



INTRODUÇÃO ÀS MUCOPOLISSACARIDOSES

2002

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses são doenças metabólicas raras chamadas de MPS (**MucoPolisSacaridoses**). Existem 6 tipos de MPS que são numeradas de I a VII, a MPS V não existe. Mais frequentemente, as MPS são chamadas pelo nome dos médicos que primeiro descreveram a doença:

MPS I	Síndrome de Hurler ou de Scheie
MPS II	Síndrome de Hunter
MPS III	Síndrome de Sanfilippo
MPS IV	Síndrome de Mórquio
MPS V	não existe
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy
MPS VII	Síndrome de Sly

A palavra "mucopolissacarídeo" pode ser quebrada em partes para ajudar a entendê-la:

Muco Poli sSacarídeo



Muco se refere à consistência espessa e gelatinosa das moléculas

Poli significa muitos

Sacarídeo é um termo genérico para uma molécula de açúcar (pense em sacarina).

Portanto, **Mucopolissacarídeos** são longas cadeias de moléculas de açúcar usadas na construção dos ossos, cartilagem, pele, tendões e muitos outros tecidos do corpo. Eles fazem parte da estrutura do corpo e também dão ao corpo algumas características especiais que o fazem funcionar. Por exemplo, o fluido que lubrifica as suas articulações contém mucopolissacarídeos. Todos os tecidos têm um pouco desta substância como uma parte normal de sua estrutura.

O nome mais moderno para mucopolissacarídeos é glicosaminoglicanos ou GAGs. Estas cadeias de açúcar são microscópicas e não podem ser vistas a olho nú, mas podem ser estudadas com o uso de métodos laboratoriais especializados.

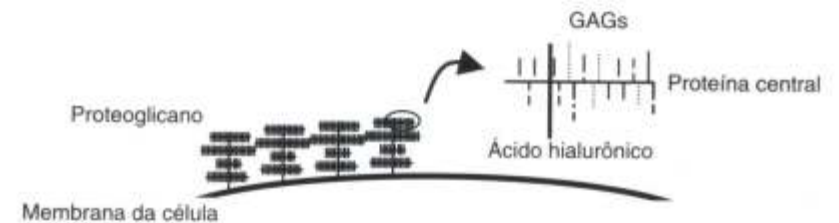


As pessoas com mucopolissacaridose apresentam um acúmulo de certos GAGs que vão levar ao quadro clínico da doença. Existem muitos tipos de GAGs. Apenas três estão envolvidos nas MPS. Eles se chamam dermatan sulfato, heparan sulfato e queratan sulfato. Nem todos eles se acumulam em todas as MPS.

O QUE CAUSA AS MPS ?

Nossas células

Nosso corpo é formado por muitas e muitas células. Essas células ficam juntas uma das outras, formando os tecidos. Existem espaços minúsculos entre as células. Estes espaços são preenchidos pelos GAGs. Eles formam estruturas parecidas com uma 'escovinha de mamadeira', que junta água, como uma esponja. Assim ajudam a manter a forma e a resistência dos tecidos.



Para entender como os GAGs acumulam e causam as MPS, é importante entender que no curso de uma vida normal existe um processo contínuo de construir novos mucopolissacarídeos e de quebrar os velhos – um processo de reciclagem. O andamento deste processo é necessário para manter o seu corpo saudável.

Em uma célula saudável os GAGs se soltam da membrana e entram na célula para serem quebrados dentro de compartimentos chamados lisossomos.

O processo de quebra e reciclagem precisa de uma série de ferramentas bioquímicas chamadas de enzimas.

Para quebrar os GAGs, uma série de enzimas trabalha em seqüência, uma após a outra, dentro do lisossomo. A

cadeia de GAG é quebrada com a remoção de uma molécula de açúcar de cada vez começando em uma das pontas da cadeia.

As pessoas com MPS não conseguem produzir ou têm alguma anormalidade em uma das enzimas responsáveis pela quebra dos GAGs. Mesmo que apenas uma enzima esteja faltando todo o ciclo é interrompido. O material usado pelo organismo não pode ser quebrado e fica acumulado nas células do corpo dentro dos lisossomos. Os lisossomos aumentam muito de tamanho, prejudicando o funcionamento da célula.

