

INVESTIGAÇÃO DA INTOLERÂNCIA À PROTEÍNA COM LISINÚRIA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL.

AUTORES: Emily De Conto¹; Fernanda Sperb-Ludwig²; Fabiano de Oliveira Poswar³; Vinicius Lima Ferraz³; Ida Vanessa Doederlein Schwartz⁴
Contato: econto@hcpa.edu.br

INSTITUIÇÕES: ¹Laboratório Brain – HCPA; ²Departamento de Genética – UFRGS; ³Serviço de Genética Médica – HCPA; ⁴Inraras – Instituto Nacional de Doenças Raras

INTRODUÇÃO

A Intolerância à Proteína com Lisinúria (IPL, OMIM 222700) é uma condição genética autossômica recessiva rara que afeta a absorção aminoácidos levando a alterações secundárias que causam hiperamonemia.

A frequência estimada é de 1/60.000 no Japão e Finlândia, onde é mais comum.

A IPL é causada por variantes no gene *SLC7A7* (OMIM 603593) que codifica a proteína transportadora de aminoácidos y+L 1 (y+LAT-1) envolvida no transporte de arginina, lisina e ornitina através das membranas do intestino e do rim.

Os sintomas mais comuns da IPL são má absorção intestinal, hiperamonemia, vômitos, diarreia e hepatoesplenomegalia. Achados laboratoriais (Figura 1) incluem excreção excessiva de lisina, arginina e ornitina na urina, enquanto os níveis plasmáticos desses aminoácidos podem estar baixos, e também podem ser observados níveis elevados de ferritina, triglicerídeos e colesterol.

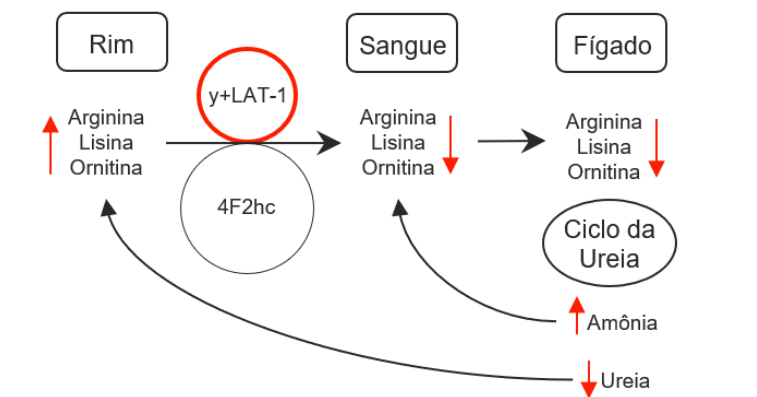


Figura 1. Rota bioquímica que utiliza o transportador y+LAT-1 de aminoácidos dibásicos. As setas vermelhas indicam as alterações encontradas na IPL decorrentes da falha de transporte desses aminoácidos para o Ciclo da Ureia.

DESCRIÇÃO DO CASO

Três pacientes foram atendidos em centro de referência para erros inatos do metabolismo em hospital do Sul do Brasil com hiperferritinemia e aumento de aspartato aminotransferase plasmática.

- P1, sexo masculino, 39 anos, apresentava alterações hematológicas, sobrecarga de ferro, intolerância à ingestão de proteínas de origem animal, fadiga após esforços moderados.
- P2, sexo feminino, 10 meses, apresentava desenvolvimento neurológico e crescimento normais, anemia hipocrômica, neutropenia, investigação de doença pulmonar intersticial.
- P3, sexo feminino, 10 anos, filha única de pais consanguíneos, histórico de tentativas de diagnóstico por ter apresentado, a partir de 6 meses, hepatoesplenomegalia, evoluindo com baixo peso, diarreia crônica, aversão proteica, vômitos e otites de repetição; aos 9 anos, fadigabilidade muscular, trofismo muscular reduzido, fratura patológica de tíbia secundária à osteoporose.

