

Genes, Crianças e Pediatras

Miguel Gonçalves Rocha, Jorge Pinto-Basto, Ana Fortuna, Margarida Reis Lima

Criança do sexo feminino, referenciada à Consulta de Genética Médica com uma semana de vida por síndrome dismórfico.

Tratava-se do terceiro filho de casal jovem, saudável e não consanguíneo. História familiar irrelevante.

Gravidez vigiada, sem intercorrências. Parto eutócico às 37 semanas em meio hospitalar. Índice de Apgar 8/10, somatometria ao nascimento: Peso - 2830g

(Pct 25-50); Comprimento - 47 cm (Pct 10); Perímetro Cefálico - 33 cm (Pct 10).

A observação clínica revelou: *facies* grosseiro, ponte nasal achatada, narinas antevertidas, filtro longo, micrognatia, pele espessa (rugosa na frente), tórax estreito, limitação articular (mais evidente nos membros inferiores), tônus normal. Na auscultação cardíaca foi detectado sopro sistólico; auscultação pulmonar sem alterações; abdómen mole, depres-

sível, indolor à palpação e sem organomegalias; genitais normais. Restante exame sem alterações.

O RX de esqueleto revelou mineralização óssea, displasia da anca bilateral e formação excessiva de osso periosteal.

Qual é o seu diagnóstico?



¹ Unidade Consulta - Instituto de Genética Médica

DOENÇA DE I-CELL (MUCOLIPIDOSE TIPO II) (MIM #252500)

As doenças lisossomais de sobrecarga (DLS) são um grupo heterogéneo composto por mais de 40 doenças e resultam de uma deficiência de actividade de proteínas lisossomais que leva à acumulação intra-lisossomal de metabolitos não degradados. São doenças raras que no seu conjunto têm uma prevalência na população portuguesa de 25/100 000 nados vivos.

A doença de I-Cell tem atingimento multiorgânico. As características craniofaciais típicas são: *facies* grosseiro, epicanto, pálpebras edemaciadas, ponte nasal achatada com ponta do nariz larga e narinas antevertidas, filtro longo, hiperplasia gengival e macroglossia.

É notória uma desaceleração do desenvolvimento estatura-ponderal durante o primeiro ano de vida com estagnação no 2º. O atraso do desenvolvimento psico-motor é evidente a partir dos 6 meses e é, habitualmente, grave.

A limitação articular é progressiva, com desenvolvimento de mão em garra e cifose. O abdómen é proeminente com hepatomegalia, hérnias umbilicais e inguinais (a esplenomegalia é geralmente ligeira).

As opacidades da córnea são visíveis à observação com lâmpada de fenda (granulosidades do estroma). A nível cardíaco são frequentes a cardiomegalia e o atingimento valvular. As infecções respiratórias e otites são comuns. A sobrevida é condicionada pelos problemas cardio-respiratórios levando à morte na primeira década de vida (média de 5-8 anos).

As alterações radiológicas características são:

- Diminuição da mineralização óssea; ocasionalmente calcificação *punctata* (Diagnóstico diferencial com condrodysplasia *punctata*)

- Crânio – sem grandes alterações (nomeadamente sem alargamento do recesso quiasmático e da sela turca ao contrário do Síndrome de Hurler – MPS I);
- Coluna – corpos vertebrais com diâmetro antero-posterior curto;
- Ossos ilíacos – displasia pélvica e “*fearing*” acentuado das asas do ilíaco;
- Ossos longos - formação excessiva de osso periosteal; encurtamento ósseo, trabeculação pobre, expansão diafisária marcada e displasia epifisária; atraso da ossificação do carpo, tarso e epifisária.

A doença de I-Cell*/Mucopolidose tipo II é uma doença genética com padrão de hereditariedade autossómico recessivo. Esta doença lisossomal de sobrecarga é causada por mutações no gene GNPTAB** localizado em 12q23.3, que codifica as subunidades α/β da N-acetilglucosaminil 1-fosfotransferase***. Esta fosfotransferase (GNTP) é constituída por três subunidades α , β e γ e é essencial para o correcto processamento das enzimas lisossomais. Estas são na maioria sintetizadas como preproenzimas sendo primeiro processadas no retículo endoplasmático e após marcação com manose-6-fosfato (M6P) pela GNTP são internalizadas no lisossoma onde sofrem novo processamento que as transforma na sua forma activa. Na doença de I-cell há ausência de marcação com M6P e como tal as enzimas lisossomais sintetizadas no aparelho de Golgi não chegam ao lisossoma e desta forma não são funcionais.

O diagnóstico é essencialmente clínico-radiológico. Sendo a sua apresentação tão característica, este diagnóstico deve ser suscitado no recém-nascido e confirmado precocemente através do estudo da actividade enzimática em plasma/leucócitos e fibroblastos de enzimas lisossomais (teste indirecto), ou por estudo molecular do gene GNTPAB.

O diagnóstico pré-natal é possível através do estudo da actividade enzimática, em líquido amniótico e amniócitos, ou por estudo molecular (GNPTAB). O seu principal diagnóstico diferencial é a Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler) distinguindo-se desta pela apresentação mais precoce e da ausência de mucopolissacaridúria. O tratamento é essencialmente sintomático.

Salientamos a importância da referência a consulta de Genética Médica permitindo a confirmação do diagnóstico clínico e a nível laboratorial (enzimático e/ou molecular), do aconselhamento genético adequado ao casal (risco de recorrência para casal progenitor do probando será de 25%) e a discussão do seu futuro reprodutivo.

Nascer e Crescer 2007; 16(2): 105-106

BIBLIOGRAFIA

1. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. Related Articles, Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. 2004 Feb;12(2):87-92.
2. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 Jul;5(7):554-65. Nature
3. Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL; The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease; McGraw-Hill 8th Ed, Dec 15, 2000
4. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK; Bone Dysplasias; Oxford University Press 2nd Ed, Feb 15, 2001
5. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM (TM). Johns Hopkins University. Baltimore. MD. MIN Number: #252500 MUCOLIPIDOSES II; 7/6/2007. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
6. Mucopolidose tipo II - www.orpha.net - Doenças raras e Medicamentos órfãos www.rarissimas.org - Rarissimas : Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras

* I-Cell deriva da descrição histológica das células com inclusões intracitoplasmáticas (Inclusion cells ou I-Cells). Subsequentemente classificada como Mucopolidose e actualmente como subgrupo 'outras DLS'.

** Mutações no gene GNTPAB são também responsáveis pela Mucopolidose tipo IIIA

*** Nota: a subunidade γ é codificada pelo GNPTG localizado em 16p; mutações neste gene são responsáveis pela Mucopolidose tipo IIIC (Doença Pseudo-Hurler).