Enzimas são proteínas especiais responsáveis pelas reações de transformação que ocorrem no nosso corpo. Cada enzima no organismo possui uma tarefa especial e tem uma ação muito específica, da mesma maneira que uma chave e uma fechadura

Um lisossomo é como uma usina de reciclagem que funciona dentro da sua cozinha. Se todo dia alguém coloca o lixo e ele é reciclado, sua cozinha estará sempre limpinha e organizada.

Imagine agora que na sua cozinha a unidade de reciclagem não funcione. Mesmo assim, a cada dia alguém coloca um saco de lixo. Depois de algum tempo haveriam tantos sacos de lixo que dificultariam as atividades que deveriam ser feitas na cozinha. Com o passar do tempo as coisas ficariam cada vez mais difíceis.

A célula é como uma cozinha e os GAGs que devem ser reciclados são como o lixo. O GAG em si não é tóxico. É a quantidade e o efeito do seu acúmulo nas células que leva a uma série de problemas físicos. Os bebês podem mostrar pouco ou nenhum sinal da doença, mas assim que os GAGs começam a se acumular mais e mais, os sintomas começam a aparecer.

A velocidade com que os sintomas aparecem, depende da velocidade de acúmulo dos GAGs. Algumas pessoas com MPS irão acumular GAGs mais rapidamente. Outros pacientes vão acumular mais devagar. De qualquer forma, esse acúmulo é por toda a vida.

É importante lembrar que os GAGs ou mucopolissacarídeos são açúcares produzidos normalmente no nosso corpo. Assim, o açúcar ou outros alimentos habituais não irão afetar o acúmulo de GAGs. Algumas pessoas já observaram que o uso do leite de cabra melhora alguns sintomas das MPS.

QUAIS SÃO OS EFEITOS DA DOENÇA ?

Os efeitos variam de uma doença para outra. Alguns doentes podem ser levemente afetados, mas para muitos as doenças causam muitas limitações. Infelizmente essas doenças são progressivas, o que significa que os problemas vão aumentando com o passar dos anos.

Na maioria dos casos, o crescimento é prejudicado e os pacientes tem dificuldade para estender os dedos, joelhos e outras articulações. Algumas doenças causam deficiência mental progressiva e podem levar à morte na infância. A maioria dos pacientes com MPS apresenta uma face característica.

DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico de MPS é feito a partir de uma suspeita clínica pela presença dos sintomas descritos acima.

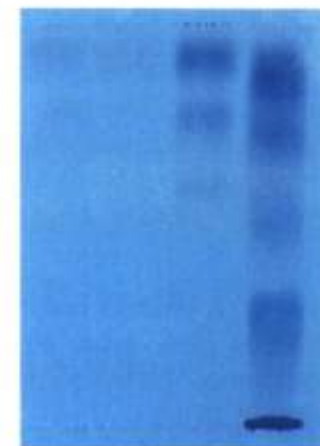
Todos os casos com suspeita clínica de MPS devem ser analisados laboratorialmente para se confirmar ou não o diagnóstico.

Cada tipo de MPS tem uma enzima diferente que não funciona, por isso cada uma tem seu GAG acumulado que é característico e pode ser detectado por exames de laboratório. Como os GAGs são excretados na urina, o primeiro teste laboratorial é verificar qual o tipo de GAG que está aumentado. A partir daí, é feito a análise da enzima.

MPS	Outro nome	GAG em excesso na urina	Enzima
MPS I	Síndrome de Hurler	Dermatan sulfato e heparan sulfato	α -L-iduronidase
MPS II	Síndrome de Hunter	Dermatan sulfato e heparan sulfato	Iduronato sulfatase
MPS III A	Síndrome de Sanfilippo A	Heparan sulfato	heparan N-sulfatase
MPS III B	Síndrome de Sanfilippo B	Heparan sulfato	α -N-acetilglicosaminidase
MPS III C	Síndrome de Sanfilippo C	Heparan sulfato	acetil CoA: α -glicosaminídeo acetiltransferase
MPS III D	Síndrome de Sanfilippo D	Heparan sulfato	N-acetilglicosamina 6-sulfatase
MPS IV A	Síndrome de Mórquio A	Queratan sulfato	Galactose-6-sulfatase
MPS IV B	Síndrome de Mórquio B	Queratan sulfato	β -galactosidase
MPS V	não existe	-	-
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	dermatan sulfato	Arilsulfatase B
MPS VII	Síndrome de Sly	dermatan sulfato e heparan sulfato	β -glicuronidase

Por que os GAGs estão aumentados na urina dos pacientes de MPS?

