

PACIENȚII CU RISC DATORITĂ FONDULUI ETNIC DE BAZĂ

Patients at risk of their ethnic background

Prof. Dr. Valeriu Popescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“,
București*

REZUMAT

În acest articol sunt discutate bolile genetice care apar cu o frecvență crescută la unele etnii (evreii Ashkenazi, populația de culoare, rasa albă-caucaziană, populația mediteraneană, orientală, polineziană).

Sunt trecute în revistă:

- boala Tay-Sachs, boala Gaucher-tipul I (adult), boala Niemann-Pick, mucopolipidoza – tip IV, pentozuria, disautonomia (sindromul Riley-Day), deficiența de factor XI (*plasma thromboplastin antecedent* – PTA), degenerescența spongioasă a sistemului nervos central, *dystonia musculorum deformans* – *torsion dystonia* prezente la populația de evrei Ashkenazi;
- *sickle cell disease* (*HbSS*), boala hemoglobinei C (*HbSC disease*), hipertensiunea esențială prezentă la populația neagră;
- fibroza chistică – la populația caucaziană;
- beta-talasemia (anemia Cooley sau anemia mediteraneană) – la populația mediteraneană;
- alfa-talasemia – la populația orientală;
- piciorul strâmb congenital la populația polineziană;
- anomalii ale sistemului nervos central (anencefalie, spina bifida chistică) la populația irlandeză.

Cuvinte cheie: Boli genetice la unele grupe etnice de populație – evreii Ashkenazi, rasa neagră, caucazieni, mediteraneni, orientali, polinezieni, irlandezi

ABSTRACT

This article discuss genetic disorders that appear with increased frequency in certain ethnic groups:

- Ashkenazi jews: Tay-Sachs disease, adult Gaucher's disease – type I, Niemann-Pick disease, mucopolipidosis (type IV), pentosuria, Bloom syndrome, disautonomia (Riley-Day syndrome), plasma thromboplastin antecedent (PTA) or Factor XI deficiency, spongy degeneration of the central nervous system, *dystonia musculorum deformans* (*torsion dystonia*);
- Black: sickle cell disease (*HbSS*), hemoglobin C disease (*HbSC*), essential hypertension;
- Caucasians: cystic fibrosis;
- Mediterraneans: beta-thalasemia (Cooley or mediteranean anemia);
- Orientals: alpha-thalasemia;
- Polynesians: club foot;
- Irish: central nervous system (CNS) defects.

Key words: Genetic disorders; ethnic groups (Ashkenazi jews, blacks, Caucasians, mediteraneans, orientals, Polynesians, irish)

Lucrarea prezintă o serie de boli genetice care apar cu o frecvență crescută la unele grupuri etnice. Prezentarea include modul de transmisiune, posibilitatea detecției „purtătorilor“ și diagnosticul prenatal

Evreii Ashkenazi

Unele boli genetice apar cu o frecvență crescută în familiile de evrei originari din estul Europei, cunoscuți ca evrei Ashkenazi (Goodman RM și

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“ Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

colab, 1979; Meals RA, 1971). Aceștia au imigrat în Polonia și Țările Baltice după cucerirea Ierusalimului în primul secol ante-Cristos. În prezent există aproximativ 11 milioane de evrei Ashkenazi, mai mult de jumătate trăind în prezent în SUA.

Maladia Tay-Sachs

Maladia Tay-Sachs este cel mai larg cunoscută la evreii Ashkenazi; această entitate este o boală neurologică degenerativă care devine evidentă în primele 4-6 luni de viață, când dezvoltarea neuropsihică a copilului încetează să progreseze. Copilul afectat decedează, de obicei, între 3 și 4 ani.

Boala Tay-Sachs este datorită unei deficiențe enzimice; enzima specifică implicată este hexozaminidaza A (Patrick AD, 1977).

Diagnosticul implică o evaluare a concentrației serice a hexozaminidazei A.

Riscul apariției bolii la populația de evrei Ashkenazi este de aproximativ 1 caz la 3.600 nou-născuți vii. Această incidență se bazează pe frecvența „purtătorilor” de 1/30, deși alte studii au indicat posibilitatea unei frecvențe a purtătorilor de 1/22. La populația de evrei Sephard, frecvența purtătorilor este de 1/300.

