



**CÁTIA SOFIA
PEREIRA TEODÓSIO**

**TRADUÇÃO DE ARTIGOS DE REVISÃO SOBRE
DÉFICE DA LÍPASE ÁCIDA LISOSSOMAL**



**CÁTIA SOFIA
PEREIRA TEODÓSIO**

**TRADUÇÃO DE ARTIGOS DE REVISÃO SOBRE
DÉFICE DA LÍPASE ÁCIDA LISOSSOMAL**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizado sob a orientação científica da Doutora Maria Teresa Costa Gomes Roberto Cruz, Professora Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho a todos os que me apoiaram.

o júri

presidente

Prof.^a Doutora Maria Teresa Murcho Alegre
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

Prof.^a Doutora Sara Micaela Pereira Carvalho
Professora Adjunta da Escola Superior de Tecnologia e de Gestão de Águeda da Universidade de Aveiro (arguente)

Prof.^a Doutora Maria Teresa Costa Gomes Roberto Cruz
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora)

agradecimentos

A realização deste relatório de projeto não teria sido possível sem o apoio e a colaboração daqueles que ajudaram à sua criação. Por esta razão, deixo algumas palavras de agradecimento e de reconhecimento a quem, direta ou indiretamente, esteve envolvido neste projeto.

Em primeiro lugar quero regradar à orientadora deste projeto, Professora Doutora Maria Teresa Roberto, com quem aprendi muitíssimo desde a licenciatura ao mestrado e a quem atribuo muitas das estratégias tradutológicas obtidas ao longo da minha formação. A sua sabedoria e contributo na formação dos alunos nesta área é para mim e não só, ilustre e irrealizável. Por tudo, expresso-lhe os meus mais sinceros agradecimentos.

Agradeço ao Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge e em especial à Dr^a. Sandra Alves pela simpatia e por todo o apoio e tempo dedicado. Pela resposta que não acreditava ter.

Quero deixar também um grande obrigado à Professora Cecília Afonso pela sua ajuda com questões da língua portuguesa, pela sua amabilidade para com os alunos, pela sua simpatia e vivacidade contagiante.

À recém-formada e primeira médica da família em sentido pleno, Ana Teodósio Chícharo, quem me falou pela primeira vez sobre o D-LAL, quando falei sobre o interesse em traduzir artigos sobre uma doença rara. Obrigada por responderes a todas as minhas perguntas e por seres quem és.

À minha mãe e aos meus irmãos, os meus alicerces. À Liliana em especial por me ajudar na compreensão de conceitos da especialidade.

À minha avó pela fé nos netos.

Por último, mas não menos importante, gratifico o Tiago Martins pelo companheirismo, brandura e apreço.

palavras-chave

lipase ácida lisossomal, artigo científico de revisão da literatura, tradução especializada, inglês – português, base terminológica, análise de corpora.

resumo

A tradução de artigos científicos de revisão da literatura revela-se pertinente na atualidade, dado que esta tipologia de artigo científico foi criada como resposta à crescente e constante atualização quotidiana de conteúdos. Esta profusão da produção científica em todos os campos da ciência torna o processo de divulgação e de consciencialização mais rápido, mas desafia ainda questões que se prendem com a acessibilidade à informação. Acessibilidade esta aliada ao uso inerente do inglês como língua franca da ciência, que põe em causa uma divulgação uniformizada da informação, dada a pluralidade de públicos-alvo existente. Assim, este projeto propõe não só a tradução crítica de artigos atinentes ao défice da lipase ácida lisossomal, uma doença rara, considerada subdiagnosticada na Europa, bem como objetiva a realização de uma base terminológica bilingue. Visa-se, desta forma, melhorar a divulgação desta doença em termos de acessibilidade na língua portuguesa.

keywords

lysosomal acid lipase deficiency, scientific literature review article, specialized translation, english – portuguese, termbase, corpora analysis.

abstract

The translation of scientific review articles proves to be pertinent nowadays since this typology of scientific article was created in response to the growing and constant updating of contents. This proliferation of scientific production in all fields of science makes the process of dissemination and awareness faster, but still challenges issues related to the access to information. This accessibility, combined with the inherent use of English as a lingua franca of science, calls into question a uniform dissemination of information given the diversity of existing target audiences. Thus, this project proposes not only the critical translation of articles on the lysosomal acid lipase deficiency, a rare disease considered underdiagnosed in Europe, but also proposes the creation of a bilingual termbase. The aim is to improve the awareness about this disease in terms of accessibility to the Portuguese target audience.

Índice

Índice de siglas/acrónimos

Índice de figuras

Índice de tabelas

Introdução	5
1. Contextualização e enquadramento	8
1.1 Caracterização das tipologias de artigo científico	8
1.2 Caracterização do artigo científico de revisão da literatura	11
1.3 Escolha do tema	19
1.4 Breve caracterização do défice da lipase ácida lisossomal.....	20
2. Fundamentação teórica	25
2.1 Teoria de <i>skopos</i>	25
2.2 <i>Skopos</i> do texto de partida vs. <i>skopos</i> do texto de chegada.....	29
2.3 Críticas tecidas à teoria de <i>skopos</i>	30
3. Estudos de tradução baseados em corpus e linguística de corpus	31
3.1 Caracterização dos diferentes tipos de corpus.....	39
3.2 Corpus paralelo vs. corpus comparável	41
3.3 Corpora comparáveis e memórias de tradução	44
3.4 Associação semântica	48
3.5 Estatuto da linguística de corpus: disciplina ou metodologia?	51
4. Terminologia e tradução	52
5. Processo de tradução dos artigos de revisão selecionados	55
5.1 Levantamento terminológico mediante o uso da ferramenta Corpógrafo V4	55
5.2 Breve descrição das metodologias de análise da ferramenta AntConc	59
5.2.1 Caracterização do corpus a analisar no AntConc atinente ao D-LAL.....	67
5.2.2 Comparação entre artigos primários e secundários referentes ao D-LAL	69
5.3 Criação de um alinhamento no SDL Trados de abreviaturas, siglas e acrónimos	75
5.4 Caracterização dos textos de partida: cálculo densidade lexical	80
5.5 Dificuldades encontradas e soluções preconizadas.....	84
6. Considerações finais	104
Referências bibliográficas	107
Apêndices	111

Índice de siglas/acrónimos

APA- Associação Americana de Psicologia

CCTDLS- Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

CTS- Estudos de Tradução baseados em Corpus

DDEC- Doença de Depósitos de Ésteres de Colesterol

D-LAL- Défice/Deficiência da Lípase Ácida Lisossomal

DLS – Doenças Lisossomais de Sobrecarga

DTS – Estudos Descritivos da Tradução

DW- Doença de Wolman

IATE- Terminologia Interativa para a Europa

IMRAD- Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões

KWIC – Palavras-chave em Contexto

LC-Língua de Chegada (português)

LP-Língua de Partida (inglês)

TBMS- Sistema de Gerenciamento de Bases Terminológicas

TM- Memória de Tradução

TMMS- Sistema de Gerenciamento de Memórias de Tradução

TP I- Texto de Partida Número Um

TP II- Texto de Partida Número Dois

TTR- Rácio Type-Token

TU- Unidade de Tradução

Índice de figuras

Figura 1- Estação de trabalho do SDL Trados Studio 2015.....	46
Figura 2- Exemplo de alinhamento no SDL Trados Studio 2015.	46
Figura 3- Captura de ecrã da ferramenta Corpógrafo referente à quarta pesquisa.	57
Figura 4- Captura de ecrã da ferramenta Corpógrafo referente à quinta pesquisa.....	57
Figura 5- Menu de configuração das wildcards no AntConc.....	62
Figura 6- Pesquisa KWIC de "LAL" recorrendo à cerquilha no TP I.....	63
Figura 7- Pesquisa KWIC de "LAL" recorrendo ao "e" comercial no TP I.....	64
Figura 8- Funcionalidade file view do termo "xanthomathosis" no TP II.....	65
Figura 9- Funcionalidade collocates referente a "ester" no TP II.	66
Figura 10- Concordance plot do termo mais frequente no corpus A.	71
Figura 11- Concordance plot da sigla em inglês mais frequente no corpus A.....	72
Figura 12- Concordance plot do termo mais frequente no corpus B.....	72
Figura 13- Concordance plot da sigla em inglês mais frequente no corpus B.....	73
Figura 14- Captura de ecrã referente a "LAL" no corpus A.....	76
Figura 15- Captura de ecrã referente a "AST" no corpus A.....	76
Figura 16- Captura de ecrã referente a "HCV" no corpus A.....	77
Figura 17- Captura de ecrã referente a "CESD" no corpus B.....	77
Figura 18- Captura de ecrã referente a "LIPA" no corpus B.....	78
Figura 19- Captura de ecrã da totalidade de entradas no alinhamento do SDL Trados.	79
Figura 20- Resultados destacados da memória de tradução provenientes do alinhamento.	79
Figura 21- Gráfico concernente às categorias gramaticais presentes no TP I.	81
Figura 22- Gráfico da densidade lexical por frase no TP I.	81
Figura 23- Listagem das frases do TP I e respetiva densidade lexical.....	81
Figura 24- Gráfico concernente às categorias gramaticais presentes no TP II.	82
Figura 25- Gráfico da densidade lexical por frase no TP II.	82
Figura 26- Listagem das frases do TP II e respetiva densidade lexical.....	83
Figura 27- Extensão do texto na LP e na LC.	89
Figura 28- Uso da numeração cardinal e por extenso no TP II.....	95
Figura 29- Exemplo falta de coerência no TP II.	96
Figura 30- Exemplo falta de consistência TP II.	96
Figura 31- Comparação gráfica do TP I (esquerda) com o TC I.....	101
Figura 32- Comparação gráfica do TP II (esquerda) com o TC II.....	102

Índice de tabelas

Tabela 1- Tipos de revisão com definições semelhantes e denominações diferentes.	13
Tabela 2- Resultados TTR do corpus de artigos primários e secundários.	70
Tabela 3- Levantamento de formas mais frequentes no corpus de artigos primários e secundários. .	70
Tabela 4- Formas curtas mais frequentes no corpus de artigos primários e secundários.....	70
Tabela 5- Formas verbais mais frequentes no corpus de artigos primários e secundários.	71

« Aucune maladie n'est trop rare
pour ne pas mériter attention. »

«Rare diseases are rare, but rare
disease patients are numerous. »

(Orphanet)

Introdução

Este relatório de projeto enquadra-se no mestrado em tradução especializada no ramo das ciências da vida e da saúde no qual foram colocados em ação os conhecimentos teóricos e práticos obtidos ao longo da licenciatura em tradução e deste mestrado. Assim, este relatório propõe a realização de duas traduções de artigos científicos de revisão da literatura sobre o défice da lipase ácida lisossomal, a realização de uma base terminológica bilingue em inglês para português europeu e também preconiza a concretização de um alinhamento de siglas, acrónimos e abreviaturas.

O presente trabalho visa, numa primeira fase, a caracterização textual dos artigos científicos de revisão da literatura em particular, criados como resposta à crescente e constante atualização quotidiana de conteúdos científicos. Esta profusão da produção científica verificou-se em todos os campos da ciência, enquadrando-se esta temática no âmbito do mestrado em questão, cujo ramo se situa não só nas ciências da vida, como também nas ciências da saúde.

Este trabalho pretende dar a conhecer as características dos artigos científicos de revisão da literatura que serão doravante designados como artigos de revisão, uma vez que o conhecimento destas características terá como objetivo a facilitação da tradução desta tipologia de artigos, ao clarificar no que estes consistem e onde se encontram integrados dentro das diferentes tipologias de texto científico.

Assim sendo, serão abordados, com o apoio da bibliografia já existente os subtipos de revisão da literatura, nomeadamente a revisão narrativa, a revisão sistemática (acompanhada dos seus métodos qualitativos e quantitativos), a revisão integrativa, a chamada síntese de investigação e, por fim, a denominada revisão *scoping*, tendo por base a APA (*American Psychological Association*) e o trabalho de autores como Botelho, Cunha e Macedo (2011), Cook, Mulrow, e Haynes (1997), Lima (2013), Ribeiro (2014), Whitemore e Knafel (2005), entre outros. Apresentam-se também a este ponto algumas das características textuais dos artigos de revisão, conforme o trabalho de Swales (1993).

No que concerne à base teórica deste projeto, esta apoia-se na denominada teoria de *skopos*, de modo a fundamentar a realização destas traduções cujo intuito é o de divulgar conhecimento na língua portuguesa sobre uma doença rara, que se crê estar subdiagnosticada na Europa. A tarefa tradutória deste projeto revê-se nesta mesma teoria, cujo objetivo guiará o processo de tradução a seguir. Baseia-se esta fundamentação no trabalho de Reiss e Vermeer (2014), Baker (2001), Newmark (1991), entre outros.

Adicionalmente, será também abordado, neste âmbito, o papel da linguística de corpus nos estudos de tradução e a importância da associação semântica, tendo por base o trabalho de Munday (2016), Zanettin (2014), Sardinha (2004) e Laviosa (2004). A escolha da abordagem da linguística de corpus aplicada à tradução reflete uma das metodologias adotadas para facilitar a tarefa tradutória. Metodologia esta que incluiu a seleção de artigos científicos sobre o défice da lípase ácida lisossomal para que estes fossem submetidos a um levantamento terminológico e a uma análise, recorrendo ao uso de uma ferramenta de análise de corpora.

Os tipos de corpus serão assim caracterizados, fazendo-se acompanhar pelas semelhanças que a natureza destes apresenta perante algumas funcionalidades disponibilizadas pelas ferramentas de apoio à tradução. Aborda-se a este nível as diferenças entre um corpus paralelo e comparável e as semelhanças existentes entre corpora comparáveis e memórias de tradução. Adicionalmente, encontra-se a este ponto a caracterização do corpus a analisar na ferramenta quanto ao seu modo, tipo, conteúdo, disposição interna, finalidade e extensão.

Passando ao processo de tradução em si, encontrar-se-á neste tópico a descrição dos textos de partida mediante o cálculo da densidade lexical e mediante a sua categorização gramatical em termos de apresentação de percentagens aproximadas relativas ao número de nomes, adjetivos, verbos, advérbios, preposições, pronomes e verbos auxiliares.

Encontra-se igualmente presente uma análise e comparação dos artigos científicos primários e secundários sobre a doença, tendo como objeto de comparação: os resultados obtidos para a variação lexical, as formas verbais, as formas curtas e os termos mais frequentes.

Em adição, os passos seguidos na realização do levantamento terminológico, da base terminológica e do alinhamento de siglas, acrónimos e abreviaturas serão também alvo de exposição.

Relativamente à realização das traduções em si, estará também presente neste trabalho uma secção dedicada às tipologias de dificuldades encontradas, acompanhadas de exemplos e das respetivas soluções, bem como um tópico dedicado à revisão dos especialistas do departamento de genética humana do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, no Porto, onde figuram questões que apenas foram solucionadas ao recorrer ao conhecimento destes mesmos especialistas.

Este trabalho apresenta inúmeras figuras ilustrativas não só de exemplos em si, como também das funcionalidades do software e ferramentas utilizadas de forma a complementar e a facilitar exposição das mesmas, incluindo também pontos de crítica por parte de autores, quando relevantes, como é o caso, por exemplo, da discussão do estatuto da linguística de corpus como sendo uma disciplina ou uma metodologia.

Inclui-se também, quando relevante e dada a atualidade, alguns tópicos que mencionam a tradução automática e do que poderia beneficiar a mesma. Discutem-se também, de acordo com vários autores, os benefícios do reconhecimento das traduções como um texto por si só, assim que sejam aferidas as características universais da tradução.

Por último, será realizada uma reflexão crítica que abordará as competências obtidas ao longo da formação em tradução e neste projeto, encontrando-se também os anexos que apresentam na íntegra o levantamento terminológico realizado, o alinhamento de formas curtas, a base terminológica e, por fim, as traduções intercaladas com os respetivos textos de partida.

1. Contextualização e enquadramento

1.1 Caracterização das tipologias de artigo científico

Os artigos científicos de revisão da literatura são considerados como artigos secundários ou como um subgénero, uma vez que visam a revisão de artigos previamente publicados, ou seja, uma revisão dos denominados artigos primários concernentes à publicação original de resultados.

Assim sendo, e visto que os artigos secundários possuem um elo de dependência perante os artigos primários, não poderíamos deixar de parte outros textos científicos, nem poderíamos isolar da clarificação que se seguirá dos artigos secundários os seus antecessores.

Deste modo, quanto à caracterização dos tipos de texto científico e de acordo com uma das tabelas publicadas no artigo “Conceção, redação e publicação de artigos científicos”, Lima (2013), proveniente da revista de pediatria do centro hospitalar do Porto “Nascer e Crescer”, as diferentes tipologias de artigos científicos encontram-se organizadas segundo a informação que se segue.

Dentro do grande grupo que engloba os artigos primários encontram-se, primeiramente, os artigos originais que descrevem resultados inéditos de investigação e cuja estrutura se encontra organizada mediante resumo, introdução, material e métodos, resultados, discussão (que poderá aqui já incluir conclusões), conclusões (se não foram incluídas na secção anterior), agradecimentos e bibliografia (Lima, 2013 p. 57).

Seguidamente, encontram-se dentro do mesmo grupo os estudos de casos que possuem descrições de casos individuais relativos, por exemplo, a novas doenças ou doenças raras, sendo a sua estrutura constituída geralmente por resumo, introdução, descrição do caso, discussão e bibliografia. Sendo que posteriormente ocupam também lugar os estudos de séries de casos caracterizados por conterem informação referente, por exemplo, a um tipo de doença ou a uma abordagem terapêutica, cuja estrutura normalmente se encontra organizada por resumo, introdução, descrição da série de casos, discussão e bibliografia.

Os artigos de inovação técnica encontram-se também dentro dos denominados artigos primários e descrevem, naturalmente, novas técnicas ou procedimentos técnicos específicos, bem como possíveis modificações nos mesmos. Este tipo de artigo contém também informação relativa a novos equipamentos ou dispositivos e o seu modo de aplicação. A sua

estrutura é geralmente constituída por resumo, introdução, material e métodos, discussão e bibliografia.

De seguida, estão presentes os estudos de validação e estudos de precisão diagnóstica que descrevem a validação de um instrumento de colheita de dados, por exemplo, questionários, sendo que podem incluir também a descrição de dados por medida, mediante, por exemplo, um determinado equipamento. Estes estudos podem ainda incluir testes para diagnóstico ou avaliações de prognóstico relativas a uma determinada população.

Por fim, encontram-se ainda, na mesma tipologia, os ensaios pictóricos que possuem um carácter educativo cuja importância e base se situa numa imagem, por exemplo, numa radiografia. Estes ensaios são caracterizados pela presença de um texto sintético, sendo apenas realçados os aspetos mais relevantes da imagem e o seu significado (*ibid.*).

Passando agora à tipologia de artigos alvo deste trabalho, designadamente aos artigos secundários ou artigos de revisão, estes serão alvo de uma clarificação mais extensa que incluirá posteriormente os seus subtipos. Assim sendo, para já, encontram-se dentro dos artigos secundários a revisão narrativa, a revisão sistemática e a revisão sistemática com meta-análise (Lima, 2013).

Primeiramente e quanto à revisão narrativa, esta contém informação relevante e atual sobre um determinado assunto. A sua organização poderá relevar as secções de resumo, introdução e a revisão em si, sendo as subsecções adaptadas ao conteúdo. Poderá conter, por fim, uma bibliografia. Segundo Grant e Booth (2009), esta análise poderá ser cronológica, conceitual, temática, etc.

No que concerne a revisão sistemática, esta apresenta uma revisão da literatura sobre um determinado assunto e segue uma metodologia pré-definida que insere a pesquisa, a apreciação crítica e a síntese da informação. Este tipo de revisão dá a conhecer recomendações para a prática clínica e aponta o que permanece desconhecido, bem como indica fatores de incerteza em relação a determinados resultados ao mesmo tempo que fornece recomendações para investigações futuras (Grant & Booth, 2009).

Finalmente, no que à revisão com meta-análise diz respeito, esta possui como base uma revisão sistemática, sendo adicionalmente utilizadas técnicas estatísticas com o fim de comparar e/ou combinar resultados de estudos. Este tipo de revisão é considerado um dos

pilares da medicina baseada na evidência. Grant e Booth (2009), referem que esta é uma técnica que combina estatisticamente os resultados de estudos quantitativos com o objetivo de providenciar uma visão mais rigorosa dos resultados obtidos.

Passando agora a outros tipos de texto científico presentes na tabela já acima mencionada, estes são os textos editoriais, as cartas ao editor e os comentários (Lima, 2013).

Começando pelo tipo de texto científico editorial, este é caracterizado por apresentar artigos curtos cuja responsabilidade pertence ao corpo editorial de uma revista. Os textos que aqui se inserem pretendem cativar leitores e podem não só assumir diversas formas como também apresentar diferentes objetivos. Assim sendo, esta tipologia poderá apresentar uma revisão curta sobre um determinado tema, uma crítica a um artigo original ou apenas uma abordagem breve de uma temática atual.

Relativamente às denominadas cartas ao editor, estas são cartas curtas escritas pelos leitores aos editores. Estas podem incluir comentários a artigos previamente publicados por uma revista, existindo a hipótese de o autor ser contactado de modo a responder aos leitores. Revela-se importante mencionar que algumas revistas aceitam este tipo de texto para que seja usado de forma resumida para apresentar casos clínicos ou resultados de uma determinada investigação. Sendo as ilustrações, se permitidas, em número limitado, assim como também é limitado o número de referências.

Em último lugar, encontram-se os comentários, que contêm textos científicos curtos, cujo objetivo é a apresentação de experiência dos autores quanto a uma determinada temática. Podem encontrar-se aqui opiniões relativas a um tema controverso ou relativas a artigos publicados por outros autores (*ibid.*).

Em adição, e relativamente a tudo o que foi mencionado acima, é nos artigos primários que se encontra o maior número de subtipos de artigos, dado que, naturalmente, os artigos secundários podem incorporar a revisão de diversos artigos dentro de uma mesma temática e conseqüentemente os subtipos de revisão são em menor número. Quanto às tipologias que não se enquadram nos artigos primários nem nos secundários, estas são consideradas de carácter mais subjetivo e conseqüentemente menos científico.

Para terminar e no que diz respeito às tipologias de revisão Grant e Booth (2009), referem que a palavra “revisão” se encontra definida como o ato de rever e examinar novamente, ora esta definição caracteriza genericamente todos os tipos de revisão existentes, permanecendo as diferentes variações da revisão menos claras. Consequentemente, esta falha de clarificação leva a uma grande diversidade da terminologia empregue na descrição das diferentes tipologias de revisão o que torna o ato de elencar as mesmas uma tarefa ambígua e complexa.

1.2 Caracterização do artigo científico de revisão da literatura

Os artigos científicos de revisão servem-se de fontes primárias de modo a fundamentar uma determinada temática. Botelho, Cunha e Macedo (2011, p.125) referem que este tipo de revisão científica é utilizado como forma de obter, a partir de evidências, informações que possam contribuir com processos de tomada de decisão na área da saúde. Assim sendo, a tomada de decisões é influenciada pela literatura na área da saúde e, no que toca aos artigos de revisão, estes são cada vez mais procurados de modo a obter a informação contida em vários artigos mais rapidamente.

No entanto, estes artigos não se destinam apenas, por exemplo, aos profissionais de saúde, pois, em qualquer fase elementar de estudos ou mesmo numa fase mais avançada, opta-se por recorrer ao que foi feito anteriormente, de modo a perspetivar a evolução do que é objeto de análise em determinado artigo ou de modo a identificar e fundamentar o estado da arte sobre determinado tema.

Seguidamente, e de acordo com a APA (*American Psychological Association*), uma revisão eficaz resume o estado do conhecimento sobre um determinado tópico, de forma concisa e clara, sendo escrita, portanto, de modo a que a sua inteligibilidade, coesão e concisão sejam garantidas. No que concerne aos elementos a constar nos artigos de revisão e às secções que os mesmos podem conter, a APA apresenta também em linha algumas considerações gerais que nos podem ajudar a compreender a essência dos artigos científicos de revisão como veremos de seguida.

Primeiramente, e quanto aos elementos considerados essenciais num artigo de revisão eficaz, figuram aspetos como a seleção de um tópico que seja considerado relevante e a inclusão de uma revisão crítica que inclua, por exemplo, teorias anteriores relacionadas com

o tópico. Note-se que crítica assume aqui uma aceção mais inclusiva de verificação de problemas, contradições e controvérsias, significando que conterà uma avaliação ativa de todas as teorias relevantes para um determinado tópico que incluam, também, fatores empíricos.

Será também importante a realização de uma distinção entre a interpretação de dados e a evidência empírica, sendo que um artigo de revisão eficaz considerará analisar com precisão se os autores se abstiveram de conclusões que não foram apoiadas por meio de dados. Em adição, será também relevante discutir as implicações relativas à diversidade metodológica dos estudos, ou seja, quais as implicações desta mesma pluralidade na produção do conhecimento. Revela-se também importante o levantamento de questões inovadoras que não tenham sido discutidas anteriormente no âmbito da temática em questão.

Por fim, quanto aos elementos considerados como essenciais pela APA, um artigo de revisão eficaz conjugará o conhecimento teórico e empírico de forma a fornecer uma contribuição geral.

Concluindo, e passando agora às possíveis secções que um artigo de revisão pode conter segundo a APA, este poderá inserir: uma descrição histórica ou um histórico relativo ao desenvolvimento de uma determinada temática; argumentos persuasivos e pontos de vista articulados sobre a temática, fundamentados teoricamente e empiricamente; a realização de propostas de novas teorias baseadas em revisões de teorias anteriores ao propor, por exemplo, novos paradigmas de investigação ou hipóteses que promovam estudos futuros; e uma abordagem relativa à lacuna frequente entre a teoria e a interpretação de investigações científicas.

Tipos de revisão da literatura

Numa ótica e tentativa de distinção dos vários tipos de revisão da literatura, segue-se uma breve análise diferenciadora de cada tipologia, cujo objetivo é o de facilitar a identificação de cada tipo de artigo dentro deste grupo. Esta elucidação advém da dificuldade que surgiu ao longo da pesquisa referente a estas distinções, uma vez que foi notada alguma falta de uniformização nas definições e denominações sugeridas para cada tipo. De modo a ilustrar sinteticamente esta situação e recorrendo a Grant e Booth (2009) segue-se uma tabela em que se encontram os tipos de revisão da literatura descritos neste projeto, seguidos de outras denominações cujas definições se reviam ou eram um reflexo das posteriormente descritas.

