



T15. ERROS INATOS DO METABOLISMO

RCG1002: Genética

Aparecida Maria Fontes

Ribeirão Preto – Maio/ 2024

aparecidamfontes@usp.br

BIBLIOGRAFIA:

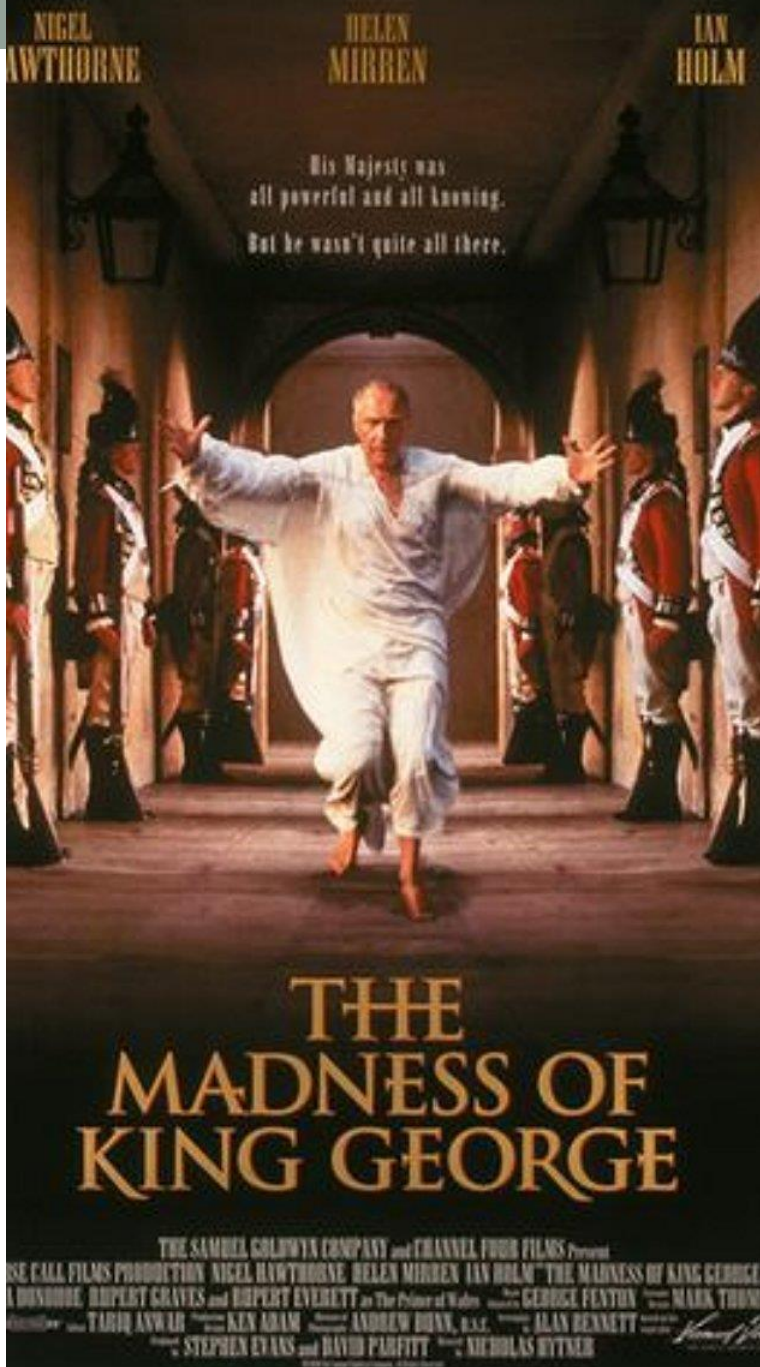
- ❑ **Genetics and Genomics in Medicine. Thompson & Thompson. Cohn, Scherer and Hamosh. (2024), 9th Edition. Editora Elsevier.**
- ❑ **Genética Médica. Schaefer & Thompson Jr. (2015). 1^a Edição. Editora Artmed.**
- ❑ **Genética Médica. Jorde, Carey e Bamshad. (2017). 5^a Edição. Editora Elsevier.**
- ❑ **Triagem Neonatal Biológica: Manual técnico. Ministério da Saúde. (2016). 1^a Edição. Coordenação: João Araújo e Tania de Carvalho.**
- ❑ **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. (2019). 1^a Agosto 2019. Conselho Federal da Medicina. Ministério da Saúde – SUS.**

BIBLIOGRAFIA:

- ❑ Genética na Prática Pediátrica, Kim, Albano e Bertola (2019). 2ª Edição. Editora Manole.
- ❑ Biochemistry, Cell and Molecular Biology, and Genetics. Gromley Z and Gromley A. (2021), 1ª Edição. Editora Thieme
- ❑ Genética Médica. Thompson & Thompson. Nussbaum, McInnes e Willard. (2016), 8ª Edição. Editora Elsevier.
- ❑ Color Atlas of Genetics. Passarge, E. (2018). 5ª Edição. Editora Georg Thieme Verlag KG.
- ❑ Atlas of Inherited Metabolic Diseases. Nyhan, Barshop and Al-Aqeel. (2012). 3rd Edition. Editora Hodder Arnold.

Principais Tópicos

- 1. Doenças Raras**
- 2. Definição EIM e importância clínica**
- 3. Características apresentadas pelas doenças de EIM**
- 4. Organização das doenças de EIM por categorias**
- 5. Possibilidades Terapêuticas**
- 6. Histórico: descoberta – Primeira doença do EIM**
- 7. Exemplo 1: Fenilcetonúria**
- 8. Exemplo 2: Doença de Gaucher**
- 9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia familiar**



Filme baseado na história real do Rei George III da Grã-Bratânia que sofreu de episódios recorrentes de doença mental durante seu reinado.

A condição de George III é atribuída a porfiria, uma doença do EIM que pode afetar o SNC e outros órgãos.

É um exemplo de como fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais podem contribuir para o manejo de sintomas físicos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

O fisioterapeuta no manejo de dores musculares, por exemplo, e o terapeuta ocupacional em ajudar o paciente a manter a sua capacidade de realizar atividades diárias.

1. Doenças Raras

> 6.000

Há ~ 6,172 doenças raras (Wakap et al 2019).
~3,5 – 6% da população do mundo (7.5 billion)
~262 – 446 milhões de pessoas com doenças raras

Definição pela
Prevalência

No Brasil é definido rara quando afeta 1: 1.538 (7.3 a 12.4 milhões de pessoas afetadas). Na Europa: quando afeta 1:2.000.

40%

40% das doenças raras apresentam diagnósticos incorretos, não etiológicos.

72-80% são
genéticas

É fundamental a presença de um médico geneticista para os familiares receberem o Aconselhamento Genético correto.

70%

A manifestação inicia-se na infância em 70% DR.

> 5 anos

Em média são necessários 5 anos para o diagnóstico correto (desperdícios na investigação etiológica).

1. Doenças Raras

Raras e Desafiadoras:

Revide



Fontes, Ferraz, - 2019

Doenças Raras (DR):

Afetam globalmente ~300 – 350 milhões de pessoas.

~ 70% das DR afetam o SNC

~ 70-80% das DR afetam as crianças

95% das DR não tem um medicamento específico aprovado pelo FDA

Maurizio Scarpa - Rare Disease - 2021

1. Doenças Raras



**Ministério da Saúde
Gabinete do Ministro**

PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014

Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso da atribuição que lhe confere o inciso II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e

Considerando a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências;

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a **Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras** e aprovou as **Diretrizes** para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no **âmbito do SUS**.

Essa **Política** pode impactar a prática da **fisioterapia e terapia ocupacional** e, portanto, é de elevada importância a **integração desses profissionais** nas redes de atenção às doenças raras.

1. Doenças Raras

Suspeitar de doença genética por profissionais como **fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais** podem contribuir para a **identificação precoce de sintomas** que surgem em doenças do erro inato do metabolismo, colaborando com médicos para o encaminhamento correto.

É importante que o(a) fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional sejam **minucioso(a)s em suas avaliações** observando **sinais que podem indicar complicações** ou **especificidades** das doenças genéticas que impactam o planejamento terapêutico.

O **conhecimento detalhado do histórico médico e obstétrico** pode influenciar as abordagens terapêuticas em fisioterapia e terapia ocupacional, especialmente em relação às **condições neuromusculares ou de desenvolvimento**.

1. Doenças Raras

Pistas importantes fornecidas após a análise dos dados sobre a gestação como:

- ❖ Idade conceptual materna e paterna
- ❖ Número de consultas do pré-natal, vacinas e resultados de todos os exames realizados nesse período
- ❖ Intercorrências ou doenças específicas ocorridas durante a gravidez, como hipertensão arterial, diabetes melito, infecções, hemorragias, descolamento placentário, restrição do crescimento intrauterino
- ❖ Uso de drogas ou medicamentos
- ❖ Consumo de bebidas alcoólicas, ou outros vícios, como tabagismo, entre outros
- ❖ Indagação do tipo de parto realizado, peso, comprimento, indícios de sofrimento fetal, como a demora em chorar

1. Doenças Raras

Fisioterapeuta e terapeuta ocupacional desempenham importante papel no monitoramento do desenvolvimento infantil e na identificação de necessidades que podem ser endereçadas através de intervenções específicas, como **ajustes posturais, adaptações no ambiente e no equipamento, ou terapias focadas em habilidades motoras e cognitivas..**

É importante que o(a) fisioterapeuta e terapeuta ocupacional tenham em mente seu papel relevante no **monitoramento da doença** e na **adaptação de terapias** com base na probabilidade de **recorrência de certos sintomas ou complicações.**

O(A) fisioterapeuta e terapeuta ocupacional tenham **experiência na interpretação de um ecocardiograma**, em pacientes submetidos à **fisioterapia respiratória**, ou na interpretação de uma **radiografia de esqueleto** que podem ajustar as **estratégias de manejo motor e postural.**

1. Doenças Raras

Fotografar o recém-nascido constitui um procedimento simples e de extrema utilidade para o registro de distúrbios evidentes, facilitando muito o trabalho do geneticista na elaboração do diagnóstico definitivo.



2 meses



4 anos



9 anos

Exemplo de uma criança com **mucopolissacaridose tipo I**, evidenciando a **piora** dos **desvios fenotípicos** com a idade. Observou-se também o **acúmulo progressivo de glicosaminoglicanos**.

1. Doenças Raras



Recém nascido do sexo masculino com galactosidase.

Foi realizada a dosagem da **enzima betagalactosidaase** no sangue e em fibroblastos da criança, comprovando-se a **forma infantil de galactosialidose**, uma doença metabólica letal rara, de **herança autossômica recessiva** e risco de recorrência de **25% para uma futura prole do casal**.

1. Doenças Raras



Ministério da Saúde
Gabinete do Ministro

PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014

DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS
PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE – SUS

Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014(*)

Brasil:

72%: classificadas como genéticas

28%: classificadas como não genéticas

- ✓ **Formas raras de câncer**
- ✓ **Doenças infecciosas raras**
- ✓ **Condições imunológicas ou endócrinas raras**
- ✓ **Outras**

1. Doenças Raras

Ministério da Saúde

**DIRETRIZES
PARA ATENÇÃO
INTEGRAL ÀS
PESSOAS
COM DOENÇAS
RARAS
NO SISTEMA
ÚNICO DE
SAÚDE - SUS**

Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014. [*]



Doenças Raras: Ministério da Saúde

Programa de Triagem Neonatal – 2001 - 2021



- ❖ Fenilcetonúria (2006)
- ❖ Hipotireoidismo Congênito (2006)
- ❖ Doenças falciformes e outras hemoglobinopatias (2013)
- ❖ Fibrose cística (2013)
- ❖ Deficiência de Biotinidase (2014)
- ❖ Hiperplasia Adrenal Congênita (2014)

**26/05/21 – Sancionada a
Lei N° 14.154
Ampliação do Teste do
Pezinho**

LEI N° 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 27/05/2021 | Edição: 99 | Seção: 1 | Página: 1

Órgão: Atos do Poder Legislativo

LEI N° 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021

1. Doenças Raras: Ministério da Saúde

Programa de Triagem Neonatal – 2021

Etapa II:

- ❖ Galactosemias
- ❖ Aminoacidopatias
- ❖ Distúrbios do ciclo de uréia
- ❖ Distúrbios da beta oxidação dos ácidos graxos

Etapa III:

- ❖ 3 doenças lisossomais

Etapa IV:

- ❖ Imunodeficiências primárias

Etapa V:

- ❖ Atrofia Muscular Espinhal

LEI Nº 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021

1. Doenças Raras: Ministério da Saúde

Condições para realização triagem neonatal:

1. A doença tem sérias consequências potenciais.
2. Existe tratamento ou prevenção efetiva
3. Teste é confiável com alta sensibilidade e especificidade
4. A doença é suficientemente comum para justificar o custo a triagem
5. Há um sistema para garantir que a triagem seja oferecida para todas as crianças e que os resultados sejam comunicados e efetivos.



Ministério Saúde - 2016

1. Doenças Raras: Ministério da Saúde

Importância Clínica:

Rastreamento populacional e testes genéticos:

o rastreamento de recém-nascidos para doenças do EIM foram os primeiros esforços de rastreamento em larga escala e foram um grande sucesso em saúde pública.

Oportunidade ideal para detecção pré-sintomática e prevenção da doença genética.

2. Definição e importância clínica

Definição:

Erro Inato do Metabolismo: ocorre quando há um bloqueio em uma rota metabólica devido a um defeito hereditário em um gene que codifica uma enzima ou seu cofator, ou ainda transportadores de proteínas ou mesmo fatores reguladores de genes ou seus produtos.

Padrão de Herança: em geral são recessivas.