Testul disponibil ce determină starea de purtător implică determinarea în serul sanguin a concentrației hexozaminidazei A. Purtătorii au o „activitate” a enzimei de 40-60%.

Diagnosticul prenatal este disponibil în boala Tay-Sachs; un examen al celulelor din lichidul amniotic, obținut prin amniocenteză, pentru determinarea activității hexozaminidazei A poate fi efectuată (Kaback MM, 1981; Michael CA și colab, 1974).

Boala Tay-Sachs este moștenită prin transmisiune autozomal recesivă. Ca urmare, dacă ambii părinți sunt purtători, există un risc de 25% cu fiecare sarcină de a avea un copil afectat.

Boala Gaucher tipul adult (tipul I)

Din cele 3 tipuri de boală Gaucher numai tipul cronic sau tipul adult (tipul I) are o frecvență crescută a genei la evreii Ashkenazi (Goodman RM și colab, 1979; Stanbury JB și colab, 1983). Pacienții cu boală Gaucher de tip adult nu prezintă nici un semn de afectare cerebrală, care este la baza clasificării bolii.

Boala Gaucher de tip adult este determinată de o deficiență a enzimei beta-glucocerebrozidază. Incidența sa la populația de evrei Ashkenazi poate fi de 1 caz la 2.500. Estimare frecvenței purtătorilor la această populație variază de la 1/100 la 1/20.

Detectarea purtătorilor este posibilă prin un test sanguin și o evaluare pentru enzima beta-glucocerebrozidază. Diagnosticul prenatal este disponibil prin evaluarea enzimei pe culturile de celule din lichidul amniotic.

Boala Gaucher este transmisă după modul autozomal recesiv. De aceea, dacă ambii părinți sunt purtători, există un risc de 25% cu fiecare sarcină de a avea un copil afectat.

Boala Niemann-Pick

Boala Niemann-Pick este o altă boală de tezurizare lipidică și este determinată de o deficiență a enzimei sfingomielinaza (Goodman RM și colab, 1979; Stanbury JB și colab, 1983).

Forma infantilă clasică a bolii Niemann-Pick (tipul A) este văzută mai mult la evreii Ashkenazi la care frecvența genei este gândită a fi aproximativ 1/100.

Detectarea purtătorilor este posibilă prin determinarea activității sfingomielinazei în leucocite. Diagnosticul prenatal este disponibil.

Transmisiunea este autozomal recesivă.

Mucopolipidoza (tipul IV)

Mucopolipidoza (tipul IV) este o nouă boală genetică ce afectează în 70% dintre cazuri copiii evreilor Ashkenazi. Apariția bolii este estimată la 1 caz la 40.000 nou-născuți.

Aspectul „înnorat” al corneei la un nou-născut sau copil mic este semnul clinic cel mai precoce. În ultima parte a primului an de viață, retardul psihomotor devine evident.

Cauza afecțiunii este legată de un defect al unei gene, denumită ML4(MCOLN1), situată pe cromozomul 19 p13.2-13.3. Această genă codifică o proteină denumită mucolin-1, care face parte din familia receptorilor de potențial tranzitori. Ea este localizată la nivelul membranelor lizozomilor și endozomilor, având rol în transportul lipidelor și proteinelor între lizozomi și endozomi. Mucolin-1 acționează ca un canal, permițând cationilor să traverseze membrana lizozomilor și endozomilor.

Detectia purtătorilor este disponibilă, necesitând determinarea mutației genetice într-o probă de sânge.

Diagnosticul prenatal este posibil la acele cupluri care au avut un copil afectat.

Cultura celulelor din lichidul amniotic poate fi examinată prin microscopie electronică pentru prezența anormală a unor corpusculi (*bodies*).

Boala este transmisă după modul autozomal recesiv.

Pentozuria

Pentozuria este o boală genetică de metabolism benignă, caracterizată prin excreția de fructoză în urină (Goodman RM și colab, 1979; Stanbury JB și colab, 1983). Riscul de apariție este de 1/400 la evreii Ashkenazi, 1/3.000 la evrei și rară la alte populații.

Purtătorii pot fi depistați prin folosirea de D-glucuronolactonă pentru a determina heterozigoții. Diagnosticul prenatal nu este disponibil.

Transmisiunea este autozomal recesivă.

