

Desordens do metabolismo de aminoácidos e intermediários do ciclo da ureia: uma revisão

Disorders of amino acids metabolism and urea cycle intermediaries: an review

Letícia Gomes Santos¹, Olívia Maria Resende Pereira Alves¹, Eric Levi de Oliveira Lucas¹,
Luciana Karen Calábria²

Resumo

As proteínas são uma das principais macromoléculas do organismo humano, sendo constituídas por aminoácidos. Dentre os vinte aminoácidos essenciais, oito são indispensáveis para a manutenção da vida humana, sendo a alimentação de suma importância no metabolismo dos aminoácidos, uma vez que é por meio dela que dez deles são obtidos pelo nosso organismo, podendo ser utilizados durante o exercício físico intenso e/ou durante processos patológicos. Na literatura é possível encontrar a retratação de várias doenças causadas pelo excesso ou pela falta destas moléculas, algumas por mutações genéticas que inativam ou impedem o perfeito funcionamento das enzimas relacionadas ao metabolismo dos aminoácidos. Nesta revisão levantamos os conceitos e resultados mais recentes sobre as doenças relacionadas com o acúmulo de certos aminoácidos e intermediários do ciclo da ureia em diferentes populações.

Palavras Chave: Erros inatos do metabolismo. Doença hereditária. Deficiência enzimática.

Abstract

The proteins are one of the human body's main macromolecules and it is constituted by amino acids. Among the twenty essential amino acids, eight are indispensable for human life maintenance, and the food is of paramount importance, because ten of the amino acids are obtained by it and they may be used during the intense physical exercise and/or during pathologic process. In the literature, it is possible to find the retraction of various diseases caused by excess or lack these molecules, some by genetic mutations, which inactivate or impede the perfect operation of the enzymes related to amino acids metabolism. In this review, we discuss concepts and more recent results about pathologies related to accumulation of some amino acids and urea cycle intermediaries that reach different populations.

Key Words: Inborn error of metabolism. Hereditary disease. Enzyme deficiency.

1. Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Medicina, Campus Governador Valadares

2. Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento Básico - Área de Saúde, Campus Governador Valadares.

Endereço atual: Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Ciências Integradas do Pontal, Campus Ituiutaba.

E-mail do primeiro autor: leticiasantos98@hotmail.com

Recebido em 21/06/2015

Aceito, após revisão, em 09/07/2015

Introdução

Os aminoácidos são moléculas biológicas que podem ser consideradas essenciais quando adquiridas pela dieta, ou não essenciais quando sintetizadas de forma endógena a partir de precursores mais simples. Essas moléculas são fundamentais, podendo ser classificadas metabolicamente em aminoácidos glicogênicos quando as cadeias de carbono podem ser convertidas metabolicamente em glicose ou glicogênio; aminoácidos cetogênicos quando o esqueleto de carbono de sua estrutura serve como precursor dos corpos cetônicos; e aminoácidos glico-cetogênicos quando a rota metabólica leva à formação de glicose e/ou corpos cetônicos.

Em relação à função, os aminoácidos podem participar da constituição dos tecidos como receptores de membrana, do citoesqueleto e das proteínas constituintes da matriz extracelular; da comunicação celular como neurotransmissores, hormônios e sinalizadores químicos; do balanço ácido-básico; e da proteção contra agentes oxidantes, dentre outros processos fisiológicos.

Considerando a importância dos aminoácidos, quando ocorre um desequilíbrio na sua disponibilidade no organismo, diversas funções e estruturas podem ser comprometidas, como os erros inatos do metabolismo. Sendo assim, esta revisão apresenta as principais patologias causadas por tais alterações metabólicas, que envolvem

o metabolismo de intermediários, especialmente em relação aos aminoácidos e ciclo da ureia.

Desordens manifestadas nos primeiros anos de vida

Se considerarmos o início da manifestação dos distúrbios do metabolismo de intermediários, podemos destacar aqueles que acometem o indivíduo na vida neonatal.

Hiperglicinemia não cetótica neonatal (encefalopatia por glicina)

A hiperglicinemia não cetótica neonatal, também conhecida como encefalopatia por glicina, é o segundo mais comum erro inato do metabolismo em neonatos.¹ É uma doença genética de herança autossômica recessiva, que se caracteriza pela deficiência do sistema enzimático de clivagem da glicina mitocondrial. Esse sistema apresenta quatro componentes proteicos denominados L, P, T e H. Tal deficiência leva a altas concentrações de glicina na urina, plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR). Os efeitos sobre o sistema nervoso central são devidos, principalmente, a ativação de receptores de glicina.² Tais receptores glicinérgicos são inibitórios no encéfalo e na medula espinhal, embora o aminoácido possa agir como co-agonista de receptores N-metil D-Aspartato (NMDA).^{2,3} A ausência no fígado e no cérebro de um dos componentes enzimáticos que participam da conversão da glicina pelo

sistema de clivagem, produzindo ácido hidroximetiltetrahydrofólico, dióxido de carbono e amônia, resulta em significativo acúmulo de glicina no sangue e no cérebro.^{1,4} O início das manifestações características surge nos primeiros dias de vida, manifestando em crises epiléticas de difícil controle, encefalopatia, mioclonus multifocal, apneia, dificuldade de sucção e soluços, podendo evoluir para falha respiratória e coma.

O diagnóstico pode ser confirmado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC ou CLAE), considerando a razão entre os níveis de glicina no LCR/plasma.⁵ A espectroscopia de prótons por ressonância magnética também pode ser usada, sendo capaz de diagnosticar a hiperglicinemia não cetótica a partir do pico de glicina, embora a presença de sangue no LCR possa comprometer o diagnóstico.⁶

Fenilcetonúria

A fenilcetonúria, também manifestada precocemente, é uma doença autossômica recessiva relacionada a erros congênitos do metabolismo de aminoácidos, caracterizando-se pela deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase, que catalisa a conversão de fenilalanina em tirosina. Isso causa a hiperfenilalaninemia e o aumento de seus derivados no organismo.⁷ Dentre os vários tipos de fenilcetonúria, podemos citar as fenilcetonúrias clássica, maternal e atípica.

A fenilcetonúria clássica é a desordem inata de metabolismo de aminoácidos mais comum. O quadro clínico pode se manifestar com deficiência na pigmentação de cabelos, devido à importância da tirosina para a formação de melanina. Os fenilcetonúricos podem ainda sofrer com eczemas e complicações neurológicas, tendo sido relatados transtornos de conduta e atividade autística. Nessa condição é comum a presença de metabólitos da fenilalanina na urina, como fenilacetato, fenilactato e fenilpiruvato. Esse acúmulo pode levar a dificuldade de andar ou de falar, hiperatividade, tremores, microcefalia, falhas no crescimento e retardo mental constituindo a forma mais grave.⁸

O tipo maternal é devido ao aumento da concentração de fenilalanina na mãe, levando a uma síndrome típica no feto que é caracterizada por danos cerebrais de natureza irreversível antes do nascimento, bem como microcefalia e aumento do risco de doenças congênitas do coração. Estudos indicam que a causa desses sintomas seria por inibição no transporte competitivo de outros aminoácidos, como triptofano e tirosina, da mãe para o feto. Assim o feto receberia pela via transplacentária menor aporte de tais aminoácidos aromáticos.⁸

