

# CAPÍTULO 5



## Doenças Genéticas e Pediátricas

**Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite**

Professora Associada da Disciplina de Urologia do  
Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo.



## 5.1 Genes humanos

Os cromossomos humanos são estruturas compostas por DNA e proteínas, localizadas no núcleo das células. Os seres humanos possuem um total de 46 cromossomos, divididos em 23 pares. Destes, 22 pares são cromossomos autossômicos, que determinam características gerais, e um par de cromossomos sexuais, responsável pela determinação do sexo do indivíduo (XX para mulheres e XY para homens) (Figura 1). Cada célula contém dois conjuntos de cromossomos, um proveniente do pai e um da mãe. Durante a divisão celular a DNA polimerase reproduzirá toda a sequência de DNA que será repassada às células filhas, mantendo o registro para o funcionamento correto das células e para a transmissão de características aos descendentes.

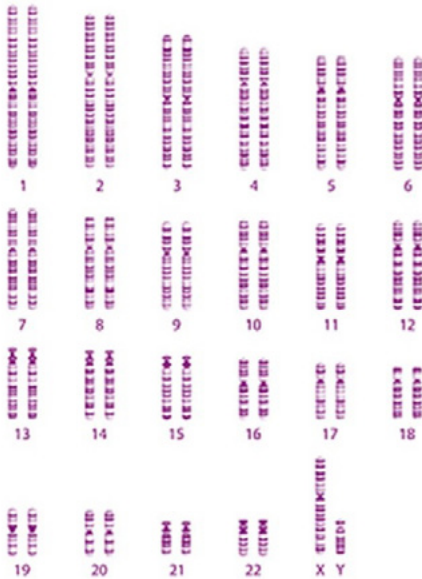


Figura 5.1: Cariótipo humano constituído por 22 pares de cromossomos autossômicos e 1 par que determina o sexo do indivíduo. No caso, um indivíduo do sexo masculino XY.

Cada cromossomo contém uma série de genes que são responsáveis por informações fundamentais para a forma e função das células, órgãos e tecidos. Genes são sequências de DNA que contêm as informações genéticas que determinam as características morfológicas e funcionais de um organismo. Cada gene codifica uma proteína que desempenha funções específicas. A sequência de nucleotídeos composta por quatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G) constitui um código. Durante a leitura pelo RNA ribossômico (rRNA) é formado o RNA mensageiro (mRNA) a cada três nucleotídeos interpreta um códon que corresponde a um aminoácido e a sequência de aminoácidos constitui a proteína, fenômeno conhecido como tradução (Figura 2).

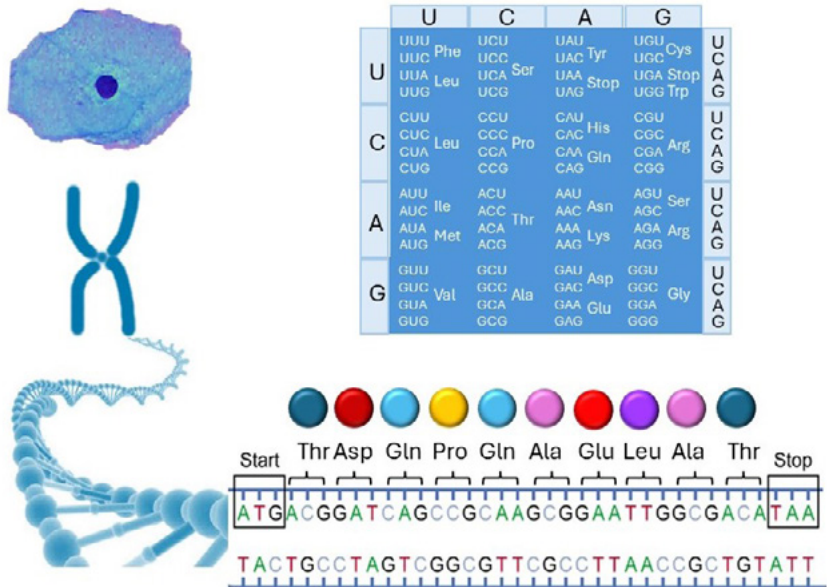


Figura 5.2: A sequência de nucleotídeos A, T, C, G no DNA e A, U, C e G no RNA codifica a proteína, sendo que a sequência de três nucleotídeos constitui um códon que corresponde aos 20 aminoácidos. O código é redundante e eventuais alterações na codificação são chamadas silentes, pois não trocam o aminoácido, não alterando, portanto, a codificação da proteína. Existe um códon que determina o início da leitura que é a metionina (AUA, AUG), enquanto 3 sequências (UAA, UAG e UGA) sinalizam o término da proteína sendo denominados stop-códons ou códigos de parada.

A expressão de genes é controlada de modo fino por condições como o splicing. Cada gene possui muitos exons que podem ser editados de acordo com várias situações e que alteram significativamente a função das proteínas (Figura 3).

Outro controle é exercido pelos RNAs não codificantes de proteínas como os RNA longos (lncRNA) e os micro RNAs (miRNA).

Os lncRNA são moléculas de RNA com aproximadamente 200 nucleotídeos que não codificam proteínas.

Modulam a expressão de genes através de vários processos celulares incluindo remodelamento da cromatina e processos transcricionais e pós-transcricionais. No citoplasma pode afetar a estabilidade do mRNA e a eficiência da tradução.