2. Definição e importância clínica

Manifestações clínicas:

Há o acúmulo do substrato (sinais tóxicos)
Há a falta do produto (carência):

Acúmulo do substrato



Sinais tóxicos

Falta do produto



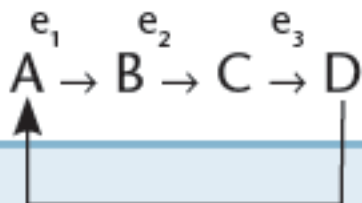
Carência

Falta de equivalentes redutores

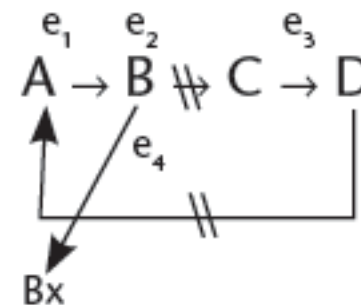


↓ Energia

Normal



Patológico



2. Definição e importância clínica

Podem ser divididos em dois grandes grupos:

1. Distúrbios de grandes moléculas : há o acúmulo de substratos no interior das organelas citoplasmáticas, denominadas doenças de depósito, como as doenças lisossômicas (doença de Gaucher e mucopolissacaridoses).
2. Distúrbios de pequenas moléculas: representam situações agudas, que descompensam de modo súbito, como aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da uréia, da oxidação de ácidos graxos e dos orgânicos e da fosforilação oxidativa.

2. Definição e importância clínica

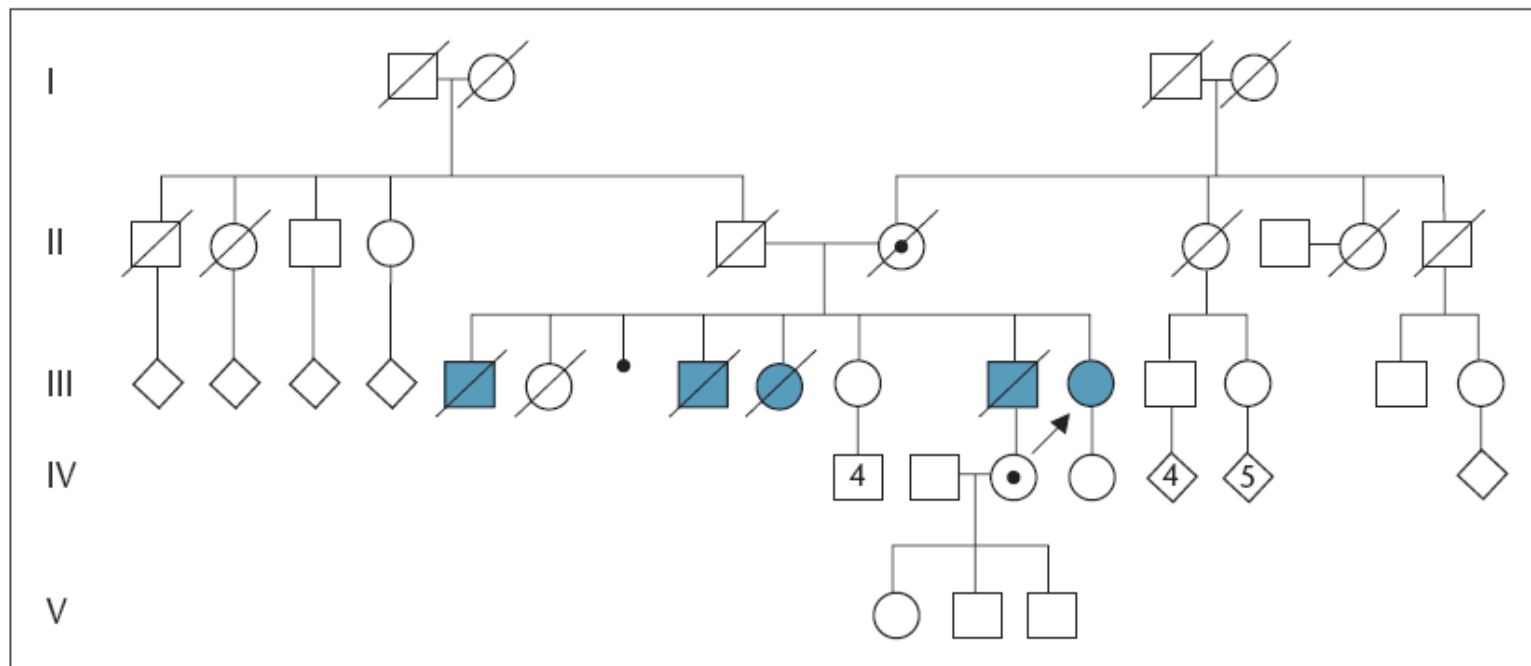
A etnia também auxilia e constitui um dado objetivo complementar.

Doenças Genéticas mais comuns de acordo com alguns grupos populacionais

Africanos (negros)	Anemia falciforme, alfa e beta-talassemia e deficiência de G-6-PD
Judeus (Ashkenazin)	Doença de Tay-Sachs
Chineses	Alfatalassemia e deficiência G-6-PD
Irlandeses	Fenilcetonúria
Italianos (norte)	Fucosidose
Noruegueses	Fenilcetonúria
Mediterrâneos (italianos, gregos, turcos e espanhóis)	Deficiência G-6-PD , alfatalassemia e glicogenose (tipo III)

2. Definição e importância clínica

Outras vezes ao final da **análise de um heredograma**, descobrem-se doenças ou sinais e sintomas sem ligação aparente com o paciente que está sendo avaliado.



Heredograma de uma família com 4 irmãos suspeitos de serem portadores da doença de Fabry e uma **irmã cujo teste molecular evidenciou mutação compatível com a doença.**

2. Definição e importância clínica

Estima-se com as novas técnicas diagnósticas, a possibilidade de ocorrer algum EIM encontra-se na incidência 1:2.000

Incidência de alguns Erros Inatos do Metabolismo

Hipotireoidismo congênito	1: 4.500
Hiperplasia congênita da adrenal	1: 10.000
Fenilcetonúria	1: 15.000
Galactosemia	1: 30.000
Acidúria glutárica tipo 1	1: 30.000
MCDA*	1: 12.000
Distúrbios do ciclo de uréia	1: 30.000
Leucinose (xarope do bordo)	1: 50.000

* MCAD: deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média

3. Características apresentadas pelas EIMs

Sintomas comuns que podem sugerir EIM:

Fase pré-natal:

Quadro 8-4

Sintomas clínicos apresentados por distúrbios metabólicos: pré-natal

Solução fetal

Convulsões fetais (podem ser percebidas pela mãe como “chutes fortes” ou “dança” no útero)

Crescimento fetal anormal

Ultrassonografia anormal (p. ex., anomalias estruturais, miocardiopatia)

Síndrome HELLP materna (H: hemólise; EL: enzimas hepáticas elevadas; LP: baixa contagem de plaquetas)

3. Características apresentadas pelas EIMs

Fase neonatal:

Rastreamento neonatal (às vezes pode identificar EIM materno)

“Septicemia estéril”

Hipoglicemia/hiperglicemia

Acidose metabólica de *anion gap* elevado

Vômitos recorrentes

Dificuldade alimentar/baixo ganho pômdero-estatural

Odor anormal

 Urina com odor doce (acidemias orgânicas)

 Urina com odor de xarope do bordo (distúrbio de cadeia ramificada, MSUD)

 Meias suadas (acidemia isovalérica)

Disfunção hepática

Hiperbilirrubinemia conjugada ou não conjugada

Hepatosplenomegalia

Sintomas neurológicos

 Atraso no desenvolvimento

 Regressão

 Convulsões

 Nistagmo

 Distonia

 Movimentos anormais

 Letargia / coma

 Acidente vascular encefálico (AVE)

3. Características apresentadas pelas EIMs

Bebê mais velho/ criança:

Miocardiopatia/Miopatia
Intolerância ao exercício
Rabdomiólise
Dor muscular/espasmos

Síndrome metabólica de Reye com hipoglicemia hipocetótica e/ou hiperamonemia

Aversão a alimentos/baixo ganho pômdero-estatural/doenças agudas episódicas

Danificação dos sentidos
Visão (catarata, retinite pigmentosa)
Deficiência auditiva

Deficiência intelectual

Autismo

Paralisia cerebral

Displasia esquelética

Distúrbios eletrolíticos

Sintomas renais

Síndrome RTA/de Fanconi

Características dismórficas

3. Características apresentadas pelas EIMs

Adulto:

Fraqueza (geralmente progressiva)

Alterações neurológicas/deterioração

Demência

Sintomas psiquiátricos

Psicose, depressão

Distúrbios paroxísticos

Convulsões

Distúrbios de movimento

Defeitos congênitos (na prole)

3. Características apresentadas pelas EIMs

Em quais famílias devemos suspeitar EIM?

Consangüinidade
entre os pais

História prévia de
morte neonatal ou
infantil sem causa
definida

Histórico de
indivíduos na
família com
encefalopatia
crônica sem que
tenha causa bem
estabelecida para
este diagnóstico

Grupos de
risco: Amish,
judeus
Ashkenazi,
comunidades
isoladas

Histórico de morte
súbita na
irmandade

3. Características apresentadas pelas EIMs

Principais Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)

- Quadro clínico pode iniciar em várias fases da vida: neonatal, infantil, juvenil ou adulta



Hepatomegalia com ou sem esplenomegalia

Regressão neurológica

Acidose metabólica

Alcalose metabólica

Icterícia prolongada

Crise convulsiva

Vômitos recorrentes sem causa definida



Retardo de crescimento

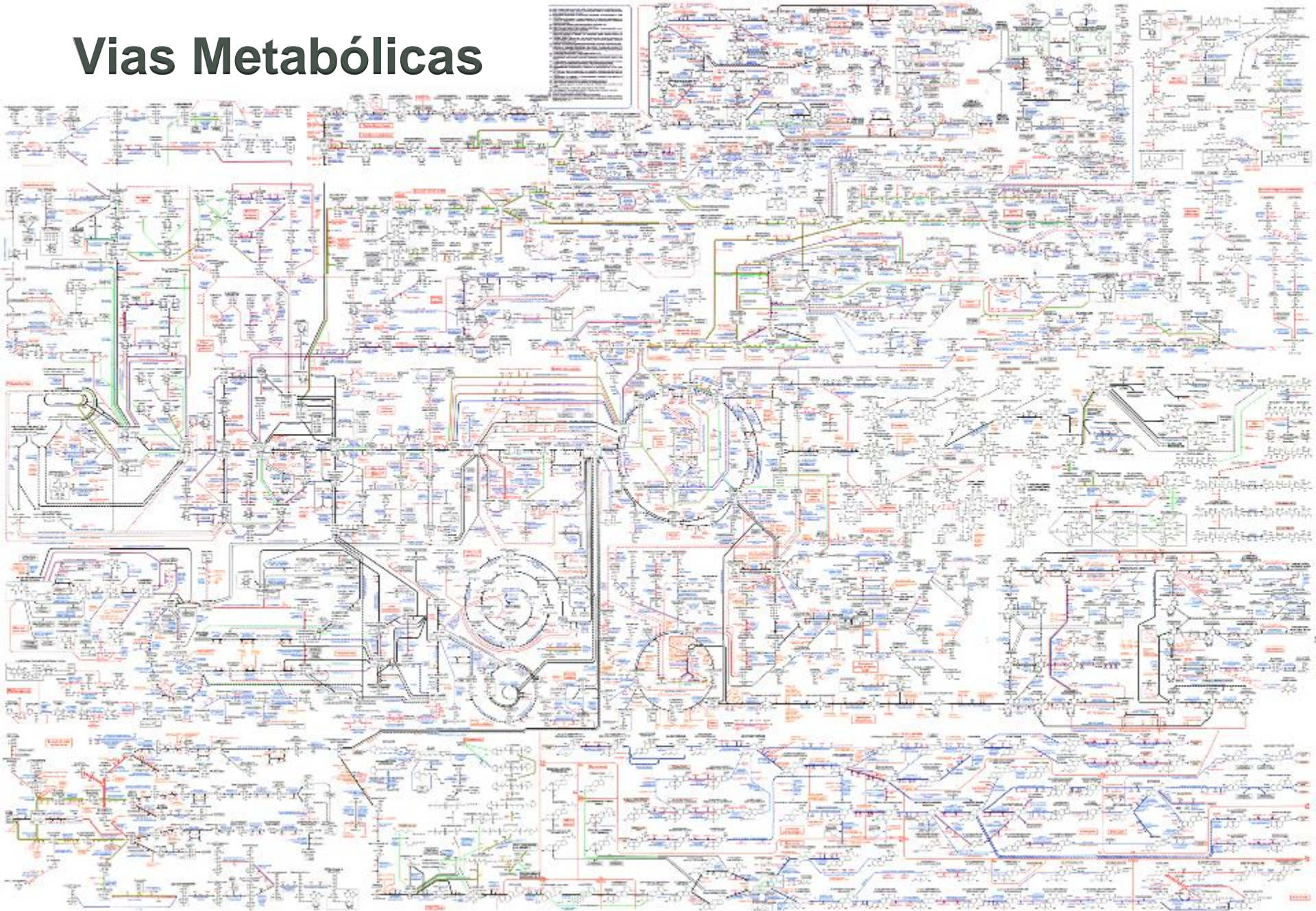
Retardo mental progressivo com alterações dos movimentos

Hipoglicemia recorrente

Malfomações osteoarticulares



Vias Metabólicas



Será que o meu doutor
imagina que eu tenho
um erro inato do
metabolismo?



4. Organização dos EIMs por categorias

Classificação conforme o tipo de metabolismo envolvido.

Aminocidopatias	Fenilcetonúria Tirosinemia Leucinose Homocistinúria
Acidemias orgânicas	Acidemia metilmalônica Acidemia propiônica Acidúria glutárica tipo 1 Acidemia isovalérica
Distúrbios do ciclo da ureia	Deficiência da ornitina transcarbamilase Deficiência da carbamoil-fosfatase sintetase Deficiência da argininosuccinato sintetase Deficiência da argininosuccinato liase

4. Organização dos EIMs por categorias

Classificação conforme o tipo de metabolismo envolvido.