Sindromul Bloom

Sindromul Bloom este caracterizat în cursul perioadei de sugar prin un rash „cu aspect de fluture“ (butterfly rash), care dispare la copilul mai mare (Goodman RM și colab, 1979; Stanbury JB și colab, 1983). Rash-ul este datorit dilatației capilarelor la nivelul feței. Unii pacienți au o sensibilitate la soare, prezintă stagnare sau oprire a creșterii, au o frecvență crescută a infecțiilor și malignităților.

O caracteristică a sindromului Bloom – care poate fi identificat prin analize citogenetice – este o creștere a numărului de „sister Chromatid exchanges“. Niciun test de detectare a purtătorilor nu este disponibil, iar frecvența purtătorilor la evreii Ashkenazi este 1/120.

Diagnosticul prenatal a fost demonstrat prin utilizarea „*sisters chromatid exchanges*“.

Transmisiunea este autozomal recesivă.

Disautonomia (sindromul Riley-Day)

Disautonomia poate fi detectată la naștere (Goodman RM și colab, 1979; Stanbury JB și colab, 1983).

Boala se caracterizează prin indiferența la dureri și incapacitatea de a plânge cu lacrimi. Există, de asemenea, instabilitate a controlului temperaturii, un reflex anormal de îngurgitare și o coordonare motorie slabă. Copiii cu disautonomie sunt caracterizați prin mișcări acrobatice, dificultăți motorii și de vorbire, anomalii scheletice (scolioză) și limbă netedă/linsă.

Riscul de apariție este între 1/10.000-1/20.000. Se estimează ca 1/50 din evreii Ashkenazi este un purtător. Cauza exactă este necunoscută. Nu există un test de detecție disponibil și nici un diagnostic prenatal posibil. Boala se transmite ca o trăsătură autozomal recesivă.

Deficiența factorului XI sau „*Plasma thromboplastin antecedent*“ (PTA)

Caracteristicile deficienței PTA sunt foarte similare cu ale hemofiliei (Goodman RM și colab,

1979). Boala este datorită deficienței factorului XI în sânge și poate fi diagnosticată prin un test sanguin.

Riscul de apariție este de aproximativ 1/2.500 nou-născuți vii. Se consideră că între 11% dintre femeile evreice Ashkenazi sunt heterozigote.

Purtătorii pot fi detectați prin determinarea nivelului factorului XI la femei, dar acest test nu este în totalitate sigur. Diagnosticul prenatal specific nu este posibil.

Transmisiunea este X-linkată.

Degenerescenta spongioasă a sistemului nervos central

Degenerescenta spongioasă a SNC este foarte similară cu boala Tay-Sachs. În cursul primelor 2 luni de viață boala este indicată de o marcată insuficiență de a atinge o dezvoltare motorie și psihomotorie adecvată (Goodman RM și colab, 1979). Speranța de viață la copiii afectați este de numai 2-3 ani și copiii sunt asemănători cu cei cu boală Tay-Sachs.

Degenerescenta spongioasă a SNC este o boală genetică de metabolism a mielinei, dar nici o modificare caracteristică biochimică nu a fost detectată. Detecția purtătorilor și diagnosticul prenatal nu sunt posibile. 75% dintre cazurile descrise au fost observate la evreii Ashkenazi. Boala se transmite după modelul autozomal recesiv.

Distonia musculorum deformans (distonia de torsiune)

Distonia musculorum deformans este caracterizată prin torsiunea (răsucirea) deformată a extremităților și trunchiului (Goodman RM și colab, 1979).

Există două tipuri de transmisiune: autozomal dominantă și autozomal recesivă. Transmisiunea autozomal recesivă este constatată la evreii Ashkenazi. Boala apare între 4 ani și 16 ani și se caracterizează inițial prin o rapidă progresiune. Spasmul poate fi limitat la început la o extremitate și apoi se extinde la alte extremități și la trunchi.

Boala apare la 1 caz din 17.000 evrei Ashkenazi, cu o frecvență a purtătorilor de 1/65.

POPULAȚIA NEAGRĂ

Siclemia (*Sickle cell disse – HbSS*)

Siclemia (HbSS) este constatată exclusiv la populația neagră (Huisman TNJ, 1979).