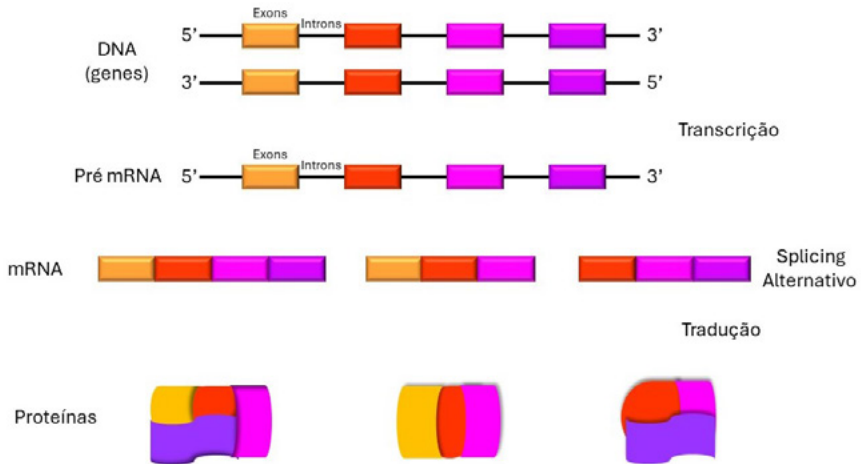
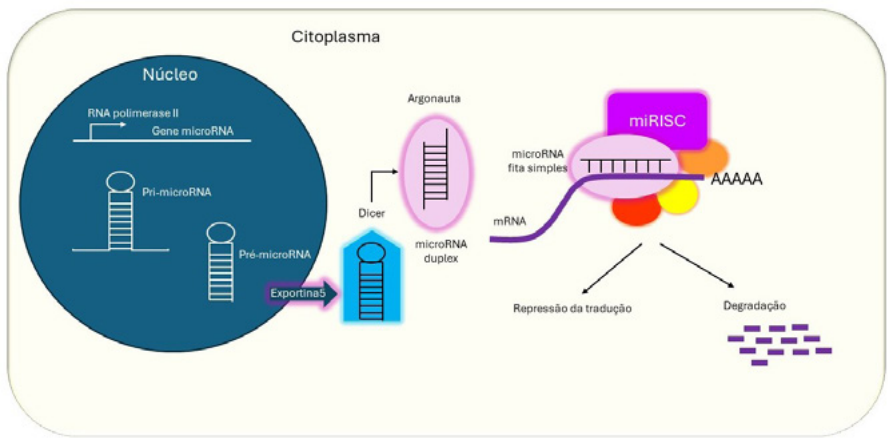


Figura 5.3: Genes são constituídos por conjuntos de exons separados por sequências intrônicas. Os vários exons podem ser editados de forma que uma sequência de DNA pode originar proteínas com diferentes funções através do fenômeno denominado splicing.

Os miRNA têm de 18 a 25 nucleotídeos e controlam a expressão de genes de modo pós-tradução primariamente se ligando a região 3' não traduzida do mRNA levando a sua degradação ou repressão da tradução (Figura 4).

Existe 99,5% de concordância genética nos seres humanos e é incrível como 0,5% de diferença pode ser responsável por tanta variação fenotípica e funcional.

As principais variações são as variações no número de cópias (CNV) e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP).



**Figura 5.4:** Biogênese e função dos miRNA. Transcritos pela RNA polimerase II forma inicialmente um estrutura em forma de grampo que é exportada ao citoplasma e transformada em uma fita simples. Que dentro de um complexo denominado RISC se liga por complementariedade incompleta a sequências do mRNA promovendo a sua degradação ou interferindo na tradução de proteínas. Esse processo é responsável pelo controle da expressão de pelo menos 30% dos genes humanos. Faz parte dos processos epigenéticos, que sem alteração na molécula de DNA podem controlar ou alterar a expressão de genes. Esse fenômeno é essencial para a fisiologia normal dos tecidos e suas alterações estão envolvidas nos processos patológicos, incluindo doenças autoimunes e o câncer.

Alterações cromossômicas são relacionadas com as doenças de transmissão hereditárias, mas podem surgir de novo através de anormalidades sofridas pelos gametas, óvulos e/ou espermatozoides.

As principais alterações cromossômicas são (Figura 5):

1. **Deleção:** consistem na perda de um segmento de DNA.
2. **Amplificação:** ocorre quando um segmento de DNA é multiplicado em um cromossomo.
3. **Inversão:** caracterizam-se pela quebra de um cromossomo em dois pontos e inversão da ordem dos fragmentos antes de sua reunião.
4. **Translocação:** ocorrem quando segmentos de DNA são transferidos entre cromossomos não-homólogos, podendo ser recíprocas (troca de segmentos entre cromossomos) ou não recíprocas (transferência de segmentos de um cromossomo para outro).
5. **Inserção:** são rearranjos estruturais nos quais um segmento de DNA é inserido em uma nova localização dentro do mesmo cromossomo ou em um cromossomo não homólogo. Essas inserções podem ser intracromossômicas, quando o segmento é inserido em outra parte do mesmo cromossomo, ou intercromossômicas, quando o segmento é inserido em um cromossomo diferente.

6. **Aneuploidia:** são alterações no número de cromossomos, podendo ser monossomias (um cromossomo a menos) ou trissomias (um cromossomo a mais) ou polissomias (muitos cromossomos).

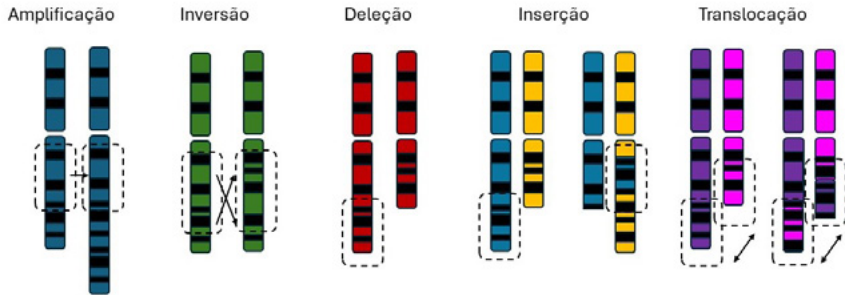


Figura 5.5: Principais anormalidades cromossômicas que podem ser responsáveis pelas doenças de transmissão hereditária ou decorrentes de alterações sofridas na gametogênese. Neste casos, as anormalidades serão identificadas em todas as células do indivíduo e são chamadas **hereditárias** ou **germinativas**. As mesmas alterações podem acontecer em um único órgão ou tecido e fazem parte das anormalidades denominadas **somáticas**.

As principais anormalidades que acometem a sequência de DNA são (Figura 6):

1. **Substituições de nucleotídeos:** Estas são mutações pontuais onde um nucleotídeo é trocado por outro. As substituições podem ser sinônimas (não alteram o aminoácido codificado) ou não sinônimas (alteram o aminoácido codificado). As substituições não sinônimas podem ser missense (troca de um aminoácido por outro) ou nonsense (introdução de um códon de parada prematuro).
2. **Inserções e deleções (indels):** Pequenas inserções ou deleções de nucleotídeos podem causar mudanças na estrutura e função das proteínas. Indels que não são múltiplos de três nucleotídeos causam uma mudança na estrutura de leitura (frameshift), resultando em uma sequência de aminoácidos completamente diferente a partir do ponto da mutação.
3. **Mudanças nos códons de parada:** Mutações que alteram a posição dos códons de parada podem estender ou encurtar a sequência codificante de uma proteína. Isso pode ocorrer por substituições de nucleotídeos que destroem um códon de parada existente ou criam um novo códon de parada prematuro.
4. **Mutações em regiões regulatórias:** Mutações em regiões como promotores, enhancers, e sítios de splicing podem afetar a síntese, processamento e tradução do mRNA, impactando indiretamente a codificação

de proteínas. Por exemplo, mutações em sítios de splicing podem levar à inclusão ou exclusão de exons, alterando a sequência de aminoácidos da proteína final.