Distúrbios do metabolismo dos carboidratos	Galactosemia Glicogenoses Deficiência da frutose 1-6 difosfatase Deficiência da frutose1-fosfato-aldolase
Distúrbios da betaoxidação	Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média (MCAD) Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta Deficiência de desidrogenase de 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia longa (LCHAD)
Mitocondriopatias	Deficiência da piruvato desidrogenase Distúrbios do ciclo de Krebs Defeitos da fosforilação oxidativa

4. Organização dos EIMs por categorias

Classificação fisiológica dos Erros Inatos do Metabolismo.

I – Provocam intoxicação

Fenilcetonúria
Tirosinemia
Homocistinúria
Leucinose
Galactosemia
Acidemia metilmalônica
Acidemia propiônica
Acidemia isovalérica
Distúrbios do ciclo da ureia

II – Déficit de produção de energia

Deficiência da piruvato desidrogenase
Distúrbios do ciclo de Krebs
Defeitos da fosforilação oxidativa (MELAS < MERFF)
Síndromes da deficiência da creatina
Deficiência da piruvato carboxilase
Glicogenoses (Ia e Ib)
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos

4. Organização dos EIMs por categorias

Classificação fisiológica dos Erros Inatos do Metabolismo.

III – Envolvem moléculas complexas

Doença de Fabry

Doença de Gaucher

Lisossomiais (Tay-Sachs, mucopolissacaridoses)

Peroxissomais (adrenoleucodistrofia)

Carboidrato deficiente em glicoproteína (CDG)

Distúrbios da síntese do colesterol (Smith-Lemli-Opitz)

Lembrar sempre sobre os EIM:

- **So se faz diagnóstico quando se pensa nele.**
- **A história familiar é extremamente importante.**
- **Referência Laboratorial**
 - **Teste de Triagem Urinário**
 - **Exames específicos**
- **Diagnóstico Pré-natal**
- **Muitas são tratáveis!**

5. Possibilidades Terapêuticas

Diferentes possibilidades de terapêutica em pacientes com erros inatos do metabolismo

Abordagem	Doença	Tratamento
1. Restrição na dieta	Fenilcetonúria Leucinose Galactosemia	Restrição de: Fenilalanina Aminoácidos de cadeia ramificada Galactose
2. Estimular via alternativa	Distúrbios do ciclo da ureia Acidemias orgânicas Acidemia isovalérica	Fenilbutirato sódico Carnitina Glicina
3. Vitamina ou cofator	Deficiência de múltiplas carboxilases Homocistinúria Acidemia metilmalônica Acidemia propiônica Leucinose Deficiência da piruvato desidrogenase Acidemia glutárica	Biotina Piridoxina Vitamina B12 Biotina Tiamina Tiamina Riboflavina
4. Suplemento do produto deficiente	Glicogenoses	Amido de milho (maisena)

5. Possibilidades Terapêuticas

Diferentes possibilidades de terapêutica em pacientes com erros inatos do metabolismo

Terapia de Reposição Enzimática: Mucopolissacaridoses

Tabela 37.2 Terapias de reposição enzimática para o tratamento de mucopolissacaridoses aprovadas pela Anvisa^{24,32}

Tipo	MPS I	MPS II	MPS IV A	MPS VI
Nome genérico	Laronidase	Idursulfase	Elosulfase alfa	Galsulfase
Nome comercial	Aldurazyme®	Elaprase®	Vimizim®	Naglazyme®
Apresentação	2,9 mg/5 mL	6 mg/3 mL	5 mg/5 mL	5 mg/5 mL
Posologia	0,58 mg/kg	0,5 mg/kg	2 mg/kg	1 mg/kg
Periodicidade	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente
Diluição	Volume total final: Peso ≤ 20 kg = 100 mL Peso > 20 kg = 250 mL	Deve ser diluído em 100 mL de SF 0,9%, independentemente do peso	Volume total final: Peso ≤ 25 kg = 100 mL Peso > 25 kg = 250 mL	Deve ser diluído em SF 0,9% até um volume final de 250 mL Em pacientes com peso ≤ a 20 kg e/ou suscetíveis às sobrecargas de volume, o médico deve considerar a diluição em 100 mL de SF 0,9%
Tempo de infusão	3 a 4 horas	3 horas	4 horas	4 horas

5. Possibilidades Terapêuticas

Diferentes possibilidades de terapêutica em pacientes com erros inatos do metabolismo

Terapia de Reposição Enzimática: Doença de Gaucher

Tabela 37.3 Terapias de reposição enzimática para o tratamento da doença de Gaucher aprovadas pela Anvisa^{32,48}

Nome genérico	Imiglucerase	Alfavelaglicerase	Alfataliglicerase
Nome comercial	Cerezyme®	Vpriv®	Uplyso®/Bio-Manguinhos alfataliglicerase
Apresentação	Frasco de 400 U	Frasco de 400 U	Frasco de 200 U
Posologia*	2,5 U/kg 3x/semana até 60 U/kg, a cada 2 semanas	60 U/kg**	30 a 60 U/kg
Periodicidade	3x/semana ou a cada 2 semanas, dependendo da dose	A cada 2 semanas	A cada 2 semanas
Diluição	Após reconstituição, diluir o volume calculado de frascos em SF 0,9% para o volume final de 100 a 200 mL	Após reconstituição, diluir o volume calculado de frascos em 100 mL de SF 0,9%	Após reconstituição, diluir o volume calculado de frascos em SF 0,9% para o volume final de 100 a 200 mL
Tempo de infusão	60 a 120 minutos	60 minutos	60 a 120 minutos

5. Possibilidades Terapêuticas

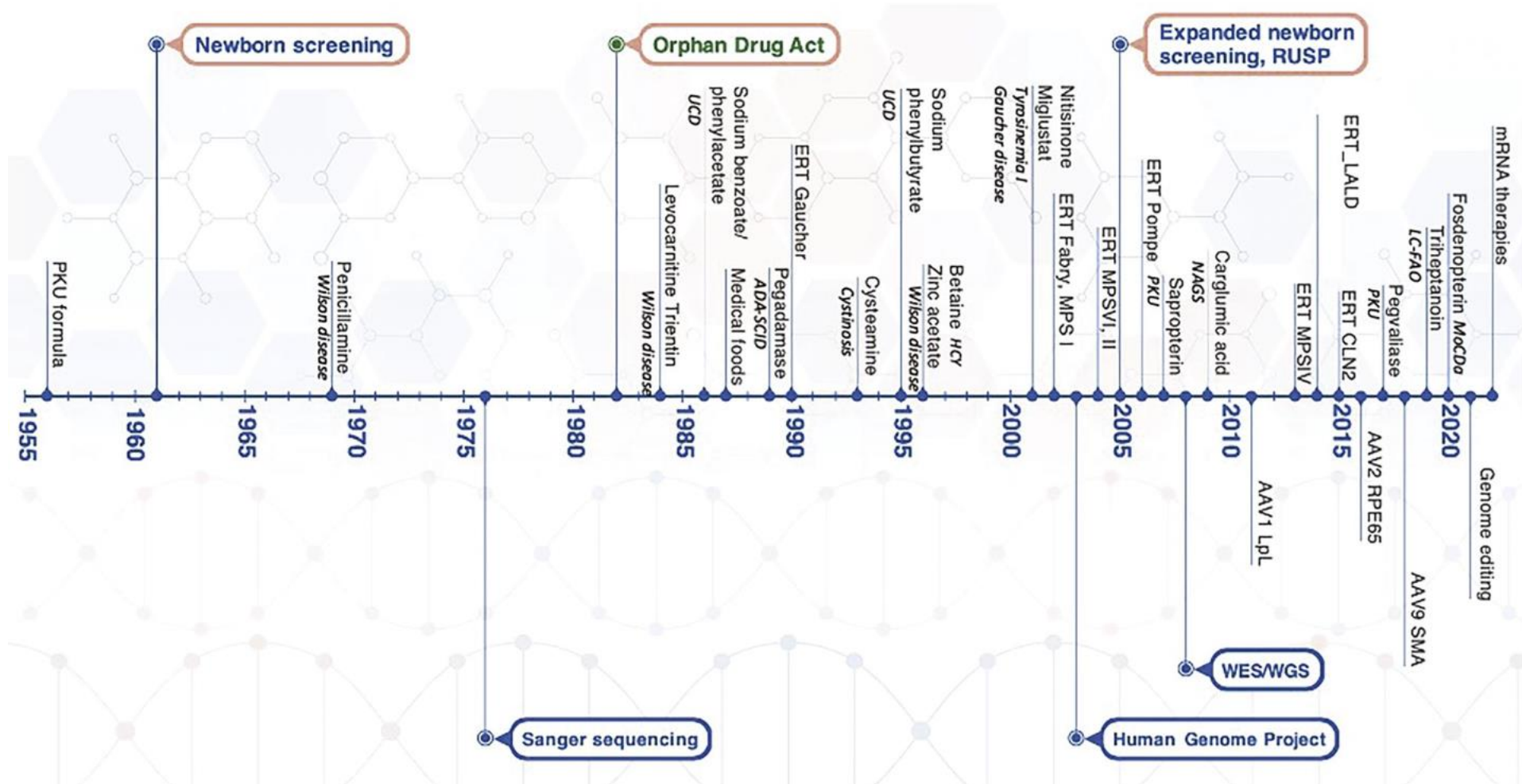
Diferentes possibilidades de terapêutica em pacientes com erros inatos do metabolismo

Transplante: Tipo de Doença x Tipo de Transplante

Leucodistrofia metacromática	Medula óssea
Adrenoleucodistrofia	Medula óssea
Deficiência da ornitina-transcarbamilase	–
Tirosinemia	Fígado
Glicogenoses	Fígado

5. Possibilidades Terapêuticas

Principais avanços no diagnóstico e tratamento de EIM desde 1955 até o presente



6. Histórico: Descoberta – Primeira doença do EIM



Archibald E. Garrod
(1857 – 1936)

- **Descoberta: 1902. Alcaptonúria (OMIM 203500):** alteração química congênita.
- **Mutação no gene que codifica a enzima:** ácido homogentísico oxidase
- **Fenótipo:** acúmulo de ácido homogentísico, o qual adquire **coloração preta**, na urina, ao oxidar.
- **Padrão de herança:** autossômica recessiva.

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
3q13.33	Alkaptonuria	203500	<u>AR</u>	<u>3</u>	HGD	607474

6. Histórico: Descoberta – Primeira doença do EIM

Alcaptonúria (OMIM 203500)



Fralda de uma criança com alcaptonúria



Pigmento ocrônico na esclera



Pigmento ocrônico na cartilagem da orelha



Cor da urina

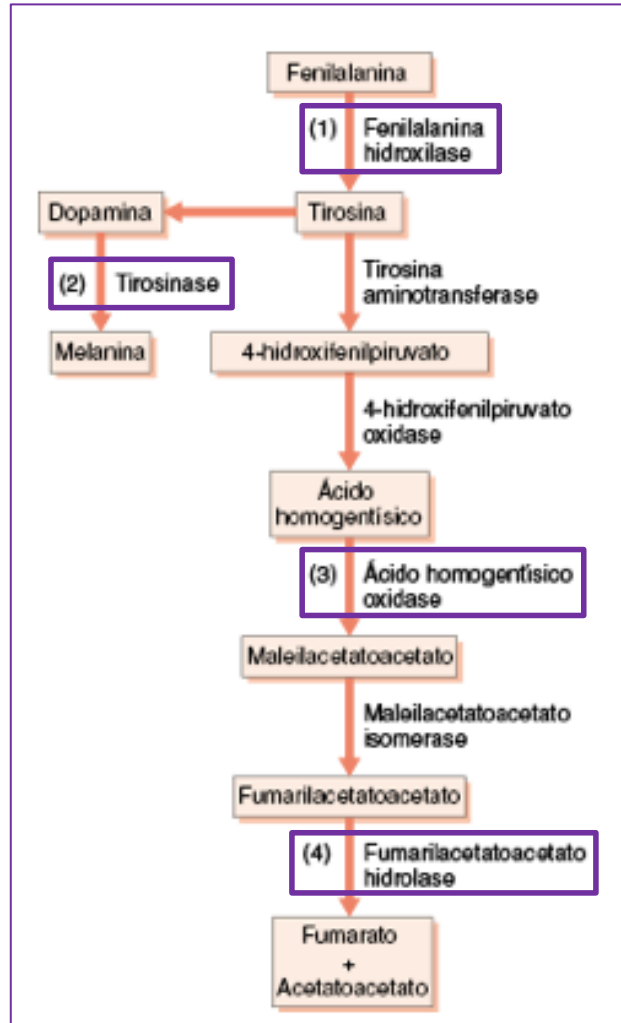
7. Exemplos

EXEMPLO 1: FENILCETONÚRIA (OMIM 261600)

Doença do Metabolismo de Aminoácido

7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Principal via de metabolismo de fenilalanina



1. PKU clássica (1:10.000)

2. Albinismo óculo-cutâneo
tirosinase-negativo (1: 35.000)

3. Alcaptonúria (1: 250.000)

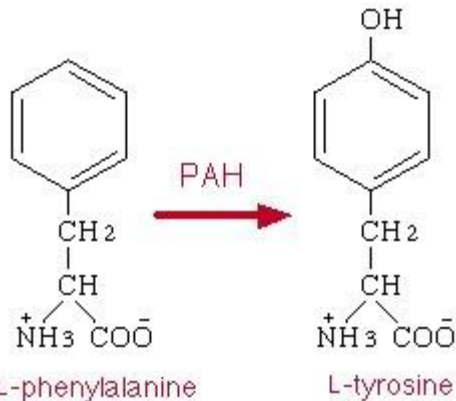
4. Tirosinemias (1:100.000)

7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

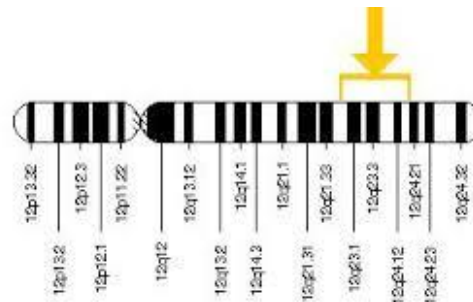


Ivar Asbjorn Folling
(1888 – 1973)

- Descoberta: 1934.
- **Padrão de Herança:** Autossômica recessiva.
- **Incidência:** varia conforme o País. **USA. Média:** 1 em 12.000 nascimentos. **Brasil:** 1:12.000-1:15.000.
- **Mutação gene:** FAH (enzima hepática fenilalanina-hidroxilase) que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina.
- **Localização:** 12q23.2 + 500 mutações descritas



The enzyme phenylalanine hydroxylase converts the amino acid phenylalanine to tyrosine.