Tipos de revisão da literatura	
Denominações usadas	Outras denominações
Revisão narrativa	Revisão da literatura <i>Literature review</i>
Revisão sistemática	Pesquisa e revisão sistemática da literatura <i>Systematic search and review</i>
Revisão sistemática quantitativa/meta-análise	Revisão sistematizada <i>Systematized review/meta-analysis</i>
Revisão sistemática qualitativa	Síntese de evidências qualitativas <i>Qualitative evidence synthesis</i>
Revisão integrativa	Revisão de cobertura <i>Umbrella review</i>
Síntese de investigação	Panorama sistemático <i>Overview/systematic overview</i>
Revisão <i>scoping</i>	Revisão de mapeamento/mapa sistemático <i>Mapping review/systematic map</i>

Tabela 1- Tipos de revisão com definições semelhantes e denominações diferentes.

Revisão narrativa

Este subtipo de revisão qualitativa fornece sínteses narrativas de informação publicada anteriormente, constituindo, portanto, elementos educativos úteis, dado que a informação que reúnem se encontra num formato acessível. Servem para descrever e discutir o desenvolvimento ou o estado da arte de um determinado assunto, tanto do ponto de vista teórico como do ponto de vista contextual (Ribeiro, 2014).

Revisão sistemática

De acordo com Liberati et al. (2009), citado por Ribeiro (2014, p.673), a revisão sistemática é definida como uma formulação clara de questões, que recorrem a

procedimentos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar, e avaliar criticamente investigação importante, de modo a coligir e analisar os dados dessa investigação. Dependendo, derradeiramente, a revisão sistemática do modo como os dados são escolhidos e recolhidos e do modo de apresentação dos resultados, modos estes que se encontram descritos na informação que se segue.

Revisão sistemática quantitativa

Uma revisão sistemática quantitativa, ou meta-análise, é um tipo de revisão que utiliza métodos estatísticos para combinar resultados de dois ou mais estudos. Glass (1976), citado por Whitemore e Knafl (2005), menciona que a meta-análise ao combinar vários estudos primários com o auxílio de fórmulas estatísticas melhora não só a objetividade como a validade dos resultados. Clarificando, cada estudo é sintetizado, codificado e inserido num banco de dados quantitativo, sendo estes mesmos dados posteriormente transformados numa medida comum que servirá para a formulação de um cálculo, que proporcionará numa fase final, por exemplo, a dimensão geral de um tipo de intervenção mensurada (Ribeiro, 2014, p.675).

Revisão sistemática qualitativa

Este subtipo de revisão é considerado maioritariamente como uma ferramenta para a construção de novas teorias sendo que, e segundo Whitemore e Knafl (2005), tem sido muito utilizado nas últimas décadas. Assim, são as metassínteses, os metaestudos e metaetnografias que sintetizam os estudos qualitativos individuais, transformando-os assim nas ditas ferramentas para a construção de teorias (Ribeiro, 2014, p.672). O objetivo deste tipo de revisão não é, portanto, agregativo no sentido de agregação de estudos, mas antes, interpretativo ao alargar o conhecimento de um determinado tópico. Trata-se, portanto, de um resumo de resultados de estudos primários que não recorre a métodos estatísticos.

Revisão narrativa versus revisão sistemática

Estes subtipos de revisão são ambos retrospectivos e observacionais, estando sujeitos a erros. Consequentemente, a qualidade de uma revisão, bem como o seu valor científico dependem dos métodos de revisão científica utilizados com o objetivo de minimizar erros e vieses. Sendo as diferentes metodologias de revisão as características que permitem a distinção entre a revisão narrativa tradicional e a revisão sistemática.

Deste modo, ainda no âmbito da diferenciação relativa às duas abordagens, e segundo Cook, Mulrow, e Haynes (1997, p.3), uma revisão sistemática pretende responder a uma questão clínica específica em profundidade, devendo ser formulada de acordo com uma população em específico (população idosa, por exemplo), uma condição de interesse (por exemplo, hipertensão), uma exposição a um exame ou tratamento (por exemplo, controle farmacológico) e, por fim, deverá inserir também resultados específicos (problemas cardiovasculares, cerebrovasculares, mortalidade). Assim, uma pergunta clinicamente relevante e bem formulada poderia ser: o tratamento farmacológico da hipertensão em idosos poderá prevenir o enfarte do miocárdio e impactar a mortalidade? Se a pergunta alvo da revisão não for clara, ou se não for incluída uma secção para os métodos, o artigo apresentará uma maior probabilidade de ser uma revisão narrativa.

Voltando aos artigos de revisão narrativa, estes podem tratar uma vasta gama de questões ligadas a um determinado tópico ao invés de tratarem uma questão em profundidade (Cook, Mulrow, & Haynes, 1997). Exemplificando, uma revisão narrativa sobre a diabetes poderá incluir secções sobre a fisiologia e a fisiopatologia do metabolismo de carboidratos, lípidos e proteínas; a epidemiologia e o prognóstico associados à diabetes; abordagens quanto ao diagnóstico e rastreio; intervenções preventivas, terapêuticas de reabilitação e paliativas. Concluindo-se que as revisões narrativas se revelam extremamente úteis para a obtenção de uma perspectiva ampla sobre um tópico, sendo que não fornecem respostas quantitativas quanto a questões clínicas específicas (*ibid.*).

Revisão integrativa

Segundo Whitemore e Knafl (2005), a revisão integrativa constitui um método de revisão específico que sumariza a produção teórica e científica ao fornecer desta forma um conhecimento amplo sobre um determinado problema ou fenómeno. Este tipo de revisão

inclui a análise de pesquisa que apoia a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, apontando também lacunas no conhecimento que precisam de ser preenchidas com a realização de novos estudos. A garantia da validade deste tipo de revisão passa pela análise detalhada dos estudos selecionados (Ribeiro, 2014). Assim, de acordo com Mendes, Silveira e Galvão (2008), citado por Ribeiro (2014, p.676), esta análise terá de ser realizada de forma crítica, e terão de ser procuradas explicações para os resultados diferentes ou conflitantes encontrados. Combinam-se aqui, portanto, dados teóricos e empíricos numa vasta abordagem metodológica que incorpora um leque amplo de objetivos que passam pela definição de conceitos, a revisão de teorias, e a análise de problemas metodológicos que permite gerar um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas (Souza, Silva, & Carvalho, 2010, citado por Ribeiro, 2014, p.676).

Outros tipos de revisão

Síntese de investigação

A denominada síntese de investigação é considerada como um conjunto de revisão pertencente apenas a um grupo particular da literatura, sendo o seu propósito uma integração da investigação empírica cujo objetivo último é a formulação de generalizações. Esta síntese foca, de acordo com Cooper e Hedges (2009), citado por Ribeiro (2014, p.676), as teorias mais importantes e analisa criticamente a investigação que cobre, tentando ultrapassar os conflitos que resultam dessa mesma análise; os aspetos cruciais são também identificados de modo a facilitar investigação posterior.

Revisão *scoping*

Esta subtipologia de revisão é considerada como um processo de mapeamento da literatura existente. Fornece informação ampla de modo aprofundado ao invés de focado sobre toda a literatura existente referente a um determinado tópico, independente dos seus contornos qualitativos ou quantitativos. Arksey e O'Malley (2005), citado por Ribeiro (2014, p.677), sugerem que a revisão *scoping* poderia estar integrada num processo de revisão que forneceria a informação inicial para a realização de uma revisão sistemática a posteriori. Assim, o critério de inclusão e exclusão do material de revisão visa a relevância dos estudos e não a sua qualidade, sendo exploratória e, enquanto tal, todos os resultados encontrados

sobre o tópico em questão necessitam de ser incluídos (Ribeiro, 2014). Por último, importa mencionar que esta revisão inclui a discussão com especialistas e interessados na temática abordada, de modo a contextualizar a literatura encontrada (*ibid.*).

Revisão sistemática versus revisão *scoping*

A revisão sistemática e a revisão *scoping* diferem na forma como abordam as suas questões. Assim, no caso da revisão sistemática, a questão é focada, ao passo que na revisão *scoping* a mesma é caracterizada como ampla e aberta. Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, estes podem ser definidos a posteriori no caso da revisão *scoping*, ao invés do que acontece na revisão sistemática. A escolha do material é também realizada de forma diferente, no caso da revisão *scoping*, visto que não foca a qualidade da investigação como prioridade. Adicionalmente, a revisão *scoping* pode ou não envolver a extração de dados, sendo a síntese fundamentalmente qualitativa e raramente quantitativa, podendo ser comparada nesta ótica a uma análise qualitativa. No entanto, estas últimas abordagens de revisão diferem pois, ao invés de somar e resumir o que existe, a revisão *scoping* permite uma compreensão profunda acerca dos dados encontrados e do modo como se relacionam uns com os outros, sendo esta diferença na sistematização que individualiza estas duas abordagens.

Características textuais dos artigos de revisão da literatura

No que concerne à caracterização deste género textual *per se*, aliando-o à tradução e de acordo com Swales (1993), no que toca à sua análise de resumos de artigos de revisão, o autor menciona que os resumos, apesar de constituírem elementos independentes, funcionam como indicadores prévios do conteúdo e da estrutura que se seguirá ao longo do texto. Estes denominados indicadores acabam por se revelar importantes numa perspetiva tradutológica, uma vez que a análise de um determinado género textual leva ao reconhecimento de determinados padrões característicos dentro de um mesmo género, que se podem verificar, ou não, em mais do que uma língua. Deste modo, o reconhecimento de géneros facilita não só a compreensão de um dado texto como também poderá ajudar na redação de um determinado texto de chegada (*ibid.*)

De seguida, e relativamente à estrutura básica verificada e mencionada por Swales (1993), quanto à estrutura dos resumos e dos artigos de revisão em si, esta é a denominada IMRAD (*Introduction, Methods, Results and Conclusions*), sendo que apesar desta estrutura se verificar de certo modo uniformemente na generalidade dos artigos, a forma como é construído o texto em si difere de língua para língua. Sendo nesta ótica que se revela importante o trabalho de Swales que incide sobre a língua portuguesa (norma brasileira) e a inglesa, verificando-se, portanto, como uma das características principais a nível do português, o uso da voz passiva e das expressões que se seguem em que o agente da passiva não é explícito. Adicionalmente, uma outra característica que se revela importante, dado o número elevado de ocorrências, é o uso de verbos que indicam ações mentais, ou seja, a utilização de verbos como questionar, investigar, discutir, estudar, analisar, observar, etc.

Quanto às expressões já mencionadas, cujo uso é generalizado, falamos de expressões como: este estudo investiga; este trabalho tem como objetivo; este artigo tem o objetivo de; neste estudo retomam-se; são examinadas; os resultados sugerem; discutem-se, entre outras.

Adicionalmente, quanto aos artigos de publicação original de resultados como um género, e segundo Resurrecció e Davies (2014, p.17), este género não é definido apenas pelo conjunto de características formais que apresenta, tais como a estrutura, a extensão e o grau de especialização da informação, sendo este também caracterizado pela atividade comunicativa empreendida por investigadores cujo propósito, por exemplo, é o de persuadir os leitores das suas conclusões, ganhar prestígio e o de ajudar na progressão de estudos acerca de uma dada temática.

De acordo ainda com os mesmos autores, podem ser distinguidos três tipos básicos de género, consoante o designado *overall rhetorical purpose of the writer*, sendo este “objetivo retórico do autor” que gera os géneros supramencionados, a saber: o instrucional – fornece recomendações aos leitores para que estes realizem determinadas ações; o expositório – fornece informação aos leitores; e o argumentativo que tem em vista a persuasão dos leitores (*ibid.*). Em adição, estes autores também referem que os géneros médicos podem ser distinguidos mediante a sua função social, pertencendo, neste caso, os artigos originais e os artigos de revisão à função que denota a comunicação de novas investigações a audiências especializadas (*ibid.*).

Concluindo, na tarefa da tradução, o conhecimento do género é considerado um elemento chave, tanto do ponto de vista comunicativo, como do ponto de vista formal (Resurrecció & Davies, 2014, p.72).

1.3 Escolha do tema

A escolha da temática a tratar neste projeto teve por base o papel do artigo científico de revisão no presente, dada a constante atualização de conteúdos em todos campos da ciência. Estes artigos de revisão constituem uma ferramenta para o acesso mais rápido à informação, cuja tónica assenta, segundo Resurrecció e Davies (2014), no fornecimento de resumos rigorosos que oferecem uma visão abrangente das investigações relevantes numa dada área, de modo a que não só o acesso, como também a seleção, a leitura e a análise de fontes primárias (artigos originais, por exemplo) sejam facilitadas.

Huth (1999), citado por Resurrecció e Davies (2014, p.99) relativamente ao objetivo desta tipologia de artigo, refere que este é caracterizado como duplo no sentido em que não só dispensa uma pesquisa que inclua a exclusão e a seleção de fontes fidedignas, como também providencia informação quanto aos problemas e ao estado da arte de um determinado campo de investigação, sendo também possível que os mesmos apresentem sugestões quanto às direções a seguir na realização de novos estudos.

Deste modo, a realização deste projeto foca, em específico, os artigos de revisão da literatura, devido à sua importância na divulgação de informação a um público-alvo especializado. Sendo este público-alvo que determina, em parte, a densidade terminológica e o conseqüente desafio à tradução que a mesma coloca, situando-se o interesse na tradução deste tipo de artigos na sua contemporaneidade e na riqueza terminológica intrínseca aos mesmos, a analisar em mais do que uma língua.

Assim sendo e ainda na perspetiva da divulgação de informação e respetiva valorização, optou-se pela abordagem de uma doença rara acerca da qual se verifica uma disparidade entre os casos esperados e os reportados, pelo que se supõe que a mesma se encontrará subdiagnosticada na Europa.

Tendo em conta estes aspetos, apostou-se na difusão do conhecimento atinente ao défice da lipase ácida lisossomal, uma vez que a informação divulgada quanto a esta doença se encontra maioritariamente em inglês, sendo em português limitada dado o status que a língua inglesa possui na difusão da ciência.

Nesta ótica, relevou-se importante a tradução de artigos de revisão referentes ao D-LAL (défice da lipase ácida lisossomal), que se direcionem tanto para especialistas como para alunos da área no âmbito da sua formação, que pretendam obter uma visão abrangente quanto à doença e quanto aos meios de diagnóstico existentes, lidando os mesmos, desta forma, com terminologia especializada já em português. A terminologia na língua lusa poderá revelar-se útil na comunicação com doentes em Portugal, cujo registo de linguagem necessário passa por uma maior simplificação dos termos e pela não utilização de termos estrangeiros.

Seguindo este raciocínio objetivou-se também a inclusão de uma base terminológica bilingue proveniente de uma ferramenta de apoio à tradução relativa a esta doença, de modo a serem visualizados mais facilmente os termos na língua inglesa e os seus correspondentes em português.

1.4 Breve caracterização do défice da lipase ácida lisossomal

Em primeiro lugar, e antes da descrição desta doença *per se*, será relevante mencionar as diferentes formas como é designada a mesma, bem como as variações na ortografia verificadas em português.

Ora, esta doença tanto é reconhecida pela denominação “défice da lipase ácida lisossomal” como por “deficiência de lipase ácida lisossomal”, no entanto, e tendo em conta o artigo que servirá de base para a descrição desta doença, pôde ser verificada uma falta de uniformização na ortografia de “lipase”, que surge com acento agudo e também sem o mesmo.

Após esta observação, voltou a ser consultado o portal de doenças raras e medicamentos órfãos (orpha.net), numa tentativa de verificar se também existiria este último problema de uniformização relacionado com a ortografia de “lipase”. Tendo sido, neste caso, igualmente observada esta irregularidade, já que na página consignada a esta doença em específico se pode ler “défice da lipase ácida lisossomal”, ao passo que na página referente a um dos

fenótipos¹ desta doença, nomeadamente na consignada à doença de Wolman, podemos ler na sua definição: “(...) representa a manifestação mais grave de deficiência de lípase ácida lisossomal (...)”. Posto isto, optou-se por se consultar também no mesmo portal o outro fenótipo desta doença reconhecido pelas denominações “doença de depósitos de ésteres de colesterol” e “doença no armazenamento de ésteres de colesterol”, sendo que esta última denominação corresponde à presente no portal de doenças raras. Todavia, neste caso, a verificação da ortografia de “lípase” não foi possível, dado que esta doença não apresenta ainda um sumário em português, contrariamente ao que ocorre no caso do D-LAL e no caso da DW (doença de Wolman).

De seguida, consultou-se a entrada referente a “lípase” em dicionários portugueses, assumindo esta palavra uma acentuação aguda, deduzindo-se que a ausência desta acentuação possa estar relacionada não só com o português de norma brasileira, cuja pesquisa sem acentuação apresentou resultados neste caso, como também poderá advir da ortografia inglesa.

Tendo em conta todos estes aspetos, optou-se, neste projeto, seguindo uma ótica de uniformização, pela denominação e grafia “défice da lípase ácida lisossomal”, sendo que, no que concerne a um dos seus fenótipos, decidiu-se, aquando da sua referência, pela designação “doença de depósitos ésteres de colesterol”, por se encontrar num artigo escrito em português, mencionado de seguida esta mesma designação acompanhada da respetiva sigla. Situação que não se verificou no que concerne ao uso da designação com mais ocorrências “doença no armazenamento de ésteres de colesterol”, respeitando esta última na sua integridade a designação apresentada no portal de doenças raras, mas que não apresenta uma forma curta. Ocorrências relativas a esta última designação apresentam um maior número, após verificadas numa pesquisa simples, recorrendo ao uso de aspas no motor de busca da Google. Este número de ocorrências teve como comparação o número obtido das mesmas com a pesquisa “doença de depósitos de ésteres de colesterol”, que corresponde ao uso da sigla: DDEC.

¹ «Conjunto dos caracteres observáveis, aparentes, de um indivíduo, devidos essencialmente aos factores hereditários (genótipo) e em certa medida à influência exercida pelas condições do meio ambiente» (Lewalle, A. Manuila, & L. Manuila, 2003, p. 266).

Posto isto, e dado que este projeto foca a importância dos artigos de revisão na difusão de conhecimentos, passemos à breve caracterização desta doença que terá por base também um artigo de revisão redigido em português, que foi publicado na revista “Factores de Risco” (Cruz, Colaço, & Faria, 2015). Esta revista é uma publicação trimestral da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, possui livre acesso online e trata temáticas relacionadas com a prevenção cardiovascular e com a promoção da saúde. O artigo consultado para a breve descrição que se segue intitula-se “Défice de lipase ácida lisossomal – Uma causa genética desconhecida de doença cardiovascular”.

Assim, e conforme o artigo supramencionado, o D-LAL é consequente de uma mutação² no gene da lipase ácida lisossomal (LIPA), gene este que codifica uma enzima³ que, em caso de mutação, terá a sua atividade reduzida e cujo efeito se repercutirá no depósito de ésteres de colesterol e triglicéridos⁴ nos lisossomas⁵ (Cruz et al., 2015). Situação esta que leva a um resultado clínico caracterizado pela doença cardiovascular precoce e pela doença hepática e cuja gravidade se encontra relacionada com o nível da atividade da enzima que se reflete nos dois fenótipos da doença que são: a doença de Wolman cuja atividade enzimática é virtualmente ausente; e a doença no armazenamento de ésteres de colesterol, caso em que a atividade enzimática é caracterizada por uma expressão reduzida (*ibid.*).

Esta atividade anteriormente mencionada é referente à enzima conhecida como LAL e esta é uma das enzimas lisossomais que, conforme o artigo consultado, é também reconhecida pelas denominações: “lipase A, hidrolase ácida dos ésteres de colesterol ou esterase ácida dos ésteres de colesterol”. Sendo a atividade reduzida desta mesma enzima que caracteriza a doença no armazenamento de ésteres de colesterol cuja atividade associada é de 3-5%, ao passo que, no que concerne a DW, a atividade associada é de 1% ou inferior,

² «Mudança brusca e permanente de um ou mais caracteres hereditários que ocorre espontaneamente ou provocada por diversos agentes. O mecanismo pode ser *cromossómico*: modificação do número, da distribuição ou da estrutura dos cromossomas; ou *génico*: modificação de um só gene ou de um pequeno número de genes» (Lewalle et al., 2003, p.412).

³ «Substância de natureza proteica, que activa uma reação química orgânica» (Lewalle et al., 2003, p.227).

⁴ «Éster do glicerol com três moléculas de ácido gordo. Os triglicéridos são os lípidos de reserva do organismo. São os constituintes essenciais dos óleos e gorduras alimentares. Distinguem-se os triglicéridos homogéneos (ou simples), nos quais o glicerol está combinado com três moléculas de um só ácido gordo, e os triglicéridos heterogéneos (ou mistos), nos quais os ácidos gordos são diferentes. Todos os triglicéridos naturais são misturas. As lípases catalisam a sua hidrólise progressiva em diglicérido e monoglicérido. Os triglicéridos são transportadores do colesterol no sangue» (Lewalle et al., 2003, p.604).

⁵ «Formação intracelular que contém enzimas hidrolíticas responsáveis pela lise celular. Os lisossomas intervêm na digestão das bactérias fagocitadas pelos leucócitos» (Lewalle et al., 2003, p. 369).

apresentando, caso seja inferior, uma ausência total de atividade desta enzima, sendo esta a forma mais grave da doença que, segundo os autores, se torna letal aos 3-5 meses de vida (*ibid.*).

Ainda no que concerne a DW e conforme menciona o artigo:

“As manifestações mais características desta doença são: diarreia, vômitos, distensão abdominal secundária a hepatoesplenomegália⁶ (esta última presente em 100% dos casos) e rápida progressão para falência multiorgânica, nomeadamente insuficiência hepática progressiva, fibrose⁷ pulmonar, calcificação e insuficiência da suprarrenal. O depósito de lípidos nos macrófagos⁸ das vilosidades intestinais leva também a má-absorção grave, diminuição do crescimento e caquexia⁹.” (Cruz et al., 2015, p.38)

Voltando à doença de depósitos de ésteres de colesterol, esta pode surgir em qualquer idade, situando-se a média nos dez anos, mas com a existência de casos documentados que vão até aos 44 anos nos homens e até aos 68 anos nas mulheres. Referindo o artigo que, por vezes, os doentes são erradamente diagnosticados com doença hepática, síndrome metabólica ou com hipercolesterolemia¹⁰ familiar, existindo, segundo os autores, uma disparidade entre os casos esperados e os reportados, o que leva a crer que esta doença, em específico, esteja provavelmente subdiagnosticada na Europa (*ibid.*).

Quanto ao diagnóstico da DDEC, lê-se no artigo que perfis lipídicos de doentes não obesos com dislipidemia¹¹, particularmente com LDL superior a 160 mg/dL, com baixos níveis de HDL, inferiores a 40mg/dL nos homens, e inferiores a 50 mg/dL nas mulheres, e

⁶ «Aumento do volume do fígado e do baço» (Lewalle et al., 2003, p.306). [adaptado]

⁷ «Formação patológica de tecido fibroso» (Lewalle et al., 2003, p.269).

⁸ «Fagócito de grande dimensão que deriva dos monócitos do sangue e de células conjuntivas ou endoteliais. Os macrófagos intervêm na defesa do organismo contra as infecções» (Lewalle et al., 2003, p.375).

⁹ «Estado patológico caracterizado por extrema magreza e mau estado geral grave. Pode ser devida a doença ou a subalimentação» (Lewalle et al., 2003, p.120).

¹⁰«Aumento da quantidade de colesterol no sangue (mais de 3 g por litro de soro). Existe uma hipercolesterolemia primitiva, familiar, transmitida geneticamente que, na ausência de um regime pobre em gorduras e de um tratamento medicamentoso adequado (nomeadamente pelos fibratos), pode provocar complicações cardiovasculares graves» (Lewalle et al., 2003, p.313)

¹¹ «Anomalia quantitativa ou qualitativa dos lípidos do soro» (Lewalle et al., 2003, p.201).

hipertrigliceridemia, constituem fatores que devem levantar suspeitas quanto à presença desta doença (*ibid.*).

São os testes de atividade enzimática que determinam a confirmação do diagnóstico, realizando-se os mesmos em culturas de fibroblastos¹² da pele e em leucócitos isolados a partir de sangue periférico ou a partir de gota seca (*dry blood spot testing*). Assim, e caso se dê um teste DBS positivo, este diagnóstico poderá também ser confirmado mediante a sequenciação do gene LIPA cuja mutação está na origem do D-LAL (*ibid.*)

Passando agora ao tratamento, e no que concerne ao transplante hepático e ao transplante de medula óssea, existe apenas um caso de sucesso terapêutico relativo ao transplante de medula na DW. Já na DDEC, as medidas terapêuticas passam, segundo os autores, pela realização de uma dieta com restrições lipídicas e pela prescrição de estatinas (*ibid.*).

Relativamente à terapêutica de substituição enzimática, Cruz et al. (2015) referem que esta recorre à sebelipase alfa (hLAL), uma enzima recombinante, produzida a partir de células da galinha com a mesma sequência de aminoácidos que a LAL humana. Estudos demonstram que a sebelipase alfa corrigirá anormalidades relacionadas com o défice hereditário desta enzima, possuindo assim potencial na melhora dos doentes com DDEC.

A doença cardiovascular precoce, compreendendo a insuficiência coronária, a doença aneurismática e o acidente vascular cerebral, acarreta uma elevada morbimortalidade pelo que o diagnóstico precoce e o recurso a uma nova arma terapêutica – a terapêutica de substituição enzimática com a sebelipase alfa – são da maior importância no tratamento destes doentes. (Cruz et al., 2015, p.35)

Concluindo, o D-LAL é, segundo os autores, uma entidade rara e uma das causas de doença cardiovascular precoce, cujo reconhecimento se revela importante numa ótica de prevenção da elevada morbidade e mortalidade associadas a esta mesma entidade (*ibid.*)

¹² «Célula do tecido conjuntivo muito alongada geralmente aplicada contra feixes colagénio» (Lewalle et al., 2003, p.268).

2. Fundamentação teórica

2.1 Teoria de *skopos*

A escolha desta teoria como base teórica do projeto a realizar prende-se com o objetivo das traduções cujo intuito é o de divulgar conhecimento na língua portuguesa sobre uma doença rara, que se crê estar subdiagnosticada na Europa. A tarefa tradutória deste projeto revê-se nesta mesma teoria, onde o objetivo guiará a metodologia de tradução a seguir.

Partindo desta ótica, e de acordo com a teoria de *skopos* cuja denominação deriva da palavra grega que significa propósito/objetivo, esta defende que as ações são precedidas conscientemente ou inconscientemente por uma expectativa futura e que, ao sumariar todos os requerimentos para essa mesma ação, se pressupõe que fará sentido para um dado agente escolher uma finalidade dentro de todas as opções possíveis numa cultura e situação específicas (Reiss & Vermeer, 2014).