Existe ainda a fenilcetonúria atípica ou hiperfenilalaninemia não fenilcetonúrica, caracterizada por erros no metabolismo de tetrahydrobiopterina (BH₄), importante cofator da hidroxilação de fenilalanina, o que resulta

em aumento indireto da concentração do aminoácido.⁸

A fenilcetonúria ocorre em todas as etnias, com incidência em recém-nascidos podendo variar de 1:2.600 a 1:26.000, sendo que no Brasil a incidência média é de 1:10.000 recém-nascidos,⁸ embora a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal já tenha relatado a incidência de 1:24.780.⁹ O diagnóstico clínico da fenilcetonúria clássica é difícil, sendo necessários exames laboratoriais como o teste de Guthrie-BIA e o de McCaman e Robins modificado.⁸

O tratamento no Brasil tem se mostrado mais eficaz quando iniciado na fase pré-clínica, graças ao exame de triagem popularmente chamado de “teste do pezinho”.⁹ Quando diagnosticado, o recém-nascido é submetido a uma dieta hipoproteica com restrição de fenilalanina,^{8,10} incluindo suspensão do aleitamento materno, embora pesquisas indiquem que seja possível continuá-lo caso haja análise e controle dos níveis maternos de fenilalanina.¹¹

Com a restrição proteica, pode haver deficiência nutricional e a necessidade de suplementação, inclusive de cálcio,¹⁰ e o retardo no desenvolvimento físico pode ser evitado por uma dieta apropriada.¹² Estudos indicam que a dieta pode levar à redução de anti-oxidantes endógenos, além de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de radicais livres. Mais pesquisas, entretanto, são necessárias para averiguar o

impacto desse aumento do estresse oxidativo em fenilcetonúricos.¹³

Deficiência de Δ 1-pirrolina-5-carboxilato sintetase

A deficiência na Δ 1-pirrolina-5-carboxilato sintetase (P5CS), que é a primeira das sete enzimas da via que converte o glutamato em arginina nos mamíferos, é um erro inato do metabolismo de aminoácidos.^{14,15} Existem duas isoformas dessa enzima, sendo uma denominada curta (“short”) e outra longa (“long”).¹⁶ A curta está envolvida com a síntese de arginina e de ornitina, sendo importante para a síntese da ureia, creatina, óxido nítrico, poliaminas e proteínas;¹⁷ enquanto a longa está relacionada com a síntese de prolina.¹⁶ Estudo realizado por Wakabayashi e colaboradores^{14,15} evidenciou que essa enzima tem maior atividade na porção superior do intestino delgado e menor no pâncreas, nódulos linfáticos e timo, dentre outros. A conversão de glutamato em arginina é importante, pois este aminoácido é essencial no feto e no neonato, participando do processo de desintoxicação da amônia e da síntese de moléculas que possuem grande relevância, como creatina, óxido nítrico e poliaminas.¹⁸

Em estudo realizado com paciente deficiente de P5CS foi demonstrada a diminuição de creatina cerebral e em paciente com seis anos de idade é possível detectar retardo no desenvolvimento psicomotor, hipotonia muscular e tecido conjuntivo de

aspecto frouxo. Entretanto, após suplementação com arginina, a quantidade de creatina é normalizada e há melhora no quadro neurológico e metabólico.¹⁶

A deficiência da P5CS leva à hipóargininemia e, conseqüentemente, à hiperamonemia, além de alterações cardiovasculares, pulmonares, neurológicas e intestinais, elevando as taxas de morbimortalidade infantil relacionada a nascimentos prematuros. A hipóargininemia está presente em alguns nascidos prematuros devido a imaturidade do sistema de síntese de arginina destes indivíduos. Neste caso, a administração de cortisol tem se mostrado capaz de induzir a expressão da síntese de arginina intestinal, apesar do mecanismo de ação ainda não ser completamente conhecido.¹⁸

Na literatura científica há relatos de que, mesmo sendo reconhecida por mais de 30 anos, essa disfunção em recém-nascidos prematuros ainda ocorre em centros de terapia intensiva no mundo todo. Exames laboratoriais e marcadores bioquímicos, como prolina, ornitina, citrulina e arginina são utilizados no diagnóstico da deficiência da P5CS e o tratamento comumente é feito pela administração de L-arginina intravenosa.¹⁸

Cistinúria

A cistinúria pode ser causada por mutações em dois genes, no *SLC3A1* (tipicamente herança autossômica recessiva) e no *SLC7A9* (tipicamente herança dominante

autossômica com penetrância incompleta).¹⁹ As proteínas geradas por esses genes formam um heterodímero que atua na reabsorção de cistina.²⁰ Sabe-se que, embora seja comumente homozigota, alguns pacientes apresentam a doença mesmo em heterozigose.²¹ Esta doença congênita é caracterizada por uma ineficiência na reabsorção de cistina no túbulo proximal renal e nas células do trato gastrointestinal, o que resulta na excreção renal de cistina e de aminoácidos dibásicos,¹⁹ bem como na formação de cálculos renais de cistina, também chamados de cristais hexagonais.²² Neste caso, acredita-se que outros genes estejam envolvidos na modulação da formação das pedras de cistina.¹⁹

Três fenótipos de cistinúria são conhecidos: a) pacientes do tipo I possuem aminoacidúria e ambos os pais são heterozigotos para a cistinúria tipo I, não apresentando hiperaminoacidúria; b) pacientes não-tipo I muitas vezes não formam cálculos de cistina, além de excretar quantidades variáveis de cistina e de aminoácidos dibásicos; c) pacientes cuja cistinúria é denominada mista, por herdarem alelos tanto do tipo I quanto do não-tipo I.¹⁹ Os tipos II e III, pertencentes a uma classificação anterior, são considerados atualmente como não-tipo I.^{19,22}

A prevalência é observada em indivíduos do sexo masculino, manifestando-se nas primeiras décadas de vida^{22,23} na média de 1:7.000 nascimentos¹⁹ e em populações

específicas, como judeus líbios na proporção de 1:2.500.^{22,24}

O diagnóstico é baseado em exame urinário para determinar o aumento da excreção de cistina²¹ e a identificação de pedras de cistina pode ser feita pelo teste com nitroprussiato de cianeto.²² Estudo recente revelou que diversas proteínas são superexpressas na cistinúria, cuja análise proteômica poderia favorecer o diagnóstico bem como a classificação das formas da doença.²⁵

O tratamento tem como foco a prevenção da formação de cálculos renais por meio de restrição da ingestão de sódio e de proteína animal, embora a relação entre o sódio e a reabsorção de cistina ainda não seja conhecida. Uma abundante ingestão de fluidos favorece o aumento do pH da urina e favorece a solubilidade da cistina, evitando a formação de cristais. Além disso, a administração de citrato de potássio e drogas tiólicas também tem eficácia relatada.^{19,26} É possível realizar a cirurgia para remoção dos cálculos renais de cistina, incluindo a ureteroscopia, e a nefrolitotomia percutânea é utilizada em casos mais graves. A utilização de litotripsia extracorpórea por onda de choque ainda é controversa.²⁷

