Doenças Raras de A a Z

Um projeto

FEDERAÇÃO DAS DOENÇAS RARAS DE PORTUGAL

Em parceria com

APMRS

Prefácio

As Doenças Raras são um importante problema de saúde no mundo, o que não é diferente no Brasil. Estimativas apontam que cerca de 13 milhões de pessoas vivem com essas enfermidades em nosso país.

O Ministério da Saúde considera esta publicação da Associação Paulista de Mucopolissacaridose um importante instrumento de disseminação de informações para a população e profissionais de saúde sobre o tema.

O conteúdo deste livro traz conceitos fundamentais para o reconhecimento de algumas doenças consideradas raras - patologias caracterizadas pela prevalência de 5 casos para cada grupo de 10 mil pessoas

Doenças Raras são crônicas, progressivas e incapacitantes, com consequências importantes na qualidade de vida e saúde dos cidadãos acometidos, bem como dos seus familiares e amigos.

Preocupados com esta situação e com a necessidade de atender as demandas de saúde deste segmento, o Ministério da Saúde instituiu um Grupo de Trabalho, composto de representantes de Sociedades Especializadas e Associações de Apoio às Pessoas com Doenças Raras, bem como técnicos e especialistas. Este grupo foi o responsável pela elaboração de uma proposta de Política de Atenção às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

O objetivo do grupo de trabalho é organizar uma linha de cuidado integral (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação), contemplando todos os níveis de atenção para as pessoas com Doenças Raras, além de estruturar centros e serviços especializados, para garantir a implementação de uma rede de atenção integral para estes cidadãos. Esse manual vem somar e reforçar o processo de construção da linha de cuidado ao paciente.

Por tudo isso, a relevância desta publicação é inquestionável, pois amplia a disseminação de conceitos e sintomas de algumas Doenças Raras para pacientes, familiares, médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde.

Alexandre Padilha

a

Acromegalia

Doença

A doença apresenta um curso clínico insidioso, caracterizando-se por sinais e sintomas decorrentes da ação do GH e/ou do IGF-I nos tecidos periféricos e de efeito compressivo do adenoma sobre as estruturas vizinhas à sela túrcica

A Acromegalia é uma doença crônica rara decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e, consequentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I). Em 98% dos casos, a doença é causada por adenomas hipofisários secretores de GH (somatotropinomas), em cerca de 2% dos casos pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador do GH e, muito raramente, pela secreção ectópica de GH.

A doença apresenta uma prevalência de 40 a 125 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de três a quatro casos por milhão de habitantes, acometendo ambos os sexos e podendo ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum entre os 40 e 50 anos de idade. Estes pacientes apresentam uma taxa de mortalidade 1,7 vezes maior que a população geral de mesma idade e sexo, principalmente por causas cardiovasculares. Na maioria das vezes, a Acromegalia ocorre de forma esporádica, no entanto, num pequeno número de casos, pode fazer parte de síndromes familiares, como as Neoplasias Endócrinas Múltiplas, o Complexo de Carney ou Adenomas Hipofisários familiares isolados.

A doença apresenta um curso clínico insidioso, caracterizando-se por sinais e sintomas decorrentes da ação do GH e/ou do IGF-I nos tecidos periféricos e de efeito compressivo do adenoma sobre as estruturas vizinhas à sela túrcica. As manifestações da hipersecreção hormonal são caracterizadas, principalmente, por alterações craniofaciais, aumento de extremidades, hiperidrose, artralgia, síndrome do túnel do carpo, apneia do sono e visceromegalias. Há ainda maior prevalência de doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, cardiomiopatia acromegálica) e alterações do metabolismo glicídico (diabetes *mellitus*, glicemia de jejum alterada, intolerância oral à glicose). Quando acomete crianças e adolescentes (antes do fechamento das cartilagens de conjugação) acarreta o gigantismo. Já os efeitos locais da expansão tumoral se manifestam por cefaleia, distúrbios visuais, hipopituitarismo e hiperprolactinemia não-tumoral.

A partir de uma suspeita clínica, o diagnóstico é firmado através de dosagens laboratoriais de GH e IGF-I. A presença de níveis séricos de GH basais meno-

res que 0,4 ng/dL e IGF-I normal excluem a doença. Caso contrário, deve ser realizado o teste de tolerância oral à glicose, sendo confirmado o diagnóstico caso não haja supressão do GH para níveis menores que 0,4 ng/dL. Após o diagnóstico laboratorial, deve ser realizado exame de imagem de sela túrcica, ressonância magnética, preferencialmente.

O tratamento cirúrgico está indicado nos pacientes com tumores pequenos (< 10 mm), naqueles com tumores maiores, mas sem expansão extra-selar importante ou ainda naqueles com perda visual recente. Nos pacientes não curados com a cirurgia ou naqueles em que esta não seja indicada, o tratamento medicamentoso deve ser instituído. Três classes de drogas estão disponíveis para o tratamento da Acromegalia: análogos da somatostatina (octreotide e lanreotide), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) e antagonista do receptor de GH (pegvisomanto). Há ainda a opção da radioterapia, restrita aos pacientes não controlados pelos tratamentos cirúrgico e medicamentoso.

A Acromegalia é uma doença com alta morbi-mortalidade e o seu diagnóstico e tratamento devem ser realizados em centros especializados. No Brasil, existem centros habilitados para o manejo desses pacientes como, por exemplo, o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital das Clínicas, da Universidade de São Paulo e o Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo.

Para saber mais

www.nedo.pt/item.aspx?id_item=88&id_rubrica=80&id_seccao=3
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RelatorioPegvisomanto18_CP.pdf
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=963&lng=PT

Monica Gadelha

- Professora adjunta de Endocrinologia, na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
- Coordenadora do Centro de Pesquisa em Neuroendocrinologia, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ
- Membro da diretoria do departamento de Neuroendocrinologia, da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Anomalias da Diferenciação

Malformação

Uma criança com ambiguidade genital deve ser sempre vista como uma emergência médica, já que a determinação do sexo de criação fica postergada até que se tenha uma definição mais precisa quanto a esta escolha

Uma Anomalia da Diferenciação Sexual (ADS) é uma situação em que o sexo (46,XX ou 46,XY), o sexo gonadal (ovários ou testículos) e o sexo fenotípico (a aparência masculina ou feminina) não estão de acordo. Assim, uma criança com aparência externa feminina, com genitália feminina, mas um cariótipo 45,X e ovários em fita, ilustra bem que o sexo genético e o gonadal não estão de acordo e, portanto, trata-se de uma ADS. No entanto, são os casos que se apresentam com ambiguidade genital (genitália externa atípica) que acabam sendo diagnosticados precocemente. Uma criança com ambiguidade genital deve ser sempre vista como uma emergência médica, já que a determinação do sexo de criação fica postergada até que se tenha uma definição mais precisa quanto a esta escolha. Em muitos casos, o diagnóstico é feito com rapidez mas, em algumas situações, exames e até mesmo uma abordagem cirúrgica com biópsia gonadal é necessária para uma correta definição do sexo de criação.

Uma minuciosa história clínica e um cuidadoso exame clínico auxiliam muito na linha diagnóstica mas, em geral, são necessários exames de laboratório, bioquímicos e de imagem para que se chegue ao diagnóstico. Na história, o uso de medicamentos potencialmente virilizantes pela mãe pode induzir a uma virilização de um feto feminino, que acaba nascendo com ambiguidade genital. Outras vezes, a mãe viriliza durante a gravidez (luteoma gravídico, por exemplo) e isto acaba virilizando um feto feminino. Há doenças, como a hiperplasia congênita de suprarrenais em que o feto produz andrógenos em exagero e, numa menina, novamente teremos graus variados de virilização. Ao exame físico, o dado mais importante é a palpação de gônadas. Uma criança com ambiguidade genital sem gônadas palpáveis é, provavelmente, uma hiperplasia congênita de suprarrenais. Nestes casos, um cuidado especial deve ser tomado quanto à perda de sal que tais crianças apresentam, em geral após a primeira ou a segunda semanas de vida. Portanto, o distúrbio hidroeletrolítico (Na baixo e K alto) acabam ocorrendo quando a criança já está em casa e, se a família não estiver atenta, a criança pode morrer por choque hipovolêmico,

Sexual

se não tratada adequadamente. Este é o diagnósico etiológico mais frequente em crianças com ambiguidade genital.

Por outro lado, quando há gônadas palpáveis, geralmente o cariótipo é 46,XY e a gônada é um testículo (no caso, ADS 46,XY) ou um ovotéstis (em que uma parte da gônada é testículo e outra parte é ovário), caracterizando um hermafroditismo verdadeiro (ADS ovotesticular). É sempre importante que tais crianças sejam avaliadas por equipes multidisciplinares, experientes nessa condição clínica, para que as condutas sejam adequadas.

A família deve ser imediatamente informada da anormalidade genital, antes do registro da criança e que exames complementares serão necessários para o esclarecimento etiológico do caso.

O estudo contrastado dos ductos internos (genitograma) pode dar informações quanto à presença de derivados mullerianos (útero, trompas, terço proximal de vagina) e oferecer ao cirurgião elementos para o planejamento cirúrgico. A ultra-sonografia também se tem mostrado útil para evidenciar a presença de útero e/ou cavidade vaginal, bem como demonstrar gônadas em situação intra-abdominal, sem no entanto permitir a caracterização do tipo de gônada presente. Deve-se lembrar, no entanto, que a não identificação de gônadas ao ultra-som não significa, necessariamente, que tais estruturas não estejam presentes, havendo necessidade, em casos selecionados, de laparotomia exploradora ou laparoscopia para uma completa elucidação das estruturas presentes e o consequente planejamento terapêutico.

Para saber mais

www.sbp.com.br/img/documentos/doc_tratamento_anomalias.pdf
www.urologiapediatrica.com.pt/1_problemas_genitais.php?id=44
www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000400015

Durval Damiani

- Professor livre-docente pela USP
- Chefe da unidade de Endocrinologia Pediátrica do ICR-HC-FMUSP
- Editor senior do *International Journal of Pediatric Endocrinology*
- Membro do departamento de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria
- Presidente do Comitê Paulista de Endocrinologia Pediátrica

Ataxia Telangiectasia

Síndrome

As manifestações iniciais podem ser percebidas quando a criança tenta dar os seus primeiros passos e o envolvimento do sistema nervoso central não é uniforme, destacando-se a disfunção cerebelar

A taxia telangiectasia (AT) ou síndrome de Louis-Bar resulta de mutações que ocorrem no gene ATM, descrito em 1995. Esse é um dos genes responsáveis por reparos no DNA, portanto, mutações nesse gene facilitam a instabilidade cromossômica, aumentando inclusive a susceptibilidade a tumores. A herança genética é autossômica recessiva e, neste contexto, a presença de consanguinidade pode ser um fator de risco para o aparecimento da doença. Ambos os pais portadores apresentam 25% de chance de gerar um filho acometido e um risco de 50% de que os seus herdeiros sejam portadores da doença.

Os sintomas decorrentes da mutação genética são de caráter progressivo e podem ser observados nos primeiros anos de vida sendo os comprometimentos imunológico e neurológico os mais relevantes. Pode haver diversidade na gravidade das manifestações, sendo que, para alguns, pode haver mais prejuízo na fala, para outros no sistema locomotor, mas um achado laboratorial comum é a elevação da alfa-fetoproteína sérica.

As alterações do sistema nervoso são principalmente motoras e degenerativas. As manifestações iniciais podem ser percebidas quando a criança tenta dar os seus primeiros passos e o envolvimento do sistema nervoso central não é uniforme, destacando-se a disfunção cerebelar. Como resultado, a marcha, a postura e o tônus muscular dos pacientes ficam bastante comprometidos. No início, as crianças conseguem caminhar, até mais rapidamente para manter o equilíbrio, mas a ataxia faz com que os seus passos sejam entrelaçados levando a grandes chances de queda. Com o progredir da doença, o tônus muscular também se altera e os pacientes usam andadores ou passam a ficar restritos a cadeiras de rodas. Podem ocorrer movimentos involuntários de braços e mãos. Pacientes com AT apresentam apraxia oculomotora (incoordenação dos movimentos oculares) o que dificulta a visão. A fala também pode ficar prejudicada, mais lenta e pastosa, decorrente da disartria. Torna-se difícil avaliar a cognição destes pacientes, mas em geral ela é preservada assim como a audição, facilitando o processo de comunicação e aprendizado.

O sistema imunológico é frequentemente comprometido em pacientes com AT, especialmente a imunidade humoral, responsável pela produção de anticorpos, portanto tornam-se necessários cuidados especiais no diagnóstico e tratamento dos processos infecciosos. Cerca de dois terços dos pacientes com AT apresentam deficiência de imunoglobulina A (IgA), importante na proteção das mucosas das vias aéreas superiores e do sistema digestório. Frequentemente há diminuição do número de linfócitos T e a resposta vacinal pode ficar prejudicada. Para diminuição dos processos infecciosos, pode ser necessária reposição de gamaglobulina por via endovenosa e antibioticoterapia profilática. Todos os pacientes com AT devem realizar avaliação imunológica periódica e ser orientados, sempre que indicado, a receberem as vacinas próprias para a idade, com destaque para a gripe e pneumonia (pneumococo).

O estado nutricional dos pacientes deve ser monitorado. As dificuldades na deglutição podem impedir a adequada ingestão calórica e proteica, além de facilitar a aspiração de alimentos ocasionando complicações respiratórias. Especial atenção deve ser dada ao comprometimento pulmonar dos pacientes. Todos os pacientes devem realizar avaliações periódicas da função pulmonar, devendo a espirometria ser incluída na monitorização rotineira do paciente. A instabilidade cromossômica gerada pelas mutações no gene ATM pode facilitar o desenvolvimento de neoplasias. Entre 10 a 30% dos pacientes poderão apresentar algum tipo de câncer, sendo os linfomas e as leucemias os mais frequentes. Recomenda-se fortemente evitar a exposição à radiação, portanto só se devem realizar exames que envolvam esta tecnologia se forem extremamente necessários. É fundamental adequada vigilância para o diagnóstico precoce e rápido início do tratamento.

A confirmação diagnóstica se faz quando se detectam as mutações do gene ATM em ambos os alelos. Uma vez confirmado o diagnóstico, uma equipe multidisciplinar deve cuidar do paciente: imunologistas, neurologistas, nutricionistas, fonoaudiólogos e fisioterapeutas. O paciente deve ser inserido em programas de reabilitação motora, terapia ocupacional e apoio emocional. Tudo isto dosado e respeitando os limites do paciente e estrutura familiar.

Para saber mais
www.asbai.org.br/revistas/Vol243/ataxia.htm
http://ghr.nlm.nih.gov/condition/ataxia-telangiectasia
www.orpha.net

Ana Paula Beltran Moschione

- Mestre e Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP
- Diretora Secretária da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
- Médica Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da USP

b

Bannayan-Riley--Ruvalcaba

Síndrome

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas, porém, através de técnicas de biologia molecular, têm sido encontradas mutações no gene PTEN, em cerca de 65% dos casos

Caracteriza-se por macrocefalia, lipomas múltiplos, pólipos intestinais hamartomatosos, malformações vasculares, máculas pigmentadas no pênis. Cerca de 50% dos casos apresentam hipotonia e deficiência intelectual moderada a grave. Podem-se observar também alterações miopáticas proximais, hiperextensibilidade articular, *pectus excavatum* e escoliose. A predisposição para tumores, especialmente de mama, de tireóide e do endométrio está definida para os casos decorrentes de mutação no gene PTEN.

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas, porém, através de técnicas de biologia molecular, têm sido encontradas mutações no gene PTEN, em cerca de 65% dos casos. Este gene também está relacionado a outros fenótipos, tais como a doença de Cowden a síndrome de Proteus, síndrome Proteus--like e autismo com macrocefalia.

O seguimento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar (incluindo estimulação precoce para os casos que apresentam hipotonia). As manifestações benignas ou malignas são tratadas de forma convencional. Para as lesões mucocutâneas, podem ser utilizados agentes tópicos, curetagem, criocirurgia e ablação a laser, reservando-se a exérese cirúrgica para os casos de suspeita de malignidade ou de sintomas significativos, tais como dor e deformidade.

Recomenda-se também o rastreamento para câncer, pelo menos para os casos relacionados ao gene PTEN: ultrassonografia de tireóide e avaliação dermatológica anuais, colonoscopia a partir dos 35/40 anos, com frequência dependente do grau de polipose identificado.

As mulheres devem iniciar a partir de 30 anos o autoexame mensal da mama, exame de imagem da mama anualmente e ultrassom transvaginal ou biópsia endometrial. Para outros tipos de cânceres diagnosticados em familiares em idade precoce, deve iniciar-se o rastreio 5 a 10 anos antes da idade do caso mais jovem da família.

Acredita-se que os pólipos hamartomatosos gastrointestinais (observados em cerca de 45% dos afetados) não aumentam o risco de câncer colorretal, porém podem estar associados a sangramento retal e intussucepção.

Quanto ao risco de recorrência, considerando que se trata de uma desordem de etiologia genética, com padrão de herança autossômico dominante, há um risco de 50% para a prole dos afetados. Ressalta-se que uma grande proporção dos casos representa mutação nova na família, sendo que para esses casos, o casal tem risco de recorrência semelhante à da população geral. Quando se identifica a mutação no probando, é possível testar os parentes de primeiro grau, ainda que assintomáticos, visando orientar a monitoração quanto à predisposição hereditária do câncer. Conhecer a mutação da família permite também realizar diagnóstico pré-natal e pré-implantação.

Para saber mais

www.orpha.net
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/
http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/Condition/5887/BannayanRileyRuvalcaba_syndrome.aspx

Maria Juliana Rodovalho Doriqui

- Residência em Genética Médica pelo Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (2005-2008)
- Mestrado em Saúde Materno-Infantil na Universidade Federal do Maranhão (2009-2012)
- Presidente da Regional Norte-Nordeste da Sociedade Brasileira de Genética Médica (biênio 2011-2013)

Biotinidase

Deficiência

Com uma grande variabilidade nas manifestações clínicas e na idade de apresentação dos sintomas esta patologia é frequentemente diagnosticada tardiamente

A Deficiência de Biotinidase (DB) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva. Na DB, a capacidade de obtenção da vitamina biotina a partir dos alimentos está prejudicada. Consequentemente, o funcionamento das carboxilases que dependem da biotina como coenzima é afetado. Além disso, a biotina não pode ser reutilizada a partir das carboxilases quando elas são degradadas *(Baumgartner e Suormala, 2000)*.

Existem duas formas da doença de acordo com a atividade residual da biotinidase: a deficiência total – menos de 10% da média da atividade sérica normal da biotinidase e a deficiência parcial – 10 a 30% da média da atividade normal. No mundo, estima-se que a incidência da DB seja de 1 para 60 089 recém-nascidos e que as incidências de DB total e parcial sejam semelhantes entre si *(Wolf, 1991)*. O Brasil parece apresentar uma alta frequência da doença embora existam poucos estudos sobre esta frequência e os que existem apresentam resultados ainda discrepantes. *Neto et al. (2004)* descreve uma incidência no país de 1 para 9000 recém-nascidos enquanto que, no Estado do Paraná, *Pinto et al. (1998)* relata 1 por cada 62 500 recém-nascidos e, especificamente, no município paranaense de Maringá de 1 para 6843, segundo *Luz et al. (2008)*.

Manifestações neurológicas (hipotonia muscular, letargia, convulsões mioclônicas, ataxia) são os sinais clínicos iniciais mais frequentes. Além disso, sintomas respiratórios (estridor, hiperventilação e apneias) ocorrem com frequência *(Baumgartner et al., 1989)*. *Rash* cutâneo e alopécia são achados característicos da doença, no entanto, eles podem ocorrer mais tardiamente ou até mesmo não ocorrer em alguns pacientes *(Wastell et al., 1988; Wolf et al., 1985; Wolf, 2001)*. De modo geral, há uma grande variabilidade nas manifestações clínicas e na idade de apresentação dos sintomas (do período neonatal até à adolescência) *(Baumgartner et al., 1985; Wolf et al., 1998)*, o que gera um grande risco de atraso no diagnóstico *(Grunewald et al., 2004)*. Pacientes com diagnóstico tardio podem apresentar retardo

psicomotor, leucoencefalopatia, perda auditiva e atrofia óptica, que podem ser irreversíveis e, até mesmo, fatais *(Ramaekers et al., 1992; Weber et al., 2004; Wolf et al., 2002)*.

O diagnóstico de DB pode ser realizado a partir da suspeita clínica e confirmado pela medida da atividade da biotinidase no soro *(Wolf et al., 1983; Wastell et al., 1984)*. A detecção de pacientes ainda assintomáticos pode ser feita por triagem neonatal (teste do pezinho). Nesse caso, a avaliação da atividade enzimática é realizada em cartão de papel filtro impregnado com sangue. Quando o resultado for indicativo de DB, a confirmação é dada pela medida no soro *(Heard et al., 1984)*. É recomendado que o teste seja realizado, ao mesmo tempo, nos pais do paciente e num indivíduo não relacionado, para auxiliar na interpretação e distinguir a verdadeira deficiência, de uma diminuição da atividade devido ao transporte ou manipulação da amostra *(Cowan et al., 2010)*.

Após a confirmação do diagnóstico, o tratamento deve ser instituído sem demora, inclusive para os assintomáticos, pois os pacientes tornam-se deficientes em biotina poucos dias após o nascimento *(Baumgartner et al., 1985)*. O tratamento consiste em suplementação oral de biotina livre (disponível em cápsula, comprimido e preparação líquida) ao longo de toda vida. Todos os indivíduos devem ser tratados, independente do grau da deficiência (total ou parcial) *(Wolf, 2010)*.

Invariavelmente, os pacientes tratados com biotina apresentam melhoras, embora os problemas de atrofia óptica, perda auditiva e retardo no desenvolvimento não sejam revertidos completamente. Além disso, as crianças identificadas por triagem neonatal têm os sintomas prevenidos com a terapia *(Wolf, 2010)*.

Para saber mais
www.deficienciadabiotinidase.com
www.institutocanguru.org.br
http://biotinidasedeficiency.20m.com

Ida Vanessa D. Schwartz
- Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, UFRGS

Osvaldo Artigalás
- Médico geneticista

Taciane Borsatto
- Biomédica

C

Chédiak-Higashi

Síndrome

O quadro clínico inicial consiste de infecções de repetição, em geral piogênicas, associadas à hipopigmentação. Em geral, os pacientes apresentam albinismo parcial, com albinismo oculocutâneo

A síndrome de Chédiak-Higashi (sCH) é uma doença rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por albinismo oculocutâneo, infecções de repetição, sangramentos e manifestações neurológicas progressivas. A causa da doença é uma mutação no gene CHS/LYST *(Lysosomal Trafficking Regulator)*, localizado no cromossomo 1q42.1-q42.2, que codifica uma proteína citosólica do citoesqueleto que regula o tamanho e movimento das organelas do lisossoma, resultante da fusão aberrante dos grânulos azurófilos das células. Isso causa num aumento das vesículas de origem lisossomal, o que inclui lisossomos, melanossomas e plaquetas. Foram descritas cerca de 8 mutações neste gene e todas levam à formação de uma proteína incompleta.

O quadro clínico inicial consiste de infecções de repetição, em geral piogênicas, associadas à hipopigmentação. Em geral, os pacientes apresentam albinismo parcial, com albinismo oculocutâneo, sendo frequente a queixa de mudanças na coloração de pele, com clareamento da mesma de forma heterogénea, e cabelos acinzentados. Essas manifestações chamam bastante a atenção de familiares, em especial naqueles de cor negra, que percebem a modificação da coloração da pele e cabelos dos pacientes. Como queixas visuais podem ser referidas fotossensibilidade e alterações da acuidade visual. As infecções afetam especialmente o trato respiratório e pele, podendo acometer outros sistemas. As manifestações neurológicas podem ser variadas, com convulsões, ataxia, defeitos sensoriais e progressiva degeneração neurológica. Cerca de 80% dos casos evoluem com uma fase acelerada, caracterizada por uma síndrome hemofagocítica com febre, hepatoesplenomegalia, distúrbios de coagulação, anemia, plaquetopenia e alterações metabólicas, que podem evoluir para óbito.

O diagnóstico pode ser feito pelas manifestações clínicas e pelo esfregaço de sangue em lâmina, observando-se grânulos gigantes em polimorfonucleares, hemácias e plaquetas. A microscopia óptica dos fios de cabelo mostra pigmentos agrupados e salpicados ao longo do comprimento do fio, em oposição ao padrão normal de pigmentação fina e difusa.

A Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do HCFMUSP, em São Paulo, no Brasil, nos seus 30 anos de atividade recebeu 18 pacientes com sCH, sendo que a principal queixa era infecções de repetição, em especial respiratórias. Alguns familiares relatavam a mudança de coloração da pele e cabelos dos pacientes, porém não considerando este achado como patológico. A idade de admissão preponderante era a de pré-escolares, mas muitos só eram encaminhados na idade escolar, por ocasião da fase acelerada, evoluindo com elevada mortalidade. Apenas um caso foi avaliado durante o período neonatal, sendo a paciente irmã de um paciente em seguimento. Mais recentemente, após divulgação de sinais de alerta para Imunodeficiências Primárias, observamos um encaminhamento mais precoce dos casos, permitindo indicação de Transplante de Células Hematopoéticas (TCH), logo após o diagnóstico.

O tratamento consiste na prescrição de antibióticos para evitar as infecções de repetição, mas estes não evitam as complicações da sCH, tais como: sangramentos, fase acelerada e degeneração neurológica. A indicação do TCH a pacientes com sCH tem mostrado sucesso no controle das complicações hematológicas e imunológicas, devendo ser indicado precocemente, antes do desenvolvimento da fase acelerada, pois aqueles que já a desenvolveram apresentam maior mortalidade. Para controle da fase acelerada, podem ser utilizados quimioterápicos como o etoposide, corticosteróides e, se necessário, antimicrobianos e imunoglobulina endovenosa. Aconselhamento familiar é de fundamental importância, alertando os pais para a probabilidade de novos casos da doença em familiares.

Para saber mais

www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/2873/sindrome-de-chediak-higashi-relato-de-caso-e-revisao-de-literatura

http://ghr.nlm.nih.gov/condition/chediak-higashi-syndrome

www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000500032&script=sci_arttext

Cristina Miuki Abe Jacob

- Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina-Universidade São Paulo-Brasil
- Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-Universidade São Paulo-Brasil
- Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Cornélia de Lange

Síndrome

Desordem multissistêmica com expressão variável, marcada por um dismorfismo facial característico e graus variáveis de *déficit* intelectual

Esta síndrome genética é caracterizada por deficiência intelectual, face característica, baixa estatura e anomalias de membros com mutação identificada nos genes NIPBL. SMC1A ou SMC3. As características craniofaciais são presença de sinofre, cílios longos, filtro proeminente e longo, ponte nasal alargada e deprimida, queixo quadrado ou pequeno, palato alto, dentes esparsados ou oligodontia e canto da boca virado para baixo. Os portadores de Cornélia de Lange apresentam *déficit* ponderoestatural, microcefalia, *déficit* intelectual, atraso neurológico e dificuldade de aprendizado.

Quanto ao comportamento, estes doentes apresentam *déficit* de atenção/hiperatividade, distúrbio obsessivo-compulsivo, ansiedade, agressividade, auto-mutilação e comportamento autista.

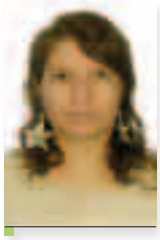
A estrutura musculoesquelético desses doentes revela-se através do defeito de redução com ausência de antebraços ou oligodactilia, mãos e pés pequenos, clinodactilia do 5.º dedo, prega palmar anormal, cabeça do radio anormal ou com luxação, 1.º metacarpo curto ou proximal, joanete, sindactilia parcial 2,3 de dedos dos pés, escoliose, pectus excavatum e luxação de quadril.

Habitualmente, estes doentes manifestam ptose, blefarite/malformação de ducto lacrimal, miopia superior a seis dióptrias, malformação ocular ou pigmentação peripapilar, surdez, convulsão, cutis marmorata, hisurtismo e hipoplasia de mamilos. A doença poderá ainda afectar outros sistemas traduzindo-se em malformação do trato gastrointestinal, hérnia diafragmática, refluxo gastroesofágico, fissura palatal, cardiopatia congênita, micropênis, hipospádia, criptorquidia e malformação do trato urinário.

Recomenda-se o aconselhamento genético para os casais que tenham filhos com Cornélia de Lange. Aos doentes, recomendam-se medidas antropométricas a cada 6-12 meses, investigação do refluxo gastroesofágico, estimulação precoce, avaliação odontológica anual, que pode requerer sedação, limpeza dental a cada 3 meses, avaliação de malformações internas, através

de exames de imagem, cirurgia para criptorquidia e hipospádia entre os 6-18 meses, densitometria óssea, em caso de osteopenia ou osteoporose e fisioterapia motora para prevenção de contraturas.

Para saber mais
www.cdlsusa.org
www.facebook.com/pages/ACDG...DE.../183588221714520
www.orpha.net



Erlane Marques

- Médica geneticista da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará
- Coordenadora da Genética Médica na Estácio-FMJ
- Médica voluntária da Associação Cearense de Doenças Genéticas
- Titular da Sociedade Brasileira de Pediatria e de Genética Médica, mestre pela FMUSP

Costello

Síndrome

A síndrome de Costello é uma doença monogênica rara, do grupo das síndromes neurcardioofaciocutâneas ou RASopatias

A síndrome carateriza-se pela presença, no período gestacional, de polidrâmnio e as crianças afetadas nascem hidrópicas, com um peso acima do normal. Evoluem com um *déficit* de crescimento e dificuldade importante para ganhar peso. Apresentam hipotonia, macrocefalia absoluta ou relativa e dismorfismos faciais, com fronte ampla, inclinação para baixo das fendas palpebrais, hipertelorismo ocular, boca grande, com lábios grossos e proeminentes, orelhas baixo-implantadas e posteriorizadas, com dobramento exacerbado da porção superior da hélice, muitas das características semelhantes às encontradas na síndrome de Noonan. O envolvimento ectodérmico abrange cabelos crespos e esparsos, excesso de pele no dorso das mãos e pés, pregas palmares e plantares profundas, hiperpigmentação e papilomas periorificiais. A maioria dos afetados apresenta alterações cardíacas, como a miocardipatia hipertrófica e arritmias. Alterações musculoesqueléticas, como hiperextensibilidade articular com desvio ulnar das mãos e anomalias do sistema nervoso central, especialmente na região da fossa posterior, com crescimento cerebelar exacerbado, assim como deficiência intelectual.

A base genética da síndrome de Costello foi delineada recentemente. Mutações missense em heterozigose no gene HRAS, o qual faz parte da via RAS/MAPK, a mesma via envolvida na síndrome de Noonan, são responsáveis pela quase totalidade dos casos. Uma mutação específica, a p.G12S é a mais encontrada nos afetados (90%).

Mutações somáticas nos genes da família RAS são uma causa frequente de diferentes neoplasias. Mutações germinativas no gene HRAS encontradas na síndrome de Costello sobrepõem com as encontradas em neoplasias, o que confere um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores na síndrome, na ordem de 17%. Os principais tumores observados são os neuroblastomas, rabdomiossarcomas e carcinomas de bexiga.

A síndrome de Costello apresenta um padrão de herança mendeliano, autossômico dominante. A grande maioria dos casos são esporádicos, mas a recorrência da síndrome em pais não afetados já foi descrita, indicativo de mosaicismo go-

nadal, o que confere um risco maior de recorrência para pais não afetados em relação ao risco populacional.

No período neonatal, os pacientes devem ser monitorados para hipoglicemia. Na lactância, a dificuldade alimentar muitas vezes requer o uso de sonda nasogástrica e, algumas vezes, gastrostomia. Os problemas cardíacos devem ser acompanhados e, algumas vezes, as arritmias podem ser de difícil controle. Atenção especial deve ser dada ao risco aumentado para neoplasias e, por esta razão, um protocolo de triagem foi elaborado, consistindo na realização de ultrassonografia abdominal a cada 3 a 6 meses, até a idade de 8 a 10 anos e urina tipo I anual para pesquisa de hematúria, com início aos 10 anos. O benefício do uso de hormônio de crescimento na síndrome ainda é controverso.

Para saber mais

www.centrodegenomas.com.br/m504/testes_geneticos/sindrome_de_costello
www.displasias.ufpr.br/classificacao/123/42.html
www.orpha.net/data/patho/ES/CSGP-Costello-1.pdf

Débora Bértola

- Mestre e Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Geneticista Médica na Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

d

Deleção do braço curto do

Síndrome

Choro fraco semelhante a um miado de gato, microcefalia, face redonda com hipertelorismo, retardo de crescimento e desenvolvimento

A Deleção do braço curto do cromossomo 5 ou síndrome *Cri-Du-Chat* foi originalmente descrita em 1963 por Lejeune, na França, e recebe esse nome pelo fato dos seus portadores possuírem um choro semelhante ao miado de um gato. Isso ocorre devido às anormalidades da laringe e da epiglote, especialmente quando bebês. Os afetados também apresentam hipotonia, microcefalia, hipertelorismo ocular, inclinação palpebral para baixo, epicanto, orelhas mal formadas e de implantação baixa, defeitos cardíacos (30 a 50%), dedos longos e retardo de crescimento e desenvolvimento.

A deficiência intelectual é acentuada e as crianças necessitam de uma educação especial precoce e um ambiente de apoio familiar. As habilidades motoras finas são atrasadas, embora algumas crianças estejam conseguindo aprender a escrever. As crianças afetadas, frequentemente, têm um caminhar desajeitado, dificuldade no treinamento do controle de suas necessidades fisiológicas e um sono agitado, que melhora com a idade. Muitas crianças podem ter problemas de comportamento como hiperatividade, auto-agressividade e possuem obsessões com determinados objetos.

A estimativa é de que esta síndrome afete de 1:15 000 a 1:50 000 nados vivos.

Esta síndrome é resultante de uma deleção parcial do braço curto do cromossomo 5. A região crítica para o choro característico situa-se na região 5p15.3. No estudo de 24 crianças atendidas no Instituto da Criança (HC-FMUSP), o tamanho dessa deleção variou de 16 a 40 Mb, envolvendo a região 5p13 e 5p terminal. Não houve diferença no quadro clínico das crianças estudadas com diferentes tamanhos de deleção.

Esta deleção ocorre de novo em 85% dos casos portanto, na maioria das vezes, não é herdada dos pais e, em 15% dos casos, se originam de uma segregação anormal de uma translocação parental. Estes casos são causados pela translocação equilibrada nos cromossomos de um dos pais. As pessoas com translocações equilibradas são normais porque nenhum material genético foi perdido, assim, provavelmente não saberão que são portadores até que tenham uma criança afetada na família.

cromossomo 5

A detecção da deleção do braço curto do cromossomo 5 pelo exame de cariótipo com banda G ou pelo FISH (hibridação *in-situ* por fluorescência) confirma o diagnóstico da síndrome. Em seguida, deve ser indicado o estudo de cariótipo dos pais para detectar uma possível translocação equilibrada. Se o resultado do cariótipo dos pais for normal, a deleção é de novo e o risco de recorrência para a futura prole será menor que 1%.

Observou-se um melhor desempenho intelectual dos pacientes estimulados no ambiente familiar, em relação aos institucionalizados, evidenciando que eles dispõem de um potencial que pode ser ampliado.

Inicialmente, a maioria dos pacientes apresenta muita dificuldade na fala, mas metade dos pacientes acima de 10 anos de idade consegue uma aquisição de vocabulário e sentenças adequadas para uma comunicação.

A escoliose é uma complicação frequente na evolução da síndrome que deve ser acompanhada.

Foi criado o Núcleo de Aconselhamento de Pesquisa Cri du Chat www.portalcriduchat.com.br por iniciativa da avó de um paciente afetado, para dar apoio e orientação às famílias.

Para saber mais

www.ghente.org/ciencia/genetica/cri-du-chat.htm
www.ojrd.com/content/1/1/33
www.portalcriduchat.com.br/novo

Chong Ae Kim

- Médica pediatra, médica geneticista, especialista em Genética Médica
- Mestrado, Doutorado e Livre Docência pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Chefe da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

DiGeorge

Síndrome

É considerada como a microdeleção cromossômica humana mais comum, detectada em 1:3000-1:4000 nascidos vivos, em estudos na Europa e EUA. O diagnóstico é baseado no quadro clínico, radiológico, na avaliação da imunocompetência e na citogenética clássica e molecular

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez, na década de 1960, pelo endocrinologista Ângelo DiGeorge, que demonstrou a correlação entre a falta de glândulas paratireoides e a ausência de timo numa criança com infecções recorrentes. Depois, ele observou que as crianças com síndrome de DiGeorge (SDG) apresentavam também determinados tipos de cardiopatias congênitas. A SDG, velocardiofacial e de anomalias faciais e conotruncais, inicialmente consideradas como diferentes síndromes, atualmente, são classificadas como sendo variações de um mesmo espectro clínico, com sobreposição de fenótipos e expressividade variável. Considera-se que essas condições constituem um único espectro clínico e que a classificação diagnóstica depende da idade de apresentação e da manifestação clínica predominante. Embora cada fenótipo mantenha o seu nome estabelecido, atualmente, prefere-se o uso do termo síndrome da deleção 22q11.2.

É considerada como a microdeleção cromossômica humana mais comum, detectada em 1:3000-1:4000 nascidos vivos, em estudos na Europa e EUA. Hoje, sabe-se que a deleção 22q11 ocorre com frequência superior à previamente estimada, mas dados precisos sobre a incidência são desconhecidos. A SDG é causada por uma microdeleção da banda q11.2 do cromossomo 22, evidenciada em estudos citogenéticos e moleculares. A perda genômica em 22q resulta em um fenótipo clínico complexo que inclui:

Malformações cardíacas: em cerca de 80% dos casos. Os defeitos conotruncais são uma importante característica presente na deleção 22q11.2. Estima-se que 5% dos pacientes com cardiopatias congênitas apresentem a DGS ou suas variantes;

Anormalidades do desenvolvimento do timo: a hipoplasia tímica com diferentes graus de acometimento é observada em mais de 80% dos casos, sendo sua principal manifestação a redução do número de células T periféricas, propiciando um aumento do risco do aparecimento de infeções por patógenos de baixa virulência ou oportunistas e de doenças auto-imunes;

Anormalidades das paratireóides: em 50 a 60% dos pacientes, pode ocorrer hipocalcemia, causando convulsões de difícil controle e tetania no período neonatal;

Anomalias craniofaciais: incluem hipertelorismo, orelhas com baixa implantação e redobradas, com angulação proeminente e protuberantes, fissuras palpebrais pequenas, inclinação anti-mongólica dos olhos, deformidade labial, arcada palatina elevada, fenda labial e/ou palatina total/parcial, micrognatia, úvula bífida, ponta do nariz bulbosa e depressão infranasal curta;
Retardo de desenvolvimento, manifestações neurológicas e comportamentais: descrevendo-se retardo de fala, autismo e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Estima-se que até 5% das crianças possam apresentar retardo de desenvolvimento neuropsicomotor.

O diagnóstico é baseado no quadro clínico, radiológico, na avaliação da imunocompetência e na citogenética clássica e molecular. Para o diagnóstico clínico, é muito importante a anamnese detalhada, visando em especial a consanguinidade na família e a susceptibilidade a infecções e doenças auto-imunes e reações anômalas a vacinas, entre outros dados. A ausência da imagem típica do timo no Raio-X, Tomografia e Ressonância Nuclear Magnética do tórax não pode ser usada para diagnóstico de atimia. É necessária a avaliação da função tímica através da quantificação dos TRECs *(thymic recente emigrant cells)* em sangue periférico. A avaliação da imunocompetência deve ser realizada nas crianças com deleção 22q11.2, através da análise do leucograma que evidencia linfocitopenia persistente, imunofenotipagem de linfócitos T e suas subpopulações, linfócitos B e células NK por citometria de fluxo, dosagem de IgG, IgM, IgA e IgG séricas, determinação de títulos de anticorpos séricos para antígenos vacinais (anti-sarampo, tétano, hepatite B e polissacarídeo do S. pneumoniae). Na avaliação citogenética é realizada a técnica de cultura de linfócitos, FISH (*fluorescent in situ hybridization*) e MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*).

No manejo da criança portadora da SDG é necessária a atuação simultânea e conjunta da equipe multidisciplinar, geralmente composta por pediatra, geneticista, cardiologista, endocrinologista, neurologista, cirurgião plástico, psicólogo e fonoaudiólogo. O prognóstico desta síndrome é extremamente variável, dependendo da gravidade dos sintomas apresentados.