O mecanismo de produção de GAGs não está alterado nos pacientes com MPS. O problema é que quando eles entram nas células para serem degradados, uma das enzimas não funciona corretamente. Assim os GAGs se acumulam nos lisossomos, que vão sofrendo um aumento progressivo de tamanho e número alterando o funcionamento normal da célula e do órgão afetado. Quando a célula não tem mais espaço esses GAGs ficam soltos, são excretados na urina e podem ser detectados na urina.



Cromatografia de GAGs. As duas últimas amostras (da esquerda para direita) correspondem ao padrão de MPS I e II - aumento de dermatan e heparan sulfato. As outras duas são controles normais.

Existem vários exames que detectam GAGs na urina. O mais simples deles, apenas diz se há ou não presença de açúcares na urina.

Este teste chama-se Azul de Toluidina. Outros testes são capazes de dizer a quantidade de GAGs presente na urina e comparar esse valor com o normal para a idade.

Para se chegar ao tipo específico de MPS é preciso saber qual GAG está aumentado. Para saber isso, faz-se o teste de cromatografia ou eletroforese. Nesse teste, os tipos de GAGs são vistos como bandas que ficam em alturas diferentes.

Todos os testes que falamos acima são testes de triagem, feitos em urina. A confirmação do diagnóstico deve ser feita pela análise da enzima específica. Este teste, chamado de ensaio enzimático, serve para verificar se a

enzima tem uma atividade normal ou diminuída. Ele geralmente é feito em sangue. A atividade da enzima é medida através de um ensaio, em que uma mudança da cor no tubo indica que a enzima está ativa. Quanto maior a mudança, mais ativa a enzima. O ensaio necessita equipamentos específicos para ser realizado.

HERANÇA

A palavra herança quer dizer aquilo que recebemos de nossos pais, avós, etc. Aqui trataremos um pouco de como herdamos características de nossos pais e passamos para nossos filhos.

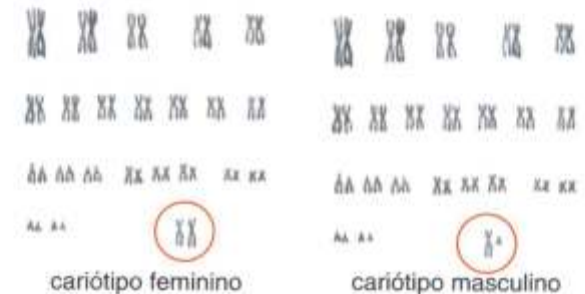
Quando a maioria das pessoas pensa numa doença genética, pensa num problema de saúde que passa do pai ou da mãe para o filho e assim por diante. Enquanto muitas doenças genéticas passam de geração em geração de uma maneira óbvia, algumas doenças genéticas são "escondidas" ou recessivas e só aparecem quando ambos os pais tem suscetibilidade para ter um filho com o problema. A MPS é um destas doenças. A maioria das famílias com uma criança com MPS não tem história familiar de qualquer problema genético – a MPS aparece de repente.

Princípios básicos

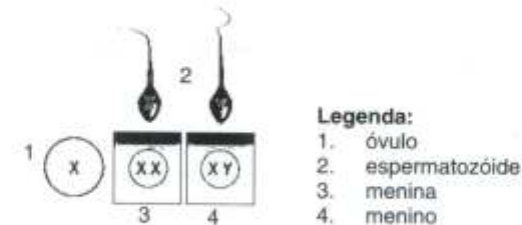
O nosso corpo possui muitas células. No centro de cada célula, existe um compartimento especial chamado núcleo, que guarda nosso DNA (material genético) organizado em cromossomos. Os cromossomos, por sua vez, são compostos de genes, os quais contêm as instruções para o nosso desenvolvimento.

Cromossomos

Os seres humanos possuem 46 cromossomos organizados aos pares em cada célula, num total de 23 pares. Destes, 22 pares se chamam autossomos. O par restante é conhecido como par de cromossomos sexuais, já que carregam a informação que determina o sexo da criança. Em situações normais todas as mulheres terão os dois cromossomos sexuais X (XX) e os homens terão um X e um Y (XY).



Nós herdamos um conjunto completo de cromossomos de cada um de nossos pais; 22 autossomos mais um cromossomo X de nossa mãe e 22 autossomos mais um cromossomo X ou Y de nosso pai. Se um cromossomo Y for herdado do pai, o bebê será um menino.