O agravamento pode resultar em distúrbios nos rins²⁶ e em órgãos circundantes e, em alguns casos raros quando há negligência no tratamento, a morte.²² Em estudo com modelo animal, a utilização de dimetil-ester-l-cistina inibiu o crescimento de

cristais de cistina, promovendo a formação de cristais pequenos.²⁸

Cistinose

Outra doença autossômica recessiva é a cistinose, resultante de mutações no cromossomo 17²⁹ e caracterizada pelo acúmulo de cistina, um composto pouco solúvel resultante da união de duas moléculas do aminoácido cisteína³⁰ em lisossomos^{30,31} devido à ausência da proteína transportadora cistinosina.²⁹ A incidência estimada é de 1:100.000 nascimentos.³²

Alguns fenótipos da cistinose já foram descritos. O clássico ou infantil é o fenótipo mais comum, mas há ainda o tipo intermediário e o tipo não nefropático, adulto ou ocular.³² Estudo com cultura celular de leucócitos e fibroblastos de pacientes acometidos por cistinose revela cerca de cinquenta a cem vezes a quantidade normal de cisteína.³¹ As manifestações clínicas mais comuns são deficiência do crescimento e ganho de peso, além de episódios de desidratação e de febre. Tais sintomas normalmente aparecem entre os 6 a 18 meses de vida e acometem diferentes partes do organismo, sendo os rins, olhos e medula óssea as mais comuns. Tardiamente, por volta da segunda ou terceira década de vida, é comum o acometimento do pâncreas, musculatura esquelética, fígado e sistema nervoso.³⁰

O quadro clínico inicial da cistinose é variável, apesar dos acometimentos renais

estarem sempre presentes.³⁰ Além de outras disfunções, estão presentes as cognitivas, como significativa deficiência em habilidades verbais (memória, linguagem e compreensão), mas pouco significativa redução de habilidades não verbais (percepção visual e habilidade motora).³³

A cistinose é a causa mais comum de síndrome de Fanconi durante a infância.^{29,30} Além de outros sintomas, o indivíduo com cistinose pode apresentar hipotireoidismo e fotofobia, devido à deposição de cristais de cistina na córnea e na retina.³¹ Em pacientes com fotofobia também é comum blefaroespasma, assim como erosões na córnea.³² Quando não tratada corretamente, a doença evolui para insuficiência renal crônica, podendo levar a óbito em menos de 10 anos de idade.³¹

O diagnóstico é baseado no exame físico e na observação bioquímica dos cristais na córnea e na conjuntiva, na medula óssea por meio de mielograma ou no rim por meio de biópsia renal. Pode ser feito ainda a medida da quantidade de cistina em leucócitos.³⁰ Estudos indicam que em pacientes com cistinose há elevada atividade da enzima quitotriosidase, sendo ela um bom biomarcador no monitoramento terapêutico de pacientes.³⁴

O tratamento é baseado em cuidados paliativos para evitar os possíveis agravamentos da doença.³⁰ Além disso, agentes redutores de cistina, como a cisteamina, também têm sido utilizados. Essa

medida possui eficácia variável, possivelmente devido a heterogeneidade genética e a influências de fatores ambientais ou desconhecidos.³² Devido às implicações cognitivas, pode ser necessário um acompanhamento multidisciplinar.³³ O transplante de rim também permite maior sobrevivência dos pacientes, fato notado desde sua implementação na década de 1960.

Acidúria glutárica tipo I

A acidúria glutárica tipo I é uma desordem do metabolismo autossômica recessiva, caracterizada por uma deficiência na enzima multifuncional glutaril-CoA-oxidase, que participa da oxidação do glutaril-CoA para a formação de crotonil-CoA. Tal erro metabólico impossibilita a degradação da lisina e do triptofano na mitocôndria do indivíduo acometido.³⁵⁻³⁷ A prevalência é de 1:30.000 indivíduos,^{38,39} embora ocorra com maior frequência em populações restritas em que determinada variação genética esteja presente.³⁶

A variabilidade de sintomas relacionados com a acidúria glutárica tipo I é atribuída a fatores epigenéticos e ao meio ambiente, sendo que a relação entre o grau de deficiência da enzima e o quadro clínico ainda é desconhecida.⁴⁰ Apesar de haver pacientes assintomáticos, essa doença é caracterizada pelo surgimento abrupto na infância de distúrbios de movimento extrapiramidais, macrocrania e elevada excreção de ácido glutárico na urina. Podem ainda ocorrer

deterioração neurológica e crises convulsivas, além de atrofia fronto-temporal bilateral e/ou lesões nos núcleos da base, como degeneração estriatal. Alguns casos já foram relatados clinicamente.^{40,41}

O exame laboratorial bioquímico, a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética são algumas das ferramentas para o diagnóstico da acidúria glutárica.^{39,40} O diagnóstico pré-natal é possível pela análise da concentração de ácido glutárico no líquido amniótico.³⁷

O tratamento, baseado em investigação bioquímica, consiste em dieta hipoprotéica com restrição de lisina e de triptofano, associada a administração de riboflavina. Em alguns estudos, porém, não se verificou melhora significativa. Certos fármacos são utilizados com o objetivo de aumentar os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor cujos níveis estão reduzidos em pacientes com acidúria glutárica tipo I. Porém, nem todos os fármacos com tal capacidade são recomendados.⁴⁰ Apesar das possibilidades terapêuticas, de 25 a 35% das crianças com acidúria glutárica tipo I desenvolvem alguma deficiência motora ou mental.³⁷ Por outro lado, estudos com cultura de células indicaram que a administração de diversos aminoácidos, especialmente tirosina, arginina e homoarginina, resultaram em efeito neuroprotetor.⁴²

Acidúria glutárica tipo II

A acidúria glutárica tipo II, também conhecida como deficiência de múltiplas acil-

CoA desidrogenases,⁴³ é caracterizada por um distúrbio na oxidação dos ácidos graxos, provocado pela deficiência das subunidades alfa ou beta da flavoproteína transportadora de elétrons, ou da flavoproteína transportadora de elétrons desidrogenase. É uma doença autossômica recessiva hereditária e apresenta quadros clínicos bastante variados.^{41,43} Cada defeito pode levar a uma variedade de casos graves ou não.⁴¹

As características dos portadores dessa doença permitem dividi-los em três classes: uma de período neonatal com anomalias congênitas, outra de período neonatal sem anomalias congênitas e uma forma de início tardio. As classes neonatais são normalmente fatais e caracterizadas por hipoglicemia não cetótica, acidose metabólica, acidose láctica e hiperamonemia. Podem apresentar ainda hipotonia, hepatomegalia e cardiomegalia. Por outro lado, a classe de início tardio apresenta sintomas e idade altamente variáveis e se caracteriza por episódios recorrentes de letargia, vômitos, hipoglicemia, acidose metabólica, hepatomegalia, cardiomegalia, rabdomiólise, dor abdominal e ataxia.⁴³

O diagnóstico é baseado na análise da urina, que na acidúria glutárica tipo II apresenta altos índices dos ácidos glutárico e etilmalônico, dentre outros. Essa análise pode ser combinada com o exame da concentração de acil-carnitina sérica⁴⁴ que pode ser medida por espectrometria de massa em tandem.⁴³ O tratamento é feito por suplementação de

riboflavina e de carnitina, associada a uma dieta com poucas proteínas e lipídeos.⁴¹