Clarificando, e segundo os autores acima referidos, revela-se importante mencionar a este ponto que existe uma diferenciação entre as teorias denominadas “*general theory of action*” e “*general theory of translational action*”, que serão doravante designadas neste projeto como “teoria generalista da ação” e como “teoria generalista da ação translacional”, respetivamente.

Assim sendo, esta mesma diferenciação reflete-se no facto de que a teoria generalista da ação começa com uma situação em particular que é avaliada por alguém de maneira específica, que agirá de forma a que a sua ação possa ser justificada mediante a sua avaliação. Ao passo que, e contrastivamente, a teoria generalista da ação translacional começará com uma situação em que já ocorreu uma ação precedente, i.e., texto de partida, sendo que aqui a questão não se prende com o modo como alguém age, mas sim com o modo como alguém continuará essa mesma ação precedente, por exemplo, ao traduzir ou ao interpretar um dado texto de partida (*ibid.*). Sendo a ação translacional regida por uma dada finalidade/objetivo, tal como referem os autores:

“Each discourse is more or less clearly directed at a goal (intentional) and, as such, it is an instrument for pursuing intentions.” (Reiss & Vermeer, 2014, p.85)

A ação (A) é assim descrita, de acordo com Reiss e Vermeer (2014), pela seguinte função de dois fatores onde se encontra a avaliação de uma dada situação (sit) e a sua intenção/objetivo (int):

$$A = f(\text{sit}, \text{int})$$

Posto isto, uma ação terá sucesso se for interpretada como adequada à situação, interpretação esta requerida em primeiro lugar por parte do agente, que deve identificar qual a sua intenção. Já o denominado “*interaction partner*”, o recetor, poderá também procurar uma interpretação para a ação do agente, todavia estas interpretações poderão diferir (*ibid.*). O sucesso de uma dada ação é desta forma declarado de forma independente por parte do agente e do recetor. Assim, o valor de uma ação poderá ser atribuído na ótica do agente, dependendo da sua intenção, ao passo que, no caso do recetor, este valor será atribuído mediante a função interpretada (*ibid.*).

Significa isto que cada ação e respetiva interpretação pressupõe, segundo os autores, uma “teoria”, tendo uma ação êxito se a teoria do agente da ação e a teoria do recetor, quanto à sua interpretação, não diferirem significativamente (*ibid.*).

Adicionalmente, e no que concerne à ação e às formas de agir, os autores fazem uma distinção entre o modo como foi planificada uma intenção, i.e., o que terá sido feito na fase de planeamento onde, por exemplo, é escolhido um tema com o objetivo de cumprir uma dada intenção, e o modo como o tema foi posto em prática, i.e. o que foi feito na fase de implementação (*ibid.*).

Fornecendo o exemplo dos autores, podemos assumir que o *skopos*/objetivo é o de distrair alguém da sua ansiedade. Assim, para atingir este objetivo, decide-se optar pelo desvio da atenção para um tema interessante, um concerto, por exemplo. Para que esta intenção seja cumprida, será sugerida a ida a esse concerto (Reiss & Vermeer, 2014, p.89).

Conclui-se, desta forma, que o *skopos* de uma ação possuirá precedência perante o modo de agir, ou seja, o *skopos* determinará o que é feito e como é feito (*ibid.*). Recorrendo ao exemplo dos autores novamente, pressuponhamos que o *skopos* é traduzir a Bíblia “*as a magical text*”; de modo a transmitir esta “magia” da Bíblia, será mais importante reproduzir o som das palavras o mais fielmente possível ao invés de fornecer o seu significado. Por

outro lado, se o *skopos* for traduzir a Bíblia como um texto informativo, torna-se importante o fornecimento dos significados do texto para que teólogos ou um público em geral o possam consultar (Reiss & Vermeer, 2014, p.90).

Seguindo esta ótica, os resultados do processo tradutório apresentarão variações de acordo e conforme os *skopoi* definidos (*ibid.*).

Passando a tradução a ser vista, segundo Baker (2001), como uma forma específica da ação humana, ação esta que possui um resultado, sendo o resultado da ação translacional (“*translational action*”) denominado por Reiss e Vermeer como *translatum*, consistindo este resultado numa variedade particular de texto de chegada (citado por Baker, 2001, p. 235).

Assim, o foco principal desta abordagem funcionalista reflete a ideia de que não será o texto de partida *per se* e os seus efeitos na audiência de chegada e/ou a função ao texto atribuída pelo autor que irão determinar o processo tradutório, mas sim a função ou *skopos* do texto de chegada (Baker, 2001). Função esta que será atribuída pelo denominado “*initiator*” que representa as necessidades dos clientes, sendo o *skopos* condicionado pelos utilizadores do texto de chegada e pela sua situação e bagagem cultural (*ibid.*).

Resumindo, e segundo Hella Kirchhoff (1981), o processo de tomada de decisões concerne a determinadas fases, onde, em primeiro lugar, se encontra a definição do *skopos* sendo o mesmo estabelecido mediante a consideração dos utilizadores do texto de chegada; caso esta audiência não seja especificada, será impossível decidir se determinadas funções textuais serão ou não adequadas (citado por Reiss & Vermeer, 2014, p. 91).

Em segundo lugar, esta autora menciona a fase de redefinição da relevância de determinados aspetos do texto de partida, de acordo com o *skopos* estabelecido (*ibid.*). Situação esta que ilustra com um exemplo onde se supõe que determinadas partes da história cultural escritas em espanhol por um latino-americano teriam de ser reescritas se a tradução fosse dirigida a uma audiência da europa central cuja bagagem cultural é diferente, e onde as adaptações podiam ser levadas a cabo por uma equipa de especialistas antes da tarefa da tradução, ou poderiam ser realizadas por um tradutor que seja também especialista na área durante a fase da tradução, sendo também possível que estas mesmas alterações fossem feitas por um especialista após a tradução se encontrar concluída (citado por Reiss & Vermeer, 2014, p. 91).

Quanto à terceira e última fase neste processo, a autora aponta a concretização do *skopos* sendo o texto de partida transferido funcionalmente ao ter em conta as expectativas da audiência, sendo que, e em adição, a autora refere que a primeira e a segunda fases supramencionadas requerem uma familiaridade com a cultura de chegada, ao passo que a terceira já requer uma competência adicional na língua de chegada (citado por Reiss & Vermeer, 2014, p. 92).

Passando agora às hierarquias do *skopos*, importa mencionar a este ponto que diferentes secções do texto de partida podem ser traduzidas com finalidades diferentes, existindo a possibilidade de ser encontrada uma hierarquia de *skopoi* em textos (Reiss & Vermeer, 2014).

Em suma, a tradução é vista segundo esta ótica, e de acordo com Reiss e Vermeer, como uma oferta de informação a membros de uma determinada cultura numa dada língua, sendo caracterizada como uma oferta de informação secundária, que reproduz uma oferta de informação primária mediante o *skopos* estabelecido segundo as necessidades dos clientes (citado por Baker, 2001, p. 236). Seguindo este raciocínio, ambos os autores referem que será possível que o *skopos* varie entre audiências, dado que o mesmo poderá ser diferente no texto de partida e no texto de chegada. Nos casos em que o *skopos* se revela o mesmo nos dois textos, esta situação é caracterizada por uma funcionalidade constante (“*functional constancy*”); já no caso em que o *skopos* difere entre os mesmos, esta situação será caracterizada por uma mudança de função (“*change of function*”), mudança esta que requer não uma coerência intertextual perante o texto de partida, mas sim um determinado grau de adequabilidade ou conformidade para com o *skopos*, que determinará a seleção e a organização do conteúdo (*ibid.*). Finalizando, segundo Reiss e Vermeer (1991), o denominado *translatum* não será *ipso facto* uma reprodução fiel do texto de partida, contudo, o grau de fidelidade ao texto de origem poderá constituir um possível e legítimo *skopos*, frisando a autora que esta teoria não promove a tradução livre em todos ou na maioria dos casos (citado por Baker, 2001, p. 236).

2.2 *Skopos* do texto de partida vs. *skopos* do texto de chegada

Como já foi mencionado anteriormente, o *skopos* de um *translatum* pode ser diferente daquele estabelecido para o texto de partida, o que pode ser justificado, de acordo com Reiss e Vermeer (2014), pelos três argumentos que se seguem.

O primeiro argumento refere que a ação da tradução e da interpretação difere da ação de produção de um texto, e que, conseqüentemente, a ação translacional poderá servir diferentes propósitos, enfatizando-se, contudo, a este ponto, que a preservação da finalidade do texto de partida não deverá ser considerada como uma característica definitiva da tradução, uma vez que esta preservação não constitui um requerimento básico pertencente à teoria generalista da ação translacional (*ibid.*). Existindo até a impossibilidade de cumprir este requisito em determinados casos, por exemplo, no caso de uma tradução literária, em que os autores mencionam e exemplificam que as razões que os contemporâneos de Cervantes tinham para ler “Dom Quixote” não são hoje as mesmas para os leitores espanhóis (Reiss & Vermeer, 2014, p.92).

Passando ao segundo argumento apontado pelos autores, este é baseado na premissa de que a ação translacional constitui um tipo de oferta de informação, logo, esta mesma oferta é realizada sob a condição de que esta contenha algum tipo de informação nova, que seja de interesse para os recetores, sendo este caráter inovador que representa precisamente um *skopos* diferente de uma dada oferta (Reiss & Vermeer, 2014).

Quanto ao terceiro argumento baseado no trabalho de Hirsch (1967), este sustenta que a interpretação de um texto deverá identificar exatamente quais foram as circunstâncias contempladas em termos de atingir o seu objetivo e intenção, o que implicará, no caso destas circunstâncias não serem compreendidas, que o texto também não o seja (citado por Reiss & Vermeer, 2014, p. 93). Clarificando, as línguas e as culturas são, segundo estes autores, entidades individuais, logo, os textos, como partes constituintes deste sistema, são também considerados entidades individuais, tornando-se a este ponto claro que os valores de um elemento de um sistema que são transferidos para outro sistema encontram-se sujeitos à mudança, dado que estes mesmos valores iniciais passam a estar relacionados com elementos de um novo sistema (*ibid.*). Sendo considerado impossível, mediante esta ótica, que as circunstâncias que levaram à formulação do objetivo de criação de uma obra sejam as

mesmas aquando da tradução dessa mesma obra. Fornecendo um exemplo dos autores, estes mencionam que, para os contemporâneos de Homero, a “Íliada” era o que são hoje as telenovelas para o público em geral, questionando os autores: quem seria o adulto que leria este clássico nestes termos nos dias de hoje? (Reiss & Vermeer, 2014, p.93)

Para terminar, apesar de ser frequentemente discutido que um determinado *translatum* deva refletir o mesmo efeito do texto original, para que esta situação se verifique poderá ser necessária uma mudança de funcionalidade e, por estas razões, a não variação da mesma não será um requerimento absoluto (*ibid.*).

2.3 Críticas tecidas à teoria de *skopos*

As objeções à teoria de *skopos* relacionam-se essencialmente com a definição de tradução e com a sua relação entre o texto de partida e de chegada. Assim, e conforme Schreitmüller (1994), esta teoria, ao tentar estabelecer uma teoria geral e compreensível da tradução, força a presença de casos díspares de relações textuais num âmbito onde se tentam unificar mediante a noção da oferta de informação (citado por Baker, 2001, p. 237). Referindo-se também que a existência de um limite entre o que é legitimamente designado tradução e adaptação deveria ser definido, o que, de acordo com este raciocínio, e segundo Koller (1990), independentemente da finalidade para a qual uma tradução foi produzida, o texto de partida será o critério de referência pelo qual todas as traduções se devem reger (*ibid.*).

Ainda no que às críticas a esta teoria diz respeito Newmark (1991) critica a simplificação excessiva inerente ao funcionalismo devido à ênfase dada à mensagem em detrimento da autoridade representada por um texto de partida (*ibid.*). Além disso, a abordagem cultural de Reiss e Vermeer tem sido considerada menos aplicável à tradução literária, dado o estatuto especial de uma obra de arte literária (Baker, 2001).

Não obstante, Vermeer (1989), argumenta que, quando se dá a composição de um determinado texto, este é realizado com uma função em mente ou com um grupo restrito de funções e que a teoria de *skopos* não nega que um texto possa ser usado de diferentes formas não previstas originalmente, mas sim defende que o *translatum* é um texto por mérito próprio, com potencialidade por si próprio (citado por Baker, 2001, p. 238). Assim, a tradução é vista como um processo de tomada de decisões, cujos critérios são fornecidos

pelo *skopos*, afastando-se o foco da tradução da mera reprodução de um texto de partida ao aproximar-se mais dos desafios inerentes à produção de um texto de chegada, trazendo desta forma inovação às teorias da tradução (Baker, 2001).

Por fim, o virar das atenções para aspetos funcionais da tradução e para a explicação de tomadas de decisão foram os aspetos que fizeram com que a responsabilidade ética e a competência do tradutor passassem para o primeiro plano, passando os tradutores a ser vistos como autores do texto de chegada, libertando-se das limitações e restrições impostas por um conceito de fidelidade concernente apenas ao texto de partida (*ibid.*).

3. Estudos de tradução baseados em corpus e linguística de corpus

A exploração teórica desta temática em específico neste projeto, reflete uma das metodologias preconizadas para facilitar a fase da tradução dos artigos de revisão. Esta metodologia visou a seleção de artigos científicos primários e secundários referentes ao D-LAL para que estes fossem alvo de estudo e de comparação mediante o uso de uma ferramenta de análise de corpora. São os resultados desta mesma análise que irão providenciar dados que auxiliem a tradução, que se prendem, por exemplo, com o grau de densidade terminológica inerente, com o grau de variedade lexical e com problemas relacionados com o uso elevado de abreviaturas, siglas e acrónimos.

Contudo, a exploração desta temática não poderia deixar de parte o papel importante que a mesma assume, não só na área dos estudos da tradução em geral, como também na pedagogia da tradução e no auxílio providenciado à criação de instrumentos/ferramentas que apoiam o tradutor. Assim sendo, passemos a uma breve elucidação teórica concernente a esta temática, de modo a facilitar o entendimento de conceitos chave.

Para começar, e segundo Munday (2016), a impulsionadora desta disciplina foi a rápida evolução da tecnologia e dos sistemas informáticos, que tornou possível a criação de corpus eletrónicos de ocorrência natural que pudessem ser processados e analisados mediante o uso de software preparado para investigar o uso de palavras, padronizado ou não, contido em textos. Sendo nesta área considerado extremamente importante o conceito de ocorrência natural nos textos, conceito este que se aplica, de acordo com o autor acima mencionado, a

textos escritos num contexto comunicativo real, em detrimento de textos produzidos artificialmente por um dado investigador (*ibid.*).

Sinclair (1991) refere que a principal razão para o uso de corpora computadorizados se encontra relacionada com a qualidade da evidência linguística, particularmente no que concerne a colocações de palavras e usos típicos de itens lexicais (citado por Munday, 2016).

Seguindo a perspetiva anterior, os estudos de tradução servem-se dessa evidência linguística para analisar o processo de tradução, análise esta que poderá vir a servir de prática recorrente no âmbito pedagógico. Originando de Baker (1993), a ideia de investigação da tradução e interpretação por intermédio do uso de corpora, que na altura previa que esta associação à linguística de corpus iria providenciar a metodologia necessária à realização de investigações empíricas, ao mesmo passo que a teoria da tradução identificaria as áreas de interesse e elaboraria hipóteses práticas (citado por Laviosa, 2004). De acordo com estas autoras, o trabalho de ambas as áreas contribuiria em harmonia para o benefício e avanço do ramo descritivo dos estudos da tradução, trabalho este que passou desde então a ser denominado como “*corpus-based translation studies*”, sendo reconhecido pela sigla: CTS (*ibid.*), denominação esta que dá o nome a este mesmo tópico, neste projeto.

Seguindo o raciocínio do que se encontra acima, e segundo Baker (1993, 1995, 1996, 2000), os estudos da tradução veem desta forma a análise de corpus como uma fonte de material descritivo e comparativo que pode ajudar na identificação das diferenças existentes entre a linguagem característica da tradução e a linguagem encontrada em textos originalmente escritos numa determinada língua (citado por Serpa & Rocha, 2016).

Assim, a denominada pedagogia da tradução baseada em corpus, de acordo com Laviosa (2008, 2009) e com Camargo (2011), define a existência de uma orientação atribuída ao ensino das competências tradutórias, cuja abordagem recorre a um modelo caracterizado pelo reconhecimento do uso real da linguagem mediante o uso de corpora constituídos por textos originais, recorrendo também ao reconhecimento da linguagem traduzida através do uso de corpora constituídos por textos de chegada (Serpa & Rocha, 2016). A observação de ambos os tipos de corpora facilita deste modo uma sistematização das informações léxico-culturais para que estas sirvam de exemplos e de amostras para a prática tradutória (*ibid.*).

Este modelo pedagógico, segundo Díaz Fouces, quando em associação com dados empíricos, representa comportamentos recorrentes denominados por “*habitus*”, sendo estes mesmos comportamentos que podem ser descritos com vista à criação de estratégias de ensino (citado por Serpa & Rocha, 2016). Desta forma, mediante o reconhecimento deste *habitus professional*, os autores Bordieu (1980) e Tardif (2002), consideraram que este é um conjunto de competências a ser abordado na formação do tradutor profissional e a figurar nas propostas de ensino mais recentes dentro da área (*ibid.*).

Salientando Tardif et al. (1991) que as informações obtidas pela experiência formam um grupo de indicações que os professores interpretam e compreendem de forma a orientar uma prática e uma profissão (*ibid.*).

Do mesmo modo, também Simeoni (1998) e Gouanvic (2005) acrescentam à mesma asserção que o estudo dos comportamentos tradutórios será estabelecido através da observação da frequência e da manutenção dos dados reais da língua de partida e da língua de chegada. Observação esta que abre portas à utilização das teorias e metodologias da linguística de corpus, ao beneficiar o empirismo e a análise da uniformização de comportamento, tornando assim possível a constituição de uma estrutura regular (citado por Serpa & Rocha, 2016).

Continuando, e de acordo com estes autores, podemos ver que os dados empíricos fornecidos por estudos de corpora podem levar à observação das opções dos alunos e ajudam na proposta de alternativas, de modo a consolidar uma didática de avaliação do processo tradutório, permitindo também a compreensão da receção desta abordagem por parte dos alunos, sendo proporcionadas novas ferramentas didáticas que poderão ser disponibilizadas para uso em contexto da sala de aula (Serpa & Rocha, 2016).

Adicionalmente, e conforme a investigação realizada por Bowker (1999), estas “habilidades práticas” provenientes da exploração de corpora consciencializam os alunos quanto ao seu papel enquanto produtores de sentido (citado por Serpa & Rocha, 2016). O uso de corpus cria assim um ambiente que não só beneficia, como permite, que os tradutores realizem melhores aproximações em termos terminológicos nos seus textos de chegada (Serpa & Rocha, 2016).

Favorecendo o uso de corpora competências culturais e terminológicas, no sentido em que se dá uma ampliação do ambiente em que o aluno se encontra, por exemplo, no que diz respeito à procura de um dado termo específico que seja beneficiada pelo uso de corpus, o aluno não só encontrará diversas situações de aplicação de um dado termo, como também poderá verificar quais são as palavras que mais se encontram associadas ao mesmo (*ibid.*). O que consequentemente fará com que o aluno ganhe não só habilidades terminológicas, como também faz com que o mesmo conheça reutilizações e realocações de um dado termo (*ibid.*).

Seguidamente, e quanto à perspetiva desta área de acordo com Baker (1993), os textos de chegada possuem informações de eventos comunicativos genuínos, não sendo inferiores nem superiores a outros eventos comunicativos em qualquer língua, mas, no entanto, são diferentes, sendo a natureza desta diferença que necessita de ser explorada e observada. Desta forma, o afastamento verificado perante os textos de partida e a equivalência revelou-se instrumental na preparação do terreno para a introdução dos trabalhos com corpus, pois permitiu à disciplina evoluir da sua obsessão de longa data onde eram estudadas ocorrências isoladas, i. e., uma tradução comparada a um texto de partida de cada vez, criando-se assim um requerimento cujo cumprimento é possível por intermédio dos estudos com corpus, nomeadamente no que diz respeito ao estudo de um elevado número de textos pertencentes a um mesmo género (*ibid.*).

Do mesmo modo, Newman (1980) sugere que a saída do dilema entre noções de equivalência e a tradução encontra-se na observação de ocorrências traduzidas, de modo a determinar, com base nessas mesmas ocorrências, o tipo de generalizações que possam formar a base de uma teoria relativa à competência ou referente a uma descrição sistemática (citado por Baker, 1993). Dentro das mesmas linhas, Toury (1978, 1980) refere que é vital para os estudos da tradução o desenvolvimento de um ramo descritivo, de modo a vir a tornar-se uma disciplina autónoma, sem o qual os tradutores terão de continuar a apoiar-se noutras disciplinas como a linguística para obterem fundamentações teóricas (*ibid.*). Advindo desta situação a importância dada aos estudos descritivos da tradução reconhecidos pela sigla “DTS” (*Descriptive Translation Studies*), uma vez que este é o ramo da disciplina a que cabe o fornecimento de uma metodologia e procedimentos de investigação, para que seja possível que os resultados de estudos descritivos individuais possam ser expressos em termos de generalizações concernentes ao comportamento tradutório (*ibid.*).

Toury (1980, 1991) frisa que este ramo descritivo consiste primariamente na investigação do que é a tradução, respondendo também à questão do porquê de ser realizada da forma que é, sendo um dos objetivos tornar a repetição dos estudos possível quer para um mesmo corpus, como para um corpus diferente (*ibid.*).

Torna-se importante mencionar a este ponto que as palavras corpus e corpora, apesar de figurarem cada vez mais na literatura da tradução, não se referem ao mesmo tipo de corpora discutido na linguística (Baker, 1993). Os corpora nos estudos de tradução são caracterizados nas palavras da autora como sendo “*modest affairs*”, uma vez que o seu tamanho não é geralmente expresso pelo número de palavras, mas sim pelo número de textos (*ibid.*).

Passando agora à importância dos estudos de corpus relacionada com as ferramentas e os instrumentos de apoio à tradução, Baker (1993) cita e refere que Sinclair (1992) toca neste assunto, brevemente e do ponto de vista de um linguista, no que concerne a uma aplicação destes mesmos estudos, como podemos ler abaixo:

The new corpus resources are expected to have a profound effect on the translations of the future. Attempts at machine translation have consistently demonstrated to linguists that they do not know enough about the languages concerned to effect an acceptable translation. In principle, the corpora can provide the information. (Baker, 1993, p. 242)

De acordo com a citação acima, podemos depreender que os resultados destes estudos podem melhorar a performance não só dos tradutores, como também da tradução automática em termos de aproximação com a estrutura e com os padrões de uma dada língua natural (Baker, 1993).

Contudo, e no que concerne a esta maior aproximação, revela-se importante mencionar a este ponto que académicos como Toury (1991) e Even-Zohar (1979) já observaram que a atividade da tradução em si, ou seja, a necessidade de comunicar através de linguagem traduzida, constitui e opera como uma restrição no comportamento tradutório, dando assim origem a padrões específicos encontrados em textos de chegada (citado por Baker, 1993). Reforçando, Even-Zohar salienta que na tradução estes padrões constatados são

inexplicáveis em termos dos repertórios envolvidos, i.e., padrões que não são resultantes da interferência da língua de partida, nem da língua de chegada (*ibid.*).

Deste modo, Baker (1993) refere que estes padrões passam a ser descritos e reconhecidos como características universais da tradução (“*universal features of translation*”), o que de acordo com esta autora, se relaciona com o impacto que os corpora causaram nos estudos da tradução, uma vez que a consequência do estudo dos mesmos se reflete na possibilidade de identificação das características dos textos traduzidos, auxiliando assim à compreensão do que é a tradução e de como funciona (*ibid.*).

Características universais da tradução

Baker (1993) menciona que a necessidade de elucidação, quanto à natureza de textos traduzidos, constitui uma das prioridades a requerer a aplicação de técnicas de corpus; assim, para que tal seja possível, revela-se necessário o desenvolvimento de ferramentas que permitam a identificação das características universais da tradução, ou seja, das características cuja presença ocorre frequentemente na linguagem traduzida e não na língua original e que não constituem resultados da interferência de um sistema linguístico específico.

Clarificando, a autora fornece alguns exemplos destas mesmas características provenientes de estudos de pequena escala e da observação casual de alguns académicos que mencionam intuitivamente que estas mesmas características possam estar ligadas ao processo da tradução em si, não sendo fruto da confrontação de sistemas linguísticos específicos (*ibid.*). Assim sendo, segue-se uma enumeração das características referidas por Baker.

Em primeiro lugar, é apontado pela autora um aumento significativo do nível de explicitação quando em comparação com um dado texto de partida ou com textos originais no geral, por exemplo, na presença de traduções que constroem informações contextuais extensas no texto de chegada (*ibid.*). Fornecendo a autora o seguinte exemplo presente no livro “*Autumn of Fury: the Assassination of Sadat*”, cujo autor é Mohamed Heikal, onde o simples excerto: “*The example of Truman was always present in my mind*” é apresentado no texto de chegada em árabe da forma que se segue.

In my mind there was always the example of the American President Harry Truman, who succeeded Franklin Roosevelt towards the end of World War II. At that time - and after Roosevelt - Truman seemed a rather nondescript and unknown character who could not lead the great human struggle in World War II to its desired and inevitable end. But Truman - faced with the challenge of practical experience - grew and matured and became one of the most prominent American presidents in modern times. I imagined that the same thing could happen to Sadat. (Baker, 1993, p. 243)

Discutindo Toury (1991), neste âmbito, que é aceite que a explicitação faça parte da interação numa língua estrangeira, perguntando-se o autor se haverá diferenças na natureza das explicitações, por exemplo, quando realizadas por parte de tradutores profissionais e tradutores não profissionais ou até quando realizadas no registo da tradução oral ou escrita (citado por Baker, 1993).

Em segundo lugar, é mencionada neste conjunto de características uma tendência para a desambiguação e para a simplificação, sendo mencionado um exemplo da autora Vanderauwera (1985) em que a mesma refere que, no seu corpus de traduções de romances para inglês provenientes da língua neerlandesa, constatou que os pronomes ambíguos na língua de partida eram substituídos por formas que permitissem uma identificação mais precisa, sendo também a sintaxe mais complexa do original simplificada na língua de chegada. Verificando-se de igual forma que onde as aspas falharam no original na identificação do discurso ou pensamento de uma dada personagem, estas foram restauradas no texto de chegada (citado por Baker, 1993).

