

# ESTUDOS MOLECULARES DE ERROS INATOS DO METABOLISMO- CONTRIBUTO DA UNIDADE DE RASTREIO NEONATAL METABOLISMO E GENÉTICA NO DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS RARAS

Helena Fonseca, Carmen Sousa, Ana Marcão, Célia Nogueira, Altina Lopes, Filipa Ferreira, Raquel Neiva, Cristina Pereira, Ligia Almeida e Laura Vilarinho

Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto.

As Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) são doenças raras de natureza genética em que a metabolização de um determinado composto se encontra comprometida. Na sua origem está uma deficiência enzimática específica (envolvida na síntese-anabolismo, ou na degradação- catabolismo de uma substância), uma deficiência nos transportadores de proteínas ou de cofatores que afeta uma determinada via metabólica, levando à acumulação de substratos, muitas vezes tóxicos, e à produção diminuída ou nula de um produto biologicamente importante. O défice enzimático é a consequência da existência de mutações num ou vários genes codificantes de proteínas importantes para o passo metabólico em causa. O diagnóstico laboratorial de uma DHM pode portanto ser efetuado a vários níveis, nomeadamente por análise bioquímica de substratos e metabolitos, enzimática e/ou molecular.

As DHM individualmente são doenças raras, sendo o diagnóstico bioquímico destas patologias por vezes difícil. Nestes casos o estudo molecular é particularmente útil para a confirmação do diagnóstico e para uma eventual correlação genótipo/fenótipo. Este estudo é também importante para aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Na nossa unidade são 88 as DHM estudadas molecularmente, incluídas nos 3 grupos da classificação dos EIM (defeito da síntese ou degradação de moléculas complexas, defeito do metabolismo intermediário e defeito na produção ou utilização de energia).

## Defeito do metabolismo intermediário

PATOLOGIA	MIM	GENES
Fenilcetonúria (PKU)/ Hiperfenilalaninemia	#261600	PAH
Tirosinemia tipo I	#276700	FAH
Tirosinemia tipo II	#276600	TAT
Tirosinemia tipo III	#276710	HPD
Leucinose	#248600	BCKDHA, BCKDHB e DBT
Hipermetioninemia (def. MAT)	#250850	MAT1A
Homocistinúria clássica	#236200	CBS
Homocistinúria por défice de remetilção	#236250	MTHFR
Citrulinemia tipo I	#215700	ASS
Défice de citrina (citrulinemia tipo II)	#603471	SLC25A13
Acidúria Arginino-succínica	#207900	ASL
Hiperargininemia	#207800	ARG1
Síndrome HHH	#238970	SLC25A15
Cistinúria	#220100	SLC7A9 e SLC3A1
Cistinose	#219800	CTNS
Intolerância às proteínas com lisinúria	#222700	SLC7A7
Acidúria Propiónica	#606054	PCCA e PCCB
Acidúria Metilmalónica por défice de cbl C	#277400	MMACHC
Acidúria Metilmalónica por défice de cbl D	#277410	MMADHC
Acidúria Metilmalónica por défice em metilmalonilCoA	#251000	MUT
Acidúria Isovalérica	#233500	IVD2
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica	#246450	HMGCL
Acidúria L-2-hidroxiglutárica	#236792	L2HGDH
Acidúria Glutárica tipo I	#231670	GCDH
Acidúria Malónica	#606761	MLYCD
Acidúria 3-Metilcrotonilglicinúria	#253260	MCCC1 e MCCC2
Acidúria 3- Metilglutacónica primária	#250950	AUH
Défice em Holocarboxilase sintetase	#253270	HLCS
Défice de biotinidase	#253260	BTB
Défice em $\beta$ -cetotilase	#203750	ACAT1
Défice 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA desidrogenase	#300438	HSD17B10
Encefalopatia Etilmalónica	#602473	ETHE1
Doença de Canavan	#271900	ASPA
Défice de GTP-ciclohidrolase	#238230	GCH1
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO)	#270400	DHCR7
Síndrome de Conradi-Hunermann-Happle	#302960	EBP
Xantomatose Cerebrotendinosa	#213700	CYP27A1
Síndrome de CHILD	#308050	NSDHL
Hiperoxalúria Primária tipo I	#259900	AGTX
Trimetilaminúria	#602079	FMO3
Défice em Aminoacilase 1	#104620	ACY1

## Defeito na produção ou utilização de energia

PATOLOGIA	MIM	GENES
Défice primário em carnitina (CUD)	#212140	SLC22A5
Défice em carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)	#255120	CPT1A
Défice em carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)	#608836	CPT2
Défice de carnitina-acilcarnitina translocase	#212138	SLC25A20
Défice de desidrogenase dos acil-CoA dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)	#201450	ACADM
Défice de desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCADD)	#201475	ACADVL
Défice de desidrogenase dos acil-CoA dos hidroxiácidos de cadeia longa (LCHAD)	#609016	HADHA
Défice múltipla das desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD; Ac. Glutárica tipo II)	#231680	ETFDH, ETFA e ETFB
Défice de desidrogenase dos acil-CoA dos ácidos gordos de cadeia curta (SCAD)	#201470	ACADS
Défice de desidrogenase dos ácidos gordos hidroxilados de cadeia curta (SCHAD)	#601609	HADH
Défice de succinil-CoA:3-oxoácido CoA transferase (SCOT)	#245050	OXCT1
Glicogenose tipo 0	#240600	GYS2
Glicogenose tipo Ia	#232200	G6PC
Glicogenose tipo Ib/Ic	#232240	G6PT1
Glicogenose tipo III	#232400	AGL
Glicogenose tipo IV	#232500	GBE1
Glicogenose tipo V	#232600	PYGM
Glicogenose tipo VI	#232700	PYGL
Glicogenose tipo VII	#232800	PFK-M
Glicogenose tipo IX a/b/c	#300798	PHKA2, PHKB e PHKG2
Galactosémia clássica	#230400	GALT
Intolerância Hereditária à Frutose	#229600	HFI
Défice no transportador da Glucose (GLUT1)	#138140	SLC2A1
Défice de transportador da creatina	#300352	SLC6A8
Défice em arginina: glicina amidinotransferase (AGAT)	#602360	GATM
Défice de guanidinoacetato metiltransferase (GAMT)	#612736	GAMT
Doenças mitocondriais (Poster Nogueira e Pereira <i>et al</i> )		
PATOLOGIA	MIM	GENES
Doença congénita da glicosilação tipo Ia (CDG Ia)	#212065	PMM2
Exostoses múltiplas	#133700	EXT1, EXT2 e EXT3