

Relato de dois casos de doença de Krabbe na Região Norte do Brasil.

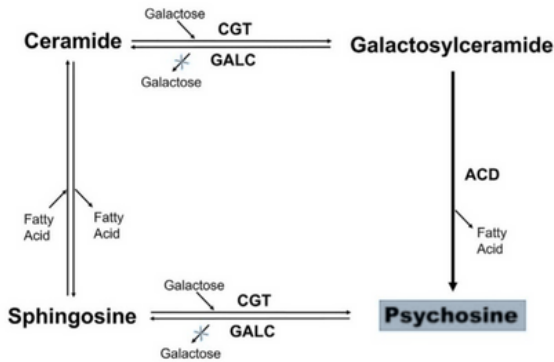
Jheniffer Cristina dos Santos Raiol^{1,2}; Isabel Cristina Neves de Souza^{2,3}; Kristiane Michelin⁴; Têmis Maria Félix⁴; Andreza Juliana Moreira da Costa²; Reny Wany Vieira dos Santos⁵; Luiz Carlos Santana da Silva^{2,3}.

1. Faculdade de Biomedicina - UNIFAMAZ; 2. Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Universidade Federal do Pará (LEIM-UFPA); 3. Serviço de Referência em Doenças Raras, Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (SRDR-HUBFS/UFPA); 4. Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-RS); Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal do Amapá (UNIFAP).

INTRODUÇÃO

A enzima galactocerebrosidase (GALC) é codificada pelo gene *GALC*. Variantes patogênicas neste gene causam a deficiência de GALC denominada de doença de Krabbe (DK). A deficiência enzimática leva ao acúmulo de esfingolipídios (figura 1), provocando danos no sistema nervoso central e periférico e afetando a condução dos impulsos nervosos que controlam sensações, movimentos e funções cognitivas. O estudo favorece o diagnóstico precoce e ampliar o conhecimento clínico e molecular e a caracterização de variantes genéticas pouco descritas e o registro de casos em regiões.

Figura 1. Principais vias envolvendo a enzima *GALC*

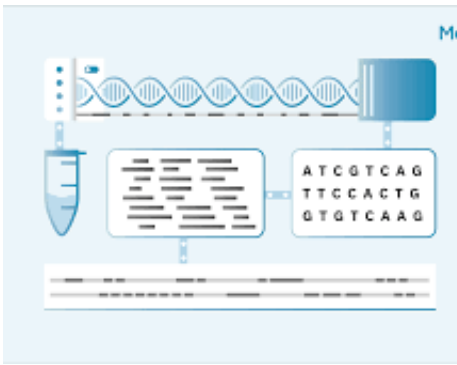


DESCRIÇÃO DO CASO

Dois pacientes do sexo masculino, naturais da região Norte do Brasil (Figura 2), apresentaram regressão do desenvolvimento neuropsicomotor. Paciente 1, de 7 anos, teve desenvolvimento inicial normal, mas perdeu marcos motores aos 1 ano e 5 meses; foi investigado para leucodistrofia com teste molecular do gene *GALC* (Figura 3) e ensaio enzimático para galactocerebrosidase. O paciente 2 apresentou desenvolvimento normal até 1 ano e 5 meses, quando iniciou regressão com perda da marcha, da sustentação cervical, disfagia e crises epiléticas. Foi submetido a painel genético para leucodistrofias (Figura 3) e ensaio enzimático com suspeita de Doença de Krabbe (DK).

Figura 2: Região Norte

Figura 3: Exoma em modelo esquemático



Paciente 1, mostrou atividade em leucócitos em 5,9 nmol/17h/mg (valor de referência: 14 – 83nmol/17h/mg) (Tabela 1). A análise Molecular por Sequenciamento de Exoma revelou duas mutações diferentes no gene *GALC*: p. Ala306Thr (c.916 G>A) / Thr529Met (c.1586 C>T)(Tabela 2). Paciente 2 demonstrou atividade de *GALC* de 6 nmol/17h/mg (valor de referência: 14 – 83nmol/17h/mg) (Tabela 1) e a análise molecular identificou duas variantes: c.973A>G (p. Met325Val) e c.418_430delAGGAATCCCAATAinsT (p. Arg140_Ile144delinsPhe) (Tabela 2). As análises bioquímicas e moleculares indicam diagnóstico DK.