7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

- **Diagnóstico clínico:** dano neurológico com retardo mental, microcefalia, retardo na fala, convulsões, distúrbios do comportamento, irritabilidade, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina.
 - **Rastreamento neonatal:** entre 2 e 5 dia do nascimento.
 - **Diagnóstico:** elevados níveis de fenilalanina do sangue circulante (>1.200 mmol/L, acompanhada <118 mmol/L tirosina).
 - **Métodos:** espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa, testes enzimáticos e fluorímetros.
- **Tratamento:** dieta pobre em fenilalanina.

7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Alimento	Quantidade	Fenilalanina (mg)
Peito de peru	1 xícara	1662
Atum em água	1 xícara	1534
Feijão cozido	1 xícara	726
Leite desnatado (2% de gordura)	1 xícara	393
Leite de soja	30 gramas	46
Leite materno	30 gramas	14
Brócolis (cru)	3 colheres	28
Batata (cozida)	2 colheres	14
Melancia	1/2 xícara	12
Toranja (fresca)	1/4 fruta	13
Cerveja	180 gramas	11
Sobremesa de gelatina	1/2 xícara	36

➤ Teor de fenilalanina em alguns alimentos comuns.

7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Triagem Neonatal Biológica

Manual Técnico

Brasília – DF
2016



7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Newborn screening test detects all babies with PKU

Newborn screening blood
collection onto filter paper

A technique that
made newborn
screening possible

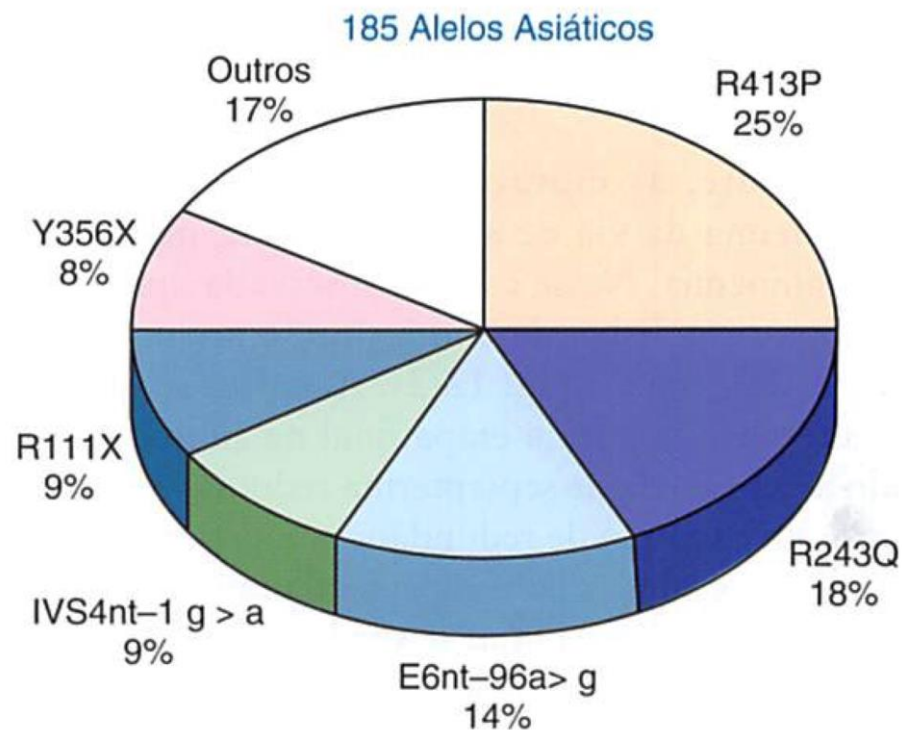
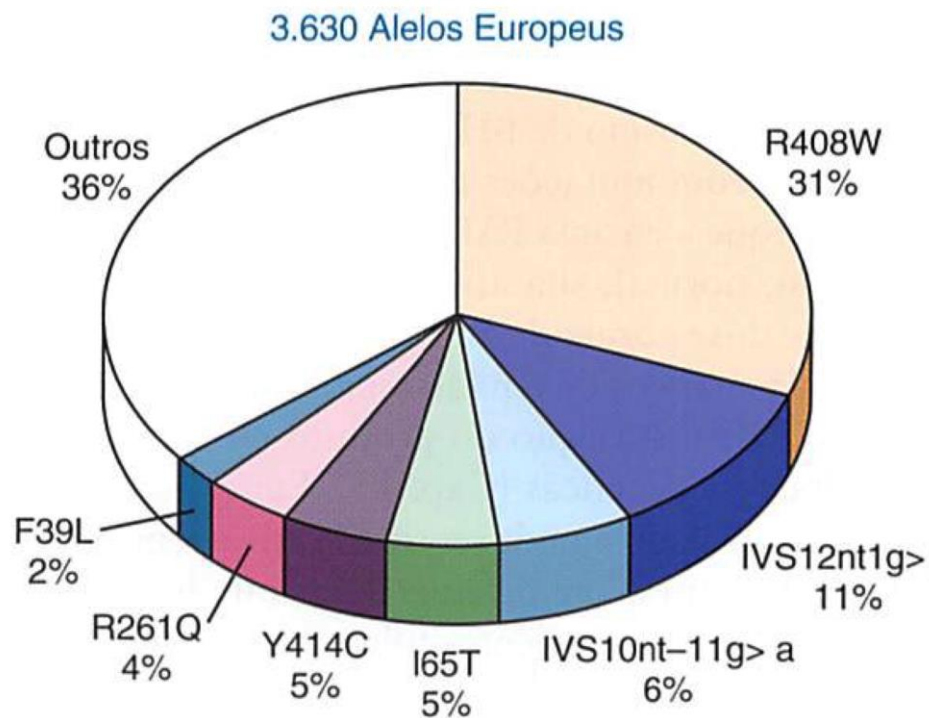
All samples from NSW are
sent to our hospital for
testing



**A triagem para PKU inicia com a coleta de
uma amostra de sangue seco.**

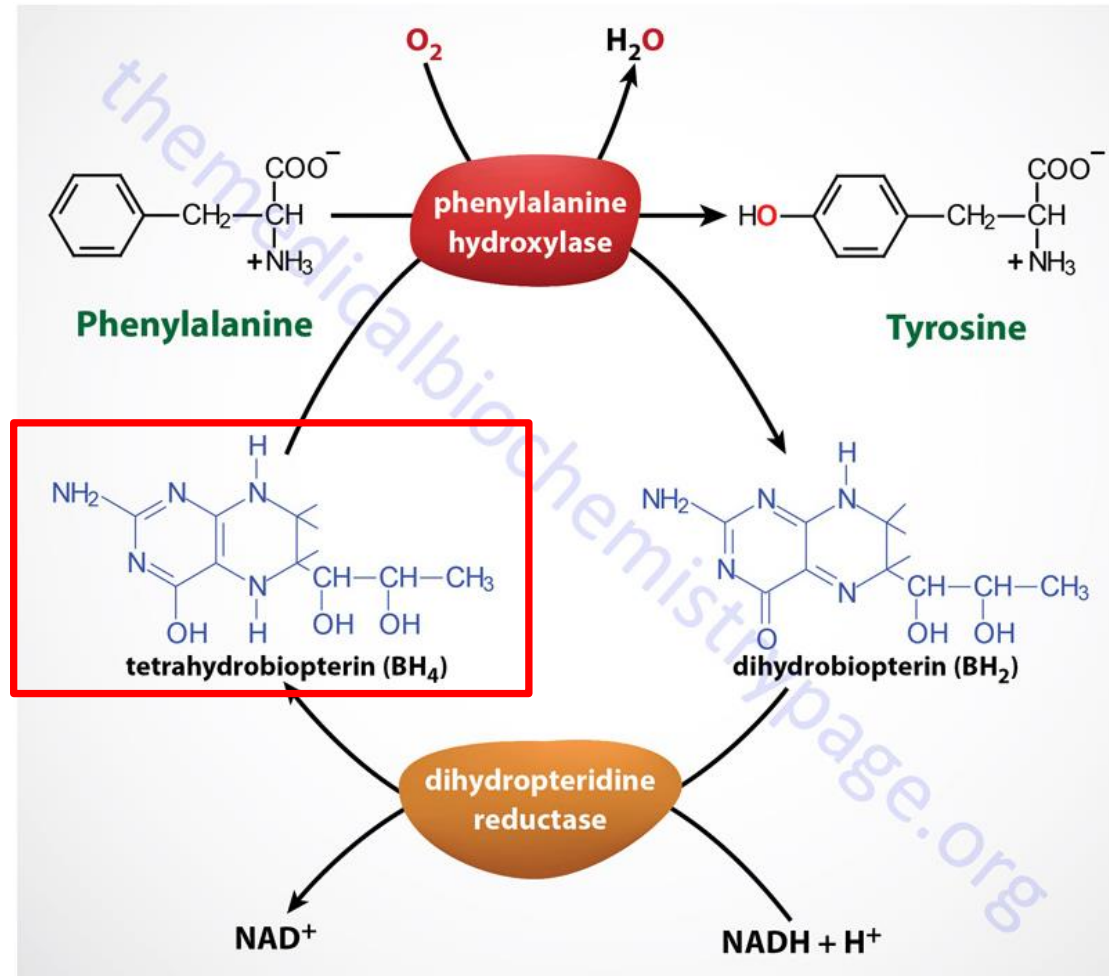
7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

■ Heterogeneidade alélica:



7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

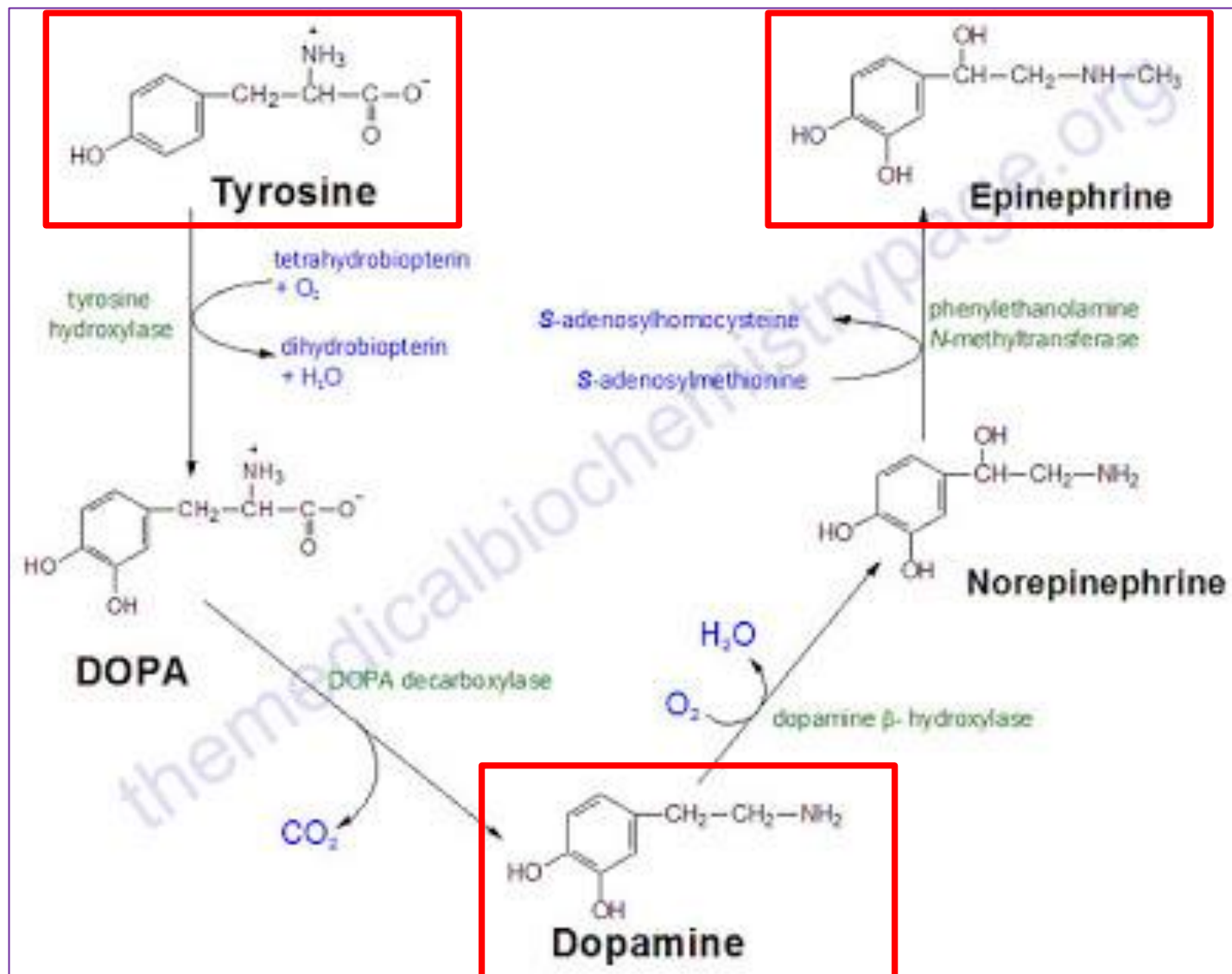
■ Heterogeneidade de *locus*:



➤ Síntese ou reutilização de BH₄ (tetra-hidrobiopterina): cofator da PAH.