- Legenda:**
1. óvulo
 2. espermatozóide
 3. menina
 4. menino

Genes

Todos nós temos genes herdados de nossos pais que controlam se somos altos, baixos, loiros, morenos, etc. O gene é uma "receita" que indica como o corpo deve fazer para produzir cada proteína. Essas receitas são guardadas nos cromossomos. Cada uma tem seu lugar certo como se fosse um fichário bem organizado. Como os seres humanos possuem dois cromossomos de cada tipo (exceção aos cromossomos sexuais masculinos), cada receita estará duplicada. A cada cópia da receita chamamos de alelo. Os alelos podem ser iguais ou possuir pequenas diferenças. É como se falássemos de uma receita de bolo de chocolate. Uma receita (alelo) manda pôr manteiga e a outra manda usar margarina. Porém ambas as receitas são de bolo de chocolate e nunca uma de bolo de chocolate e outra de pastel.

Para cada enzima produzida no corpo, existem dois alelos para ela, um da mãe e um do pai, ou seja, pegando um par de cromossomos, uma receita estará no cromossomo que veio da mãe e o outro no que veio do pai.

Proteína: todo o nosso corpo é formado por proteínas. Existem milhares de proteínas diferentes e cada uma tem a sua função. A melanina, que dá cor para a pele, por exemplo, é uma proteína

Mudança, anormalidades ou mutações

É fácil imaginar que, com todo esse processo complicado e delicado, alguma coisa pode dar errada e ocasionalmente uma pequena peça da informação genética contida num cromossomo pode estar alterada

Mutação é uma mudança que acontecesse no material genético que pode transmitir a receita errada, e assim o produto não servirá para o uso ou consumo do corpo

cromossomo pode estar alterada ou completamente ausente. Tais mudanças ou mutações podem acontecer por acaso. Muitas vezes a alteração (mutação) não é significativa e não há efeito nocivo para o indivíduo. Algumas vezes, porém, a mutação ocorre num ponto crítico do gene.

Como dissemos antes, para cada enzima produzida no corpo existem dois alelos: um que recebemos da mãe e outro do pai. Uma mutação num dos dois alelos significa a perda da informação essencial para a produção da enzima em um dos cromossomos (exceção para MPS II que será explicada depois). É como se no exemplo do bolo, uma receita não tivesse mais a lista de ingredientes necessários, não mencionasse mais que é preciso usar manteiga, farinha, chocolate.

Para a maioria das enzimas, se apenas um dos alelos funcionar adequadamente, os quase 50% de enzima produzidos são mais do que suficientes para que a química do organismo funcione mantendo a pessoa saudável. Basicamente, esta metade da quantidade de enzima pode fazer o dobro da quantidade de trabalho usual.

Dizemos que esse alelo alterado, neste caso, é "recessivo", o que quer dizer que as pessoas carregam o alelo, mas ele não afeta em nada o desenvolvimento. Isso porque o outro alelo, que está no outro cromossomo do par, funciona bem e tem uma ação dominante sobre esse que é recessivo. Essas pessoas são chamadas portadores.

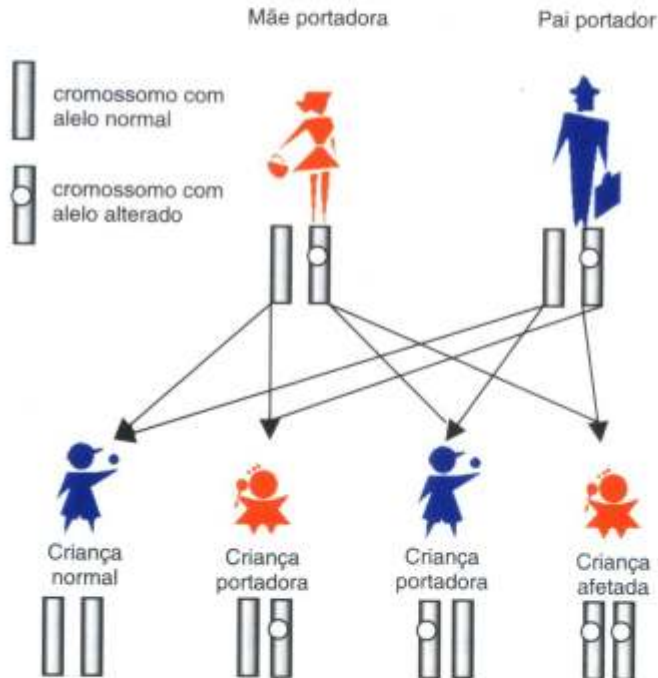
Entretanto, se ambos os alelos do mesmo gene, do pai e da mãe, não estão funcionando corretamente, o indivíduo terá pouca ou nenhuma enzima e sofrerá da doença. (exceção para MPS II).