Essas alterações podem ter efeitos variados na função da proteína, desde a perda de função até a aquisição de novas funções ou efeitos dominantes-negativos

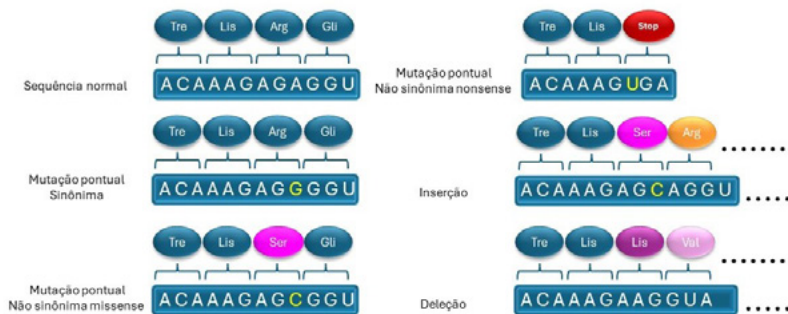


Figura 5.6: As principais alterações que podem ocorrer na sequência do DNA alterando a codificação de proteínas. Hoje são denominadas variantes que podem ser patogênicas ou não patogênicas de acordo com sua relação com o desenvolvimento ou não de doenças.

## 5.2 Genes e doenças humanas

Acredita-se que existam próximo a 1000 doenças genéticas sendo que aquelas com apresentação clínica são a minoria. Reconhece-se que metade dos abortos espontâneos ocorrem por anormalidades genéticas.

Um conceito importante que deve ser considerado em relação a hereditariedade é sobre o mosaïcismo gonadal que é uma condição genética em que uma mutação pós-fertilização é confinada aos precursores dos gametas, não sendo detectada nos tecidos somáticos. Isso significa que as células germinativas (espermatozoides ou óvulos) de um indivíduo podem carregar uma mutação que não está presente em suas células somáticas. Essa condição pode levar à transmissão de mutações genéticas para a prole, mesmo que os pais sejam fenotipicamente normais. Por exemplo, o mosaïcismo gonadal pode dar a impressão de herança autossômica recessiva quando há recorrência de uma condição autossômica dominante entre os filhos de pais fenotipicamente normais.

### A. Doenças genéticas Mendelianas

As desordens genéticas mendelianas são condições hereditárias causadas por mutações em um único gene, seguindo padrões de herança mendeliana. Essas condições são transmitidas de geração em geração de acordo com as leis de Gregor Mendel, que descrevem a transmissão de características genéticas de pais para filhos.

As anormalidades são divididas em três categorias:

1. Doenças autossômicas dominantes: causadas por uma mutação em um

único gene dominante presente em um dos cromossomos autossômicos. Um único alelo mutante é suficiente para causar a doença.

2. Doenças autossômicas recessivas: causadas por uma mutação em um gene recessivo em ambos os cromossomos autossômicos. A presença de dois alelos mutantes é necessária para a manifestação da doença.
3. Doenças ligadas ao cromossomo X dominantes ou recessivas: causadas por mutações em genes localizados no cromossomo X. Estas condições podem afetar homens e mulheres se forem autossômicas dominantes. Se recessiva, afetam apenas os homens que possuem apenas um cromossomo X.

Exemplos de desordens genéticas mendelianas incluem a fibrose cística, a distrofia muscular de Duchenne, a síndrome de Marfan, a doença de Huntington, entre muitas outras. O diagnóstico dessas condições geralmente envolve a análise do histórico familiar, testes genéticos e aconselhamento genético.

## A. Doenças monogênicas

As doenças monogênicas são definidas como um grupo de patologias humanas causadas por mutação em um único gene. Podem seguir as características da herança mendeliana, autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X. Alguns exemplos de doenças monogênicas são a fibrose cística, a anemia falciforme e algumas formas de diabetes.

### 1. Defeitos enzimáticos

Existem várias doenças hereditárias que se caracterizam por defeitos enzimáticos. São causadas por mutações em genes que codificam enzimas específicas, resultando em sua deficiência ou ausência. Essas deficiências levam ao acúmulo de substâncias tóxicas, disfunção celular e danos aos tecidos. Alguns exemplos de doenças hereditárias causadas por defeitos enzimáticos incluem:

- a) **Fenilcetonúria** ou deficiência de fenilalanina hidroxilase é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por um defeito no metabolismo da fenilalanina, aminoácido presente em alimentos como carne, laticínios, ovos e alguns vegetais. A enzima é codificada pelo gene (PAH) localizado no cromossomo 12q22-q24. Sua deficiência impede a conversão da fenilalanina em tirosina, levando a um acúmulo tóxico. A apresentação clínica pode variar de acordo com a gravidade da condição e o controle da dieta. Os sintomas mais comuns incluem o retardo no desenvolvimento neurológico, incluindo falta de controle da cabeça, ausência de sorriso responsivo, dificuldades de alimentação e comprometimento do desenvolvimento motor. Odor desagradável e forte na urina devido ao acúmulo de compostos derivados da fenilalanina, eczema e erupções cutâneas, déficit intelectual e retardo de crescimento são outras características da síndrome. O tratamento principal para a fenilcetonúria é a restrição rigorosa da dieta, com baixo teor de fenilalanina, suplemento de aminoácidos e acompanhamento médico regular para monitorar os níveis de fenilalanina no sangue e garantir o desenvolvi-



mento adequado. O diagnóstico precoce por meio do teste do pezinho e o início imediato do tratamento são essenciais para prevenir complicações e melhorar o prognóstico dos pacientes.