7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Danos Neurológicos:

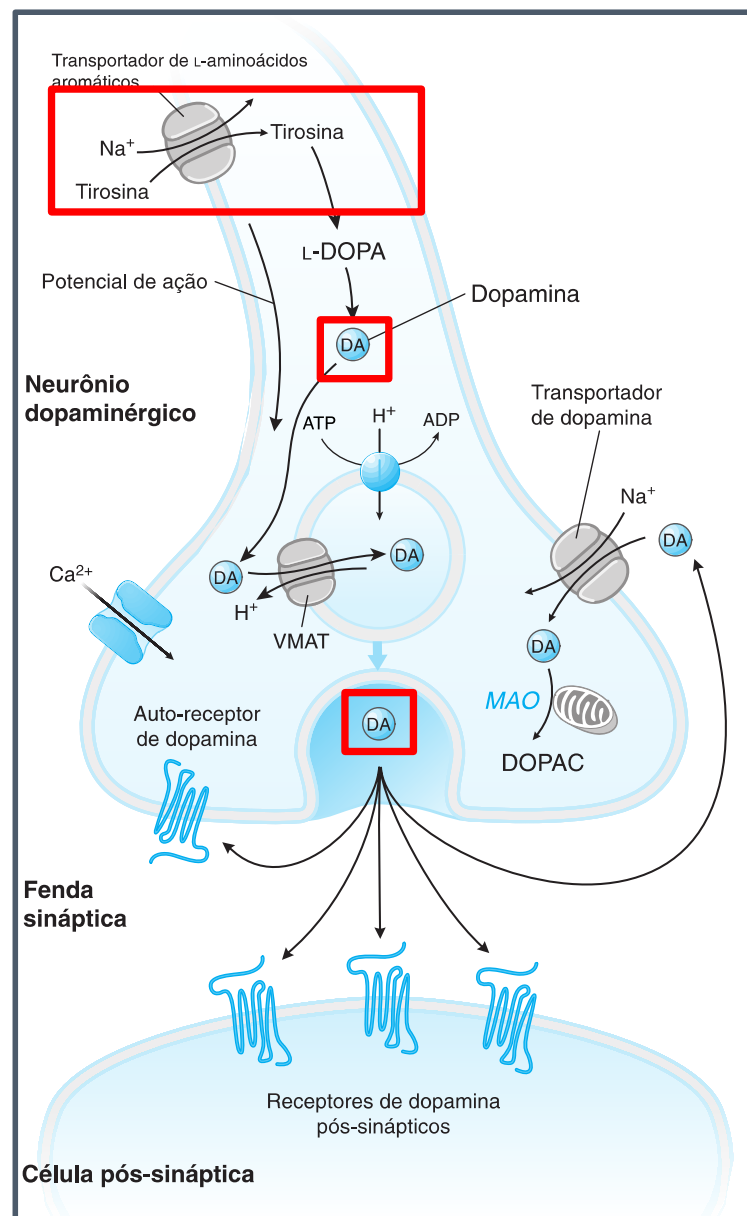


7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Danos Neurológicos:

DOPAMINA E NOREPINEFRINA

Redução dos níveis de tirosina reduz a síntese de neurotransmissores: dopamina e norepinefrina.



7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Características fenotípicas



Cor da urina

7. Exemplo 1 – Fenilcetonúria (OMIM 261600)

Tratamento: dieta pobre em fenilalanina

- Restrição dietética deve começar logo após o nascimento.
- **Importante:**
 - Mulheres grávidas: manutenção de baixos níveis de fenilalanina, antes de engravidar, pois alto nível deste aminoácido é neurotóxico para o desenvolvimento do cérebro embrionário.
 - Níveis sanguíneos de fenilalanina devem ser monitorados cuidadosamente em mulheres grávidas.

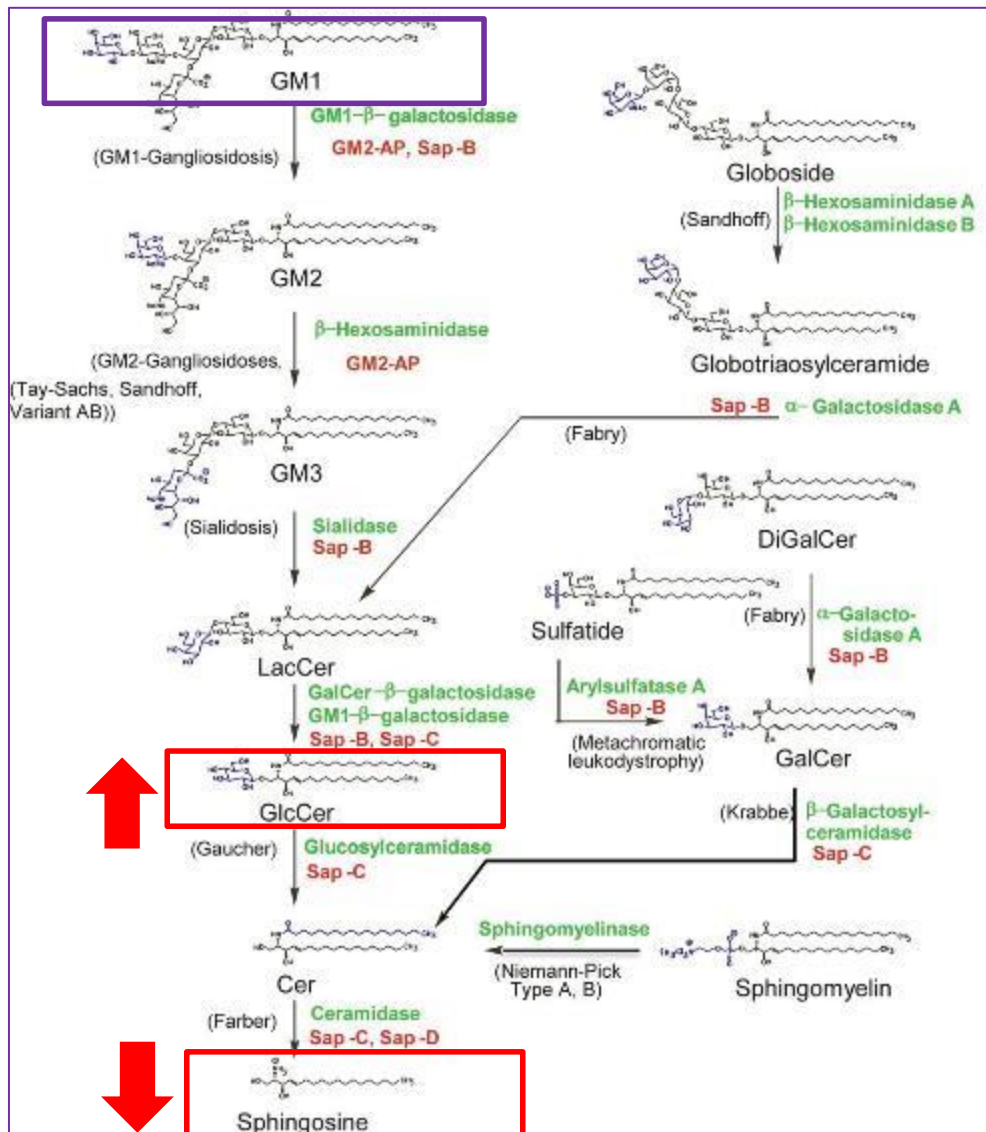
8. Exemplo 2: Doença de Gaucher

EXEMPLO 2: DOENÇA DE GAUCHER OMIM 230800

Doença de Depósito Lisossomal

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

Metabolismo dos esfingolipídeos



Doenças de armazenamento de lipídeos



Disfunção de múltiplos órgãos

Doença de Gaucher



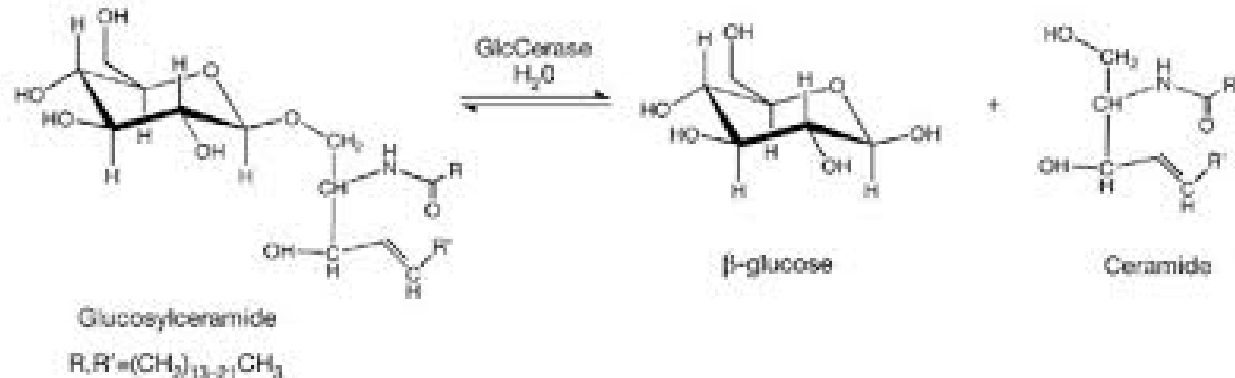
Aumento dos órgãos viscerais e falência de múltiplos órgãos

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)



Philippe Gaucher
(1854 – 1918)

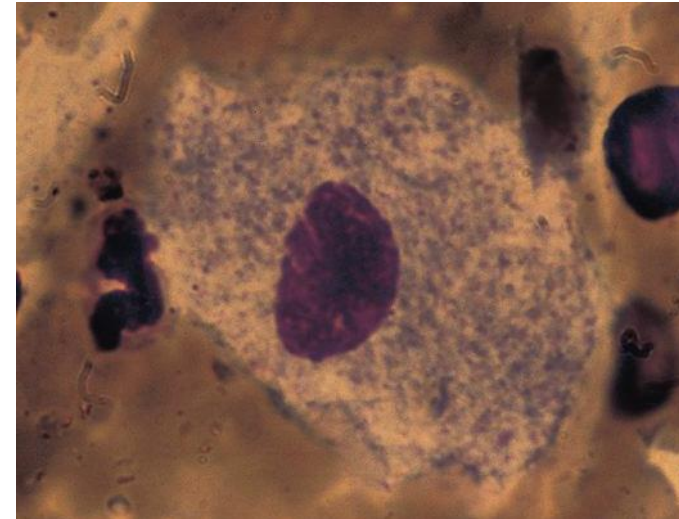
- Descoberta: 1882.
- **Padrão de Herança:** Autossômica recessiva.
- **Incidência:** varia conforme o País e o subtipo. Israel (Ashenazi). **Média:** 1 em 1.000 nascimentos. **Tipo I: 1:100.000; Tipo II: 1:200.000.**
- **Mutação gene:** GBA (enzima glucocerebrosidase) que catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina.
- **Localização:** 1q22. + 400 mutações descritas



8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

Subtipos

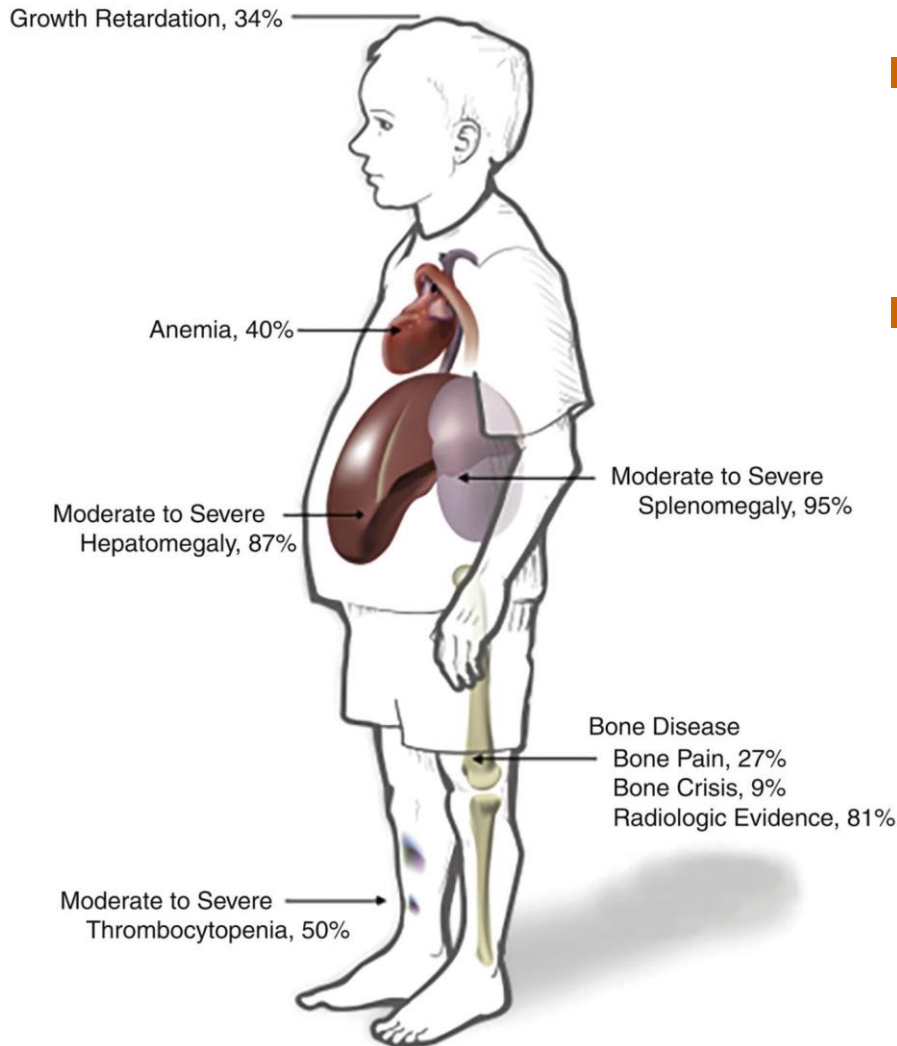
- **Tipo I:** (N370S) – não neuronopática (95% casos).
- **Tipo II:** (L444P) – neuronopática (1% casos)
- **Tipo III:** (L444P e D409H) – neuronopática (4% casos)