Marcília Sierro Grassi

- Médica Neonatologista do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Para saber mais
http://emedicine.medscape.com/article/886526-overview
www.mayoclinic.com/health/digeorge-syndrome/DS00998
www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Deletion22q11-FRfrPro126.html

Dravet

Síndrome

O diagnóstico da sD é molecular, pela demonstração da mutação de novo do gene SCN1A que codifica o canal de sódio voltagem dependente tipo I e está presente em 70 a 80% dos casos

A síndrome de Dravet (sD) é considerada, segundo a classificação proposta pela Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), uma encefalopatia epiléptica, definida como uma condição em que as anormalidades epileptiformes por si só contribuem para o caráter progressivo da disfunção cerebral. Ocorre em crianças, previamente hígidas, que apresentam estado de mal epiléptico febril ao redor dos 6 meses de vida, com crises hemiclônicas ou generalizadas. Nos 6 meses seguintes, a criança tem novos episódios de crises febris, que podem ocorrer a cada 1 ou 2 meses, envolvendo ora um dimídio ora o outro, podendo ser prolongadas. Entre 1 e 4 anos de vida, surgem outros tipos de crises, como as mioclônicas, ausências atípicas, parciais complexas e, mais raramente, as crises atônicas. No primeiro ano de vida, o desenvolvimento neurológico apresenta-se normal, havendo uma estagnação das aquisições motoras e cognitivas a partir do segundo ano de vida e, posteriormente, uma regressão das aquisições, principalmente nos casos que apresentam estados de mal epiléptico repetidos. Com o crescimento da criança, surgem a ataxia e os sinais piramidais. Na idade adulta, metade dos pacientes apresenta crises parciais complexas ou tônico-clônicas generalizadas, com predomínio noturno e, mais raramente, crises mioclônicas, ausências atípicas e crises atônicas.

O eletrencefalograma (EEG) interictal e ictal na sD não é específico. O EEG tende a ser normal nos dois primeiros anos de vida. Surgem, então, complexos ponta-onda generalizados e descargas multifocais, além de resposta fotossensivel, sendo frequentes as crises epilépticas unilaterais, com alternância do lado. Em alguns pacientes, as crises mioclônicas, o estado de mal epiléptico e a fotossensibilidade ocorrem mais tardiamente ou estão ausentes e o EEG tem poucas descargas interictais. Estes pacientes tendem a ter uma evolução menos grave da doença. A ressonância de encéfalo geralmente é normal ou mostra alterações inespecíficas, como discreta atrofia difusa.

O diagnóstico da sD é molecular, pela demonstração da mutação "de novo" do gene SCN1A que codifica o canal de sódio voltagem dependente tipo I e está presente em 70 a 80% dos casos. Existem várias mutações descritas até ao

momento, não havendo um fenótipo específico relacionado com cada mutação. Acredita-se que a perda da função do gene SCN1A seja responsável, tanto pela ocorrência de crises epilépticas frequentes, quanto pelo envolvimento cognitivo.

As crises são geralmente refratárias ao tratamento medicamentoso. A primeira opção de tratamento é o ácido valpróico e benzodiazepínicos. Outras opções de tratamento são: topiramato, levetiracetam, brometos e a dieta cetogênica, usados como tratamento adjuntivo. O Stiripentol é a única droga que demonstrou eficácia quando combinada ao ácido valpróico e ao clobazam em estudos duplo-cegos, devido ao seu efeito sobre a neurotransmissão gabaérgica. Lamotrigina, carbamazepina e fenobarbital podem piorar as crises e devem ser evitados.

A sensibilidade à febre ou a variações de temperatura persistem durante todo o curso da sD, mas o seu impacto sobre a frequência e severidade das crises é maior na infância, sendo as crises epilépticas, particularmente as crises mioclônicas, ausências atípicas e crises parciais complexas, menos frequentes em adultos. O EEG, embora mantenha um padrão interictal e ictal heterogêneo, tem uma tendência ao desaparecimento da fotossensibilidade. Com o passar dos anos, sinais cerebelares como ataxia, disartria, tremor de intenção e alterações da motilidade ocular vão-se tornando mais proeminentes. A marcha está marcadamente comprometida, sendo agravada por alterações ortopédicas como cifose, cifoescoliose, pé caído ou pé em garra. O retardo mental tem instalação progressiva, sendo mais evidente a partir do segundo ano do diagnóstico, e evolui para um comprometimento moderado a severo, com dificuldades de linguagem e alterações de personalidade, que podem ter caráter autístico ou psicótico. A maioria dos pacientes adultos é dependente para os cuidados de vida diários.

Os pacientes com sD podem ser encaminhados para os serviços de referência no tratamento da epilepsia do SUS.

Vera
Cristina Terra

- Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Foi Coordenadora do Serviço de Cirurgia de Epilepsia na Infância do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Para saber mais

www.ninds.nih.gov

www.neuropediatria.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=147:artigo-do-mes&catid=54:artigo-do-mes

www.orpha.net/data/patho/Pro/pt/RecomendacoesDravet.pdf

e

Espinha Bífida

Defeitos do tubo neural

Apesar dos procedimentos médicos padrão, os indivíduos afetados apresentam risco para uma série de deficiências físicas e de desenvolvimento

A Espinha Bífida é a patologia mais comum entre os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN). Este grupo de defeitos envolve a falha de fusão do tubo neural (estrutura embrionária que dá origem ao cérebro e a medula espinhal) durante a quarta semana de embriogênese humana.

Um amplo espectro clínico é observado, desde DFTN abertos, como formação de bolsa contendo meninges (meningocele) ou medula espinhal e meninges (mielomeningocele) até DFTN fechados, como Espinha Bífida oculta. Estas alterações são mais comuns na porção lombar e sacral da coluna vertebral, afetando em geral 2 a 3 vértebras. A intensidade dos sinais clínicos varia conforme o nível e a extensão das lesões. Apesar dos procedimentos médicos padrão, os indivíduos afetados apresentam risco para uma série de deficiências físicas e de desenvolvimento (inervação anormal abaixo do nível da lesão, vários graus de fraqueza muscular e limitação sensorial, bexiga neurogênica, incontinência urinária e fecal, hidrocefalia, deficiência intelectual variável), além de maior mortalidade.

A incidência dos DFTN é de cerca de 1,05 para cada 1000 nativivos, de acordo com o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas. No entanto, as taxas apresentam variação geográfica, temporal, segundo disponibilidade de diagnóstico pré-natal e possibilidade de interrupção eletiva da gestação.

Aproximadamente 70% dos DFTN são defeitos isolados e apresentam herança multifatorial. Evidências do envolvimento de fatores genéticos são observados através da associação com síndromes genéticas conhecidas, tais como trissomias 13 e 18, rearranjos cromossômicos, vários distúrbios de um único gene e pela história familiar (levando a um risco empírico de recorrência de 2-5% estimado para os irmãos - 50 vezes maior, comparado à população geral).

Entre os fatores ambientais que estão associados com risco aumentado de DFTN, encontram-se as exposições a teratógenos como a diabetes materna descontrolada (2-10 vezes), obesidade materna (1,5-3,5 vezes), hipertermia

materna (até 2 vezes), alguns compostos farmacêuticos como drogas antiepilépticas durante os primeiros meses de gravidez (Valproato, risco de 10 a 20 vezes) e, antagonistas do ácido fólico, tais como Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, além de Trimetoprim, Triantereno e Primidona.

Ademais, foi verificado o efeito protetor da suplementação materna periconcepcional de ácido fólico, tendo sido demonstrado que a dose de 4 mg/dia reduz a incidência de DFTN em até 75%. Logo são potencialmente evitáveis, tendo justificado políticas públicas de saúde, incluindo campanhas educativas e programas de fortificação de alimentos.

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado através da ecografia fetal e também pela elevação da alfafetoproteína. São necessários pronto tratamento (incluindo as cirurgias reparadoras) e seguimento com equipe multiprofissional. Por ser um defeito isolado ou parte de uma síndrome reconhecível, recomenda-se investigação adequada para o tratamento e aconselhamento genético apropriados.

Para saber mais

www.news-medical.net/health/Spina-Bifida.aspx
www.nhs.uk/conditions/Spina-bifida/Pages/Introduction.aspx
www.orpha.net/

Maria Juliana Rodovalho Doriqui

- Residência em Genética Médica pelo Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo (2005-2008)
- Mestrado em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (2009-2012).
- Presidente da Regional Norte-Nordeste da Sociedade Brasileira de Genética Médica (biênio 2011-2013).

Ehlers-Danlos

Doença

A síndrome de Ehlers-Danlos é classificada em tipos de acordo com seus quadros clínicos e genes envolvidos. A prevalência estimada de todos os tipos é de 1:10 000 a 1:25 000

A síndrome de Ehlers-Danlos é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por hipermobilidade articular, pele hiperextensível e anormalidade na cicatrização. A pele é flácida e elástica, demonstrando hiperextensibilidade marcante. As cicatrizes de feridas ficam alargadas, com aspecto papiráceo, principalmente em joelhos e cotovelos. Devido à hipermobilidade articular, os pacientes podem relatar frequentes luxações, que são em geral facilmente reduzidas por eles próprios. Alguns pacientes podem referir dor crônica. Também podem ocorrer prolapso de valva mitral ou tricúspide, dilatação da raiz da aorta e ruptura espontânea de grandes artérias. As manifestações de fragilidade tecidual são observadas em vários órgãos, podendo ocorrer insuficiência cervical na gestação, hérnias umbilicais, inguinais ou incisionais e prolapso retal. Podem ocorrer perfurações intestinais ao exame de colonoscopia, assim como ruptura ocular a pequenos traumas.

A síndrome de Ehlers-Danlos é classificada em tipos de acordo com seus quadros clínicos e genes envolvidos. A prevalência estimada de todos os tipos é de 1:10 000 a 1:25 000.

A síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Clássica é de herança autossômica dominante e os genes presentes são o COL5A1, COL5A2 ou COL1A1. Os principais sintomas são: pele hiperextensível, cicatrizes papiráceas, hipermobilidade articular e fragilidade tecidual. A do Tipo Hipermobilidade tem como genes presentes o COL3A1 e o TNXB. Os principais sintomas são pele hiperextensível, hipermobilidade articular generalizada e dor crônica. No Tipo Vascular, os genes presentes são o COL3A1 e os principais sintomas são pele fina, translúcida, fragilidade ou ruptura arterial / intestinal / uterina, equimoses e face característica. Já o Tipo Cifoescoliose, é de herança autossômica recessiva, e tem presente apenas o gene PLOD1 que lhe confere sintomas de frouxidão ligamentar generalizada, hipotonia neonatal, escoliose progressiva, fragilidade de estruturas oculares e *habitus* marfanoides. O Tipo Artrocalásia é de herança autossômica dominante e os genes presentes são COL1A1 ou COL1A2. Os principais sintomas são hipermobilidade articular generalizada, com luxações recorrentes,

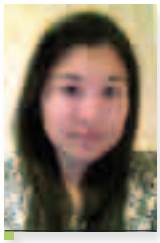
luxação congênita do quadril, hipotonia, cifoescoliose e cicatrizes atróficas. O Tipo Dermatosparaxis é de herança autossômica recessiva e tem presente apenas o gene ADAMTS2 que lhe confere sintomas de fragilidade cutânea grave, pele redundante, equimoses, ruptura prematura de membranas fetais e grandes hérnias. Nos restantes tipos a herança é variável, algumas ligadas ao X, e os sintomas são periodontite, aspecto progeroide, musculocontratural, entre outros.

Para o diagnóstico, o quadro clínico do paciente direciona para a classificação dos tipos da síndrome de Ehlers-Danlos e, quando possível e disponível, exame molecular para pesquisa de mutação no gene em questão pode ser solicitado para confirmação diagnóstica.

Alguns pacientes necessitam de uso de anti-inflamatórios ou analgésicos para as dores articulares crônicas e cuidado especial de grandes feridas. Esportes de contato e ácido acetilsalicílico devem ser evitados. Os casos com prolapso de válvulas cardíacas ou dilatação da raiz da aorta devem ser seguidos com ecocardiogamas anuais ou a critério do cardiologista. A gestação de mulheres com a síndrome de Ehlers-Danlos deve ser acompanhada em pré-natal de alto risco. O risco de recorrência depende do tipo diagnosticado (alguns tipos são autossômicos dominantes, outros recessivos e outros ainda são ligados ao cromossomo X).

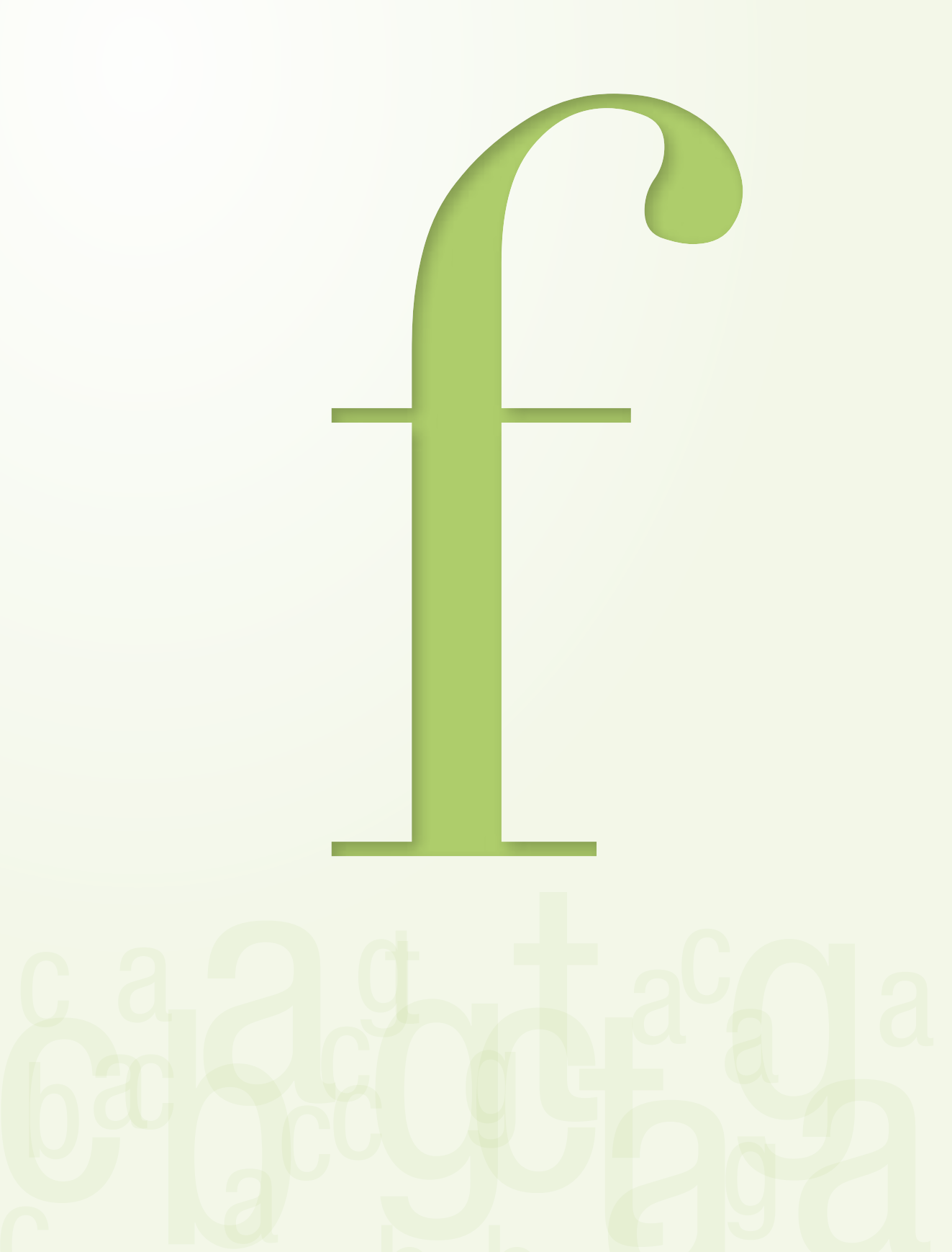
Para saber mais

www.chc.min-saude.pt/servicos/Genetica/ehlers-danlos.htm
www.linharara.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=24
www.mayoclinic.com/health/ehlers-danlos-syndrome/DS00706



Rachel Sayuri Honjo

- Médica pediatra, médica geneticista, especialista em Genética Médica
- Possui Mestrado, Doutorado e Livre Docência pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



Fabry

Doença

O quadro clínico é variável e progressivo, com acometimento de múltiplos órgãos. A forma clássica geralmente tem seu início na infância ou adolescência, com crises periódicas de acroparestesia, aparecimento de lesões cutâneas vasculares, hipohidrose e distúrbios gastrointestinais

A doença de Fabry é uma doença geneticamente determinada, ligada ao cromossomo X. É causada pela deficiência de uma enzima lisossomal, a alfa-galactosidase A (alfa-GAL A). Mutações no gene GLA, localizado no cromossomo Xq22, são responsáveis por essa deficiência, sendo descritas mais de 600 mutações nesse gene até o momento. As mutações descritas podem ser *missense*, *nonsense* e inserção ou seleção de único aminoácido. As mutações são privadas em sua maioria, ou seja, particulares daquela família.

A redução de atividade da alfa-GAL A resulta no acúmulo progressivo de metabólitos (glicoesfingoglicolipídeos), em especial o globotriaosilceramida 3 (Gb3), em células de diferentes tecidos e órgãos. A incidência da doença, na população geral, foi estimada em 1:117 000, embora possa estar subestimada.

O quadro clínico é variável e progressivo, com acometimento de múltiplos órgãos. A forma clássica geralmente tem o seu início na infância ou adolescência, com crises periódicas de acroparestesia, aparecimento de lesões cutâneas vasculares, hipohidrose e distúrbios gastrointestinais. Deterioração gradual da função renal até à fase final da doença renal ocorre, geralmente, em homens entre a terceira e a quinta década de vida. É nessa fase, ainda, que os homens podem desenvolver doença cardiovascular e/ou cerebrovascular. Já as mulheres heterozigotas, em geral, apresentam manifestações clínicas mais leves e um início mais tardio. Os sinais e sintomas que aparecem mais tardiamente estão associados à falência de órgãos e à morte prematura dos portadores .

A doença de Fabry é de natureza progressiva. A confirmação do diagnóstico é realizada pela demonstração dos níveis reduzidos ou indetectáveis da atividade da enzima alfa-GAL no plasma, soro ou leucócitos, em homens. Nas mulheres, a atividade enzimática pode estar normal, reduzida ou indetectável, sendo o diagnóstico então firmado pelo estudo molecular do gene GLA. A dosagem do Gb3 urinário ou plasmático complementa o estudo bioquímico do paciente, mas pode não se encontrar elevado em algumas situações, como no sexo feminino e em pacientes portadores da mutação N215S. Após o diagnós-

tico, é fundamental o estudo dos demais familiares que se encontram em risco de serem portadores da doença.

Na maioria das doenças ligadas ao cromossomo X, as mulheres heterozigotas são assintomáticas. Entretanto, diversos estudos demonstram que a maioria das mulheres heterozigotas apresentam características da doença. As mulheres costumam manifestar mais tardiamente os sintomas com uma progressão mais lenta e maior variabilidade fenotípica. A variação de manifestações clínicas em mulheres heterozigotas é atribuída, em parte, à inativação aleatória do cromossomo X. Manifestações leves incluem a característica córnea *verticillata* (70%-90%), acroparestesia (50%-90%), angioqueratomas e hipoidrose (10%-50%). Manifestações mais graves incluem hipertrofia ventricular esquerda, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, ataques de isquemia transitória, acidente vascular cerebral e doença renal terminal. A qualidade de vida dessas pacientes também é reduzida.

A expectativa de vida dos pacientes, tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino, encontra-se reduzida quando comparada à média da população geral. A causa mais comum de morte entre ambos os sexos foi doença cardiovascular, seguida de doença cerebrovascular, quando o manejo da doença renal é adequado.

O atual manejo da doença de Fabry consiste no tratamento sintomático das manifestações clínicas de cada paciente, associado à terapia de reposição enzimática (TRE), visando à suplementação da enzima alfa-galactosidase A. Duas terapias foram aprovadas pela ANVISA no Brasil: agalsidase alfa (Replagal, Shire Human Genetic Therapies Inc) e agalsidase beta (Fabrazyme, Genzyme Inc). A TRE mostrou-se efetiva e segura no tratamento da doença em homens, mulheres e crianças afetados pela doença de Fabry. Diversos estudos clínicos demonstraram melhora de diferentes parâmetros relacionados à doença, incluindo concentração de Gb3 em níveis urinários e plasmáticos, dor neuropática, qualidade de vida, estrutura e função cardíaca e renal.

Para saber mais

www.mdsaude.com/2010/02/doenca-de-fabry.html

www.fabry.org.br

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=324&lng=PT

Fenilcetonúria

Doença

O diagnóstico clínico da Fenilcetonúria é difícil porque a criança começa a apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Assim, o diagnóstico laboratorial, através da triagem neonatal, é de extrema importância

A PKU, ou Fenilcetonúria, foi inicialmente descrita em 1934 pelo médico norueguês Asbjorn Fölling. Este foi o primeiro erro inato do metabolismo a ser oficialmente associado à presença de deficiência mental.

A FAL é um aminoácido essencial e indispensável à síntese protéica em tecidos de mamíferos. Apenas uma proporção de sua ingesta normal é usada para a síntese de proteínas. A maior parte é oxidada, primariamente, em tirosina (TIR) e uma porção menor em outros metabólitos, primariamente, o ácido fenilpirúvico. A FAL é convertida em TIR pela enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) tendo como cofator a tetraidrobiopterina (BH4). O cofator BH4 é reciclado para a função como um catalisador na enzima de hidroxilação, uma rota que requer a ação da proteína de estimulação da PAH. A reação de hidroxilação da L-Fenilalanina (L-Fal) envolve quantidades eqüimoleculares de L-Fal, BH4 e oxigênio, sendo os produtos tirosina, didrobiopterina quinonóide (qBH2) e água. A didrobiopterina redutase (DHPR) é a enzima que catalisa a regeneração do BH4. Essa reação é dependente de NADH. A FAL é convertida, por descarboxilação e transaminação, a metabólitos que são livremente excretados. O bloqueio da rota principal de catabolismo da fenilalanina provoca acúmulo desta e de seus metabólitos (fenilpiruvato, fenilactato, fenilacetato) no sangue e demais tecidos.

O diagnóstico clínico da doença é difícil, porque a criança começa a apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, associado ou não à convulsão e outras anormalidades, apenas por volta do 3.° ao 6.° mês de idade. Pela dificuldade do diagnóstico clinico precoce, o diagnóstico laboratorial através da triagem neonatal é de extrema importância. No Brasil, a triagem pode ser feita tanto em laboratórios privados, como no sistema público de saúde.

O teste de triagem neonatal deve ser coletado após as primeiras 48 horas de vida, ou seja, após o início da alimentação com proteínas. Os resultados alterados devem ser confirmados em uma segunda coleta, através de amostra em papel filtro, soro, sangue total ou urina (de acordo com a metodologia empregada no laboratório especializado). Os casos confirmados devem então ser encaminhados para tratamento e investigações adicionais em serviços de referência.

O diagnóstico é feito pela detecção de altos níveis sanguíneos de FAL, preferencialmente através de métodos quantitativos como a análise fluorimétrica, método enzimático e a espectrometria de massa *in tandem*.

A hiperfenilalaninemia é definida por níveis plasmáticos de FAL acima de 120µM/l (2mg/dl). Também pode ser definida como a razão fenilalanina/tirosina sangüínea persistentemente maior do que três (a variação normal para concentrações sangüíneas sendo: a de fenilalanina 0,58 a 2 mg/dl ou 35 a 120µM/l e a de tirosina 0,67 a 2,2 mg/dl ou 40 a 130µM/l). Por este motivo, recomenda-se dosagem simultânea de tirosina.

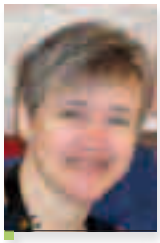
Podemos classificar as hiperfenilalaninemias em Fenilcetonúria clássica ou Hiperfenilalaninemia maligna, Fenilcetonúria leve, persistente benigna, transitória ou materna. Existe ainda a Deficiência de Tetrahidrobiopterina (BH4), determinada pela deficiência do co-fator BH4, necessário para a ativação da PAH. Nestes pacientes observamos deficiência mental grave, convulsões, irritabilidade e sinais do tipo parkinsonismo. Como o co-fator BH4 é também necessário para a conversão da tirosina em dihidroxifenilalanina e de triptofano em 5-hidroxitriptofano, precursores da dopamina, as manifestações clínicas são mais graves do que na Fenilcetonúria clássica, e não são corrigidas apenas pela restrição dietética da fenilalanina.

O tratamento para PKU, inicialmente inexistente, foi determinado em 1953 por um médico alemão na universidade de Birminghan, que introduziu uma terapia dietética com baixos teores de fenilalanina, utilizada até hoje.

Na atualidade, vive-se um momento "efervescente" nas pesquisas com PKU, com surgimento de novas alternativas terapêuticas, permitindo elevar a atividade residual da PAH, ou mesmo, ter sua função substituída, alternativas que permitem reduzir a entrada da FAL excessiva no cérebro. Estas possibilidades talvez permitam a liberação de alguns pacientes de sua restrição dietética. Estes avanços servem como pano de fundo para a pesquisa atual e futura, e talvez permitam corrigir os defeitos enzimáticos em PKU. Certamente ainda mais avanços estarão presentes num futuro próximo.

Para saber mais

portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fenilcetonuria.pdf
www.apofen.pt
www.pkuacademy.org



Paula R. Vargas

- Médica Endocrinologista Pediátrica – Mestre pela UNIFESP
- *Fellow* em Endocrinologia Pediátrica da Université René Descartes, Paris, França
- Médica Assistente de Pacientes com Fenilcetonúria desde 1985
- Assessora Técnica do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde
- Presidente da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal – Gestão 2011/2012
- Coordenadora do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Rio Grande do Sul – Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

Fibrodisplasia Ossificante Progres

Doença

Na evolução da doença, ocorre uma rigidez progressiva do pescoço e da coluna, assim como anquilose extra-articular, trazendo grave restrição da mobilidade

A Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP) é uma afecção caracterizada por ossificação de tecidos diferentes do esqueleto (ossificação heterotópica, OH), em surtos, com início na infância e de forma progressiva e acumulativa. Os pacientes apresentam um sinal clínico ao nascimento que é muito significativo para o diagnóstico: uma malformação bilateral do hálux, que é reduzido de tamanho e desviado em valgo.

As tumorações em partes moles surgem como saliências na musculatura do pescoço e dorso, local mais frequente, usualmente após sinais flogísticos no local, e em seguida se transformam para consistência óssea. Posteriormente, outros segmentos do corpo são acometidos. Os fatores que favorecem um surto de OH são: injeções intramusculares, infecções virais, trauma de partes moles, trauma cirúrgico, bloqueios anestésicos e tração prolongada das articulações. O músculo liso e cardíaco, língua, diafragma, músculos orbitários e da movimentação ocular são poupados de OH. As tumorações podem ser confundidas principalmente com tumores musculoesqueléticos, resultando em procedimentos propedêuticos ou de tratamento que são invasivos e pioram o quadro. Observa-se que, no final da fase de crescimento, os surtos de OH espontâneos se atenuam, mas podem continuar ocorrendo após traumas.

Outros aspectos presentes na FOP são: perda auditiva condutiva leve na adolescência (50% dos casos), encurtamento do 1.º metacarpo ou da falange proximal do polegar (50%), anomalias em coluna cervical (80%), osteocondromas, principalmente na porção medial da tíbia proximal (90%), colos femorais curtos e alargados (70%), clinodactilia e/ou encurtamento do 5.º quirodáctilo (50%). A única alteração laboratorial é o aumento da fosfatase alcalina nos surtos de OH. A frequência de fraturas não está aumentada na FOP. Na forma clássica de FOP, não ocorre comprometimento cognitivo e/ou baixa estatura.

Na evolução da doença, ocorre uma rigidez progressiva do pescoço e da coluna, assim como anquilose extra-articular, trazendo grave restrição da mobilidade. Dentre as complicações, muitos pacientes desenvolvem restrição para abertura da mandíbula, resultando em dificuldade para alimentação e higiene bucal.

O diagnóstico pode ser feito clinicamente com auxílio de radiografias, ou pela da identificação da uma mutação de ponto recorrente (c.617G>A, p.R206H) no gene ACVR1 (quase todos os casos) na forma clássica. Estima-se uma prevalência de 1 afetado para cada 2 milhões de indivíduos. A herança é autossômica dominante, sendo quase todos os casos esporádicos.

Até o momento, não há nenhuma terapia disponível que possa prevenir os surtos de OH. Considera-se a recomendação de base teórica para o uso de inibidores de leucotrieno (montelucaste). Nos surtos agudos, recomenda-se o uso de prednisona na dose de 2 mg/kg/dia, via oral, por 4 dias, assim que haja a percepção de tumorações (preferencialmente nas primeiras 24 horas). Após o corticoide, deve ser utilizado outro anti-inflamatório não-esteroidal por, no máximo, 10 dias.

As medidas preventivas continuam sendo as mais significativas. Evitar uso de injeções intramusculares e ter cuidados rigorosos com a higiene bucal. Não realizar a tração prolongada da articulação temporomandibular no tratamento dentário, prevenir quedas e traumas e evitar procedimentos cirúrgicos, além da profilaxia vacinal para *influenza* e pneumococos.

No Brasil, não há centros de atendimento dedicados a FOP e os pacientes devem ser acompanhados em hospitais terciários por equipe multidisciplinar. Os familiares podem obter mais informações pela associação FOP Brasil, ligada a uma rede de apoio internacional (IFOPA).

Para saber mais

www.scielo.br/pdf/rb/v38n1/23370.pdf
www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-36162011000600019&script=sci_arttext
www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=337

Daniel Rocha de Carvalho

- Residência em Genética Médica, pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (USP)
- Especialista em Genética Médica pela AMB
- Doutorado pela Universidade de Brasília
- Médico Geneticista da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, com experiência na área de retardo mental, doenças neurogenéticas, malformações congênitas e displasias ósseas

g

Gaucher

Doenças

Hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia,
dor óssea, osteopenia e retardo de crescimento,
são manifestações clínicas comuns aos doentes de Gaucher

A doença de Gaucher (DG) é a mais frequente das doenças lisossômicas, com incidência internacional estimada em 1:57 000 nascidos vivos. Porém, em judeus Ashkenazi, a incidência chega a 1 em cada 400. É causada pela presença de mutações patogênicas em ambos os alelos do gene GBA, que codifica a enzima glicocerebrosidase, responsável pela hidrólise de glicocerebrosídeo em glicose e ceramida. Como consequência, há acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos, principalmente no baço, fígado, medula óssea e pulmão, fazendo da Gaucher uma doença multissistêmica, com ampla heterogeneidade fenotípica.

Classicamente, a Gaucher é dividida em três formas principais, no entanto, há uma gama de achados que se sobrepõem entre as formas. A tipo I é a forma mais prevalente e a que ocorre com maior frequência na população de judeus Ashkenazi. As tipo II e III são menos comuns e ocorrem em todas as etnias. O tipo I distingue-se do tipo II e III pelo não envolvimento do sistema nervoso central, embora alguns estudos documentem a presença de manifestações neurológicas, geralmente sutis e diferentes daquelas observadas nos tipos II ou III, em pacientes com tipo I. Pacientes com Gaucher que apresentam envolvimento neurológico clássico (DG neuronopática) são designados como tipo II ou tipo III, de acordo com a natureza – aguda (tipo II) ou crônica (tipo III) – da apresentação clínica.

Algumas manifestações clínicas são comuns a pacientes com os três tipos de DG como hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, dor óssea, osteopenia e retardo de crescimento. As manifestações mais comuns das formas neuronopáticas são atraso do desenvolvimento, estrabismo, paralisia do olhar horizontal, demência progressiva, ataxia e mioclonias (tipo III) e hidropsia fetal não imune, icterícia colestática e ictiose congênita (tipo II). A Gaucher parece ser fator de risco para o desenvolvimento de outras comorbidades como doença de Parkinson e Mieloma Múltiplo.

O diagnóstico definitivo de Gaucher requer confirmação da atividade deficiente da glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos, preferencialmente

associada ao aumento da enzima quitotriosidase em plasma (esse último critério não é obrigatório, uma vez que 6% dos indivíduos apresentam atividade reduzida da quitotriosidase). Indivíduos com suspeita clínica e níveis enzimáticos não característicos, ou que foram testados somente por meio de papel-filtro, requerem confirmação do diagnóstico por meio da análise molecular do gene GBA.

O tratamento de escolha para a Gaucher é a terapia de reposição enzimática (TRE), realizada por meio de aplicação endovenosa de enzima recombinante, a cada 15 dias (duas vezes por mês). Existem atualmente três enzimas recombinantes: a imiglucerase, a alfavelaglicerase e a alfataliglicerase. Tais enzimas parecem ser similares em termos de eficácia, mas apresentam diferenças em termos de segurança (embora a maioria dos pacientes não venha a apresentar efeitos adversos graves qualquer que seja o produto utilizado). Existe, também, a terapia de redução de substrato (TRS) com miglustate, de administração oral, que visa a diminuir a síntese do glicocerebrosídeo. De acordo com a literatura, a escolha da estratégia de tratamento a ser utilizada, e também da dose da enzima a ser aplicada, deve ser individualizada e baseada nas manifestações clínicas dos pacientes – é fundamental que o paciente seja constantemente monitorado a fim de ser identificado o seu esquema ótimo de tratamento. Outros tratamentos estão em desenvolvimento e representam uma perspectiva futura de tratamento, incluindo o uso de chaperonas a terapia génica e o transplante de células-tronco. Eventualmente esses novos tratamentos poderão ser utilizados de forma complementar à TER ou à TRS.

Para saber mais

www.mayoclinic.com/health/gauchers-disease/DS00972

http://ghr.nlm.nih.gov/condition/gaucher-disease

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gaucher_pcdt.pdf

Ida Vanessa D. Schwartz

- Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, UFRGS
- Laboratório BRAIN, Centro de Pesquisa Experimental, HCPA

Filippo Vairo

- Geneticista, especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Mestre em Ciências Médicas: Medicina pela UFRGS

Granulomatosa Crônica

Doença

A suspeita clínica da dGC se faz especialmente em meninos com infecções graves de início precoce (antes do primeiro ano de vida) e que atingem a pele, pulmões, órgãos internos e ossos com tendência à formação de abscessos

A doença Granulomatosa Crônica (dGC) é uma imunodeficiência primária rara, com incidência próxima de 1/200 000 -1/250 000 nascidos vivos por ano, onde o defeito básico encontra-se nos leucócitos (neutrófilos, monócitos e macrófagos - fagócitos), que apresentam função fagocitária deficiente. Estas células são essenciais na resposta inicial da imunidade inata contra infecções e agressões. Os fagócitos dos pacientes com dGC, apesar de número normal, apresentam defeito em sua ação microbicida, pelo defeito na produção de ânion superóxido e metabólitos, especialmente o peróxido de hidrogênio. Os pacientes podem sofrer infecções bacterianas e/ou por fungos com risco de vida e apresentam também tendência à formação de granulomas em vários tecidos.

Os primeiros casos foram descritos em meninos e relacionados ao cromossomo X, correspondendo a 2/3 dos casos, sendo descritos como uma doença ligada ao cromossomo X, que corresponde ao defeito na proteína gp91-phox. Hoje são reconhecidos outros quatro defeitos moleculares nos genes autossômicos recessivos (p22-phox, p47-phox, p67-phox e 40-phox) que correspondem a 1/3 dos casos de dGC, tanto em meninas como em meninos. São descritos mais de 400 mutações na dGC, o que explica a variedade de formas clínicas mais leves (formas autossômicas recesssivas (AR) ou formas mais graves (ligadas ao X).

A suspeita clínica da dGC se faz especialmente em meninos com infecções graves de início precoce (antes do primeiro ano de vida) e que atingem a pele, pulmões, órgãos internos e ossos com tendência à formação de abscessos. Os agentes infecciosos mais frequentes são os *Staphylococcus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* e fungos (em especial o *Aspergillus*) entre outros. Abscessos no fígado podem ocorrer em até 35% dos casos e merecem atenção especial em relação à sua drenagem cirúrgica e uso de antibióticos por tempo prolongado.

O diagnóstico da dGC baseia-se no estudo da função dos fagócitos que se encontra reduzida na sua capacidade de produzir radicais de oxigênio sendo usados o teste de redução do corante NBT (nitroblue tetrazolium) e o teste de redução da di-hidrorodamina (DHR) pela citometria de fluxo.

A busca ativa de processos infecciosos nos pacientes com dGC deve ser sempre realizada em pacientes com febre e com alteração nas provas de fase ativa (VHS e PCR elevados) e o seu tratamento precoce deve ser agressivo com antibióticos e/ou anti-fúngicos pela via endovenosa, de forma prolongada. Estão indicados como profiláticos o Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMZ-TMP) na dose de 5mg/Kg/dia de trimethoprim e o Itraconazole na dose de 100mg/dia em menores do que 13 anos e 200mg/dia em maiores de 13 anos ou > 50Kg. Essa conduta profilática modificou o prognóstico e a evolução dos pacientes com dGC, com melhora dos processos infecciosos.

Outros achados frequentes na dGC incluem complicações inflamatórias crônicas na pele, intestinais e genitourinárias, especialmente doença inflamatória intestinal e granulomas em vários órgãos, muitas vezes tratados com baixas doses de corticosteroides via oral (prednisona -1mg/kg/dia por 1-2 semanas), com manutenção de doses menores por 1-2 meses. O transplante de células hematopoéticas tem sido utilizado em diversos centros e considerado curativo na dGC, com maior sucesso em crianças, podendo apresentar bons resultados em até 90% dos casos.

Um estudo que descreveu 429 pacientes com dGC na Europa, entre 1954 e 2002, mostrou que a idade média do óbito foi de 37,8 anos nos casos ligados ao X e de 49,6 anos nos casos AR, sendo as pneumonias complicadas e a sepse as causas mais comuns de óbito.

A alimentação deve priorizar alimentos cozidos e dieta laxante para evitar abscessos periretais. Na higiene corporal, é importante promover e lavagem cuidadosa de ferimentos com água e sabão, além do uso de água oxigenada para evitar infecções. Deve ser proibido manusear a terra e jardinagem com adubos orgânicos nos pacientes com dGC, além de evitar nadar em piscinas aquecidas ou águas salobras pela possibilidade de aspiração do Aspergillus. Cuidados gerais como promover vacinação de rotina com vacina de vírus vivos atenuados e influenza e contraindicar a vacinação da BCG também são pontos importantes do tratamento dos pacientes com DGC.

Para saber mais

www.scielo.br/

www.nietoeditores.com.mx/download/alergia/septiembre-octubre2009/Alergia%205-6%20CHRONIC%20tradu.pdf

www.imunopediatria.org.br/download/jornal_bragid_2005_02.pdf

António Carlos Pastorino

- Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo e Mestre em Pediatria pela Universidade de São Paulo e Doutorado em Ciências
- Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Dept. de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP
- Doutorado pelo Dept. cde Pediatria da FMUSP
- Experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria, Alergia e Imunologia atuando, principalmente, nos seguintes temas: criança, adolescente, asma, imunodeficiências e alergias
- Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Dept. de Pediatria – HCFMUSP - São Paulo

h

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Doença

A HPN é resultado da expansão clonal, na medula óssea, de células-tronco hematopoiéticas que apresentam mutações somáticas

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, potencialmente fatal, progressivamente debilitante e caracterizada pela hemólise crônica e descontrolada e pela ativação plaquetária, mediadas pelo complemento. Estes eventos estão associados a um risco significativo de mortalidade precoce, trombose fatal e baixa qualidade de vida. 35% dos pacientes com HPN morriam em 5 anos do diagnóstico, mesmo quando recebendo medidas de suporte ótimas, sendo a trombose a principal causa de morte. Outras complicações graves e potencialmente fatais da doença incluem doença renal crônica, hipertensão pulmonar, dispneia, dor torácica, dores abdominais e fadiga independente da anemia.