- b) As doenças de depósito do **glicogênio**, também conhecidas como glicogenoses se caracterizam pela deficiência de enzimas transportadoras envolvidas na síntese e degradação do glicogênio levando a estoque e sua utilização aberrante. Existem 20 subtipos que diferem de acordo com a enzima e os tecidos afetados, que envolvem 23 genes distintos. Acometem em geral o fígado e os músculos, mas podem comprometer o coração e o rim. O tratamento se baseia na manutenção da homeostase da glicose com o uso de carboidrato cru como o amido de milho, terapias de suporte e substituição da enzima. A terapia genética tem sido estudada e os transplantes de órgãos têm sido realizados para controle das manifestações da doença e suas complicações a longo prazo.
- c) **Galactosemia** é uma doença genética autossômica recessiva, rara causada por deficiência de uma ou mais enzimas envolvidas no metabolismo da galactose, um açúcar presente em laticínios e outros alimentos. A condição resulta no acúmulo de galactose e os sintomas mais comuns incluem vômitos, diarreia, distensão abdominal e falta de ganho de peso. Também levam a disfunção hepática, hepatomegalia e icterícia assim como a deficiência intelectual como problemas de fala e aprendizagem. O diagnóstico da galactosemia é geralmente feito por meio do teste do pezinho, realizado logo após o nascimento. O tratamento principal da galactosemia envolve a restrição rigorosa de alimentos que contenham galactose, incluindo laticínios.
- d) **Mucopolissacaridose** é grupo de doenças genéticas hereditárias raras e progressivas, que resultam da deficiência de enzimas envolvidas na quebra de glicosaminoglicanos. Existem vários tipos de mucopolissacaridoses, cada um causado por uma deficiência enzimática específica. Sua apresentação clínica varia dependendo do tipo e da gravidade da doença, mas alguns sintomas comuns incluem anormalidades esqueléticas como deformidades ósseas, baixa estatura, rigidez articular, articulações hiperflexíveis e deformidades faciais. Problemas de visão e audição, anormalidades cardíacas valvares, hipertensão pulmonar e cardiomiopatia. Pode haver comprometimento neurológico com atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, hiperatividade, distúrbios do sono e convulsões. O diagnóstico da mucopolissacaridose é geralmente feito por meio de avaliação clínica, análises de urina para detecção de glicosaminoglicanos e testes genéticos. O tratamento visa aliviar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## 2. Defeitos em receptores e sistemas de transporte

- a) **Fibrose cística** também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética hereditária, autossômica recessiva que afeta principalmente os sistemas respiratório e digestivo. É causada por um defeito no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) locali-

zado no braço longo do cromossomo 7q31, que codifica uma proteína responsável pelo transporte de íons de cloro e sódio através das membranas celulares. A inoperabilidade do gene faz com que as células secretoras produzam um muco espesso que dificulta a passagem do ar nos pulmões e obstrui as vias respiratórias. Isso pode levar a infecções respiratórias frequentes, inflamação crônica nos pulmões e danos progressivos. Afeta também o sistema digestivo, prejudicando a função do pâncreas na produção de enzimas digestivas, levando a problemas de absorção de nutrientes, má digestão e má absorção de gorduras, o que pode levar a desnutrição e dificuldades no ganho de peso. Os sintomas variam em gravidade e incluem tosse crônica, falta de ar, infecções respiratórias recorrentes, fezes frequentes e gordurosas, dificuldade no ganho de peso e problemas de crescimento. O tratamento envolve terapias de suporte, medicamentos para melhorar a função pulmonar, fisioterapia respiratória, suplementos nutricionais e, em alguns casos, transplante de pulmão.

- b) **Síndrome de Fanconi** é um distúrbio genético raro que afeta os túbulos renais responsáveis pela remoção de substâncias tóxicas e a regulação do equilíbrio de eletrólitos. É conhecida por causar disfunção tubular renal generalizada com perda excessiva de líquidos e eletrólitos na urina levando a acidose tubular renal, raquitismo por excreção excessiva de fosfato na urina, desidratação e desequilíbrio eletrolítico. As crianças com essa síndrome podem apresentar atraso no crescimento e desenvolvimento, devido à má absorção de nutrientes e à deficiência de eletrólitos. O tratamento geralmente envolve a reposição de substâncias perdidas na urina, como bicarbonato, fosfato e potássio, além do controle da acidose tubular renal.
- c) **Hemocromatose hereditária** é uma doença autossômica recessiva de baixa penetrância que afeta a homeostase do ferro resultando em sobrecarga sistêmica de ferro. É causada por mutação do gene HFE localizado no cromossomo 6p22.2. O depósito de ferro em diversos órgãos é responsável pelas manifestações clínicas, sendo o fígado, pâncreas, articulações, coração, pele e glândula pituitária os órgãos mais comumente envolvidos. É diagnosticada por volta dos 40 anos e as mulheres são em geral diagnosticadas mais tardiamente devido ao fluxo menstrual. A apresentação inicial pode ser a elevação de enzimas hepáticas, cuja suspeita diagnóstica leve a dosagem de ferritina que estará acima de 200 ng/mL nas mulheres e 300 ng/mL nos homens com saturação de transferrina maior que 45%. A flebotomia é o tratamento principal que melhora a função cardíaca, a pigmentação da pele e diminui o risco de complicações hepáticas. Os indivíduos com hemocromatose têm risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, câncer colo-retal e de mama.
- d) **Deficiência de transportador de glicose tipo 1:** é uma doença genética rara que afeta o transporte de glicose para o cérebro, resultando em problemas no desenvolvimento neurológico e na função cerebral.

- e) **Deficiência de transportador de aminoácidos:** é um grupo de doenças genéticas que afetam o transporte de aminoácidos, levando a deficiências nutricionais e problemas de desenvolvimento.