A mutação pode ter acontecido pela primeira vez numa criança com MPS ou pode ter acontecido muitas gerações atrás, sendo passada de uma geração para outra, escondida entre os alelos normais das famílias que a carregam.

Herança das MPS: Autossômica Recessiva

A maioria das MPS (com exceção da doença de Hunter, MPS II) resultam de um problema em um gene encontrado num num dos 22 pares de cromossomos que não são ligados ao sexo (autossomos). E são características determinadas por genes recessivos, portanto, devem estar em dose dupla (nos dois alelos) para que a pessoa manifeste a doença.

Se dois portadores tiverem filhos, as possíveis conseqüências serão as seguintes:



O sexo dos filhos não interfere na distribuição da doença. A chance de ter uma criança não afetada e que não seja portadora (de qualquer sexo) é de uma em quatro ou 25%.

A chance de ter uma criança não afetada e portadora (de qualquer sexo) é de duas em quatro ou 50%.

A chance de ter uma criança afetada (de qualquer sexo) é de uma em quatro ou 25%.

Essas figuras descrevem uma chance estatística. Uma família pode ter quatro crianças não afetadas, enquanto outra pode ter quatro filhos com a doença. Então, o fato de ter uma criança com MPS não significa que nas próximas gravidezes as crianças não serão afetadas ou que todas serão afetadas. Para cada gravidez, temos que considerar todas as chances.

Recomenda-se que as famílias com uma criança com MPS procurem aconselhamento genético antes de terem outro bebê.

A Herança da Doença de Hunter: Ligada ao X

O gene para a enzima que está deficiente na Doença de Hunter, ao contrário das outras MPS não está em nenhum dos 44 autossomos. Ele se encontra no cromossomo X, o que significa que o padrão de herança é um tanto diferente do descrito acima.

Você se lembra que as meninas herdam dois cromossomos X, um de cada um dos pais. Mesmo se uma menina herdar um cromossomo X com a mutação de sua mãe, ela ainda terá a informação correta para esta enzima no cromossomo X herdado de seu pai, produzindo quantidades suficientes com apenas um alelo do gene, assim como os portadores das outras MPS. As meninas, com raras exceções, não sofrem da doença, mas podem ser portadoras.

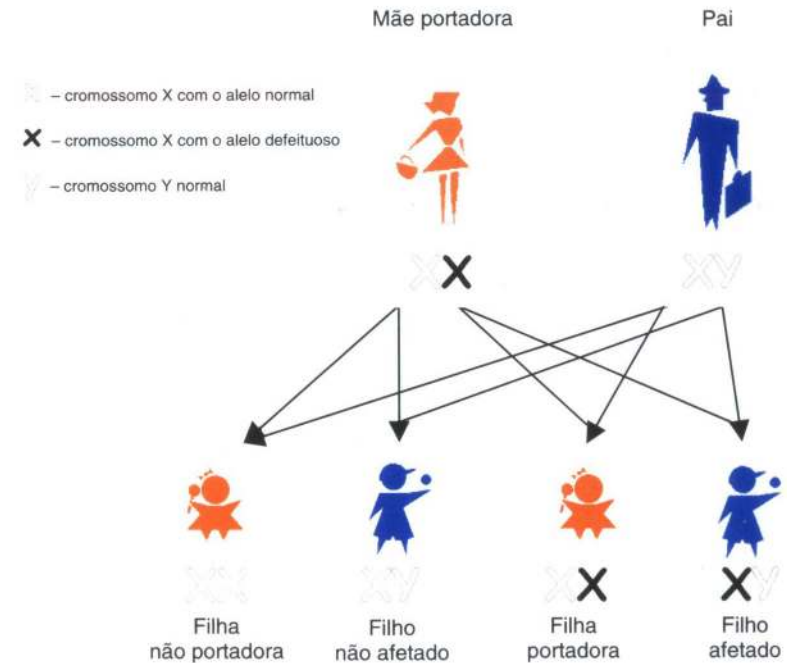
Os meninos sempre recebem um cromossomo Y do pai e, portanto, têm apenas um cromossomo X que vem da mãe.