Quanto à terceira característica, e conforme Shlesinger (1991) e Toury (1991), esta refere que se observa uma forte preferência pela “gramaticalidade” convencional no que toca à interpretação/tradução oral, manifestando-se esta pela tendência de aperfeiçoar frases inacabadas ao tornar as frases agramaticais mais corretas, omitindo também características do discurso oral, como falsos começos de frase e autocorreções. Tendências estas que, segundo Shlesinger (1991), têm lugar também no contexto de uma sala de tribunal, mesmo quando estas falhas no discurso se revelam claramente intencionais (citado por Baker, 1993).

No que diz respeito à quarta característica referida, esta reflete-se no evitar de repetições ocorridas nos textos de partida, observando-se esta situação devido à presença de omissões ou de reformulações frásicas. Salientando-se que esta é uma das características mais persistentes e uma das normas mais inflexíveis verificada em traduções provenientes das inúmeras línguas alvo desta análise (*ibid.*).

Passando à penúltima característica apontada por Baker, esta reflete-se na presença de uma tendência para exagerar as características da língua de chegada, sendo fornecido o exemplo da escrita hebraica, onde os binomiais compostos por sinónimos ou quase sinónimos são uma característica comum, mas que, no entanto, tendem a ocorrer mais frequentemente nos textos de chegada do que nos textos de partida. Sugerindo Vanderauwera (1985) que as traduções acentuam estas características, de modo a compensar de certa forma pelo facto de os textos originais não terem sido originalmente dirigidos ao funcionamento noutra ambiente (citado por Baker, 1993).

Não obstante, e relativamente à última característica, fornecendo o exemplo presente em Baker (1993), Shamaa (1978) relata que palavras tão comuns como “*say*” e “*day*” ocorrem mais em textos traduzidos para o inglês oriundos da língua árabe, do que ocorrem em textos originais escritos em inglês. Sendo, ainda assim, a ocorrência destas palavras no inglês já traduzido menor do que a ocorrência destas mesmas palavras em textos de partida árabes. Preconizando esta última autora que esta distribuição pouco habitual, apesar de subtil, contribui para a identificação de um texto como sendo uma tradução, deixando a leve impressão de ser um texto culturalmente exótico (*ibid.*). Conhecendo-se esta característica, segundo Frawley (1984), pela denominação de terceiro código (“*the third code*”), uma vez que o mesmo é o resultado da confrontação dos códigos de partida e de chegada, que permite por sua vez a identificação de uma tradução perante a presença de textos de partida e de textos originais. Ademais, também Blum-Kulka (1986) sugere que a investigação nesta área possa revelar que estes padrões coesivos presentes nos textos de chegada não se encontrem associados nem à língua de partida, nem à língua de chegada, existindo a possibilidade de constituírem assim um sistema por si só (*ibid.*).

Como nota final, é referido que demorará algum tempo e que seria requerida alguma ingenuidade para proceder ao desenvolvimento de uma metodologia de corpus capaz de captar estas mesmas características universais (Baker, 1993). Contudo, assumindo que se

possui um corpus de textos traduzidos para inglês provenientes de várias línguas de partida, seria mais realista a tentativa de isolação de determinados padrões verificados (*ibid.*).

Existe posteriormente a necessidade de comparação destes resultados com outros resultados obtidos, provenientes de corpora de textos traduzidos, por exemplo, em francês ou em alemão, sugerindo-se que este seria um bom ponto de partida na ajuda à identificação de determinados padrões ou tendências que poderiam ocorrer nestes três corpora e que, conseqüente, constituiriam bons candidatos para a complementação das características universais da tradução (*ibid.*).

Para terminar, esta autora salienta que os estudos da tradução necessitam das técnicas e das metodologias da linguística de corpus, de modo a passar de afirmações prescritivas a afirmações descritivas, de passar de metodologias a teorização propriamente dita e de forma a passar de uma análise baseada em fragmentos individuais a uma análise que torne possível a formulação de generalizações.

3.1 Caracterização dos diferentes tipos de corpus

De modo a caracterizar o corpus que será alvo de análise tendo em vista o auxílio à fase da tradução, segue-se uma breve descrição das tipologias de corpora existentes.

Assim, e tendo como base uma obra que se debruça no uso dos corpora na formação do tradutor, Bernardini et al. (2003) sumaria as tipologias de corpus e as aplicações de cada uma, reconhecendo, todavia, que a terminologia desta área não é consistente (citado por Munday, 2016). Falta de consistência esta que se prende, na grande maioria dos casos, com a definição de corpus paralelos e de corpus comparáveis.

Procedendo à caracterização *per se*, em primeiro lugar, temos os designados corpora monolíngues que são constituídos por uma coleção de textos na mesma língua. Estes podem ser analisados para identificar as características do género ou estilo de um dado autor, bem como para identificar o uso de determinadas formas verbais, sendo que os tradutores podem recorrer a esta análise de forma a tornar o seu discurso num dado texto de chegada mais natural, observando, por exemplo, colocações de palavras frequentes (*ibid.*).

Seguidamente, e conforme L. Bowker (2011) e Bowker e Pearson (2002), temos os corpora comparáveis bilíngues, que são constituídos normalmente por coleções de textos de partida especializados que sejam semelhantes em duas línguas, cujo uso se revela útil devido à possibilidade de extração e exploração da terminologia (*ibid.*). Sendo sugerido um exemplo onde corpora referentes à tecnologia de painéis solares escritos em alemão e em inglês poderiam ser constituídos por um tradutor, caso este fosse realizar uma tradução neste domínio para alguma destas línguas (Munday, 2016).

Passando à terceira tipologia, segundo Kenny (2001, 2011), temos os denominados corpora paralelos que integram pares de textos de partida e de chegada, que, quando alinhados frase a frase ou parágrafo a parágrafo, permitem a observação e a investigação das estratégias aplicadas pelo tradutor; exemplos deste alinhamento podem ser encontrados online nos sites do Linguee, do MyMemory, do ReversoContext, entre outros (citado por Munday, 2016). Não obstante, revela-se importante mencionar que as designadas “*CAT tools*” provenientes da denominação “*computer assisted translation*”, oferecem, como ferramentas de apoio ao tradutor, a possibilidade de realização de alinhamentos como é o caso, por exemplo, dos softwares SDL Trados Studio e MemoQ.

Para rematar, e de acordo com Benardini et al. (2003), os corpora monolíngues nas línguas de partida e de chegada, em conjunção com corpora paralelos, possibilitam aos alunos ou aos investigadores a comparação das características textuais dos textos originais perante as dos textos criados sob a restrição da tradução (*ibid.*). Reforçando-se aqui a caracterização e descrição do já mencionado terceiro código da tradução.

3.2 Corpus paralelo vs. corpus comparável

Tendo em conta que existe alguma instabilidade concernente à distinção entre corpus paralelo e corpus comparável, segue-se uma descrição mais elaborada referente a estas duas tipologias de corpora, para que se possa compreender os motivos por trás desta falta de uniformização terminológica.

Assim sendo, e tendo por base o capítulo “*Parallel and Comparable Corpora: What is Happening?*” escrito por McEnery e Xiao (2008), presente no livro “*Incorporating Corpora the Linguist and the Translator*” da autoria de Anderman e Rogers (2008), torna-se possível não só a verificação das diferenças entre ambas as tipologias, bem como as aplicações práticas das mesmas quando associadas aos estudos da tradução.

Desta forma, os autores salientam que o uso destas tipologias de corpora oferecem usos específicos, tais como o fornecimento de novas perspetivas relativas às línguas comparadas, observação esta que se torna de verificação mais difícil se forem apenas usados corpora monolíngues. Salientando-se também que ambos os corpora paralelos e comparáveis podem ser usados para fins comparativos, por exemplo, no aumento do nosso conhecimento referente a diferenças culturais, ampliando também o nosso entendimento no que às características universais da tradução diz respeito. Características universais estas que, à semelhança do mencionado anteriormente, clarificam as diferenças existentes entre textos produzidos na língua original e entre textos traduzidos para uma dada língua (McEnery & Xiao, 2008).

Adicionalmente, o uso de ambas as tipologias de corpora contribui para inúmeras aplicações práticas, por exemplo, no campo da lexicografia, na área de ensino das línguas e na tradução (*ibid.*).

Passando à instabilidade entre a denominação destes dois tipos de corpora, esta deve-se à aplicação dos mesmos termos, mas com significações diferentes entre si. Por forma a elucidar, será utilizado um sistema de explicação semelhante ao que se encontra na obra original, que tornará esta clarificação mais simples.

Começemos pela natureza dos corpora reconhecidos pela aplicação em mais do que uma língua:

I- Textos de partida e respectivas traduções.

II- Subcorpora monolíngues.

III- Uma combinação das tipologias I e II.

Tendo por base esta descrição simplificada, é possível a observação de diferentes denominações para estes conceitos, aplicadas por parte de diferentes autores. Assim, para Aijmer e Altenberg (1996) e para Granger (1996), o conceito presente em I é referente à denominação corpus de tradução, ao passo que o conceito presente em II é reconhecido por estes autores pela denominação de corpus comparável (*ibid.*). Em contrapartida, para McEnery e Wilson (1996), Baker (1993) e Hunston (2002), o conceito I é atribuído à descrição de um corpus paralelo, enquanto a descrição II corresponde à designação corpus comparável. Ademais, para Johansson e Hofland (1994) e para Johansson (1998), o termo corpus comparável corresponde aos conceitos I e II. Já para Barlow (1995, 2000), aquando do desenvolvimento da sua ferramenta de corpus *ParaConc*, o mesmo aplicou o conceito I como sendo um corpus paralelo (*ibid.*).

É importante esclarecer a este ponto que este projeto aplica estes mesmos conceitos à semelhança da aplicação proposta por Baker (1993), em que o conceito I corresponde à denominação de corpus paralelo e o conceito II corresponde à designação de corpus comparável. Quanto ao que diz respeito ao conceito III, e conforme Anderman e Rogers (2008), este é referido como pertencente aos corpora paralelos num sentido estrito (citado por McEnery & Xiao, 2008).

Revela-se oportuno a este ponto apresentar uma breve definição concernente aos corpora paralelos e aos corpora comparáveis.

Os corpora paralelos podem ser definidos pela presença de textos de partida e respetivos textos de chegada e estes podem ser: bilíngues ou multilíngues; unidirecionais, i.e., traduções realizadas de apenas uma língua para outra; bidirecionais, onde, por exemplo, se encontram textos de partida em inglês com as respetivas traduções em italiano e também textos de partida em italiano com as respetivas traduções em inglês; e multidirecionais, onde um dado texto de partida possui as suas versões de chegada, por exemplo, em inglês, francês e alemão (McEnery & Xiao, 2008).

Por outro lado, os corpora comparáveis podem ser definidos como uma coleção de corpus que contêm componentes semelhantes, pois são obtidos mediante um determinado conjunto de critérios, possuindo assim uma representatividade geral semelhante (*ibid.*). Fornecendo o exemplo dos autores, este corpus poderia ser constituído pelo mesmo número de textos dentro de um determinado género em línguas diferentes, recolhidos num período de amostragem semelhante. Em contrapartida, importa relevar que os subcorpora de um corpus comparável não são constituídos por traduções, mas sim por textos onde a comparabilidade seja possível, ou seja, textos cujo filtro de recolha se assemelha aos critérios usados aquando da seleção dos textos para o corpus comparável (*ibid.*).

Quanto a uma das vantagens importantes do uso de corpora comparáveis, torna-se importante salientar que a mesma é devida ao facto de que estes textos possuem uma linguagem “original”, i.e., que não se encontra restrita ao já abordado terceiro código da tradução também conhecido por “*translationese*”, numa denominação que aproxima o seu nome ao de uma língua natural. Sendo os corpus comparáveis considerados mais úteis à atividade da tradução em si.

Referindo os autores que um corpus comparável especializado poderá ser particularmente útil numa tradução pertencente a um domínio especializado, pois, ao traduzir textos desta natureza, o tradutor acaba por lidar com uma parte da sua linguagem nativa usualmente tão díspar quanto uma língua estrangeira (*ibid.*). Auxiliando assim os corpus comparáveis na produção de um texto de chegada na língua nativa de um tradutor.

Não obstante, os corpus paralelos ajudam também à prática da tradução em termos da procura de equivalência de dadas expressões entre determinadas línguas.

Encerrando este tópico, e segundo Williams (1996), os corpus paralelos são também essenciais no auxílio aos tradutores, pois possibilitam uma maior precisão na aplicação da terminologia e fraseologia concernente a uma dada área, sendo o uso dos mesmos recomendado por estas mesmas razões (citado por McEnery & Xiao, 2008).

3.3 Corpora comparáveis e memórias de tradução

Dada a importância das memórias de tradução no contexto profissional de um tradutor, e dado que será usado um software de apoio na realização das traduções que este projeto visa, revela-se pertinente apontar as similaridades dos corpora comparáveis com as ditas memórias de tradução às quais estes softwares recorrem.

Designando uma memória de tradução ou apenas TM (*Translation Memory*), uma base de dados que contém alinhados segmentos de partida com os respectivos segmentos de chegada, sendo consideradas estas memórias como pertencentes a um tipo de corpus paralelo (Zanettin, 2014). Distinguindo-se as mesmas dos corpora paralelos, não só devido à finalidade para a qual foram criadas e usadas, como também se distinguem pela forma de acesso e pelo formato em que são armazenadas (*ibid.*).

Assim, o uso de memórias de tradução é considerado pelos tradutores como uma vantagem na realização do seu trabalho. Constituindo as mesmas, segundo Somers (2003), uma das características principais presentes na estação de trabalho dos tradutores, estação esta que consiste numa espécie de ambiente de trabalho para tradutores profissionais que usualmente trabalham com textos técnicos (citado por Zanettin, 2014).

Deste modo, a dita estação de trabalho do tradutor é constituída normalmente por um editor de texto, que possui: um sistema de gerenciamento de memórias de tradução, normalmente reconhecido apenas pela forma TMMS (*Translation Memory Management System*); um sistema de gerenciamento de bases terminológicas, reconhecido também pela sigla TBMS (*Termbase Management System*); possuindo também outras utilidades entre as quais, por exemplo, um sistema de tradução automático incorporado, que tem em vista a produção de rascunhos de uma tradução, entre outras funcionalidades (Zanettin, 2014).

Contudo, é de interesse referir neste ponto que as memórias de tradução são provenientes do processo de traduzir, ou seja, estas não são fornecidas, por exemplo, como um extra num dado software, sendo criadas mediante o armazenamento automático de segmentos de partida e de chegada conforme as traduções que vão sendo realizadas (*ibid.*).

Por outras palavras, estas memórias são formadas a partir de alinhamentos de frases de textos de partida e de chegada provenientes de traduções já realizadas, cuja informação se

vai armazenando, fornecendo o sistema/software sugestões de acordo com essas mesmas informações que apresentam percentagens.

Estas memórias de tradução são assim constituídas pelas denominadas unidades de tradução (*translation units*), ou simplesmente designadas pela sigla TU, que integram pares de segmentos armazenados conjuntamente com informação administrativa, que inclui detalhes como a data de criação e o autor, bem como de qual projeto de tradução as mesmas provêm (*ibid.*).

Além disso, quando se dá a criação de um novo projeto de tradução, mais especificamente quando se introduz no software uma nova unidade de partida, o sistema procura outros segmentos de partida idênticos ou semelhantes na memória de tradução; assim, se for encontrada uma correspondência (*match*) exata ou fuzzy (entre 50% a 95%), o sistema acessa o segmento de chegada correspondente, propondo o mesmo como um possível candidato de tradução (*ibid.*). Cabendo ao tradutor a decisão de aceitação, ou não, da solução proposta pelo sistema, sendo possibilitada a edição desta proposta e a sua rejeição; assim, após a tradução de um dado segmento, o sistema volta a armazenar esta informação, para que possa ser sugerida novamente em futuras traduções (*ibid.*).

A figura número um mostra, como exemplo, uma captura de ecrã referente ao aspeto da estação de trabalho do SDL Trados Studio 2015.

Note-se que também é possível a criação de uma memória de tradução a partir de um corpus paralelo já existente, operação esta que pode ser realizada mediante o alinhamento dos pares de textos ao guardar estes resultados alinhados num formato compatível (*ibid.*).

As ferramentas de apoio à tradução incluem, regra geral, a funcionalidade de alinhamento, bem como um editor para a realização do mesmo, como podemos ver na figura número dois, onde o alinhamento realizado é concernente ao mesmo projeto de tradução apresentado na figura número um, que fora realizado com o objetivo de adquirir terminologia da área.

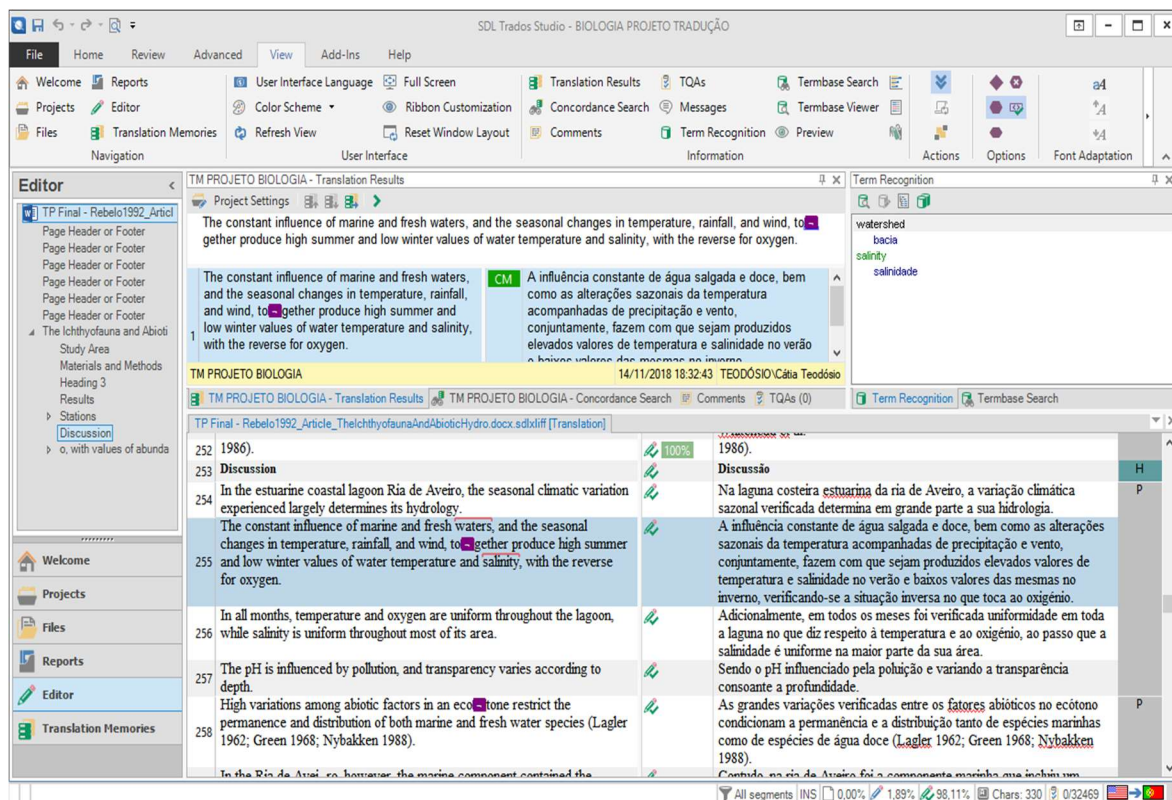


Figura 1- Estação de trabalho do SDL Trados Studio 2015.

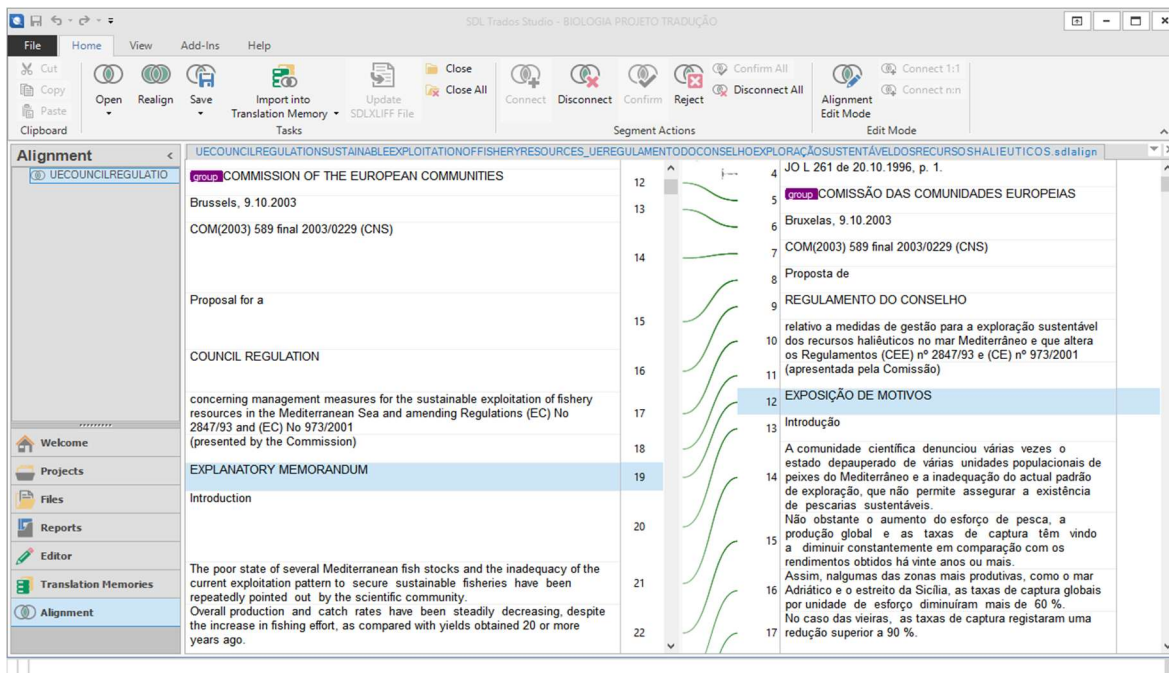


Figura 2- Exemplo de alinhamento no SDL Trados Studio 2015.

Sendo também possível o alinhamento de corpora comparáveis, possuindo, neste caso, o conceito de alinhamento uma natureza diferente da já referida quanto aos corpora paralelos.

Esta diferença relaciona-se com um alinhamento de expressões realizado mediante um padrão linear, onde um primeiro segmento de um texto na língua A, possa encontrar-se ligado a mais do que um segmento num dado texto na língua B (Zanettin, 2014).

Assim, as conexões realizadas em corpora comparáveis têm por base o conteúdo apenas, não se encontrando, desta forma, frases alinhadas, mas sim palavras e expressões presumivelmente equivalentes entre línguas e textos (*ibid.*).

Perspetiva basal esta que constitui um ponto interessante, dada a importância nas línguas da designada associação semântica, cujo conhecimento se revela valoroso na realização de traduções, dada a junção de conceitos como a colocação e a conotação. De acordo com esta linha de raciocínio, e dada a sua importância na tradução, segue-se uma breve elucidação do conceito da associação semântica presente em análises de corpora comparáveis.

3.4 Associação semântica

Segundo um capítulo da autoria de Munday (2011), intitulado “*Looming Large: A Cross-Linguistic Analysis of Semantic Prosodies in Comparable Reference Corpora*”, presente no livro “*Corpus Based Translation Studies: Research and Applications*” de Kruger, Wallmach, e Munday (2011), a associação semântica é aqui definida como referente à aura consistente de significados que uma determinada forma verbal possui juntamente com a sua colocação.

Complementando, e segundo a perspectiva fornecida por Hunston e Francis (2000), uma palavra possui uma associação semântica se puder ser demonstrado que a mesma coocorre tipicamente com outras palavras pertencentes a um grupo semântico particular (citado por Munday, 2011). Assim, a associação semântica refere-se usualmente ao que pode ser considerado como semanticamente neutro, ilustrando, o lema “*cause*” em inglês tende a ser usado conjuntamente com palavras que lhe dão um teor particular, neste caso, negativo (Munday, 2011).

McEnery e Xiao (2006) referem que, embora esta associação seja vista maioritariamente como uma questão de colocação, esta integrará também a conotação, e poderá assumir uma função atitudinal (“*attitudinal function*”). Hunston (2007) reforça que esta questão poderá depender de outros fatores, tais como o género e o registo (citado por Munday, 2011). Sendo também fornecido pelos autores um exemplo de Sinclair, onde o *phrasal verb* “*set in*”, no sentido de “*become established*”, levou o autor a concluir que este verbo é marcado por uma associação semântica negativa, uma vez que a sua colocação se encontra associada a assuntos negativos, sendo alguns dos exemplos apresentados: “*Before bad weather sets in*” e “*Desperation can set in*” (*ibid.*).

Por outras palavras, a associação semântica prende-se com o sentido e com a conotação que se encontram dispersos, segundo os autores, de forma sub-reptícia no texto envolvente.

Todavia, também será possível que seja intencional a quebra dessa mesma colocação típica de uma dada palavra, de modo a surtir um dado efeito. A este respeito, McEnery e Xiao (2006) referem que a quebra deliberada de uma associação semântica típica poderá ter como finalidade a produção de ironia (*ibid.*).

Quanto à denominada função atitudinal, para fins de um maior esclarecimento, e associando a um dos exemplos fornecidos neste capítulo, Louw (1993) descreve uma

entrevista na rádio ao diretor geral do Conselho Britânico, em que o mesmo terá referido que os contactos por parte da universidade de Zimbabwe com as universidades britânicas seriam “*symptomatic of the University of Zimbabwe*”. Deste modo, após uma análise do *Bank of English Corpus*, na altura com cerca de 37 milhões de palavras, o autor constatou que o uso da expressão “*symptomatic of*” possuía uma associação marcada, onde constavam, entre tantos outros, exemplos como: “*symptomatic of clinical depression; symptomatic of a problem; symptomatic of other management inadequacies; symptomatic of something deeply wrong*” (*ibid.*).

Argumentando Louw (1993) que o uso desta expressão, associado à universidade de Zimbabwe, transmite um forte indício de ironia, uma vez que esta expressão é amplamente associada a falhas.

“(…) the use might therefore suggest that the University of Zimbabwe is a minor partner, needing to compensate for its inadequacies by enlisting the help of UK institutions” (Munday, 2011, p. 170).

Discutindo-se a este ponto se a quebra da associação semântica é deliberada, ou involuntária.

Encontrando-se espaço a este ponto para a menção da denominada teoria de “*lexical priming*”, segundo a qual Hoey (2003) preconiza que a aprendizagem de uma palavra passa também pelo conhecimento dos encontros possíveis dessa mesma palavra com outras, quer oralmente, quer na escrita (citado por Munday, 2011). Sendo este efeito cumulativo proveniente destes mesmos encontros que integra o nosso conhecimento de uma dada palavra (*ibid.*).