Unii caucazierni ai căror strămoși erau din aria mediteraneană, estul mijlociu și o parte din India pot avea, de asemenea, această boală.

Purtătorii de tară pentru siclemie sunt constatați la aproximativ 1/10 dintre negrii americani, iar anemia – sickle cell anemia – este constatată la 1/400 negri americani (Motulski AG, 1973).

Pacienții cu siclemie sunt frecvent obosiți și au o respirație scurtă; ei prezintă durere în brațe, coapse, spate și abdomen. Articulațiile sunt uneori tumefiate și copiii în cauză au o rezistență scăzută la infecții.

Cauza bolii este „siclizarea“ eritrocitelor, datorită unei mutații punctiforme în gena responsabilă pentru lanțul beta al HbA (Rucknagel DL, 1974).

Detectarea purtătorilor este disponibilă prin electroforeza hemoglobinei.

Diagnosticul prenatal este disponibil pentru cuplurile cu risc crescut. Fetoscopia și evaluarea consecutivă a sângelui fetal pentru sinteza lanțului beta a fost prima tehnică disponibilă pentru diagnosticul prenatal.

Fetoscopia este o procedură complicată și este asociată cu risc de avort de 3-5%.

În SUA, fetoscopia a fost larg înlocuită prin amniocenteză și analiza ADN în lichidul amniotic (Orkin SH și colab, 1978; Geever RF și colab, 1981, Alter BP, 1981; Jones JR și colab, 1982). Ulterior Chang JC și colab (1981, 1982) și Orkin SH și colab (1982) au reușit să realizeze diagnosticul antenatal al siclemiei prin analiza directă a mutației genetice prin utilizarea unei baterii de enzime de restricție care s-a constatat că are o valoare predictivă pentru unele cupluri „la risc“. *Dde I* și *Mst II* sunt specifice pentru mutațiile responsabile pentru gena *sickle*.

Dacă ambii părinți sunt „purtători“, riscul lor este de 25% cu fiecare sarcină de a avea un copil cu siclemie.

Hemoglobina C (HbSC)

Hemoglobina C este o variantă de hemoglobină ce apare, în principal, la populația din Africa ecuatorială. Homozigoții pentru HbC au o anemie care este mai „ușoară“ decât aceea din siclemie, iar „siclizarea“ nu apare.

Anomalia HbC este în lanțul beta și prezintă precis aceeași poziție în secvența de aminoacizi ce este implicată în siclemie. În HbC, la al VI-lea aminoacid din capătul N-terminal lizina înlocuiește glutamina în lanțul beta al HbA.

Boala HbC este prezentă la aproximativ 1 caz la 1250 negri americani. Manifestările clinice sunt totdeauna mai ușoare decât în siclemie. Problema semnificativă ce apare este, în special, în cursul sarcinii și poate afecta atât mama cât și fătul.

Metodele de detecție a purtătorilor și diagnosticul prenatal sunt aceleași cu cele descrise la siclemie. Pentru ca un cuplu să aibă un copil cu HbC, unul din părinți trebuie să fie un purtător pentru HbC și unul pentru HbS.

Hipertensiunea esențială

Hipertensiunea esențială apare cu frecvență crescută la populația neagră (Isselbacher KJ și colab, 1980). Această entitate este considerată poligenică. Sfatul genetic este foarte dificil datorită debutului tardiv al bolii și al rolului factorilor de mediu multipli. Datorită naturii sale poligenice, membrii familiei la risc trebuie să fie încurajați să fie evaluați clinic și paraclinic de rutină.

RASA ALBĂ (CAUCAZIENI)

Fibroza chistică

Fibroza chistică este cea mai comună boală autozomal recesivă la caucazieni, în particular la cei cu strămoși în Europa de Nord. Boala poate fi evidentă de la naștere, manifestă în orice perioadă a copilăriei, uneori „scăpând“ detecției până la vârsta de adult.

Fibroza chistică este o boală a glandelor exocrine din piele, a tractului gastrointestinal (incluzând pancreasul), a tractului respirator și a tractului reproductiv masculin.