### 3. Alterações na estrutura, função ou quantidade de proteínas

- a) **Anemia falciforme** é uma doença hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S (HbS), devido a uma mutação no gene da  $\beta$ -globina. Sob condições de baixa oxigenação, a HbS polimeriza, levando à formação de eritrócitos em forma de foice. Esses eritrócitos falciformes são rígidos e frágeis, resultando em hemólise e crises vaso-oclusivas, que causam dor aguda e danos isquêmicos aos tecidos. A doença afeta predominantemente indivíduos de ascendência africana, mediterrânea, do Oriente Médio e do sul da Ásia. O tratamento com hidroxiureia aumenta a produção de hemoglobina fetal e reduz a falcização dos eritrócitos. Outras terapias aprovadas pela FDA nos EUA incluem L-glutamina, crizanlizumabe e voxelotor, que são usadas como tratamentos adjuvantes ou de segunda linha. O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única terapia curativa, mas é limitado pela disponibilidade de doadores compatíveis, com melhores resultados observados em crianças com doador irmão compatível.
- b) **Talassemia** é uma doença autossômica recessiva que afeta a produção normal das cadeias globínicas alfa ou beta que compõem a hemoglobina. A produção ineficaz dessas cadeias resulta em eritropoiese ineficaz, destruição prematura dos eritrócitos e anemia. Sua apresentação é variável, desde formas assintomáticas a formas graves que requerem transfusões sanguíneas regulares. A talassemia alfa maior geralmente resulta em hidropisia fetal e é frequentemente fatal ao nascimento, enquanto a talassemia beta maior requer transfusões ao longo da vida, começando na infância. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com anemia microcítica e níveis normais ou elevados de ferritina, sendo confirmado por eletroforese de hemoglobina e testes genéticos. As complicações incluem hematopoiese extramedular e deposição de ferro em tecidos periféricos, afetando sistemas esquelético, endócrino, cardíaco e hepático. O tratamento inclui transfusões sanguíneas, terapia com quelantes de ferro para corrigir a sobrecarga de ferro, hidroxiureia, transplante de células-tronco hematopoéticas e luspatercept.
- c) **Osteogenesis imperfecta** é uma displasia esquelética hereditária caracterizada por fragilidade óssea e deformidades esqueléticas. A maioria dos casos é causada por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam o colágeno tipo I, resultando em defeitos na quantidade ou estrutura do colágeno. Sua apresentação clínica é variável com formas leves a graves, podendo afetar múltiplos sistemas, incluindo anormalidades dentárias, fraqueza muscular, perda auditiva e complicações cardiovasculares e respiratórias. Seu manejo é multidisciplinar, envolvendo tratamento médico e cirúrgico das anormalidades esqueléticas e de outras complicações.

#### 4. Reações adversas a drogas geneticamente determinadas

- d) Essas doenças são estudadas hoje pela área denominada farmacogenética e tem importância fundamental, pois afeta o metabolismo de uma série de drogas levando a ineficácia do tratamento ou intoxicações medicamentosas. São caracterizadas por polimorfismos genéticos que afetam a eficiência e/ou quantidade de enzimas metabolizadoras e transportadoras de drogas, receptores e canais de íons. O polimorfismo das enzimas do citocromo P450 como a CYP2D6 e CYP2C19 podem resultar em metabolizadores lentos ou ultrarrápidos. Os alelos HLA também têm sido relacionados a reações de hipersensibilidade a drogas. O resultado dessas variações genéticas e consequentemente funcionais, além da eficiência dos tratamentos inclui manifestações cutâneas como a síndrome de Stevens-Johnson, hepatite medicamentosa e toxicidade hematológica.

#### 5. Doenças associadas a defeitos em proteínas estruturais

- a) **Síndrome de Marfan** é uma doença autossômica dominante que afeta o tecido conjuntivo. É causada pela presença de variantes patogênicas no gene FBN1 que codifica a fibrilina-1, o maior componente estrutural da matriz extracelular. A síndrome afeta o sistema cardiovascular, ocular e esquelético. As apresentações clínicas clássicas são o aneurisma de aorta, ectopia lentis e anormalidades esqueléticas como um supercrescimento dos ossos longos. O diagnóstico é feito através dos critérios de Ghent que consideram achados clínicos, história familiar e testes genéticos. O tratamento envolve medicações para diminuir o crescimento dos aneurismas, monitoramento por imagem e intervenções cirúrgicas profiláticas.
- b) **Síndrome de Ehlers-Danlos** é definida por um grupo de doenças hereditárias que afetam o tecido conjuntivo caracterizada por hipermotilidade das articulações, hiperextensibilidade da pele e fragilidade de tecidos. São 13 subtipos associados a variações patogênicas em 20 genes que afetam a biossíntese do colágeno e outros componentes da matriz extracelular. O diagnóstico é clínico suportado pelo teste genético. O manejo do paciente foca em prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida.

#### 6. Doenças associadas a defeitos em receptores

- a) **Hipercolesterolemia familiar** se caracteriza por níveis elevados da lipoproteína colesterol de baixa densidade (LDL) aumentando o risco de doenças cardiovasculares. É uma doença autossômica dominante causada por variantes patogênicas em vários genes, sendo os mais comuns os genes que codificam o receptor (LDLR), apolipoproteína B (APOB) e pro-proteína convertase subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9). Existem as formas homocigota e heterocigota. A forma heterocigota é a mais comum com uma prevalência de 1:250 indivíduos que resulta em níveis de LDL duas a três vezes superior aos níveis normais. A forma homocigota é mais rara e mais grave levando a manifestações cardiovasculares precoces. O teste genético é recomendado para o aconselhamento familiar, rastreamento e terapia precoce. Recomenda-se modificações no estilo de vida e o uso de estatinas.

## 7. Doenças associadas a defeitos enzimáticos

As doenças hereditárias relacionadas a anormalidades **lisossomais** são causadas por mutações que levam a deficiências específicas em enzimas lisossomais, proteínas ativadoras, proteínas de transporte e envolvidas em modificações pós-traducionais das enzimas lisossomais resultando em acúmulo de substratos não degradados dentro dos lisossomos com disfunção de múltiplos órgãos e uma variedade de manifestações clínicas.