Firth (1957) salienta, a este respeito, que a companhia lexical de uma palavra é referente à colocação, ao passo que a companhia gramatical de uma palavra concerne ao que o autor apelidou de “*colligation*” (citado por Munday, 2011).

A este nível, foi também constatado, por Partington (1998), que palavras cognatas em duas línguas podem apresentar associações semânticas completamente diferentes (*ibid.*). Apresenta-se o exemplo da palavra “*impresionante*” que, tanto em italiano como em espanhol, possui uma associação negativa e que, contrastivamente, em inglês “*impressive*” possui uma associação, regra geral, positiva (citado por Munday, 2011).

Esta oposição entre línguas relativa à associação semântica pôde verificar-se também no que concerne ao exemplo fornecido inicialmente de “*set in*”, uma vez que Sardinha (2000) realizou também esta pesquisa com os equivalentes portugueses “manifestar-se” e “estabelecer-se”, verificando, desta forma, que a associação semântica em português não reflete a negatividade de “*set in*” (citado por Munday, 2011). Referindo que apenas “manifestar-se”, quando colocado com a palavra doença, é que apresenta uma associação negativa, concluindo este autor que não existe um correspondente direto em português para “*set in*”.

Coloca-se a hipótese de que um tradutor em algum caso possa não reconhecer intuitivamente uma dada associação semântica, ou que, influenciado pelo léxico de uma dada língua, inadvertidamente escolha um equivalente que possua uma associação diferente da presente no original (Munday, 2011). O que conseqüentemente pode resultar numa distorção dos efeitos, ou influenciar e perturbar a leitura, caso se dê o surgimento de uma associação inesperada (*ibid.*).

Por fim, e no que concerne a uma manipulação consciente da associação semântica, esta será limitada, de acordo com McEnery e Xiao (2006), referindo estes autores que a mesma será pelo menos tão inacessível quanto a introspeção consciente de um falante no que diz respeito à colocação (citado por Munday, 2011).

Não obstante, e no que concerne a identificação da ironia como um fruto da quebra de uma associação semântica, esta situação demonstra, conforme Munday (2011), que nós, como leitores, nos encontramos familiarizados com o perfil das palavras.

Discutindo-se que um tradutor possa ter conhecimento da associação semântica geral das propostas no texto de chegada, uma vez que este é redigido na sua língua materna, ao passo que na língua de partida o tradutor possa encontrar-se menos sensível a distinções subtis dentro da associação semântica (*ibid.*).

3.5 Estatuto da linguística de corpus: disciplina ou metodologia?

Sardinha (2004) refere que existe um debate na área concernente à caracterização da linguística de corpus como constituinte de uma disciplina ou metodologia, referindo o autor que a mesma não constituirá uma disciplina como a sociolinguística ou a semântica, dado que o objeto de pesquisa neste caso não é delimitado, pois a linguística de corpus não se dedica a um assunto definido. Opostamente, a mesma dedica-se a vários fenómenos que podem inserir, por exemplo, o léxico e a sintaxe, discutindo o autor a este ponto se será a linguística de corpus uma metodologia à qual outras áreas podem recorrer.

O autor refere que o facto de a linguística de corpus ser considerada uma metodologia, ou não, se prende com a definição de metodologia em uso. Assim, se a metodologia for vista como algo instrumental, seria possível aplicar de modo livre esta parte instrumental da linguística de corpus, mantendo a orientação teórica original da linguística (*ibid.*). O que daria origem, por exemplo, e segundo o autor, a estudos como: “a sintaxe baseada em corpus versus a sintaxe tradicional” e “a fonologia baseada em corpus versus a fonologia tradicional”, etc. Verificando-se, desta forma, mudanças apenas no que concerne ao “instrumental”, mantendo-se assim a mesma orientação e os mesmos pressupostos teóricos (*ibid.*).

Deste modo, se a linguística de corpus for compreendida como uma metodologia, i.e., como uma forma de aplicação de um conjunto de pressupostos teóricos, esta trará mais do que o designado instrumental computacional, permitindo assim investigações do comportamento lexical, tais como as conduzidas por John Sinclair cujo objeto de estudo se situou na colocação entre itens lexicais (Sardinha, 2004).

Não obstante, apesar da discussão latente entre uma metodologia e uma disciplina, Sardinha (2004) refere que, para o autor Hoey, a linguística de corpus não constitui um ramo da linguística, mas sim uma rota para a linguística, o que para Sardinha se torna semelhante à referenciação da linguística de corpus como sendo uma perspetiva, i.e, como uma forma de chegar à linguagem. Mediante esta ótica, a linguística de corpus é, assim, vista como uma abordagem.

Constituindo este raciocínio, conforme Sardinha (2004), a razão pela qual alguns linguistas de corpus influentes adotam a formulação “abordagem baseada em corpus” (p.37).

Não sendo conclusivo o estatuto em que a linguística de corpus se insere, contudo, mediante as perspectivas acima descritas, poder-se-á concluir que existe uma maior inclinação para a descrição da linguística de corpus como sendo uma metodologia ou somente uma abordagem.

4. Terminologia e tradução

No âmbito da realização de uma base terminológica e numa fase de pré-tradução da concretização de um exercício de extração terminológica, revela-se importante esclarecer o papel importante que a terminologia desempenha na comunicação especializada.

Para começar e recorrendo à definição de termo no dicionário eletrónico Aurélio, este é definido como um vocábulo ou locução que denomina conceito, prévia e rigorosamente definido, peculiar a uma ciência, arte, profissão, ofício. Assim, a terminologia é o estudo dos termos. Termos estes que juntamente com as palavras e os nomes próprios, constituem a classe geral dos itens lexicais (Baker, 2001). No entanto, ao passo que os nomes se referem individualmente a objetos e pessoas e as palavras se referem arbitrariamente a conceitos gerais, os termos referem-se criteriosamente a conceitos específicos dentro de áreas temáticas específicas, constituindo desta forma um subsistema do conhecimento (*ibid.*)

Não obstante, a terminologia é usada de forma diferente por parte dos tradutores e terminólogos. Tal como refere Juan Sager os tradutores trabalham com conceitos e termos em contexto ao passo que os terminólogos isolam os termos do contexto e inserem-nos num sistema abstrato de conceitos (Baker, 2001).

Segundo Juan Sager: “The difference between translation and terminology can be summarized by saying that translators deal with instances of parole (i.e. language in use), whereas terminologists may use instances of parole but are essentially concerned with recording facts of langue (i.e. language as an abstract system)” (Baker, 2001, Capítulo 1, p. 259).

Voltando à terminologia, esta é a característica mais importante da comunicação especializada, daí a inclusão neste projeto de uma base terminológica e de uma extração terminológica provenientes de artigos científicos sobre o D-LAL. Cabré (1999) refere que a terminologia é importante, pois diferencia as linguagens especializadas da linguagem generalizada e, por sua vez, providencia uma distinção entre as várias linguagens

especializadas. Esta autora menciona que são vários os elementos constituintes da comunicação especializada, entre estes os termos simples, os termos complexos, as siglas, os acrónimos, as abreviaturas, as frases terminológicas, as estruturas livres e as fraseologias.

Os termos, à semelhança das palavras, podem ser simples ou complexos: *acid; acidification; molecule; intramolecular; enzyme; enzymologist* (Cabré, 1999, p. 85). Desta forma, os termos podem ser palavras derivadas ou palavras compostas, por exemplo, *ulcerous* e *Afro-Caribbean*. Assim, tanto os termos simples como os complexos (derivados e compostos) podem ser usados como base de uma nova unidade terminológica, por exemplo: *appendix – appendectomy; megalomania – megalomaniacal* (*ibid.*).

Adicionalmente, os termos complexos podem também ser formados a partir de combinações de palavras que seguem uma estrutura sintática, o que esta autora reconhece como frases terminológicas, que surgem mais frequentemente na comunicação especializada do que na linguagem em geral, por exemplo, *cardiopulmonary resuscitation* e *optical character recognition*.

Todavia, Cabré (1999) refere que estas frases são constituídas sob as mesmas regras das estruturas livres e não são formalmente distinguidas por nenhuma característica em específico, sendo esta a razão pela qual se torna difícil a distinção entre frases terminológicas e frases construídas livremente, dada a dificuldade na delimitação exata de um segmento como sendo uma frase terminológica ou um termo frásico, já que estes últimos podem apresentar a forma da sua própria descrição, por exemplo: *internal revenue service; taxable income*.

Outra das características terminológicas inerentes à comunicação especializada são os termos que pela sua forma aparentam ser simples, mas que se revelam complexos como é o caso das siglas, acrónimos e abreviaturas das diferentes especialidades. Complexidade esta que foi atenuada neste projeto com a realização de um alinhamento destas mesmas formas para que o processo de pesquisa e de tradução fosse facilitado.

Por fim e relativamente às fraseologias a mesma autora refere que estas são combinações que ocorrem frequentemente num dado discurso de uma determinada especialidade, tornando-se estas semelhantes às frases terminológicas, não correspondendo, contudo, a conceitos estabelecidos. Cabré (1999), refere que são estas combinações e colocações que

se designam como fraseologias, possuindo todas as linguagens de especialidade este tipo de unidade frásica, exemplificando na ciência computacional “*reboot the computer*” e no direito administrativo “*provide documented proof*”.

Para concluir, foi ao ter em conta o papel fundamental da terminologia na comunicação especializada que foram protagonizadas outras soluções de auxílio à tarefa tradutória, dada a complexidade dos artigos científicos a traduzir. Desta situação emergiu a necessidade de obtenção destes elementos aqui descritos tanto numa fase pré-tradutória com a realização de uma extração terminológica e de um alinhamento, como numa fase pós-tradutória com a realização de uma base terminológica bilingue que visou o auxílio à leitura de artigos em inglês e o auxílio da divulgação da terminologia em português.

5. Processo de tradução dos artigos de revisão selecionados

5.1 Levantamento terminológico mediante o uso da ferramenta Corpógrafo V4

O levantamento terminológico atinente ao D-LAL enquadra-se no processo de preparação e de pré-tradução e teve como objetivo a familiarização com a terminologia relacionada com a doença.

Deste modo, e esclarecendo sucintamente as funcionalidades desta ferramenta e recorrendo à informação presente no tutorial escrito por Pinto (2006), que consta no site do Corpógrafo, esta é uma plataforma online cujo objetivo visa a análise de corpora, de forma a gerar recursos linguísticos num suporte informático. Encontrando-se esta ferramenta potencializada para a pesquisa terminológica, uma vez que inclui técnicas diferentes de extração terminológica, bem como integra a viabilidade de organização destes conteúdos em bases de dados.

Em adição, importa relevar que esta ferramenta insere algumas das funcionalidades também oferecidas pelo software AntConc, outra ferramenta também usada neste projeto, cuja finalidade também foi a de familiarização com a terminologia, mas, neste caso, de forma mais aprofundada, como veremos mais à frente. Assim, de forma breve, e no que concerne às funcionalidades que foram alvo de uso na ferramenta AntConc, o Corpógrafo também possibilita a pesquisa de expressões regulares, o estudo de N-gramas e permite a visualização da concordância modo KWIC (*KeyWord In Context*). Estas funcionalidades encontram-se descritas com mais detalhe no tópico seguinte, concernente às metodologias de análise do AntConc e não se inserem aqui, uma vez que no Corpógrafo foram apenas organizados os corpora e extraída a terminologia presente nos mesmos, dado que estes são constituídos por artigos científicos atinentes ao D-LAL.

Posto isto, o corpus analisado possui aproximadamente 89 989 palavras (*tokens*), designadas como “átomos” no Corpógrafo, e incorpora 22 artigos científicos sobre a doença escritos em português, português norma brasileira, inglês e francês. A inclusão de artigos em francês visou a facilitação na formulação em português dos termos da linguagem especializada, uma vez que esta língua se assemelha mais ao português do que a língua inglesa (por exemplo, em inglês temos *lysosomal storage disease*, em francês *maladie de surcharge lysosomale*, aproximando-se o francês do português “doença lisossomal de sobrecarga”, etc.), o que por vezes acaba por facilitar também em termos do volume da

informação que se encontra ao realizar uma pesquisa em francês, comparativamente com o menor volume de informação apresentada em português europeu mais a agravante de se tratar de uma doença rara. Foi também considerada relevante, de acordo com esta ótica, a leitura e a familiarização com alguns dos termos especializados na língua francesa.

Destes 22 artigos científicos, encontram-se escritos em inglês sete artigos primários, sete artigos secundários e outros quatro artigos que pertencem a outras tipologias de artigo científico, sendo que dois se inserem no tipo editorial, um na tipologia de comentário e um outro que nomeia o seu tipo como sendo um “*consensus statement*”. Consta em português um artigo de revisão e também um artigo primário escrito em português de norma brasileira. Por fim, encontram-se em francês dois artigos científicos que, pela sua estrutura, apontam incluir-se na tipologia de artigo secundário e primário, sendo que este último se encontra possivelmente inserido na categoria de ensaio pictórico.

Passando à pesquisa em si, e no que concerne aos possíveis candidatos a ter lugar no levantamento terminológico sugeridos pelo Corpógrafo, na primeira pesquisa realizada, cuja sequência de palavras selecionada foi a mínima de uma palavra, a ferramenta sugeriu 11 372 candidatos dos quais foram percorridos 3000 e selecionados 226. O percorrer destes 3000 candidatos baseou-se apenas no facto de que ao chegar a este número foi apenas selecionado um termo da listagem dos 200 candidatos de cada vez, que o Corpógrafo apresenta para a devida seleção até chegar ao número total dos candidatos sugeridos. Fator este que facilita muito a tarefa de seleção, pois lidamos com uma listagem de 200 candidatos de cada vez, fornecidos por páginas, ao invés de encontrarmos uma barra de deslocamento contínua, que dificultaria o retorno à seleção dos candidatos.

Já na segunda pesquisa, que visou a seleção de uma sequência de duas palavras, o Corpógrafo sugeriu 32 751 termos compostos, dos quais foram selecionados 134 ao percorrer igualmente 3000 possíveis candidatos.

Quanto à terceira pesquisa realizada com uma sequência de 3 palavras selecionadas, a ferramenta sugeriu 41 560 candidatos, tendo sido percorridos, neste caso, 2000, uma vez que, por cada página de 200, o máximo de candidatos selecionados foram nove e o mínimo dois. Contabilizando a terceira pesquisa um total de 35 termos selecionados.

Referentemente à quarta pesquisa, que incluiu uma sequência de quatro palavras, o número de candidatos sugeridos foi de 40 105, tendo sido percorridos 1000 candidatos, quer devido aos motivos anteriores, como também devido à exigência da pesquisa, dada a sequência selecionada, o mínimo de seleção por página foi de apenas um candidato, tendo sido selecionados ao todo 29 candidatos.

Corpógrafo - Linguateca Base de dados activa: DLAL

Candidatos a Termo

Corpus: corpus dlal
Tamanho: 89989 Tokens
BD Terminológica: **DLAL**

Candidatos encontrados: 40105
Apresentados candidatos de 1 a 200

[<<][<][>]

Candidatos encontrados: 40105
Apresentados candidatos de 1 a 200

#	candidato a termo	#	OPM	Inserir!
1	lysosomal acid lipase deficiency	36	400.04	<input type="checkbox"/>
2	cholesteryl ester storage disease	30	333.37	<input type="checkbox"/>
3	of lysosomal acid lipase	22	244.47	<input type="checkbox"/>
4	lysosomal acid lipase decieny	19	211.13	<input type="checkbox"/>
5	dans la maladie de	18	200.02	<input type="checkbox"/>
6	cholesteryl esters and triglycerides	17	188.91	<input type="checkbox"/>
7	treatment with sebelipase alfa	16	177.79	<input type="checkbox"/>
8	of sebelipase alfa in	16	177.79	<input type="checkbox"/>
9	of the lipa gene	14	155.57	<input type="checkbox"/>
10	in the lipa gene	14	155.57	<input type="checkbox"/>
11	une maladie de surcharge	13	144.46	<input type="checkbox"/>

Figura 3- Captura de ecrã da ferramenta Corpógrafo referente à quarta pesquisa.

Por fim, e relativamente à última pesquisa com uma sequência de cinco palavras, o Corpógrafo sugeriu 35 870 candidatos, dos quais também foram percorridos 1000 e também selecionados 29.

Corpógrafo - Linguateca Base de dados activa: DLAL

Candidatos a Termo

Corpus: corpus dlal
Tamanho: 89989 Tokens
BD Terminológica: **DLAL**

Candidatos encontrados: 35870
Apresentados candidatos de 1 a 200

[<<][<][>]

Candidatos encontrados: 35870
Apresentados candidatos de 1 a 200

#	candidato a termo	#	OPM	Inserir!
1	of cholesteryl esters and triglycerides	12	133.34	<input type="checkbox"/>
2	une maladie de surcharge lysosomale	11	122.23	<input type="checkbox"/>
3	penser à une maladie de	11	122.23	<input type="checkbox"/>
4	à une maladie de surcharge	11	122.23	<input type="checkbox"/>
5	mutations in the lipa gene	10	111.12	<input type="checkbox"/>
6	quand penser à une maladie	9	100.01	<input type="checkbox"/>
7	and cholesteryl ester storage disease	8	88.89	<input type="checkbox"/>
8	revue du rhumatisme monographies xxx	8	88.89	<input type="checkbox"/>
9	? revue du rhumatisme monographies	8	88.89	<input type="checkbox"/>

Figura 4- Captura de ecrã da ferramenta Corpógrafo referente à quinta pesquisa.

Apresentando a base de dados terminológica, antes da devida organização e “limpeza” (de repetições, por exemplo) 453 termos, encontrando-se, no levantamento final, 396.

No que concerne à “limpeza”, foram removidas algumas repetições e candidatos como “*lenzyme*” e “*genzyme*”, este último caso referente ao nome de uma empresa norte-americana operante na área da biotecnologia farmacêutica. Quanto às repetições, foram eliminados, por exemplo, candidatos como “*enzyme replacement*”, uma vez que já se encontrava presente “*enzyme replacement therapy*” à semelhança da remoção de “*epigastric*” em detrimento da presença de “*epigastric pain*”. Quanto às repetições que permaneceram no levantamento, estas são provenientes das diferentes grafias do inglês encontrando-se presentes termos como: “*dyslipidemia*” e “*dyslipidaemia*”; “*hypercholesterolemia*” e “*hypercholesterolaemia*”; “*mucopolysaccharidoses*” e “*mucopolysaccharidosis*”; “*hypertriglyceridemia*” e “*hypertriglyceridaemia*”; “*leucocytes*” e “*leukocytes*”, etc. Sendo as repetições também provenientes da presença dos mesmos termos em diferentes línguas, clarificando-se, assim, que cada entrada no levantamento não concerne a um novo termo.

Adicionalmente, e para finalizar, importa mencionar que as diferentes grafias do inglês foram mantidas numa ótica de reaproveitamento posterior para a inserção numa memória de tradução, por exemplo, para que, independentemente da grafia usada, o software possa apresentar sempre resultados.

5.2 Breve descrição das metodologias de análise da ferramenta AntConc

Passando agora às metodologias de uma ferramenta de análise de corpora, será relevante, numa primeira fase, o esclarecimento de determinados conceitos base relacionados com o uso da ferramenta.

Assim, e no que concerne a estes conceitos fundamentais, quando no programa surge a designação “*type*”, esta é referente ao número de palavras que exclui ocorrências repetidas, ao passo que “*token*” designa o número de palavras com base na sua ocorrência ao longo de um texto.

Clarificando, segue-se um exemplo fornecido por Carvalho (2017):

“To be or not to be – that is the question” (p.7).

Aqui encontram-se oito *types* e dez *tokens*, sendo os *types*: *to*; *be*; *or*; *not*; *that*; *is*; *the*; *question*, que correspondem à ocorrência, neste caso, de dez palavras.

Quanto ao designado “*type-token ratio*”, conhecido também apenas por “TTR”, este designa um cálculo que permite detetar o grau de variação lexical em textos, sendo que o resultado obtido expressa a percentagem de novos *types* por cada *n tokens*. Cálculo este que insere a divisão do número de *types* pelo número de *tokens*, sendo o resultado multiplicado por 100, de modo a exprimir uma percentagem. A utilidade e a aplicabilidade deste cálculo voltará a ser discutida mais à frente.

Revela-se pertinente frisar a este ponto que as ferramentas de análise de corpora são usadas pelo acesso facilitado a informações que permitem a identificação de padrões significativos na linguagem, competindo ao analista a interpretação dos dados encontrados (Zanettin, 2014). Segundo o mesmo autor, este tipo de software permite que os utilizadores conheçam o número de *types* num dado corpus e com que frequência os mesmos surgem. Este tipo de ferramenta fornece uma lista de palavras (*wordlist*), que consiste basicamente num índice de formas verbais, que podem ser organizadas de acordo com a sua frequência ou por ordem alfabética. Estas mesmas listas são as que providenciam a primeira abordagem ao corpus, ajudando os utilizadores na familiarização com um dado conteúdo. A organização das mesmas alfabeticamente agrupará as palavras que comecem com um mesmo conjunto

de caracteres, permitindo ao utilizador a identificação rápida de diferentes formas referentes a um mesmo lema¹³ (*ibid.*).

A maioria das ferramentas de análise de corpus também permite a organização por ordem alfabética invertida, e agrupam também palavras que partilhem o mesmo sufixo, por exemplo, palavras acabadas em *-ly* no inglês, e acabadas em *-mente* no italiano constituem provavelmente advérbios, ao passo que as palavras agrupadas que terminem em *-tion* no inglês, e em *-zione* no italiano serão presumivelmente nomes (*ibid.*).

Ademais, também as palavras com inicial maiúscula podem ser tratadas de forma diferente perante os outros *types* em minúsculas, situação em que, por exemplo, poderia ser criada uma listagem com estas iniciais maiúsculas, de modo a facilitar a identificação de nomes próprios num corpus de romances, ou de modo a identificar marcas num corpus de material promocional (*ibid.*).

No que concerne à organização mediante a frequência, Zanettin (2014) refere que esta permite ao utilizador avaliar as palavras conforme a sua posição na ordenação; assim, as palavras no topo desta lista são aquelas que possuem uma frequência muito elevada, encontrando-se aqui palavras funcionais/gramaticais, enquanto no terço final da lista se encontram as palavras que apenas ocorrem uma vez, i.e., hápax legomena.

A informação que deriva de uma *wordlist* pode, deste modo, ser usada na manipulação de outras *wordlists*, nomeadamente se for criada previamente uma lista denominada *stoplist*, onde se podem incluir as palavras funcionais/gramaticais para que as mesmas sejam filtradas de modo a que o foco se encontre no conteúdo lexical de um texto ou corpus (*ibid.*). Existindo também a possibilidade de ser previamente estabelecida uma lista de lemas para a obtenção de listas alfabéticas e de frequência dos mesmos, ao invés de listas de *types* (*ibid.*).

Quanto à aplicabilidade destas listas, Zanettin (2014) refere que será interessante a comparação entre *wordlists* de diferentes textos ou corpora, designadamente de duas traduções diferentes de um mesmo texto de partida, tendo em vista a extração das palavras

¹³ Forma gráfica de uma palavra que é usada como entrada de verbete em dicionários ou vocabulários (por exemplo, o lema da forma verbal *terá* é *ter*, o lema do adjetivo *má* é *mau*, o lema do substantivo *juízes* é *juiz*). "lema", in Dicionário Priberam da Língua Portuguesa [em linha], 2008-2013, <https://dicionario.priberam.org/lema> [consultado em 13-03-2019].

consideradas chave nas traduções. Esta listagem de palavras-chave é obtida não somente pela comparação da frequência relativa das palavras numa lista e noutra lista, mas também recorrendo à validação da lista obtida mediante a realização de um teste de significância estatística (*ibid.*).

Estes testes de significância são usados para determinar o grau de confiança a partir do qual se possa afirmar que a distribuição das frequências não se deu por acaso. Sendo a distribuição da informação considerada estatisticamente significativa se a probabilidade de ter acontecido acidentalmente se encontrar abaixo de um determinado valor, que, por convenção, se situa nos 5%, o que, estatisticamente falando, se expressa por $p < 0.05$ (*ibid.*).

Existem métodos diferentes para determinar se uma distribuição de frequência é estatisticamente significativa, encontrando-se, entre os mais usados, o teste do qui-quadrado e o teste de verosimilhança logarítmica (*log-likelihood test*). Sendo que este último teste, ao contrário do teste do qui-quadrado, não assume que os valores se encontrem normalmente distribuídos, sendo por esta razão considerado preferencial nos estudos baseados em corpus (*ibid.*).

Por conseguinte, os testes de significância estatística revelam-se necessários à produção de afirmações acerca de dados quantitativos (*ibid.*). Providenciando o uso destas estatísticas medidas base que podem ser usadas como indicadores de características textuais, tais como a variedade lexical obtida a partir do cálculo do TTR, e a densidade lexical obtida mediante a divisão dos itens lexicais pelo número total de palavras, multiplicando o resultado por cem para ser obtida uma percentagem (*ibid.*).

Quanto ao software, em específico, que irá ser utilizado no auxílio do processo de tradução neste projeto, este é o AntConc e possui sete funcionalidades, sendo elas: *concordance*; *concordance plot*; *file view*; *clusters/n-grams*; *collocates*; *wordlist*; *keyword list* (Carvalho, 2017). Assim, e de acordo com esta informação, a ferramenta também permite a criação de listas não só de lemas, mas também de grupos de duas ou mais palavras designados, respetivamente, por *bigrams* e *n-grams*, que podem fornecer dados relevantes no que concerne ao género textual ou a um domínio específico (Zanettin, 2014).

Passando à funcionalidade *concordance*, esta fornece um índice de todos os *tokens* de um dado *type* em contexto, não obstante de que a maior parte das ferramentas permite aos

utilizadores que cliquem numa palavra de modo a visualizar todas as suas ocorrências num determinado corpus (*ibid.*). Adicionalmente, o resultado desta funcionalidade pode ser produzido a partir de uma *wordlist* ou simplesmente ao pesquisar, recorrendo a funções de pesquisa, permitindo a maioria das ferramentas a pesquisa de mais do que uma palavra de cada vez (*ibid.*). Sendo também permitida a pesquisa de expressões regulares, i.e., padrões de caracteres, cuja pesquisa recorre ao uso dos denominados “*wildcard characters*” (*ibid.*).