REFERÊNCIAS

1 LEUCODISTROFIAS. Centro de Pesquisa Sobre o Genoma Humano e Células Tronco. Cidade Universitária, 2015. São Paulo. Disponível em: <https://genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/leucodistrofias>. Acesso em: 28 nov. 2020.
2 PAVULURI, P. et al. Krabbe Disease: Report of a Rare Lipid. CUREUS, [s. l.], v. 9(1), ed. 949, jan. 2017. DOI: 10.7759/cureus.949. Online. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168127/>. Acesso em: 23 set. 2020.
3 SANO, T. S. Doença de Krabbe: a importância do diagnóstico precoce para seu prognóstico. Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 10, n. 2, p. 233-235, jun. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082012000200019&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 9 dez. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082012000200019>.
4 PIRES, M. S. et al. Doença de Krabbe – uma revisão. Brazilian Journal of health Review, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 2155-2158, mar./abr. 2020. ISSN 2595-6825. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-068>. Disponível em: <http://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/download/7855/6813>. Acesso em: 9 dez. 2020.

AGRADECIMENTOS: Ao Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (UFPA) e ao Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, pela oportunidade e apoio no desenvolvimento deste trabalho, ao Dr. Luiz Carlos Santana, pelo incentivo constante e pelo valioso aprendizado. À Andreza Juliana Moreira da Costa e à Reny Wany Vieira dos Santos, pela confiança depositada e pela dedicação no ensino, que contribuem significativamente para minha formação.

E-mail: jhesantos1606@gmail.com

WhatsApp: (91) 99120-9293

TABELA 1: Resultados dos Ensaios Enzimáticos (DK)

Ensaio Enzimático (DK)					
	Enzima	Amostra	Resultado obtido	Valores de referência	Observação
PACIENTE 1	Galactocerebrosidase	Leucócitos	5,9 nmol/17h/mg proteína	14 – 83 nmol/17h/mg proteína	Abaixo do valor de referênci
PACIENTE 2	Galactocerebrosidase	Leucócitos	6 nmol/17h/mg proteína	14 – 83 nmol/17h/mg proteína	Abaixo do valor de referência

TABELA 2: Resultado do painel genético comparativo

PAINEL GENÉTICO					
	POSIÇÃO	ALTERAÇÃO DO DNA	VARIAÇÃO PROTEÍNA (EFEITO)	GENE	CLASSIFICAÇÃO
PACIENTE 1	chr14:87.945.637	G > A	p.Thr529Met (ENST00000261304)	GALC	PATOGÊNICO
	chr14:87.965.622	C > T	p.Ala306Thr (ENST00000261304)		PROVAVELMENTE PATOGÊNICO
PACIENTE 2	chr14:88431909	c.973A>G	p.Met325Val (missense)	GALC	SIGNIFICADO INCERTO
	chr14:88452845	c.418_430del ins	p.Arg140_Ile144delinsPhe (missense/inframe del)		

DISCUSSÃO

A DK é uma doença metabólica, genética rara (1:100.000 nascidos vivos) caracterizada pela disfunção da substância branca cerebral devido à desmielinização progressiva. Foi descrita pela primeira vez em 1916 e atualmente já são conhecidas cerca de 200 mutações no gene *GALC*, principalmente do tipo missense e sem sentido. A maioria dos pacientes apresenta a forma de início precoce, levando à morte na primeira infância, descrita na literatura por desenvolvimento normal nos primeiros meses, seguido por rápida deterioração neurológica grave; a idade média de morte tem variação de 8 meses a 9 anos (Figura 4). Já as formas de início tardio abrangem um espectro de apresentações clínicas na adolescência e vida adulta. Na literatura a correlação entre genótipo e fenótipo permanece um desafio, sendo que mutações que causam grandes deleções e truncamentos estão geralmente associadas a formas mais graves da DK.

Figura 4: Formas de manifestação da Dk