**Célula de Gaucher
(macrófago)**

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

Prevalência das manifestações clínicas



- **Diagnóstico:** pelos níveis da enzima glucocerebrosidase em leucócitos do sangue periférico.
- **Indivíduos afetados:** 0-15% do normal

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

■ Abordagens Terapêuticas:

➤ **Terapia de Reposição** - infusão de concentrados de β -glicosidase derivada da placenta ou proteína recombinante

➤ **Medicamentos orais** – redução do substrato glicosilceramida



➤ **Único tipo de cura: Transplante de Medula óssea** – tratamento efetivo quando não há comprometimento neuronal

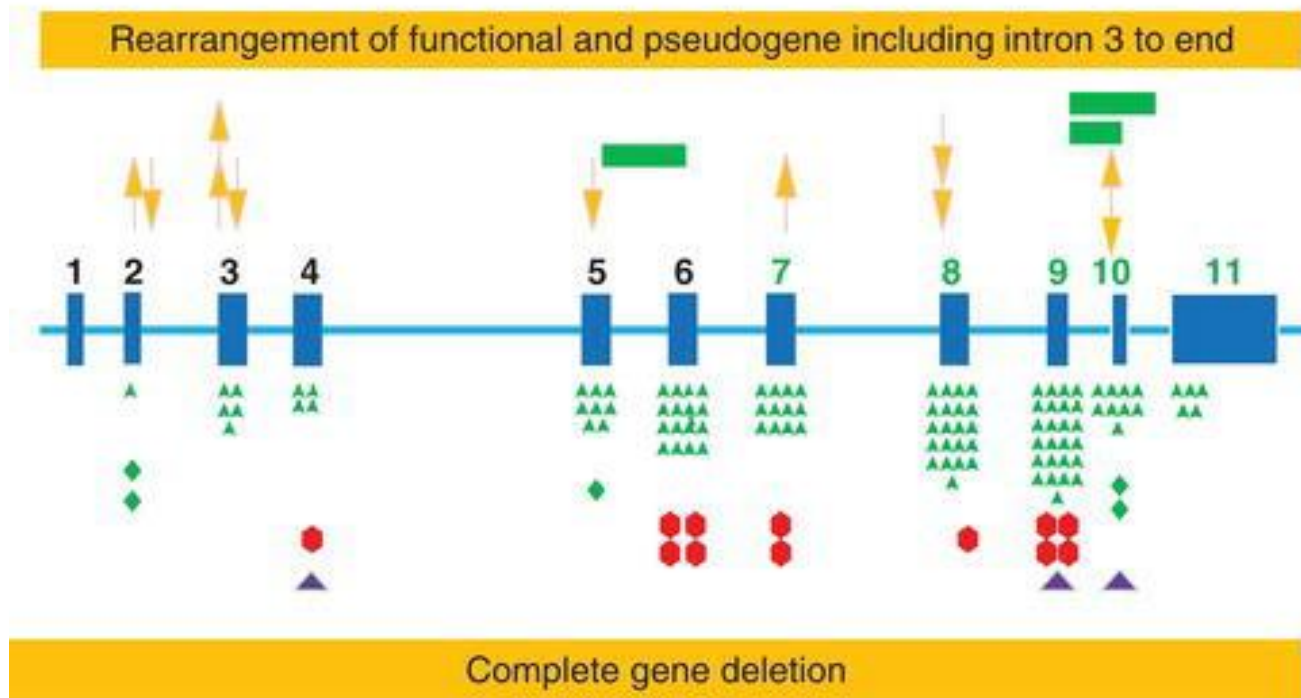


■ Doença de Gaucher: 1^ª experiência do uso de **Terapia de Reposição** das doenças de depósito de lisossômico : mudou a história natural da doença.

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

■ Heterogeneidade alélica:

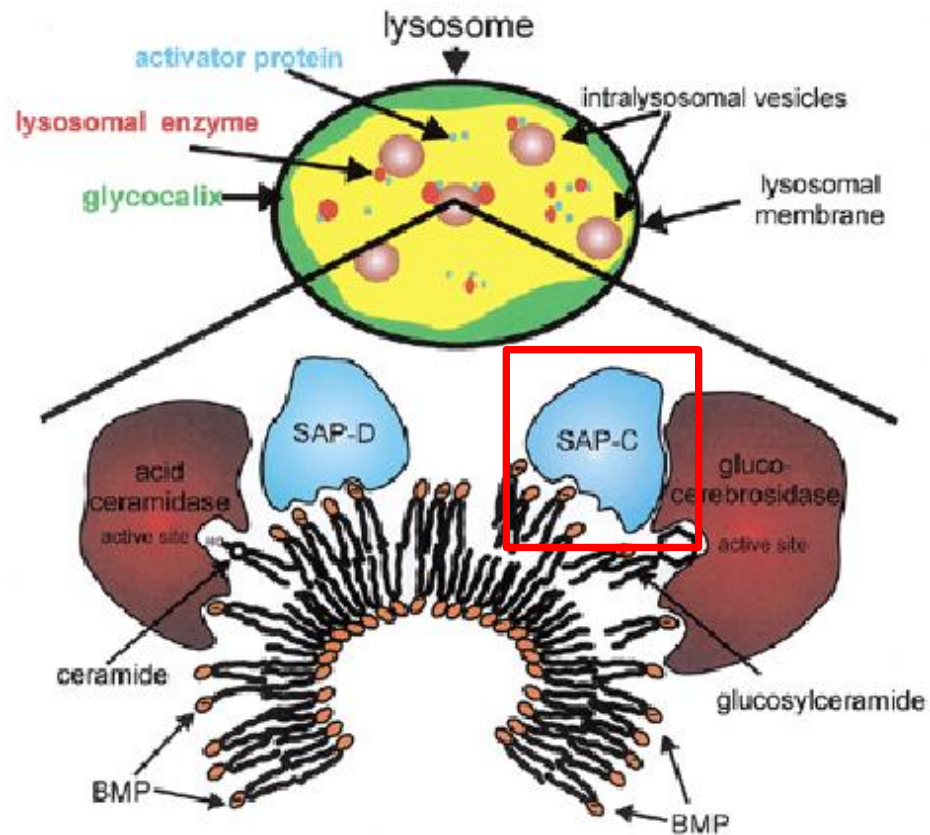
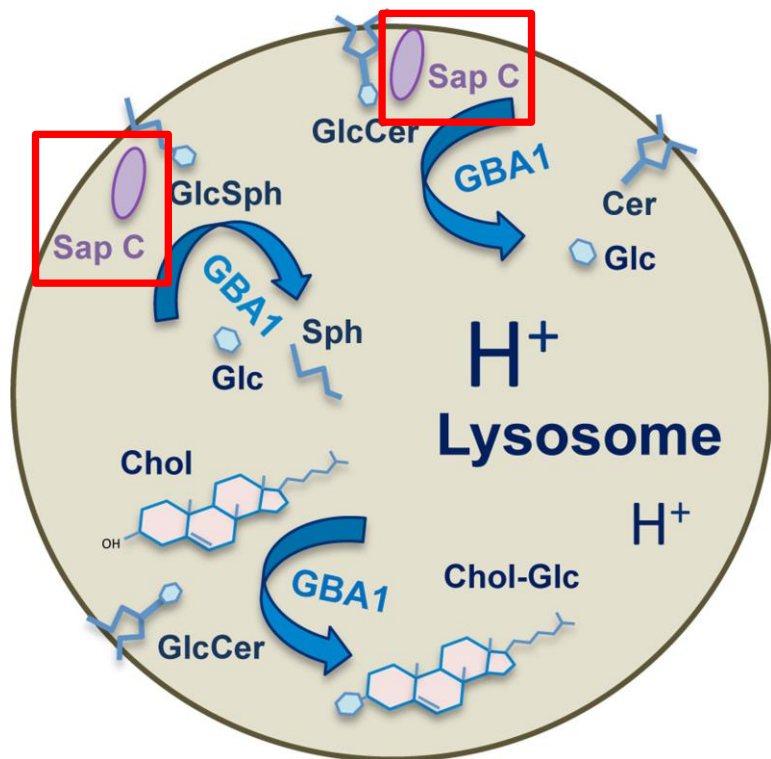
Over 300 mutations in Gaucher disease



- | | |
|------------------------------|------------------------|
| ▲ Exonic missense | ↕ Point deletion |
| ◆ Splice junction mutation | ↕ Point insertion |
| ■ Complex/recombinant allele | ● Termination mutation |
| ▲ Multibase deletion | |

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

- Heterogeneidade de *locus*: enzima codificada por GBA1 requer saposina C para ativação

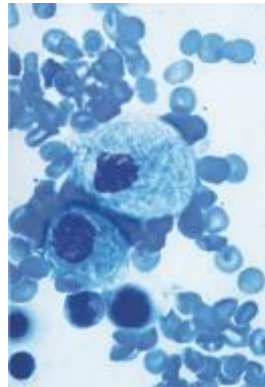


8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

Terapia de Reposição Enzimática: antes e depois



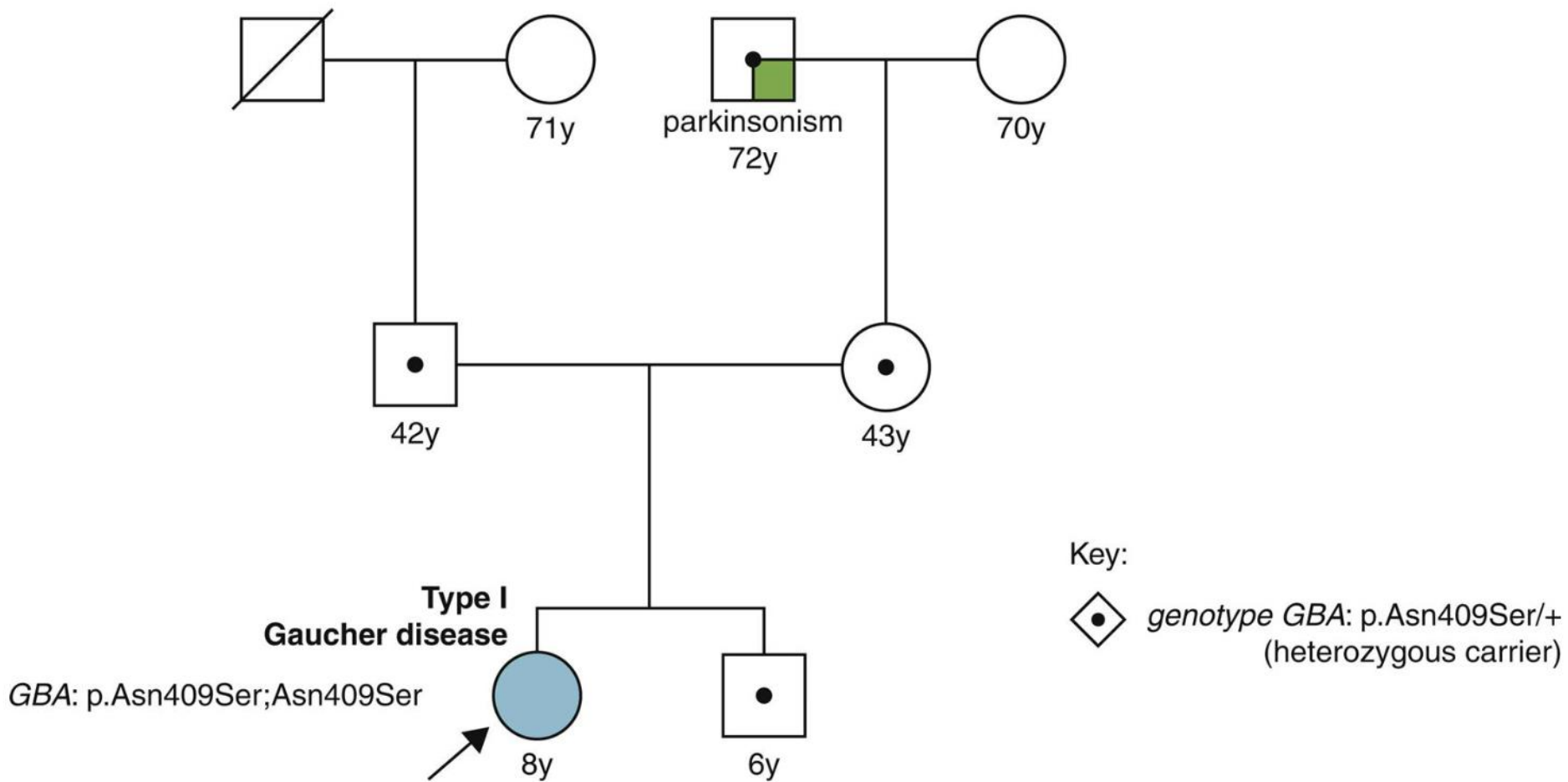
18 years old: 1992 – liver and spleen large size and Gaucher cells in the bone marrow



After 8 years (26 years old): in 2000 – liver and spleen reduced

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

Padrão de Herança:



Pedigree Case 18

8. Exemplo 2: Doença de Gaucher (OMIM 230800)

Doença de Gaucher – Ministério da Saúde



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 1.266, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2014(*)

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher.