A HPN é resultado da expansão clonal, na medula óssea, de células-tronco hematopoiéticas que apresentam mutações somáticas no gene fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A), ligado ao cromossomo X, levando a uma deficiência em proteínas ancoradas pelo glicosilfosfatidilinositol (PA-GPI), CD55 e CD59, que regulam a atividade do complemento na superfície celular. A deficiência ou a falta dos PA-GPI nas células sanguíneas leva à ativação do complemento e hemólise descontroladas. O tamanho do clone (quantidade de células sem expressão de PA-GPI) parece ter pouca influência sobre o nível ou o tipo das complicações que os pacientes individuais apresentam.

A citometria de fluxo com leucócitos e hemácias é o método diagnóstico de escolha, e devem ser pesquisados pacientes dos grupos de risco: falências medulares (anemia aplástica e mielodisplasia), anemia hemolítica *coombs* negativo, citopenia e trombose sem explicação, hemoglobinúria e os fatores prognósticos podem ser úteis no direcionamento das estratégias de control. Até recentemente, a HPN era inadequadamente controlada por meio de tratamentos de suporte e paliativos (transfusões e uso de anticoagulantes), mas esses tratamentos não eram eficientes, como demonstrado pela mortalidade de 30% a 50% dos pacientes 10 anos após o diagnóstico. O transplante de

medula óssea e a terapia imunossupressora são considerados opções em alguns pacientes com disfunção muito grave da medula óssea.

Uma nova abordagem é a administração de Eculizumabe, um inibidor do complemento terminal, que leva a uma inibição rápida e prolongada do complemento e da hemólise, medida por reduções significativas dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) em uma semana e que é prolongada por oito anos de tratamento. Esta redução levou à melhora dramática da morbidade clínica e das complicações potencialmente fatais. A eficácia clínica e a segurança de Eculizumabe foram demonstradas em três estudos principais com 195 pacientes com HPN e em seus prolongamentos, e em outros estudos. Portanto, a HPN é uma doença insidiosa e potencialmente fatal e as estratégias de bloqueio do complemento abrem uma perspectiva nova no manejo dos pacientes portadores de tão grave enfermidade.

Para saber mais

www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a22v56n2.pdf
www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/4104/hemoglobinuria_paroxistica_noturna_hpn.htm\
www.chsp.org.br/pdfs_wordpress/aulas/15_HPN.pdf

Rodrigo Pavani

- Medicina pela UFTM (Universidade Federal do Triângulo Mineiro), residência em Hematologia-Hemoterapia pela UFTM
- Doutorado em Hematologia pela UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo), em Hemoglobinuria Paroxistica Noturna (HPN)
- Hematologia do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, São Paulo

Hipocalémia Hipertensiva Reces

Síndrome

A Hipocalémia Hipertensiva Recessiva ou AME é causado por mutações inativadoras em homozigose ou em heterozigose composta e os pacientes apresentam concentrações baixas ou normais de aldosterona e baixos níveis de atividade de renina plasmática

A Hipocalémia Hipertensiva Recessiva ou excesso aparente de mineralocorticóides (AME) ou síndrome de Ulick é uma forma rara de pseudo hiperaldosteronismo autossômico recessivo. Até o presente, menos de 100 casos foram relatados. O AME é caracterizado por baixo peso ao nascer, poliúria e polidipsia, atraso de crescimento, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipocalemia graves, alcalose metabólica e, frequentemente, nefrocalcinose. Apesar do quadro clínico sugerir uma síndrome de excesso de mineralocorticóides, os pacientes apresentam concentrações baixas ou normais de aldosterona e baixos níveis de atividade de renina plasmática. A doença manifesta-se nos primeiros anos de vida e foram descritos casos de acidente vascular cerebral (AVC) antes dos 10 anos de idade em crianças não tratadas.

O AME é causado por mutações inativadoras em homozigose ou em heterozigose composta no gene que codifica a enzima 11β-hydroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (11β-HSD2, gene HSD11B2) no cromossomo 16q22. Esta enzima é responsável pela conversão de cortisol em cortisona e está presente, principalmente, em tecidos-alvo dos mineralocorticóides como os rins, tecido vascular e cérebro. O cortisol pode agir como estimulante do receptor do mineralocorticóide (MR) pela sua alta afinidade de ligação com este receptor, cujo ligante natural é a aldosterona. Em contraste, a cortisona não apresenta efeitos sobre o MR. Desta forma, a enzima 11β- HSD2 promove, em grande parte, a especificidade do MR pela aldosterona. A perda da atividade da 11β-HSD2, que ocorre na AME, ocasiona uma estimulação excessiva do MR pelo cortisol, seguida por uma expressão aumentada do canal de sódio epitelial (ENaC) e da bomba Na/K-ATPase no túbulo coletor cortical, resultando em retenção de sódio e perda urinária de potássio.

O diagnóstico de AME é baseado nos achados clínicos, principalmente hipertensão arterial e hipocalemia grave nos primeiros anos de vida, associadas a concentrações normais ou baixas de aldosterona e da atividade de renina plasmática. Para a confirmação diagnóstica, é necessária a comprovação de um aumento importante na relação cortisol/cortisona plasmáticos, por meio da dosagem de seus metabolitos urinários tetrahidrocortisol e tetrahidrocortisona. Em indivíduos nor-

mais, esta relação é próxima a 1, porém, em indivíduos com AME, esta relação pode variar entre 6 e 33.9 Outra maneira de evidenciar a deficiência de atividade da 11β- HSD2 é a medida de geração de água triciada no plasma, na presença de [11-3H]-cortisol. No estudo de uma série de 14 indivíduos com AME, a taxa de conversão do cortisol em cortisona foi de 0–6%; já em indivíduos normais esta taxa de conversão atinge 90–95%. Uma forma mais leve de AME (AME2), em que os indivíduos apresentam sinais mais leves e relação cortisol/cortisona normal foi descrita. Nestes casos, a avaliação do gene HSD11B2 pode confirmar o diagnóstico. A triagem genética para irmãos de pacientes com AME é indicada logo após o nascimento, sendo que os portadores de mutações no gene HSD11B2 necessitam de seguimento sistemático para detecção e tratamento precoce da HAS e/ou das alterações eletrolíticas.

O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com a síndrome de Liddle, uma forma de pseudo hiperaldosteronismo, caracterizada por HAS e hipocalemia causadas por mutações ativadoras dos genes codificadores das subunidades do canal ENaC. Outros diagnósticos diferenciais devem ser feitos com HAS de causa renal e, bem menos frequente no nosso meio, com intoxicação por alcaçuz.

O tratamento consiste numa dieta pobre em sódio, associada a uso de diuréticos poupadores de potássio e suplementação de potássio. Entre os diuréticos poupadores de potássio, a espironolactona pode ser usada para bloquear o MR e pode ser associada a baixas doses de tiazídicos para o controle da pressão arterial e redução da hipercalciúria. Doses elevadas de tiazídicos, entretanto, não devem ser utilizadas por favorecerem a perda urinária de potássio. Outro diurético poupador de potássio potencialmente útil no tratamento é a amilorida, fármaco que bloqueia o canal ENaC. Agentes anti-hipertensivos como os antagonistas do canal de cálcio podem ser necessários para o controle da pressão arterial. Uma forma de terapia complementar seria o uso de dexametasona, visando o bloqueio da secreção de ACTH e supressão do cortisol endógeno. Apesar de apresentar efeito aditivo no tratamento da HAS, esta terapia apresenta pouco efeito sobre o cortisol urinário e sobre as concentrações de cortisona e corticosterona.

Para saber mais

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=320
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC303514/
http://jasn.asnjournals.org/content/17/11/3176.abstract

Sonir R. Antonini

- Médico graduado pela Universidade Federal de Santa Maria-RS
- Pós-doutorado na Universidade de Montreal, Canadá
- Orientador de Mestrado e Doutorado na FMRP–USP

Fabio Luiz Fernandes Rosa

- Médico graduado pela Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro
- Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente na FMRP–USP

Huntington

Doença

Qualquer descendente de um paciente acometido pela doença tem 50% de possibilidade de herdar a mesma doença e todo o portador da mutação virá a apresentar a doença em algum momento da sua vida

A doença de Huntington (dH) é uma doença neurodegenerativa hereditária que geralmente se manifesta em adultos entre os 30 e os 40 anos de idade. Estima-se que sua prevalência na população Mundial gire em torno de 10 a 15 casos para cada 100 000 habitantes porém, em algumas regiões de exceção do globo, como em áreas ao redor do lago Maracaibo na Venezuela e na Escócia, ela ocorre numa frequência até 50 vezes maior. A dH é transmitida por herança autossômica dominante e a mutação apresenta penetrância completa. Dessa forma, qualquer descendente de um paciente acometido tem 50% de chance de herdar a mesma doença e todo o portador da mutação virá a apresentar a doença em algum momento da sua vida.

No início dos anos 90, determinou-se que a mutação genética responsável pela dH seria a expansão de uma sequência repetitiva de trinucleotídeos CAG, presente normalmente no gene IT15, mais tarde denominado gene da huntingtina, localizado no cromossomo 4. Os pacientes apresentam 36 ou mais repetições dessa sequência CAG e, quanto maior o número de repetições, menor a idade de início da doença. Atualmente, a expansão CAG pode ser facilmente pesquisada em laboratórios de análises clínicas e, assim, é possível detectar a mutação até mesmo naqueles que ainda são assintomáticos.

Os sintomas da doença instalam-se gradativamente e, em geral, os primeiros sintomas são leves e sutis e caracterizam-se, principalmente, por alterações das funções cognitivas executivas. Podem surgir ainda manifestações comportamentais como alterações do humor, ansiedade, agressividade e, às vezes, certa apatia e até mesmo mudanças significativas da personalidade. O aparecimento dos sintomas motores é geralmente responsável por denunciar a doença e confere-lhe a sua marca característica – a presença de movimentos generalizados coreiformes. Todos esses sintomas progridem naturalmente e o paciente evolui com perdas cognitivas cada vez mais graves até desenvolver demência. Os sintomas psiquiátricos podem flutuar com a apresentação de sintomas psicóticos e alterações comportamentais. O risco de suicídio é um

problema a ser monitorado. Os problemas, motores desde o início, incluem alterações de marcha e equilíbrio, incoordenação motora, bradicinesia, distonia, disartria, disfagia, alterações da velocidade e harmonia dos movimentos oculares sacádicos e de acompanhamento e progridem de maneira a causar também importantes problemas funcionais ao paciente. Além das alterações clínicas descritas, os pacientes com dH apresentam visível atrofia dos núcleos caudados inicialmente e depois de todo o encéfalo, ao exame de Ressonância Magnética do crânio. Não há outras alterações laboratoriais características. O quadro clínico, em geral, é bastante típico e muito raramente uma outra doença pode provocar sintomas semelhantes aos da dH.

Quando a dH se inicia muito precocemente, geralmente manifesta-se com um quadro atípico, com predomínio de sinais parkinsonianos, ou com a presença de mioclonias, epilepsia, ou outras manifestações.

Não existe um tratamento neuroprotetor capaz de impedir ou arrefecer a progressão dos sintomas da dH. O tratamento do paciente geralmente requer o apoio de múltiplos profissionais e o uso de drogas sintomáticas. Neurolépticos, Tetrabenazina e Amantadina podem reduzir os movimentos coreicos. Os neurolépticos também são úteis no manejo de sintomas comportamentais e psicóticos. Antidepressivos e ansiolíticos podem ser utilizados para tratar as alterações do humor e ansiedade, e os hipnóticos podem ser necessários para os distúrbios do sono. Pesquisas atuais concentram esforços em desenvolver terapias neuroprotetoras para portadores assintomáticos da dH.

Para saber mais
www.hdsa.org
www.mayoclinic.com/health/huntingtons-disease/DS00401
www.orpha.net

Vitor Tumas
Professor de Neurologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

i

Ictiose Lamelar

Doença

A maioria dos casos apresenta-se ao nascimento, com bebê colódio, ou seja, que possui uma membrana translúcida sobre toda a pele, fina como um pergaminho, mas endurecida, que pode romper-se logo após o nascimento ou nas primeiras semanas de vida

A Ictiose Lamelar (IL) é uma doença autossômica recessiva, na maioria dos casos, pois a herança autossômica dominante também foi descrita em alguns pacientes.

É uma anormalidade na diferenciação epidérmica que leva a uma descamação alterada, com presença de escamas difusas que variam desde quadros brandos a extremamente comprometedores da qualidade de vida e que acomete cerca de 1 em cada 200 000 nascidos-vivos.

Foram identificadas diferentes mutações gênicas, responsáveis pelo quadro de IL, entre elas, da transglutaminase 1 (TGM1) encontrada no cromossomo 14 (14q11), ABCA12, CYPAF22, NIPAL4 (ictina), ALOX12B , ALOXE3, PNPLA1.

A maioria dos casos apresenta-se ao nascimento, com bebê colódio. Clinicamente, o bebê colódio nasce com uma membrana translúcida sobre toda a pele, fina como um pergaminho, mas endurecida, que pode romper-se logo após o nascimento ou nas primeiras semanas de vida. Apresenta também ectrópio e eclábio.

Nem todas as crianças que nascem como bebê colódio serão, obrigatoriamente, portadores de IL. Podem também ser crianças com Eritrodermia Ictiosiforme congênita, Tricotiodistrofia, doença de Gaucher, entre outros.

Na IL, o quadro clínico em geral demonstra a pele com escamas placares, achatadas, poligonais, escuras (na maioria das vezes amarronzadas) e largas. Pode haver eritema na pele abaixo das descamações, em geral, discreto. Palmas de mãos e plantas de pés usualmente mostram-se espessadas. Alopecias e distrofias ungueais podem ocorrer, porém, não são o mais habitual. Hipoidroses moderadas a severas são vistas. É um quadro exclusivamente cutâneo não havendo alterações sistêmicas.

Apesar de a pele ser bem espessa, a função de barreira está alterada, com aumento da susceptibilidade para infecções bacterianas e fúngicas e perda do equilíbrio da passagem transepidérmica de água. Pode haver deficiência em síntese de vitamina D devendo a mesma ser dosada e reposta, caso seja necessário, bem como intolerância ao calor.

Uma barreira cutânea defeituosa permite uma absorção maior de substâncias externas que podem ser tóxicas e, por isso, medicamentos tópicos devem ser prescritos com cautela. A conduta frente a um paciente com IL será a tentativa de restauração da barreira cutânea.

No bebê colódio, os cuidados em unidades intensivas tornam-se imprescindíveis, sendo necessário mantê-lo em incubadora para garantir adequada temperatura cutânea, prevenção de desidratação e de contaminações bem como cuidado com a mucosa ocular, para preservação contra ressecamento de córneas. A partir daí, preparações tópicas, humidificantes, hidratantes e emolientes diárias são fundamentais. Os banhos devem ser rápidos, mornos e com sabonetes neutros e suaves. Em alguns casos, podem ser usados os retinóides orais se as medidas tópicas não forem suficientes, mesmo logo após o nascimento.

O aconselhamento genético para explicação da origem do quadro e da possibilidade de transmissão é necessário.

Para saber mais

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=64752&lng=PT
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808773
www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/84-B/2/252.full.pdf

Samantha Vernaschi Kelmann

- Formação médica e residência nas especialidades de Clínica Médica e Dermatologia: Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- Frequência de Mestrado na Universidade de São Paulo – Instituto da Criança – Unidade de Genética
- Título de Especialista em Dermatologia, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
- Membro Internacional da Academia Americana de Dermatologia

Imunodeficiências Primárias

Doença

180 doenças representam as Imunodeficiências Primárias (IDPs). A maior parte das IDPs é representada por defeitos monogênicos, ou seja, decorrem da mutação de um único gene e têm caráter de transmissão autossômico recessivo

As Imunodeficiências Primárias (IDPs) constituem um grupo grande, clinicamente heterogêneo de cerca de 180 diferentes doenças, número que cresce a cada dia com a descrição de novos defeitos. Como grupo, estima-se que as IDPs acometam 1 em cada 1200 pessoas na população geral, de acordo com estudos epidemiológicos recentes realizados nos EUA. Isoladamente, porém, as IDPs são todas doenças raras, com exceção da Deficiência Seletiva da Imunoglobulina A (DIgA). Por outro lado, estima-se que 1:10 000 nascidos vivos apresente uma IDP grave, que precisa ser identificada e tratada rapidamente, para garantir a sobrevivência da criança afetada. Em grande parte desses casos, a única forma de tratamento é o transplante de células hematopoiéticas (TCH), que podem ser oriundas de medula óssea ou do cordão umbilical. A detecção de algumas formas de IDPs graves através do "teste do pezinho" já começou a ser implantada nos EUA.

A maior parte das IDPs é representada por defeitos monogênicos, ou seja, decorrem da mutação de um único gene e têm caráter de transmissão autossômico recessivo. Entre as IDPs graves, existem várias doenças ligadas ao cromossomo X, afetando, assim, apenas meninos, que representam 3/4 dos casos diagnosticados abaixo dos 2 anos de vida no Instituto da Criança (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP).

A grande susceptibilidade às infecções (infecções de repetição, muito graves ou por germes de baixa patogenicidade) representa a característica comum a quase todas as IDPs, e por isso mesmo, é o principal motivo de suspeita e de encaminhamento para centros de referência.

As formas mais comuns de IDPs são as Deficiências de Anticorpos. Em algumas deficiências graves de anticorpos, o tratamento regular com preparações de gamaglobulina endovenosas ou subcutâneas é, em geral, muito eficaz na prevenção de infecções. Adultos com deficiências de anticorpos com frequência apresentam complicações autoimunes, sobretudo plaquetopenia e anemia hemolítica. Aliás, as manifestações de autoimunidade representam o segundo tipo de achado clínico mais comum nas IDPs.

Nas IDPs combinadas, tanto os linfócitos T como os B são deficientes em função e, em geral, também em número. Aqui as entidades que exigem maior atenção são as Imunodeficiências Combinadas Graves (em inglês SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*) do lactente. A vacinação com BCG representa um enorme risco para os afetados por SCIDs.

As Deficiências de Fagócitos, elementos fundamentais na defesa anti-infecciosa representados pelos neutrófilos e pelo sistema monócito-macrófago, tais como o defeito mais comum, a Doença Granulomatosa Crônica, controlada parcialmente com antibioticoterapia contínua e para a qual o TCH também constitui uma alternativa para os casos mais graves. As Deficiências de proteínas do Sistema Complemento levam a uma grande susceptibilidade a infecções bacterianas e caracteristicamente por germes do tipo Neisseriae, representando assim os portadores de meningite meningocócica de repetição um grupo a ser investigado para esses defeitos. Outro grupo de risco são crianças e adolescentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Existe um grupo de síndromes genéticas que cursa com imunodeficiência (ID) associada e são, por isso, chamadas de Síndromes Bem Definidas com ID. Mais recentemente, foi reconhecido o grupo das IDPs com Imunodesregulação, em que a entidade que merece maior atenção é a chamada síndrome Hemofagocítica (HLH). O TCH representa hoje a única terapêutica eficaz para as HLH de caráter familiar.

As síndromes Autoinflamatórias (também chamadas de febres periódicas) são hoje classificadas como IDPs e representam, como a próprio nome diz, uma série de defeitos caracterizados pela inflamação exagerada na ausência de infecção.

O 8.º grupo de IDPs é constituído pelos Defeitos da Imunidade Inata, em que a Candidíase Mucocutânea Crônica representa a doença mais comum. No nosso país, existem vários Centros de Referência, para os quais doentes com suspeita de IDP podem ser referidos por seus médicos, de preferência escolhendo o mais próximo de sua residência.

Para saber mais

www.imunopediatria.org.br/download/10sinais.pdf
www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/1330.pdf
www.mayoclinic.com/health/primary-immunodeficiency/DS01006
www.icr.usp.br/ESPCA-PID/pdf/consorcio_Brasil_Imune.pdf

Magda Carneiro-Sampaio

- Professora Titular de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)
- Presidente do Conselho Diretor do Instituto da Criança, ligado ao Hospital das Clínicas da FMUSP
- Trata de pacientes com IDPs desde o final dos anos 70, sendo considerada a pioneira desta área no país

Insensibilidade congênita à dor

Neuropatia

Estas crianças costumam ser hipotônicas ao nascimento, há atraso das aquisições motoras, período em que surgem lesões tais como fraturas e penetração de objetos, sem que a criança esboce reação

A insensibilidade congênita à dor é a incapacidade de percepção do estímulo doloroso resultante de anormalidade do sistema nervoso periférico, enquanto a indiferença congênita à dor resulta de anormalidade localizada fora deste sistema. A neuropatia hereditária sensitivo-autonômica tipo IV ou insensibilidade congênita à dor com anidrose é uma condição autossômica recessiva, de início precoce, causada por mutações no gene NTRK1. Estas crianças costumam ser hipotônicas ao nascimento, há atraso das aquisições motoras, período em que surgem lesões tais como fraturas e penetração de objetos, sem que a criança esboce reação. Não há choro com a retirada de sangue ou injecão intramuscular. Quando a dentição se inicia, é comum um processo de automutilação em lábios e língua. Mutilações são também frequentes em mãos e pés. A sensação térmica está comprometida, podendo estar ausente, e o controle da temperatura corporal é ruim, não havendo respostas fisiológicas à temperatura do ambiente, nem mesmo com sudorese, que está ausente. Febre episódica é comum e cerca de 20% dos afetados falecem por hiperpirexia. Há, ainda, ausência lacrimejamento. Comprometimento intelectual é parte do quadro (QI ~ 60), o que só colabora para a má evolução da doença, já que não há percepção da importância do autocuidado. Os reflexos profundos e a força muscular estão poupados. O estudo da condução é normal, mas a resposta simpática da pele está ausente. Não há resposta à prova da histamina, ao mecolil e à pilocarpina. A biópsia neural mostra ausência das fibras não mielinizadas e acentuada redução das fibras pouco mielinizadas. As glândulas sudoríparas estão desnervadas.

A insensibilidade congênita à dor do tipo V é também uma doença de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene NGF-ß, na qual há acentuado comprometimento das sensibilidades dolorosa e térmica, enquanto a sudorese é normal ou diminuída. O desenvolvimento de ulcerações mutilantes e de juntas de Charcot é frequente. Retardo mental leve está muitas vezes associado. Parece haver um envelhecimento precoce destas pessoas.

Não existindo tratamento efectivo, a ação principal é a prevenção e o tratamento precoce dos ferimentos e, no tipo V, um controle efetivo da temperatura corporal.

Para saber mais
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=64752&lng=PT
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808773
www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/84-B/2/252.full.pdf

Wilson Marques Júnior

- Professor Associado de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. São Paulo
- Mestrado, doutorado e livre-docência pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Unive. de São Paulo
- Especializacão em Neuropatias Periféricas e Neurofisiologia Clínica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. São Paulo, e pela *Medical School in New Orleans, Louisiana State University*
- Pós-doutorado em Neurogenética no *Institute of Neurology, Queen Square*, e *Royal Free Hospital*, Londres, Reino Unido

j

Jarcho-Levin

Síndrome

É definido como um DSV múltiplo com envolvimento de costelas, que se caracteriza clinicamente por uma desproporção corporal com tronco e pescoço curtos, leve escoliose, geralmente não progressiva, e tórax usualmente simétrico

Genericamente, as anomalias de segmentação ou defeitos de segmentação vertebral (DSV) podem estar presentes em quadros clínicos com envolvimento quase exclusivo de vértebras e costelas e cujo padrão de herança é autossômico recessivo ou associados a outros quadros sindrômicos. Entre os primeiros, reconhecem-se atualmente dois fenótipos, ambos decorrentes de mutações em genes relacionados à somitogênese. Um deles, a disostose espôndilo-torácica (DST), corresponde a um DSV grave, de alta mortalidade, caracterizado por rigidez e encurtamento do pescoço, grave encurtamento da coluna, principalmente do segmento torácico, e fusão posterior de costelas levando a uma aparência da caixa torácica tipo *crab-like* que resulta em restrição torácica importante e insuficiência respiratória. O outro, a disostose espôndilo-costal (DEC), é definido como um DSV múltiplo com envolvimento de costelas, que se caracteriza clinicamente por uma desproporção corporal com tronco e pescoço curtos, leve escoliose, geralmente não progressiva, e tórax usualmente simétrico. Radiologicamente, esse fenótipo inclui segmentação anômala de todas ou de, pelo menos, 10 vértebras contíguas, escoliose, desalinhamento de um número de costelas e, às vezes, fusões intercostais ou redução no número, porém guardando uma simetria da caixa torácica. Fazendo parte do fenótipo da DEC se reconhece atualmente quatro subtipos, cada um associado a um gene distinto e com algum padrão clínico característico:

DEC-1 – está associada a mutações no gene DLL3 em mais de 80% dos pacientes com esse subtipo. Embora todas as características radiológicas descritas acima estejam presentes, chama a atenção o padrão irregular dos corpos vertebrais, ora arredondado ora ovóide (*pebble beach sign*) que tende a desaparecer com a idade;

DEC-2 – associado a mutações no MESP2 em 50-70% dos casos. Radiologicamente, o envolvimento da coluna é generalizado, porém com maior comprometimento cervical e torácico. Mutações mais graves no mesmo gene (MESP2) causa um fenótipo mais grave, acima descrito como DST. A DEC-2 corresponde ao fenótipo descrito inicialmente por Jarcho e Levin;

DEC-3 – nesse tipo, mutações são encontradas no LFNG, porém não se sabe com que frequência. O DSV aparece de forma mais grave ao longo de toda a coluna;

DEC-4 – nesse tipo, cujo fenótipo também é considerado mais grave se assemelhando ao quadro da DST, as mutações são descritas no HES7.

De uma maneira geral, aos quadros de DSC não se associam outros defeitos. Os poucos relatos mostram apenas que, nos meninos, esse DSV pode estar associado à hérnia inguinal com mais frequência.

As recomendações de manejo clínico e tratamento devem observar a função respiratória, presença/gravidade de escoliose e pesquisa de hérnia inguinal nos meninos. Por último, recomenda-se a avaliação genético-clínica para fins de aconselhamento genético.

Para saber mais

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests

www.orpha.net

Denise Pontes Cavalcanti

- Especialista em Genética Médica
- Professora Associada do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- Criou e coordena o Programa de Genética Perinatal há 20 anos
- Criou e coordena um grupo de Displasias Esqueléticas

Jeune

Síndrome

Doença de padrão de herança autossômico recessivo caracterizada por baixa estatura pré ou pós-natal, desproporcional, com membros curtos, mãos curtas e polidactilia, geralmente nos quatro membros, podem estar presentes

Doença descrita em 1955 por Jeune e colaboradores como "distrofia torácica asfixiante de caráter familial". Tem padrão de herança autossômico recessivo, é geneticamente heterogênea e está no grupo das ciliopatias, com acometimento multissistêmico.

Os pacientes têm o tórax curto, em forma de sino, ou estreito e alongado. Dependendo do grau de estreitamento torácico, a mortalidade precoce por insuficiência respiratória é alta, nos casos graves. Infecções pulmonares tendem a ser recorrentes. Com o passar dos anos, o quadro pulmonar tende a melhorar. Baixa estatura pré ou pós-natal, desproporcional, com membros curtos, mãos curtas e polidactilia, geralmente nos quatro membros, podem estar presentes. Anormalidades microscópicas no fígado e nos rins aparecem progressivamente com a idade. Glomeruloesclerose e doença cística renal, evoluindo para insuficiência renal, e doença fibrocística do fígado e do pâncreas são descritas. Outros problemas que podem ocorrer são má-absorção intestinal, *retinitis* pigmentosa e aplasia da retina.

O diagnóstico é clinico e radiológico. Deve ser solicitada radiografia de corpo inteiro do recém-nascido. O tórax é estreito e em forma de sino, com costelas horizontalizadas e junções costocondrais irregulares. No quadril, observam-se asas ilíacas hipoplásicas e quadradas, teto acetabular em tridente, com esporão nas bordas inferiores das incisuras isquiáticas e ossificação precoce da cabeça do fêmur. Membros curtos em relação ao tronco e braquidactilia podem ser observados, com metáfises e epífises irregulares. Se houver polidactilia, geralmente é nas mãos e nos pés. Casos leves podem ser diagnosticados por radiografia de tórax.

A suspeita diagnóstica pode ser confirmada por ultrassonografia fetal no pré-natal, a partir do segundo trimestre de gestação.

A prevenção e tratamento das infecções respiratórias são fundamentais para os pacientes com síndrome de Jeune. A ventilação mecânica é frequentemente necessária nos casos mais graves após o nascimento ou na insuficiência respiratória resultante de infecções pulmonares recorrentes. Hipóxia e hipercarbia

em meio ambiente refletem doença pulmonar restritiva grave. Muitos pacientes que sobrevivem na infância começam a ter desenvolvimento torácico normal. Existe também a possibilidade de expansão torácica cirúrgica.

As crianças podem ficar hipertensas por disfunção renal, que deve ser periodicamente investigada. Exames de urina, por exemplo, podem revelar alterações como hematúria e proteinúria. A biópsia renal poderá ser indicada.

Os pais de uma criança afetada têm o risco de recorrência de 25% em cada nova gestação do casal.

Para saber mais

www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262003000400010&script=sci_arttext
www.ucl.ac.uk/ich/research-ich/molecular-medicine/dr-hannah-mitchison
www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=474

Eugênia Ribeiro Valadares

- Graduação em Medicina – UFMG (1984)
- Doutorado na Universidade de Mainz, Alemanha (1993)
- Pós-doutorado na Universidade de Viena, Áustria (1994)
- Especializações em Pediatria, Genética Médica e Genética Bioquímica Laboratorial
- Professora Associada da Faculdade de Medicina – UFMG (1990-atual)

Joubert

Síndrome

Na síndrome de Joubert a presença do sinal do dente molar, hipotonia, ataxia e alterações de cognição e de comportamento são os mais frequentemente observados

Em 1969, Marie Joubert e os seus colaboradores descreveram uma síndrome autossômica recessiva, em quatro irmãos canadenses que apresentavam hipotonia, ataxia, movimentos oculares anormais e hiperpneia e/ou apneia, hoje conhecida como síndrome de Joubert. Posteriormente outros autores descreveram a presença de graus variáveis de hipoplasia do vermis cerebelar e várias outras alterações em pacientes afetados, com prognóstico variável. Em 1997, já na era da Ressonância Magnética, o sinal característico do "dente molar" foi descrito pela investigadora, referindo-se ao aspecto alongado e espesso dos pedúnculos cerebelares superiores, a uma fossa interpeduncular profunda e a hipoplasia ou a aplasia do vermis cerebelar. Este sinal, foi então, observado em outros pacientes com achados fenotípicos variados noutros órgãos que incluíam os rins, globos oculares, fígado e as extremidades. A prevalência estimada para a síndrome é de 1 para 100 000 a 1 para 300 000 pessoas.

Sete anos após a descrição do sinal do dente molar, os primeiros genes causadores da síndrome foram identificados: NPHP1 e AHI1 e logo outros foram definidos RPGRIP1L, TMEM67/MKS3, ARL13B, e CC2D2A. Esses genes e o produto dos mesmos foram associados à função de uma organela ciliar/corpo basal, uma estrutura presente em vários tipos celulares, incluindo células epiteliais dos túbulos renais, fotorreceptores retineanos, condrócitos, fibroblastos e neurônios, relacionada com diversos processos celulares, fazendo com que a síndrome de Joubert fosse expandida para um grupo de doenças denominado de ciliopatias.

Dentre sinais e sintomas presentes na síndrome de Joubert e doenças relacionadas, a presença do sinal do dente molar, hipotonia, ataxia e alterações de cognição e de comportamento são os mais frequentemente observados. Além do sinal do dente molar, outras alterações encefálicas foram já descritas, como agenesia do corpo caloso, encefalocele, cistos da fossa posterior, hidrocefalia, heterotopias corticais e polimicrogiria. Movimentos oculares anormais estão uniformemente presentes, em graus variáveis de acometimento. Também po-

dem ocorrer alterações oculares relacionados a distrofia da retina e colobomas corioretineanos. A doença renal na síndrome varia desde a nefronoftise de início na infância ou doença cística renal de início mais tardio, sobrepondo com a síndrome de Meckel. O acometimento hepático observado na síndrome de COACH (hipoplasia do vermis cerebelar, oligofrenia, ataxia, colobomas e fibrose hepática) um subtipo da síndrome de Joubert pode ter graus variáveis de manifestação, desde a ausência de sintomas ou a presença de leve aumento sanguíneo das transaminases hepáticas ou, mais frequentemente, sinais ou achados em exames de imagem de hipertensão portal por fibrose hepática. Polidactilia também é observada em muitas ciliopatias.

O manejo clínico desses pacientes inclui a avaliação oftalmológica anual, assim como exames de urina, ultrassom renal e hepático, dosagens séricas para seguimento das transaminases, ureia e creatinina e, se necessário, tratamento precoce de possíveis complicações. Monitorização também deve ser realizada para a possibilidade de apneia obstrutiva ou de causa central.

Para saber mais

www.ninds.nih.gov/disorders/joubert/joubert.htm
www.ojrd.com/content/5/1/20
www.jewishgenetics.org/?q=content/joubert-syndrome

Gustavo Novelino Simão

- Médico Assistente do setor de Neurorradiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo
- Médico Radiologista da CEDIRP

k

Kabuki

Síndrome

O espectro fenotípico desta síndrome é definido por cinco manifestações cardinais: face peculiar, anomalias esqueléticas, padrão dermatoglífico típico, deficiência intelectual e deficiência de crescimento pós-natal

A síndrome Kabuki (sK) (MIM# 147920) é uma síndrome malformativa rara caracterizada por face dismórfica distinta, deficiência de crescimento de início pós-natal, dismorfias menores, padrões dermatoglíficos incomuns, anomalias viscerais e esqueléticas, deficiência imunológica e deficiência intelectual de leve a moderada. A prevalência foi estimada em 1/32 000 na população japonesa, mas acredita-se que esteja subdiagnosticada, devido ao pouco conhecimento do espectro clínico da síndrome. Não se observa diferença entre sexos e a maioria dos casos é esporádica, mas há descrição de famílias com comprovada transmissão autossômica dominante. A aparência facial peculiar sugeriu a denominação "kabuki" pela semelhança com a maquiagem usada pelos atores do teatro tradicional japonês Kabuki.

O espectro fenotípico é definido por cinco manifestações cardinais: (1) face peculiar (100%) com fendas palpebrais alongadas, cílios longos e eversão da pálpebra inferior, orelhas proeminentes e grandes com o pavilhão simplificado e ponta do nariz voltada para baixo com columela curta; (2) anomalias esqueléticas (92%) variando desde braquidactilia do 5.° dedo, até malformação dos corpos vertebrais (hemi-vértebras; escoliose); (3) padrão dermatoglífico típico com aumento numérico das presilhas ulnares, ausência dos trirádios c e/ou d, persistência da almofada digital fetal e padrões hipotenares (93%); (4) deficiência intelectual de leve a moderada (92%); (5) deficiência de crescimento pós-natal (83%).

Outros achados são variáveis e podem incluir: malformação cardíaca (31%), microcefalia, telarca precoce em meninas (23%), fenda palatina e/ou labial, esclera azulada, nevo hiperpigmentado, hirsutismo, malformação de vias urinárias, criptorquidia, micropênis, hérnia umbilical, vício de rotação intestinal, hérnia inguinal, atresia anal, fístula reto-vaginal, anomalias dentárias, fossetas labiais, dificuldades alimentares, hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes.

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos e principalmente no fenótipo facial, sendo assim "gestáltico", independente da etnia.

Em 2010, o gene responsável pela doença foi detectado por meio de sequenciamento exômico em pacientes com sK, quando foram detectadas mutações no gene MLL2, localizado no cromossomo 12, em 12q13.12. Outros trabalhos confirmaram mutações no mesmo gene, encontradas em 72-75% dos indivíduos afetados.

Outras alterações moleculares estão sendo investigadas, pois uma expressiva proporção de pacientes com sK permanece sem diagnóstico etiológico comprovado, sugerindo a presença de heterogeneidade genética, com outros genes associados à síndrome.

Os pacientes com sK necessitam de atendimento multiprofissional individualizado visando suporte às comorbidades relacionadas. Os serviços de Genética Médica atuam dentro deste contexto, auxiliando na confirmação diagnóstica, na programação de seguimento com protocolo clínico específico e no aconselhamento genético à família.

Para saber mais

www.omim.org/entry/147920

www.ghr.nlm.nih.gov/condition/kabuki-syndrome

www.kabukisyndrome.com

Vera de Freitas Ayres Meloni

- Especialista em Pediatria e Genética Médica
- Médica Geneticista Clínica e Preceptora da residência em Genética Médica do Centro de Genética Médica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

Kawasaki

Doença

A doença de Kawasaki é auto-limitada, os sinais e sintomas evoluem num período médio de 10 dias e depois há resolução, na maioria das crianças

A doença de Kawasaki (dK) é uma vasculite sistêmica, de etiologia desconhecida, que se manifesta com quadro de febre, exantema, conjuntivite, alterações da mucosa oral e das extremidades, linfadenopatia cervical e, em algumas crianças, dilatação ou aneurismas de coronárias e outras artérias. Acomete principalmente crianças menores de cinco anos de idade (85% dos casos), mais frequentemente meninos. A incidência anual varia de nove a 32,5 casos por 100 000 crianças menores de 5 anos, de acordo com a população estudada. A doença é mais prevalente e mais grave em crianças de origem asiática. Embora seja uma doença aguda, pode evoluir com sequelas cardíacas importantes (dilatação, aneurisma coronariano, infarto do miocárdio) caso não seja diagnosticada e tratada precocemente.

A doença é auto-limitada, os sinais e sintomas evoluem num período médio de 10 dias e depois há resolução, na maioria das crianças. No entanto, aneurismas ou ectasias de artérias coronarianas ocorrem em 15 a 25% dos casos não tratados e o seu desenvolvimento costuma ser clinicamente silencioso. O tratamento com altas doses de imunoglobulina intravenosa nos primeiros 10 dias do início da febre reduz o risco dessas complicações.

A presença de febre persistente, por pelo menos cinco dias, sem causa definida, associada a quatro ou mais dos seguintes critérios, são características preponderantes à definição do diagnóstico para a doença de Kawasaki:
Alterações de extremidades (fase aguda: eritema palmar ou plantar e/ou edema de mãos ou pés e/ou fase subaguda com descamação periungueal nos dedos das mãos ou dos pés ou de região perineal);
Exantema polimorfo, inespecífico;
Conjuntivite bilateral não purulenta;
Alteração de lábios ou cavidade oral: eritema labial, fissuras labiais, língua em framboesa, enantema de mucosa orofaríngea;
Linfoadenopatia cervical, maior que 1,5 cm de diâmetro, usualmente unilateral.

Na presença de febre e envolvimento coronariano, detectado pelo ecocardiograma, menos do que quatro dos outros critérios é suficiente para o diagnóstico.

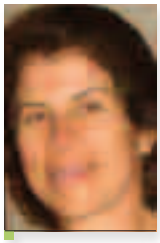
Na fase aguda da doença, o hemograma mostra anemia, leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda e trombocitose (após a primeira semana da doença) e o VHS e PCR estão aumentados. A avaliação cardiológica, por meio do ecocardiograma, está indicada em todos os casos para identificar ectasias ou aneurismas coronarianos.

O tratamento consiste na administração de imunoglobulina intravenosa, (IgIV) em uma única dose (2g/kg/dose), até o décimo dia de febre, preferencialmente entre o 5.º e o 7.º dia. Além disso, deve utilizar-se aspirina (AAS) em doses altas (anti-inflamatórias) de 80-100 mg/kg/dia até que a criança permaneça sem febre, durante 48h, altura em que esta dose deve ser reduzida para 3-5 mg/kg/dia (dose anti-agregante plaquetária).

O atendimento dos pacientes com dK é feito pelo especialista em Reumatologia Pediátrica. Existem centros de Reumatologia Pediátrica em vários estados do Brasil. No portal da Sociedade Brasileira de Reumatologia existem informações detalhadas sobre cada um deles.

Para saber mais

www.reumatologia.com.br/index.asp?Pagina=reumatologia/servicos.asp
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=2331
www.scielo.br/pdf/abd/v84n4/v84n04a02.pdf



Virginia Paes Leme Ferriani

- Professora associada do Departamento de Puericultura e Pediatria
- Chefe do Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia Pediátrica
- Responsável pelo Programa de Residência em Reumatologia Pediátrica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo

Klinefelter

Síndrome

Os sinais clínicos da síndrome são sutis e dependem da idade do paciente. Nos primeiros anos de vida, a síndrome pode ser identificada pelo cariótipo quando da investigação de hipospádia, micropenis ou criptorquidia

A síndrome de Klinefelter refere-se a um grupo de anomalias cromossômicas em que há a presença de um cromossomo X extranumerário, em cariótipo masculino normal, 46,XY.