- a) **Doença de Gaucher** é um distúrbio genético autossômico recessivo causado pela deficiência da enzima lisossomal glicocerebrosidase, resultando no acúmulo de glucosilceramida em macrófagos. Este acúmulo leva a hepatosplenomegalia, anemia, trombocitopenia e anormalidades ósseas, como dor óssea e fraturas. Existem três tipos principais de doença de Gaucher: o tipo 1, que é o mais comum, não-neuronopático, que afeta principalmente as vísceras; e os tipos 2 e 3, que são neuronopáticos e caracterizados por comprometimento do sistema nervoso central, com o tipo 2 sendo mais grave e de início precoce. O diagnóstico é confirmado pela demonstração da deficiência da atividade da glicocerebrosidase ácida em leucócitos e pela identificação de mutações no gene GBA1. O tratamento específico inclui a terapia de reposição enzimática com moléculas como imiglucerase, velaglucerase ou taliglucerase, e a terapia de redução de substrato com inibidores da biossíntese de glucosilceramida, como miglustat ou eliglustat.
- b) **Doença de Fabry** é uma desordem rara de armazenamento lisossomal ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene GLA, que resultam em deficiência da enzima  $\alpha$ -galactosidase A. Promove o acúmulo de glicosfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) e sua forma desacetilada, globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3), nos lisossomos de várias células e tecidos, incluindo células endoteliais, musculares lisas, epiteliais da córnea, glomérulos e túbulos renais, células musculares cardíacas e células ganglionares do sistema nervoso. Clinicamente pode se manifestar com uma variedade de sintomas, incluindo dor neuropática (acroparestesias), angioceratomas, hipohidrose, opacidades corneanas, insuficiência renal progressiva, cardiomiopatia com hipertrofia ventricular esquerda e eventos cerebrovasculares recorrentes. A doença pode levar a falência orgânica progressiva e morte prematura.

O diagnóstico em homens é confirmado pela demonstração da deficiência de  $\alpha$ -galactosidase A em leucócitos, enquanto em mulheres, devido à possível atividade enzimática residual elevada, é necessária a análise genética. O tratamento inclui a terapia de reposição enzimática (TRE) com agalsidase-alfa ou agalsidase-beta administradas intravenosamente a cada duas semanas, e a terapia com chaperona farmacológica oral (migalastate) para mutações específicas do gene GLA.

- c) **Doença de Pompe**, também conhecida como deficiência de maltase ácida ou doença de armazenamento de glicogênio tipo II (GSDII), é um distúrbio autossômico recessivo causado pela deficiência da enzima li-

sossomal alfa-glicosidase ácida (GAA). Esta deficiência leva ao acúmulo de glicogênio nos lisossomos, afetando principalmente os músculos esqueléticos, cardíacos e lisos. Clinicamente apresenta-se em um espectro que varia conforme a idade de início e a gravidade do envolvimento dos órgãos. As formas principais são a de início infantil (IOPD) e a de início tardio (LOPD). A IOPD geralmente se manifesta nos primeiros meses de vida com cardiomiopatia hipertrófica grave, hipotonia muscular e insuficiência respiratória, frequentemente resultando em morte precoce. A LOPD pode surgir na infância, adolescência ou idade adulta, caracterizando-se por fraqueza muscular progressiva, especialmente nos músculos proximais e respiratórios, e menor envolvimento cardíaco.

O tratamento específico disponível é a terapia de reposição enzimática (ERT) com alfa-glicosidase recombinante, que pode modificar o curso natural da doença, embora sua eficácia varie entre os pacientes e possa diminuir ao longo do tempo.

- d) **Doença de Niemann-Pick (NPD)** é uma doença rara autossômica recessiva. Existem três tipos principais: NPD tipo A, B e C. Os tipos A e B são causados por mutações no gene SMPD1, que codifica a esfingomielinase ácida, resultando em deficiência dessa enzima. O tipo C é causado por mutações nos genes NPC1 ou NPC2, que afetam o tráfego e a esterificação do colesterol intracelular. Clinicamente, o NPD tipo A se manifesta na infância com hepatosplenomegalia, falha no crescimento e regressão psicomotora, levando à morte precoce. O tipo B apresenta sintomas semelhantes, mas menos graves, permitindo a sobrevivência até a idade adulta. O tipo C é caracterizado por sintomas neurológicos progressivos, como ataxia e declínio cognitivo, além de envolvimento visceral. O tratamento para NPD tipo A e B inclui a terapia de reposição enzimática com olipudase alfa, aprovada pela FDA como a primeira terapia modificadora da doença para a deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD). Para o tipo C, o tratamento aprovado é o miglustat, que reduz a síntese de substrato.
- e) **Mucopolissacaridose (MPS)** é um grupo de doenças genéticas raras caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas necessárias para a degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). Resulta no acúmulo progressivo de GAGs nos lisossomos de várias células e tecidos, levando a disfunções multissistêmicas. Clinicamente apresentam uma ampla gama de manifestações, desde formas leves com expectativa de vida normal até formas graves que podem ser fatais nos primeiros anos de vida. Os sistemas mais comumente afetados incluem o esquelético, ocular, nervoso, respiratório, cardíaco e gastrointestinal. As manifestações oculares, como opacificação da córnea, retinopatia e envolvimento do nervo óptico, são frequentes e podem contribuir para a deficiência visual. O tratamento inclui terapias de substituição enzimática e transplante de células-tronco hematopoiéticas, que podem melhorar a qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida dos pacientes. Terapias emergentes, como a terapia gênica e a terapia de redução de substrato,

estão sendo investigadas e mostram potencial para tratar manifestações que não são adequadamente abordadas pelas terapias atuais.

- f) **Doença de Tay-Sachs** é uma desordem genética rara e autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da enzima  $\beta$ -hexosaminidase A (HexA) devido a mutações no gene HEXA. Leva ao acúmulo de gangliosídeo GM2 nos lisossomos das células nervosas, resultando em neurodegeneração progressiva. A forma infantil é a mais comum e grave, manifestando-se entre 3 a 6 meses de idade. Os sintomas incluem perda de habilidades motoras, fraqueza muscular, reações de sobressalto exageradas, convulsões, dificuldade para engolir, perda de visão e audição, e deficiência intelectual. Um sinal característico é a presença de uma mancha vermelho-cereja na retina. Existem também formas juvenis e de início tardio, que são mais raras e apresentam sintomas mais leves e variáveis, como fraqueza muscular, ataxia, problemas de fala e sintomas psiquiátricos. O tratamento é principalmente paliativo, focando no alívio dos sintomas. Estratégias terapêuticas em desenvolvimento incluem terapia de redução de substrato, terapia gênica e transplante de células-tronco hematopoéticas.

## B. Doença multigênicas complexas

As manifestações dessas doenças se deve a uma interação entre variantes de genes e fatores ambientais. As variantes que acometem dois alelos e ocorrem em mais de 1% da população são chamadas polimorfismos. As doenças genéticas complexas são resultado de interação entre vários polimorfismos, cada um com efeito modesto e de baixa penetrância. As características fenotípicas como a cor do cabelo, dos olhos, da pele, etc. são governadas pelos polimorfismos. Esses mesmos polimorfismos podem resultar no desenvolvimento de doenças como a diabetes tipo II que é multifatorial e pode se apresentar, por exemplo, quando há um ganho de peso significativo.