Uma mulher que é portadora da Doença de Hunter terá um cromossomo X normal e outro com mutação. Se ela passar o cromossomo com a mutação para o seu filho, ele não terá nenhuma cópia do gene com a informação correta para produzir a enzima e sofrerá da doença.

Como o gene para a enzima está no cromossomo X, outras familiares da mãe podem também ser portadoras. É preciso que a mãe divida esta informação com suas parentes próximas (irmãs e sobrinhas), para que elas possam ter acesso ao aconselhamento genético antes de terem filhos.

Algumas vezes o defeito no gene ocorre pela primeira vez numa criança com Hunter (uma mutação nova) e a mãe não é uma portadora. Neste caso, a doença não ocorrerá de novo na família, ao menos que a pessoa com Hunter tenha filhos. Nesse caso, apenas os seus netos poderão apresentar a doença pois os filhos homens receberão o cromossomo Y do pai e o X normal da mãe. As filhas, mesmo que recebam o X com mutação do pai, receberão um X normal da mãe e serão apenas portadoras.

Uma mulher que é portadora pode passar o gene defeituoso para seus filhos independente de seu companheiro.



Se o bebê for uma menina, existirá uma chance em duas de que ela seja portadora ou seja, 50% das meninas são portadoras.

Se o bebê for um menino, haverá uma chance em duas dele ser afetado pela doença ou 50% dos meninos são afetados.

Uma menina pode ter a Síndrome de Hunter?

São muito raros os casos de meninas afetadas. Isto poderia ser resultado da presença de mutações nos alelos do gene em ambos os cromossomos X

Além disso, se um paciente com a Doença de Hunter se casar com uma portadora e tiver filhos, sua filha poderá receber dois cromossomos X anormais e então ter a doença.

Chances de se casar com um portador

As mucopolissacaridoses são causadas por estes alelos recessivos. Em todas as MPS e doenças relacionadas, com exceção da Doença de Hunter (MPS II), tanto o homem quanto a mulher podem carregar o alelo, sendo portadores, mas não manifestar a doença. Entretanto, serão "portadores" do alelo defeituoso, que poderá ser passado para seus filhos. Estes filhos, porém, não serão afetados a menos que o "portador" tenha se casado com outro "portador", que tenha passado adiante um segundo alelo defeituoso para o mesmo gene (receita para a mesma enzima).

Na MPS II, ou Síndrome de Hunter, só as mulheres podem ser portadoras, uma vez que os homens só têm um cromossomo X. Se este cromossomo tiver o alelo com a mutação, eles não terão como compensar a falta da enzima e manifestarão a doença.

As MPS são muito raras e as estimativas de suas incidências variam. Vamos supor que, numa população, a frequência de portadores da Doença de Hurler é de um em cem (1:100). A possibilidade de dois portadores se juntarem ao acaso é de uma em dez mil (1:10.000); um evento muito improvável.

O mesmo princípio se aplica a todas as outras MPS com exceção da doença de Hunter que tem um padrão de

herança diferente. As chances de ter uma criança afetada, nesse caso, independem do companheiro.

DETECÇÃO DE PORTADORES

Os irmãos e irmãs de crianças com MPS e os parentes próximos também podem ser portadores. A não ser que eles casem com outro portador, o que é muito improvável, eles não terão uma criança afetada. A chance aumenta no caso de casamentos consanguíneos, pois a chance dos dois serem portadores é maior.

Casamento consanguíneo: são os casamentos que acontecem dentro da mesma família, entre primos irmãos, por exemplo.

Alguns potenciais portadores podem desejar uma confirmação, apesar da baixa chance de se casarem com outro portador.

Já para a MPS II a detecção de portadoras é muito importante porque os riscos são muito maiores nessa condição. As irmãs e filhas de uma mulher que tenha um filho com Hunter também podem ser portadoras. Se elas são portadoras, haverá sempre uma chance em duas, independente do companheiro, de que seus filhos (meninos) sejam afetados pela doença.