A aneuploidia XXY, em 70% dos casos, é a anomalia mais comum dos cromossomos sexuais, com uma frequência de 1:500 indivíduos e se constitui na forma mais comum de hipogonadismo masculino - incidência de 1:1000 na população masculina. As variantes da síndrome de Klinefelter são muito menos frequentes: 48,XXYY e 48,XXXY com incidência de 1 por 50 000 nascidos-vivos, do sexo masculino. Algumas formas de mosaicismo têm sido descritas

Os sinais clínicos da síndrome são sutis e dependem da idade do paciente. Ao nascimento, geralmente o exame físico é normal. Nesse período, ou nos primeiros anos de vida, a síndrome pode ser identificada pelo cariótipo quando da investigação de hipospádia, micropenis ou criptorquidia. Pode ainda ser observada uma limitação de supinação e pronação dos antebraços.

Em idade escolar, o paciente pode apresentar atraso da linguagem, problemas de aprendizagem ou do comportamento. Em idade puberal, o diagnóstico pode ser sugerido pelo desenvolvimento pubertário atrasado ou incompleto, ginecomastia, testículos pequenos e hábito eunucóide. A alta estatura em geral é observada a partir dos 5 anos de idade e o adulto atinge uma estatura elevada, com pernas e braços longos. A infertilidade ou o câncer de mama direcionam ao diagnóstico no adulto. O grau de comprometimento mental e físico depende do número de cromossomos X extra.

A análise cromossômica em sangue periférico (cariótipo) com a identificação de pelo menos um cromossomo X extra em um cariótipo 46,XY confirma o diagnóstico. As tecnologias aplicadas à medicina fetal têm possibilitado o diagnóstico mais frequente e precoce da síndrome de Klinefelter, através da análise de amniócitos ou de células vilocoriais, através do cariótipo ou PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), ou FISH (Hibridação *In Situ* Fluorescente). Em idade puberal e em adultos, há um hipogonadismo hipergonadotrófico

com elevação de FSH e LH e estradiol e níveis de testosterona baixos ou em limite mínimo de normalidade.

Nem todos os pacientes 47,XXY necessitam de reposição com testosterona (via intramuscular ou sob a forma de gel ou *patch* cutâneo) a partir da idade puberal. A dose de testosterona deverá ser suficiente para manter concentrações séricas normais de testosterona, estradiol, FSH, LH e deve promover o desenvolvimento de pêlos corporais, engrossamento da voz, aumento da massa muscular, da densidade óssea e do tamanho do pênis. A ginecomastia pode não regredir com o tratamento hormonal, sendo necessário o tratamento cirúrgico.

A valvulopatia da aorta, ruptura de aneurismas, câncer de mama, Leucemia, Linfoma, tumores de células germinativas, doenças auto-imunes. Osteoporose, diabetes *mellitus* e tireoiodopatias são doenças associadas à síndrome de Klinefelter.

O risco de recorrência não é maior do que o observado na população geral. Sabe-se, no entanto, que a probabilidade de não-disjunção do cromossomo X aumenta com a idade materna.

Para saber mais
www.orpha,net
http://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome
www.mayoclinic.com/health/klinefelter-syndrome/DS01057

Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

- Professora de Genética Médica – curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
- Doutorada em Genética Médica na *Université Louis Pasteur* – França
- Responsável pelo serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro – UFCG
- Título de especialista em Pediatria e em Genética Médica

1

Lowe

Síndrome

As manifestações clínicas são percebidas logo ao nascimento, com catarata congênita densa, hipotonia de origem central, atraso global do desenvolvimento psicomotor (DNPM), de moderado a grave

A síndrome de Lowe (SL), também conhecida como síndrome óculo cérebro renal (OCR), caracteriza-se clinicamente por envolver alterações no sistema nervoso central, olhos e rins. A herança é ligada ao X, portanto a maioria dos afetados são meninos. As mulheres portadoras podem ser assintomáticas ou apresentar um quadro leve da doença.

As manifestações clínicas são percebidas logo ao nascimento, com catarata congênita densa, hipotonia de origem central, atraso global do desenvolvimento psicomotor (DNPM), de moderado a grave. No primeiro ano de vida, os meninos afetados têm disfunção tubular renal proximal, do tipo Fanconi Renal, levando à perda progressiva de bicarbonato, acidose tubular renal, hipofosfatemia, fosfatúria, aminoáciduria, proteinúria e raquitismo. A síndrome de Fanconi geralmente não é aparente nos primeiros meses de vida, mas os sintomas torna-se evidentes entre 6 e os 12 meses. A lesão tubular renal crônica associa-se a uma glomeruloesclerose, resultando em insuficiência renal crônica lenta e progressiva, após os 10 anos de idade.

O fenótipo é característico devido à catarata, ao aspecto de desnutrição crônica, ao grave atraso do desenvolvimento psicomotor com alguns movimentos repetitivos de mãos e problemas comportamentais. Há variabilidade fenotípica e alguns pacientes são calmos e afetuosos. Além da catarata, 50% dos meninos afetados apresentam glaucoma que compromete ainda mais a capacidade visual.

A SL é causada pela atividade reduzida da enzima inositol-5-fosfatase, devido a mutação no gene OCRL. O diagnóstico é basicamente clínico pelos sinais clássicos de catarata congênita, síndrome de Fanconi Renal, atraso do DNPM. O diagnóstico definitivo deve ser estabelecido pela demonstração de atividade (<10% do normal) reduzida de polifosfato, inositol-5-fosfatase, em fibroblastos cultivados. Este tipo de teste não é acessível em nosso meio. O teste genético molecular detecta mutações no gene OCRL, em cerca de 95% dos homens afetados, e uma proporção similar de mulheres portadoras.

Não existe tratamento específico para a SL. O objetivo do tratamento consiste em melhorar a evolução clínica dos pacientes, minimizar as complicações ine-

rentes à doença e retardar a evolução para doença renal terminal. Acidose metabólica, distúrbios eletrolíticos e raquitismo devem ser corrigidos e as patologias oculares devem ser tratadas cirurgicamente. A catarata deve ser operada precocemente, bem como os cuidados em relação à possibilidade de desenvolvimento de glaucoma. Os aspectos nutricionais são muito importantes. Muitos casos necessitam de sonda naso-gastrica ou gastrostomia preventiva. O uso de medicações para controle dos sintomas neurológicos deve ser avaliado, caso a caso.

É necessário enfatizar a importância do diagnóstico precoce e do aconselhamento genético das famílias e detecção de portadoras em risco de terem filhos afetados. Os pacientes necessitam manter acompanhamento multidisciplinar com nefrologista, neurologista, oftalmologista, pediatra, clínico geral, nutricionista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, geneticista entre outros.

Para saber mais

www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002010000200011&script=sci_arttext
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1526415/
http://ghr.nlm.nih.gov/condition/lowe-syndrome

Carolina Fischingerr

- Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1996)
- Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- Doutoramento em Ciências pelo Programa de pós Graduação de Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- Médica do Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Coordenadora do Serviço de Informação sobre Erros Inatos do Metabolismo

m

Machado-Joseph

Doença

A doença é sempre progressiva, levando ao óbito num período médio de 10 anos, sendo os extremos de 1 a aproximadamente 20 anos. Sua prevalência varia de acordo com o país/região, mas é a AEC mais comum na maioria dos países

A doença de Machado-Joseph (dMJ) ou Ataxia Espinocerebelar do tipo 3 (AEC 3) é uma doença neurodegenerativa progressiva, de herança autossômica dominante, cuja principal manifestação é a incoordenação motora resultante do comprometimento do cerebelo e das suas vias, resultando em ataxia da marcha, membros, movimentos oculares, fala e deglutição. Trata-se de uma doença clinicamente complexa, podendo ocorrer síndrome cortiço-espinhal (síndrome piramidal), síndrome extra-piramidal, retração palpebral, nistagmo, alentecimento dos movimentos sacádicos, oftalmoplegia, fasciculações, neuropatia e amiotrofia.

Classicamente, existem 3 subtipos reconhecidos; no subtipo 1 o início é precoce (±24,3 anos), associando-se síndrome cortico espinhal (espasticidade, hiperreflexia, fraqueza) e distonia; no subtipo 2, o inicio é intermediário (±40,5 anos) e predominam as manifestações cerebelares; no subtipo 3, o início é mais tardio (±46,7 anos) e há neuropatia periférica. Adicionalmente, outros subtipos foram propostos: no subtipo 4, ter-se-ia síndrome parkinsoniana associada às manifestações cerebelares, neuropatia e/ou amiotrofia distal; no subtipo 5 a apresentacão seria a de uma paraparesia espástica, sem manifestações cerebelares e no subtipo 6 haveria uma síndrome cerebelar pura.

A doença é sempre progressiva, levando ao óbito num período médio de 10 anos, sendo os extremos de 1 a aproximadamente 20 anos. Sua prevalência varia de acordo com o país/região, mas é a AEC mais comum na maioria dos países. O gene responsável, denominado de ATXN3 foi mapeado no braço longo do cromossomo 14 (14q24-q32) e codifica a proteína ataxina 3, que se expressa em praticamente todos os tecidos. A mutação responsável corresponde a uma expansão de uma sequência de repetições CAG, que codificam o aminoácido glutamina. Os alelos normais apresentam de 12 a 44 expansões CAG, enquanto os alelos patogênicos tem de 61 a 87 trincas CAG, determinando um traço poliglutamínico que é tóxico aos neurônios. Expansões intermediárias podem ocorrer. Em geral, quanto maior é o tamanho da expansão, mais precoce é o inicio (fenômeno da antecipação), sendo ainda mais grave e rapidamente evolutiva a doença.

A AEC 3 é especialmente frequente em Portugal, Brasil, Alemanha, Japão, China e Taiwan. Em estudos populacionais brasileiros, a prevalência da AEC 3 variou de 21,7% a 92%, em estudos de diferentes regiões e com diferentes metodologias. O diagnóstico de um paciente com AEC 3 depende, essencialmente, do reconhecimento de se tratar de uma AEC de herança autossômica dominante. O teste genético define a etiologia em praticamente 100% dos casos, havendo preocupação apenas quando a expansão é muito grande, o que pode levar a dificuldades na amplificação do alelo expandido. A Ressonância Magnética do encéfalo mostra, tipicamente, uma atrofia pontocerebelar e a eletromiografia caracteriza uma neuropatia sensitivo-motora de predomínio sensitivo ou uma amiotrofia espinhal distal. Mioquimias podem estar presentes nos músculos faciais. O tratamento de suporte, embora muitos ensaios clínicos estejam em andamento.

Para saber mais

www.abahe.org.br/artigo/artigo_inteligente.php?uid=55
www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/agosto2002/unihoje_ju186pag5b.html
www.ojrd.com/content/6/1/35

Wilson Marques Júnior

- Professor associado de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. São Paulo
- Mestrado, doutorado e livre-docência pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Unive. de São Paulo
- Especializacão em Neuropatias Periféricas e Neurofisiologia Clínica, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. São Paulo, e pela *Medical School in New Orleans, Louisiana State University*
- Pós-doutorado em Neurogenética no *Institute of Neurology, Queen Square*, e *Royal Free Hospital*, Londres, Reino Unido

Marateaux-Lamy

Síndrome

Pacientes com Maroteaux-Lamy, ou MPS VI, são saudáveis ao nascimento e não aparentam sinais de afecção por uma doença de armazenamento lisossômico. Muitos, inclusive, apresentam crescimento acelerado no primeiro ano de vida

Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI), também conhecida como síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma enfermidade lisossomal de caráter progressivo, causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (também conhecida como arilsulfatase B). Essa enzima é codificada pelo gene ARSB e as suas mutações levam à deficiência enzimática e, consequentemente, ao acúmulo dos glicosaminoglicanos (GAGs).

O principal GAG que se acumula é o dermatan sulfato. O acúmulo progressivo desse GAG, decorrente da deficiência da arilsulfatase B, leva a uma doença de caráter multissistêmico, com aumento expressivo do dermatan sulfato no sistema ósteo-esquelético, válvulas cardíacas, córnea, fígado, baço e inclusive pulmão. Como não há acúmulo importante do dermatan no sistema nervoso central, pacientes com MPS VI, ao contrário de outras MPS, apresentam intelecto preservado, embora haja casos em que os pacientes podem ter deficiência intelectual, decorrente de sequela de uma hidrocefalia não corrigida, por exemplo.

Pacientes com MPS VI são saudáveis ao nascimento mas, progressivamente, exibem sinais de *déficit* de crescimento. O diagnóstico, no entanto, é muitas vezes tardio, sendo feito em geral apenas quando a criança já apresenta sinais de acometimento multissistêmico, com a presença de organomegalia, opacificação de córnea e fácies infiltrado. Usualmente, os primeiros sintomas da doença são infecções de vias aéreas superiores de repetição e/o otite média crônica recorrente. As contraturas articulares já se tornam evidentes nos primeiros anos de vida, particularmente a mão em garra (*claw hand*). Outros sinais clínicos comuns são macrocefalia, macroglossia, aspecto facial infiltrado, córnea opacificada, hernia umbilical e inguinal.

Envolvimento do sistema ósteo-esquelético é comum nos pacientes com MPS VI e são frequentes várias alterações ósseas e articulares, como as contraturas em grandes e pequenas articulações, o que limita a mobilidade desses pacientes. Radiologicamente, descreve-se a presença de *dysostosis multiplex* (disostose óssea múltipla), um termo que se refere a alterações ósseas múltiplas, decorrente do acúmulo progressivo do dermatan sulfato.

Pacientes com MPS VI também apresentam frequentemente complicações do sistema nervoso, tanto periférico quanto central. Síndrome do Túnel do Carpo (STC) é um achado comum nestes pacientes, apresentando-se com sensação de parestesias ou mesmo pontadas em mãos e pés. Também fraqueza motora pode estar presente. Estreitamento do canal medular (estenose medular) , particularmente da porção cervical, é outro achado comum nos pacientes com MPS VI e deve ser cuidadosamente avaliado, já que a progressão da estenose pode levar à compressão medular e alterações motoras, importantes nos pacientes. Também é importante o acompanhamento quanto a sinais de hidrocefalia, outra complicação que pode estar presente em alguns pacientes e que pode requerer intervenção cirúrgica.

Outros problemas de saúde comuns em pacientes com MPS VI envolvem perda auditiva (geralmente condutiva, decorrente das otites médias de repetição), opacificação da córnea, valvulopatia cardíaca (especialmente envolvendo as válvulas aórtica e mitral), hipertensão pulmonar, alterações dentárias, além da síndrome da apneia do sono (SAOS), essa última, inclusive, pode levar alguns pacientes com MPS VI a necessitarem do uso de CPAB ou BiPAP. Em virtude disso, o paciente beneficia sobremaneira de um acompanhamento médico multidisciplinar.

Com o advento da Terapia de Reposição Enzimática (TRE), abriu-se um novo capítulo no tratamento da MPS VI. O uso da enzima recombinante N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, rhASB (galsulfase, Naglazyme®), em pacientes com a síndrome de Maroteaux-Lamy evidenciou melhoras clínicas nesses pacientes a partir de vários estudos realizados (Wraith JE 2007; Harmatz el al 2004; Harmatz et al 2005; Harmatz el al 2006). Estudos a longo prazo, porém, ainda são importantes para se verificar o impacto da TRE na expectativa de vida desses pacientes.

A MPS VI é uma enfermidade rara, com uma incidência variável em diferentes populações,variando de 1:250 000 a 1:600 000. Há, porém, uma incidência maior dessa MPS em Portugal e também no Brasil, em comparação com outros países do mundo, onde ela é bem mais rara. Por se tratar de uma enfermidade de herança autossômica recessiva, existe risco de 25% de recorrência da doença em outras gestações, sendo indicado o aconselhamento genético.

Para saber mais
www.maroteaux-lamy.com
www.apmps.org.br
www.mpssociety.org

Charles Marques Lourenço

- Médico geneticista
- Especialista em Genética Clínica, pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Doutorado em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro da Sociedade Internacional para Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM) e da Sociedade Internacional para Estudo das Displasias ósseas (ISDS)
- Membro do *American College of Medical Genetics and Genomics*

Marfan

Síndrome

Os pacientes afetados pela doença beneficiam de diagnóstico precoce, com o objetivo de minimizar os riscos cardiovasculares e evitar complicações nos demais sistemas envolvidos

A síndrome de Marfan é uma patologia do tecido conjuntivo com transmissão autossômica dominante e expressividade variável, sem predileção por raça ou sexo, que mostra uma prevalência de 1/5000 indivíduos.

As principais manifestações clínicas da síndrome encontram-se no sistema esquelético (crescimento excessivo dos ossos, hipermobilidade articular, escoliose e deformidade torácica), ocular (ectopia lentis ou luxação do cristalino, miopia e descolamento de retina) e cardiovascular (prolapso da válvula mitral e/ou envolvimento de outras válvulas cardíacas, dilatação e aneurisma dissecante da aorta). São também observados frouxidão ligamentar, pés planos, hipotrofia muscular, estrias na pele e pneumotórax espontâneo.

Os sinais maiores, como a dilatação da aorta e a luxação do cristalino, são considerados fundamentais para o diagnóstico, assim como a determinação de uma mutação em um dos genes responsáveis pela doença.

O gene FBN1 foi localizado na região cromossômica 15q21. É um dos maiores genes relacionados com doenças humanas e é responsável por, aproximadamente, 90% dos casos de Síndrome de Marfan. Cerca de 1000 mutações foram descobertas, porém não existe relação bem estabelecida com uma determinada mutação e a gravidade do quadro clínico. Mais recentemente, foram identificadas mutações nos genes TGFBR1 e TGFBR2. Essas últimas estão relacionadas também a uma diversidade de quadros clínicos que se assemelham à síndrome de Marfan.

Os pacientes afetados pela doença se beneficiam de diagnóstico precoce, com o objetivo de minimizar os riscos cardiovasculares e evitar complicações nos demais sistemas envolvidos. Atualmente, é possível monitorizar o diâmetro da aorta e instituir o uso de medicamentos que diminuam a frequência cardíaca e o risco de dilatação da aorta. Também se preconiza o acompanhamento oftalmológico, a fim de estabelecer o tratamento da miopia, luxação do cristalino e prevenir o descolamento de retina.

O seguimento com o ortopedista para tratamento das alterações esqueléti-

cas, como a escoliose, pé plano e deformidade de tórax, é fundamental para a qualidade de vida do doente.

Mais recentemente, é indicado também o seguimento com o endocrinologista, a fim de antecipar a puberdade e limitar o crescimento excessivo dos ossos.

Os exercícios físicos são limitados, já que diminuir a frequência cardíaca e o impacto no globo ocular são fundamentais para amenizar complicações clínicas.

Também é necessária a avaliação genética adequada e continuada, uma vez que, dependendo da idade do paciente, a abordagem muda, chegando finalmente ao planejamento familiar e ao estabelecimento de riscos reprodutivos.

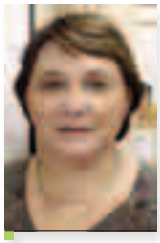
O tratamento conjunto estabelecido pelo Grupo de Estudos e a Associação de pacientes portadores da Síndrome de Marfan tem sido um elo extremamente eficaz para aprimorar a suspeita e diagnóstico clínico e melhorar o intercâmbio de informações entre portadores, familiares e diversos especialistas que cuidam de pacientes com esta doença.

Para saber mais

www.marfan.com.br

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pt&Expert=558

www.marfan.org/marfan/



Ana Beatriz Alvarez Perez

- Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos
- Residência em Pediatria pelo Hospital do Servidor Público Estadual
- Residência em Genética Clínica pelo Hospital do Servidor Público Estadual
- Mestrado em Genética, UNIFESP
- Doutoramento em Medicina, UNIFESP
- Médica e pesquisadora na UNIFESP/EPM, com atuação na área assistencial e pesquisa no Centro de Genética Médica (UNIFESP/EPM)
- Professora Afiliada da Disciplina de Genética, do Dep. de Morfologia e Genética, da UNIFESP

Mielofibrose Primária

Doença

Em 25% dos casos, o diagnóstico é feito em pacientes totalmente assintomáticos, sendo o transplante de medula óssea a alternativa adequada para pacientes jovens e de alto risco

Mielofibrose primária ou Metaplasia Mielóide Agnogênica é uma doença hematológica maligna, crônica, caracterizada por esplenomegalia, um quadro leucoeritroblástico no sangue periférico, presença de hemácias em lágrima, vários graus de fibrose medular e hematopoese extramedular.

A incidência estimada é de 0,5 a 1,33 casos por 100 000 habitantes/ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos (50 a 69 anos) e a sobrevida é de 54%, em 3 anos. Os homens são ligeiramente mais afetados do que as mulheres mas, na forma infantil, esta relação inverte-se.

No Japão, esta doença era considerada rara. No entanto, a sua incidência é 18 vezes maior na região da explosão atômica, em Hiroshima, mostrando relação com radiação ionizante. A exposição crônica a derivados de benzeno também é associada ao desenvolvimento de Mielofibrose.

Vários estudos mostram que a proliferação hematopoética neoplásica que ocorre na Mielofibrose é de natureza clonal. No entanto, a fibrose medular representa uma reação secundária não neoplásica, relacionada à proliferação hematopoética. A representação da fibrose como epifenômeno nesta doença fica claramente demonstrada na reversibilidade da fibrose em pacientes submetidos a quimioterapia, interferon ou transplante de medula óssea.

A hematopoese extramedular, geralmente inefetiva, está sempre presente no fígado e baço, contribuindo para a hepatosplenomegalia descrita nestes pacientes. Focos de produção podem ser encontrados na supra-renal, rins, gânglios, bexiga, mamas, pulmões e outros locais.

Quando existe hematopoese extramedular no sistema nervoso, podem-se observar hemorragia subdural, delírios, aumento da pressão liquórica, coma e alterações motoras e sensoriais diversas. Derrames pleural e pericárdico podem ocorrer por produção extramedular em serosas. Após esplenectomia, a hematopoese hepática pode piorar levando à insuficiência desse órgão. Cerca de 50% dos casos expressam mutação do gene JAK2. Em 25% dos casos, o diagnóstico é feito em pacientes totalmente assintomáticos.

O diagnóstico de Mielofibrose pós-ET ou pós-PV exige documentação completa de um diagnóstico morfológico prévio de PV ou ET, respectivamente.

A média de sobrevida é de 5 a 6 anos e as causas principais de óbito são transformação para Leucemia aguda, falência medular, trombose e hipertensão portal.

Nos pacientes assintomáticos, a conduta deve ser observacional. O transplante de medula óssea é a única medida curativa porém, não está estabelecido o melhor momento para sua realização durante o curso da doença.

A anemia pode ser manipulada com o uso de eritropoetina ou andrógenos. Nos casos com anemia hemolítica, os corticosteróides são úteis. Em crianças, altas doses de cortisona auxiliam também no controle da Mielofibrose.

Agentes alquilantes, hidroxiuréia e interferon-alfa são empregados no controle de sintomas como febre, dor óssea, perda de peso e sudorese, diminuição do tamanho do fígado, baço e das contagens leucocitárias e plaquetárias. Radioterapia pode ser útil em aumentos expressivos de baço ou para controle da dor, tumores extramedulares, serosites e áreas focais de dor óssea (periostites ou osteólises). Mas geralmente, a perda de resposta é rápida. A esplenectomia, com altos índices de morbimortalidade (9%), deve ser reservada para condições especiais como aumento expressivo de baço e dor local, excessiva necessidade transfusional, trombocitopenia importante ou hipertensão portal. O uso de Talidomida em baixas doses, combinada ou não a corticosteróides, revilimid (lenalidomida), interferon peguilado ou mesmo mesilato de imatinibe, em casos selecionados, podem auxiliar no controle de pacientes com Mielofibrose. Os inibidores de Jak 2 parecem ser úteis para diminuição do baço e controle de sintomas. O ruxolitinibe é o inibidor mais utilizado, pois já foi liberado para uso nos Estados Unidos. No Brasil está disponível em acesso expandido e sob uso compassivo.

No conceito atual de classificação por risco com base nos níveis de hemoglobina ≥ 10g/dL, presença ou não de blastos no sangue periférico, leucopenia ou leucocitose, o transplante de medula óssea passa a ser alternativa adequada para pacientes jovens e de alto risco.

Para saber mais

www.laleukemianet.org/pbr/2_Leukemia/25_MPN/MPN_01.htm
www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/protocolos/1_18.pdf
www.orpha.net

Nelson Hamerschlak

- Médico formado pela Escola Paulista de Medicina
- Especialista em Clínica Médica, Hematologia e Hemoterapia
- Título de especialidade com área de atuação em Transplante de Medula Óssea
- Doutor em Imunologia pela Universidade de São Paulo
- *Ex fellow* da *Cornell University Medical College*
- Coordenador do Instituto Einstein de Oncologia e Hematologia

Morquio

Síndrome

Os primeiros sinais e sintomas clínicos da síndrome de Morquio ou MPS IV tornam-se nítidos durante os primeiros anos da infância. Indivíduos afetados desenvolvem diversas alterações ósseas

Inicialmente relatada por Osler, em 1898, a síndrome de Morquio ou Mucopolissacaridose tipo IV (MPS IV) apenas foi descrita como uma displasia óssea *sui generis* em 1919. Somente em 1963, porém, é que foi reconhecida como parte de um grupo de doenças lisossômicas conhecido como Mucopolissacaridoses.

A síndrome de Morquio divide-se em dois tipos principais: tipos A (MPS IV-A) e B (MPS IV-B). No tipo IV-A, o defeito enzimático básico é a deficiência de uma enzima conhecida como N-acetil-galactosamina-6-sulfatase, causada por mutações no gene GALNS, mapeado no cromossomo 16q24.3. No tipo IV-B, ocorre a deficiência da enzima β–galactosidase – essa enzima é codificada pelo gene GLB1, localizado no cromossomo 3p21.33. É importante destacar que mutações nesse mesmo gene podem causar um outro grupo de doenças lisossômicas bastante diverso da MPS IV, conhecido como gangliosidoses GM1.

Em ambos os tipos, a função dessas enzimas é participar da via metabólica de degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). No caso da MPS IV, o principal GAG envolvido é o queratan sulfato (KS). A N-acetil-galactosamina-6-sulfatase também é importante na degradação do condroitin-6-sulfato (CS). O queratan sulfato é predominantemente encontrado em cartilagens e na córnea, o que explica os achados clínicos nos pacientes com síndrome de Morquio. Como não há quantidades importantes desse GAG no cérebro, não se observa alteração intelectual em pacientes com MPS IV, ao contrário do que ocorre em outras MPS (como a II e III) em que ocorre acúmulo de grandes quantidades de heparan sulfato no sistema nervoso central.

Os primeiros sinais e sintomas clínicos da MPS IV tornam-se nítidos durante os primeiros anos da infância. Indivíduos afetados desenvolvem diversas alterações ósseas como baixa estatura, joelhos valgos, anormalidades das costelas, tórax (*pectus carinatum*), coluna vertebral, quadris e punhos. Comparados a pacientes com outras formas de MPS, pacientes com a síndrome de Morquio tendem a ter maior envolvimento da coluna, com surgimento de escoliose, cifose e giba.

Radiologicamente, platispondilia é um achado comum. A hipoplasia do odon-

toide é outro achado radiológico importante que ajuda no processo diagnóstico de um paciente com MPS IV. A hipoplasia do odontoide pode levar ao mau alinhamento da coluna cervical o que pode causar, por sua vez, compressão medular ou dano à medula cervical. Infelizmente, a progressão da compressão medula pode ocasionar tetraplegia ou mesmo óbito, sendo uma complicação importante na síndrome de Morquio e que deve ser constantemente monitorizada.

Pacientes com MPS VI também devem ser cuidadosamente avaliados quanto à parte respiratória, pois as alterações da caixa torácica que desenvolvem em combinação com as alterações da coluna podem ocasionar dificuldades respiratórias, além de deixá-los mais susceptíveis a infecções de vias aéreas superiores e paradas respiratórias durante o sono (apneia do sono).

Opacificação da cornea é um achado comum em pacientes com MPS IV, o que pode levar a dificuldades visuais, sendo importante avaliação periódica com o oftalmologista. Otites medias de repetição são comuns e contribuem para a perda auditiva que esses pacientes podem apresentar. Outros achados comuns em pacientes com MPS IV são alterações do esmalte dentário, valvulopatia cardíaca, hernias inguinais e umbilicais. Alguns pacientes podem ter também leve hepatomegalia. Em virtude do caráter multissistêmico dessa enfermidade, os pacientes com MPS IV devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar, com ênfase em reabilitação e prevenção de complicações secundárias às alterações progressivas que os pacientes apresentam.

A MPS IV é uma enfermidade rara, com uma incidência variável em diferentes populações, indo desde de 1:40 000 até 1:263 000. Por ser uma enfermidade de herança autossômica recessiva, há risco de 25% em outras gestações do casal, sendo importante que a família de um paciente com MPS IV tenha acesso ao aconselhamento genético.

Recentemente, houve início de estudo de fase III para uma terapia de reposição enzimática (TRE) para MPS IV-A. A possilidade de TRE abre uma nova história no seguimento dos pacientes com Morquio e há uma grande expectativa da comunidade científica e dos pacientes quanto aos resultados que virão desse ensaio clínico.

Para saber mais
www.morquio.org
www.apmps.org.br
www.mpssociety.org

Charles Marques Lourenço

- Médico geneticista
- Especialista em Genética Clínica, pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Doutorado em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro da Sociedade Internacional para Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM) e da Sociedade Internacional para Estudo das Displasias ósseas (ISDS)
- Membro do *American College of Medical Genetics and Genomics*

Mucopolissacarido

Doença

As MPS caracterizam-se por engrossamento progressivo das feições, opacificação de córneas, infecções de vias aéreas de repetição, aumento do fígado e baço, acometimento de válvulas cardíacas, rigidez / anomalias articulares e alterações no crescimento, entre outras

As Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas que fazem parte do grupo dos erros inatos do metabolismo (EIM). São causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas especificas, que afetam o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). Os GAGs não degradados acumulam-se nas células de vários órgãos e sistemas, enquanto que o excesso é excretado na urina do paciente afetado. Tal acúmulo levará a um quadro multissistêmico e progressivo, com uma série de sinais e sintomas que podem incluir o comprometimento dos ossos e articulações, das vias respiratórias, do sistema cardiovascular e de muitos outros órgãos e tecidos, incluindo, em alguns casos, as funções cognitivas. Características comuns às MPS são o engrossamento progressivo das feições, opacificação de córneas, infecções de vias aéreas de repetição, aumento do fígado e baço, acometimento de válvulas cardíacas, rigidez / anomalias articulares e alterações no crescimento, entre outras. Como a maioria dos EIM, as MPS são herdadas em caráter autossômico recessivo, exceto a MPS II (Hunter), com herança ligada ao cromossomo X. A incidência das MPS varia de 1,9 a 4,5 casos em 100 000 nascimentos.

Apesar da primeira descrição em 1917, as bases bioquímicas das MPS só foram elucidadas entre as décadas de 50 e 60. Mais tarde foram identificadas as bases moleculares e os subtipos. 11 defeitos enzimáticos causam sete tipos diferentes de MPS: MPS I (Hurler/Scheie), MPS II (Hunter), MPS III-A, III-B, III-C, III-D (Sanfilippo A,B,C,D), MPS IV-A, IV-B (Morquio A,B), MPS VI (Maroteaux-Lamy), MPS VII (Sly) e MPS IX. Importante também ressaltar que nem sempre o quadro clinico é idêntico num mesmo tipo de MPS, havendo formas mais graves e mais leves do espectro. A base principal para o diagnóstico é a suspeita clínica, geralmente aventada devido à combinação de vários sinais/sintomas. Diante da suspeita, testes específicos precisam ser solicitados para confirmação de MPS. Testes de triagem urinários podem indicar a excreção de GAGs; avaliação mais especifica dos GAGs urinários (em dosagem quantitativa e avaliação qualitativa dos tipos de GAGs excretados) pode sugerir fortemente a MPS e apontar para tipos específicos. A confirmação

diagnóstica, no entanto, é dada pela dosagem da atividade da enzima deficiente em laboratórios de referência, que pode ser efetuada em plasma, leucócitos, tecidos ou até em papel filtro (casos específicos).

Antes dos avanços da biotecnologia e possibilidades especificas de terapia, o tratamento das MPS tinha como único foco a antecipação e prevenção de complicações, com suporte multidisciplinar, aspecto ainda fundamental no manejo desse grupo. A partir da década de 80, o transplante de medula óssea/células tronco hematopoiéticas foi proposto como tratamento das MPS, sendo hoje recomendado primordialmente para formas graves de MPS I (Hurler) diagnosticadas precocemente. Na década de 90, novo desenvolvimento, focado em terapias direcionadas para a restauração da atividade da enzima deficiente, fez com que a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) pudesse tornar-se uma realidade. Tal estratégia terapêutica já está disponível para uso clínico nas MPS I, II e VI e na fase final de desenvolvimento para o tipo IV-A. A TRE é administrada por via intravenosa, em infusão de 3-4 horas, semanalmente, e vem modificando a historia natural da doença em grande parte dos pacientes tratados. Outras estratégias terapêuticas em investigação incluem o tratamento da MPS III-A e do *déficit* cognitivo na MPS II, através de administração da enzima diretamente no sistema nervoso central, além de estratégias visando a inibição da síntese de GAGs ou do resgate da atividade enzimática com moléculas pequenas. Cabe ressaltar que, até ao momento, mesmo para os tipos nos quais a TRE está disponível, tal terapia deve ser considerada parte do tratamento, sendo de grande importância o diagnóstico precoce e o manejo adequado das manifestações multissistêmicas das MPS, visando ganhos ainda maiores na qualidade de vida.

Para saber mais
www.ufrgs.br/redempsbrasil/index.php
www.aliancabrasilmps.org.br

Dafne Dain Gandelman Horovitz

- Médica Geneticista do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz – Rio de Janeiro
- Principais áreas de atuação: defeitos congênitos, aconselhamento genético, genética pré-natal, novos tratamentos e políticas públicas em saúde para doenças raras

n

Niemann-Pick tipo C

Doença

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), ao contrário dos tipos A/B, é causada não por uma deficiência de uma enzima lisossomal, mas sim por um defeito de transporte intralisossomal do colesterol

Descrita inicialmente em 1914 pelo pediatra alemão Albert Niemann a partir de um caso de uma criança com comprometimento do sistema nervoso central e esplenomegalia, e posteriormente pelo patologista alemão Ludwig Pick (em 1927), a compreensão da fisiopatologia da doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) só foi possível em 1984, quando o Dr. Pentchev e os seus colegas descobriram a ligação entre a NPC e as anormalidades no trânsito intracelular de lipídios.

Duas proteínas são essenciais ao transporte do colesterol para fora do lisossomo: NPC1 e NPC2. Mutações em qualquer um dos genes codificadores dessas duas proteínas levam o indivíduo a ser afetado pela NPC. Ainda há muitas dúvidas sobre como essas proteínas atuam, mas evidências laboratoriais sugerem que ambas trabalham em conjunto para libertar o colesterol de dentro do lisossomo. Quando uma dessas proteínas não funciona adequadamente, ocorre a acumulação do colesterol dentro do lisossomo, "disparando" um cascata de eventos que leva ao acúmulo de glicoesfingolipídios, à alteração do metabolismo do cálcio intracelular e à apoptose celular. Esse acúmulo de glicoesfingolipídios ocupa um papel importante no processo de neurodegeneração, similar ao que ocorre em outras neurolipidoses.

Os sintomas principais de NPC são hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia (particularmente nos primeiros meses de vida), além dos sinais neurológicos, tais como paralisia do olhar vertical supranuclear, ataxia, distonia, disartria ou ainda outros sinais extrapiramidais (como tremores, parkinsonismo). A paralisia do olhar vertical supranuclear é altamente sugestiva de NPC. Alterações ao nível do fígado ou do baço nos primeiros meses de vida são também muito sugestivas de NPC.

Alguns trabalhos sugerem que a NPC pode ser uma causa genética frequente de colestase prolongada no primeiro ano de vida. O diagnóstico é confirmado por teste citoquímico (teste de Filipin) ou pela análise molecular dos genes NPC1 e NPC2.

Os sintomas neurológicos, na maior parte das vezes, manifestam-se entre

os 4 e os 10 anos de idade, mas podem começar mais precocemente ou até depois dos 60 anos de idade. O envolvimento neurológico é proeminente e independente do visceral, e está correlacionado com a gravidade da doença e seu caráter debilitante e fatal. Ainda não há cura para esta enfermidade porém, recentemente, foi aprovado na Europa, Canadá e Brasil, o uso de um imino-açúcar conhecido como Miglustat como terapia modificadora da doença (Terapia de Redução de Substrato, TRS). Este medicamento diminui o acúmulo de glicoesfingolípidios e aparenta modular também o metabolismo do cálcio intracelular, porém não interfere no evento primário da doença, o acúmulo de colesterol no lisossomo.

O paciente com NPC deve ser seguido por uma equipe multidisciplinar, com ênfase em reabilitação e a família do paciente deve ter acesso a aconselhamento genético, pois trata-se de uma enfermidade recessiva com risco de 25% em futuras gestações do casal.

Para saber mais
www.neurolipidoses.com.br/
niemannpickbrasil.blogspot.com/
www.nnpdf.org/
http://niemannpick.nd.edu/

Charles Marques Lourenço

- Médico geneticista
- Especialista em Genética Clínica, pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Doutorado em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro da Sociedade Internacional para Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM) e da Sociedade Internacional para Estudo das Displasias ósseas (ISDS)
- Membro do *American College of Medical Genetics and Genomics*

Noonan

Síndrome

A maioria dos casos da síndrome de Noonan é isolado nas famílias, decorrente de uma mutação nova. Nos indivíduos afetados, como o padrão de herança é autossômico dominante, há um risco de 50% de transmissão da doença para os descendentes

Caracteriza-se pela presença de baixa estatura de origem pós-natal; dismorfismos faciais (hipertelorismo ocular, ptose palpebral, proptose, inclinação para baixo das fendas palpebrais, palato alto e má-oclusão dentária e orelhas posteriorizadas, com dobradura exagerada da porção superior da hélice), pescoço alado, deformidade esternal e sendo muito comum a presença de *pectus carinatum* superiormente e *excavatum* inferiormente, cardiopatias congênitas, especialmente a estenose pulmonar valvar e a miocardiopatia hipertrófica, criptorquidia, anomalias hematológicas e deficiência intelectual, em geral de grau leve. Deve-se atentar para o fato que o quadro clínico é bastante variável, tanto entre pacientes não aparentados como em indivíduos afetados dentro da mesma família.

A maioria dos casos da síndrome de Noonan é isolado nas famílias, decorrente de uma mutação nova. Nos indivíduos afetados, como o padrão de herança é autossômico dominante, há um risco de 50% de transmissão da doença para os descendentes.

A base genética da síndrome começou a ser elucidada recentemente. Diversos genes da via RAS/MAPK estão envolvidos, demonstrando uma heterogeneidade genética. O gene principal, responsável por aproximadamente 50% dos casos, é o gene PTPN11. Essa via de sinalização está envolvida em diversos processos do desenvolvimento, incluindo a valvulogênese pulmonar. Outros genes envolvidos na síndrome, em ordem de frequência, são SOS1, RAF1, KRAS. Mais raramente, pode-se encontrar mutações nos genes SHOC2, BRAF, MEK1, NRAS e CBL. As mutações observadas, em geral, são mutações missense, causando um ganho de função. O estudo conjunto destes genes permite a confirmação diagnóstica da síndrome em aproximadamente 60% dos afetados, indicando que outro(s) gene(s) ainda precisam ser identificados.

Síndromes com uma sobreposição clínica muito grande com a síndrome de Noonan, como a síndrome de Noonan com lentigines (também conhecida como síndrome de LEOPARD), cardiofaciocutânea e a síndrome de Costello, são causadas por genes presentes na mesma via de sinalização e, juntamente

com a Neurofibromatose tipo I, são agora denominadas síndromes neurocardiofaciocutâneas ou RASopatias.