Sendo esta tipologia de caracteres, no caso específico do AntConc, constituída por: o asterisco (*), que representa zero ou mais caracteres; o símbolo da adição (+), que representa zero ou um caractere; o ponto de interrogação (?), que representa qualquer número de caracteres; o sinal gráfico arroba (@), que remete para zero ou uma palavra; a cerquilha (#), que se refere a qualquer número de palavras; a barra vertical (|), que serve para separar os termos numa pesquisa; e o “e” comercial (&), que não remete para palavras. Conforme o que podemos ler na captura de ecrã que se segue, referente à funcionalidade de pesquisa com *wildcards*.

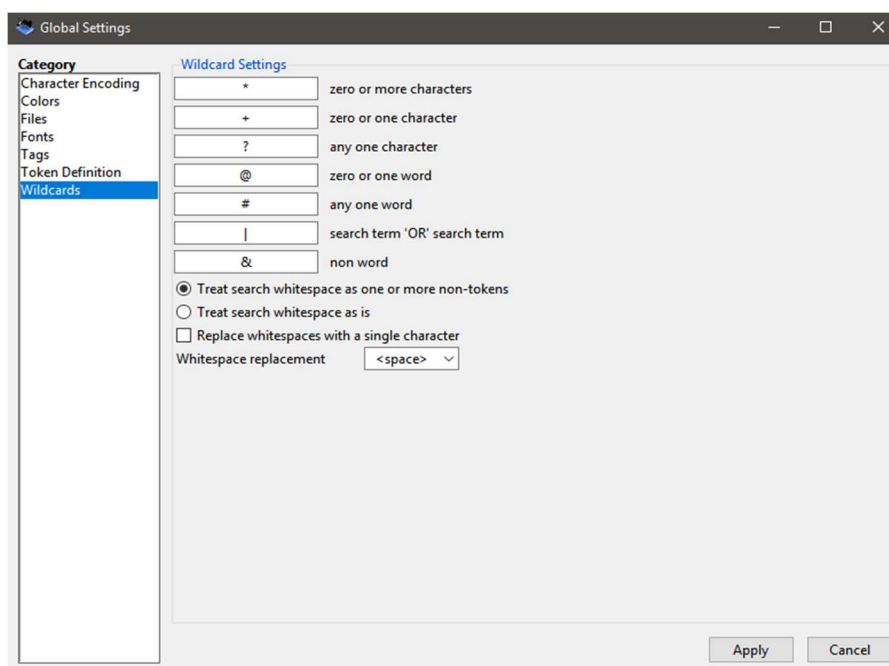


Figura 5- Menu de configuração das *wildcards* no AntConc.

De acordo com o recurso à informação acima, o AntConc torna possível a inserção destes caracteres numa dada pesquisa com a finalidade de a mesma se tornar mais específica. Ilustrando e tendo como base o exemplo fornecido por Zanettin (2014), segue-se o mesmo, mas adaptado à realidade do AntConc, dado que o autor recorreu à ferramenta WordSmith

Tools e às *wildcards* respectivas, cujos caracteres de pesquisa diferem dos usados no AntConc.

Posto isto, a pesquisa de padrões de caracteres recorre às denominadas *wildcards* para que a pesquisa seja facilitada; exemplificando, ao pesquisar “lap?” surgirão resultados não só da palavra alvo de pesquisa em si, como também surgirão ocorrências como “*lapdog*”, “*lapping*”, “*laps*”, “*lapse*”, entre outras, de acordo com o corpus utilizado; enquanto a pesquisa “?lap” já providenciará resultados como “*clap*”, “*flap*”, “*overlap*” etc.

Os resultados destas pesquisas de padrões de caracteres são usualmente apresentados no formato KWIC (*KeyWord In Context*), que consiste num índice de todas as ocorrências que incluem a palavra alvo de pesquisa referida por Zanettin (2014) como “*node word*”, surgindo esta palavra em destaque a azul na parte central do ecrã, acompanhada pela linha de contexto em que a mesma se insere. Isto pode ser comprovado na figura que se segue, que recorreu à cerquilha, e na seguinte, que recorreu à pesquisa com o “e” comercial que não remete para palavras.

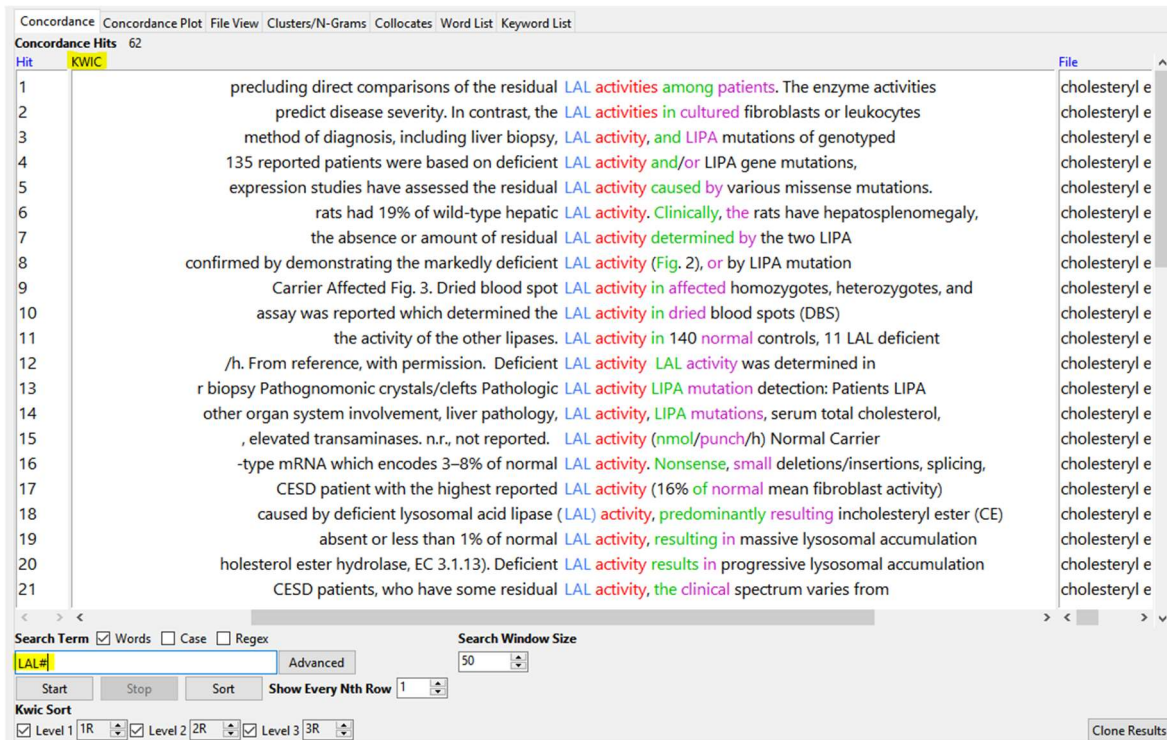


Figura 6- Pesquisa KWIC de "LAL" recorrendo à cerquilha no TP I.

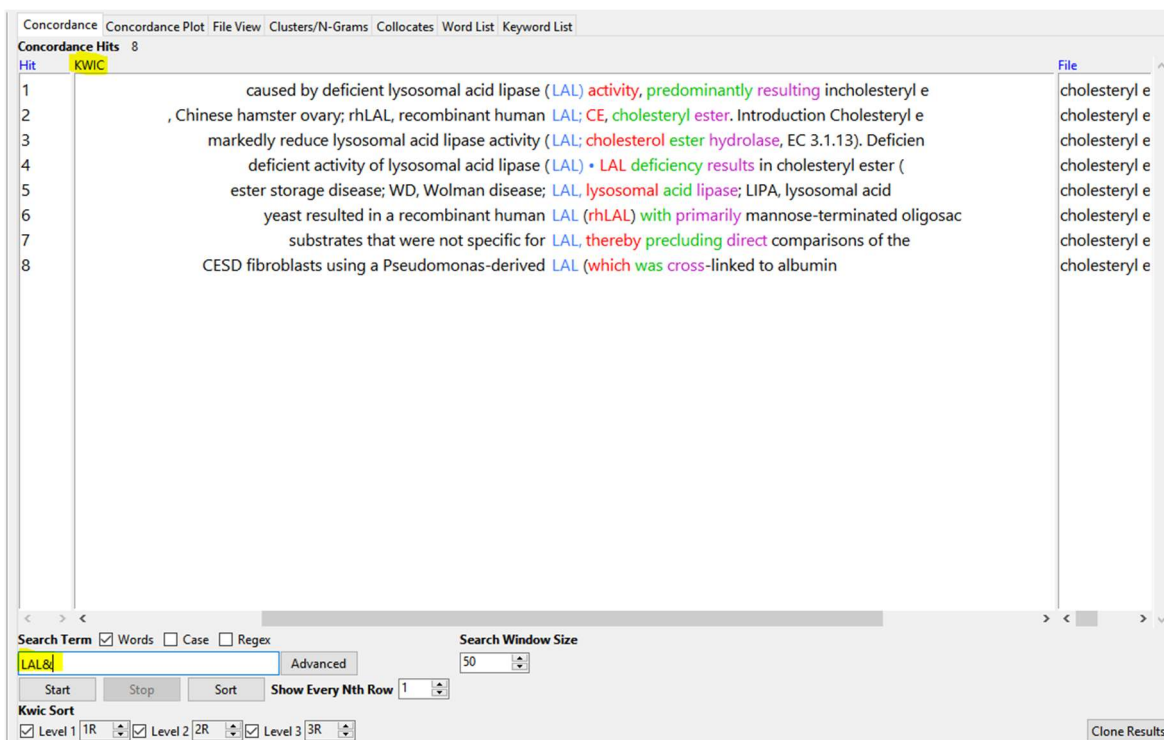


Figura 7- Pesquisa KWIC de "LAL" recorrendo ao "e" comercial no TP I.

Adicionalmente, alguns programas de análise textual permitem uma pesquisa avançada de sequências de padrões de caracteres; exemplificando, na ferramenta WordSmith Tools a *wildcard* “@” representa uma ou mais palavras, assim, uma pesquisa que incluía “*n @ lap” apresentará resultados como “*in his lap*”, “*on his lap*”, “*in her lap*”, “*on her lap*” (*ibid.*). A respeito do exemplo fornecido, é importante mencionar que o asterisco, contrariamente à função do mesmo no AntConc, representa na ferramenta supramencionada qualquer número de caracteres.

No que diz respeito a outras opções, no que concerne ainda à funcionalidade *concordance*, e segundo Zanettin (2014), é também possível, regra geral, a especificação na pesquisa de uma ou mais palavras em contexto. Remetendo para o exemplo do autor, uma pesquisa que incluía a palavra “lap” no contexto da palavra “sit”, com uma extensão definida de cinco palavras à direita ou à esquerda, providenciará resultados como: “*Whilst the interior allows you to sit in the lap of luxury*” e “*(...) not be allocated a seat on the aircraft and must sit on a parent’s lap unless there is na unoccupied seat available*” (p.126). Neste caso, o resultado é apresentado no contexto de uma frase, ao invés da visualização de uma linha, conforme a apresentação do resultado fornecida na opção KWIC (Zanettin, 2014).

De seguida, e remetendo para outras funcionalidades do AntConc, e no que concerne à opção “*concordance plot*”, esta apresenta um gráfico que remete para a localização no texto do termo alvo de pesquisa, sendo que esta funcionalidade se pode revelar útil na determinação de onde se localizam determinados termos específicos num texto, por exemplo, de uma dada especialidade (Carvalho, 2017). Por outras palavras, esta função do programa consiste na visualização simplificada da pesquisa realizada no KWIC, onde cada ocorrência alvo de pesquisa é representada com uma linha a preto desde o início até ao fim do ficheiro.

Passando agora à funcionalidade denominada “*file view*”, esta permite a visualização do ficheiro, i.e., a visualização do texto com o termo alvo de pesquisa em destaque (*ibid.*), como podemos ver na figura abaixo.

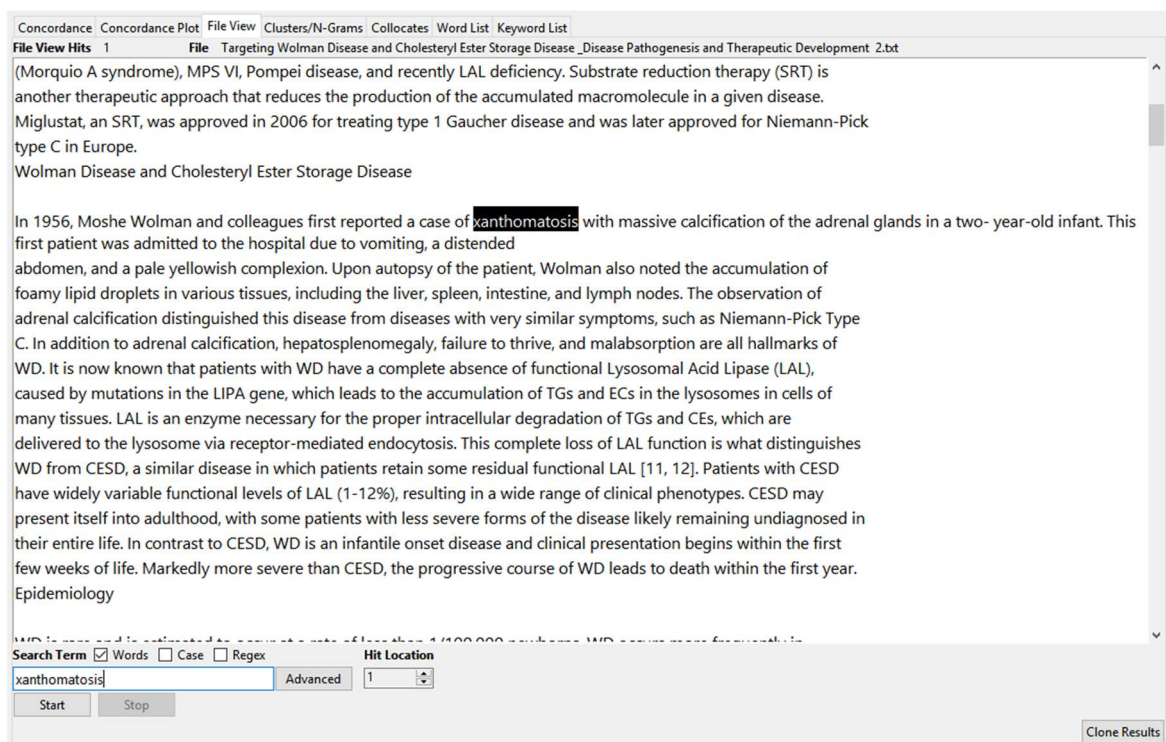


Figura 8- Funcionalidade *file view* do termo "xanthomathosis" no TP II.

Quanto à funcionalidade “*clusters/n-grams*”, em adição ao que já foi mencionado referente aos *n-grams* (grupos de duas ou mais palavras associadas), esta opção elenca *clusters* com base no termo pesquisado e nas especificações de pesquisa, sumariando os resultados gerados pela funcionalidade “*concordance*” ou “*concordance plot*” (*ibid.*). Revelando-se importante referir que “*cluster*” não assume aqui a sua aceção linguística

referente à sonorização de consoantes consecutivas, mas ilustra, sim, a ocorrência de palavras em grupo mais recorrentes.

Na continuação, e referentemente ao separador do AntConc que concerne à utilidade “*collocates*”, esta apresenta uma lista de frequência da colocação circundante de um dado termo, neste caso a lista fornecida inclui também a frequência da companhia lexical à direita e à esquerda do termo pesquisado. Companhia lexical esta que pode ser definida em número tanto à direita como à esquerda, como podemos ver ilustrado na figura que se segue.

Rank	Freq	Freq(L)	Freq(R)	Stat	Collocate
1	8	8	0	8.98360	cholesteryl
2	6	0	6	7.85236	storage
3	6	0	6	6.00088	disease
4	1	0	1	1.61105	of
5	1	0	1	3.50556	for
6	1	0	1	7.79096	content
7	1	0	1	9.79096	affinity

Figura 9- Funcionalidade *collocates* referente a “*ester*” no TP II.

Para terminar, o último separador da ferramenta apresenta a funcionalidade “*keyword list*”, que, segundo o criador Anthony (2019), mostra as palavras invulgarmente frequentes num corpus, tendo como meio de comparação as palavras existentes num corpus de referência, gerando desta forma uma lista de palavras-chave. Corpus de referência este que é carregado para dentro da ferramenta no menu das preferências na opção que concerne a esta funcionalidade. De acordo com o criador, esta funcionalidade permite a identificação de palavras características num dado corpus como parte de um género. Surgindo aqui um outro conceito importante dentro das opções “ordenar por” denominado “*keyness*”, refletindo este conceito o valor do resultado entre a comparação da frequência de uma

palavra no corpus alvo de análise com a frequência dessa mesma palavra no corpus de referência.

5.2.1 Caracterização do corpus a analisar no AntConc atinente ao D-LAL

Tendo em vista a familiarização com a tipologia de textos que serão alvo de tradução, e de forma a obter uma visão abrangente do grau da complexidade textual e, principalmente, terminológica, foram criados dois corpus de artigos científicos, um concernente a artigos primários e outro concernente a artigos secundários, ambos referentes ao D-LAL.

Para este fim, os textos constituintes destes corpora foram não só convertidos para o formato .txt, como também foram alvo de edição de forma a que os resultados fossem o mais precisos possível, ao remover, por exemplo, referências bibliográficas e cabeçalhos onde constem o nome das revistas onde os artigos foram publicados, entre outras informações referenciais. Dando-se, desta forma, primazia ao conteúdo textual per se destes artigos científicos.

Assim sendo, esta análise de corpus teve em vista a observação das colocações mais frequentes com determinados termos, bem como a identificação dos termos ou abreviaturas mais frequentes nos artigos primários e secundários. Cada texto inserido nestes corpora será também submetido ao cálculo de variação lexical TTR, sendo que não será submetido todo o corpus coletivamente, dado que os artigos não apresentam a mesma extensão e esta condição pode levar à deturpação dos resultados. Adicionalmente, será também calculada a densidade lexical dos textos a traduzir mediante o uso de uma calculadora para este fim, disponível online, que, para além de economizar tempo na contagem morosa dos itens lexicais, fornece outros dados e gráficos interessantes à caracterização dos textos de partida.

Ademais, após a tradução dos textos, estes serão também alvo de uma análise comparativa perante os textos de partida, no que concerne à comparação dos resultados da variação e da densidade lexical.

Revelando-se importante para já a caracterização dos corpora que seguirá o modelo proposto por Sardinha (2004), que refere que a nomenclatura empregue na linguística de corpus, em termos da definição e do propósito dos corpora, é bastante extensa, sendo que a descrição que o autor apresenta tem por base as tipologias principais mais citadas, encontrando-se as mesmas agrupadas segundo alguns critérios.

Deste modo, mediante o sugerido por Sardinha (2004), os corpora referentes a artigos primários e secundários sobre o D-LAL reveem-se: no modo escrito; quanto ao fator tempo, estes pertencem ao tipo contemporâneo, dado que representam o período de tempo corrente; no que concerne à sua seleção, esta insere-se no tipo equilibrado, uma vez que as componentes como o género ou os textos se encontram distribuídos em quantidades semelhantes (sete artigos primários e sete artigos secundários); quanto ao conteúdo, estes corpora são monolíngues e inserem-se no tipo especializado, já que integram artigos científicos; relativamente à autoria, esta insere-se na tipologia de aprendiz, visto que os artigos são caracterizados por uma pluralidade na sua autoria, cujos autores na totalidade podem não ser falantes nativos; referentemente à disposição interna, esta é constituída apenas por textos originais; e, por fim, no que concerne à finalidade, esta é de estudo.

Já com respeito à posterior comparação dos originais e respetivas traduções, a descrição do corpus que insere os textos de chegada difere na autoria, pertencendo a mesma ao tipo de língua nativa, uma vez que os textos de chegada serão redigidos por um falante nativo. Difere também no que concerne à disposição interna, inserindo-se este corpus no tipo paralelo, uma vez que incluirá os originais e respetivas traduções, o que, por conseguinte, e quanto ao conteúdo, este passará a bilingue.

Por fim, e quanto à extensão do corpus, Sardinha (2004) descreve três abordagens inserindo-se a dos corpora a analisar na abordagem denominada impressionística, sendo que o autor refere que Aston (1997) descreve patamares de 20 a 200 mil palavras para um corpus pequeno. Possuindo o corpus de artigos primários a analisar um total aproximado de 26 606 palavras, e o corpus de artigos secundários aproximadamente 30 305 palavras. Revela-se importante mencionar a este ponto que o corpus deste projeto constitui um corpus especializado. Dado o estatuto de corpus especializado, os requisitos referentes à extensão reduzem significativamente, dada a pertença dos textos ao mesmo domínio específico, tipologia e tópico (Zanettin, 2014). Redução esta consequente do facto de que quanto mais específico for um corpus maior será a probabilidade de um termo ou frase típica do domínio específico surgir (*ibid.*). Indicando Zanettin (2014) uma extensão para os corpora especializados de 1000 a 100 000 palavras.

5.2.2 Comparação entre artigos primários e secundários referentes ao D-LAL

Passando à análise em si na ferramenta AntConc, e como mencionado anteriormente, foi calculado o TTR para cada artigo inserido em cada corpus, foram identificados os 10 termos mais frequentes, as 10 abreviaturas mais frequentes, as 10 formas verbais mais frequentes, a colocação das abreviaturas mais frequentes e foram visualizados gráficos gerados pela ferramenta que mostram a localização no texto dos itens mais frequentes das diferentes categorias mencionadas.

Assim, para facilitar esta comparação entre o corpus de artigos primários (A) e o corpus de artigos secundários (B) foram criadas as tabelas abaixo.

Resultados cálculo TTR (%)			
Corpus B		Corpus A	
1	17,8	8	19,5
2	20,9	9	27,6
3	29,1	10	21,3
4	23,8	11	20,2
5	31,9	12	21,3
6	22,9	13	28,4
7	29	14	29,4
Referências dos artigos científicos			
1- Bernstein, D., Bialer, M., Desnick, R., & Hülkova, H. (2013). Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. <i>Journal of Hepatology</i> . 58(6), 1230-1243. Disponível em https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827813001360		8- Balwani, M., Barić, I., Burrow, T., Burton, B., Coker, M., Deegan, P., ... Valayannopoulos, V. (2015). A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 373(11), 1010-1020. Disponível em https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501365	
2- Aguisanda, F., Thorne, N., & Zheng, W. (2017). Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. <i>Current Chemical Genomics and Translational Medicine</i> . 11, 1-18. Disponível em https://benthamopen.com/ABSTRACT/CCGTM-11-1		9- Bertamino, M., Bertolini, S., Madeo, A., Pisciotto, L., & Rocco, M. (2018). Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> . 13(24), 1-6. Disponível em https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0768-8	
3- Bay, L., Ciocca, M., Cotti, A., Cuarterolo, M., Fainboim, A., Fassio, E., ... Velasco, C. (2017). Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update. <i>Arch Argent Pediatr</i> . 115(3), 287-293. Disponível em https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n3a14e.pdf		10- Balwani, M., Breen, C., Deegan, P., Enns, G., Jones, S., Kane, J., ... Valayannopoulos, V. (2014). Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Journal of Hepatology</i> . 61(5), 1135-1142. Disponível em https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814004528	
4- Erwin, A. (2017). The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. <i>Therapeutic Advances in Gastroenterology</i> . 10(7), 553-562. Disponível em https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X17705775		11- Bolondi, L., D'Addato, S., D'Amico, J., Napoli, L., Negrini, G., Piscaglia, F., ... Tozzi, G. (2017). A Relative Deficiency of Lysosomal Acid Lipase Activity Characterizes Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 18(6), 1-15. Disponível em https://www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1134	
5- Desai, N., & Wilson, D. (2016). Lysosomal Acid Lipase Deficiency. <i>Comprehensive Free Online Endocrinology Book</i> . 1-8. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395569/		12- Balwani, M., Breen, C., Burg, J., Deegan, P., Eckert, S., Enns, G., ... Wraith, J. (2013). Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients With Cholesteryl Ester Storage Disease. <i>Hepatology</i> . 58(3), 950-957. Disponível em	

	https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.26289
6- Barr, M., Giovanni, M., Hoffman, E., & Murray, M. (2016). Lysosomal Acid Lipase Deficiency. <i>GeneReviews</i> . 1-16. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/	13- Curiati, M., Kyosen, S., Martins, A., Patrício, F., & Pereira, V. (2018). Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Report of Five Cases across the Age Spectrum. <i>Case Reports in Pediatrics</i> . 2018(4375434), 1-5. Disponível em https://www.hindawi.com/journals/cripe/2018/4375434/
7- Jurecka, A., & Tylki-Szymańska, A. (2014). Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease. <i>Contributions. Sec. Med. Sci.</i> 35(1), 99-106. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798600	14- Burton, B., Marulkar, S., & Silliman, N. (2017). Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 33(7), 1211-1214. Disponível em https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2017.1309371?journalCode=icmo20

Tabela 2- Resultados TTR do corpus de artigos primários e secundários.

Levantamento de formas mais frequentes		
	Corpus B	Corpus A
1	<i>disease</i>	<i>patient</i>
2	<i>liver</i>	<i>liver</i>
3	<i>patient</i>	<i>sebelipase alfa</i>
4	<i>cholesterol</i>	<i>cholesterol</i>
5	<i>activity</i>	<i>study</i>
6	<i>lysosomal</i>	<i>disease</i>
7	<i>onset</i>	<i>baseline</i>
8	<i>enzyme</i>	<i>activity</i>
9	<i>clinical</i>	<i>lipid</i>
10	<i>deficiency</i>	<i>treatment</i>

Tabela 3-Levantamento de formas mais frequentes no corpus de artigos primários e secundários.

Abreviaturas/siglas/acrônimos mais frequentes		
	Corpus B	Corpus A
1	LAL	LAL
2	CESD	mg
3	SJM	dl
4	WD	NAFLD
5	LIPA	LDL
6	LDL	HDL
7	LALD	ALT
8	HDL	AST
9	CE	HCV
10	ERT	kg

Tabela 4- Formas curtas mais frequentes no corpus de artigos primários e secundários.

Formas verbais mais frequentes		
	Corpus B	Corpus A
1	<i>is</i>	<i>were</i>
2	<i>be</i>	<i>was</i>
3	<i>are</i>	<i>is</i>
4	<i>were</i>	<i>had</i>
5	<i>was</i>	<i>are</i>
6	<i>have</i>	<i>be</i>
7	<i>reported</i>	<i>have</i>

8	<i>been</i>	<i>associated</i>
9	<i>may</i>	<i>showed</i>
10	<i>can</i>	<i>change</i>

Tabela 5- Formas verbais mais frequentes no corpus de artigos primários e secundários.