## C. Doenças cromossômicas

Doenças hereditárias cromossômicas são condições genéticas causadas por anomalias nos cromossomos, que podem ser numéricas ou estruturais. Essas anomalias podem ser herdadas de um dos pais ou ocorrer de novo durante a formação dos gametas ou no desenvolvimento embrionário. As anomalias numéricas incluem condições como a síndrome de Down, que resulta de uma trissomia do cromossomo 21. Já as anomalias estruturais podem envolver deleções, duplicações, inversões ou translocações de segmentos cromossômicos.

1. **Síndrome de Down** (Trissomia 21) é uma condição genética causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21. Esta aneuploidia resulta em uma série de características clínicas, incluindo deficiência intelectual de grau variável, hipotonia, e dismorfias faciais características, como fissuras palpebrais inclinadas para cima, ponte nasal achatada e orelhas pequenas. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam anomalias congênitas, sendo as mais comuns as cardiopatias congênitas (40-60%) e anomalias gastrointestinais, como atresia duodenal. A condição também está

associada a um risco aumentado de leucemia na infância, disfunções da tireoide, problemas auditivos e visuais, e doença celíaca.

2. **Síndrome de Edwards** (Trissomia 18) é uma condição cromossômica caracterizada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 18. Esta anomalia genética resulta em múltiplas malformações congênitas e atraso no desenvolvimento. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam crescimento intrauterino retardado, baixo peso ao nascer, defeitos cardíacos congênitos, e outras anomalias de órgãos. Características físicas típicas incluem cabeça pequena e de formato anormal, mandíbula e boca pequenas, e punhos cerrados com dedos sobrepostos. A síndrome de Edwards está associada a uma alta taxa de mortalidade, com muitos fetos não sobrevivendo até o nascimento. Entre os nascidos vivos, a maioria morre no primeiro mês de vida, e apenas 5-10% sobrevivem além do primeiro ano.
3. **Síndrome de Patau** (Trissomia 13) é uma condição cromossômica caracterizada por uma tríade clínica de microftalmia, lábio leporino/palato fendido e polidactilia. Além dessas características, os indivíduos frequentemente apresentam defeitos cardíacos congênitos, anomalias no sistema nervoso central, hipotonia, e malformações faciais e urogenitais. A condição está associada a uma alta mortalidade neonatal, com muitos pacientes falecendo nos primeiros dias ou semanas de vida. Apenas 5% a 10% das crianças com essa condição sobrevivem além do primeiro ano de vida.
4. **Síndrome de deleção 22q11.2** é uma condição genética causada pela deleção de aproximadamente 3 Mb na região q11.2 do cromossomo 22. Esta síndrome apresenta uma ampla variabilidade fenotípica, afetando múltiplos sistemas. Os sinais e sintomas mais comuns incluem defeitos cardíacos congênitos, anomalias conotruncais, hipoplasia tímica resultando em deficiência imunológica celular, e dismorfismos faciais característicos. Outras manifestações incluem palato fendido ou insuficiência velofaríngea, hipoparatiroidismo, e atrasos no desenvolvimento, tanto motor quanto cognitivo.
5. **Síndrome de Klinefelter** (SK) é a aneuploidia sexual mais comum em homens, caracterizada pelo cariótipo 47,XXY. Clinicamente, os indivíduos apresentam testículos pequenos e firmes, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia e azoospermia, resultando frequentemente em infertilidade. Está associada a uma série de comorbidades, incluindo obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, doenças cardiovasculares, osteoporose e um risco aumentado de certos tipos de câncer, como câncer de mama e tumores de células germinativas extragonadais. Podem apresentar dificuldades neurocognitivas, o que pode impactar negativamente seu desempenho acadêmico e profissional.



6. **Síndrome de Turner** é uma condição genética que afeta indivíduos do sexo feminino que pode se apresentar com cariótipos como 45,X (monossomia X) ou mosaicos como 45,X/46,XX. As características fenotípicas incluem baixa estatura, disgenesia ovariana, falha ovariana precoce, linfedema das mãos e pés, pregas nucais, anomalias cardíacas, linha baixa de implantação do cabelo, orelhas de implantação baixa, mandíbula pequena, cúbito valgo, hipoplasia das unhas, múltiplos nevos pigmentados, face característica, quarto metacarpo curto e palato alto. Aproximadamente 30-50% dos casos apresentam anomalias cardíacas congênitas, e a maioria das pacientes tem inteligência normal.

#### D. Doenças relacionadas a diferenciação sexual

1. Pseudo-hermafroditismo é um termo utilizado para descrever uma condição de diferenciação sexual em que há uma discordância entre o sexo genético/gonadal e a aparência dos genitais externos.

Existem duas formas principais: pseudo-hermafroditismo masculino e feminino.

- a) Pseudo-hermafroditismo masculino ocorre em indivíduos geneticamente masculinos (46,XY) que possuem testículos, mas a genitália externa não é completamente masculinizada. As causas incluem deficiências enzimáticas, como a deficiência de 5-alfa-redutase, que impede a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), essencial para a masculinização dos genitais externos. Outra causa é a síndrome de insensibilidade aos andrógenos, onde há uma mutação no receptor de andrógenos, resultando em uma resposta inadequada aos hormônios masculinos.
- b) Pseudo-hermafroditismo feminino ocorre em indivíduos geneticamente femininos (46,XX) que possuem ovários, mas que foram expostos a níveis excessivos de andrógenos durante o desenvolvimento fetal, resultando em uma virilização dos genitais externos. Uma causa comum é a hiperplasia adrenal congênita, onde há uma produção excessiva de andrógenos pelas glândulas adrenais.

#### E. Doenças causadas por repetições de trinucleotídeos

1. **Síndrome do X frágil** é uma desordem do neurodesenvolvimento causada pela mutação completa e metilação localizada do gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) no braço longo do cromossomo X. Esta mutação envolve a expansão de repetições CGG (>200 repetições), resultando na silenciamento do gene e na ausência da proteína FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), essencial para o desenvolvimento e manutenção sináptica. Clinicamente, FXS é a causa mais comum de deficiência intelectual herdada e uma das principais causas genéticas de transtorno do espectro autista.

