acúmulo de gangliosídeos

**Outras, várias outras,**



ur



## Doença de Tay Sachs

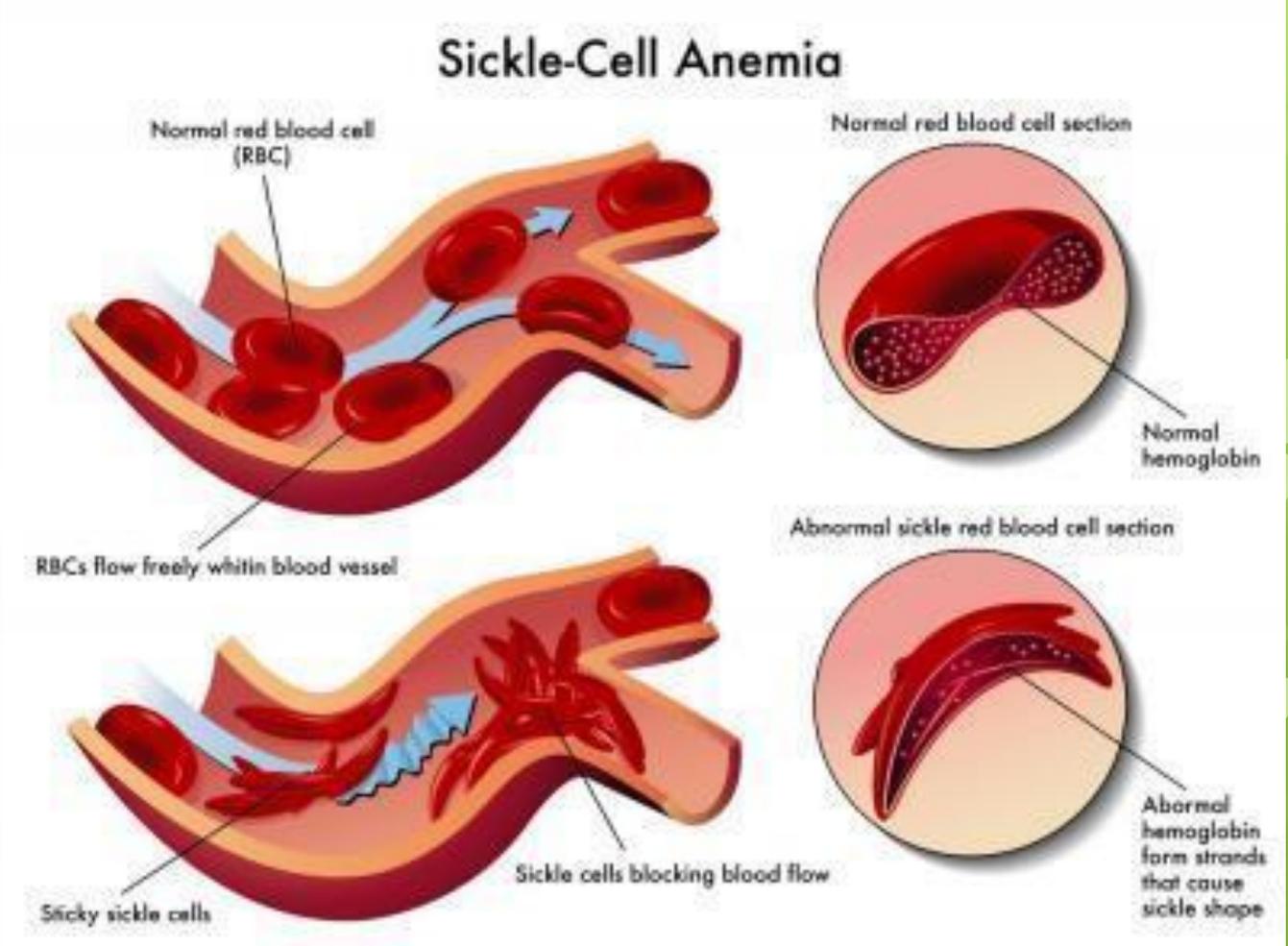
- Frequente em judeus ashkenazi (1/4000)
- Mapeavel
- Não tratável
- Prevenível? Seleção de embriões ou fetos