Posto isto, esta observação ajudou a perceber a natureza do vocabulário existente nos artigos científicos sobre o D-LAL. Já quanto à variedade lexical, ainda que a diferença seja pouca e a comparação generalizada dos resultados não seja justa, dada a diversidade dos números totais de palavras de cada artigo, esta aponta ser ligeiramente mais elevada nos artigos secundários.

No que concerne à visualização da localização nos artigos dos termos, formas curtas e formas verbais mais frequentes, esta mesma localização encontra-se refletida no gráfico gerado pela funcionalidade *concordance plot*, como podemos ver nas figuras abaixo, onde cada traço corresponde à ocorrência alvo de pesquisa presente desde o início até ao fim do ficheiro.

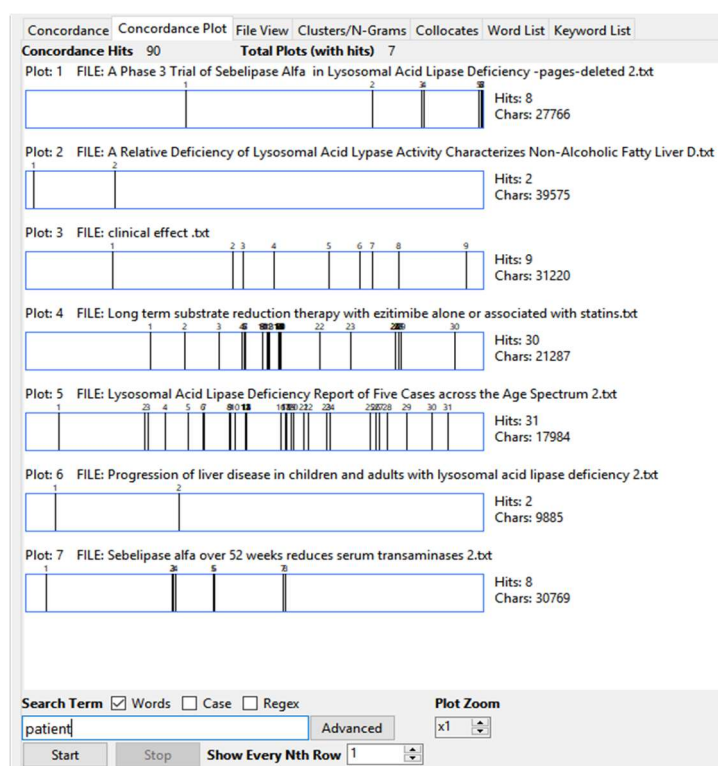


Figura 10- Concordance plot do termo mais frequente no corpus A.

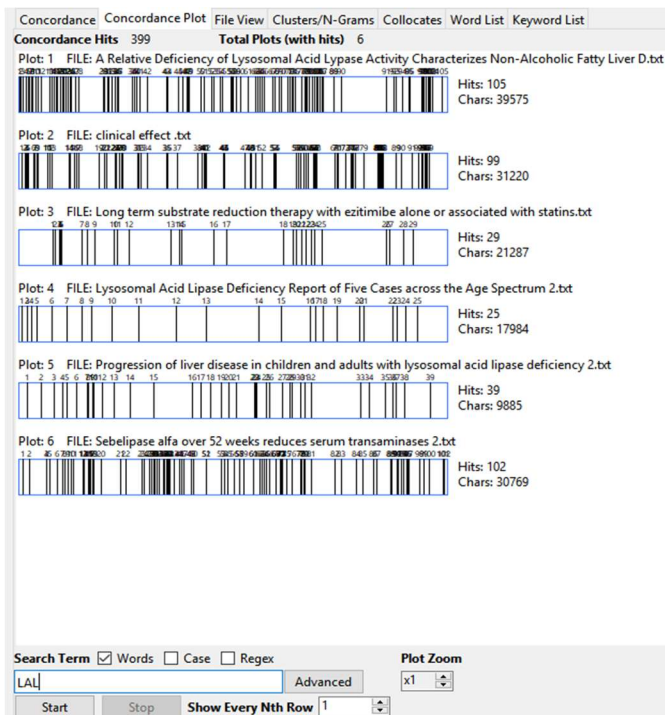


Figura 11- Concordance plot da sigla em inglês mais frequente no corpus A.



Figura 12- Concordance plot do termo mais frequente no corpus B.

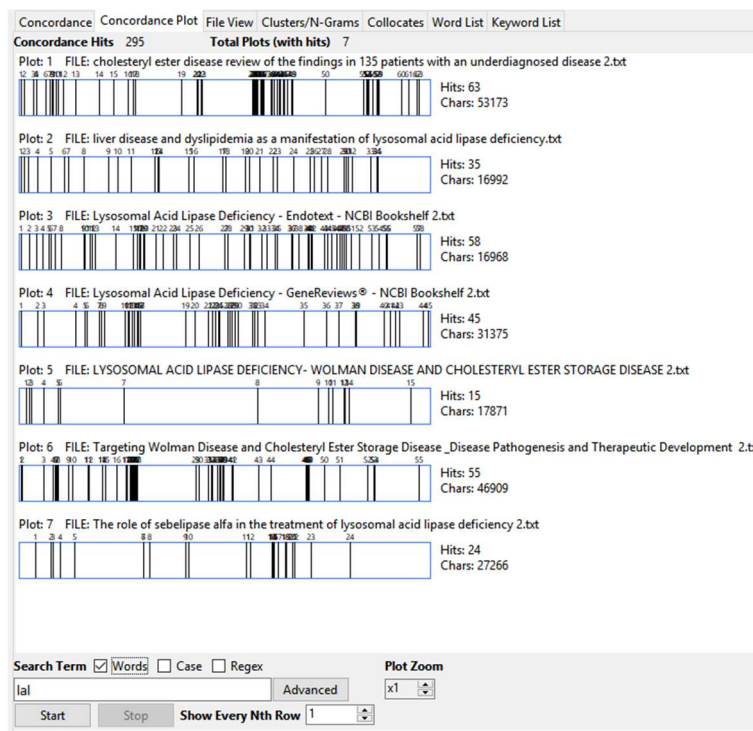


Figura 13- Concordance plot da sigla em inglês mais frequente no corpus B.

Quanto à colocação com as formas curtas mais frequentes no corpus A, a colocação com “LAL” indicou resultados como: “*LAL activity*”; “*LAL deficiency*”; “*LAL enzyme activity*”; “*LAL function*”, entre outros.

Relativamente ao segundo caso mais frequente “mg”, este apresentou resultados como: “*10 mg/day*”; “*1 mg per kilogram*”; “*190 mg per deciliter*”, etc.

O terceiro caso relativo a “dl” apresentou ocorrências como: “*triglycerides (mg/dl)*”; “*creatinin (mg/dl)*”; “*bilirubin (mg/dl)*”; “*albumin (mg/dl)*”; “*total cholesterol (mg/dl)*”, entre outras.

Seguidamente, quanto à colocação com “NAFLD”, foram visualizados resultados que incluíram segmentos como: “*diagnosis of NAFLD*”; “*NAFLD patients*”; “*NAFLD severity*”; “*NAFLD subjects*”, etc.

Na quinta sigla mais frequente “LDL” foram observadas ocorrências que incluíram: “*LDL and triglycerides*”; “*LDL levels*”; “*LDL cholesterol level*”; “*LDL values*”, entre outras. À semelhança, naturalmente, das ocorrências para a sexta sigla mais frequente “HDL”, que incluiu resultados como “*HDL cholesterol level*” e “*HDL levels*”.

Quanto ao sétimo caso “ALT”, apresentou ocorrências como “*ALT and AST levels*” e “*ALT levels*”. Idênticas às ocorrências com “AST”, com resultados como “*AST and ALT levels*”.

Em nono lugar, e no que concerne a “HCV”, os resultados incluíram segmentos como: “*HCV patients*”; “*HCV related chronic liver disease*”; “*HCV study populations*”, entre outros.

E, por último, no que concerne ao corpus A, “kg” apresenta apenas ocorrências semelhantes a “*mg/kg*”.

Passando ao corpus B, para “LAL” temos ocorrências que incluem: “*LAL activities*”; “*LAL activity levels*”; “*residual LAL activity*”; “*functional LAL*”; “*LAL assay*”; “*LAL deficiency*”; “*LAL enzyme*”, entre outras.

Quanto a “CESD”, surgiram resultados como: “*patients with CESD*”; “*CESD-associated hepatopathology*”; “*CESD-associated liver disease*”; “*CESD fibroblasts*”; “*CESD cases*”; “*CESD diagnosis*”; “*CESD may present in childhood*”, etc.

Relativamente a “SJM”, foram apresentados resultados como “*E8SJM, exon 8 splice-junction mutation*” e “*E8SJM the most common mutation*”.

Já referentemente à forma curta da doença de Wolman, foram visualizadas ocorrências como: “*WD patients*”, “*WD fibroblasts*”, “*WD symptoms*”, “*WD tissues*”, etc.

Em quinto lugar de frequência mais elevada, temos “LIPA”, que surge em contextos como: “*LIPA mutation*”, “*LIPA genotype*”, “*LIPA gene mutations*”, “*LIPA knockout mouse model*”, “*LIPA gene sequencing*”, entre outros.

Passando à sexta sigla mais frequente no corpus B, “LDL” apresenta ocorrências, contrariamente ao que se havia pensado, não totalmente idênticas às do corpus A, surgindo resultados como: “*LDL receptor activity*”; “*LDL receptor gene*”; “*LDL-C levels*”, entre outros.

Em sétimo lugar, surgiu como mais frequente a forma “LALD”, que inseriu segmentos como: “*diagnosis of LALD*”; “*screening for LALD*”; “*adult-onset LALD*”; “*infantile-onset LALD*”, entre outros.

Em oitavo lugar de frequência, temos a sigla “HDL” que, à semelhança do caso “LDL” no corpus B, apresenta algumas diferenças comparativamente com o que se havia observado para o corpus A, surgindo resultados como: “*HDL-cholesterol concentrations*”, “*HDL levels*”, “*reduced levels of HDL*”, entre outros.

Quanto à presença em nono lugar de “CE”, o seu contexto remeteu para ocorrências como “*CE crystal*”, “*CE accumulation*”, “*CE levels*”, entre outras.

E, por fim, no que concerne à terapia de substituição enzimática “ERT”, esta surgiu em segmentos como: “*high cost of ERT*”; “*preclinical trials of ERT*”; “*ERT in CESD*”; “*ERT with sebelipase alfa*”.

Sendo, sem dúvida, a pesquisa da colocação com os termos mais frequentes ou, neste caso, com as abreviaturas, siglas ou acrónimos, uma grande ajuda na familiarização com a temática e com o texto em si, uma vez que, se usada por si só, fornecerá uma visão geral e poupará certamente tempo, comparativamente com uma leitura extensiva de textos sobre um dado assunto. Revelando-se neste projeto extremamente útil esta pesquisa, uma vez que esta forneceu inúmeros dados que auxiliaram a tarefa da tradução, principalmente no que às formas curtas diz respeito, uma vez que estas constituem uma característica inerente dos artigos científicos. Dando-se, assim, um reaproveitamento da pesquisa já realizada para a constituição de um alinhamento no SDL Trados, como veremos de seguida.

5.3 Criação de um alinhamento no SDL Trados de abreviaturas, siglas e acrónimos

Após a pesquisa realizada no AntConc e a constatação de que a mesma, quando insere ocorrências isoladas, poderia facilitar a visualização das designações completas das siglas, acrónimos e abreviaturas, foi então processada esta informação com a finalidade de realizar um alinhamento das mesmas para que fosse inserido na memória da tradução que seria usada.

Deste modo foram inseridas inúmeras formas curtas na pesquisa do AntConc em ambos os corpus A e B, tendo sido especialmente inseridas aquelas que surgiam em ambos os textos de partida alvo de tradução. Importando salientar que o alinhamento não foi, na sua totalidade, realizado a partir da informação obtida pelo AntConc, uma vez que algumas

formas curtas foram adicionadas a partir dos artigos por si só, nos casos em que eram fornecidas em listagens presentes quer em figuras, quer no final dos artigos.

Encontram-se abaixo capturas de ecrã do AntConc que mostram exemplos da pesquisa realizada que remeteu para as designações completas das formas curtas, que surgem à esquerda ou à direita da ocorrência pesquisada.

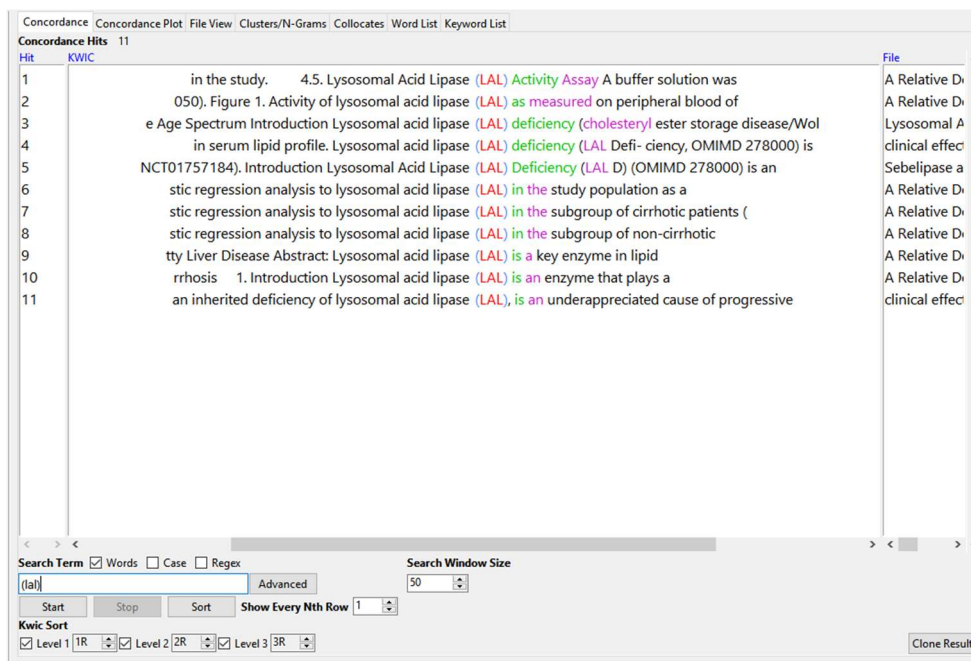


Figura 14- Captura de ecrã referente a "LAL" no corpus A.

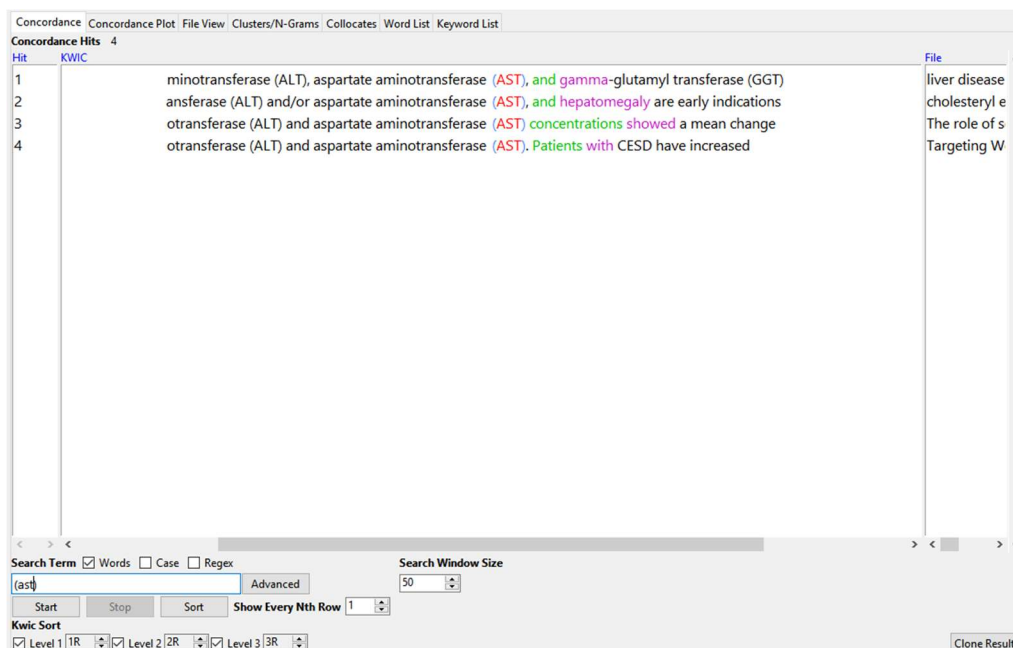


Figura 15- Captura de ecrã referente a "AST" no corpus A.

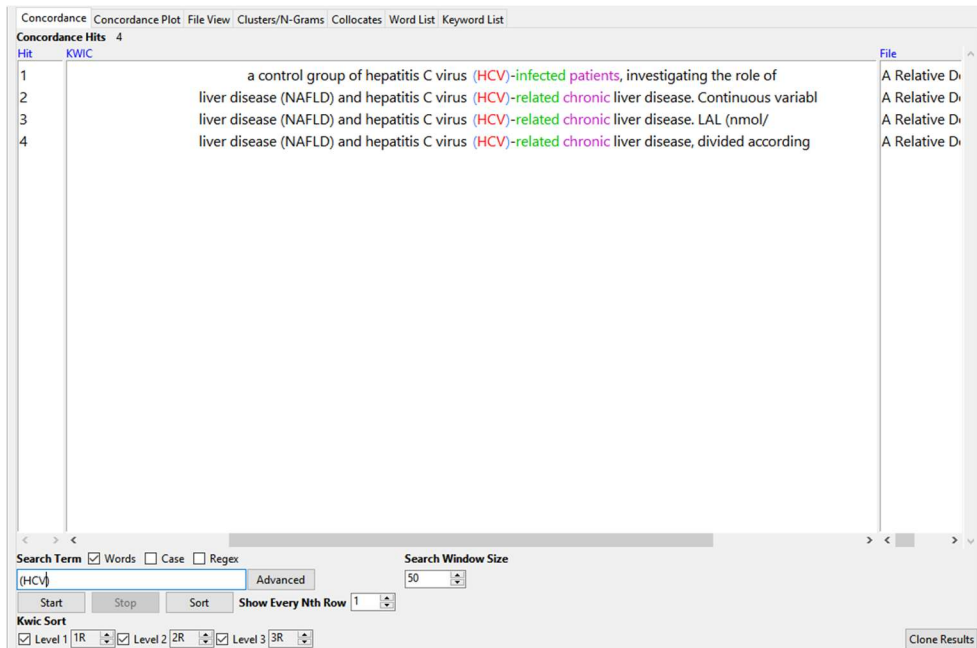


Figura 16- Captura de ecrã referente a "HCV" no corpus A.

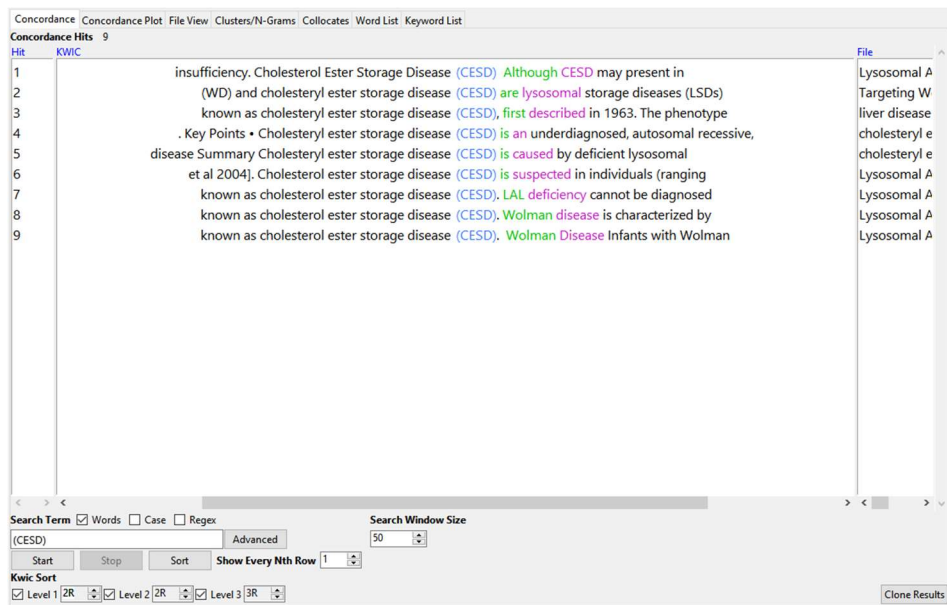


Figura 17- Captura de ecrã referente a "CESD" no corpus B.

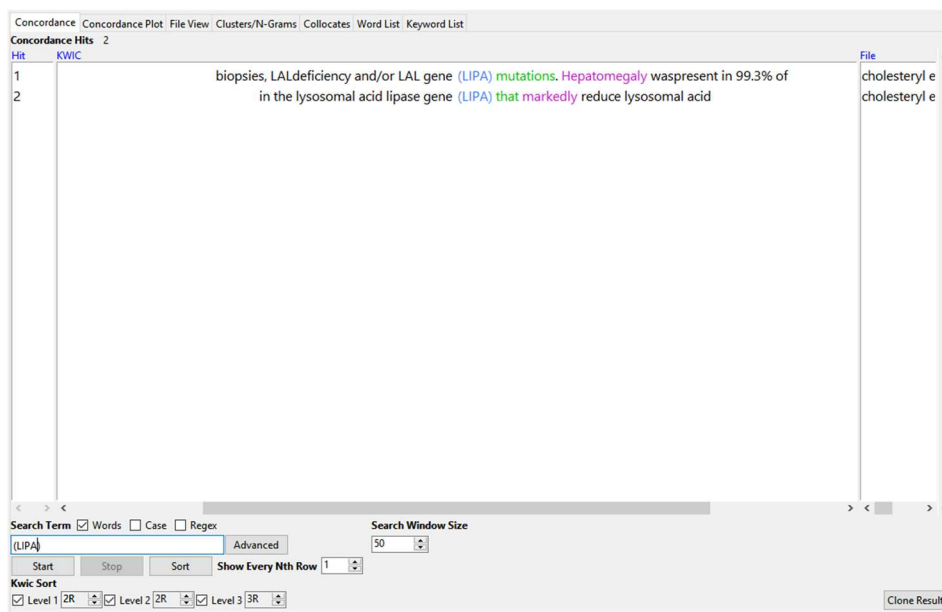


Figura 18- Captura de ecrã referente a "LIPA" no corpus B.

Foi a partir do levantamento das formas curtas e da visualização destes resultados que foi realizado o alinhamento no SDL Trados com 167 entradas, as quais apresentam repetições, por exemplo, conseqüentes de diferentes grafias onde se constatou o uso de “*LAL-D*”, “*LAL D*” e de “*LALD*”, correspondentes à designação *lysosomal acid lipase deficiency*. Surgiu também “*D-LAL*” para o português deficiência/défice de lípase ácida lisossomal. Mais uma vez, as repetições foram mantidas para que, em qualquer destes casos, a memória de tradução pudesse apresentar resultados.

Assim, só após a análise das formas curtas presentes no corpus A e B no AntConc, foram posteriormente observadas outras siglas, acrónimos e abreviaturas presentes noutros artigos científicos sobre a doença. Artigos estes que não se inseriram na análise do AntConc, mas que já haviam sido incluídos na realização do levantamento terminológico no Corpógrafo, ou seja, artigos científicos em inglês pertencentes a outras tipologias, artigos em francês e artigos em português.

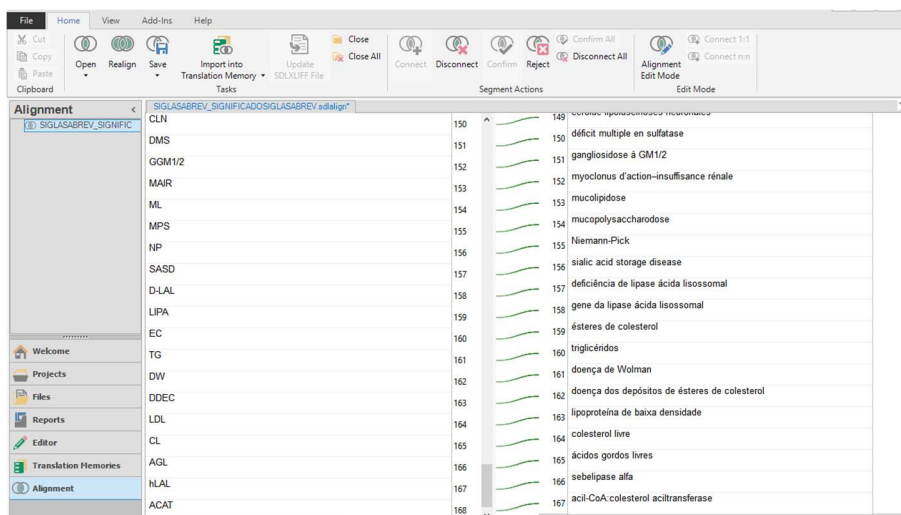


Figura 19- Captura de ecrã da totalidade de entradas no alinhamento do SDL Trados.

Finalizando, a realização deste alinhamento revelou-se um grande apoio, uma vez que permitiu que fossem gerados resultados provenientes da memória de tradução de todas as vezes que se encontrassem siglas, acrónimos ou abreviaturas no texto de partida, que estivessem também presentes no alinhamento criado, como podemos ver nas figuras que se seguem, em segmentos cuja tradução não foi confirmada nem inserida.

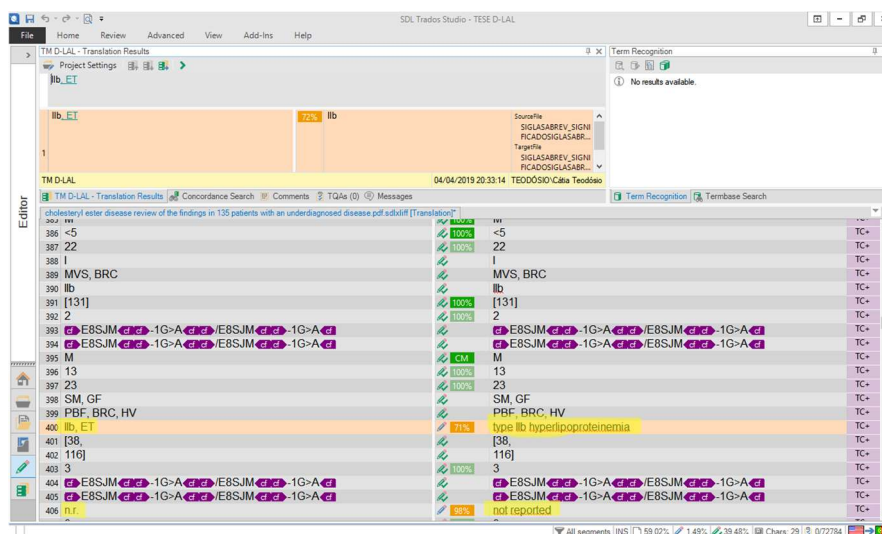


Figura 20- Resultados destacados da memória de tradução provenientes do alinhamento.