Os indivíduos afetados frequentemente apresentam comprometimento cognitivo, problemas comportamentais, como ansiedade e comportamento agressivo, e características físicas como pele solta e hiperextensível, pés planos e prolapso da válvula mitral.

## F. Mutações em genes mitocondriais

**Doenças hereditárias mitocondriais** são um grupo heterogêneo de distúrbios causados por mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) ou no DNA nuclear que codifica proteínas mitocondriais. As mutações do mtDNA são transmitidas exclusivamente pela mãe, enquanto aquelas do DNA nuclear seguem a herança do tipo Mendeliana.

Essas doenças resultam em disfunção da cadeia respiratória mitocondrial, comprometendo a produção de energia celular através da fosforilação oxidativa. São classificadas como mutações homoplásmicas (presentes em todas as cópias do mtDNA) ou heteroplásmicas (presentes em uma fração das cópias do mtDNA). Alguns exemplos são MELAS (encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a AVC), a síndrome de MERRF (epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas) e a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON).

Afetam múltiplos órgãos e sistemas resultando em uma ampla gama de manifestações clínicas, como miopatia, cardiomiopatia, neuropatia, encefalopatia, e disfunções hepáticas e renais. O diagnóstico é feito pelo sequenciamento genético de nova geração.

## G. Imprinting genômico

As doenças hereditárias relacionadas ao imprinting genômico são causadas por alterações epigenéticas, como metilação do DNA, que afetam a expressão monoalélica dos genes silenciados pelo processo de imprinting.

As principais síndromes são:

1. **Síndrome Prader-Willi** é uma desordem genética rara e complexa, causada pela perda de expressão de genes paternos na região 15q11-q13 do cromossomo 15. A incidência estimada é de aproximadamente 1 em 20.000 nascimentos. Caracteriza-se por alterações neurodesenvolvimentais, nutricionais, endócrinas, metabólicas e comportamentais. Os principais sintomas incluem hipotonia, baixa estatura, hipogonadismo e distúrbios alimentares que variam de anorexia na infância a hiperfagia e risco elevado de obesidade grave. Indivíduos afetados apresentam deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento motor e de linguagem, déficits de aprendizagem e de habilidades sociais. A prevalência de obesidade acomete mais de 90% dos indivíduos na idade adulta, e até 25% dos adultos obesos têm diabetes tipo 2.
2. **Síndrome de Angelman** é uma desordem neurogenética rara resultado da perda de função do gene UBE3A, localizado no cromossomo 15q11.2-q13 e é caracterizada por atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, ausência de fala, ataxia, crises epilépticas, microcefalia e um comportamento característico de riso frequente e disposição feliz.
3. **Síndrome de Beckwith-Wiedemann** é uma desordem causada por alterações genéticas e epigenéticas na região cromossômica 11p15.5, que afetam genes regulados por imprinting, como IGF2 e CDKN1C. Ca-

racteriza-se por crescimento excessivo e predisposição a tumores embrionários como nefroblastoma (tumor de Wilms) e hepatoblastoma. As características clínicas comuns incluem macroglossia, defeitos na parede abdominal, hipoglicemia neonatal, e crescimento lateralizado.

4. **Síndrome de Silver-Russell** é um distúrbio de crescimento caracterizado por restrição de crescimento intrauterino e pós-natal, macrocefalia relativa, face triangular, assimetria corporal e dificuldades alimentares. A etiologia genética mais comum inclui hipometilação da região de controle de impressão (ICR) 1 no cromossomo 11p15, presente em aproximadamente 50% dos casos, e dissomia uniparental materna do cromossomo 7 (mUPD7), encontrada em cerca de 5-10% dos pacientes. A criança apresenta baixo peso ao nascer, falha no crescimento e ganho de peso e uma aparência facial característica com testa proeminente e queixo estreito. Podem apresentar dificuldades de aprendizagem, especialmente problemas de fala, e episódios recorrentes de hipoglicemia devido a dificuldades alimentares.

## Referências bibliográficas

5. Agarwal AM, Advances in Hemoglobinopathies and Thalassemia Evaluation. *Retos AV.Clin Lab Med.* 2024 Sep;44(3):441-453. doi: 10.1016/j.cll.2024.04.006. Epub 2024 Jun 4.PMID: 39089750.
6. Altug-Teber O, Bonin M, Walter M, et al. Specific Transcriptional Changes in Human Fetuses With Autosomal Trisomies. *Cytogenetic and Genome Research.* 2007;119(3-4):171-84. doi:10.1159/000112058.
7. Eggermann T, Monk D, de Nanclares GP, et al. Imprinting Disorders. *Nature Reviews. Disease Primers.* 2023;9(1):33. doi:10.1038/s41572-023-00443-
8. Gümüş E, Özen H.Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 7;29(25):3932-3963. doi: 10.3748/wjg.v29.i25.3932. PMID: 37476587.
9. Luzzatto L. Diagnosis and Clinical Management of Enzymopathies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program.* 2021;2021(1):341-352. doi:10.1182/hematology.2021000266.
10. Ly P, Brunner SF, Shoshani O, et al. Chromosome Segregation Errors Generate a Diverse Spectrum of Simple and Complex Genomic Rearrangements. *Nature Genetics.* 2019;51(4):705-715. doi:10.1038/s41588-019-0360-8.
11. Mansoor S, Qamar R, Azam M. Inborn Errors of Metabolism: Historical Perspectives to Contemporary Management. *International Journal of Clinical Chemistry.* 2024;562:119883. doi:10.1016/j.cca.2024.119883.
12. Samango-Sprouse C, Song SQ, Lin AE, Powell CM, Gropman AL. Klinefelter Syndrome and Turner Syndrome. *Pediatr Rev.* 2021 May;42(5):272-274. doi: 10.1542/pir.2020-004028.
13. Sharp AJ, Cheng Z, Eichler EE. Structural variation of the human genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:407-42. doi: 10.1146/annurev.genom.7.080505.11561.
14. Torres EM. Consequences of Gaining an Extra Chromosome. *Chromosome Research : An International Journal on the Molecular, Supramolecular and Evolutionary Aspects of Chromosome Biology.* 2023;31(3):24. doi:10.1007/s10577-023-09732-w.
15. Tsang SH, Sharma T. Glossary of Relevant Genetic and Molecular/-Cell Biology. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018;1085:23-28. doi:10.1007/978-3-319-95046-4\_7.