Problemele clinice includ: obstrucția intestinală neonatală (ileusul meconial), malabsorbția și insuficiența pancreatică, detresa respiratorie, „îngroșarea secrețiilor bronșice, infecțiile respiratorii repetate, insuficiența generală a procesului de creștere, infertilitatea la sexul masculin și concentrațiile crescute de sodiu (Na), potasiu (K) și clor (Cl) în sudoare. Concentrațiile crescute în sudoare de Na, K și Cl sunt la baza detectării sau documentării diagnosticului cu o metodă de laborator, cunoscută sub denumirea de testul sudorii.

Incidența fibrozei chistice la albi este de 1/160 și frecvența purtătorilor este 1/20. Rata purtătorilor la negri este de aproximativ 1/50 și mai mică la orientali.

În prezent nu există un test de detecție a purtătorilor și diagnosticul prenatal nu este disponibil.

Boala este transmisă ca o „trăsătură“ autozomal recesivă, pacienții purtători prezentând la fiecare sarcină o „neșansă“ de 25% de a avea un copil afectat.

Nou-născuții au 66,6% șansă de a fi purtători. Dacă acești purtători se căsătoresc în o zonă cu o populație albă, unde frecvența purtătorilor este de 1/20, șansa lor de a avea un copil afectat este

1/20(2/3 x 1/20 x 1/4), care este de 13 ori mai mare decât riscul la populația generală. Pentru persoanele afectate, șansa de a avea un copil afectat este de 1/40 (1 x 1/20 x 1/2).

POPULAȚIA MEDITERANEANĂ

Beta-talasemia (Anemia Cooley sau anemia mediteraneană)

Beta-talasemia apare frecvent la populația cu strămoși mediteraneeni. Această anemie este datorită unei scăderi a sintezei lanțului beta ce se găsește într-o poziție opusă unei anomalii a structurii primare a aminoacizilor (Benz Ejr și colab, 1982).

Există două forme de beta-talasemie: o formă severă – talasemia majoră, care este homozigotă și o formă ușoară – talasemia minoră – care este heterozigotă.

Frecvența purtătorilor este de 1/25 la cei cu origine mediteraneană. Detecția purtătorilor se face printr-un test ce folosește electroforeza hemoglobinei. Diagnosticul prenatal este, de asemenea, disponibil prin folosirea enzimelor endonucleare în culturi de celule sau prin „măsurarea” sintezei lanțului beta pe sânge obținut prin fetoscopie (la fel ca în siclemie).

Talasemia se transmite ca o „trăsătură” autozomal recesivă. Dacă ambii părinți au „trăsătura” talasemică există un risc de 25% de a avea un copil cu forma majoră.

ORIENTALI

Alfa-talasemia

Alfa-talasemia apare cu o frecvență crescută la populația din Orient. Boala este similară beta-talasemiei, deoarece nu există o substituție de aminoacizi cunoscută dar are în schimb o scădere a producției de lanțuri alfa (Benz Ejr și colab, 1982). În cel mai comun tip de alfa-talasemie, deleția genei alfa este întâmplătoare. Fiecare cromozom 16 are 2 gene alfa; de aceea, patru gene alfa sunt prezente în o situație diploidă.

Severitatea alfa-talasemiei depinde dacă una, două, trei sau patru gene alfa sunt inactive/șterse. Când toate cele 4 gene alfa sunt absente, nou-născutul prezintă *hydrops fetalis* și este, de obicei, născut mort (*stillborn*).

Detecția purtătorilor este disponibilă prin electroforeza hemoglobinei. Diagnosticul prenatal este, de asemenea, disponibil.

Modul de transmitere a bolii este autozomal recesiv. Dacă ambii părinți sunt purtători, riscul de a avea un copil serios afectat este de 25%.

POPULAȚIA POLINEZIANĂ

Piciorul strâmb congenital

Piciorul strâmb congenital este prezent, în mod comun, la copiii cu strămoși polinezieni.

Această afecțiune este transmisă după o modalitate multifactorială. Incidența la populația generală este de 1/1.000 și este constatată mai frecvent la sexul masculin în raport cu sexul feminin.

Când părinții au un copil cu picior strâmb congenital, există un risc de 4% ca în sarcina viitoare nou-născutul să fie afectat. Rudele de gradul doi au un risc de 7/1.000.