Devido a grande heterogeneidade genética presente na síndrome, o estudo molecular torna-se complexo. Além disso, não existe uma correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida. Estudos mostram que há uma maior associação da presença de estenose pulmonar valvar em pacientes com mutações no gene PTPN11 e de miocardiopatia hipertrófica com o gene RAF1. Por outro lado, pacientes com mutações no gene SOS1 tendem a ter uma menor frequência de baixa estatura e deficiência intelectual e, por outro lado, maior acometimento ectodérmico, caracterizado por hiperceratose folicular. Com o recente advento da tecnologia do sequenciamento de nova geração, que permite o estudo conjunto de diversos genes em painel, a confirmação diagnóstica tende a ser realizada de forma mais rápida.

O tratamento da síndrome dependerá das anomalias apresentadas pelo paciente. A alteração que requer maior atenção é a anomalia cardíaca. A estenose pulmonar valvar pode apresentar-se frequentemente com displasia da valva, o que pode inviabilizar o sucesso da dilatação percutânea por balão. Para o tratamento do *déficit* de crescimento, o uso do hormônio de crescimento tem sido preconizado, embora o seu benefício ainda não seja totalmente claro.

Para saber mais

www.chc.min-saude.pt/servicos/Genetica/noonan.htm

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pt&Expert=648

www.scielo.br/pdf/abem/v52n5/12.pdf

Débora Bértola

- Mestre e Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Geneticista Médica na Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

O

Osteogênese Imperfeita

Doença

Apesar das limitações físicas impostas aos pacientes com formas graves de OI, a sua inteligência é absolutamente normal, ou mesmo acima da média

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença hereditária do tecido conectivo causada por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, que resultam num prejuízo da qualidade ou da quantidade do colágeno tipo 1, que é a proteína mais abundante do osso. Estas mutações comprometem a estrutura do osso, uma vez que o colágeno consiste no material elástico do osso, sobre o qual os cristais formados a partir do cálcio e fósforo são depositados. Em 1978, Sillence propôs a classificação da OI em 4 tipos: I, II, III e IV. Excluindo-se o tipo II (em que a gravidade leva ao óbito fetal ou nos primeiros dias de vida), o tipo III representa a forma mais grave da doença, manifestando-se por deformidades ósseas progressivas (em membros superiores e inferiores, e tórax), fraturas recorrentes (que ao consolidarem resultam em deformidades), *dentinogenesis imperfecta* (em que os dentes têm aspecto amarelado e serrilhado), escleras ("branco dos olhos") de coloração normal ou azulada e grave comprometimento do crescimento. No tipo III, as deformidades podem ser observadas já ao nascimento, com intensidade moderada. Neste tipo de OI a gravidade das lesões dos ossos geralmente impede a movimentação independente dos pacientes ou exige o uso de equipamentos de auxílio para a deambulação. No tipo IV, o quadro clínico é menos intenso do que no tipo III, caracterizando-se por deformidades ósseas leves a moderadas, fraturas recorrentes, baixa estatura de intensidade variável, *dentinogenesis imperfecta*, e escleras de coloração normal ou azulada. Os tipos III e IV são consideradas formas graves de OI. Por outro lado, o tipo I é o mais leve, tendo como principais características a estatura normal, membros sem deformidade (ou com deformidade leve), escleras azuladas e, raramente, *dentinogenesis imperfecta*. Na OI, pode haver comprometimento da audição, especialmente nos tipos I e III.

Nos últimos anos, novos tipos de OI foram descritos (tipos V, VI, VII e VIII), representando formas moderadas a graves da doença (com fraturas frequentes, deformidades e baixa estatura) e nas quais não há mutações nos genes COL1A1 e COL1A2. Nos tipos V a VIII, observam-se as seguintes particularidades: no tipo V, as fraturas podem resultar na formação de calos ósseos proeminentes; no

tipo VI, há diminuição da incorporação de cálcio e fósforo no osso cortical e trabecular (mas não na placa de crescimento, de forma a não haver sinais de raquitismo) e elevação da fosfatase alcalina sérica; no tipo VII, as lesões afetam mais intensamente a parte proximal dos ossos longos (úmero e fêmur), caracterizando rizomelia; no tipo VIII há lesões com aspecto radiológico de "pipoca" nas metáfises e epífises de membros inferiores. A OI é transmitida de modo autossômico dominante (tipos I, III, IV, V) ou recessivo (tipos VI, VII e VIII), enquanto que, no tipo II, ambos modos de transmissão são possíveis.

Desde as publicações do professor Glorieux e seus colaboradores em 1998 e 2000, os pacientes pediátricos com formas graves de OI têm sido tratados com o pamidronato de sódio (PS). O PS é um medicamento que reduz a atividade dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção do osso.

O tratamento da OI inclui também a administração por via oral de cálcio (nos pacientes com ingestão inadequada de leite e derivados) e vitamina D (nos pacientes com insuficiência ou deficiência em vitamina D). A fisioterapia tem papel fundamental no tratamento dos pacientes com OI por possibilitar melhora da massa óssea e do quadro clínico, através da promoção de atividades físicas que estimulam a formação óssea. Os familiares e pacientes também devem ser orientados quanto ao uso de medicamentos analgésicos quando da ocorrência de fraturas. A consulta com geneticista é importante, já que permite aos pais saberem o risco de recorrência da doença em futuras gestações.

Devemos enfatizar que, apesar das limitações físicas impostas aos pacientes com formas graves de OI, a sua inteligência é absolutamente normal, ou mesmo acima da média. Assim, é inadmissível que estas crianças e adolescentes não frequentem a escola, devendo receber o suporte necessário tanto para o tranporte à unidade de ensino quanto para o acesso à sala de aula.

Para finalizar, é importante que os pais sejam adequadamente orientados e apoiados quando do nascimento de criança gravemente afetada. Com frequência, a fragilidade dos ossos faz com que os pais evitem contato físico com o recém-nascido.

Para saber mais

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_osteogenese_imperfeita.pdf
www.aboi.org.br
www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/114.pdf

Hamilton Cabral de Menezes Filho

- Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Médico assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Osteopetrose

Doença

O diagnóstico se faz baseado na clínica e, sobretudo, na avaliação radiológica, na qual se pode observar: esclerose difusa do esqueleto, defeitos de modelagem em regiões metafisárias vértebras e falanges com aparência de "*bone-in-bone*" e áreas de esclerose focal em base do crânio, pelvis e vértebras

Também conhecida como doença dos ossos de mármore ou de Albers-Schönberg, a Osteopetrose compreende um grupo de doenças que se caracteriza radiologicamente pelo aumento da densidade do esqueleto. São doenças genéticas raras e determinadas por mutações em, pelo menos, 10 diferentes genes que alteram o desenvolvimento ou a função dos osteoclastos. As Osteopetroses são heterogêneas, não apenas do ponto de vista etiológico, como também clínico, variando tanto no modo de apresentação clínica como na gravidade. Coletivamente, o diagnóstico dessas condições se faz baseado na clínica e, sobretudo, na avaliação radiológica, na qual se pode observar: esclerose difusa do esqueleto, defeitos de modelagem em regiões metafisárias (ex: metáfise distal do fêmur com forma de frasco de Erlenmeyer), vértebras e falanges com aparência de "*bone-in-bone*" e áreas de esclerose focal em base do crânio, pelvis e vértebras. Além disso, as dosagens séricas da CK-BB (isoenzima BB da creatinoquinase) e da TRACP (fosfatase ácida tartarato resistente) também podem ser usadas para auxiliar o diagnóstico. Por último, a definição molecular requer a identificação da mutação do gene envolvido. Embora mais de 15 tipos sejam conhecidos, as principais formas de osteoetroses são:

ARO (Osteopetrose maligna AR) – manifesta-se nos primeiros meses de vida e apresenta alta mortalidade. As manifestações clínicas caracterizam-se por fraturas, pois o osso altamente denso é, contraditoriamente, frágil devido a alterações na sua microestrutura, predispondo também a Osteomielite. Outras manifestações são retardo de crescimento, macrocefalia com bossas frontais, estenose de coanas, deficiências visual e auditiva, paralisia facial, hipocalcemia, que pode levar a convulsões e alteração da erupção dentária com graves cáries. A complicação mais grave é a supressão da medula óssea por compressão, ocasionando Pancitopenia. O gene envolvido nessa forma clássica é o TCIRG. Além dessa forma, variantes da ARO são conhecidas, como a forma neuropática, ARO com acidose tubular renal e a forma com grave imunodeficiência e alterações ectodérmicas;

ARO intermediária – também de herança autossômica recessiva, esta forma tem início mais tardio (segunda infância) e curso clínico mais leve, com expectativa de vida normal, na maioria dos casos. Os genes envolvidos são CLCN7 e PLEKHMI.

ADO (Osteopetrose AD) – também conhecida como forma benigna ou doença de Albers-Schönberg. As manifestações clínicas e radiológicas costumam aparecer no final da segunda infância ou na adolescência. Embora sintomas clínicos como anemia e problemas oculares possam ocorrer nesta forma, as principais manifestações envolvem o sistema esquelético com fraturas, escoliose, osteoartrite da bacia e osteomielite. O gene envolvido também é o CLCN7.

O tratamento destas condições costuma ser de suporte para as manifestações clínicas presentes. Transplante de medula óssea pode ser indicado na forma clássica recessiva ARO, bem como na variante com acidose tubular renal.

Para saber mais

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests

www.linharara.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=75&Itemid=34

Denise Pontes Cavalcanti

- Especialista em Genética Médica
- Professora Associada do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- Criou e coordena o Programa de Genética Perinatal há 20 anos
- Criou e coordena um grupo de Displasias Esqueléticas

Opitz G/BBB

Síndrome

As mães dos meninos com síndrome Opitz G/BBB ligada ao X podem ser heterozigotas. Devem ser avaliadas clinicamente e podem apresentar como manifestação clínica hipertelorismo ocular ou telecanto

Foi descrita, separadamente, pelo Dr. John Opitz como síndrome G e síndrome BBB, na década de 60. Posteriormente, foi constatado que era uma entidade única recebendo o nome de síndrome de Opitz G/BBB.

A síndrome de Opitz G/BBB é caracterizada por defeitos congênitos faciais, laringo-traqueo-esofágicos, genitais e cardíacos.

A forma mais comum é ligada ao cromossomo X, afetando somente meninos, sendo em 50% dos casos causada por mutações identificáveis no gene MID1. A prevalência é em torno de 1 para cada 50 000 a 100 000 meninos. Porém uma forma autossômica dominante está descrita, sem gene identificado até o momento.

As características faciais mais comuns são hipertelorismo ocular, fronte proeminente, raiz nasal larga, narinas antevertidas, anomalias de orelhas, microcefalia, fontanela ampla e/ou sutura metópica proeminente. Em 50% dos casos, existe fenda labial com ou sem fenda de palato. Outras características são palato alto, anquiloglossia, hipodontia e dentes de apresentação neonatal.

Os defeitos laringo-traqueo-esofágicos manifestam-se com tosse e engasgos no momento da alimentação, resultando em pneumonias de repetição por aspiração. As fendas traqueo-esofágicas e laríngeas são comuns. Caso leves podem apresentar dificuldade de deglutição que melhora com a idade.

Em 90% dos casos, a hipospádia de gravidade variável está presente em meninos na forma ligada ao cromossomo X. Outras características genitais como criptorquidia e escroto bífido ou hipoplásico também são comuns. Hidronefrose e refluxo-vesico-ureteral podem estar associados.

Um terço dos indivíduos com a forma ligada ao X apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual. Apresentam *déficit* de atenção, dificuldade de aprendizado e problemas de fala. Malformação cerebral como agenesia ou hipoplasia de corpo caloso e/ou vermis cerebelar e malformação de *Dandy-Walker* estão identificados em 40% dos casos.

Um quinto dos pacientes apresentam malformação cardíaca e anomalias anais como ânus imperfurado ou ectópico.

O diagnóstico é realizado de acordo com as características clínicas.

As mães dos meninos com síndrome Opitz G/BBB ligada ao X podem ser heterozigotas. Devem ser avaliadas clinicamente e podem apresentar como manifestação clínica hipertelorismo ocular ou telecanto. Nestes casos, o risco de recorrência é de 50% para meninos.

Na forma autossômica dominante, o pai ou a mãe podem apresentar características clínicas da patologia. Quando um dos pais é afetado, o risco de recorrência é de 50% para meninos ou meninas.

Está indicado aconselhamento genético.

Casos suspeitos devem ser avaliados por médico geneticista para conclusão diagnóstica. O tratamento é sintomático, isto é, de acordo com as manifestações clínicas, necessitando a intervenção de uma equipe multidisciplinar.

Para saber mais

www.scielo.br/pdf/abo/v63n2/v63n2a12.pdf

www.bengalalegal.com/smith

www.orpha.net/

Têmis
Maria Félix

- Médica geneticista do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM)

p

Paramiloidose

Síndrome

Em 1939, o Prof. Corino de Andrade estudou uma neuropatia periférica originária da Póvoa do Varzim, em Portugal, denominada "mal dos pezinhos". A *Val 30 met*, a mutação de TTR mais comum, é encontrada no Brasil devido aos laços migratórios da época dos descobrimentos

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amilóide nos tecidos. A Paramiloidose, também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar do tipo I, é uma amiloidose hereditária ligada à TTR. Estudos epidemiológicos no norte de Portugal encontraram uma prevalência de 1/1000, mas não existem dados epidemiológicos precisos sobre a prevalência no Brasil.

A transtirretina (TTR) é uma proteína de estrutura tetramérica, predominantemente sintetizada no fígado, solúvel no plasma, mas instável nos tecidos. A mutação causa a perda da estabilidade dessa proteína de estrutura tetramérica, com a possibilidade de sua desagregação em monômeros, levando à formação de precursores que acabarão por se tornar fibrilas amilóides, responsáveis pela deposição tecidual e disfunção do órgão. Não se conhece ao certo o mecanismo final que leva à lesão tecidual, mas sabe-se que o stress oxidativo, a resposta inflamatória e a apoptose estão relacionados.

Os tecidos que mais sofrem lesão com o depósito de substância amiloide são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rim e olho. O quadro clínico progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo e motora completa, com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória, numa evolução para óbito, em média, de 10 anos. A cardiopatia também é marcante, havendo alterações na condução cardíaca precocemente, levando a bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo, e, mais tardiamente, cardiopatia por infiltração miocárdica de amiloide. A função renal é afetada mais tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce. Já o depósito em fibras autonômicas gastrointestinais leva à diarréia, náusea, vômito, perda do controle esfincteriano e, consequente ,perda ponderal importante.

As diferentes mutações do gene da TTR geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas. A história clínica detalhada é fundamental ao diagnóstico, assim como a história familiar. Alterações nos estudos de condução ner-

vosa (eletroneuromiografia) verificam-se apenas após o início franco da doença. A biópsia de nervo periférico ou de outro tecido como a glândula salivar, o tecido subcutâneo ou o reto, auxiliam no diagnóstico. A caracterização dos depósitos de amilóide, marcados com os anticorpos para TTR nos tecidos, é teoricamente de grande valor diagnóstico.

O tratamento sintomático e multidisciplinar da doença compreende tratamento da dor neuropática, da hipotensão ortostática, das arritmias cardíacas, da função cardíaca, do controle da manifestações digestivas e nutricionais, tratamento das infecções urinárias, disfunções sexual e esfincteriana, tratamento das alterações oftalmológicas, tratamento das alterações tróficas, e fisioterapia. Quanto ao tratamento etiológico o transplante de fígado tem comprovada eficácia, no sentido de reduzir a progressão da doença e a evolução natural para o estado grabatário e morte.

Algumas drogas capazes de se ligarem à TTR estabilizando-a e evitando sua desagregação e formação dos filamentos amiloides, foram desenvolvidas. Um estudo de fase III foi concluído com a droga tafamidis e a mesma mostrou-se eficaz em reduzir a progressão do comprometimento neurológico sensitivo e motor, melhorando a qualidade de vida do paciente e seu estado nutricional, quando comparada ao grupo tratado por placebo, em pacientes em fase inicial da doença, com a mutação val30met. O perfil de tolerabilidade foi muito satisfatório.

Entretanto, são aguardados os resultados de estudo com a droga diflusinal, também capaz de estabilizar a TTR em sua forma tetramérica, evitando a deposição amiloide. Esta droga está em teste num grupo de doentes mais variado que o estudo com o tafamidis, incluindo várias mutações e fenótipos.

Paralelamente, estudos clínicos em fase II avaliam a eficácia de drogas capazes de bloquear a produção de transtirretina no fígado, através da interferência com o processo de tradução do gene da TTR em proteína TTR, interferido com o RNA mensageiro (RNAm) ou através de outro mecanismo de leitura. Ensaios de fase III com substância capaz de interferir no RNA m e com um oligonucleotídeo de sentido contrário (ASO) estão previstos para início em 2013/2014.

Para saber mais

www.paramiloidose.com/portal.html

www.transpatica.org.br/recursos/outras-doencas-hepaticas/78-polineuropatia amiloidotica-familiar-paf.html

www.hportugues.com.br/medicos/artigos/docartigosmedicos.2005-05-12.4264318629

Márcia Waddington Cruz

- Mestre e Doutora em Medicina (Neurologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
- Especialista em Neurologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
- Especialista em Neurofisiologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica / Associação Médica Brasileira (SBNC/AMB))
- Responsável pelo setor de doenças neuromusculares do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ
- Responsável pelo Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM)

Polineuropatias Imunomediadas

Síndrome

O tratamento deve ser instituído nos primeiros 15 dias da doença no sentido de evitar a progressão da lesão dos nervos e é realizado pelo pulso endovenoso de imunoglobulinas ou por sessões de plasmaférese

As polineuropatias imunomediadas incluem a síndrome de Guillan-Barré (sGB) ou Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda e a forma crônica denominada Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP), sendo esta última menos frequente na faixa pediátrica.

Na sGB observa-se fraqueza flácida de início distal e em membros inferiores e que, progressivamente, afeta os membros superiores, os músculos da face e os respiratórios. Apresenta perda dos reflexos tendíneos, e a dor piora à movimentação dos membros e, em alguns casos, existem também distúrbios no equilíbrio e coordenação, movimentação ocular e disautonomia (arritmia cardíaca, aumento ou queda da pressão arterial). O quadro se instala num período de aproximadamente 15 dias (máximo até 30 dias), seguido por um período sem mudanças e, após recuperação lenta, com duração de alguns meses.

O quadro, na maioria das vezes, é precedido por um quadro infeccioso das vias aéreas superiores ou diarreico, que antecede em uma semana ou mais o quadro neurológico. Observa-se inflamação e desmielinização (perda da bainha de mielina que envolve os nervos) através de um mecanismo onde a bainha de mielina e outros elementos do nervo são agredidos pelo sistema imune através de linfócitos T, macrófagos e plasmócitos.

O diagnóstico é realizado pelo quadro clínico, associado a alterações do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), com aumento das proteínas mas sem elevação dos leucócitos e estudos da função dos nervos através da Eletroneuromiografia (ENMG).

A taxa de óbitos está em torno de 2% e decorre de complicações respiratórias e disautonomias. A maioria dos casos evolui sem sequelas mas, alguns casos, podem manter algum grau de *déficit* residual.

O tratamento deve ser instituído nos primeiros 15 dias da doença no sentido de evitar a progressão da lesão dos nervos e é realizado pelo pulso endovenoso de imunoglobulinas ou por sessões de plasmaférese. Afora isto podem ser

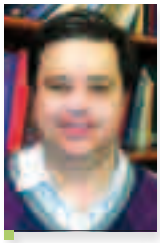
usados analgésicos para o quadro de dor, cuidados fisioterápicos e tratamento de intercorrências, devendo o paciente permanecer numa unidade de cuidados intensivos nesta fase inicial.

A CIDP diferencia-se da sGB pela recorrência de novos surtos da doença, ou pela progressão do *déficit* mesmo após o período de 4 semanas do início do quadro. O LCR também evidencia as mesmas alterações que a sGB e a ENMG mostra um padrão diferente, do tipo crónico. Aqui, o tratamento baseia-se no uso recorrente de imunoglobulina endovenosa, corticosteroides ou plasmaférese, ou outros imunossupressores, a depender da resposta clínica.

O seguimento dos pacientes com as Polineuropatias Imunomediadas é realizado pela especialidade de Neurologia. Existem vários hospitais no nosso país que dispõem de meios de diagnóstico e terapêutica para estas doenças, além de apresentarem condições terapêuticas emergenciais para a sGB.

Para saber mais

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002632/
www.medscape.com/viewarticle/500812
www.neuropathy.org/site/PageServer?pagename=Type_Immune



José Albino da Paz

- Especialista em Neurologia Infantil
- Médico assistente do Instituto da Criança, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Coordenador do serviço ambulatório de Neuroimunologia – responsável pelo seguimento dos doentes com diagnóstico de Polineuropatias Imunomediadas

Pompe

Doença

Pode-se apresentar, grosso modo, em três formas: a infantil, a juvenil e a adulta. De fato, não há uma delimitação rigorosa nessas formas, pois o que se considera é que a doença se manifesta em forma de um contínuo de expressão clínica

As doenças por depósito de glicogênio são erros raros inatos do metabolismo que levam ao acúmulo de glicogênio em vários tecidos. A glicogenose tipo II (deficiência da maltase ácida lisossomal), mais conhecida como doença de Pompe (MIM 232300), é um doença de depósito de glicogênio que também se caracteriza por ser uma doença de armazenamento lisossômico. A causa do depósito de glicogênio é a deficiência da atividade de uma enzima lisossômica, a alfa 1,4 glicosidade ou maltase ácida, sendo uma doença transmitida de forma autossômica recessiva. A incidência estimada é de 1 em cada 40 000 nascidos.

A doença pode-se apresentar, grosso modo, em três formas: a infantil, a juvenil e a adulta. De fato, não há uma delimitação rigorosa nessas formas, pois o que se considera é que a doença se manifesta em forma de um contínuo de expressão clínica e, não raro, há manifestações da forma juvenil e adulta na mesma irmandade.

Na forma clássica da infância, a deficiência enzimática é praticamente total, ocorrendo miopatia generalizada e cardiomegalia. É uma doença fatal nos primeiros dois anos de vida, sendo que maioria dos pacientes morre antes de completar o primeiro ano de vida, por insuficiência cardiorrespiratória. Caracteriza-se por uma progressiva deposição de glicogênio em diferentes tecidos, notadamente no miocárdio, no músculo esquelético e no fígado. A forma adulta da doença tem evolução mais lenta, a deficiência enzimática é parcial (3 a 30% dos níveis normais). Nessa forma, observa-se miopatia generalizada, usualmente com comprometimento inicial da musculatura proximal dos membros inferiores e, posteriormente, do diafragma e da musculatura respiratória acessória, frequentemente culminando com insuficiência respiratória. A forma juvenil apresenta características intermediárias entre as duas formas anteriores.

Atualmente, o tratamento da doença de Pompe é feito através de Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com a alfa-glicosidase recombinante humana associada a terapias de reabilitação (fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional). A TRE possibilitou um importante avanço no tratamento desta doença,

permitindo a recuperação do quadro muscular cardíaco e esquelético, prolongando a sobrevida dos pacientes e, consequentemente, diminuindo sua morbi-mortalidade. A precocidade no estabelecimento do diagnóstico, para início do tratamento, idealmente nos primeiros meses de vida para as formas infantis, leva a melhores resultados clínicos, pois menor é a chance de ocorrência de lesões irreversíveis.

O paciente com doença de Pompe deve ter seguimento com equipe multidisciplinar e a família do paciente deve ter acesso ao aconselhamento genético, pois trata-se de uma enfermidade recessiva, com risco de 25% em outras gestações do casal. A doença de Pompe é passível de estudo por meio da triagem neonatal e, recentemente, um estudo feito em Taiwan demonstrou a viabilidade do *screening* neonatal a partir da análise do papel-filtro de recém-nascidos. O uso do papel-filtro no *screening* da doença de Pompe pode abrir possibilidade para que haja estabelecimento da triagem neonatal para essa doença, visto tratar-se de um método rápido e extremamente prático.

Para saber mais
www.worldpompe.org
www.amda-pompe.org
www.pompe.org.uk

Charles Marques Lourenço

- Médico geneticista
- Especialista em Genética Clínica, pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Doutorado em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro da Sociedade Internacional para Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM) e da Sociedade Internacional para Estudo das Displasias ósseas (ISDS)
- Membro do *American College of Medical Genetics and Genomics*

Porfiria Eritropoiética Con

Doença

As manifestações clínicas incluem fotossensibilidade cutânea com a ocorrência de lesões friáveis e bolhosas em regiões expostas ao Sol. Ademais, observam-se o espessamento da pele, hipertricose e alterações hipo ou hiperpigmentares

A doença de Günther, também conhecida como Porfiria Eritropoiética Congênita (CEP), foi descrita em 1874 por Schultz. No entanto, Hans Günther aprofundou os estudos relacionados ao tema e foi o primeiro a reconhecer as Porfirias como um erro inato do metabolismo. As Porfirias estão relacionadas com defeitos na biossíntese do heme, composto fundamental para a síntese de hemoproteínas, tais como hemoglobina, citocromo P450, entre outras.

As Porfirias são classificadas como agudas (ataques com sintomas neurológicos) ou cutâneas (fotosensibilidade cutânea) dependendo das manifestações clínicas observadas, e como hepáticas ou eritropoiéticas, de acordo com o local onde os intermediários do metabolismo do heme se acumulam no fígado ou nos precursores eritróides na medula óssea. São descritos oito diferentes tipos. A CEP é uma condição de herança autossômica recessiva, associada à atividade deficiente da enzima URO-sintase, levando ao acúmulo de porfirinas nos eritrócitos, na pele, nos ossos e dentes.

As manifestações clínicas incluem fotossensibilidade cutânea com a ocorrência de lesões friáveis e bolhosas em regiões expostas ao Sol. Ademais, observam-se o espessamento da pele, hipertricose e alterações hipo ou hiperpigmentares. Os dentes adquirem coloração amarronzada. A anemia hemolítica pode ser grave e levar a esplenomegalia. Os sintomas, habitualmente, se iniciam cedo na infância, embora formas mais brandas tenham sido observadas posteriormente.

O diagnóstico requer dosagem de porfirinas na urina e fezes, estudo de atividade enzimática da URO-sintase ou estudo molecular do gene UROS. Recentemente, uma forma ligada ao X foi associada ao gene GATA1.

O tratamento envolve transfusões de sangue, eficazes na redução da produção de porfirinas. No entanto, tal terapia possui complicações como sobrecarga de ferro, entre outras. É imprescindível o controle à exposição da luz do Sol, além de evitar traumas. O transplante de medula óssea já se demonstrou eficaz e tem sido utilizado em diversas partes do Mundo.

Locais de atendimento

- Associação Brasileira de Porfiria [www.porfiria.org.br] possui uma lista com médicos em várias localidades.
- Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – RJ – Dra. Maria Angelica de F. D. de Lima
- Hospital Albert Einstein – SP – Dr. Guilherme F. Perini
- Hospital de Clínicas USP – Ribeirão Preto – SP – Dr. Charles Marques Lourenço.

Para saber mais

www.porphyriafoundation.com/about-porphyria/types-of-porphyria/CEP
www.britishskinfoundation.org.uk/SkinInformation/AtoZofSkindisease/CongenitalErythropoieticPorphyria.aspx
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10343205

Angelica Lima

- Médica formada pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
- Residência em Genética Médica pelo Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira-FIOCRUZ
- Mestre em Saúde da Criança e da Mulher – INSMCA/FIOCRUZ

q

Querubismo

Doença

O termo "querubismo" deve-se à semelhança do fenótipo dos pacientes com os "querubins" barrocos, imagens de anjos que povoavam os quadros e esculturas barrocas, bastante populares na época do século XVII, caracterizados por bochechas salientes

Querubismo é uma enfermidade caracterizada por um aumento progressivo da mandíbula e/ou maxila de início na infância. Nesta doença, o tecido ósseo mandibular/maxilar é substituído por múltiplos cistos, compostos por células estromais fibróticas e células *osteoclasto-like*. O crescimento mandibular/maxilar é indolor e bilateral, geralmente simétrico. O termo Querubismo deve-se à semelhança com os querubins barrocos, anjos que povoavam os quadros e esculturas barrocas, bastante populares na época do século XVII, caracterizados pelas bochechas salientes.

Foi descrito pela primeira vez por Jones em 1933, sendo denominada naquela ocasião de doença cística multilocular da mandíbula. A frequência desta doença é desconhecida, havendo cerca de 250 casos descritos na literatura. Alguns autores sugerem incidência de 1:10 000 nascidos vivos.

Como o fenótipo da doença é bastante variável, podem existir pacientes com expressão clínica leve, muitas vezes imperceptível. Classicamente, contudo, os pacientes apresentam os primeiros sintomas entre dois e cinco anos de idade. As lesões em mandíbula/maxila são lentamente progressivas e tendem a ficar estáveis após a puberdade (ou mesmo a regredir). Anomalias dentárias (agenesia, perda dentária precoce) também podem estar presentes em alguns indivíduos. Pacientes com formas graves de Querubismo podem apresentar problemas de deglutição, fala, visão e respiração por conta das alterações mandibulares.

O diagnóstico dessa enfermidade baseia-se em critérios clínicos e radiográficos (presença das áreas multiloculares de contornos bem definidos e de baixa densidade na mandíbula/maxila). A confirmação do diagnóstico clínico pode ser feito com a análise molecular do gene SH3BP2 (até o momento o único gene implicado no Querubismo como uma entidade isolada). É importante salientar que o Querubismo pode ser um elemento presente em algumas outra doenças genéticas (como síndrome de Noonan, síndrome de Ramon com hipertrofia gengival e mesmo em alguns pacientes com Neurofibromatose tipo I). No caso dos pacientes com Querubismo clássico, em geral inicia-se a aná-

lise molecular a partir do exon 9 (em que se concentram 80% das mutações nesse gene).

Por se tratar de um doença de caráter autossômico dominante, o aconselhamento genético é recomendado, visto o risco de 50% de recorrência em prole de um paciente portador de Querubismo. Muitos casos, no entanto, podem ser decorrentes de mutações novas, sendo ambos os genitores não portadores da mutação, apesar de mosaicismo germinativo ser uma possibilidade teórica para explicar alguns casos de novo.

O tratamento da doença requer uma equipe multidisciplinar (cirurgião craniofacial, odontólogo, pediatra, oftalmologista, fonoaudiólogo). Enxerto ósseo mandibular e tratamento ortodôntico (inclusive com reconstrução mandibular) são condutas que podem ser necessárias, apesar de alguns grupos defenderem um tratamento mais conservador em alguns pacientes, com vista à regressão espontânea das lesões em alguns afetados.

Para saber mais

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=184
http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cherubism
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1137/

Charles Marques Lourenço

- Médico geneticista
- Especialista em Genética Clínica, pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Doutorado em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro da Sociedade Internacional para Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM) e da Sociedade Internacional para Estudo das Displasias ósseas (ISDS)
- Membro do *American College of Medical Genetics and Genomics*

r

Rett

Síndrome

A quase totalidade (99,5%) dos casos é de ocorrência esporádica, com origem na linhagem germinativa paterna. No Brasil há pelo menos duas casuísticas publicadas de meninas portadoras desta condição com análise do gene MECP2

A síndrome de Rett (sR), doença descrita inicialmente pelo médico austríaco Andreas Rett em 1966 *(Rett, 1966)*, é uma doença neurológica com herança dominante ligada ao cromossomo X, caracterizada pelo progressivo comprometimento das funções neurológicas e motoras após um período de desenvolvimento inicial aparentemente normal. A capacidade de locomoção e a fala são gradativamente perdidas, assim como o uso intencional das mãos, que é substituído pelos movimentos estereotipados de "lavar as mãos" e bater palmas. Sua incidência estimada é de 1:8500 a 1:15 000 nascidas vivas *(Amir et al, 1999; Laurvick et al, 2006)*. A quase totalidade (99,5%) dos casos é de ocorrência esporádica, com origem na linhagem germinativa paterna. No Brasil, há pelo menos duas casuísticas publicadas de meninas portadoras desta condição com análise do gene MECP2 *(Lima et al, 2009; Monnerat et al, 2010)*.

Na forma clássica, a doença apresenta quatro estágios bem definidos: 1 desaceleração precoce – entre os 6 e os 18 meses; 2 destruição rápida – entre os 2 e os 4 anos; 3 pseudo-estacionário – entre os 4 e os 10 anos; 4 deterioração motora tardia – por volta dos 10 anos de idade. O desenvolvimento neuropsicomotor nos primeiros seis a doze meses é tipicamente normal. A desaceleração do perímetro cefálico inicia-se no primeiro ano de vida (fase 1). Entre os 6 e os 18 meses, as portadoras sofrem uma estagnação no desenvolvimento, seguida de regressão rápida nas habilidades motoras e de linguagem. Nesta fase (2), são comuns as crises de gritos e/ou de choro inconsolável. Outras características que podem ser observadas nesta fase incluem ataques de pânico, bruxismo, episódios de apnéia e/ou hiperpnéia, convulsões, apraxia, tremores e a perda ou redução do contato ocular. Outros achados que podem aparecer neste período são a distonia e os distúrbios de mãos e pés. Neste período, a epilepsia torna-se mais intensa. Também nesta fase a escoliose é um problema comum, que compromete mais da metade das afetadas *(Kerr et al, 2003)*. O crescimento costuma ser afetado, sendo que a maioria das meninas apresenta crescimento ponderal e, às vezes, também de estatura insuficientes. Distúrbios vasomotores, especialmente de membros infe-

riores, são comuns. Osteopenia pode ser observada precocemente na doença e tende a ser mais intensa nas pacientes não ambulatórias. Incidência mais elevada de prolongamento do intervalo QT corrigido e anormalidades da onda T têm sido descritas em portadoras desta doença e podem estar associadas à morte súbita, relatada em algumas pacientes *(Guideri et al, 1999)*. Existem pelo menos cinco formas variantes, ou atípicas, da doença: **1)** forma com predomínio de epilepsia e início do quadro antes dos seis meses de idade, associada a mutações no gene CDKL5 (Evans et al, 2005; Scala et al, 2005); **2)** forma congênita ou de início precoce, na qual a regressão não é visível, mas os sintomas são clássicos, associada a mutações no gene FOXG1 *(Ariani et al, 2008)*; **3)** forma com regressão tardia e mais gradual que na forma clássica; **4)** forme frustra, na qual a regressão ocorre mais tarde (1-3 anos), o uso das mãos é parcialmente preservado e as estereotipias manuais são mínimas ou atípicas; **5)** forma com fala preservada, na qual algumas habilidades de comunicação oral são preservadas. No caso das formas variantes (ou atípicas), os estadios da doença não são bem definidos. Estas formas representam, aproximadamente, 25% dos casos de síndrome de Rett.

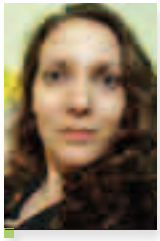
A síndrome de Rett foi descrita em homens com cariótipo 47,XXY (*Hoffbuhr et al, 2001; Schwartsman et al, 2001)*. Mutações em MECP2 em homens com cariótipo normal são raras e estão associadas à grave encelopatia neonatal com microcefalia e prognóstico reservado *(Zeev et al, 2002; Kankirawatana et al, 2006)*.

O manejo inclui avaliações que devem ser realizadas no momento do diagnóstico e, regularmente: **1.º** avaliação do desenvolvimento, crescimento, problemas nutricionais e gastrointestinais; **2.º** avaliação do sono e distúrbios respiratórios; **3.º** avaliação neurológica e com vídeo EEG; **4.º** avaliação do intervalo QT por ECG e/ou Holter; **5.º** avaliação de disfunções autonômicas; **6.º** avaliação ortopédica e da escoliose. A terapêutica multidisciplinar é fundamental e inclui: fisioterapia motora e estimulação, terapia fonoaudiológica e de fala, terapia ocupacional, musicoterapia, nutricionista, hipoterapia, hidroterapia e técnicas de aumento da comunicação. Terapia farmacológica para a epilepsia, dieta rica em fibras e aporte líquido são também necessários.

Para saber mais
www.rettsyndrome.org/
www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=778

Fernando Regla Vargas

- Especialista em pediatria e em genética médica, doutor em genética
- Professor associado do Departamento de Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
- Pesquisador associado do Programa de Aconselhamento Genético do Instituto Nacional de Câncer



Leila Schuindt Monnerat

Retinoblastoma Hereditário

Síndrome

A escolha do melhor esquema terapêutico depende do estágio tumoral, número de focos tumorais (unifocal, multifocal, bilateral), localização e tamanho do tumor, presença de implantes vítreos e idade da criança

O retinoblastoma (RB) (MIM #180200) é um tumor maligno que ocorre nas células embrionárias da retina. Acomete principalmente crianças abaixo dos cinco anos. É o mais frequente tumor ocular em crianças com incidência de 1 para cada 20 000 nascidos vivos. Dados de registros de base populacional brasileiros indicam que a incidência de retinoblastoma ajustada para a idade no período de 0 a 4 anos varia de 7 a 24 casos por milhão *(De Camargo et al, 2010)*.

Os principais modos de apresentação clínica são a leucocoria, presente em 60% dos casos, e o estrabismo, presente em 20% dos casos. História familiar de retinoblastoma é observada em aproximadamente 10% dos casos.

O diagnóstico clínico é realizado pelo exame do fundo de olho e confirmada por métodos de imagem (ultrassonografia, tomografia, Ressonância Magnética). O tumor pode ser unilateral, em 60% dos casos, com idade média de 24 meses e 40% têm doença bilateral, com idade média de 15 meses. O retinoblastoma é considerado trilateral quando, além do tumor bilateral, é diagnosticado um pinealoma, tumor das células precursoras da retina, derivadas da placa neuroectodérmica na glândula pineal. São tumores raros e apresentam comportamento agressivo e de mau prognóstico.

Os objetivos do tratamento do RB são a preservação: da vida, do olho e da visão. A escolha do melhor esquema terapêutico depende do estágio tumoral, número de focos tumorais (unifocal, multifocal, bilateral), localização e tamanho do tumor, presença de implantes vítreos e idade da criança. As opções terapêuticas incluem enucleação, crioterapia, fotocoagulação, termoterapia transpupilar com laser, radioterapia com feixe externo e braquiterapia. Protocolos de quimioterapia sistêmica ou tópica (subtenoniana, intra-arterial) também constituem opções terapêuticas.

O gene RB1 possui 27 éxons e codifica a proteína nuclear envolvida na regulação da transição G1 → S do ciclo celular. O retinoblastoma ocorre em células retinianas nas quais ambos os alelos do gene supressor tumoral RB1 sofreram mutações. Portadores de mutações germinativas no gene RB1 apre-

sentam alto risco para retinoblastoma uni ou bilateral, além de risco na adolescência e vida adulta para neoplasias extraoculares como os osteossarcomas, sarcomas de partes moles ou melanomas.

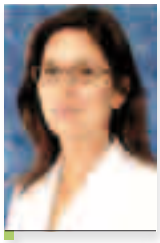
O rastreamento de mutações germinativas é realizado através de amplificação por PCR, seguida de sequenciamento das regiões codificantes do gene RB1, que detectam até 70% de todas as mutações. Outros métodos complementares são: MLPA *(Multiple Ligation-dependent Probe Amplification)* e PCR multiplex quantitativo podem detectar grandes e pequenas deleções e duplicações, responsáveis por 15% das mutações oncogênicas em RB1, análise cromossômica em linfócitos do sangue periférico que detecta deleções ou rearranjos, presentes em até 1% dos casos, Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), genotipagem de marcadores polimórficos. Mosaicismo somático pode estar presente em até 4,5% dos probandos.

A detecção de segundo tumor ocular em indivíduos com Retinoblastoma ou indivíduos em alto risco de desenvolver Retinoblastoma deve incluir exame fundoscópico (se necessário sob anestesia), que deve ser realizado logo após o nascimento e a cada três a quatro semanas no primeiro ano de vida. A partir daí, realizar exame fundoscópico a cada dois a três meses até os três anos, seguido de exame ocular semestral até os 12 anos.

Na forma hereditária, o Retinoblastoma é uma doença de transmissão autossômica dominante e penetrância em torno de 90%. Em cerca de dois terços dos portadores de mutação germinativa patogênica no gene RB1, a mutação é nova, resultando em baixo risco de recorrência para os pais do probando. O risco de transmissão para a prole do probando é de 50%. Contudo, em função da possibilidade de mosaicismo somático, descrito repetidas vezes em Retinoblastoma, o risco pode ser mais alto *(Sippel et al, 1998)*.