# Hemoglobinopatias (203 genes diferentes)

**Distribuição da frequência dos genótipos das hemoglobinas encontradas nos trabalhadores da Fiocruz – RJ**

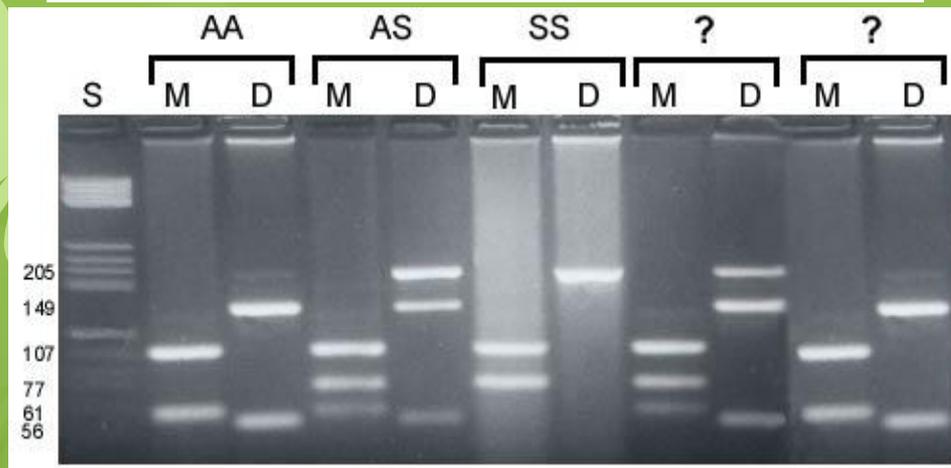
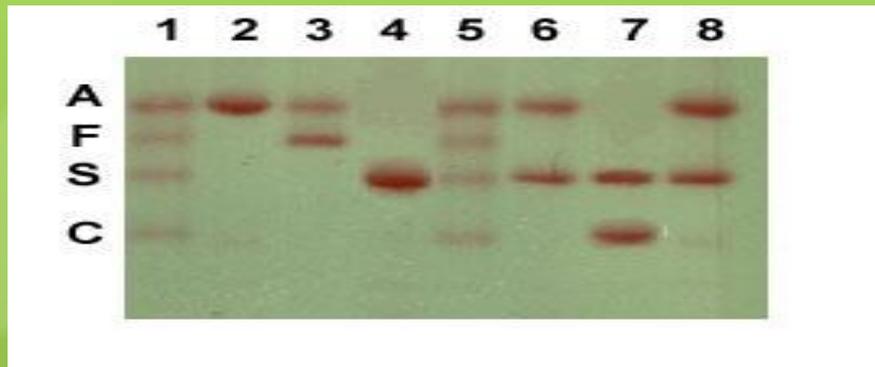
<b>Genótipos das Hemoglobinas</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual (%)</b>
AA	1955	95,41
AS	66	3,22
AC	8	0,40
AD	1	0,05
SS	1	0,05
AA2	4	0,19
αtal. (-a 3.7, II homo)	7	0,35
αtal. (-a 3.7, II hetero)	3	0,14
AS/αtal (-a 3.7, II hetero)	4	0,19
<b>TOTAL</b>	<b>2049</b>	<b>100</b>

- Esta doença foi selecionada pela malária falciparum. Os afetados tem menor mortalidade, embora tenham menos eficiencia na população. Como as vilas africanas são pequenas, com a malária só sobram os pacientes heterozigotos.