Desordens relacionadas com a visão

A atrofia girata da coróide e da retina é uma doença genética autossômica recessiva, de baixa incidência mundial. Sua base bioquímica, ou seja, a deficiência da enzima ornitina aminotransferase (OAT), foi elucidada em 1973.⁴⁵

A OAT é uma enzima nuclear dependente do fosfato de piridoxina (vitamina B6), sintetizada na matriz mitocondrial, com a função de catalisar a interconversão reversível da ornitina e do α -cetoglutarato em glutamato semialdeído e glutamato. Assim, sua deficiência caracteriza-se pelo aumento na concentração de ornitina e pelo comprometimento coriorretiniano, levando a atrofia da coróide da retina.^{46,47} Estudos indicam que esta enzima é regulada por expressão gênica nos tecidos do rim e do fígado,⁴⁸ e a sua inativação pode ser feita pela administração de uma pequena dose de 5-fluorometilornitina, o que proporcionaria proteção aos estados de hiperamonemia.⁴⁹

Estudos de casos elucidam que na atrofia girata da coróide há elevação do nível sérico de ornitina. No entanto, ainda não está bem esclarecido se as alterações coriorretinianas são decorrentes da hiperornitinemia propriamente dita ou níveis reduzidos de prolina e glutamato.⁴⁷ Segundo Oyamaguchi e colaboradores⁴⁵, a partir de relato de caso, a orientação terapêutica considerando a deficiência indireta de OAT, é

a suplementação de piridoxina 300 mg/dia. Em outro estudo de caso, envolvendo irmãos japoneses acometidos pela atrofia girata da coróide e da retina, associada com alto nível de ornitina, redução da atividade da OAT e mutações heterozigóticas, a terapêutica introduzida foi dieta restritiva de arginina. Após análise de 15 anos, constatou-se menor progressão da perda de acuidade visual.⁵⁰

Outra patologia relacionada à visão é o albinismo óculo-cutâneo, uma doença hereditária autossômica recessiva que está relacionada com a pigmentação.⁵¹ Diferentes formas de albinismo são devidas às mutações em genes relacionados com a produção e acumulação de melanina. A tirosinase é uma enzima que catalisa a biossíntese de melanina e está localizada na membrana melanosomal. Esta enzima não é funcional no tipo de albinismo óculo-cutâneo 1 (OCA1), causando uma completa ausência de pigmentação nos olhos, pele e cabelo.⁵² A forma tirosinase-positivo, albinismo óculo-cutâneo tipo 2 (OCA2) ou albinismo óculo-cutâneo clássico, é o tipo mais frequente dentre os tipos de manifestação dessa doença, bem como o mais brando, uma vez que o indivíduo afetado possui níveis variáveis de melanina em seu organismo.⁵³

A diferenciação dos tipos 1 e 2 pode ser feita através do teste do bulbo capilar.⁵⁴ O OCA2 ocorre devido a mutações no gene da proteína P.^{55,56} Esta proteína é responsável por tornar o ambiente intracelular dos melanossomos neutro para que a enzima

tirosinase atue sobre a tirosina convertendo-a em diidroxifenilalanina (DOPA) e, posteriormente, em uma das formas de melanina, a feomelanina ou a eumelanina. Nos portadores do OCA2, a proteína P acidifica o meio dificultando a ação da tirosinase e, conseqüentemente, a produção de melanina.⁵⁴

Os sinais oculares mais percebidos dessa patologia são: hipoplasia foveal, hipopigmentação do fundo de olho, fotofobia, nistagmo, redução da acuidade visual, estereopsia reduzida ou ausente, estrabismo e erro de refração. Além de anomalia na decussação das fibras no quiasma óptico, que pode ser evidenciada no exame de potencial visual evocado (VEP), onde albinos tem uma predominância contralateral nas respostas aos estímulos monoculares.⁵⁷

Tirosinemias

A tirosinemia é uma doença autossômica recessiva provocada por um erro inato do metabolismo, contribuindo para uma disfunção enzimática no catabolismo do aminoácido tirosina,⁵⁸ comumente obtido pela dieta ou produzido a partir da fenilalanina.⁵⁹ Essa doença genética pode ser classificada em três tipos: a tirosinemia tipo I (deficiência da enzima fumaril-acetoacetato-hidrolase, FAA), tipo II ou tirosinemia óculo-cutânea (deficiência da tirosina-aminotransferase), e a tipo III (deficiência da 4-hidroxi-fenil-piruvato-dioxigenase).⁵⁸ Dessas, o tipo I apresenta maior gravidade⁶⁰ e maior

prevalência na população mundial, estimada de 1:100.000 a 1:120.000.⁵⁸ É importante destacar que a região de Quebec no Canadá apresenta a maior incidência.^{58,60}

Os sintomas apresentados pelos indivíduos acometidos pela tirosinemia variam com o tipo da doença. No caso do tipo I ocorre o comprometimento do fígado, rins e sistema nervoso central; enquanto no tipo II, na maioria das vezes, ocorre a manifestação da síndrome de Richner-Hanhart caracterizada por sintomas dermatológicos, como persistência de ceratite severa e hiperkeratose, além de sintomas oftalmológicos, como úlceras córneas; já no tipo III ocorre o predomínio de sintomas neurológicos.⁵⁹

Em todos os tipos da doença, o tratamento ocorre a partir de uma dieta pobre em tirosina e fenilalanina.⁵⁹ No entanto, no tipo I recomenda-se também o uso de inibidores da via catabólica da tirosina, como é o caso da nistisona, apesar dos pacientes tratados com este medicamento terem maior risco de ter a função cognitiva prejudicada, mesmo que estejam em dieta protéica restritiva.⁵⁸ Estudo de caso com famílias húngaras que apresentavam tirosinemia revelou que antes do tratamento com nistisona, dois homens homozigóticos tirosinêmicos morreram de carcinoma hepatocelular e outro com carcinoma hepatocelular combinado com adenocarcinoma de células renais claras. A partir da terceira família tirosinêmica, uma paciente mulher homozigótica tratada com

nistisona tem se revelado livre de sintomas. Além disso, análise molecular constataram mutações no gene da fumarilacetoacetato hidrolase (FAH) e mutação intronel comum afetando splicing.⁶¹

Em alguns casos de tirosinemia tipo I, o transplante de fígado é indicado, já que a doença pode levar ao desenvolvimento de hepatocarcinomas.⁶² Outro ponto importante é o diagnóstico, que pode ser realizado mensurando a atividade da enzima fumarilacetoacetato-hidrolase em biópsia hepática, no caso do tipo I.⁶³

Desordens de rara incidência

Hiperoxalúria primária

Dentre as doenças relacionadas ao distúrbio no metabolismo intermediário, a hiperoxalúria primária destaca-se pela raridade de casos. De origem autossômica recessiva, se distingue pela produção exacerbada e acúmulo de oxalato em diversos tecidos do organismo, devido a defeitos enzimáticos no metabolismo do oxalato.^{64,65} Atualmente, existem dois tipos notavelmente reconhecidos da hiperoxalúria primária: o tipo 1, marcado pela alta taxa de excreção de oxalato na urina,⁶⁶ e o tipo 2, o qual acarreta grande taxa de L-glicerato excretado na urina.⁶⁷ O tipo 1 está relacionado com a enzima hepática peroxissomal alanina-glioxilato-aminotransferase, a qual em baixas concentrações provoca excesso de glioxilato, que é posteriormente convertido em oxalato.⁶⁶ Já o tipo 2 decorre da deficiência das enzimas

glioxilato-redutase e D-glicerato-desidrogenase, com relatos recentes de distúrbios cardíacos causados por esse tipo de hiperoxalúria.⁶⁸