9.3 FÁRMACOS

- Alfataliglicerase: frasco-ampola de 200 U;
- Imiglucerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Alfavelaglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Miglustate: cápsulas de 100 mg.

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

EXEMPLO 3: HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (OMIM 606945)

Defeitos em Proteínas Receptoras

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

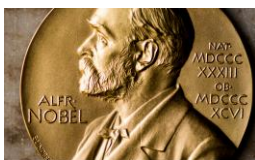


Michael S. Brown
(1941 – 83 anos)



Joseph L. Goldstein
(1940 – 83 anos)

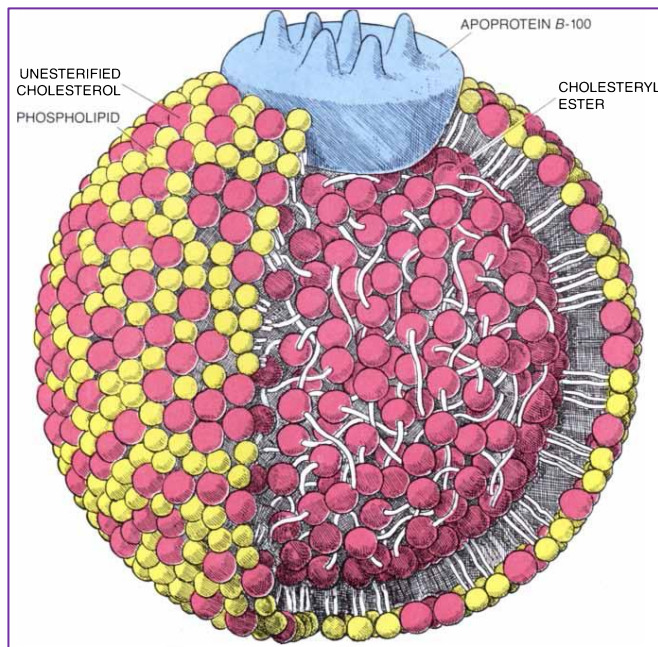
- Descoberta: 1973 – descoberta dos receptores LDL.
- **Padrão de Herança:** Autossômica dominante
- **Incidência: Média:** 2 para cada 1.000 nascimentos.
- **Principal gene:** Receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL-R).
- **Manifestações clínicas:** doença arterial coronariana (acúmulo de colesterol na parede das artérias), risco aumentado de infarto do miocárdio devido ao aumento do colesterol no plasma.



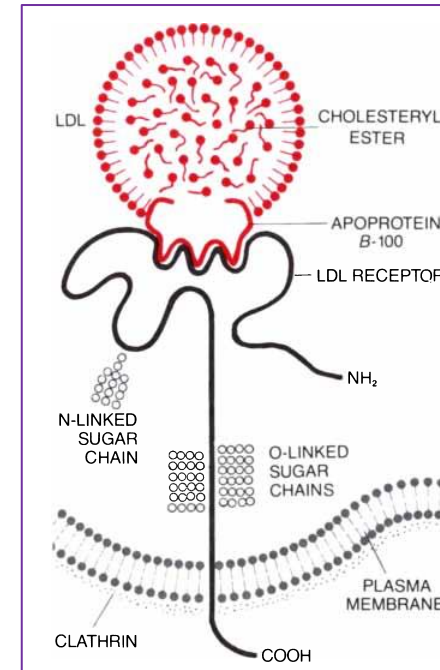
The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1985

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

- **Colesterol do plasma:** é transportado para as células pela proteína de transporte conhecida como LDL (lipoproteína de baixa densidade) que contém: 1) **apolipoproteína B-100**; 2) 5-15% **triacilglicerol**; 3) 40-50% **colesterol** e 4) 20-25 % **fosfolípido**.



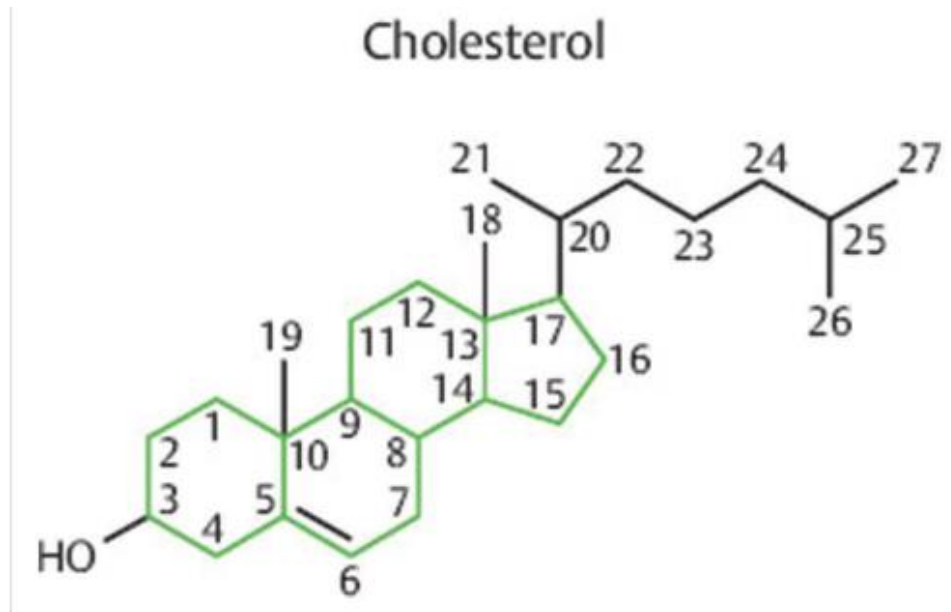
Lipoproteína: são macromoléculas hidrofílicas e o centro hidrofóbico.



Receptor LDL: uma glicoproteína embebida na membrana plasmática

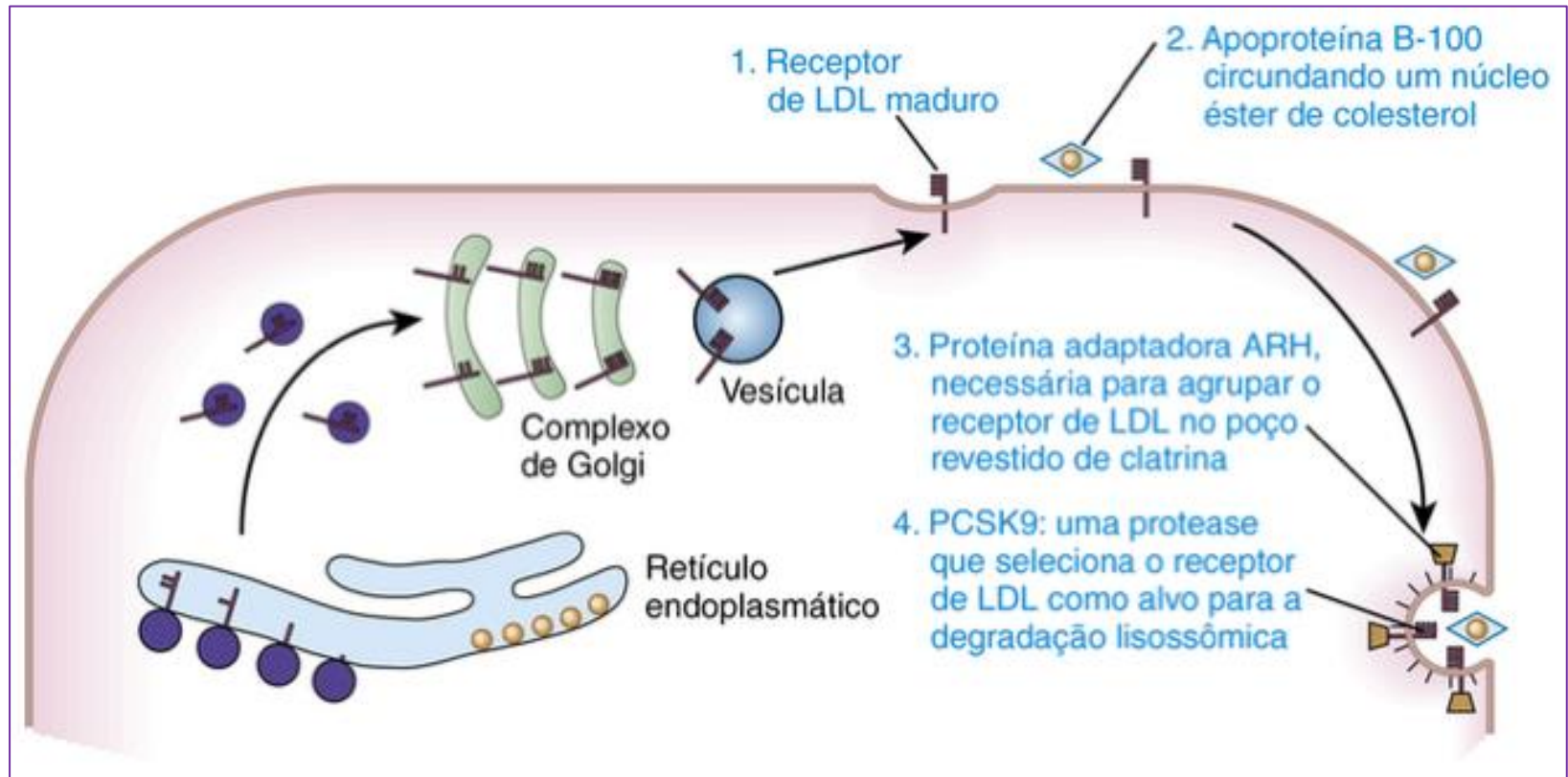
9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

■ Características estruturais do colesterol



O **colesterol** pode ser obtido na **dieta**, bem como sintetizado a partir de moléculas acetil-CoA. O principal sítio de síntese é o fígado, onde é sintetizado cerca de 1 grama de colesterol por dia. Mas há outros tecidos.

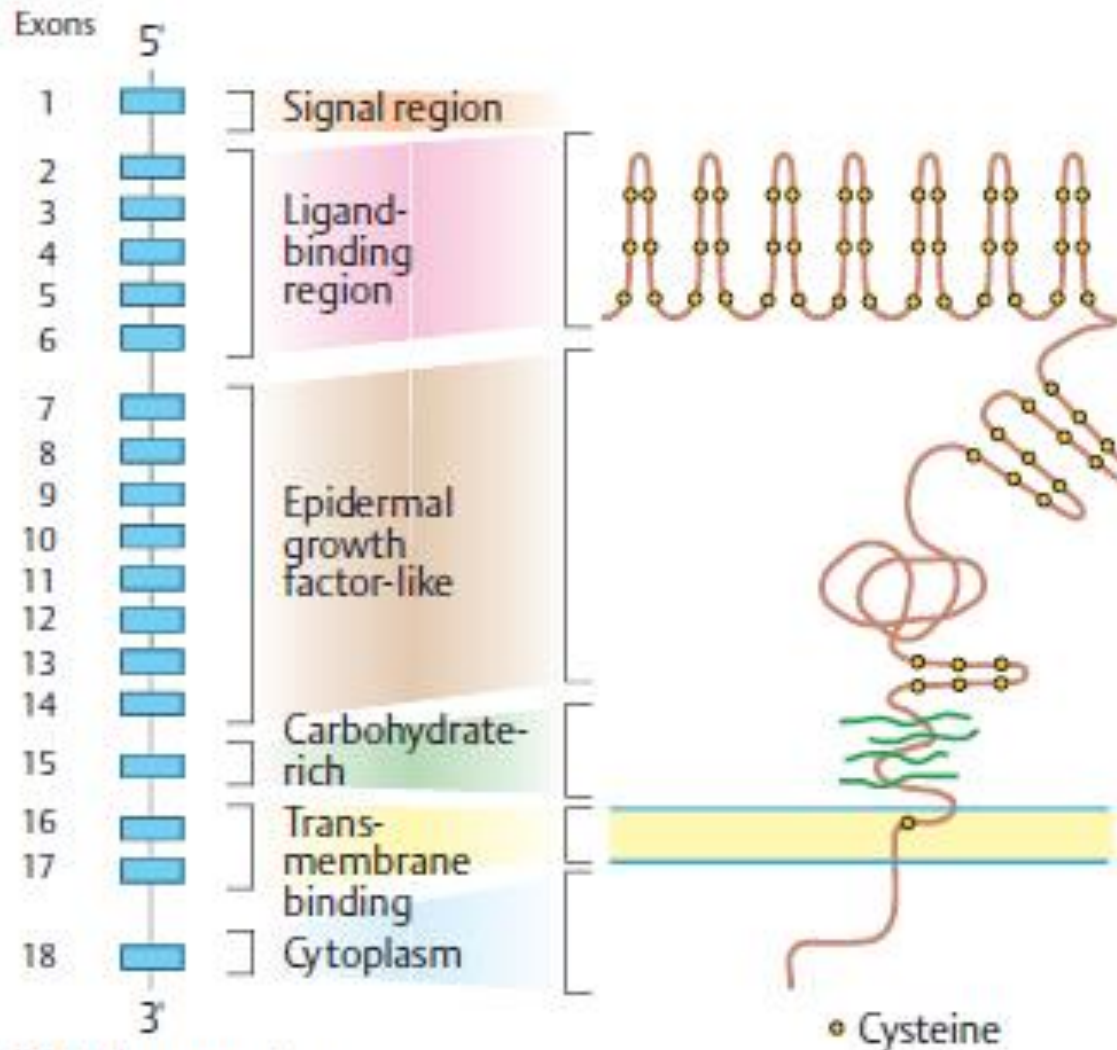
9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar



As principais proteínas associadas com a hipercolesterolemia familiar são: 1. receptor LDL e 2. Apo B-100. Há também outras duas: 3. ARH e 4. PCSK9

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Gene do Receptor LDL:



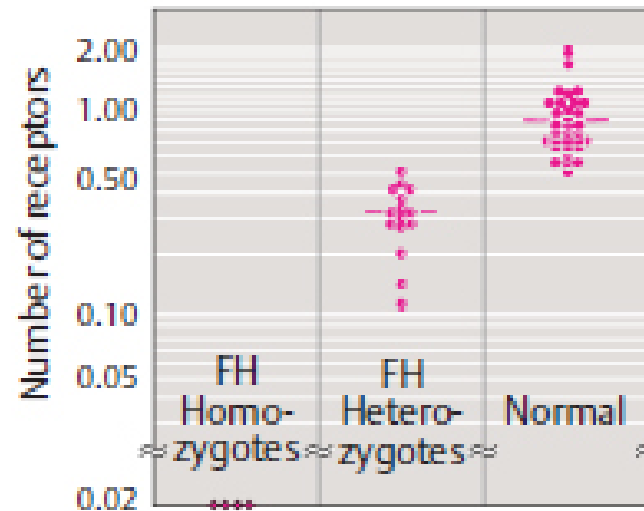
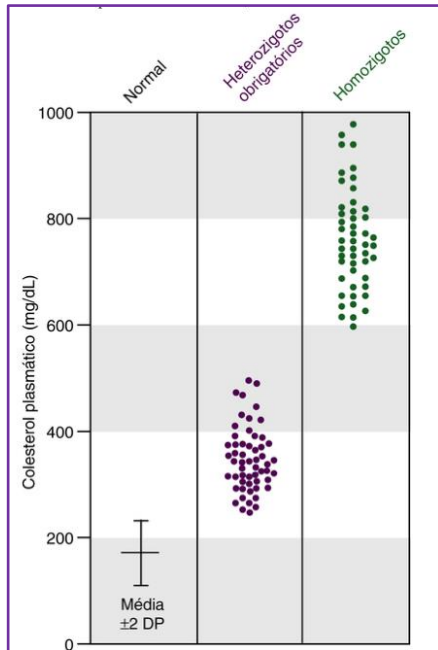
O gene é constituído por 18 exons e já foram descritas mais do que 1.700 mutações ao longo do mesmo.