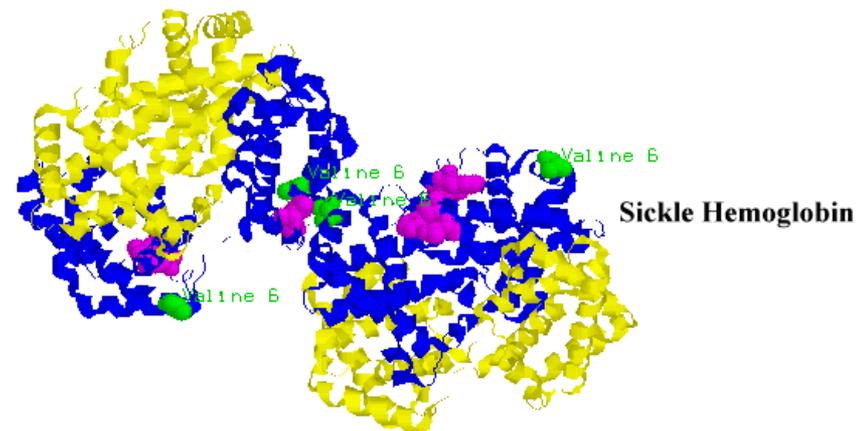
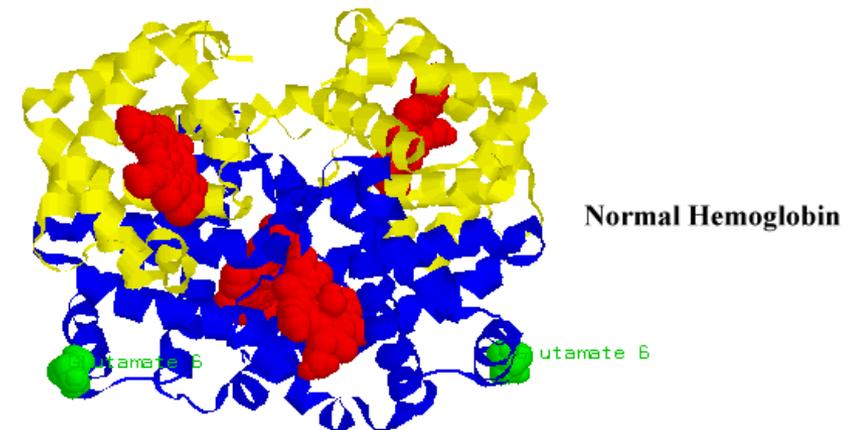


As hemoglobinopatias são mutações em apenas um aminoácido, em geral, A hemoglobina é muito frequente no sangue e fácil de isolar.

Dessa forma foram identificadas várias mutações na proteína, como a Hemoglobina S (Glutamato → Valina) Vejam que é relativamente fácil identificar proteínas e genes.



Existe uma base de dados de mutações de hemoglobina e de seus genes



Note: The Sickle hemoglobin image is drawn at 50% of the size of the Normal hemoglobin

# Existem outras mutações em proteínas estruturais, como o colágeno e a elastina

## Defeitos no colágeno

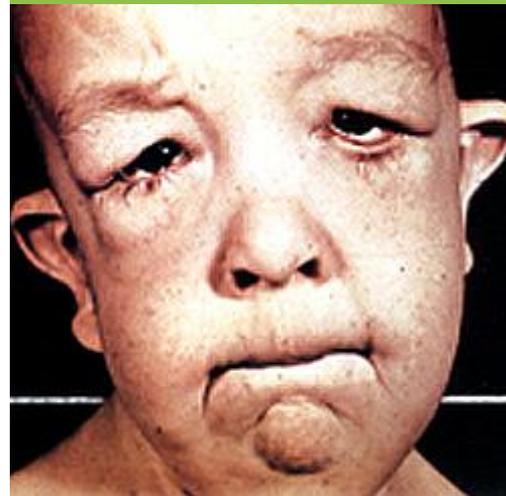
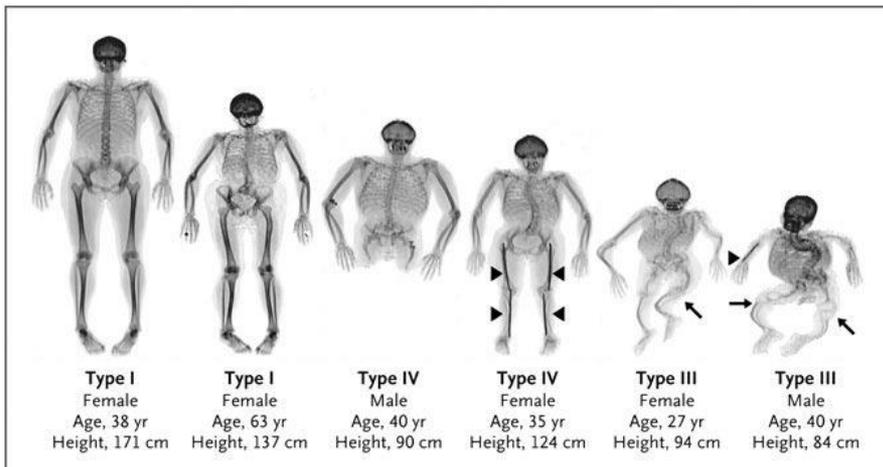
- Osteogênese imperfeita
- Síndrome de Ehlers Danlos ou homem borracha