Os sintomas são diversificados e variam desde a urolitíase em todas as faixas etárias, até a insuficiência renal crônica em idade precoce.^{64,65} Apesar de se tratar de uma anomalia rara, na França, tipo 1 apresenta prevalência de 1,05:1 milhão e taxa de incidência de 0,12:1 milhão.⁶⁶ Estudo de caso de hiperoxalúria primária tipo 1, evidenciou que o paciente iniciou sintomatologia aos dois meses de idade, com diarreia associada ao aumento de escórias, anemia, edema, hipertensão arterial, distúrbios metabólicos e descompensação hemodinâmica, necessitando de diálise peritoneal. A propedêutica revelou cristais de oxalato de cálcio no parênquima renal, estabelecendo-se o diagnóstico de oxalose.⁶⁹

Para o tratamento de pacientes com altas concentrações de oxalato, há estudos que consideram a combinação de transplante hepático e transplante renal como uma alternativa.⁶⁴ Contudo, estudos recentes com avanços nos mecanismos moleculares da doença tornaram possíveis o desenvolvimento de modelos genéticos em animais e experimentação in vivo de tratamentos eficazes e não invasivos. São exemplos dessas inovações a terapia genética, chaperones químicos e terapia de regulação da protease, além do transplante celular.⁷⁰

Esse distúrbio do metabolismo é diagnosticado por ultrassonografia e pela análise da efetividade enzimática, dentre outros métodos.^{71,66} O diagnóstico precoce é fundamental para evitar a doença renal terminal. A anamnese bem feita, com história familiar completa, juntamente com a determinação de oxalúria é essencial em casos de suspeita clínica. No diagnóstico, a determinação de oxalato na urina com leitura acima de 45 mg/dia em pelo menos duas amostras de urina de 24 horas é característica da patologia citada. A exploração dos sedimentos pode fornecer informações adicionais sobre a presença de cristais de oxalato de cálcio mono-hidratado que deve ser distinguida dos cristais ortorrômnicos típicos de oxalato de cálcio di-hidratado. Embora o depósito de oxalato nos tecidos ocorra tardiamente, a investigação deles pode adiantar os efeitos sobre o coração, fundo de olho e esqueleto. Além disso, a tomografia computadorizada pode ser útil para avaliar a extensão de calcificações e depósitos nos tecidos.⁷⁰

Alcaptonúria

A alcaptonúria também é uma doença hereditária autossômica recessiva provocada pela diminuição da atividade da homogentisato-1,2-dioxigenase,⁷² uma enzima envolvida na metabolização dos aminoácidos fenilalanina e tirosina, e que catalisa a transformação do ácido homogentísico em ácido 4-maleil-

acetoacetato.⁷³ A deficiência desta enzima causa o acúmulo de ácido homogentísico no organismo, caracterizando a alcaptonúria.⁷⁴ As principais consequências desse acúmulo são urina e cerume enegrecidos, artropatia ocrônica⁷⁵ e alterações renais, cardiovasculares, na uretra e na próstata, entre as menos frequentes,^{76,77} apesar de outros órgãos poderem ser atingidos. A amiloidose secundária foi encontrada como uma complicação potencialmente fatal em alcaptonúria, abrindo assim novas perspectivas para seu tratamento.

Devido à alcaptonúria ser uma doença progressiva e incurável, é importante detectar depósitos de amiloide na fase inicial e a escolha de amostras para o diagnóstico correto se faz crucial. Por exemplo, ao investigar indivíduos com alcaptonúria e amiloidose comparando diferentes amostras, como aspirados de gordura abdominal, glândula salivar labial, cartilagem e líquido sinovial, notou-se que os espécimes salivares foram mais eficazes no diagnóstico precoce de deposição de amiloide.⁷⁸

A alcaptonúria é uma doença de baixa prevalência (1:250.000) em grande parte dos grupos étnicos, tendo a Eslováquia uma incidência relativamente alta⁷² e raros dados no Brasil.⁷⁴ O diagnóstico inicial na urina é feito pela detecção na alteração da cor da amostra quando exposta à luz e pela presença do ácido homogentísico por cromatografia.⁷⁴

Deficiência de metionina-adenosiltransferase

Outra doença enzimática de rara incidência é a deficiência da enzima metionina-adenosiltransferase. A reação catalisada por esta enzima produz S-adenosilmetionina e ATP a partir da metionina.⁷⁹ Esta enzima participa dos processos de transmetilação, biossíntese de poliaminas e transsulfuração. A sua deficiência ocorre por mutações no gene *MAT1A*, que podem ser herdadas como um caráter dominante ou recessivo, dependendo de como ocorreram essas mutações.⁷⁹ Assim, os indivíduos acometidos, geralmente, apresentam-se clinicamente bem, visto que as mutações no gene são frequentemente parciais,⁸⁰ apesar da hipermetioninemia persistente levar também ao mau hálito invulgar ou à desmielinização neural.⁸¹ A carência de S-adenosilmetionina pode ser compensada com tratamentos à base de suplementação, e a hipermetioninemia pela restrição terapêutica de metionina.⁸⁰ O diagnóstico atualmente se baseia na detecção da hipermetioninemia e na análise molecular visando determinar o grau de mutação para futuras indicações terapêuticas.⁷⁹

Outros casos clínicos

A acidemia propiônica é uma doença autossômica recessiva, que culmina na deficiência de propionil-CoA-carboxilase, enzima responsável pela conversão de propionil-CoA à malonil-CoA. Como não há a formação destes compostos, surgem metabólitos tóxicos no organismo, sobretudo

para sistema nervoso.^{82,83} Sendo assim, quando a doença inicia-se ainda na fase de neonato, os portadores desta desordem podem apresentar sinais neurológicos como ataxia, convulsões e hipoglicemia.⁸⁴ Já os sinais e sintomas de déficit de crescimento, vômitos crônicos e cardiomiopatia, são mais comuns na fase tardia da doença.⁸⁴

A acidúria metilmalônica é uma doença hereditária, causada pela deficiência da enzima metilmalonil-CoA-mutase, enzima dependente da vitamina B12. Dessa forma, há o acúmulo de ácido metilmalônico, resultando no aumento da excreção deste composto pelos rins, o que permite o diagnóstico através do exame de urina. A apresentação clínica da doença se dá por meio de insuficiência renal crônica, déficit de crescimento e atraso psicomotor.⁸⁵ O diagnóstico precoce também pode ser feito pelo exame de sangue, o qual detecta acilcarnitinas, evitando assim que crianças sintomáticas evoluam com atraso da mielinização e/ou atrofia cerebral, o que é a causa do impacto negativo no seu desenvolvimento motor e cognitivo.^{82,83} Na fase aguda, o tratamento é direcionado para a correção da desidratação e da acidose, revertendo o catabolismo e a intoxicação endógena por meio de hemodiálise e diálise peritoneal.