POPULAȚIA DE ORIGINE IRLANDEZĂ

Anomalii ale sistemului nervos central (SNC)

Pacienții cu strămoși polinezieni sau cu origine etnică în nordul Marii Britanii sau din sudul Țării Galilor au un risc crescut de a avea un copil cu anomalii de închidere a tubului neural, de tipul *anencefalie* sau *spina bifida chistică*. Studii recente în Marea Britanie au demonstrat că în cazul când părinții au un copil cu disrafism spinal există un risc de 4% ca următorul copil să aibă un defect de închidere a SNC ca: anencefalie și spina bifida chistică (Carter CO și colab, 1976).

BIBLIOGRAFIA

1. **Alter BP** – Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: A status report. *Lancet*, 1981, 2, 1152-1154.
2. **Altarescu G, Sun M, Moore DF et al** – The neurogenetics of mucopolipidosis type IV. *Neurology*, 2002, 59, 306-313.
3. **Bargal R, Avidan N, Ben-Asher E et al** – Identification of the gene causing mucopolipidosis type IV. *Nat Genet*, 2000, 26(1), 118-123.
4. **Benz Ejr, Forget BG** – The thalassemia syndromes. Models for the molecular analysis of human disease. *Annu Rev Med*, 1982, 33, 363-373.
5. **Carter CO, Evan KA, Till K** – Spinal dysraphism. Genetic relation to neural tube malformations. *J Med Genet*, 1976, 13, 343-350.
6. **Chang JC, Kan YW** – Antenatal diagnosis of sickle cell anemia by direct analysis of the sickle mutation. *Lancet*, 1981, 2 (8256), 1125-1127.
7. **Garver KL, Marchesse SG** – Patients at risk because of their ethnic background. In *Genetic counseling for Clinicians*, ch. 6, p. 60-68, Year book, Medical Publishers, INC, Chicago, London, 1986.
8. **Geever RF, Wilson LB, Nallaseth FS et al** – Antenatal diagnosis of hemoglobin disorders. *Lancet*, 1981, 2 (9256), 1147-1148.

9. **Goodman RM, Motulski AG** – Genetic diseases among Ashkenazi jews, Raven Press, New York, 1971.
10. **Huisman TNJ** – Sickle cell anemia as a syndrome. A review of diagnostic features. *Am J Hematol*, 1979, 6, 173-184.
11. **Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E et al** – Harison's Principles of internal medicine, McGraw Hill Book Co, New York, 1980.
12. **Jennings JJ, Zhu JH, Rbaibi Y et al** – Mitochondrial aberrations in mucopolipidosis type IV. *J Biol Chem*, 2006, 281, 51, 39041-39050.
13. **Kaback MM** – Prenatal diagnosis of hereditary disease and congenital defects. *Pediatr Ann*, 1981, 10(2), 22-37.
14. **Lowden JA** – Role of the physician in screening for carriers of Tay-Sachs disease. *Can Med Assoc J*, 1978, 119, 575-578.
15. **Meals RA** – Paradoxical frequencies of recessive disorders in Ashkenazi jews. *J Chronic Dis*, 1971, 23, 547-558.
16. **Michael CA, Hannel R et al** – Pitfalls in the prenatal diagnosis of Tay/Sachs disease. *Aust Pediatr J*, 1974, 10, 23-24.
17. **Miedel MT, Rbaibi Y, Guerriero CJ et al** – Membrane traffic and turnover in TRP-ML1-deficient cells: a revised model for mucopolipidosis type IV pathogenesis. *J Exp Med*, 2008, 205, 6, 1477-1490.
18. **Motulsky AG** – Frequency of sickling disorders in US – *N Engl J Med*, 1973, 288(1), 31-33.
19. **Orkin SH, Alter BP, Altay C et al** – Application of endonuclease mapping to the analysis and prenatal diagnosis of thalassemias caused by globin-gene deletion. *N Engl J Med*, 1978, 299(4), 166-172.
20. **Patrick AD** – Tay-Sachs disease. Screening and prevention p. 147-159, Alan R Liss Inc, New York, 1977.
21. **Rucknagel DL** – The genetic of sickle cell anemia and related syndromes. *Ann Intern Med*, 1974, 133, 595-606.
22. **Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredricksen DS et al** – The metabolic basis of inherited disease, McGraw-Hill Book Co, New York, 1983.
23. **Sun M, Goldin E, Stahl Stephanie et al** – Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet*, 2000, 9, 17, 2471-2478.