## Defeitos na elastina

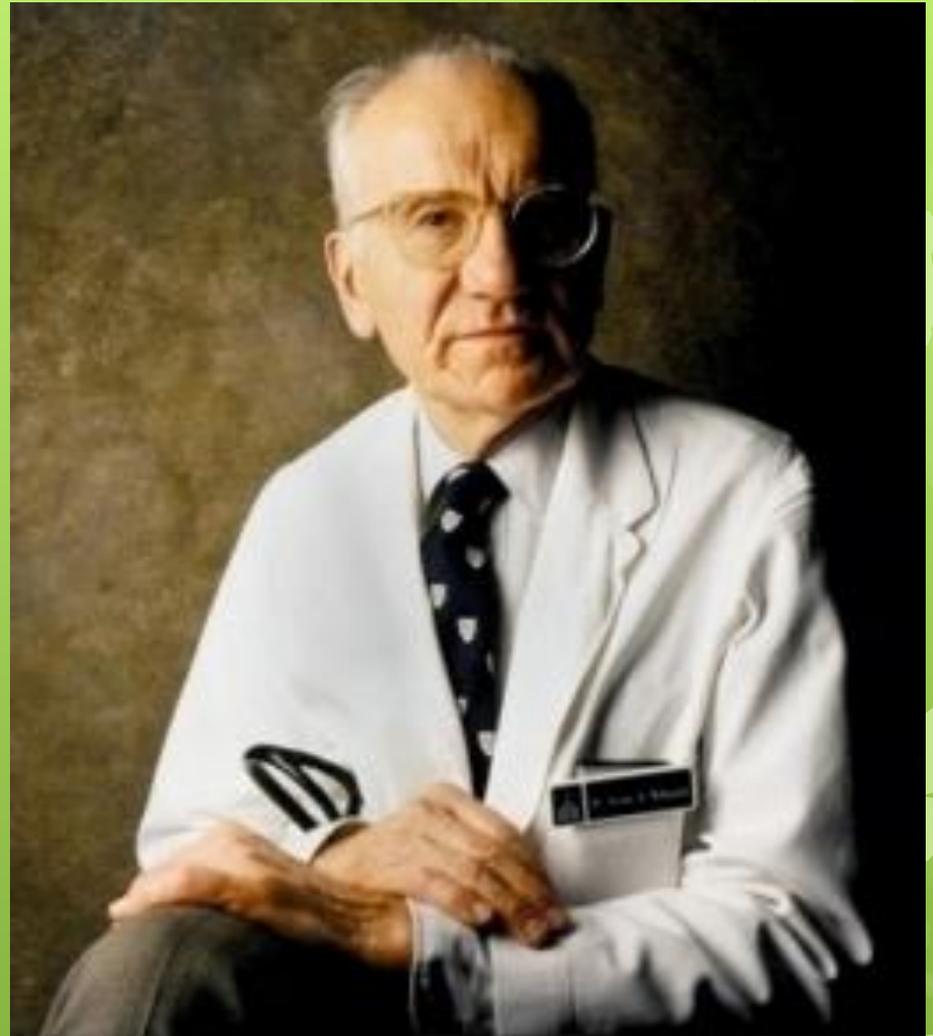
- Cutis laxa

## Defeitos na fibrilina

- Síndrome de Marfan



Grato



Em honra a Victor A. McKusick, (1921-2008)  
O pai da herança mendeliana moderna e da  
OMIM

# Estudo dirigido

- 1- Como as doenças hereditárias raras acontecem?
- 2- Como a falta de uma função proteica causa doença?
- 3- O que é OMIM e onde ele fica?
- 4- Como uma doença no metabolismo de aminoácidos pode afetar o homem?
- 5- Como uma doença na via glicolítica afeta o doente?
- 6- O que é uma mucopolissacaridose?
- 7- O que é uma lipidose?
- 8- Porque um defeito na hemoglobina não mata o doente?
- 9- O que é talassemia?
- 10- Como as mutações afetam as proteínas estruturais?
- 11- O que é o teste do pézinho e para que serve?
- 12- Como as doenças raras aparecem na síntese de hormônios da tireoide?
- 13- Como uma doença rara pode afetar a formação dos órgãos sexuais?
- 14- Como as doenças monogênicas podem afetar o crescimento?