Na teoria, um portador deve produzir metade da enzima produzida por uma pessoa com os dois alelos do gene funcionais e isto poderia ser medido numa amostra de sangue. Na prática, os portadores podem ser capazes de compensar o alelo não funcional e produzir níveis de enzima apenas um pouco abaixo do normal, tornando muito difícil identificar se aquela pessoa é realmente uma portadora. Apenas nos casos em que se conhece a mutação que causa a deficiência da

enzima naquele paciente é possível se fazer a detecção de portadores, com segurança, através da análise do DNA.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Todos os pais de crianças afetadas devem procurar aconselhamento genético antes de ter outro filho. O médico poderá aconselhar em relação ao risco de parentes próximos e sugerir se outros familiares devem ser informados. Isto é particularmente essencial para as famílias com Hunter.

Todas as famílias de indivíduos afetados devem procurar por maiores informações com seu médico geneticista se têm dúvidas sobre o risco de recorrência da doença na sua família ou outras dúvidas relacionadas à herança das MPS.

INFORMAÇÕES SOBRE CADA MPS

MPS I

Nomenclatura: Síndrome de Hurler, Síndrome de Hurler-Scheie, ou Síndrome de Scheie

Incidência: 1:46.000 a 1:130.000 recém-nascidos vivos. É a MPS mais freqüente no Brasil.

Enzima: Alfa-iduronidase (IDUA)

Fenótipos clínicos: A maioria dos pacientes apresenta rigidez articular, aumento do fígado e do baço e opacidade de córnea. Apenas pacientes com a forma grave (Hurler) apresentam retardo mental.

MPS II

Nomenclatura: Síndrome de Hunter

Incidência: 1:36.000 a 1:132.000 recém-nascidos do sexo masculino. A forma grave é mais freqüente.

Enzima: Iduronato sulfatase (IDS)

Fenótipos clínicos: existe um espectro de gravidade das manifestações clínicas. Lesão cutânea nodular em dorso, braços e coxas é um achado característico da MPS II, mas pouco freqüente. Tanto a forma grave quanto a leve não costumam estar associadas à opacificação de córnea e/ou giba toracolombar.

MPS III

Nomenclatura: Síndrome de Sanfilippo (tipos A, B, C, D)

Incidência: 1:24.000 a 1:280.000. O tipo A é considerado o mais freqüente, e o D o mais raro.

Enzimas: heparan N-sulfatase, α -N-acetilglicosaminidase, Acetil CoA: α -glicosaminídeo acetiltransferase, N-acetilglicosamina 6-sulfatase

Fenótipos clínicos: as formas bioquímicas (A, B, C ou D) são indistinguíveis clinicamente entre si, embora o tipo A seja freqüentemente relatado como sendo o mais grave. Também existe um espectro de gravidade das manifestações clínicas, mas este é menos evidente do que nas demais MPS. A principal característica da MPS III é o envolvimento neurológico grave e doença somática leve.

MPS IV

Nomenclatura: Síndrome de Mórquio A ou B

Incidência: 1:25.000 a 1:165.417 (Mórquio A é mais freqüente)

Enzima: Galactose 6-sulfatase (GALNS) e Beta-Galactosidase (GLB)

Fenótipo clínico: variável. A principal característica da MPS IV é o envolvimento esquelético. Apesar da baixa estatura e da progressão da displasia esquelética serem menos pronunciadas na MPS IV B, não é possível a distinção, com base em características clínicas, entre a MPS IV A e a IV B.

MPS VI

Nomenclatura: Síndrome de Maroteaux-Lamy

Incidência: 1:88.222 a 1:1.298.469

Enzima: Arilsulfatase B (ARSB)

Fenótipo clínico: caracteriza-se por inteligência normal e envolvimento somático grave. Uma das principais complicações associadas é a compressão da medula cervical.

MPS VII

Nomenclatura: Síndrome de Sly.

Incidência: 1:1.298.469 a 1:1.985.000 recém-nascidos.

Enzima: Beta-glicuronidase

Fenótipo clínico: variável. Alguns casos são semelhantes à Síndrome de Hurler. Na forma juvenil a inteligência é normal e não ocorre opacificação significativa da córnea.

MPS IX

Nomenclatura: não existe

Incidência: apenas um caso foi descrito até hoje.

Enzima: Hialuronidase

Fenótipo clínico: a deficiência de hialuronidase causa problemas articulares.

Esta publicação contou com o apoio das empresas:

genzyme

TKT

BIOMARIN
PHARMACEUTICAL

Material elaborado por:

**Tatiana Dieter, Ursula Matte, Fabrizio Barbosa,
Ida Schwartz e Roberto Giugliani**

Serviço de Genética Médica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Porto Alegre - RS
e-mail: l-genetica@hcpa.ufrgs.br