A histidinemia é uma aminoacidopatia autossômica recessiva, que gera erros no metabolismo devido à deficiência na enzima histididase.⁸⁶ Tal deficiência, leva ao acúmulo de histidina no sangue, líquido

cefalorraquidiano e urina. Uma maneira de normalizar os valores bioquímicos é a restrição de histidina na alimentação, apesar de casos mais específicos responderem fracamente à dieta.⁸⁶ Quanto à epidemiologia, acredita-se que cerca de 10 mil pessoas no mundo são afetadas por essa doença, sendo que os Estados Unidos é o país que apresenta maior número de casos.⁸⁶

A doença urinária do xarope de bordo ou leucinose é uma doença hereditária de caráter recessivo, caracterizada pela deficiência enzimática do complexo desidrogenase dos L-cetoácidos de cadeia ramificada, gerando o acúmulo de cetoácidos.⁸⁷ Dentre os aminoácidos que sofrem elevação, destaca-se o aumento das concentrações plasmáticas de leucina. As crises metabólicas surgem de quatro a sete dias após o nascimento da criança, manifestando-se com letargia, alterações no tônus, soluços, dificuldades para sucção, além de sinais mais característicos, como a urina com odor de açúcar queimado e a intoxicação neurológica.⁸⁷ A incidência da leucinose em países desenvolvidos é de 1:200.000 nascimentos, sendo que o diagnóstico pode ser feito ainda na fase neonatal.⁸⁸ Uma forma de tratamento da aminoacidopatia é a restrição de isoleucina da dieta.⁸⁹

Alterações genéticas autossômicas recessivas desencadeiam defeitos na atividade das enzimas lisina-cetoglutarato-redutase ou da sacaropina-desidrogenase ou de ambas, sendo responsáveis pela doença metabólica

hiperlisinemia.⁹⁰ Em situações normais, a lisina reage com o α -cetoglutarato na presença da lisina-cetoglutarato-redutase produzindo sacaropina, a qual é clivada pela sacaropina-desidrogenase em glutamato e semialdeído α -aminoadípico. Entretanto, com o comprometimento das enzimas, há um acúmulo de lisina no plasma sanguíneo que pode ser detectado por ensaio bioquímico.⁹⁰ Infelizmente ainda não há na literatura nenhuma prevalência geográfica e/ou etária deste distúrbio do metabolismo.

A intolerância à proteína lisinúrica é uma alteração autossômica recessiva que se manifesta principalmente após o desmame do bebê,⁹¹ afetando o transportador catiônico dos aminoácidos lisina, arginina e ornitina na membrana basolateral de células tubulares renais e intestinais, resultando na redução dos níveis de L-arginina no plasma sanguíneo⁹² e prejuízos na biossíntese de óxido nítrico.⁹³ Os achados clínicos mais característicos são vômitos acompanhados de diarreia e aversão aos alimentos ricos em proteínas, além de deficiência no crescimento.⁹¹ Essa doença é considerada benigna e pode ser tratada com uma dieta pobre em proteínas⁹⁴ e suplementação de L-citrulina.⁹⁵

A enzima triptofano-hidroxilase é responsável pela síntese de alguns neurotransmissores, como a serotonina, e necessita de ferro não-heme para sua catálise.⁹⁶ Alterações genéticas que culminam em defeito na expressão desta enzima pode ocasionar depressão e esquizofrenia,^{97,98} além

de autismo e déficit de atenção.^{99,100} A ativação da isoenzima triptofano-hidroxilase 2 é um alvo das pesquisas farmacológicas, pois acredita-se que esta possa contribuir com o surgimento de anti-depressivos mais específicos, capazes de regular os níveis de serotonina no tecido nervoso, causando efeitos colaterais menos expressivos.⁹⁷

Alterações do gene da prolina desidrogenase (PRODH) são responsáveis pela ocorrência da hiperprolinemia tipo I que é uma doença autossômica recessiva.¹⁰¹ Esse gene codifica a enzima prolina-oxidase, responsável pela degradação de L-prolina utilizando o cofator FAD. O resultado da deficiência dessa enzima é o aumento da concentração do aminoácido prolina no plasma, urina e líquido.¹⁰² A hiperprolinemia tipo I como uma doença benigna é assintomática, por isso não há uma base expressiva de dados relatando prevalência em relação a idade e/ou regiões. Entretanto, alguns artigos relatam mudanças severas no fenótipo, predominantemente na infância, que incluem problemas neurológicos e psiquiátricos

Conclusão

Uma grande variedade de doenças está relacionada com o metabolismo de aminoácidos. Em geral, são decorrentes de mutações gênicas que tornam, devido às disfunções enzimáticas, algumas vias metabólicas inativas no organismo, causando efeitos desastrosos no funcionamento de

órgãos e sistemas. O estudo dos aminoácidos e dos intermediários do ciclo da ureia, e do seu papel nas vias metabólicas, bem como das doenças a eles relacionadas, é fundamental para o controle dos sintomas, evitando-se prejuízo ao organismo. Além disso, é notável que o conhecimento da diversidade de desordens do metabolismo de aminoácidos e dos seus derivados é de grande importância na prática médica, seja no âmbito da pesquisa básica quanto da aplicada

Referências

1. Wang W, Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang J, Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids*. 2013; 45(3):463–77.
2. Gonçalves CM, Moraes AG, Faria ME CR. Hiperglicinemia não-cetótica: relato de caso. *Rev Méd Minas Gerais*. 2008; 18(3):204-7.
3. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 12a ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
4. Moura-Ribeiro MV, Ferlin ML, Gallina RA, Funayama, CAR, Fernandes RMV. Hiperglicinemia não cetótica: estudo de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 1987; 45(1):67-71.
5. Inoue MMSK, Giordano S, Pinto SSV, Paz JA, Marques-Dias MJ, Casella EB et al. Diagnóstico tardio da hiperglicinemia não cetótica: relato de dois casos neonatais. *J. Bras. Patol*. 2001; 37(1):28-31.

6. Manley BJ, Sokol J, Cheong JLY. Intracerebral blood and MRS in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 2010; 42(3):219–22.
7. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Duarte G. Fenilcetonúria materna: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obst.* 2004; 26:813-7.
8. Mira NVM, Marquez UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(1):86-96.
9. Moura GCB, Carvalho JO, Carvalho FG, Nunes CMCLL, Oliveira FC, Carvalho ML. Treatment of child with phenylketonuria: a literature review. *J. Res.: Fundam Care.* 2013; 5(6):363-71.
10. Martins FF, Mendes AB, Cruz WMS, Boaventura GT. Metabolismo do cálcio na fenilcetonúria. *Rev Nutr.* 2009; 22(3):419-28.
11. Lamonica DAC, Stump MV, Pedro KP, Rolim-Liporacci MC, Caldeira ACGC, Anastácio-Pessan FL, et al. Acompanhamento do aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2012; 24(1):4-7.
12. Couce ML, Guler I, Anca-Couce A, Lojo M, Mirás A, Leis R, et al. New insights in growth of phenylketonuric patients. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(5):651-9.
13. Rocha JC, Martins MJ. Oxidative stress in phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(3):381-98.
14. Wakabayashi Y, Yamada E, Hasegawa T, Yamada R. Enzymological evidence for the indispensability of small intestine in the synthesis of arginine from glutamate. I. Pyrroline-5-carboxylate synthase. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 291(1):1–8.
15. Wakabayashi Y, Iwashima A, Yamada E, Yamada R. Enzymological evidence for the indispensability of small intestine in the synthesis of arginine from glutamate. II. N-acetylglutamate synthase. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 291(1):9-14.
16. Martinelli D, Häberle J, Rubio V, Giunta C, Hausser I, Carozzo R, et al. Understanding pyrroline-5-carboxylate synthetase deficiency: clinical, molecular, functional, and expression studies, structure-based analysis, and novel therapy with arginine. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(5):761-76.
17. Tong BC, Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev Med Chem.* 2004; 4(8):823-32.
18. Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem.* 2004; 15(8):442-51.
19. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(7):424-34.
20. Fattah H, Hambaroush Y, Goldfarb DS. Cystine nephrolithiasis. *Transl Androl Urol.* 2014; 3(3):228-33.

21. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1998; 54(1):56-61.
22. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:19.
23. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(10):2547-53.
24. Weinberger A, Sperling O, Rabinovitz M, Brosh S, Adam A, de Vries A. High frequency of cystinuria among Jews of Libyan Origin. *Hum Hered.* 1974; 24(5-6):568-72.
25. Bourderieux M, Nguyen-Khoa T, Chhuon C, Jeanson L, Tondelier D, Walczak M, et al. A new workflow for proteomic analysis of urinary exosomes and assessment in cystinuria patients. *J Proteome Res.* 2015; 14(1):567-77.
26. Shim M, Park H. Multimodal treatments of cystine stones: an observational, retrospective single-center analysis of 14 cases. *Korean J Urol.* 2014; 55(8):515-9.
27. Thomas K, Wong K, Withington J, Bultitude M, Doherty A. Cystinuria-a urologist perspective. *Nat Rev Urol.* 2014;11(5):270-7.
28. Sahota A, Parihar JS, Capaccione KM, Yang M, Noll K, Gordon D. Novel cystine ester mimics for the treatment of cystinuria-induced urolithiasis in a knockout mouse model. *Urology.* 2014; 84(5):1249.e9-15.
29. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998; 18(4):319-24.
30. Brunn DD, Vaisbich MH, Sá LCF, Koch VH. Cistinose nefropática: diferentes apresentações clínicas. *Pediatria.* 2002; 24(1/2):65-8.
31. Gahl WA, Tietzeg F, Bashan N, Steinherz R, Schulman JD. Defective cystine exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leucocytes. *J Biol Chem.* 1982; 257(16):9570-5.
32. Shams F, Livingstone I, Oladiwura D, Ramaesh K. Treatment of corneal cystine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:2077-84.
33. Aly R, Makar S, El Bakri A, Soliman NA. Neurocognitive functions and behavioral profiles in children with nephropathic cystinosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25(6):1224-31.
34. Elmonem MA, Makar SH, van den Heuvel L, Abdelaziz H, Abdelrahman SM, Bossuyt X, et al. Clinical utility of chitotriosidase enzyme activity in nephropathic cystinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:155.
35. Lenich AC, Goodman I. The purification and characterization of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase from porcine and human liver. *J Biol Chem.* 1986; 261(9):4090-6.

36. Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M. Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Brain*. 2010; 133(Pt 1):76-92.
37. Pusti S, Das N, Nayek K, Biswas S. A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr*. 2014; 2014: 256356.
38. Kyllerman M, Steen G. Glutaric aciduria. A "common" metabolic disorder? *Arch Fr Pediatr*. 1980; 37(4):279.
39. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16(4):675-83.
40. Casella EB, Bresolin AU, Valente M, Daniel DA, Machado JJ, Vieira MA, et al. Acidúria glutárica tipo 1: variabilidade fenotípica. Estudo de seis pacientes. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1998; 56(3):545-52.
41. Knerr I, Zschocke J, Trautmann U, Dorland L, de Koning TJ, Müller P, et al. Glutaric aciduria type III: a distinctive non-disease? *J Inherit Metab Dis*. 2002; 25(6):483-90.
42. Fu X, Gao H, Tian F, Gao J, Lou L, Liang Y, et al. Mechanistic effects of amino acids and glucose in a novel glutaric aciduria type 1 cell model. *PloS One*. 2014; 9(10):e110181.
43. Sahai I, Garganta CL, Bailey J, James P, Levy HL, Martin M, et al. Newborn screening for glutaric aciduria-II: The New England experience. *JIMD Rep*. 2014; 13:1-14.
44. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:117.
45. Oyamaguchi EK, Lucena DR, Madur IPNN, Jorge R. Atrofia girata de coróide e retina: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2003; 66(4):515-8.
46. Brody LC, Mitchell GA, Obie C, Michaud J, Steel G, Fontaine G, et al. Ornithine delta-aminotransferase mutations in gyrate atrophy. Allelic heterogeneity and functional consequences. *J Biol Chem*. 1992; 267(5):3302-7.
47. Noble KG. Choroidal dystrophies. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, Shields JA, Green RW. *Retina, vitreous, macula*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. 960-74.
48. Seiler N. Ornithine aminotransferase, a potential target for the treatment of hyperammonemias. *Curr Drug Targets*. 2000; 1(2):119-53.
49. Fagan RJ, Sheffield WP, Rozen R. Regulation of ornithine aminotransferase in retinoblastomas. *J Biol Chem*. 1989; 264(34):20513-7.
50. Katagiri S, Gekka T, Hayashi T, Ida H, Ohashi T, Eto Y, et al. OAT mutations and clinical features in two Japanese brothers with gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol*. 2014; 128(2):137-48.
51. Sanabria D, Groot H, Guzmán J, Lattig MC. Una mirada al albinismo óculo-cutáneo: reporte de mutaciones en el gen TYR en

- cinco individuos colombianos. *Biomédica*. 2012; 32(2):269-76.
52. Kwon BS, Haq AK, Pomerantz SH, Halaban R. Isolation and sequence of a cDNA clone for human tyrosinase that maps at the mouse c-albino locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(21):7473-7.
 53. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(1):51-9.
 54. Sturm RA, Teasdale RD, Box NF. Human pigmentation genes: identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene*. 2001; 277(1-2):49-62.
 55. Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature*. 1993; 361(6407):726.
 56. Surace EM, Angeletti B, Ballabio A, Marigo V. Expression pattern of the ocular albinism type 1 (oa1) gene in the murine retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(13):4333-7.
 57. Dorey SE, Neveu MM, Burton LC, Sloper JJ, Holder GE. The clinical features of albinism and their correlation with visual evoked potentials. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(6):767-72.
 58. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16^a ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000.
 59. Nardiello AN, Salgado AB, Bravo P. Tirosinemia tipo I: reporte de un caso. *Rev. Chil. Pediatr*. 2002; 73(6):590-4.
 60. Grompe M, St-Louis M, Demers SI, al-Dhalimy M, Leclerc B, Tanguay RM. A single mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in French Canadians with hereditary tyrosinemia type I. *N Engl J Med*. 1994; 331(6):353-7.
 61. László A, Rózsa M, Sallay E, Tiszlavicz L, Janovszky A, Várkonyi A, et al. The fate of tyrosinaemic Hungarian patients before the NTBC aera. *Ideggyogy Sz*. 2013; 66(11-12):415-9.
 62. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis*. 1998; 21(5):507-17.
 63. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102(6):E69.
 64. Alkhunaizi AM, Al-Sannaa NA, Raslan WF. Hyperoxaluria and rapid development of renal failure following a combined liver and kidney transplantation: emphasis on sequential transplantation. *JIMD Rep*. 2012; 3:91-5.
 65. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8(8):467-75.
 66. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for

- diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(5):1729-36.
67. Webster KE, Cramer SD. Genetic basis of primary hyperoxaluria type II. *Mol Urol*. 2000; 4(4):355-64.
 68. Schulze MR, Wachter R, Schmeisser A, Fischer R, Strasser RH. Restrictive cardiomyopathy in a patient with primary hyperoxaluria type II. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95(4):235-40.
 69. Silva ACS, Silva FMU. Relato de caso: Oxalose. *J Bras Nefrol*. 2003; 25(2):112-6.
 70. Lorenzo V, Torres A, Salido, E. Hiperoxaluria primaria. *Nefrología*. 2014; 34(3):398-412.
 71. Macedo CS, Yoshida EM, Viero RM, Riyuzo MC, Bastos HD. Hiperoxalúria primária com insuficiência renal crônica terminal em lactente. *J Pediatr*. 2002; 78(2):171-5.
 72. Zatkova A, Chmelikova A, Polakova H, Ferakova E, Kadasi L. Rapid detection methods for five HGO gene mutations causing alkaptonuria. *Clin Genet*. 2003; 63(2):145-9.
 73. Cotias RB, Daltro GC, Rodrigues LEA. Alcaptonúria (ocronose). *J Bras Patol Med Lab*. 2006; 42(6):437-40.
 74. Abdalla DSP, Pereira EC, Gayotto F, Camargo NR, Gomide WN. Alcaptonúria: Relato de dois casos e revisão bibliográfica. *Pediatr Mod*. 2000; 36(10):673-82.
 75. Janocha S, Wolz W, Srsen S, Srsnova K, Montagutelli X, Guénet JL, et al. The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. *Genomics*. 1994; 19(1):5-8.
 76. Fisher AA, Davis MW. Alkaptonuric ochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture: a case report and literature review. *Clin Med Res*. 2004; 2(4):209-15.
 77. Brandão LR, Borjaille BP, Hasegawa TM, Rosa RF, Azevedo E, Chahade WH. Alcaptonúria (ocronose): relato de dois casos. *Rev Bras Reumatol*. 2006; 46(5):369-72.
 78. Millucci L, Ghezzi L, Bernardini G, Braconi D, Lupetti P, Perfetto F, et al. Diagnosis of secondary amyloidosis in alkaptonuria. *Diagn Pathol*. 2014; 26(9):185.
 79. Chou JY. Molecular genetics of hepatic methionine adenosyltransferase deficiency. *Pharmacol Ther*. 2000; 85(1):1-9.
 80. Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. *Mol Genet Metab*. 2012; 107(3):253-6.
 81. Ubagai T, Lei KJ, Huang S, Mudd SH, Levy HL, Chou JY. Molecular mechanisms of an inborn error of methionine pathway. Methionine adenosyltransferase deficiency. *J Clin Invest*. 1995; 96(4):1943-7.
 82. Mahfoud A, Domínguez CL, Pérez A, Rizzo C, Merinero B, Pérez B. Diagnosis and treatment of methylmalonic aciduria: a case report. *Invest Clin*, 2007; 48(1):99-105.

83. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. Consenso para o tratamento nutricional das acidúrias isovalérica, propiônica e metilmalônica. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2008; 39(1):30-40.
84. Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2015.1-34.
85. Mesa-Medina, O. Aciduria metilmalônica con homocistinuria: una causa muy poco frecuente de fallo renal en el período neonatal. *Nefrología*. 2014; 34(4):539-40.
86. Somoano RMS, Benítez YR, Bringas MD, Rodríguez DF. Histidinemia atípica y desarrollo cognitivo. *Rev Cubana Endocrinol*. 2012; 23(2):157-65.
87. Andrade FP, Carvalho MP, Martinelli T, Peres W, Garcias GL. Doença da urina de xarope de bordo: semiologia e terapêutica. *Pediatr Mod*. 2012; 48(10):411-6.
88. Domingues GS, Sitta A, Sommer B, Zandoná DI, Ferreira GC, Maegawa GB et al. Prevalência da doença da urina do xarope do bordo em pacientes brasileiros. *Anais do Salão de Iniciação Científica*. Porto Alegre: UFRGS. 2002; 14(2-6).
89. Casella EB, Rivero MEJ, Mercado MRM, Vieira MA, Marques-Dias MJ, Vaz FAC. Lesões de pele do tipo acrodermatite enteropática em duas crianças com doença da urina de xarope do bordo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2007; 82(2):159-62.
90. Houten SM, Te Brinke H, Denis S, Ruiten JP, Knegt AC, de Klerk JB, et al. Genetic basis of hyperlysinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:57.
91. Sebastio G, Nunes V. Lysinuric Protein Intolerance. 2006. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2015:1-26.
92. Borsani G, Bassi MT, Sperandeo MP, De Grandi A, Buoninconti A, Riboni M, et al. SLC7A7, encoding a putative permease-related protein, is mutated in patients with lysinuric protein intolerance. *Nat Genet*. 1999; 21(3):297-301.
93. Kamada Y, Nagaretani H, Tamura S, Ohama T, Maruyama T, Hiraoka H., et al. Vascular endothelial dysfunction resulting from L-arginine deficiency in a patient with lysinuric protein intolerance. *J Clin Invest*. 2001; 108(5):717-24.
94. Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab*. 2012; 106(1):12-7.
95. Simell O. Lysinuric protein intolerance and other cationic aminoacidurias. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. *The metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID)*. New York: McGraw-Hill; 2015. 192, p.4933-4956.

96. Roberts KM, Fitzpatrick PF. Mechanisms of tryptophan and tyrosine hydroxylase. *IUBMB Life*. 2013; 65(4):350-7.
97. Savelieva KV, Zhao S, Pogorelov VM, Rajan I, Yang Q, Cullinan E, et al. Genetic disruption of both tryptophan hydroxylase genes dramatically reduces serotonin and affects behavior in models sensitive to antidepressants. *PLoS One*. 2008; 3(10):e3301.
98. Torrente MP, Gelenberg AJ, Vrana KE. Boosting serotonin in the brain: is it time to revamp the treatment of depression? *J Psychopharmacol*. 2012; 26(5):629-35.
99. Toker L, Amar S, Bersudsky Y, Benjamin J, Klein E. The biology of tryptophan depletion and mood disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010; 47(1):46-55.
100. Waider J, Araragi N, Gutknecht L, Lesch KP. Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(3):393-405.
101. Jacquet H, Raux G, Thibaut F, Hecketsweiler B, Houy E, Demilly C, et al. PRODH mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(19):2243-9.
102. Humbertclaude V, Rivier F, Roubertie A, Echenne B, Bellet H, Vallat C, et al. Is hyperprolinemia type I actually a benign trait? Report of a case with severe neurologic involvement and vigabatrin intolerance. *J Child Neurol*. 2001; 16(8):622-3.