B. LDL receptor

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Genética:

Produto do Gene Mutante	Padrão de Herança	Efeito das Mutações que Causam Doença	Nível Típico de Colesterol LDL (Adultos Normais: = 120 mg/dL)
Receptor de LDL	Autossômica dominante	Perda de função	Heterozigotos: 350 mg/dL Homozigotos: 700 mg/dL



3. LDL receptors decreased

Distribuição dos níveis de colesterol em 49 pacientes homozigotos, seus pais, heterozigotos obrigatórios e controles saudáveis.

Distribuição dos níveis de receptor LDL nos diferentes indivíduos.

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Características clínicas:



Menino com 12 anos de idade com hipercolesterolemia familiar homozigoto. Seus pais eram primos de primeiro grau

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Características clínicas: hipercolesterolemia tipo II

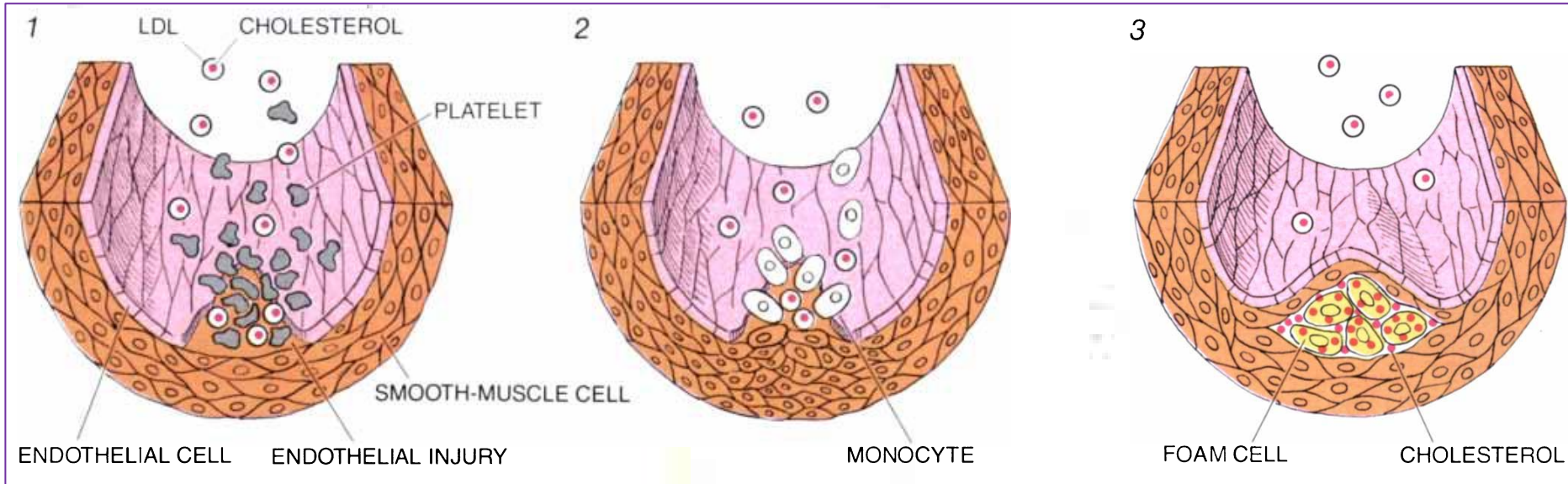


Xantomas, isto é, depósitos de esters de colesterol, em cada junção metacarpofalangeal

Menino de 7 anos com arco senil bem desenvolvido, como resultado do depósito de colesterol ao redor da íris no olho.

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Características clínicas:



Formação da placa aterosclerótica

Doença arterial coronariana – como consequências dos níveis circulantes elevados de LDL

O LDL atinge os tecidos periféricos pelos receptores que reconhecem ApoB100 pelo processo de endocitose. Quando os níveis estão elevados a absorção de LDL passa a ser não específica nas paredes arteriais, isso causa disfunção endotelial e aumenta o risco de aterosclerose

Brown e Goldstein, 1984 – Scientific American

In Gromley & Gromley, 2021 – Biochem, Cell and Mol. Bio. and Genetics

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Terapias:

HETEROZIGOTO

Restrição de ingestão de colesterol.

Tratamento com: 1) **estatina**, que inibe a biossíntese *de novo* do colesterol; 2) **anticorpos monoclonais que ligam-se a PCSK9** e inibem a degradação dos receptores LDL e, portanto, aumentam o uptake de LDL do sangue.

HOMOZIGOTO:

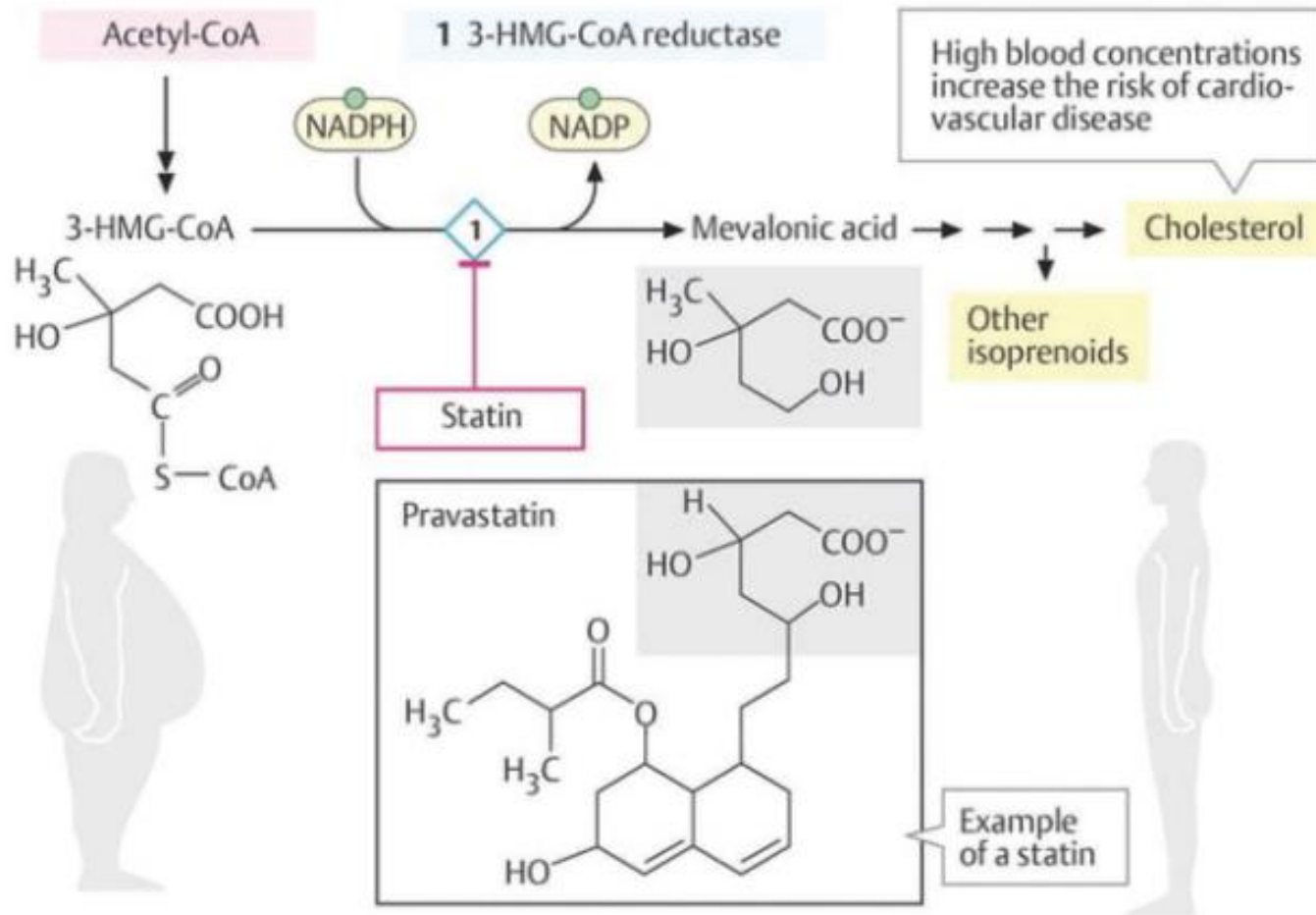
Em geral resistente a drogas e dietas efetivas em heterozigotos.

Aférese de plasma que remove o plasma hipercolesterolêmico.

Transplante de fígado.

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Estatinas:



Utilizadas no tratamento de elevados níveis de colesterol no sangue

9. Exemplo 3: Hipercolesterolemia Familiar

Terapia gênica:

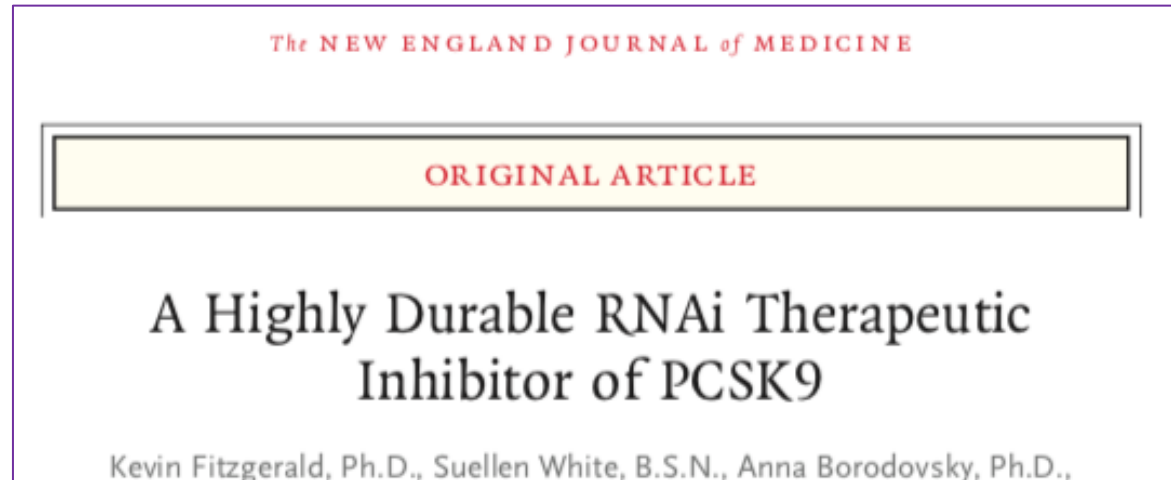


Amy Simon

Alnylam Pharmaceuticals

Clinical Development · Cambrid...

Current position
Senior Director



Akshay Vaishnaw, M.D., and Amy Simon, M.D.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609243>



QUICK TAKE

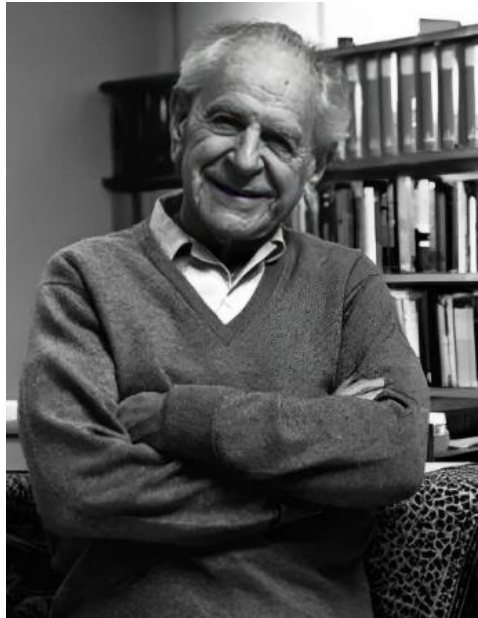
RNAi Inhibitor of PCSK9

02:47

Fitzgerald et al 2017. New Engl. Med. 376:41

KARL POPPER

(1902 – 1994)



O Filósofo da Ciência do séc. XX

As teorias científicas são hipóteses. Se uma hipótese supera o esforço de demonstrar sua falseabilidade, pode ser aceita, ao menos em caráter provisório.