Para saber mais

www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/retinoblastoma/patient/page1
www.manualmerck.net/?id=290&cn=1538
www.orpha.net/



Maria Isabel Achatz

- Médica formada pela Faculdade de Medicina da Fundação do ABC
- Especialização em Genética Médica pela UNIFESP
- Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente
- Diretora do departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo
- Coordenadora do departamento de Oncogenética da Sociedade Brasileira de Genética Clínica
- Cientista assistente no CIPE no laboratório de Oncogenética Molecular
- Orientadora da pós-graduação da Fundação Antônio Prudente

Rubinstein Taybi

Síndrome

Causada pela microdeleção da região 16p13.3 ou pela mutação nos genes CREBBP, mapeado nesta região, e, com menor frequência no gene EP300, mapeado no braço longo do cromossomo 22 (22q13.2)

A síndrome de Rubinstein-Taybi (sRT, OMIM #180849) é uma doença genética bem definida, caracterizada por múltiplas anomalias congênitas associadas à deficiência intelectual. A sua prevalência é estimada em 1/125 000 nascimentos. Historicamente, a sRT é conhecida como a síndrome do polegar e hálux largos.

Embora o diagnóstico da sRT seja basicamente clínico, recentemente foi demonstrado ser causado pela microdeleção da região 16p13.3 ou pela mutação nos genes CREBBP, mapeado nesta região, e, com menor frequência no gene EP300, mapeado no braço longo do cromossomo 22 (22q13.2). Ambos os genes são altamente conservados e expressos em todas as células. Tais proteínas possuem atividades homólogas com sítios de ligação para fatores de transcrição e domínios de histonas acetiltransferases (HAT). A proteína CBP possui uma atividade HAT, abrindo a estrutura da cromatina em lóci que precisam ser expressos, um processo essencialmente regulatório de genes na sua expressão (Hennekam, 2006). Pacientes com sRT raramente conseguem ter filhos e quase todas as mutações são consideradas esporádicas (de novo, não herdadas), incluindo as microdeleções, em que parte do gene é removido causando a perda de um dos alelos e a sua haploinsufiência. Apenas cinco casos foram descritos decorrentes de translocações e dois casos associadas a inversões do cromossomo 16. Mutações sem sentido e mutações em sítios de *splicing* que tem afetado somente o domínio HAT da proteína CBP fazem com que a perda da atividade HAT seja suficiente para causar o quadro clínico de SRT (www.hgmd.org) (Hennekam, 2006).

As características principais que permitem o diagnóstico da sRT encontram-se na face e nos membros. A aparência facial é muito particular: estrabismo, sobrancelhas cheias e bem arqueadas, cílios longos, fendas palpebrais no sentido "anti-Down", nariz adunco com o septo localizando-se abaixo das alas nasais, palato bem arqueado e discreta microrretrognatia. O achado de cúspides em forma de "espícula" na parte palatal dos incisivos permanentes confirma o diagnóstico. O alargamento dos polegares e háluces estão presentes na maioria dos casos. Ocasionalmente, a duplicação parcial do primeiro dígito pode estar

presente nas mãos ou nos pés. Os polegares e háluces estão desviados para o lado radial em um terço dos pacientes. Existe um *déficit* de crescimento, com importante perda de peso durante a primeira infância, substituído mais tarde na criança ou adolescente por obesidade. Outros achados físicos podem incluir anomalias oculares, cardiopatia congênitas, hipermobilidade articular e anomalias de pele. *Déficit* global do desenvolvimento, incluindo a deficiência intelectual, é característico, com um QI médio entre 35 a 50. Apesar disso, os pacientes apresentam uma excelente habilidade de estabelecer um contato social. O seu comportamento é geralmente caracterizado pelo *déficit* de atenção e pouca coordenação, sendo no adulto característico as mudanças bruscas de humor. É comum entre as famílias menção a problemas de alimentação no período neonatal, problemas resipratórios na primeira década, e constipação permanente. Foram descritos aumento de risco para tumores, principalmente meningeoma e outros tumores cerebrais, assim como leucemias.

A abordagem diagnóstica na sRT é semelhante a qualquer outra avaliação em genética: anamnese, história familiar e exame físico. O diagnóstico permanece eminentemente clínico e baseia-se no reconhecimento das características principais da SRT: o nariz adunco com o septo alongado abaixo das alas nasais, polegares e háluces largos e *déficit* global do desenvolvimento. A inspeção dos dentes traz um sinal semiológico importante que é a presença das cúspides talon. É uma extensão anômala da parte palatal dos dentes podendo ter o aspecto de "espícula", "chifre" ou até aspecto de um "microdente". Outros autores relatam que a presença de quelóides na pele, principalmente em membros superiores, corroboram o diagnóstico.

A documentação da história natural torna-se fundamental na organização do planejamento terapêutico tanto na reabilitação (fisioterapeuta, fonoaudiologia) assim como nas avaliações antecipatórias dos órgãos sensoriais e funcionais (motor, audição, visão, etc) visando identificar possíveis *déficits* do desenvolvimento.

Para saber mais

www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/sindrome-rubinsrein-taybi.htm
http://ghr.nlm.nih.gov/condition/rubinstein-taybi-syndrome
www.artsbrasil.org.br

Evelyn Quintanilha Vianna

- Licenciada em Ciências Biológicas - UERJ/FFP
- Professora Docente I do Estado do Rio de Janeiro
- Aluna de Mestrado - Departamento de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueiras/ FIOCRUZ
- Programa de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Biologia da UFRJ/CCS

* com

Juan C. Llerena Jr

- Coordenador do Centro de Genética Médica do Instituto Nacional Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro

S

Síndrome Hemolíti Urêmica Atípica

Síndrome

Embora a doença seja genética, não é incomum que a primeira manifestação leve anos para acontecer. A presença de fenômenos epigenéticos, como infeções virais ou gestação, deflagram a ativação descontrolada da via alternativa do complemento

A síndrome Hemolítico Urêmica (SHU) é uma microangiopatia trombótica, caracterizada por anemia hemolítica não imune, plaquetopenia e injúria renal aguda.

A SHU não-STEC ou atípica (SHUa) ocorre em 5 a 10% dos casos, sem infecção por shiga-toxina, causada pela ativação contínua da via alternativa do sistema complemento. Pode ocorrer em qualquer idade e, por apresentar uma causa genética, surtos de agudização são esperados. Pode ser esporádica ou familiar. O prognóstico é reservado, com mortalidade de 6,7% em crianças e 0,8% em adultos. Em adultos, a evolução para doença renal crônica terminal ocorre em 46% dos casos e é preciso ter alto índice de suspeição para evitar que a doença seja sub--diagnosticada.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de microangiopatia trombótica: Púrpura Trombocitopência Trombótica (PTT), infecções virais (HIV, BK vírus), infecção por pneumococo produtor de neuraminidase, doenças do tecidos conectivo, neoplasias malignas (quimio e radioterapia), drogas (ticlopidina, bleomicina, gencitabina, clopidogrel, tacrolimo, ciclosporina), hipertensão maligna e síndrome HELLP.

A SHU atípica é uma doença rara, causada pela ativação contínua do sistema complemento. Recentemente, mutações nos genes que codificam proteínas inibidoras da via alternativa do complemento foram descobertas.

Embora a doença seja genética, não é incomum que a primeira manifestação leve anos para acontecer. O surto inicial geralmente é abrupto com palidez, oligúria ou alteração de coloração da urina e mal estar. Exames iniciais mostram anemia, plaquetopenia (não necessariamente significativa), elevação de escórias nitrogenadas e creatinina e sedimento urinário com hematúria, proteinúria e, às vezes, leucocitúria. A injúria renal aguda é frequentemente dialítica. Cerca de 60% dos pacientes apresentam envolvimento de outros sistemas: gastrointestinal (diarreia, pancreatite, necrose hepática), neurológico (estado confusional, convulsões), cardiovascular (insuficiência cardíaca, HAS severa), hemorragia pulmonar e necrose de extremidades.

Apesar do tratamento de suporte, existe uma alta mortalidade (especialmente em

crianças) e evolução para doença renal crônica terminal, pois, embora a primeira manifestação seja aguda, a doença é crônica e contínua.

Devido à gravidade e prognóstico reservado, o tratamento deve ser iniciado imediatamente (primeiras 24 horas) mediante suspeita clínica, pois o diagnóstico definitivo é um processo demorado, muitas vezes feito por exclusão.

Em adultos, a primeira linha de tratamento é plasmaférese. Se a mesma não for disponível, deve iniciar-se infusão de plasma. Preconiza-se manter o tratamento por dois dias após a remissão completa. Na prática, observa-se que a resposta hematológica ocorre nas primeiras semanas de tratamento, porém a recuperação renal é menos notável (podendo ocorrer progressão para doença renal crônica terminal em quase 50% dos pacientes). Alguns pacientes são resistentes ou tornam-se dependentes de tratamento com plasma.

Devido à presença de alterações genéticas, o aparecimento de novos surtos pode ocorrer deflagrados por infecções, vacinação, gestação entre outros. Nestes casos, preconiza-se reiniciar o tratamento com plasma. Os pacientes com mutação MCP (CD46) geralmente não respondem a plasma (fator ligado à membrana), porém podem apresentar remissão espontânea.

Entretanto, surgiu uma nova droga denominada eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga com alta afinidade ao componente C5 da via alternativa. Desta forma, impede a formação de C5b-9, que é o complexo de ataque à membrana. Estudos multicêntricos internacionais prospectivos (adolescentes e adultos) e retrospectivo (crianças) mostraram recuperação hematológica rápida, após a primeira infusão. Esta medicação tem indicação precisa, tanto para tratar a doença quanto para prevenir a recidiva em rins transplantados. Apresenta bom perfil de segurança. A única contra-indicação formal é infecção meningocócica e os pacientes devem ser vacinados para meningococo, de acordo com políticas locais, antes de recebê-la. Além disso, em algumas situações, preoconiza-se o uso de antibiótico profilático, por seis meses, após início do uso.

O prognóstico do transplante renal nos pacientes com SHUa é ruim, uma vez que a recorrência da doença no enxerto chega a 80-90% nos casos de mutação em CFH.

Lilian Monteiro Pereira

- Médica nefrologista pediátrica pelo Instituto da Criança do HCFMUSP
- Doutorado em Nefrologia pela Universidade de São Paulo
- Médica Assistente da Clínica do Rim e Hipertensão, Campinas (SP)

Para saber mais

www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10907&idlangart=ES
www.revistanefrologia.com/revistas/P5-E522/P5-E522-S2979-A10907.pdf
www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=809

Smith-Lemli-Opitz

Síndrome

Sindactilia de 2.° e 3.° pododáctilos, alteração de genitália em meninos, deficiência mental, microcefalia, pregas epicantricas internas, ptose palpebral, nariz pequeno e micrognatia são algumas das características mais comuns desta síndrome

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz (sSLO), caracteriza-se pela presença de múltiplas anomalias congênitas associadas a deficiência mental. sSLO é classificada como Erro Inato do Metabolismo (EIM) de biossíntese de colesterol, de herança autossômica recessiva e causada pela deficiência da enzima delta-7-colesterol-redutase. Esta enzima, codificada pelo gene *DHCR7*, quando alterada, acarreta níveis baixos de colesterol e acúmulo de 7-desidrocolesterol (7-DHC) nos tecidos. SSLO tem um amplo espectro fenotípico e uma incidência que varia entre 1:20 000 e 1:70 000.

As manifestações clínicas mais frequentes encontradas em sSLO são: sindactilia de 2.° e 3.° pododáctilos, alteração de genitália em meninos e deficiência mental. A face característica inclui microcefalia, frontal estreito, pregas epicantricas internas, ptose palpebral, nariz pequeno, narinas antevertidas e micrognatia. Estrabismo, catarata, palato alto, arqueado ou fendido e comissuras bucais voltadas para baixo também são defeitos frequentes no segmento crânio-facial.

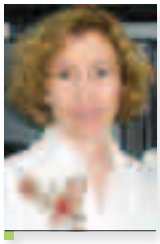
O diagnóstico clínico pode ser difícil, pois alguns pacientes apresentam anomalias leves com ou sem deficiência mental, enquanto outros possuem malformações graves com deficiência mental. Os sinais mais comuns da síndrome, em conjunto com a face típica, são bons indicadores para formar a hipótese diagnóstica. As análises bioquímicas de colesterol e 7-DHC por cromatografia gasosa-espectrometria de massas ou espectrofotometria no UV são fundamentais para firmar um diagnóstico definitivo de sSLO. Embora a sSLO seja frequentemente associada a níveis baixos de colesterol, tais níveis não podem ser utilizados de forma isolada para confirmar ou excluir um diagnóstico, pois 10% dos pacientes podem possuir níveis normais. Diagnóstico pré-natal pode ser realizado por dosagem de 7-DHC em líquido amniótico e vilosidade coriônica e marcadores no soro podem indicar gravidez de risco para sSLO, por exemplo, o teste triplo (alfa-fetoproteína, gonadotrofina e estriol), pode apresentar padrões similares aos encontrados para Down e Trissomia 18. A translucência nucal pode apresentar aumento no primeiro trimestre de gestação.

Até ao momento, mais de 130 mutações foram identificadas no gene *DHCR7* e as mutações IVS81G >C e T93M são as mais comuns no Mundo e também no Brasil, onde 3 mutações novas foram descritas: M1V, N274K e L317R. Existem 2 tipos de sSLO, o clássico ou tipo I envolve várias combinações de mutações e o tipo II, muito grave, é associado a homozigose das IVS81G >C, W151X e R404C.

O tratamento da sSLO envolve a reposição de colesterol, seja por dieta, como a rica em gema de ovo ou por colesterol farmacêutico. Os benefícios clínicos são voltados para os problemas comportamentais e de desenvolvimento, incluindo melhora do crescimento e tônus muscular, diminuição de infecções, da irritabilidade e da fotossensibilidade. O tratamento, embora não atinja as áreas do cérebro afetadas, melhora a sociabilidade e, consequentemente, a qualidade de vida dos pacientes.

Para saber mais

http://ghr.nlm.nih.gov/condition/smith-lemli-opitz-syndrome
www.hopkinsmedicine.org/cmsl/slos_web_text.html
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=818.0



Fernanda Bertão Scalco

- Professora adjunta do departamento Bioquímica Universidade Federal do Rio de Janeiro
- Doutorada em Genética e pós doutorada em Biologia molecular pela SSLO
- Coordenadora do LABEIM
- Atua em pesquisa, diagnóstico e desenvolvimento de métodos para triagem e acompanhamento de EIM

Smith Magenis

Síndrome

O quadro de alterações comportamentais provoca transtornos à família, podendo confundir com a manifestação de um autismo ou outra doença psiquiátrica da infância

A síndrome de Smith-Magenis (SMS) é uma doença caracterizada por retardo mental, anomalias congênitas múltiplas, dismorfias craniofaciais típicas e distúrbio de comportamento. A doença tem uma incidência estimada em 1 afetado para 15 mil nascidos-vivos. Trata-se de uma síndrome causada pela haploinsuficiência do gene RAI1, seja por mutação em heterozigose (10% dos casos), ou pela deleção intersticial da região cromossômica 17p11.2 que abrange este gene (90% dos casos).

Diferentes anomalias podem ocorrer na SMS, incluindo malformações cardíacas e renais. Os pacientes usualmente apresentam hipotonia e *déficit* pôndero-estatural no primeiro ano de vida. O aspecto craniofacial, apesar de se modificar com a idade, caracteriza-se por braquicefalia, rosto alargado, sinofre, olhos encovados, fendas palpebrais oblíquas para cima, retração da face média, lábio superior evertido com aspecto em arco e com comissuras bucais para baixo. Braquidactilia, assim como outras alterações esqueléticas, e problemas oftalmológicos como miopia elevada também são frequentes.

Na sua evolução, o *déficit* cognitivo é percebido pelo atraso de linguagem e de controle de esfíncteres. O quadro de alterações comportamentais provoca transtornos à família, podendo confundir com a manifestação de um autismo ou outra doença psiquiátrica da infância. A queixa de crises de birras prolongadas ocorre durante toda a infância. Algumas características comportamentais são peculiares e podem auxiliar para a suspeita do diagnóstico. Deve ser destacado no fenótipo comportamental a manifestação de algumas formas de auto-injúria como colocar objetos em orifícios do corpo e arrancar as unhas até o sangramento, assim como alguns movimentos estereotipados como de abraçar o próprio corpo ou de apertar as mãos contra o tórax na linha média. Na SMS, pode ocorrer distúrbio do sono e os pais reclamam que a criança acorda durante várias horas durante a madrugada e permanece sonolenta durante o dia.

O diagnóstico pode ser confirmado por exames que indiquem a microdeleção (FISH, MLPA, Array-CGH), ou por sequenciamento do gene RAI1. Pratica-

mente quase todos os casos são "de novo" e o risco de recorrência para os pais é muito baixo.

Não há um tratamento para a SMS, mas devem ser oferecidos vários recursos para o manejo de agravos provocados pela doença, como o uso de medicamentos para o distúrbio do sono e/ou o distúrbio comportamental.

Ao diagnóstico, recomenda-se a busca de anomalias associadas por uma avaliação clínica direcionada e, pelo menos, a realização de ultrassonografia renal, ecocardiograma e uma avaliação oftalmológica. Deve ser considerado o acompanhamento clínico regular para averiguar as diferentes complicações associadas a SMS como, por exemplo, perda auditiva. Recomenda-se acompanhamento multidisciplinar com terapias para a estimulação do desenvolvimento, visando a maior independência do afetado e um programa de educação especial.

No Brasil, não há centros de atendimento dedicados a SMS mas, usualmente, os pacientes podem ser diagnosticados e acompanhados em hospitais terciários.

Para saber mais

http://ghr.nlm.nih.gov/condition/smith-magenis-syndrome

www.prisms.org

www.smith-magenis.co.uk

Daniel Rocha de Carvalho

- Residência em Genética Médica, pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (USP)
- Especialista em Genética Médica pela AMB
- Doutorado pela Universidade de Brasília
- Médico Geneticista da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, com experiência na área de retardo mental, doenças neurogenéticas, malformações congênitas e displasias ósseas

t

Tirosinemia tipo I

Doença

O tratamento da tirosinemia tornou-se revolucionário após a introdução da Nitisinona, um inibidor da 4-OH-fenilpiruvato dioxigenase que bloqueia o acumulo dos metabolitos tóxicos gerados pelo defeito enzimático de causa genética

A Tirosinemia tipo I, também denominada Tirosinemia hepato-renal é causada pela deficiência da enzima Fumarilacetoacetato hidrolase (MIM 276700). Trata-se de uma doença metabólica hereditária, de padrão de herança autossômico recessivo. A frequência é de aproximadamente 1:100 000 nascidos vivos, com uma incidência significativamente maior em Quebec, no Canadá. O bloqueio enzimático resulta no acumulo de metabólitos tóxicos com a formação de succinilacetona, maleilacetoacetato e fumarilacetato. A apresentação clínica pode ser aguda, antes dos 6 meses de vida, levando à falência hepática grave, vômitos, sangramento, sepse, hipoglicemia, tubulopatia renal (síndrome Fanconi renal), crises de dor (crises porfíricas), extrema irritabilidade e hepatomegalia. A forma de apresentação crônica, de manifestação acima de 1 ano, apresenta-se com hepatomegalia, cirrose, retardo crescimento, raquitismo, hematomas, tubulopatia renal crônica, neuropatia, crises de dor porfírica e adenomas hepáticos e hepatocarcinoma. Alguns casos podem apresentar cardiomiopatia e manifestações neurológicas. O diagnóstico é obtido através da dosagem quantitativa de aminoácidos no sangue, em que os níveis de tirosina e metionina se encontram aumentados. A análise de ácidos orgânicos na urina pode demonstrar a presença de succinilacetona e derivados 4-OH-fenilatico, sendo estes os principais marcadores bioquímicos da doença. Alguns pacientes podem apresentar aumento urinário de porfirinas e ácido δ-aminolevulinico. Tanto nas formas neonatais e infantis a alfa-fetoproteína está aumentada no soro.

O diagnóstico diferencial cursa com outras doenças hepáticas, em particular hepatite neonatal, defeitos da cadeia respiratória mitocondrial, galactosemia, intolerância à frutose e doenças da síntese dos ácidos biliares.

O tratamento da tirosinemia tornou-se revolucionário após a introdução da Nitisinona (NTBC) 1(–2) mg/kg, em 2 doses, um inibidor da 4-OH-fenilpiruvato dioxigenase que bloqueia o acúmulo dos metabolitos tóxicos gerados pelo defeito enzimático de causa genética. A resposta clínica é rápida, podendo notar melhora clínica e laboratorial em 48 horas, após o início da medicação.

O tratamento deve ser continuo e sem interrupção. A dose é individualizada. Além da NTBC, é necessário manter uma dieta restrita em tirosina e fenilalanina, através do uso de fórmulas metabólicas especificas para tirosinamia. Os valores de tirosina devem ser mantidos entre 200-400 umol/l. O transplante de fígado está indicado somente para os casos de diagnóstico tardia com lesões hepáticas irreversíveis. O prognóstico da doença tem sido muito bom nos pacientes com diagnóstico precoce (antes de 1 mês), utilizando nitisinona e dieta restrita em tirosina e fenilalanina. A monitorização clínica é necessária, com realização de exames bioquímicos e avaliações clínicas periódicas com um especialista em doenças metabólicas.

Para saber mais

www.diagnosticoprecoce.org/doencas/Tirosinemia.htm
www.ufpa.br/eim/documentos/tirosinemia.pdf
www.sbtn.org.br/anais_evento_2010/trabalhos/triagem/poster/P097.pdf

Carolina Fischinger Moura de Souza

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1996)
- Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- Doutorado em Ciências pelo Programa de pós Graduação de Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- Médica do Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Coordenadora do Serviço de Informação sobre Erros Inatos do Metabolismo

u

Unverricht--Lundborg

Doença

Também chamada de epilepsia mioclônica báltica, modernamente conhecida pela sigla EPM1, é causada por alterações no gene CSTB, localizado no cromossomo 21, e que codifica a Cistatina B

Dentre as epilepsias mioclônicas progressivas, a doença de Unverricht-Lundborg configura-se como a causa isolada mais comum. Descrita inicialmente por Unverricht (1891) e Lundborg (1903), trata-se de uma condição neurodegenerativa autossômica recessiva, sendo mais prevalente entre a população escandinava e do Mediterrâneo ocidental. Também chamada de epilepsia mioclônica báltica é modernamente conhecida pela sigla EPM1.

A EPM1 é causada por alterações no gene CSTB, localizado no cromossomo 21, e que codifica a Cistatina B. A mutação mais comum é uma expansão instável de uma sequência de 12 nucleotídeos na região promotora desse gene, resultando na redução significativa da expressão de mRNA. Cistatina B é um polipetídeo inibidor de diversas proteases lisossomais, sendo que a ação não-balanceada dessas enzimas resulta em proteólise, apoptose e ativação glial. A deficiência de Cistatina B predispõe especialmente os neurônios cerebelares ao stresse oxidativo, sendo aventada a hipótese de que a disfunção cerebelar seja responsável pelo aumento da excitabilidade cortical cerebral.

A idade de início geralmente dá-se entre os 6 e os 16 anos, sendo o sintoma inicial uma crise tônico-clônica generalizada, com desenvolvimento ulterior e progressivo de mioclônus de origem cortical, ativado pela ação e sensível a estímulos sensoriais diversos, de predomínio ao amanhecer, que acomete inicialmente as regiões distais dos membros superiores e, posteriormente, os membros inferiores, face, língua e laringe. Outros sinais associadas mais tardiamente incluem ataxia, disartria e tremor de intenção. Observa-se declínio intelectual leve e global ao longo do tempo, especialmente das funções executivas e de processamento, mas a cognição é menos comprometida que a motricidade, com preservação do *insight* e da orientação auto e alopsíquica.

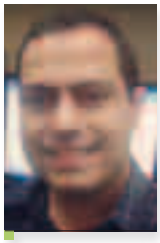
O eletrencefalograma é caracterizado pela presença de descargas do tipo ponta-onda e polipontas generalizados por fotosensibilidade na maioria dos pacientes (geralmente no início da doença, com remissão ao longo do seu curso natural) e alentecimento da atividade de base, o qual acompanha o declínio

cognitivo. Estimulação magnética transcraniana revela redução da inibição intracortical, enquanto potenciais evocados somatossensoriais mostram-se exacerbados. Exames de imagem do encéfalo por Ressonância Magnética podem não ser informativos, ou apenas revelarem alterações atróficas em córtex motor, tronco cerebral e cerebelo. Achados histopatológicos, quando disponíveis, compreendem alterações degenerativas igualmente inespecíficas.

O comprometimento funcional motor, geralmente, estabiliza a partir da segunda década da doença, quando a intensidade do mioclônus atinge um platô. A longo prazo, a maioria dos pacientes necessita de auxílio para deambulação ou fica restrita a cadeira-de-rodas. As crises tônico-clônicas generalizadas respondem bem ao tratamento sintomático com drogas antiepilépticas, porém a natureza refratária do mioclônus enseja a polifarmacia – as drogas de escolha são o valproato de sódio, o clonazepam, o piracetam e o levetiracetam. Topiramato e zonisamida são opções, enquanto carbamazepina, fenitoína e lamotrigina devem ser evitadas. O uso de N-acetilcisteína tem sido advogado como modificador do curso da doença, porém com resultados clínicos variáveis.

Para saber mais

http://professionals.epilepsy.com/page/syndromes_unverricht.html
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=308
www.medlink.com/medlinkcontent.asp



Rodrigo Fernandes Cury

- Neurologista e Neurofisiologista Clínico pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- Médico Assistente do Laboratório de EEG e Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Usher

Síndrome

Em todo o mundo, estudos buscam aperfeiçoar os testes moleculares para o diagnóstico da síndrome de Usher. Já foram descritos 11 *loci* e 9 genes relacionados com a síndrome de Usher

A síndrome de Usher (USH) é uma patologia caracterizada por disacusia neurossensorial, retinose pigmentar e disfunção vestibular, com padrão de herança autossômico recessivo. Pode apresentar-se de três formas, que se diferenciam pela idade de início dos sintomas e sua gravidade. Estas são:

Tipo 1: é o mais grave e causa deficiência auditiva profunda congênita, retinose pigmentar que se inicia na infância e disfunção vestibular;

Tipo 2: é caracterizado por perda congênita moderada a grave da audição, retinose pigmentar após a segunda década de vida e pela resposta vestibular normal;

Tipo 3: apresenta perda progressiva da audição, visão e disfunção vestibular.

Na síndrome de Usher tipo 1 (USH1), o exame de audiometria mostra ausência de resposta em todas as frequências ou residual função em baixas frequências. Nestes casos, o implante coclear pode trazer grande benefício. Crianças com USH1 podem apresentar atraso no desenvolvimento motor devido à disfunção vestibular. Por apresentar tardiamente os sinais da perda da visão, os pacientes são diagnosticados como portadores de deficiência auditiva não sindrômica na infância, até o início dos sintomas oculares. A cegueira noturna é frequentemente o primeiro sintoma a manifestar-se. O exame oftalmológico pode detectar a presença da degeneração retiniana na infância e, por isso, está indicado para a detecção da USH em crianças com surdez.

No USH2, a perda da audição apresenta-se de forma congênita, porém menos intensa que no USH1. O exame de audiometria pode apresentar moderada perda auditiva, para frequências baixas, até grave perda para altas frequências. Estes indivíduos, em geral, beneficiam de aparelhos auditivos. Por possuírem função vestibular normal, estes pacientes apresentam desenvolvimento motor normal. O diagnóstico de retinose pigmentar é estabelecido em torno da segunda década de vida, mas o paciente pode iniciar com poucos sintomas alguns anos antes da dificuldade visual se tornar evidente.

No USH3 a variação na intensidade dos sintomas, a idade de aparecimento

e a piora progressiva podem tornar difícil o diagnóstico. Nestes casos, o teste molecular pode elucidar o mecanismo da doença.

Em todo o mundo, estudos buscam aperfeiçoar os testes moleculares para o diagnóstico da síndrome de Usher. Já foram descritos 11 *loci* e 9 genes relacionados com a síndrome de Usher (Tabela 1). Destes *loci*, 7 estão relacionados com o USH1, 3 com a USH2 e um com a USH3. Os tipos 1 e 2 são os mais comuns. Para o diagnóstico molecular do USH, podem ser usadas as técnicas de *microarray*, sequenciamento ou sequenciamento de nova geração.

Muitos estudos estão em andamento visando melhorar a visão e a audição dos pacientes. Próteses auditivas e de retina têm evoluído. Conceitos de neuroproteção, controle de dano oxidativo, terapias farmacológicas baseadas nos conhecimentos da fisiopatogenia da doença além de terapias gênicas (para o gene USH2A) e terapias celulares estão entre esses estudos.

Para saber mais

www.ahimsa.org.br/centro_de_recursos/projeto_horizonte/SINDROME_DE_USHER_ESTUDO_CLINICO.pdf

http://retinabrasil.org.br/site/doencas/sindrome-de-usher-ush/

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=886.0

Juliana Maria Ferraz Sallum

- Professora afiliada do departamento de Oftalmologia da UNIFESP
- Graduada em Medicina e especialista em Oftalmologia na UNIFESP
- Mestra e doutora em Medicina (Oftalmologia) na UNIFESP
- *Fellowship* no Centro de Doenças Genéticas e Hereditárias Oculares do *Wilmer Eye Hospital* e na *Johns Hopkins University*
- Especialista em Genética Clínica pela SBGC

V

Von Hippel-Lindau

Doença

Embora a média da idade ao diagnóstico seja de 40 anos, os tumores assintomáticos são frequentemente detectados numa idade mais jovem, mas raramente antes dos 16

A doença de von Hippel–Lindau (VHL) é autossômica dominante caracterizada por uma grande variabilidade fenotípica. Estima-se que tenha uma incidência de 1 em cada 36 000 nascidos vivos. Os tumores mais frequentes são os hemangioblastomas (HB) da retina e de sistema nervoso central (SNC), o carcinoma de células renais (RCC), o feocromocitoma (FC), e os tumores pancreáticos e do saco endolinfático (TSEL).

Os critérios de diagnóstico são:

- Com história familiar de VHL (80% dos casos): presença de um único tumor (HB de retina ou de SNC, RCC, FC, tumor pancreático ou TSEL) em qualquer parente de risco;
- Sem história familiar de VHL (20%): presença de dois tumores (dois HB ou um HB e um tumor visceral).

O gene VHL localiza-se na região terminal do braço curto do cromossomo 3 (3p25) e consiste de três éxons, os quais codificam a proteína VHL (pVHL). A principal função da pVHL é regular a degradação dos fatores de transcrição HIF-1 e HIF-2, sob condições normais de oxigênio. Em baixas concentrações de oxigênio, ou quando a pVHL está ausente ou inativa (como na doença de VHL), HIF-1 e HIF-2 são estabilizados e ativam genes-alvo responsáveis por vários processos como angiogênese, proliferação, apoptose e metabolismo. Uma grande variedade de mutações germinativas tem sido descrita em mais de 900 famílias. 30 a 40% dos casos consistem de deleções de éxons, enquanto que as demais mutações são substituições de aminoácidos e mutações que provocam uma proteína truncada. A taxa de detecção de mutações é maior que 95%. As famílias com mutações truncadoras ou deleções são classificadas como VHL Tipo 1, e apresentam HB de retina e SNC e RCC, sendo o FC pouco frequente. Um subgrupo de pacientes (Tipo 1B) apresenta uma deleção contígua que envolve o gene VHL e o gene HSPC300 e desenvolvem HB, mas possuem um baixo risco de RCC. Já as famílias com FC são designadas como Tipo 2 e apresentam mutações de substituição. Os HB dos SNC são as principais características da doença de VHL e, em cerca de 40% dos casos, a primeira manifestação. Os Angiomas

de Retina são a manifestação inicial mais comum da doença de VHL, sendo múltiplos e bilaterais em cerca da metade dos casos. O risco acumulado de perda visual é estimado em 55% aos 50 anos. Os RCC são a principal causa de mortalidade na doença de VHL. Embora o risco de RCC varie em diferentes subtipos da síndrome, nas formas mais comuns (Tipos 1 e 2B) o risco é de cerca de 70%.

O risco de FC na doença de VHL varia de acordo com o subtipo clínico e a mutação subjacente. A média da idade ao diagnóstico é de cerca de 30 anos. Os cistos e tumores pancreáticos são relativamente comuns na doença de VHL, a maioria são múltiplos cistos, e raramente prejudicam a função do pâncreas. Os TSEL bilaterais são considerados patognomônicos da doença de VHL. Embora geralmente assintomáticos, a manifestação clínica mais frequente é a perda auditiva e ocorre em média aos 22 anos.

O monitoramento dos indivíduos afetados e dos portadores assintomáticos pode reduzir a morbidade e mortalidade da doença de VHL. Entretanto, o manejo de alguns aspectos da doença, em particular, de lesões múltiplas do SNC, é muito complexo. Por isso, o cuidado das famílias deve ser concentrado em centros de referência especializados. O diagnóstico precoce da maioria das complicações melhora o prognóstico e, assim, todos os pacientes e os parentes de risco devem ser submetidos a um programa de rastreamento completo, desde a infância, exceto aqueles cujo diagnóstico for excluído por teste molecular.

A doença de VHL é uma entidade multissistêmica complexa que requer a participação de diversas especialidades médicas. Coordenar o cuidado médico das famílias pode ser desafiador, porém, essencial para prevenir a morbidade e mortalidade. Além disso, uma atenção especial deve ser dada aos aspectos psicossociais das famílias.

No futuro recente, drogas-alvo podem oferecer novas oportunidades terapêuticas para os pacientes, como já é o caso dos inibidores tirosina-quinase no tratamento do FC28. Até o momento, tais drogas estão sendo avaliadas em alguns ensaios clínicos, obtendo bons resultados preliminares.

Para saber mais
www.vhl.org
www.abvhl.com
www.orpha.net

Israel Gomy

- Médico geneticista e mestre em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP
- Doutorando em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente/Hospital A.C.Camargo
- Médico assistente do serviço de Genética do HC da FMRP-USP e do Instituto da Criança do HC da FMUSP

W

West

Síndrome

Os espasmos têm início abrupto e evolução gradual, concentrando-se na transição vigília-sono, e manifestam-se geralmente antes de um ano de idade, especialmente entre 3-7 meses, sendo rara a apresentação após os 18 meses

A síndrome de West (sW) representa o protótipo de encefalopatia epiléptica severa da infância, sendo caracterizada por numerosos espasmos simétricos em flexão, extensão ou flexão-extensão da cabeça e braços. Geralmente associada a um padrão de eletrencefalograma (EEG) característico conhecido por hipsarritmia e regressão psicomotora, a condição foi primeiramente descrita pelo médico William James West (1841), referindo-se à doença do próprio filho. Os espasmos têm início abrupto e evolução gradual, concentrando-se na transição vigília-sono, e manifestam-se geralmente antes de um ano de idade, especialmente entre os 3 e os 7 meses, sendo rara a apresentação após os 18 meses. A incidência oscila entre 2-3/10 000 nascidos vivos, e a prevalência entre 1,5-2/10 000 crianças.

Muitos pacientes podem não ter o quadro prontamente reconhecido à primeira avaliação. O diagnóstico é corroborado pela presença, ao EEG, de uma atividade caótica com paroxismos epileptiformes polimórficos e multifocais de alta voltagem (>200 mcV), pontuada por breves períodos de eletrodecremento. Tais descargas são ativadas no sono NREM e melhoram no sono REM. Os espasmos podem ocorrer mesmo na ausência de hipsarritmia clássica ou modificada, e quase sempre se resolvem ao longo do tempo, sendo geralmente substituídos por outros tipos de epilepsias refratárias (como a síndrome de Lennox-Gastaut). Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor é observado em até 90% dos casos, sendo relativamente comum o aparecimento de um distúrbio do espectro autístico.

Até ao momento foram descritas mais de 200 anormalidades neurológicas em associação com a sW, sendo as mais comuns: síndrome de Aicardi, infecção pelo CMV, síndrome de Down, hemimegalencefalia, encefalopatia hipóxico-isquêmica, incontinência pigmentar, hemorragia intracraniana, lisencefalia, Fenilcetonúria, síndrome de Sturge-Weber e complexo da Esclerose Tuberosa (ET). Após avaliação inicial com E.E.G. e imagem por Ressonância Magnética, 70% dos pacientes receberão um diagnóstico de sW sintomática. Investigação adicional evidencia etiologia metabólica em menos de 15% dos casos e o restante permanecerá com etiologia indefinida (sW criptogênica). A síndrome

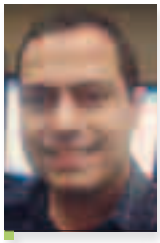
de West criptogênica é caracterizada por desenvolvimento normal até o início dos espasmos e prognóstico relativamente benigno. A hipótese do stresse/CRH (hormônio liberador de corticotropina) propõe que o mecanismo comum a todas as etiologias seja um aumento de mediadores ativados pelo stresse no sistema límbico e tronco cerebral. O CRH é conhecido por provocar crises no cérebro em desenvolvimento de roedores, e ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) suprime a síntese de CRH.

Na sW, o tratamento efetivo deve produzir cessação completa dos espasmos e resolução da hipsarritmia, uma resposta do tipo "tudo ou nada". ACTH, corticosteróides, vigabatrina (VGB), nitrazepam, valproato, topiramato, levetiracetam, zonisamida, dieta cetogênica e ressecção cirúrgica (em casos selecionados de displasia cortical focal) são alternativas para o tratamento da sW, mas somente corticosteróides ou ACTH e VGB são atualmente reconhecidos como comprovadamente eficazes. ACTH é a droga de escolha nos EUA em sW criptogênica e sW sintomática não associada a ET. Prednisolona oral em altas doses parece produzir os mesmos feitos terapêuticos, com menor incidência de efeitos colaterais e menor custo. VGB aparenta ser altamente efetiva em sW associada a ET, sendo a droga de escolha nesses casos.

É consenso que a sW deve ser diagnosticada e tratada tão prontamente quanto possível. Um prognóstico ruim parece estar associado a um atraso no diagnóstico, independentemente da existência de comprometimento cognitivo, prévio ao início dos espasmos infantis.

Para saber mais

http://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview
http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/Condition/7887/West_syndrome.aspx
www.ninds.nih.gov/disorders/infantilespasms/infantilespasms.htm



Rodrigo Fernandes Cury

- Neurologista e Neurofisiologista Clínico pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- Médico Assistente do Laboratório de EEG e Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Williams

Síndrome

A sW é causada por uma microdeleção na região 7q11.23. O prognóstico está diretamente relacionado com a presença, ou não, das diferentes malformações, especialmente das cardíacas

A síndrome de Williams (sW), ou síndrome de Williams-Beuren, foi descrita por Williams *et al*, em 1961, e a sua incidência é de 1:10 000 nascimentos.

Caracteriza-se pela presença de baixa estatura, dismorfismos faciais (estreitamento bitemporal, intumescência periorbitária, epicanto, estrabismo, íris estrelada, hipoplasia malar, nariz curto, filtro nasolabial longo, lábios grossos, dentes pequenos e espaçados, micrognatia), cardiopatia congênita, especialmente estenose aórtica supravalvar, hipercalcemia transitória, hiperacusia, personalidade amigável, *déficit* visuoespacial e deficiência intelectual de grau leve a moderado.

Outras alterações associadas são anomalias estruturais e/ou funcionais geniturinárias, constipação intestinal, prolapso retal, hérnia umbilical e/ou inguinal, sinostose radioulnar e ansiedade.

Podem evoluir com escoliose, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e hipertensão arterial sistêmica precoce. Nesses casos, deve-se excluir estenose de artérias renais apesar de, na maioria das vezes, a hipertensão ser idiopática.

A sW é causada por uma microdeleção na região 7q11.23. A grande maioria dos pacientes apresenta uma deleção de 1,55 Mb (90%) e 1,83 Mb (8%) e são consideradas as deleções "típicas" da sW. As deleções maiores ou menores ocorrem em 2% dos casos.

A região crítica da sW abriga 28 genes. O gene da elastina (ELN) é o principal gene e responsável pela estenose aórtica supravalvar e outras manifestações cardiovasculares, além de poder estar envolvido em alterações do tecido conjuntivo (hérnia inguinal). O gene LIMK1 pode contribuir para o fenótipo cognitivo e o gene GTF2I pode estar relacionado aos aspectos mentais da síndrome. O envolvimento desses diferentes genes caracteriza uma síndrome de genes contíguos.

A confirmação diagnóstica deve ser estabelecida pelo encontro da microdeleção 7q11.23, a qual não pode ser detectada pelo cariótipo de rotina com banda G.