Dados bioquímicos em plasma e urina são apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente, e as variantes genéticas reveladas pelo diagnóstico molecular são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 1. Análises bioquímicas em plasma.			
	Paciente 1 (VR)	Paciente 2 (VR)	Paciente 3 (VR)
Amônia	NR	121 (18-72)	76 (18-72)
Ferritina	6.883 (21,8-274,7)	2.192 (4,6-204)	1.329 (13-150)
ALT	25 (<45)	13 (5-33)	33 (0-33)
AST	40 (11-34)	103 (20-67)	78 (0-32)
Alanina	554,5 (146-494)	584,3 (143-439)	2.428,2 (152-547)
Arginina	13,4 (15-128)	NR	NR
Tirosina	17,6 (26-78)	NR	9,9 (24-115)
Valina	145 (172-335)	NR	220,3 (74-321)
Leucina	78,5 (98-205)	NR	72,9 (49-216)
Ornitina	19,2 (36-135)	10,6 (22-103)	17,3 (10-163)
Lisina	37,4 (119-243)	NR	36,6 (48-284)
Glutamina	NR	1.397 (246-1.182)	2.364,5 (254-823)
Serina	NR	302,7 (71-186)	225,6 (69-187)
Legenda: VR - Valor de Referência de acordo com a idade do paciente; NR - Não Realizada na admissão do paciente; ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; unidade de medida: amônia e aminoácidos (µmol/L - micromole por litro); ferritina (ng/mL - nanograma por mililitro), ALT e AST (U/L - unidade por litro).			

Tabela 2. Análises bioquímicas em urina.			
	Paciente 1 (VR)	Paciente 2 (VR)	Paciente 3 (VR)
Ureia	12 (19-44)	NR	NR
Arginina	251,5 (14-240)	1.953,6 (10-560)	NR
Lisina	2.248 (14-307)	7.018,8 (19-1.988)	3.465,7 (153-634)
Ornitina	50 (0-44)	750,3 (0-265)	107,1 (31-91)
Glutamina	NR	3.316 (139-2.985)	1.615,6 (369-1.014)
Citrulina	NR	379 (0-72)	NR
Legenda: VR - Valor de Referência de acordo com a idade do paciente; NR - Não Realizada na admissão do paciente; unidade de medida: ureia (mg/dL - miligrama por decilitro) e aminoácidos (nmol/mg de creatinina - nanomole por miligrama de creatinina).			

Tabela 3. Diagnóstico molecular do gene <i>SLC7A7</i> por Sequenciamento Massivo Paralelo.		
Paciente	Variante Classificação ACMG (2015)	Zigossidade
1	NM_003982.4:c.516del (p.Asn173fs) Provavelmente patogênica	Heterozigoto
	NM_003982.4:c.1005_1008del (p.Phe335LeufsTer15) Provavelmente patogênica	Heterozigoto
2	NM_003982.4:c.1429+5G>C (p.?) Variante de Significado Incerto	Heterozigoto
	NM_003982.4:c.1460del (p.Cys487LeufsTer32) Provavelmente patogênica	Heterozigoto
3	NM_003982.4:c.1109_1133del (p.Leu370Serfs*141) Provavelmente patogênica	Homozigoto

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

Foram identificadas no gene *SLC7A7* as variantes c.516del e c.1005_1008del, que são preditas por acarretar NMD, c.1460del que resulta em proteína truncada e identificamos pela primeira vez as variantes c.1429+5G>C e c.1109_1133del, cujos impactos serão investigados através do RNA mensageiro e confirmação da fase por análise parental. A IPL é rara, não há dados na literatura sobre pacientes brasileiros e deve-se considerar IPL diante de hiperferritinemia e hiperamonemia.

REFERÊNCIAS

Richards *et al.* ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.

Sperandeo *et al.* Lysinuric protein intolerance: identification and functional analysis of mutations of the *SLC7A7* gene. Hum Mutat. 2005 Apr;25(4):410.