Atualmente, o diagnóstico é possível com a realização de testes moleculares apropriados tais como FISH (hibridação *in-situ* por fluorescência), técnicas

de marcadores polimórficos de DNA ou MLPA *(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)*.

A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, embora haja raros casos familiares de transmissão autossômica dominante.

O prognóstico está diretamente relacionado com a presença, ou não, das diferentes malformações, especialmente das cardíacas. Muitos pacientes necessitam de cirurgia cardíaca e correção de hérnias e o acompanhamento multidisciplinar é fundamental.

Supervisão da pressão arterial deve ser realizada precocemente mesmo nas crianças. Há alguns relatos de morte súbita em indivíduos com sW, provavelmente relacionados com complicações cardiovasculares.

As dosagens periódicas do cálcio sérico e urinário, bem como da função tireoideana e glicemia de jejum, são recomendadas.

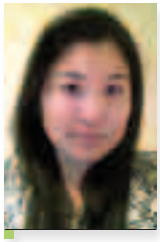
No Brasil, a mãe de uma paciente fundou a Associação Brasileira da Síndrome de Williams - ABSW - www.swbrasil.org.br.

Para saber mais

www.chc.min-saude.pt/servicos/Genetica/williams.htm
http://genoma.ib.usp.br/?page_id=930
www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/

Chong Ae Kim

- Pediatra e geneticista, especialista em Genética Médica
- Chefe da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital, das Clínicas da Fac. de Medicina da Univ. de São Paulo



Rachel Sayuri Honjo

- Geneticista clínica, especialista em Genética Médica
- Doutorada pelo Dep. Pediatria da Faculdade de Medicina da Univ. de São Paulo

Wolf-Hirschhorn

Síndrome

A história natural da entidade caracteriza-se por gestações complicadas – alguns fetos não sobrevivem até o nascimento e retardo no crescimento intra-uterino, fetos com baixos índices antropométricos ao nascimento

A síndrome de Wolf-Hirschhorn é também conhecida como síndrome 4p ou deleção do braço curto do cromossomo 4.

Apresenta uma prevalência em torno de 1:50 000 nascimentos vivos, com uma predileção de 2:1 para o sexo feminino. Em torno de 35% dos afetados falecem no primeiro ano de vida devido às malformações cardíacas associadas, porém alguns sobrevivem até à vida adulta. Primeiramente relatada por Wolf (1965) e posteriormente por outros autores, uma centena de casos da del (4) (pter → p15) estão descritos na literatura, e uma série semelhante com outras associações. O padrão de dismorfias não varia muito, dependendo dos pontos de quebra. Existe uma associação direta entre o tamanho da região envolvida e a gravidade do fenótipo malformativo e mesmo da sobrevida destas crianças – quanto menor a deleção (mais distal o ponto de quebra), melhor o prognóstico.

A maioria dos casos de deleções ocorridas no 4p (p15 → pter) são detectadas pelo cariótipo com bandas G, a região considerada crítica é 4p16.3. Aproximadamente 25% dos pacientes portadores da deleção só são detectados pelo método da hibridização fluorescente *in situ* (FISH). Deleções que envolvam pequenas porções (<3,5Mb) têm sido descritas com um fenótipo mais leve. As translocações são responsáveis por cerca de 10% a 15% dos casos, sendo o restante de novo (primeira ocorrência), e a maioria proveniente do cromossomo paterno.

A história natural da entidade caracteriza-se por gestações complicadas – alguns fetos não sobrevivem até o nascimento e retardo no crescimento intra-uterino, fetos com baixos índices antropométricos ao nascimento (média: peso de 2000g; comprimento de 44,4 cm de PC de 29 cm). O padrão dismórfico craniofacial é característico: microcefalia (90%), assimetria craniofacial (50%), fronte alta (50%), ponte nasal larga (50%), glabela proeminente (50%), nariz proeminente (65%), columela hipoplásica (90%), hipertelorismo ocular (75%), defeitos do escalpo (10%), sobrancelhas arqueadas e esparsas na linha média. Outros defeitos craniofaciais estão presentes numa menor proporção: fenda labiopalatina, coloboma da íris, angiomas faciais, orelhas pequenas e

dismórficas, apêndices pré-auriculares. Malformações cardíacas ocorrem em 45% dos casos, na sua maioria, defeitos septo atriais e ventriculares (CIA e CIV), convulsões em 50%, criptroquidia e hipospádias em 70% nos meninos. As meninas podem ter ausência de útero e gônadas em fita. Malformações renais estão presentes em alguns casos. Pés tortos congênitos são frequentes. Como conduta em toda criança com suspeita dessa síndrome, deve-se solicitar um cariótipo com bandas G, avaliação cardíaca e renal e, na presença de um resultado de cariótipo positivo, solicitar o dos pais (definir procedência e risco de recorrência). Quando o resultado do cariótipo for normal e permanecer a suspeita clínica, deve-se solicitar FISH para a região crítica 4p16. 3. O principal diagnóstico diferencial é a síndrome de del(5p).

Para saber mais

http://ghr.nlm.nih.gov/condition/wolf-hirschhorn-syndrome
www.orpha.net/data/patho/GB/uk-WHS.pdf
www.omim.org/entry/194190

Júlio César Loguercio Leite

- Doutor em Medicina: Pediatria
- Geneticista Médico pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Residência em Genética Médica e Pediatria
- Médico Geneticista do Serviço de Genética Médica do HCPA
- Coordenador do programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos do HCPA. Preceptor do prog. Res. Médica em Genética

X

Xantomatose Cerebrotendínea

Doença

A condição deve ser suspeitada em todo paciente com xantomas tendíneos, ou crianças com catarata e/ou diarreia inexplicadas e adultos com sintomas neurológicos progressivos tais como demência, ataxia cerebelar e alterações psiquiátricas

A Xantomatose Cerebrotendínea é uma doença do grupo dos erros inatos do metabolismo, caracterizada pela deficiência de 27-hidroxilase hepática, levando ao acúmulo de colestanol e colesterol nos diferentes tecidos. Estima-se que afete 1:50 000 indivíduos em todo o mundo.

As manifestações clínicas são observadas em diversos órgãos. Nos olhos, cataratas surgem ainda na infância. O sistema cardiovascular é afetado com o aparecimento de ateroesclerose prematura e consequentemente infarto agudo do miocárdio. O depósito de lipídeos em tendões, sobretudo no tendão de Aquiles, leva à observação de xantomas tendíneos a partir da adolescência. As manifestações neurológicas são proeminentes com a observação de quadros que variam desde *déficit* cognitivo até demência, surgindo tardiamente. Sintomas extrapiramidais tais como parkinsonismo e distonia também são observados. Ataxia cerebelar e paraparesia espástica são sintomas que comumente se iniciam entre 20-30 anos de idade. O esqueleto também pode ser afetado com o surgimento de osteoporose.

A condição deve ser suspeitada em todo paciente com xantomas tendíneos, ou crianças com catarata e/ou diarreia inexplicadas e adultos com sintomas neurológicos progressivos tais como demência, ataxia cerebelar e alterações psiquiátricas. Os exames de imagem de sistema nervoso central podem auxiliar a suspeita. Na ressonância nuclear magnética de encéfalo, observa-se atrofia cerebelar e cortical difusas, alterações de sinal em substância branca e lesões cerebelares focais bilateralmente.

O diagnóstico é feito principalmente pela dosagem de colestanol no plasma. Além do aumento de colestanol, observa-se dosagem de colesterol normal ou pouco elevada e diminuição de ácido quenodesoxicólico. Os precursores dos ácidos biliares tais como o 7α-hidroxicolesterol mostram-se elvados. A dosagem de atividade enzimática não é necessária na maioria dos casos. O sequenciamento do gene CYP27A1, o único associado à condição, identifica 90% dos indivíduos com a doença sendo, por vezes, necessário o uso de técnicas complementares de biologia molecular.

O tratamento com ácido quenodesoxicólico tem mostrado bons resultados, sobretudo no que tange a reversão de sintomas neurológicos e deve ser iniciado o quanto antes, como forma de evitar principalmente a ocorrência de infarto do miocárdio.

A Xantomatose Cerebrotendínea é uma condição de herança autossômica recessiva. O adequado aconselhamento genético deve ser oferecido à família visto que o risco de recorrência é de 25% na irmandade.

Centros de tratamento

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – Rio de Janeiro/RJ;

Hospital de Clínicas USP – Ribeirão Preto/SP.

Para saber mais

www.scielo.org

www.radarciencia.org/xantomatose

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=909

Maria Angelica do Rio

- Médica formada pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
- Residência em Genética Médica, pelo Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – FIOCRUZ
- Mestre em Saúde da Criança e da Mulher – INSMCA/FIOCRUZ

X Frágil

Síndrome

As características físicas apresentam grande variabilidade. Nos casos típicos, a face é alongada, com testa proeminente e prognatismo mandibular, o palato é alto e as orelhas são grandes e proeminentes

A síndrome do X Frágil (sXF) é a forma mais frequente de deficiência mental herdada. Entre as pessoas com deficiência mental, aproximadamente 2,5% dos homens e 1% das mulheres têm sXF.

A causa da sXF é a falta da proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), decorrente de mutação no gene FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1 gene*), localizado no cromossomo X . A presença dessa mutação está associada a uma alteração localizada da condensação do cromossomo X, que constitui um sítio frágil e essa característica deu o nome à síndrome.

O quadro clínico dos homens portadores da mutação é mais grave do que o das mulheres. A deficiência mental (DM) é geralmente moderada-grave nos homens. A maioria das mulheres portadoras da mutação apresenta dificuldades de aprendizado de grau variável e cerca de 25% têm DM, embora as portadoras da mutação possam ter inteligência normal. O atraso na aquisição da fala e distúrbios de linguagem são frequentes. O quadro comportamental é característico e contribui para a suspeita diagnóstica. Inclui *déficit* de atenção, hiperatividade, ansiedade, contato visual pobre, timidez excessiva, impulsividade, agressividade, defesa ao contato tátil, resposta exacerbada a estímulos sensoriais e hábito de abanar e morder as mãos. Os meninos afetados frequentemente apresentam comportamento autista e muitos recebem o diagnóstico de autismo. As características físicas apresentam grande variabilidade. Nos casos típicos, a face é alongada, com testa proeminente e prognatismo mandibular, o palato é alto e as orelhas são grandes e proeminentes. O comprometimento do tecido conjuntivo é evidenciado por hiperextensibilidade articular, pele aveludada, pés planos e prolapso da válvula mitral. A macrorquidia é frequente após a puberdade e as crianças têm risco aumentado de apresentar convulsões.

A sXF é sempre herdada e a mãe dos afetados é a portadora do gene FMR1 alterado. Isso acontece porque a mutação não se origina diretamente da alteração do gene normal, havendo uma etapa intermediária, a pré-mutação. Esta é uma forma alterada do gene, que é funcional e não causa DM em mulheres ou homens portadores. É, entretanto, instável e tende a modificar-se ao ser

transmitida de geração em geração. Na maioria das vezes, a mãe do afetado é portadora de pré-mutação que, ao ser transmitida a seus filhos ou filhas, modifica-se, podendo ainda permanecer como pré-mutação, que não causa a sXF, ou transformar-se em mutação completa, causando a sXF. O homem portador de pré-mutação transmite sempre o gene alterado como pré-mutação para todas as suas filhas que, assim, nunca serão afetadas pela sXF. O fato de tratar-se de uma mutação dinâmica, ou seja, que se modifica ao ser transmitida, torna peculiar o padrão de herança da sXF. As pré-mutações podem ser transmitidas por várias gerações, modificando-se, mas permanecendo como pré-mutações. Por isso, os afetados pela sXF geralmente são observados nas gerações mais recentes das genealogias, quando a alta instabilidade das pré-mutações acaba dando origem a mutações completas. Nas famílias com afetados pela síndrome, o risco de sXF na prole das portadoras de pré-mutação é de cerca de 30%. Para a prole de mulheres portadoras da mutação completa, o risco é de aproximadamente 40%.

Como a sXF é sempre herdada, o diagnóstico de crianças afetadas permite alertar os pais quanto à probabilidade alta de repetição em futuras crianças que venham a ter. Também permite a identificação de outras pessoas da família, clinicamente normais, mas portadoras do gene alterado, para oferecer-lhes testes diagnósticos e orientação. O teste diagnóstico da sXF é molecular, ou seja, consiste na análise do gene FMR1.

As pessoas com sXF se beneficiam de tratamentos multidisciplinares (terapias fonoaudiológica e ocupacional, educação especial e intervenções comportamentais). Os medicamentos são utilizados para controle da hiperatividade e do *déficit* de atenção, da agressividade e da instabilidade emocional. Alguns medicamentos específicos estão em diferentes fases de teste.

Para saber mais
www.xfragil.org.br
www.fragilex.org
www.orpha.net

Angela M. Vianna-Morgante

- Doutorada em Ciências Biológicas (Biologia/Genética) pela Universidade de São Paulo
- Docente no Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP)
- Membro da Academia Brasileira de Ciências
- Coordena, no IB-USP, o serviço à comunidade, que realiza testes diagnósticos e orienta famílias com afetados pela síndrome do X Frágil

XYY

Síndrome

Apesar de os indivíduos com esta alteração cromossômica poderem ser um pouco mais altos do que a média, não costuma haver fenótipo específico, o desenvolvimento sexual e a reprodução são normais

A síndrome XYY ou XYY ou simplesmente duplo Y (uma vez que muitos autores questionam se é de fato uma síndrome) é uma condição geneticamente determinada em que os homens tem um cromossomo Y extra em suas células. Ao invés de um cariótipo 46, XY o cariótipo é 47, XYY. A condição pode também ocorrer na forma de mosaico (46, XY/47, XYY), em que apenas parte das células teria o cromossomo em excesso. Em geral não é herdada, ocorrendo devido a um defeito da divisão celular, tendo como resultado o excesso de um cromossomo Y. Na maior parte das vezes, é assintomática, sendo sua incidência estimada em 1:1000 nascidos vivos. Muitos doentes não chegam a ser diagnosticados ao longo da vida.

Apesar de os indivíduos com esta alteração cromossômica poderem ser um pouco mais altos do que a média, não costuma haver fenótipo específico, o desenvolvimento sexual e a reprodução são normais. Alguns meninos e adultos, no entanto, parecem apresentar uma probabilidade aumentada de dificuldade de aprendizado, atraso no desenvolvimento, hipotonia, tiques e alterações de comportamento. Casos de autismo também são relatados.

É muito importante ressaltar que as descrições iniciais de XYY foram conduzidas em internos de instituições penais, com vieses de seleção e número pequeno de sujeitos envolvidos, sugerindo comportamento criminal e aumento de crimes sexuais associados ao diagnóstico. Alguns estudos mais recentes sobre o tópico sugeriram inteligência dentro da normalidade, embora com maior probabilidade de alterações de comportamento ou de comportamento criminal. Ainda assim, os autores questionaram a possibilidade de o comportamento estar relacionado a nível sócio-econômico menos favorável. Infelizmente, tais avaliações também partiram de diagnósticos de XYY previamente realizados.

Considerando que a maior parte dos XYY não tem fenótipo específico ou alta incidência, os estudos ideais seriam aqueles de acompanhamento prospectivo dos casos que foram diagnosticados intra-útero ou no período neonatal, e não estudos que tenham incluído pacientes com queixas relacionadas a fatores de desenvolvimento motor ou cognitivo. Uma revisão sistemática da literatu-

ra, visando estes tipos de estudos sem viés, incluiu 46 artigos *(Leggett et al, Dev Med Child Neurol, 2010 Feb;52(2):119-29)* e concluiu que homens XYY tem QI dentro da faixa normal, embora podendo apresentar dificuldades na fala, linguagem, capacidades motoras e performance acadêmica. Ainda assim, a base de evidência é limitada e pesquisas adicionais continuam sendo necessárias em amostras não selecionadas visando definir com maior segurança o fenótipo XYY, se é que de fato há um específico. Enquanto não se dispõe de evidências cientificas mais consistentes, é razoável considerar que um caso diagnosticado fortuitamente, em especial na gestação ou período neonatal, deverá ter evolução favorável.

Para saber mais

http://ghr.nlm.nih.gov/condition/47xyy-syndrome
www.rarechromo.org/information/Chromosome_Y/XYY%20FTNW.pdf
www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/812/viewAbstract

Dafne Dain Gandelman Horovitz

- Médica Geneticista do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz – Rio de Janeiro
- Principais áreas de atuação: defeitos congênitos, aconselhamento genético, genética pré-natal, novos tratamentos e políticas públicas em saúde para doenças raras

Y

Young-Simpson

Síndrome

As principais características do quadro clínico são grave atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, atraso da fala/comunicação e face típica

Em 1987, Young e Simpson relataram a história clínica de uma menina com um importante atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotireoidismo, cardiopatia, face típica incluindo blefarofimose e nariz bulboso, e que morreu aos 2 anos por complicação de uma broncopneumonia. No ano anterior, 1986, um fenótipo muito parecido, porém sem hipotireoidismo, foi relatado em duas irmãs e numa prima, ficando conhecido como síndrome de Ohdo. Outros fenótipos semelhantes foram descritos e, recentemente, receberam uma denominação genérica de "síndromes com blefarofimose e retardo mental". Dentro desse amplo grupo, clínica e etiologicamente heterogêneo, encontra-se um subgrupo denominado de síndrome Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYS) variante Ohdo ou síndrome Ohdo/SBBYS, para o qual mutações no KAT6B foram recentemente descritas. Assim, de acordo com o estado atual do conhecimento, o nome acima deveria ser substituído por síndrome Ohdo/SBBYS.

Essa síndrome é uma condição de mau prognóstico devido ao importante atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e caracteriza-se por um fenótipo peculiar. As principais características do quadro clínico são grave atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, atraso da fala/comunicação e face típica (blefarofimose, ptose palpebral, nariz com raiz larga e deprimida e ponta bulbosa, bochechas proeminentes, dismorfismo auricular, boca pequena e face pouco expressiva). Além dessas características consideradas mandatórias outras igualmente importantes são problemas de alimentação/deglutição, anomalias dentárias com dentes hipoplásicos, alterações esqueléticas em mãos e pés (polegares e háluces grandes) e nas patelas (luxação) e deficiência auditiva. Também têm sido descritas alterações oculares estruturais/funcionais, cardiopatia e anomalias da tireóide do tipo funcional (hipotiereoidismo) ou estrutural (hipo/aplasia).

A suspeita desta síndrome pode/deve ser feita ao nascimento, a partir do dismorfismo facial típico e da hipotonia associada ao distúrbio da deglutição. Baseado no fenótipo característico, diante da suspeita clínica, uma avaliação

cardiológica bem como da função tireoidiana são mandatórias. Do mesmo modo, avaliação do cariótipo, com alta resolução, serve para afastar rearranjos cromossômicos associados à blefarofimose e que podem produzir um fenótipo muito semelhante (ex: del3p).

Apesar de recente, a descoberta entre a associação do fenótipo SBBYS- variante Ohdo e mutações no gene KAT6B e, mesmo tendo em conta que poucos pacientes foram estudados até o momento, acredita-se que diante de um fenótipo típico a probabilidade de encontrar mutações no KAT6B é muito alta. Intrigantemente, mutações nesse mesmo gene também foram encontradas em pacientes portadores da síndrome genitopatelar, uma displasia esquelética sem relação fenotípica com a síndrome SBBYS.

As opções de tratamento da síndrome Ohdo/SBBYS são, em geral, paliativas de modo a melhorar a evolução e a qualidade de vida do afetado.

Para saber mais

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

www.checkorphan.org/disease/young-simpson-syndrome

www.omim.org/entry/603736

Denise Pontes Cavalcanti

- Especialista em Genética Médica
- Professora Associada do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- Criou e coordena o Programa de Genética Perinatal há 20 anos
- Criou e coordena um grupo de Displasias Esqueléticas

Yunis Varon

Síndrome

80% dos casos descritos apresentaram desconforto respiratório grave durante o período neonatal, necessitando de ventilação mecânica. O óbito ocorreu usualmente durante os primeiros meses devido a parada cardiorrespiratória

Condição rara, com padrão de herança autossômico recessivo. Os principais sinais são defeitos de membros (hipoplasia ou ausência de háluces e/ou de polegares e hipoplasia de falanges distais) e de ossificação (hipomineralização de calota craniana e hipoplasia de clavículas – 50%), hipotricose generalizada, tipicamente com cabelos esparsos e muitas vezes afetando sobrancelhas e cílios. São também frequentes orelhas dismórficas (tipicamente pequenas, com lóbulo ausente, baixo-implantadas e em alguns casos, orelhas grandes com anti-hélices proeminentes), suturas cranianas afastadas e fontanelas amplas, hipoplasia de face média, narinas antevertidas, filtro nasolabial curto, lábio superior em tenda, bochechas proeminentes e micrognatia.

Microcefalia, de início pré-natal, tem sido observada em cerca de metade dos pacientes, sendo que outras anomalias do sistema nervoso central têm sido encontradas, tais como: giros pouco desenvolvidos, anomalia de *Dandy Walker*, agenesia de corpo caloso, ausência de bulbos e de tratos olfatórios, hidrocefalia, paquigiria e polimicrogiria.

Também foram encontradas, em cerca de 50% dos pacientes relatados, alterações genitais (hipospádia, micropênis, testículos ectópicos), luxação de quadril, problemas dentários nos pacientes mais velhos - incluindo hipodontia e perda prematura dos dentes decíduos. Em cerca de um terço dos casos, observaram-se alterações oftalmológicas, tais como, microftalmia, anomalias corneanas e catarata.

Apesar de haverem considerado a possibilidade de tratar-se de uma doença de depósito, pelo padrão anormal de excreção urinária de oligossacarídeos e a presença de inclusões vacuolares em múltiplos tecidos, nenhum metabólito específico foi identificado. A etiopatogenia ainda não foi esclarecida e, portanto, o diagnóstico permanece baseado apenas nas manifestações clínicas.

Quanto à história natural da doença, quase 80% dos casos descritos apresentaram desconforto respiratório grave durante o período neonatal, necessitando de ventilação mecânica. O óbito ocorreu usualmente durante os primeiros meses

de vida devido à parada cardiorrespiratória. Entre os que sobreviveram mais tempo, não houve evidência de doença de depósito e, em pelo menos um deles, foi descrita inteligência normal e, em alguns, há relato de deficiência auditiva.

Após identificar o padrão reconhecível de anomalias ectodérmicas, faciais e de defeitos distais de membros, recomenda-se a avaliação radiográfica completa visando identificar as alterações esqueléticas, bem como avaliação cardíaca, com medida de pressão arterial, avaliação de eventual hipertensão pulmonar, além de avaliações oftalmológica e auditiva. Considerando o risco de recorrência de 25%, enquanto não elucidada a causa genética subjacente, visando o diagnóstico pré-natal, pode atentar-se para as anormalidades esqueléticas observáveis através de ultrassonografia, mas também para polidrâmnio, hidropsia fetal, ventriculomegalia ou outras malformações encefálicas, entre outras.

Para saber mais

http://medind.nic.in/icb/t06/i4/icbt06i4p353.pdf
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1016932
www.indianpediatrics.net/apr2005/apr-373-375.htm

Maria Juliana Rodovalho Doriqui

- Residência em Genética Médica pelo Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (2005-2008)
- Mestrado em Saúde Materno-Infantil na Universidade Federal do Maranhão (2009-2012)
- Presidente da Regional Norte-Nordeste da Sociedade Brasileira de Genética Médica (biênio 2011-2013)

Z

Zellweger

Síndrome

A síndrome de Zellweger clássica tem como principal manifestação clínica dismorfias craniofaciais e dano cerebral

O espectro de Zellweger (eZ) é assim denominado por envolver três fenótipos de acometimento da biogênese peroximal: síndrome de Zellweger, Adrenoleucodistrofia Neonatal (NALD) e doença de Refsum Infantil (IRD). Todas estes fenótipos se manifestam na fase neonatal e no início da primeira infância e são herdados de forma autossômica recessiva, tendo incidência estimado de 1:50 000 – 100 000.

Os pacientes com eZ apresentam carência de algumas funções: degradação de ácidos graxos de cadeia muito longa, produção de plasmalógenos, síntese de lipídios intermediários do metabolismo dos ácidos biliares, catabolismo do ácido pipecólico e oxidação dos ácidos fitânico e pristânico, resultando no acúmulo destes metabólitos em diferentes tecidos.

A síndrome de Zellweger (sZ) clássica tem como principais manifestações clínicas dismorfias craniofaciais (fronte alta, fontanela ampla, palato ogival, nariz achatado, hipoplasia das pontes supraorbitais, epicanto, deformidade dos lóbulos das orelhas) e dano cerebral (displasias corticais, microgiria, defeitos na migraçãoo neuronal, desmielinização).

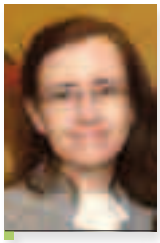
Os pacientes apresentam disfunções neurológicas como grave retardo neuropsicomotor, hipotonia profunda, hiporreflexia, crises convulsivas, além de glaucoma, degeneração da retina, opacificaçãoo corneana, catarata, cegueira, surdez em diferentes graus, hepatomegalia e anormalidades hepáticas (colestase, fibrose hepática). A NALD e a IRD são as formas menos graves de eZ. Os achados clínicos característicos da primeira são desmielinização cerebral, dismorfias mínimas ou ausentes, além de marcante hipotonia muscular sem resposta a estímulos ao nascimento na infância, além de convulsões. Na IRD, a idade inicial das manifestações clínicas é mais avançada, além de esta condição representar para o doente uma maior sobrevida. Os pacientes apresentam dismorfias faciais mínimas e desenvolvem problemas neurológicos entre o primeiro e o terceiro ano de vida, incluindo dificuldades de aprendizagem, bem como problemas auditivos (surdez) e visuais. Esta forma clínica não apresenta defeito de migração neuronal nem alteração progressiva da substância branca.

No diagnóstico de eZ, devem ser consideradas como manifestações clínicas a idade de início dos sintomas e, principalmente, as determinações bioquímicas – alterações dos níveis plasmáticos de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), dos ácidos pristânicos, fitânicos, pipecólicos e biliares (Ácidos triidroxicolestanóico – THCA e diidroxicolestanóico – DHCA) – e a ausência da sínteses de plasmalógenos detectada nas hemácias, confirmadas por cultura de fibroblastos.

O tratamento para estas enfermidades é, essencialmente, sintomático. A administração de anticonvulsivantes e de vitamina K para melhorar transtornos hemorrágicos relacionados com a hepatopatia são indicados. Deve ainda limitar-se o consumo de gorduras saturadas, de AGCML e de ácido fitânico. Pacientes que apresentam um quadro com menor gravidade podem ser beneficiados pelo uso de ácido docosahexaenóico (DHA) – um ácido graxo insaturado – sendo um componente fundamental para as membranas celulares, principalmente na retina e no cérebro, estando diminuído em indivíduos com sZ e outros fenótipos relacionados.

Para saber mais

www.ninds.nih.gov/disorders/zellweger/zellweger.htm
http://ghr.nlm.nih.gov/condition/zellweger-spectrum
www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/363/viewAbstract



Carmen Regla Vargas

- Graduada em Farmácia-Bioquímica e doutora em Bioquímica pela UFRGS
- Farmacêutica Bioquímica do HCPA (2001)
- Professora Associada I de Bioquímica da Faculdade de Farmácia da UFRGS
- Professora permanente da Pós-Graduação em Bioquímica e em Ciências Farmacêuticas
- Pesquisadora II do CNPq
- Responsável pela implantação do Laboratório de Análises de Metabólitos do Serviço de Genética Médica do HCPA

Zimmermann--Laband

Síndrome

A síndrome de Zimmermann-Laband faz parte de um grupo de enfermidades raras que possuem como elemento em comum a fibromatose gengival

A síndrome de Zimmermann-Laband (sZL) (MIM 135500) é uma doença rara hereditária, caracterizada por fibromatose gengival, hipertricose, anormalidades esqueléticas, hiperextensibilidade articular, dismorfias craniofaciais (ponte nasal bulbosa, lábios grossos, orelhas em abano, unhas displásicas ou anormalidades nas falanges terminais em mãos e pés). Hepatoesplenomegalia [Pfeiffer et al., 1992; Robertson et al., 1998] e deficiência intelectual [Zimmermann, 1928; Oikawa et al., 1979; Chodirker et al., 1986; de Pina Neto et al., 1988; Van Buggenhout et al., 1995] podem ser encontrados em alguns pacientes. Mais raramente, também foram descritos assimetria de membros/hiperplasia segmentar, epilepsia, anomalias dentárias (como dentes supernumerárias) e alterações do sistema nervoso central (atrofia cerebral, colpocefalia)

A primeira descrição da doença foi feita em 1928, por Zimmermann, e até o momento já foram descritos cerca de 41 pacientes na literatura médica. Por ser uma síndrome com uma grande variabilidade fenotípica, não se pode descartar que a aparente paucidade de casos relatados na literatura se deva também a subdiagnóstico dessa condição.

Ainda não se identificou a alteração genética causadora da sZL, embora haja sugestão, a partir de alguns relatos de caso de transmissão de um genitor para o filho, de que seja uma doença de herança autossômica dominante[Laband et al., 1964; Alavandar, 1965]. A maioria dos casos, porém, aparenta ser "de novo", sem recorrência de outros pacientes afetados na maior parte das famílias descritas. Herança autossômica recessiva foi também sugerida a partir do relato de filhos afetados com sZL de casal saudável e consanguíneo [Bakeen and Scully, 1991]. Por fim, alterações cromossómicas já foram descritas em alguns pacientes [Stefanova et al., 2003; Abo-Dalo et al., 2007; Kim et al., 2007; Abo-Dalo et al., 2008] apesar de, até o momento, nenhum gene específico ter sido implicado como causador da doença.

A fibromatose gengival é o achado mais consistente (e visível) dessa enfermidade e pode ocasionar problemas de mastigação e de fala além, obviamente,

dos aspectos estéticos envolvidos. É importante diferenciar a fibromatose gengival de Zimmerman-Laband, usualmente mais grave e cursando com fibrose, de outras situações que podem cursar com hipertrofia gengival (como inflamação, gestação, leucemia, uso de medicamentos como fenitoína, diltiazem, ciclosporina a, verapamil, nifedipina). Além da síndrome de Zimmermann-Laband, existem outras síndromes genéticas raras em que a fibromatose gengival também faz parte do quadro clínico como a síndrome de Murray–Puretic–Drescher (fibromatose hialina juvenil) e a síndrome de Cross (que também cursa com microftalmia, atetose, hipopigmentação e deficiência intelectual).

Infelizmente, ainda não há um tratamento curativo para essa doença, sendo recomendado que o paciente afetado tenha acompanhamento multidisciplinar, especialmente por uma equipe em que haja odontólogos para tratamento das complicações associadas com fibromatose gengival.

Para saber mais

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17385395

http://omim.org/entry/135500

www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=3473

Charles Marques Lourenço

- Médico geneticista
- Especialista em Genética Clínica, pela Sociedade Brasileira de Genética Médica
- Doutorado em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro da Sociedade Internacional para Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo (SSIEM) e da Sociedade Internacional para Estudo das Displasias ósseas (ISDS)
- Membro do *American College of Medical Genetics and Genomics*

Bibliografia

A

Adams NA, Awadein A, Toma HS (2007). *The Retinal Ciliopathies.* Ophthalmic Genetics, 28:113–125.

Amir RE, Fang P, Yu Z, Glaze DG, Percy AK, Zoghbi HY, Roa BB, Van den Veyver IB (2005). *Mutations In Exon 1 Of MECP2 Are a Rare Cause Of Rett Syndrome.* J Med Genet, 42 e15.

Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, Philippi A, Timar L, Percy AK, Motil KJ, Lichtarge O, Smith EO, Glaze DG, Zoghbi HY (2000). *Influence Of Mutation Type And X Chromosome Inactivation On Rett Syndrome Phenotypes.* Ann Neurol., 47: 670–9.

Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY (1999). *Rett Syndrome Is Caused By Mutations In X-Linked MECP2, Encoding Methyl- Cpg-Binding Protein 2.* Nat Genet., 23:185–8.

Ariceta G et al. (2012). *Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants.* Am J Kid Dis, 59 (5): 707

Anderson, R. E.; Hoshino, T.; Yamamoto, T (1989). *Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia In Survivors Of Atomic Bomb In Hiroshima.* Ann. Intern. Med., 60:1, 1964.

Anger, B.; Janssen, J. W. R.; Schrezenmeier, H (1990). *Clonal Analysis Of Chronic Myeloproliferative Disorders Using X Linked Dna Polymorphisms.* Leukemia, 4:258.

Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, Pollazzon M, Buoni S, Spiga O, Ricciardi S, Meloni I, Longo I, Mari F, Broccoli V, Zappella M, Renieri A (2008). *FOXG1 Is Responsible For The Congenital Variant Of Rett Syndrome.* Am J Hum Genet., 83: 89–93.

Arts HH, Doherty D, van Beersum SE, et al (2007). *Mutations In The Gene Encoding The Basal Body Protein RPGRIP1L, a Nephrocystin-4 Interactor,* Cause Joubert's Syndrome. Nat. Genet., 39: 882-888.

Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover DM, Cremers CWRJ, at all (2000). *Genetic Heterogeneity of Usher Syndrome: Analysis of 151 Families with Usher Type I.* Am. J. Hum. Genet., 67:1569–1574.

B

Baala L, Romano S, Khaddour R, et al (2007). *The Meckel-Gruber Syndrome Gene, MKS3, Is Mutated In Joubert's Syndrome.* Am. J. Hum. Genet., 80: 186-194.

Barosi, G.; Bacigalupo, A. (2006). *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Myelofibrosis.* Current Opin. Hematol., 13: 74-78.

Bates, G.P.(2007). *History Of Genetic Disease: The Molecular Genetics Of Huntington Disease - A History.* Nat. Rev. Genet., 6: 766-73.

Baumgartner MR, Suormala T (2000). *Biotin-Responsive Disorders. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (eds) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.* 3rd ed. Heidelberg: Springer-Verlag: 223-231.

Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H et al (1989). *Biotinidase Deficiency: A Cause Of Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (Leigh Syndrome).* Report Of A Case With Lethal Outcome. 26: 260-266.

Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, Bausch J, Bonjour JP (1985). *Biotinidase Deficiency Associated With Renal Loss Of Biocytin And Biotin.* Ann NY Acad Sci, 447: 272-286.

Beutler, E.(2006). *Gaucher Disease: multiple lessons from a single gene disorder.* Acta Pediatr. Suppl. 95(451): 103-9.

Biegstraaten, M., et al. (2008). *Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of*

neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. J Inherit Metab. Dis,. 31(3): 337-49.

Boltshauser, E., and Isler, W (1977). *Joubert Syndrome: Episodic Hyperpnea, Abnormal Eye Movements, Retardation And Ataxia Associated With Dysplasia Of The Cerebellar Vermis.* Neuropadiatrie, 8: 57–66.

Boltshauser, E., Herdon, M., Dumermuth, G.,et al (1981). *Joubert Syndrome: Clinical And Polygraphic Observations In A Further Case.* Neuropediatrics, 12: 181–191.

Bonneta C, El-Amraoui A (2012). *Usher Syndrome (Sensorineural Deafness And Retinitis Pigmentosa): Pathogenesis, Molecular Diagnosis And Herapeutic Approaches.* 25 (1): 42–49.

Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. (2010). *Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxismal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry.* Cytometry B Clin Cytom, 78:211-230.

Bosch, X.; Campistal, J. M.; Montolia, J. Toluene (1989). *Associated Myelofibrosis*. Blut, 58: 219.

Bouroncle, B. A.; Doan, C. A. (1962). *Myelofibrosis: Clinical Hematologic And Pathologic Study Of 110 Patients.* Am. J. Med. Sci.,243: 697.

Brodsky RA. (2009). *How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood, 113:6522-6527.

Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. (2008). *Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood, 111:1840-1847.

C

Cantagrel V, Silhavy JL, Bielas SL, et al (2008). *Mutations In The Cilia Gene ARL13B Lead To The Classical Form Of Joubert's Syndrome.* Am. J. Hum. Genet., 83: 170-179.

Cantani A, Gagliesi D. (1998). *Rubistein-Taybi syndrome. Review of 732 cases and analysis of the typical traits. Eur. Rev. Med. Pharmacol.* Sci., 2 (2): 81-87

Cascon A, Escobar B, Montero-Conde C et al (2007). *Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients.* Hum Mutat., 28: 613–621.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly Jt, Morra E, Vannucchi Am, Mesa Ra, Demory Jl, Barosi G, Rumi E, Tefferi A (2009). *New Prognostic Scoring System For Primary Myelofibrosis Based On A Study Of The International Working Group For Myelofibrosis Research And Treatment.* Blood, 113(13):2895-901.

Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C.(2004). *Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper.* Clin. Chim. Acta., 347(1-2): 97-102.

Chance, P.F., Cavalier, L., Satran, et al. (1999). *Clinical Nosologic and Genetic Aspects of Joubert and Related Syndromes.* J. Child Neurol., 14: 660–666.

Chase A, Bryant C, Score J, Haferlach C, Grossmann V, Schwaab J, Hofmann Wk, Reiter A, Cross Nc (2012). *Ruxolitinib as Potential Targeted Therapy for Patients With Jak2 Rearrangements.* Haematologica. Aug 8.

Cheadle JP, Gill H, Fleming N, Maynard J, Kerr A, Leonard H, Krawczak M, Cooper DN, Lynch S, Thomas N, Hughes H, Hulten M, Ravine D, Sampson JR, Clarke A (2000). *Long-Read Sequence Analysis Of The MECP2 Gene In Rett Syndrome Patients: Correlation Of Disease Severity With Mutation Type And Location.* Hum Mol Genet., 9:1119–29.

Bibliografia

Chen F et al (1995). *Germline Mutations in the von Hippel-Lindau Disease Tumor-Suppressor Gene—Correlations with Phenotype.* Hum. Mut., 5: 66–75.

Chen J, Sallum JMF, Longhitano SB, Brunoni D.(2000). *Anomalias Oculares em Pacientes Portadores de Deficiência Auditiva Genética.* Arq. Brás. Oftalmol., 63(6): 463-468.

Chen, H (2011). *Genetics of Asphyxiating Thoracic Dystrophy (Jeune Syndrome).* Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/945537--overview#showall>, acessado em 27 de julho de 2012.

Cheung, W.Y., et al. (2007). *Type I Gaucher Disease Following Chemotherapy for Light Chain Multiple Myeloma.* Internal Medicine, 46(15): 1255-1258.

Chew, N.K. et al. (2008). *The Natural History of Unverricht-Lundborg Disease: A Report of Eight Genetically Proven Cases.* Movement Disorders, 23: 107-113.

Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, Chen CA, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. (2008). *Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program.* Pediatrics; Jul, 122(1):e39-45.

Choyke PL et al (1997). *Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease.* Urology, 49: 926–931.

Corcos O et al (2008). *Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features.* Pancreas, 37: 85–93.

Cowan TM, Blitzer MG and Barry Wolf (2010). *Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency.* Genet. Med., 12(7): 464-470.

Coy JF, Sedlacek Z, Bachner D, Delius H, Poustka A (1999). *A Complex Pattern Of Evolutionary Conservation And Alternative Polyadenylation Within The Long 3'-Untranslated Region Of The Methyl-Cpg-Binding Protein 2 Gene (Mecp2) Suggests a Regulatory Role in Gene Expression.* Hum. Mol. Genet., 8: 1253–62.

D

Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu Hl, Rothmann Md, Brar S, Wang J, Garnett C, Bullock J, Burke Lb, Rahman A, Sridhara R, Farrell A, Pazdur R (2012). *U.S. Food And Drug Administration Approval: Ruxolitinib For The Treatment Of Patients With Intermediate And High-Risk Myelofibrosis.* Clin. Cancer Res., 15;18(12): 3212-7

De Camargo, B., De Oliveira Santos, M., Rebelo, Ms., De Souza Reis, R., Ferman, S., Noronha Cp., Pombo-De-Oliveira, Ms (2010). *Cancer Incidence Among Children And Adolescents In Brazil: First Report Of 14 Population-Based Cancer Registries.* Int. J. Cancer, 126(3): 715-20.

Delous M, Baala L, Salomon R, et al (2007). *The Ciliary Gene RPGRIP1L Is Mutated in Cerebello-Oculo-Renal Syndrome (Joubert's Syndrome Type B) and Meckel's Syndrome.* Nat. Genet., 39: 875-881.

Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, et al. (2004). *Mutations In The AHI1 Gene, Encoding Jouberin, Cause Joubert's Syndrome With Cortical Polymicrogyria.* Am. J. Hum. Genet., 75: 979-987.

Doherty, D. (2009). *Joubert Syndrome: Insights Into Brain Development, Cilium Biology, And Complex Disease.* Semin. Pediatr. Neurol., 16: 143–154.

Draper, G.J., Sanders, B.M., Brownbil, P.A., Hawkins, M.M. (1992). *Patterns of Risk of Hereditary Retinoblastoma and Applications to Genetic Counseling.* British Journal of Cancer, 66: 211-219.

Dupriez, B., Morel, P., Demory, J. L.; Laí, J. L.; Simon, M., Plantier, I (1996). *Prognostic Factors In Agnogenic Myeloid Metaplasia. A Report on*

195 Cases With a New Scoring System. Blood, 88: 1013-1018.

E

E, B. and G. GA. (2001) *Gaucher Disease, in Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* B.A. Scriver CR, Sly WS, Valle D, Editor, McGraw-Hill: New York 3635.

Egger, J. ,Bellman, M.H., Ross, E. M., et al. (1982). *Joubert-Boltshauser Syndrome With Polydactyly In Siblings.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr, 45: 737–739.

Elstein, D. (2011). *Recent advances in treatment approaches to Gaucher disease.* Curr. Pharm. Biotechnol., 12(6): 854-60.

Evans JC, Archer HL, Colley JP, Ravn K, Nielsen JB, Kerr A, Williams E, Christodoulou J, Gecz J, Jardine PE, Wright MJ, Pilz DT, Lazarou L, Cooper DN, Sampson JR, Butler R, Whatley SD, Clarke AJ. (2005). Early Onset Seizures and Rett-Like Features Associated With Mutations in CDKL5. Eur. J. Hum. Genet.,13: 1113–20. (2012) *Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society.* Neurology, 78: 1974-80.

F

Fakhouri F et al. (2008). *Factor H, membrane cofactor protein, and Factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome.* Blood., 112: 4542

Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, et al. (2004). *Abnormal Cerebellar Development and Axonal Decussation Due to Mutations In AHI1 in Joubert's Syndrome.* Nat. Genet., 36: 1008-1013.

Fields R, Zhou G, Huang D, Davis JR, Moller C, Jacobson SG, Kimberling WJ, Sumegi J. (2002). *Usher Syndrome Type III: Revised Genomic Structure of the USH3 Gene and Identification of Novel Mutations.* Am. J. Hum. Genet., 1: 607–617.

Fischer J. (2009). *Autossomal Recessive Congenital Ichthyosis.* J. Invest. Dermatol., 129: 1319-21.

Fletcher, O., Easton, D., Anderson, K., Gil Ham, C., Jay, M., Peto, J. (2004). *Lifetime Risks Of Common Cancers Among Retinoblastoma Survivors.* Journal of The National Cancer Institute, 96: 357-363.

Fritzpatrick DR, Kline AD. (2010). *Cornelia de Lange Syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE. Management of Genetic Syndromes.* New Jersey: Wiley-Blackwell, 3nd edition: 195-209, 2010.

G

Genton, P. (2010). *Unverricht-Lundborg Disease (EPM1).* Epilepsia, 51(Suppl. 1): 37–39.

Gil Christ, G.S. E Robertson, D.M. Retinoblastoma. In: Nelson Tratado de Pediatria.

Girard M, Couvert P, Carrie A, Tardieu M, Chelly J, Beldjord C, Bienvenu T. (2001). *Parental Origin of De Novo MECP2 Mutations in Rett Syndrome.* Eur. J. Hum. Genet., 9: 231–6.

Giraldo, P. and P. Latre.(2011). *Current treatment for Gaucher's disease and new prospects.* Med. Clin (Barc), 137 Suppl 1: 50-4.

Girmens JF et al (2003). *Treatment Of Von Hippel-Lindau Retinal Haemangioblastoma By The Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor SU5416 Is More Effective For Associated Macular Edema Than For Haemangioblastomas.* Am. J. Ophthalmol., 136: 194–196.

Gisslinger, H., Gisslinger, B., Kess, M., Mauter, U., Schoder, R., Grumbeck, E., Thiele, J., Lechner, K., Klupp, I. S. (2002). *Imatinibe Mesylate In Chronic Idiopathic Myelofibrosis, A Phase II Trial.* Blood Suppl., 100: 800.

Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. (2007). *Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI.* Pediatrics, 120(2):405-18.

Bibliografia

Goldfarb DA et al (1998). *Results Of Renal Transplantation in Patients With Renal Cell Carcinoma in Von Hippel-Lindau Disease.* Transplantation, 64:1726–1729.

Gomot M, Gendrot C, Verloes A, Raynaud M, David A, Yntema HG, Dessay S, Kalscheuer V, Frints S, Couvert P, Briault S, Blesson S, Toutain A, Chelly J, Desportes V, Moraine C. (2003). *MECP2 Gene Mutations In Non-Syndromic X--Linked Mental Retardation: Phenotype-Genotype Correlation.* Am. J. Med. Genet A.,123A: 129–39.

Grünewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA (2004). *Biotinidase Deficiency: A Treatable Leukoencephalopathy.* Neuropediatrics, 35: 211-216.

Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, Di Perri T. (1999). *Reduced Heart Rate Variability In Patients Affected With Rett Syndrome. A Possible Explanation For Sudden Death.* Neuropediatrics, 30: 146–8.

Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. (2007). *Reversal Of Neurological Defects in a Mouse Model of Rett Syndrome.* Science, 23;315 (5815): 1143-7.

H

Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. (2002). *An Update on Clinically Applicable Diagnostic Criteria in Rett Syndrome: comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting (Baden Baden, Germany, 11 September 2001).* Eur. J. Pediatr. Neurol., 6: 293–7.

Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I., Guffon, N.,Teles E.L., Miranda M.C., Wraith J.E., Beck M., Arash L., Scarpa M., Yu Z.F., Wittes J., Berger K.I., Newman M.S., Lowe A.M., Kakkis E., Swiedler S.J. (2006). *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a Phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study.* J. Pediatr., 148: 533–539

Harmatz, P.; Ketteridge D., Giugliani R., Guffon N., Teles E.L, Miranda M.C., Yu Z.F., Swiedler S.J., Hopwood J.J. b (2005). *Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a Phase 2 open-label clinical study of recombinant human Nacetylgalactosamine 4-sulfatase.* Pediatrics, 115

Harmatz P., Whitley C.B., Waber L., Pais R., Steiner R., Plecko B, Kaplan P., Simon J., Butensky E.,Hopwood, J.J. (2004). *Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux--Lamy syndrome).* J. Pediatr.,144: 574-80.

Hasselbalch, H. (1997). *Primary Myelofibrosis: A Clinical Study of 80 Patients.* Am. J. Hematol., 34: 291.

Heard GS, Secor McVoy JR and Wolf B (1984). *A Screening Method For Biotinidase Deficiency in Newborns.* Clin. Chem., 30: 125–127.

Helley D, de Latour RP, Porcher R, et al. (2010). *Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab.* Haematologica, 95:574-581.

Hennekam RCM.(2006). *Rubinstein-Taybi syndrome.* European Journal of Human Genetics, 14: 981-985.

Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. (2010). *Gorlin's Syndromes of the Head and Neck.* 5th Ed. New York: Oxford Medical Press.

Hers HG.(1963). *Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease).* Biochem J., 86: 11–16.

Hertenstein, B., Guardiola, P., Finke, J., Kröger, N., Bosi, A., Brand, R., Niederwieser, T. W. (2002). *Non-Myeloablative (Nma) Stem Cell Transplantation (Sct) For Myeloid Metaplasia With Myelofibrosis (Mmm) – A Survey From Chronic Leukemia Working Party of The Ebmt.* Blood Suppl., 100: 70.

Heuck, G. (1879). *Zwei Fälle Von Leukämie Mit Eingenthñmlichem Blut-Resp Knochenmarksebefund Virchows Arch.* Pathol. Anat. Histopathol., 78: 475.

Hill A, Platts PJ, Smith A, et al. (2007). *The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire.* Haematologica, 92:25.

Hill A, Reid SA, Rother RP, et al. (2006). *High definition contrast-enhanced MR imaging in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) suggests a high frequency of subclinical thrombosis.* Blood, 108:[abstract 979].

Hill A, Rother RP, Wang X, et al. (2010). *Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Br J Haematol, 149:414-425.

Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. (2006). *The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* N Engl J Med, 355:1233-1243.

Hillman P, Muus P, Dührsen U, et al. (2007). *Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood, 110:4123-4128.

Hillman P, Elebute M, Kelly R, et al. (2010). *Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Am J Hematol, 85:553-559.

Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. (2004). *Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* N Engl J Med, 350:552-559.

Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. (1995). *Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* N Engl J Med, 333:1253-1258.

Hirschhorn R, Reuser AJJ. (2001). *Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency.* Beaudet A, Scriver C, SlyWet al. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. NewYork: McGraw Hill,: 3389–3420.

Hirschhorn R, Huie ML.(1999). *Frequency of mutations for glycogen storage disease type II in different populations: The del525T and delta exon 18 mutations are not generally "common" in white populations.* J. Med. Genet,36: 85–86.

Hoffbuhr K, Devaney JM, LaFleur B, Sirianni N, Scacheri C, Giron J, Schuette J, Innis J, Marino M, Philippart M, Narayanan V, Umansky R, Kronn D, Hoffman EP, Naidu S. (2001). *Mecp2 Mutations In Children With And Without The Phenotype Of Rett Syndrome.* Neurology, 56: 1486–95.

Hoffman, R. (2000). *Agnogenic Myeloid Metaplasia.* Hematology: Basic Principles And Practice, 63:1172.

Holguin MH, Wilcox LA, Bernshaw NJ, Rosse WF, Parker CJ. (1989). *Relationship between the membrane inhibitor of reactive lysis and the erythrocyte phenotypes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* J Clin Invest, 84:1387-1394.

Hollak, C.E., et al. (1994). *Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease.* J. Clin. Invest, 93(3):1288-92.

Houdou, S., Ohno, K., Takashima, S., et al. (1986). *Joubert Syndrome Associated With Unilateral Ptosis And Leber Congenital Amaurosis.* Pediatr.Neurol., 2: 102–105.

Hyman MH, Whittemore VH. (2000). National Institutes Of Health Consensus Conference:Tuberous Sclerosis Complex. Arch. Neurol, 57(5): 662-5.

J

Jeune, M., Beraud, C., Carron, R. (1955). *Dystrophie Thoracique Asphyxiante de Caractere Familial.* Arch. Franc. Pediat. 12: 886-891.

Jimenez C et al.(2009). *Use Of The Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib In A Patient With Von*

Bibliografia

Hippel-Lindau Disease: Targeting Angiogenic Factors In Phaeochromocytoma And Other Von Hippel-Lindau Disease-Related Tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 94: 386–391.

Jin, G.S., et al. (2011). *VP22 enhances the expression of glucocerebrosidase in human Gaucher §II fibroblast cells mediated by lentiviral vectors.* Clin. Exp. Med.

Joensuu T, Hamalainen R, Yuan B, Johnson C, Tegelberg S, Gasparini P, Zelante L, Pirvola U, Pakarinen L, Lehesjoki AE, Chapelle A, Sankila EM. (2001). *Mutations in a Novel Gene with Transmembrane Domains Underlie Usher Syndrome Type 3.* Am. J. Hum. Genet., 69: 673–684.

Joubert, M., Eisenring, J.J., Robb, J.P., et al. (1969). *Familial Agenesis of The Cerebellar Vermis: A Syndrome of Episodic Hyperpnea, Abnormal Eye Movements, Ataxia, and Retardation.* Neurology, 19: 813–825.

K

Kaelin Jr WG. (2009). *Treatment of Kidney Cancer; Insights Provided by The VHL Tumorsuppressor Protein.* Cancer, 115: 2262–2272.

Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D, Dai J, Kishnani P, Skrinar A, Corzo D, Keutzer J. (2007). *Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots.* Mol. Genet. Metab., 90(4): 449-52.

Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. (2011). *Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial.* Int J Hematol, 93:36-46.

Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. (2009). *Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): improvement with Eculizumab treatment in the long-term follow-up of the AEGIS study.* Blood, 114:1980.

Kankirawatana P, Leonard H, Ellaway C, Scurlock J, Mansour A, Makris CM, Dure LS, Friez M, Lane J, Kiraly-Borri C, Fabian V, Davis M, Jackson J, Christodoulou J, Kaufmann WE, Ravine D, Percy AK. (2006). *Early Progressive Encephalopathy in Boys and MECP2 Mutations.* Neurology, 67: 164–6.

Keats BJB, Corey DP. (1999). *The Usher Syndromes. American Journal of Medical Genetics,* 89: 158–166.

Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. (2008). *Modification of standard eculizumab dose to successfully manage intravascular hemolysis breakthrough in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Blood, 112:3441.

Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. (2011). *Eculizumab for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is effective during the maintenance of hemodialysis for end stage renal failure.* Leuk. Res., 35:560-56

Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. (2011). *Long--term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival.* Blood, 117(25):6786-6792.

Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. (2007; Nov). *Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations.* Pediatrics,120(5): e1327-34.

Kerr AM, Webb P, Prescott RJ, Milne Y. (2003). *Results of Surgery for Scoliosis in Rett Syndrome.* J. Child. Neurol.,18: 703–8.

Kim JS, Jang JH, Lee JW, et al. (2011). *Renal impairment is a risk factor for early mortality in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).* Haematologica, 96(Supp 2): 112.

Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskin D, Bartholomew D, van der Ploeg A, Clancy JP,

Parini R, Morin G, Beck M, De la Gastine GS, Jokic M, Thurberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE.(2007 Jan 9). *Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease.* Neurology., 68(2): 99-109.

Kishnani PS, Howell RR. (2004). *Pompe disease in infants and children.* J. Pediatr., 144: S35–S43.

Kleinerman, R.A., Tucker, M.A., Tarone, R.E., Abramson, D.H., Seddon, J.M., Stovall , M. Li , F.P., Fraumeni, J.F. (2005). *Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up.* Journal of Clinical Oncology, 23: 2272-2279.

Knops NB, Monnens LA, Lenders JW, Levtchenko EN. (2011). *Apparent Mineralocorticoid Excess: Time of Manifestation and Complications Despite Treatment.* Pediatrics, 127: 1610-4.

Knudson, A.G.J., Hethcotetf, H.W., Brownt, B.W. (1975). *Mutation and Childhood Cancer: A Probabilistic Model For The Incidence of Retinoblastoma.* Proceedings of the National Academy of Scienes of the United States of America, 72: 5116-5120.

Kossoff EH. (2010). *Infantile Spasms.* The Neurologist, 16: 69–75.

L

Laccone F, Junemann I, Whatley S, Morgan R, Butler R, Huppke P, Ravine D. (2004). *Large Deletions of The MECP2 Gene Detected by Gene Dosage Analysis in Patients With Rett Syndrome.* Hum. Mutat., 23: 234–44.

Lammens CR et al (2010). *Psychosocial Impact Of Von Hippel-Lindau Disease: Levels And Sources Of Distress.* Clin. Genet,, 77: 483–491.

Landgren, O., et al (2007). *Risk of Malignant Disease Among 1525 adult male US Veterans with Gaucher Disease.* Arch. Intern Med, 167(11): 1189-94.

Latif F et al. (1993). *Identification of The Von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene.* Science, 260: 1317–1320.

de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. (2008). *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories.* Blood, 112:3099-3106.

Laurvick C.L., de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, Williamson S, Leonard H. (2006). *Rett Syndrome in Australia: A Review of The Epidemiology.* J. Pediatr.,148: 347–52.

Lee JW, Jang JH, Lee JH, et al. (2010). *High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).* Haematologica, 95:505.

Lehesjoki, A., Gardiner, M. (2012). *Progressive Myoclonus Epilepsy: Unverricht-Lundborg Disease and Neuronal Ceroid Lipofuscinoses.* Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 4th. Ed

Levine, R. L.; Belisle, C., Wadleigh, M., Zarich, D.; Lee, S., Champgnon, P. et al. (2006). *X--Inactivation-Based Clonality Analysis and Quantitative Jak2v617f Assessment Reveal a Subset of Jak2v617%-Nefative et and Mmm Patients With Clonal Hematopoiesis.* Blood, 107: 4139-41.

Li A, Li KX, Marui S, et al. (1997). *Apparent Mineralocorticoid Excess in a Brazilian Kindred: Hypertension in The Heterozygote State.* J. Hypertens., 15: 1397-402.

Lima FT, Brunoni D, Schwartzman JS, Pozzi MC, Kok F, Juliano Y, Pereira Lda. V. (2009). *Genotype-Phenotype Correlation In Brazillian Rett Syndrome Patients.* Arq. Neuropsiquiatr., 67(3A): 577-84.

Lohmann, D.R E Gail E, B.L. (2004). *Retinoblastoma: Revisiting The Model Prototype of Inherited Cancer.* American Journal of Medical Genetics, 129C: 23-28.

Bibliografia

Lonser RR et al. (2003). *Von-Hippel-Lindau Disease.* Lancet, 361: 2059–2067.
Luft FC. (2003). *Mendelian Forms of Human Hypertension and Mechanisms of Disease.* Clin. Med. Res.,1: 291-300.

Luz GS, Carvalho MDB, Pelloso SM e Higarashi IH. (2008). *Prevalência das doenças Diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006.* Rev. Gaúcha Enferm., 29(3): 446-453.

Lwin, A., et al. (2004). *Glucocerebrosidase Mutations in Subjects with Parkinsonism.* Mol. Genet. Metab. 81(1): 70-3.

M

Maher E, Neumann H, Richard S. (2011). *Von Hippel-Lindau Disease: A Clinical And Scientific Review.* Eur. J. Hum. Genet., 19: 617-623.

Maher ER et al. (1991). *Von Hippel-Lindau Disease: A Genetic Study.* J. Med. Genet., 28: 443–447.

Maher ER, Yates JRW, Harries R et al. (1990). *Clinical-Features and Natural-History of Von Hippel-Lindau Disease.* Quart. J. Med., 77: 1151–1163.

Maher ER, Yates JRW, Ferguson-Smith MA. (1990). *Statistical-Analysis of the 2 Stage Mutation Model in Von Hippel-Lindau Disease and in Sporadic Cerebellar Haemangioblastoma and Renal-Cell Carcinoma.* J. Med. Genet., 27: 311–314.

Mandriota SJ et al. (2002). *HIF Activation Identifies Early Lesions In VHL Kidneys: Evidence For Site-Specific Tumor Suppressor Function In The Nephron.* Cancer Cell, 1: 459–468.

Manski TJ et al. (1997). *Endolymphatic Sac Tumors – A Source of Morbid Hearing Loss in Von Hippel-Lindau Disease.* Jama-Journal of the American Medical Association, 277: 1461–1466.

Mantero F, Palermo M, Petrelli MD, Tedde R, Stewart PM, Shackleton CH. (1996). *Apparent Mineralocorticoid Excess: Type I and Type II.* Steroids, 61: 193-6.

Maria, B., Hoang, K., Tusa, R., et al. (1997). *Joubert Syndrome Revisited: Key Ocular Motor Signs With Magnetic Resonance Imaging Correlation.* J. Child Neurol., 12: 423–430.

Martyré, M. C. (1995). *Tgf-B and Megacaryocytes in The Pathogenesis of Myelofibrosis in Myeloproliferative Disorders.* Leuk. Lymphoma, 20: 34.

Maxwell PH et al. (1999). *The Tumor Suppressor Protein VHL Targets Hypoxia-Inducible Factors for Oxygen-Dependent Proteolysis.* Nature, 399: 271–275.

McKusick VA. *Cornelia De Lange Syndrome 1; cdls1. OMIM Gene Map.* Acessado em 09/06/2012. Disponível em: http://omim.org/entry/122470

Meikle, P.J., et al. (1999). *Prevalence of Lysosomal Storage Disorders.* JAMA,. 281(3): p. 249-54.

Melmon KL, Rosen SW. (1964). *Lindau´s Disease. Review of The Literature and Study of a Large Kindred.* Am. J. Med., 36: 595-617.

Mesa, R. A., Li, C. Y., Steensma, D. P., Pardanani, A., Elliot, M. A., Kauffman, S. H., Gray, L., Schroeder, G. S., Tefferi, A. (2002). *A Combination of Low Dose Thalidomide With Prednisone In Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia.* Blood Suppl., 100: 71A.

Mesa, R. A., Tefferi, A., Jacobson, P. C. (1997). *The Incidence And Epidemiology Of Essential Thrombocythemia And Agnogenin Myeloid Metaplasia: An Olmstead County Study.* Blood, 90 (SUPPL. 1): 347.

Meyers G, Weitz I, Lamy T, et al. (2007). *Disease-related symptoms reported across a broad*

population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 110:abstract 3683.

Michelin, K., et al. (2004). *Biochemical study on beta-glucosidase in individuals with Gaucher's disease and normal subjects.* Clin. Chim. Acta, 343(1-2): 145-53.

Mnatzakanian GN, Lohi H, Munteanu I, Alfred SE, Yamada T, MacLeod PJ, Jones JR, Scherer SW, Schanen NC, Friez MJ, Vincent JB, Minassian BA. (2004). *A Previously Unidentified MECP2 Open Reading Frame Defines a New Protein Isoform Relevant to Rett Syndrome.* Nat. Genet., 36: 339–41.

Monnerat LS, Moreira Ados S, Alves MC, Bonvicino CR, Vargas FR. (2010). *Identification and Characterization of Novel Sequence Variations in MECP2 Gene in Rett Syndrome Patients.* Brain Dev., 32(10): 843-8.

Motabar, O., et al.(2010). *Identification of Modulators of the N370S Mutant Form of Glucocerebrosidase as a Potential Therapy for Gaucher Disease - Chemotype 1.* Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program, Bethesda: (MD).

Motil KJ, Schultz RJ, Browning K, Trautwein L, Glaze DG. (1999). *Oropharyngeal Dysfunction And Gastroesophageal Dysmotility Are Present In Girls And Women With Rett Syndrome.* J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 29: 31–7.

Mune T, Rogerson FM, Nikkilä H, Agarwal AK, White PC. (1995). *Human Hypertension Caused by Mutations in The Kidney Isozyme of 11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase.* Nature Genetics, 10: 394-9.

Muus P, Szer J, Schrezenmeier H, *et al*. (2010) *Evaluation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria disease burden: the patient's perspective. A report from the International PNH Registry.* Blood;116:1525.

N

Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP and Wolf B. (2004). *Newborn Screening For Biotinidase Deficiency in Brazil: Biochemical and Molecular Characterizations.* Braz. J. Med. Biol. Res., 37: 295-299.

Neumann HP et al. (2002). *Germ-Line Mutations in Nonsyndromic Phaeochromocytoma.* N. Engl. J. Med., 346: 1459–6621.

Neumann HP et al. (1999). *Preserved Adrenocortical Function After Laparoscopic Bilateral Adrenal Sparing Surgery for Hereditary Phaeochromocytoma.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 84: 2608–2610.

New MI, Geller DS, Fallo F, Wilson RC. (2005). *Monogenic Low Renin Hypertension. Trends Endocrinol.* Metab., 16: 92-7.

Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. (2004). *Clinical course and flow cytometric analysis of paroxismal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan.* Medicine (Baltimore), 83:193-207.

Noris M & Remuzzi G. (2009). *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.* NEJM, 361 (17): 1676 Nordstrom-O´Brien M et al. (2010). *Genetic Analysis of Von Hippel-Lindau Disease.* Hum. Mutat., 31: 521–537.

Nunez BS, Rogerson FM, Mune T, et al. (1999). *Mutants Of 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase (11-HSD2) With Partial Activity: Improved Correlations Between Genotype and Biochemical Phenotype in Apparent Mineralocorticoid Excess.* Hypertension, 34: 638-42.

O

Oberklaid, F., Danks, D. M., Mayne, V., Campbell, P. (1977). *Asphyxiating Thoracic Dysplasia: Clinical, Radiological, and Pathological Information on 10 Patients.* Arch. Dis. Child., 52: 758-765.

Oji V, Tadini G et al. (2010). *Revised Nomenclature and Classification of Inherited Ichthyoses: Results of The First Ichthyosis Consensus Confe-*

Bibliografia

rence in Sorèze (2009). J. Am. Acad. Dermatol., 63: 607-41.

Ong KR et al. (2007). *Genotype-Phenotype Correlations in Von Hippel-Lindau Disease.* Hum. Mut., 28: 143–149.

P

Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, et al. (2004). *The NPHP1 Gene Deletion Associated With Juvenile Nephronophthisis is Present in a Subset of Individuals With Joubert's Syndrome.* Am. J. Hum. Genet., 75: 82-91.

Parisi MA, Glass IA: *Joubert's Syndrome - in Gene Reviews at GeneTests-GeneClinics: Medical Genetics Information Resource [database online].* in Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2007. Available at: http://www.geneclinics.org or http://www.genetests.o

Parker C. (2009). *Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Lancet, 373:759-767.

Parker C, Omine M, Richards S, et al. (2005). *Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood, 106:3699-3709.
Pasquini, R. (2001). *Mielofibrose Primária.* Hematologia: Fundamentos e Prática, 49: 551.

Pellock, J.M. (2010). *Infantile Spasms.* A U.S. Consensus Report Epilepsia, 51(10): 2175–2189.

Pinto ALR, Raymond KM, Bruck I e Antoniuk SA. (1998). *Estudo de Prevalência em Recém--Nascidos por Deficiência de Biotinidase.* Rev. Saúde Pública, 32(2): 148-152.

R

Ramaekers VTH, Suormala TM, Brab M et al (1992). *A Biotinidase Km Variant Causing Late Onset Bilateral Optic Neuropathy.* Arch. Dis. Child., 67: 115-119.

Ravn K, Nielsen JB, Skjeldal OH, Kerr A, Hulten M, Schwartz M. (2005). *Large Genomic Rearrangements in MECP2.* Hum. Mutat., 25: 324.

Rett A. (1966). *Über Ein Eigenartiges Hirnatrophisches Syndrom Bei Hyperammonämie Im Kindesalter.* Krankenschwester, 19(9): 121-2.

Richard G, Bale SJ. (2012). *Autossomal Recessive Congenital Ichthyosis.* GeneReviews.

Richter, S., Vandezande, K., Chen, N., Zhang, K., Sutherland, J., Anderson, J., Han, L., Panton, R., Branco, P., Galli E, B. (2003). *Sensitive and Efficient Detection of RB1 Gene Mutations Enhances Care for Families With Retinoblastoma.* American Journal of Human Genetics, 72: 253-269.

Ringden, O., et al.(2006). *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited disorders: experience in a single center.* Transplantation, 81(5): 718-25.

Risitano AM, Rotoli B. (2008). *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents.* Biologics: Targets Therapy, 2:205-222.

Rosse WF. (1997). *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease.* Rev Molecular Medicine, 76:63- 93.

Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT.(2005). *The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease.* JAMA, 293:1653-1662.

Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. (2007). *Discovery and development of the complement inhibitor Eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Nature Biotech, 25:1256-1264.

Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, Prigoda-Lee NL, Marchong MN, Clark RD, Gallie BL. (2009). *Detection of Mosaic RB1 Mutations in Families With Retinoblastoma.* Hum. Mutat., 30(5): 842-51.

S

Sakakihara. (2011). *Treatment of West Syndrome.* Y. Brain & Development, 33: 202–206.

Satran, D., Pierpont, M.E.M., and Dobyns, W.B. (1999). *Cerebello-Oculo-Renal Syndromes Including Arima, Senior-Löken and Coach Syndromes: More Than Just Variants Of Joubert Syndrome.* Am.J.Med. Genet., 86: 459–469.

Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, et al. (2006). *The Centrosomal Protein Nephrocystin-6 Is Mutated in Joubert's Syndrome and Activates Transcription Factor ATF4.* Nat. Genet., 38: 674-681.

Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, Meloni I, Giachino D, Bruttini M, Hayek G, Zappella M, Renieri A. (2005). *CDKL5/STK9 is Mutated in Rett Syndrome Variant With Infantile Spasms.* J. Med. Genet., 42: 103–7.

Shi J, Shibayama A, Liu Q, Nguyen VQ, Feng J, Santos M, Temudo T, Maciel P, Sommer SS. (2005). *Detection of Heterozygous Deletions and Duplications in The MECP2 Gene in Rett Syndrome by Robust Dosage PCR (RD-PCR).* Hum. Mutat., 25: 505.

Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, Gomes RR, Zatz M. (2001). *Rett Syndrome in a Boy With A 47,XXY Karyotype Confirmed by a Rare Mutation in The MECP2 Gene.* Neuropediatrics, 32: 162–4.

Shields, C.L. E Shields, L.L. (2004). *Retinoblastoma. Revista da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, 8:* 10-15.

Shoulson, I. and A.B. Young. *Milestones in Huntington Disease.* Mov. Disord., 26(6): 1127-33.

Sidransky, E. (2004) *Gaucher Disease: complexity in a "simple" disorder.* Mol. Genet. Metab, 83(1-2): 6-15.

Sippel, K.C., Fraioli, R.E., Smith, G.D., Schalkoff, M.E., Sutherland, J., Galli E, B.L., Dryja, T.P. (1998). *Frequency of Somatic and Germ-Line Mosaicism in Retinoblastoma: Implications for Genetic Counseling.* American Journal of Human Genetics, 62: 610- 619.

Sobreira, E., et al. (2007). *Phenotypic and Genotypic Heterogeneity in Gaucher Disease Type 1: A comparison between Brazil and the rest of the world.* Mol. Genet Metab. 90(1): p. 81-6.

Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, et al. (1996). *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long--term follow-up and prognostic factors.* Lancet, 348:573-577.

Soliris Summary of Product Characteristics. (2007). Alexion Europe SAS. Available at: www. ema.europa. eu/docs/en_GB/document_library/ EPAR_-_Product_Information/human/ 000791/ WC500054208.pdf.

Soliris US Prescribing Information. (2011). Alexion Pharmaceuticals, Inc. Available at: www.accessdata.fda. gov/drugsatfda_docs/ label/2011/125166s172lbl.pdf.

Steinlin, M., Schmid, M., Landau, K., et al. (1997). *Follow-Up in Children With Joubert Syndrome.* Neuropediatrics, 28: 204–211.

Stewart PM, Krozowski ZS, Gupta A, et al. (1996). *Hypertension in The Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess Due to Mutation of The 11 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Gene.* Lancet, 347: 88-91.

Stewart PM. (1999). *Mineralocorticoid Hypertension.* Lancet, 353: 1341-7.

Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. (2006). *Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia.* Blood, 107:1308-1314.

T

Taylor, M., Dehainault, C.; Desjardins, L., Doz, F., Levy, C., Sastre, X., Couturier, J., Stoppap--Lyonnet, D., Hooudayer, C., Gauthier-Vil Ars, M. (2007). *Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Familial Retinoblastoma.* Human Mutation, 28: 284-293.

Bibliografia

Tefferi, A., Cortes, J., Verstovsek, S., Mesa, R.A., Thomas, D., Lasho, et al. (2006). *Lenalidomide Therapy in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia.* Blood, 108: 1158-64.

Tefferi, A.; Deeg, H.J. (2004). *Deciding On Transplantation For Myelofibrosis: Setting The Record Straight.* Mayo Clinic Proced., 79: 953-4.

Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, Meins M, Huppke P, Hanefeld F, Engel W. (2001). *MECP2 Mutations in Sporadic Cases of Rett Syndrome Are Almost Exclusively of Paternal Origin.* Am. J. Hum. Genet., 68: 1093–101.

Tropea D, Giacomettib E, Wilsona NR, Beard C, McCurry C, Fu DD, Flannery R, Jaenisch R, Sura M. (2009). *Partial Reversal of Rett Syndrome-Like Symptoms in Mecp2 Mutant Mice.* Proc. Natl. Acad. Sci., 106(6): 2029-34.

Toker AS, Ay S, Yeler H and Sezgin I. Dental Findings in Cornelia De Lange Syndrome [PubMed]. *Gaziantep: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Gaziantep Universitesi;* Acessado em 09/06/2012. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2678707/

Tuysuz, B., Baris, S., Aksoy, F., Madazli, R., Ungur, S., Sever, L. (2009). *Clinical Variability of Asphyxiating Thoracic Dystrophy (Jeune) Syndrome: Evaluation and Classification of 13 Patients.* Am. J. Med. Genet., 149A: 1727-1733.

U

Ugrasbul F, Wiens T, Rubinstein P, New MI, Wilson RC. (1999). *Prevalence of Mild Apparent Mineralocorticoid Excess in Mennonites.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 84: 4735-8.

Umapathysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ.(2001).*Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease.Clin.* Chem., 47(8): 1378-83.

Urbano-Ispizua A, Schrezenmeier H, Muus P, et al. (2011). P*ediatric diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the International PNH Registry.* Haematologica, 96(Suppl 2):347.

V

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. (2010. *Mucopolysaccharidosis VI.* Orphanet J Rare Dis.,12:5:5.

Venuto, C.S., et al. *Pharmacologic Approaches to The Treatment of Huntington's Disease.* Mov. Disord., 27(1): 31-41.

Visani, G.; Finelli, C.; Castelli, U.; Petti, M. C.; Ricci, P.; Vinelli, N. (1990). *Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia: Clinical And Hematological Parameters Predicting Survival in a Series of 133 Patients.* Br. J. Haematol., 75: 4.

W

Wastell H, Dale G, Bartlett K. (1984). *A Sensitive Fluorimetirc Rate for Biotinidase Using a New Derivative of Biotin, Biotinyl-6-Aminoquinoline.* Anal Biochem., 140: 69–73.

Wastell HJ, Bartlett K, Dale G and Shein A. (1988). *Biotinidase Deficiency: A Survey of 10 Cases. A*rch. Dis. Child., 63(10): 1244-9.
Waters, A.M., Beales, P.L. (2011). *Ciliopathies: An Expanding Disease Spectrum.* Pediatr. Nephrol., 26(7): 1039–1056.

Weaving LS, Williamson SL, Bennetts B, Davis M, Ellaway CJ, Leonard H, Thong MK, Delatycki M, Thompson EM, Laing N, Christodoulou J. (2003). *Effects of MECP2 Mutation Type, Location and X-Inactivation in Modulating Rett Syndrome Phenotype.* Am. J. Med. Genet. A., 118A: 103–14.

Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. (2004). *Outcome In Patients With Profound Biotinidase Deficiency: Relevance Of Newborn Screening.* Dev. Med. Child. Neurol., 46: 481-484.

Webster AR, Maher ER, Moore at. (1999). *Clinical Characteristics of Ocular Angiomatosis in Von Hippel-Lindau Disease and Correlation With Germline Mutation.* Archives of Ophthalmol., 117: 371–378.

Weil RJ et al. (2003). *Surgical Management of Brainstem Haemangioblastomas in Patients With Von Hippel-Lindau Disease.* J. Neurosurg., 98: 95–105.

Westra D et al. (2012). *A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. Review.* The Netherlands Journal of Medicine, 70 (3): 121

White PC, Mune T, Agarwal AK. (1997). *11 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase and The Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess.* Endocr. Rev.,18: 135-56.

Wraith J E.(2007). Mucopolysacharidoses Type VI (Maroteaux Lamy Syndrome IN Barranger. J A & Cabrera-Salazar, M A eds.Lysosomal Storage Diseases, SpringerScience+Business Media Publisher, 447:56

Wolf B. (1991). *Worldwide Survey of Neonatal Screening for Biotinidase Deficiency.* J. Inherit Metab. Dis., 14(6): 923-927.

Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI and Kien CL. (1983). *Biotinidase Deficiency: The Enzymatic Defect in Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency.* Clin. Chim. Acta, 131: 273-281.
Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA et al. (1985). *Biotinidase Deficiency: Initial Clinical Features and Rapid Diagnosis.* Ann. Neurol., 18: 614-617.

Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, Ramaekers VT, Coskun T, Tokatli A, Ozalp I, Hymes J. (1998). *Delayed-Onset Profound Biotinidase Deficiency.* J. Pediatr., 132(2): 362-365.

Wolf B, Spencer R and Gleason at. (2002). *Hearing Loss is a Common Feature of Symptomatic Children With Profound Biotinidase Deficiency.* J. Pediatr., 140: 242–246.

Wolf, B. (2001). *Disorders of Biotin Metabolism. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw Hill.

Wolf B. (2010). *Clinical Issues and Frequent Questions About Biotinidase Deficiency.* Mol. Genet. Metab., 100(1): 6-13.

Woodward ER et al. (1997). *Genetic Predisposition to Phaeochromocytoma: Analysis of Candidate Genes GDNF, RETT and VHL.* Hum. Mol. Genet., 6: 1051–1056.

Y

Yan D, Liu XZ. (2010). *Genetics and Pathological Mechanisms of Usher Syndrome.* Journal of Human Genetics, 55: 327–335.

Z

Zanotelli DB et al. (2010). *Bilateral Papillary Cystadenoma of The Mesosalpinx: A Rare Manifestation of Von Hippel-Lindau Disease.* Arch. Gyneco.l Obstet., 282: 343–346.

Zechnigk, M., Bohringer, S., Price, E.A., Onadim, Z., Masshofer, L., Lohmann, D.R. (2004). *A Novel Real-Time PCR Assay for Quantitative Analysis of Methylated Alleles (QAMA): Analysis of The Retinoblastoma Locus.* Nucleic Acids Research, 32: 125.

Zeev BB, Yaron Y, Schanen NC, Wolf H, Brandt N, Ginot N, Shomrat R, Orr-Urtreger A. (2002). *Rett Syndrome: Clinical Manifestations in Males With MECP2 Mutations.* J. Child Neurol., 17: 20–4.

Zhang H, Kallwass H, Young SP, Carr C, Dai J, Kishnani PS, Millington DS, Keutzer J, Chen YT, Bali D.(2006). *Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease.* Genet. Med., 8(5): 302-6.

Zuber J et al. (2012). *Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies.* Nat Rev Nephrol. Nov., 8 (11): 643-57

Índice

Prefácio 2
A Acromegalia 6
Anomalias da Diferenciação Sexual 8
Ataxia Telangiectasia 10
B Bannayan-Riley-Ruvalcaba 14
Biotinidase 16
C Chédiak-Higashi 20
Cornélia de Lange 22
Costello 24
D Deleção do braço curto do cromossomo 5 28
DiGeorge 30
Dravet 32
E Espinha Bífida 36
Ehlers-Danlos 38
F Fabry 42
Fenilcetonúria 44
Fibrodisplasia Ossificante Progressiva 46
G Gaucher 50
Granulomatosa Crônica 52
H Hemoglobinúria Paroxística Noturna 56
Hipocalémia Hipertensiva Recessiva 58
Huntington 60
I Ictiose Lamelar 64
Imunodeficiências Primárias 66
Insensibilidade congênita à dor 68
J Jarcho-Levin 72
Jeune 74
Joubert 76
K Kabuki 80
Kawasaki 82
Klinefelter 84
L Lowe 88
M Machado-Joseph 92
Marateaux-Lamy 94
Marfan 96
Mielofibrose Primária 98
Morquio 100
Mucopolissacaridoses 102
N Niemann-Pick tipo C 104
Noonan 108
O Osteogénese Imperfeita 112
Osteopetrose 114
Opitz G/BBB 116
P Paramiloidose 120
Polineuropatias Imunomediadas 122
Pompe 124

Ficha técnica

Porfíria Eritropoiética Congênita 126
Q Querubismo 130
R Rett 134
Retinoblastoma Hereditário 136
Rubinstein Taybi 138
S Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica 142
Smith-Lemli-Opitz 144
Smith Magenis 146
T Tirosinemia tipo I 150
U Unverricht-Lundborg 154
Usher 156
V Von Hippel-Lindau 160
W West 164
Williams 166
Wolf-Hirschhorn 168
X Xantomatose Cerebrotendínea 172
X Frágil 174
XYY 176
Y Young-Simpson 180
Yunis Varon 182
Z Zellweger 186
Zimmermann-Laband 188
Bibliografia 190

Título: Doenças Raras de A a Z

Projecto: fedra

Direcção técnica: Paula Brito e Costa

Coordenação Editorial: Paula Simões

Coordenação Científica: Charles Marques Lourenço

Coordenação Nacional: Regina Próspero

Design e Paginação: Leonel Sousa Pinto

Revisão: Paula Simões

Produção: Fedra para APMPS Brasil

Tiragem: 1000 exemplares

Depósito Legal:

Impressão: Pigma

© Reservados todos os direitos

DOENÇAS RARAS

SBGM
Sociedade Brasileira
de GENÉTICA MÉDICA