5.4 Caracterização dos textos de partida: cálculo densidade lexical

Numa ótica de descrição mais pormenorizada dos textos de partida a traduzir, decidiu-se calcular a densidade lexical dos mesmos ao serem divididos os itens lexicais pelo número total de palavras. Dada a extensão dos artigos, seria morosa a contabilização destas palavras, optando-se pela utilização de uma calculadora¹⁴ online para este efeito.

Verificou-se que esta calculadora não só realiza este cálculo como também fornece outras informações relevantes para a familiarização com ambos os textos de partida, providenciando um gráfico de densidade lexical para cada frase e um outro gráfico de barras que apresenta percentagens para as diferentes categorias gramaticais, apresentando também, para além do resultado total do cálculo, a percentagem deste mesmo cálculo para cada frase isolada numa listagem.

Esta listagem apresenta em destaque todos os itens lexicais contabilizados que surgem a verde. O destaque providenciado foi útil, uma vez que o mesmo permitiu aferir a fiabilidade do cálculo, pois possibilitou a identificação de casos contabilizados que não constituíam itens lexicais.

Passando à caracterização e aos dados fornecidos pela calculadora, o texto de partida I intitulado “*Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease*” possui aproximadamente 7440 palavras, cerca de 329 frases e uma densidade lexical de 64,53%.

Quanto à categorização gramatical, e conforme o gráfico que se segue, foi atribuída uma percentagem aos nomes de 47,52%, aos adjetivos de 6,82%, aos verbos de 7,42%, aos advérbios de 2,76%, às preposições de 10,22%, aos pronomes de 0,67% e, por fim, aos verbos auxiliares foi atribuída uma percentagem de 4,12%.

¹⁴ Calculadora em linha utilizada na realização dos cálculos da densidade lexical, disponível no endereço: <http://www.analyzemywriting.com/index.html>

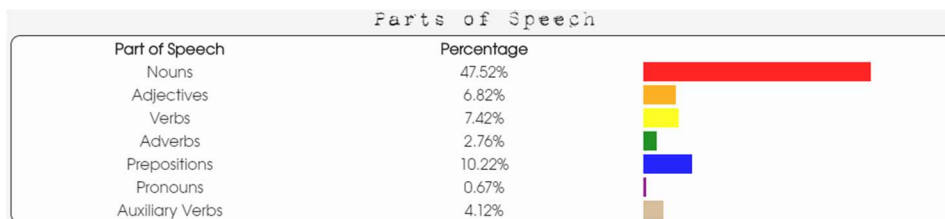


Figura 21- Gráfico concernente às categorias gramaticais presentes no TP I.

Já no que concerne ao gráfico referente à densidade lexical de cada frase, este apresenta seis frases com valores de densidade zero, possibilitando o gráfico o clique em todos os picos do mesmo, constatando-se desta forma que o valor 0% encontrava-se em frases que, por exemplo, apenas apresentavam valores ou percentagens de mutações.

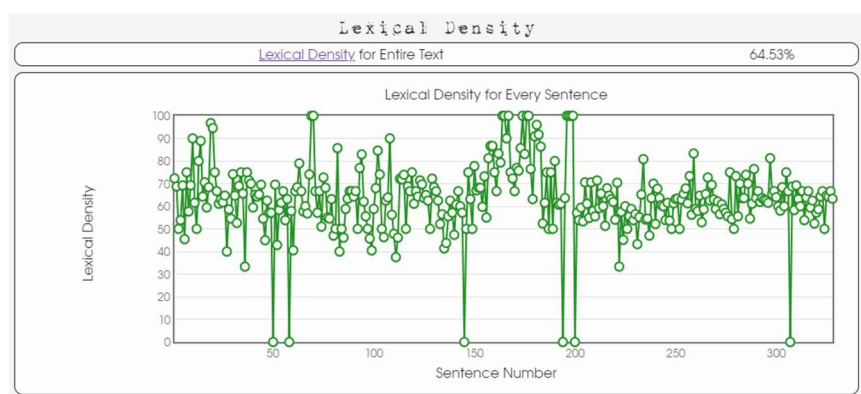


Figura 22- Gráfico da densidade lexical por frase no TP I.

Seguidamente, e quanto à listagem das frases do TP I seguidas da respetiva percentagem de densidade lexical, foram detetadas irregularidades na calculadora, que se prenderam com a contabilização de itens lexicais, que, na verdade, não eram palavras, como veremos adiante numa figura concernente ao TP II.

Lexical Density by Sentence		
	Lexical Words in Green	Lexical Density
1	cholesteryl ester storage disease review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease .	62.5%
2	summary cholesteryl ester storage disease ccsd is caused by deficient lysosomal acid lipase la1 activity predominantly resulting incholesteryl ester ce accumulation particularly in the liver spleen and macrophages throughout the body .	77.42%
3	the disease is characterized by microvesicular steatosis leading to liver failure accelerated atherosclerosis and premature demise .	68.75%
4	although ccsd is rare it is likely that many patients are unrecognized or misdiagnosed .	50%
5	here the findings in 135 ccsd patients described in the literature are reviewed .	53.85%

Figura 23- Listagem das frases do TP I e respetiva densidade lexical.

Já com respeito ao TP II, intitulado “*Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development*”, este possui aproximadamente 7106 palavras, cerca de 350 frases e uma densidade lexical de 62,91%.

Em relação às categorias gramaticais, foi atribuída uma percentagem de 41,16% aos nomes, de 8,43% aos adjetivos, de 9,64% aos verbos, de 3,68% aos advérbios, de 13,68% às preposições, de 0,43% aos pronomes e de 3,96% aos verbos auxiliares, conforme os dados apresentados na figura que se segue.

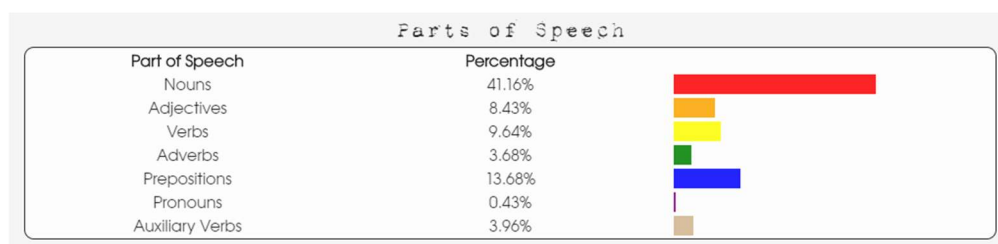


Figura 24- Gráfico concernente às categorias gramaticais presentes no TP II.

Quanto ao gráfico de densidade lexical por frase, este apresenta quatro frases com valores de 0%, devidos à presença de percentagens ou de outro tipo de valores à semelhança do sucedido no TP I.

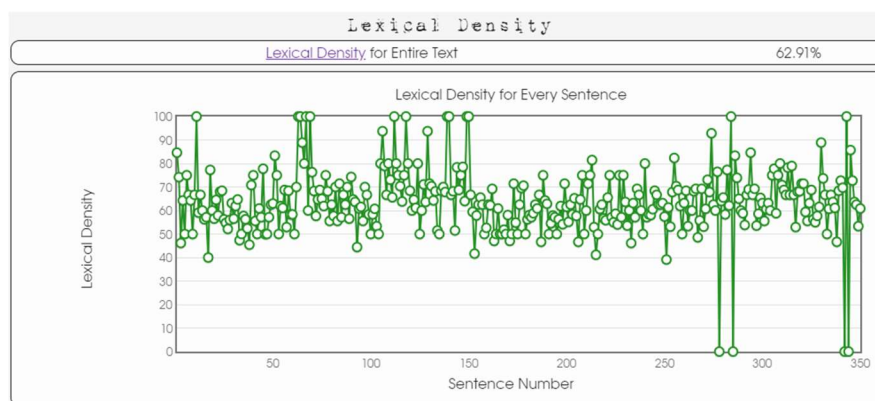


Figura 25- Gráfico da densidade lexical por frase no TP II.

Relativamente à listagem de frases do TP II, seguidos da respetiva densidade lexical e, mais especificamente, no que diz respeito às irregularidades de contabilização detetadas, a seguinte figura mostra números destacados que foram assumidos pela calculadora como sendo itens lexicais.

Lexical Density by Sentence		
	Lexical Words in Green	Lexical Density
1	targeting wolman disease and cholesteryl ester storage disease disease pathogenesis and therapeutic development .	84.62%
2	abstract wolman disease wd and cholesteryl ester storage disease cesd are lysosomal storage diseases lsds caused by a deficiency in lysosomal acid lipase lal due to mutations in the lipa gene .	74.19%
3	this enzyme is critical to the proper degradation of cholesterol in the lysosome .	46.15%
4	lal function is completely lost in wd while some residual activity remains in cesd .	64.29%
5	both are rare diseases with an incidence rate of less than 1 100 000 births for wd and approximate 2 5 100 000 births for cesd .	50%

Figura 26- Listagem das frases do TP II e respetiva densidade lexical.

Verificou-se através desta pesquisa/cálculo que os títulos e subtítulos, por exemplo, devido a não possuírem pontos finais eram adicionados às frases seguintes até à presença de um ponto final. Esta situação foi alterada apenas no caso dos títulos dos artigos em si, pois os ficheiros em formato .txt referentes aos textos de partida foram os mesmos que haviam sido usados na realização da análise no AntConc.

Existe a consciência de que existirão algumas incoerências relativamente às frases reais e também perante a presença do número zero quando consecutiva que se encontra assinalada como palavra lexical.

Considera-se por estas razões que o cálculo da densidade lexical mediante o uso desta calculadora é orientativo e não 100% rigoroso.

Para rematar, e relativamente às categorias gramaticais, o TP I apresenta a maior percentagem de nomes, verbos auxiliares e de pronomes, ao passo que o TP II apresenta a maior percentagem de adjetivos, verbos, advérbios e de preposições.

5.5 Dificuldades encontradas e soluções preconizadas

Passando à fase da tradução em si, e relativamente às problemáticas encontradas, estas foram de diferentes índoles e prenderam-se com questões terminológicas, culturais, gramaticais, entre outras. Verificou-se o maior grau de dificuldade nas estruturas fráscas complexas e no uso de estrangeirismos e de abreviaturas, encontrando-se todos estes obstáculos aliados à dificuldade de obtenção de informação fidedigna em português europeu. Dificuldades estas que serão ilustradas de forma mais detalhada, posteriormente, nos tópicos dedicados às mesmas e referentes ao TP I e TP II.

Quanto à realização das traduções, para além do software usado em si, recorreu-se também aos dicionários portugueses eletrónicos Aurélio e Porto Editora. No que concerne aos recursos online, foram utilizados o IATE, o dicionário Priberam e o dicionário de Cambridge.

Relativamente ao uso de recursos que providenciam corpora paralelos, foram usados o Linguee, o MyMemory e também o ReversoContext.

Dada a presença acentuada de abreviaturas, siglas e acrónimos, também se recorreu ao site *Acronym Finder*. Tendo sido maioritariamente utilizada a pesquisa em livros fornecida pela Google, o Google académico, a pesquisa avançada e a pesquisa realizada entre aspas de forma a especificar o número de resultados que surgem com ocorrências iguais às alvo de pesquisa.

Para o português, também foi consultado inúmeras vezes o site Ciberdúvidas da Língua Portuguesa, o glossário do site Médicos de Portugal e o site da MSD Manuals, tanto a versão portuguesa como a versão inglesa.

Em formato impresso, recorreu-se a um proutuário da língua portuguesa da Porto Editora, ao dicionário da língua inglesa *The Penguin - English Dictionary*, ao dicionário médico da autoria de L. Manuila, A. Manuila, P. LewaJle e M. Nicoulin (2003), este último que inclui também secções dedicadas ao léxico francês-português e ao léxico inglês-português e, por último, também ao dicionário de termos médicos de N. Schelegel e G. Soler (2001).

Adicionalmente, foram usados inúmeros textos científicos de apoio e outros documentos que listavam inúmeras siglas usadas, por exemplo, em hospitais. Incluindo-se aqui também

a consulta de material de estudo da unidade curricular de fundamentos em ciência para a tradução especializada II (biologia), lecionada no primeiro semestre do segundo ano de mestrado.

Por fim, a realização das traduções contou também com o apoio de dois especialistas do INSA Ricardo Jorge no Porto, cujo apoio foi crucial em termos de manutenção do rigor científico dos conteúdos de ambas as traduções.

Dificuldades TP I

Passando a algumas das dificuldades encontradas no processo de tradução, segue-se uma listagem das mesmas seguidas de alguns exemplos, de modo a não serem enumeradas exaustivamente todas as ocorrências. Dada a tecnicidade do texto, as problemáticas refletiram-se num número elevado de situações que necessitaram de soluções proporcionais a cada caso na língua de chegada.

Para iniciar a estratégia de reaproveitamento do texto para a inserção de formas curtas, causou alguma perplexidade, por exemplo, no caso da ocorrência “*3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase*”, dado que ao longo do texto encontramos este mesmo caso com a formulação curta “*HMG-CoA reductase*”, o que levou a que no texto de chegada esta questão fosse uniformizada, passando o primeiro exemplo a constar no texto de chegada como “3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase)”.

Apesar de se ter verificado também o uso de “(HMGR)”, que evitaria a necessidade de repetição ao ficar “3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima-A redutase (HMGR)”, contudo optou-se pela opção que inclui a repetição, uma vez que é mais próxima à existente no texto de partida.

Numa ótica de organização e consistência no TC, foram também reformuladas todas as frases em que surgiam primeiramente explicitações e só depois as formas curtas em si. Por exemplo, no caso da frase: “*The dysregulated expression of the LDL cholesterol-dependent ATP binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene contributes to HDL-cholesterol reduction in a manner similar to that in Niemann-Pick type C1 disease.*” Onde a alteração foi realizada da seguinte forma: “A expressão desregulada do gene **ABCA 1 (ATP binding**

cassette transporter 1) dependente do colesterol LDL, contribui para a redução do colesterol HDL à semelhança do que ocorre na doença de Niemann-Pick tipo C1”.

Ainda no que a siglas diz respeito, foram realizadas algumas alterações na grafia da LC, por exemplo, no que concerne em inglês o uso de “H&E” que remete para “*Hematoxylin-and-Eosin*”, tendo-se verificado que o uso desta em português é mais corrente quando exclui o uso do “e” comercial, tendo permanecido em português “HE” correspondente a “hematoxilina-eosina”. Esta situação também ocorreu na segunda tradução com um outro caso que será referenciado posteriormente.

Adicionalmente, e no que concerne ainda a outro exemplo da situação referida anteriormente, surge o caso, em inglês, do uso da barra oblíqua em “*genotype/phenotype correlations*”; após a pesquisa desta ocorrência em português, foi possível verificar que a utilização deste sinal gráfico, neste caso específico, não é corrente. Encontrando-se este mesmo excerto na forma “correlações genótipo-fenótipo” que apresenta na pesquisa com aspas à data 1880 resultados. A pesquisa mesmo sem aspas permitiu a visualização de resultados que apontou para o uso generalizado do hífen em português.

Quanto à explicitação, esta ocorreu em apenas uma sigla na LC, uma vez que surgiu apenas uma vez e não numa tabela, mas sim no texto em si. Sendo a sigla a “HGMD” que remete para o inglês “*Human Gene Mutation Database*” que surge no TC acompanhada da respetiva designação completa, contrariamente ao que acontece no TP. A correspondência no TC encontra-se como : “HGMD (base de dados de mutações em genes humanos)”.

Ainda neste âmbito, e apesar de toda a ajuda proveniente do levantamento e alinhamento das siglas/acrónimos e abreviaturas, surgiram alguns casos que, pela não semelhança com a respetiva ortografia, causaram algumas dúvidas, como foi o caso, por exemplo, do uso de “bx”, tanto em inglês como em português, para os correspondentes “*biopsy*” e “biópsia”. Tendo surgido na pesquisa, por exemplo, como outro dos correspondentes possíveis “*bacitracin X*”.

Também a presença de formas curtas não relacionadas com a especialidade causaram alguma perplexidade, uma vez que, à semelhança do caso anterior, estas não figuraram no

levantamento/alinhamento. Este foi o caso em que estas ocorrências correspondiam, por exemplo, a nomes de autores, como foram os casos de “DLB” correspondente a: Donna L. Bernstein. De forma idêntica ao caso de “RJD”, correspondente a: Robert J. Desnick, entre outros.

Revelando-se bastante densa no que concerne às formas curtas, a tradução das duas tabelas maiores presentes no TP, apesar de possuírem legenda relativamente a ambas, no final esta não apresentava todas as correspondências, não se encontrando as designações completas para: “AFIB”, “HTN” e “MI”. Contudo, no que concerne à ocorrência de “MI” na tabela, esta foi complementada com informação presente na tabela e no texto, optando-se assim pela sua inclusão na legenda, seguida da respetiva correspondência em português para “*myocardial infarction*”, ou seja, “MI, enfarte do miocárdio”. Na tabela, encontrava-se a idade e o género do doente em questão, o que permitiu que no texto fosse identificada a doente e a causa da sua morte, aqui já designada na sua totalidade.

Adicionalmente, e relativamente à inserção de mais informação na legenda destas tabelas, foi inserida também a sigla “AVC”, uma vez que se encontrava na tabela, onde maioritariamente figuravam siglas, a palavra “*stroke*”. Assim, e dado que o correspondente em português corrente constitui uma sigla, optou-se por inserir a mesma dado que as outras ocorrências que não eram siglas foram traduzidas. Por esta razão de ser acrescentada uma sigla em português, esta passou também a figurar na legenda das tabelas.

Permanecendo sem correspondente e sem mais ocorrências as siglas “AFIB” e “HTN”, que foram alvo de pesquisa e apresentaram os seguintes correspondentes possíveis, respetivamente: *atrial fibrillation*, *atrial fibrillation investigation with bidisomide*, *atrial fibrillation/flutter*; *histatin*; *hypertension*; *hypertensive nephropathy*, *hypotension*. Neste caso, os autores foram contactados posteriormente para que esta problemática fosse esclarecida.

Uma outra tradução que suscitou alguma perplexidade surgiu na tabela 1, na terceira linha, onde se lê “*country of origin*”, surgindo neste campo “*Europe/North American/Latin American/Middle Eastern*”. Assim, no TC encontra-se apenas “origem” e após “Europa/América do Norte/América Latina/Médio Oriente”.

Quanto à transposição das siglas em si para o português, deu-se a tentativa de o fazer nas presentes em tabelas, porém surgiram muitas repetições na correspondência para o português e optou-se pela manutenção das mesmas em inglês, seguidas da correspondência em português. Exemplificando, um dos casos para o inglês “*abdominal pain (AP)*” passaria em português para “dor abdominal (DA)”, o que por sua vez iria coincidir com “distensão abdominal (DA)”, ao passo que em inglês esta repetição não surge. Esta situação verificou-se em alguns casos e por esta razão optou-se, como já mencionado, pela manutenção das formas curtas em inglês, que muitas vezes são também alvo de uso corrente em português.

Passamos agora a um exemplo dos casos existentes onde foi difícil encontrar a correspondência na LC. Temos em inglês a ocorrência “*lacteal endothelium*”, que foi transferida no português para “células endoteliais dos vasos lacteais”, dado que não foi encontrada uma correspondência mais “direta”. Chegando-se a esta solução a partir das pesquisas individuais das definições em inglês para “*endothelium*” e para “*lacteal*”, que, de acordo com o dicionário de Cambridge, apresenta como entrada no primeiro caso: “*the thin layer of cells that cover the inside walls of the blood vessels, heart and some other body parts*” (meu destaque).

Sendo no segundo caso a definição apresentada “*a tube that carries a liquid formed from digested food and that has the appearance of milk from the smaller of the intestines (= tube through which food travels) into the blood*” (meu destaque), cujas definições foram conjugadas com pesquisa em português de forma a chegar à tradução realizada.

Ainda no que concerne aos problemas relacionados com a terminologia e o elevado volume de pesquisas realizadas, um outro exemplo foi o da tradução de “*lysosomal luminal protein*”, cujas traduções literais – usadas muitas vezes como início de pesquisa de modo a encontrar as versões correntes no português – não apresentaram quaisquer resultados na pesquisa com aspas, tentativas “diretas” de pesquisa que incluíram “proteína lisossomal luminal” e “proteína luminal lisossomal”.

Quando se recorreu à pesquisa sem aspas e após a leitura de alguns dos resultados apresentados, verificou-se o uso no português de “lúmen” à semelhança do que apontava a definição em inglês para “*luminal*”. Retornando-se à pesquisa com aspas, desta vez com

“*lúmen lisossomal*” que apresentou, à data da pesquisa, 115 resultados e com “proteínas para o lúmen lisossomal”, com 9 resultados. Encontrando-se como correspondente para “*lysosomal luminal protein*” na LC “proteína para o lúmen lisossomal”.

Quanto a outra problemática na LP, temos a neutralidade da mesma e um dos exemplos encontra-se no que concerne à designação de “*Doctor (Dr.)*” cuja abreviatura permanece a mesma, independentemente do género da pessoa em questão, o que não se verifica no português. Questão esta que levou à pesquisa dos nomes das pessoas em questão e respetiva formação, profissão e locais de trabalho, de forma a colocar a abreviatura no género correto em português (meu destaque), assim o segmento de partida: “(personal communication **Dr. C. Gasche**, Vienna, Austria; **Dr. V. McLin**, Geneva, Switzerland)” passou no TC a: “(comunicação pessoal **Dr. C. Gasche**, Viena, Áustria; **Dra. V. McLin**, Genebra, Suíça)”.

No que concerne ainda a LP, e relativamente a uma problemática que se tornou mais evidente na edição do texto de chegada, esta é a maior extensão do texto na LC comparativamente com a extensão na LP, como podemos ver, por exemplo, na captura de ecrã do segmento que se segue.

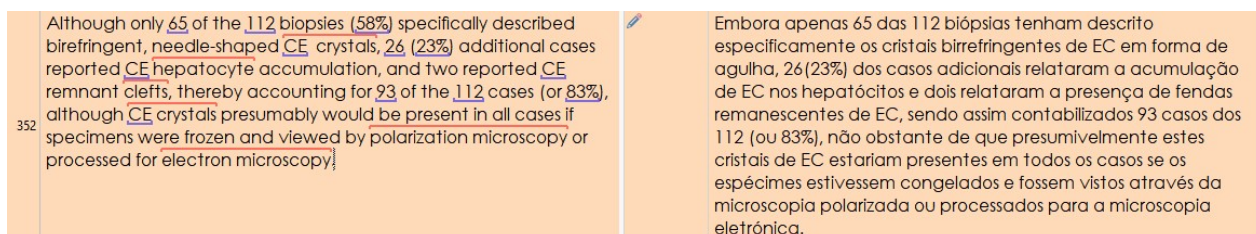


Figura 27- Extensão do texto na LP e na LC.

Procurou-se na também na LC simplificar a construção frásica quando possível, de modo a tornar as frases mais claras. Por exemplo, no segmento: “*Liver transplantation was reported in nine patients who were five to 14 years of age at transplantation (...)*”, esta foi simplificada na LC, encontrando-se como: “A idade de realização do transplante hepático foi relatada em nove doentes dos cinco aos 14 anos (...)”.

Concluindo, e quanto ao TP em si, este apresentou pequenas gralhas, tendo sido poucas as frases em que esta situação ocorreu. Um dos exemplos disto encontra-se ilustrado na frase

que se segue: “*The CHO cell-produced rhLAL had mannose-6-phosphate terminated oligosaccharides and cleared both hepatocytes, Kupffer cells, and macrophage-delivered cells (...)*” (meu destaque).

Ainda no que concerne ao TP, foi também verificada alguma falta de consistência na coerência interna aquando da repetição de termos, por exemplo, no que concerne ao uso ou não da numeração romana em casos específicos, como podemos ver nos seguintes exemplos na LP: “*Recently, a **phase I/II** clinical trial of ERT for CESD indicated its safety and provided evidence supporting its metabolic effects, stimulating interest in this under-recognized disease (...)*”; “*A **phase 1/2** randomized, double-blind, placebo-controlled, open label, dose-escalation study was performed with rhLAL that had both mannose- and mannose-6-phosphate oligosaccharides*”. Em português optou-se, neste caso, pelo uso da numeração romana.

Para finalizar, e no que concerne à edição final do TC I, esta foi difícil e foram usados dois programas de edição em simultâneo o ABBY FineReader 14 e o PDF Element 6 Pro, ainda que alguns problemas não tenham sido colmatados, tais como a existência de espaços antes da pontuação. Este problema, devido à justificação dos textos nas colunas, impossibilitou a remoção destes mesmos espaços em ambos os programas.

Consequentemente, e apesar da morosidade, numa ótica de facilitar posteriormente a revisão por parte dos especialistas, foi criado um documento em .docx que permitiu a correção das falhas mencionadas anteriormente e a possibilidade de realizar alterações e criar comentários no documento.

Rigor científico e especificidades da revisão por parte de especialistas (TP I)

A revisão por parte dos especialistas revelou-se de extrema importância, dada a temática que incide sobre uma doença rara. O INSA Ricardo Jorge foi contactado, dado o desenvolvimento de trabalho na área das doenças lisossomais de sobrecarga e uma vez que possui uma Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS). Inserindo-se nas competências desta comissão a confirmação do diagnóstico das DLS, o acompanhamento ao tratamento, o levantamento nacional destes doentes e a sua

monitorização, entre outras. Tendo contando ambas as traduções com o trabalho de revisão de um dos membros desta comissão, a Dr.^a Sandra Alves, e com o apoio do Dr. Paulo Gaspar.

Revelaram-se de extrema utilidade as propostas e alterações sugeridas que se prendem com o rigor científico e com a aplicação de conhecimentos da especialidade, sem os quais não seria possível a identificação de determinadas falhas, não só na língua de chegada, como também na língua de partida, principalmente no que diz respeito à LP, uma vez que, não possuindo conhecimentos na área, não foi questionada qualquer parte mais técnica antes da revisão dos especialistas.

Para começar, e passando a enumerar algumas das alterações realizadas após a revisão dos especialistas, as mais consistentes ao longo do TC prenderam-se com a explicitação de alguns automatismos refletidos no português provenientes da LP. Um exemplo de alteração foram todas as ocorrências de “no LIPA” quando se encontravam em alguns casos na LP “*LIPA mutations*”, cuja sugestão foi a de adicionar o designativo “gene” antes do acrónimo “LIPA”, refletindo um uso mais corrente. Passando, por exemplo, as ocorrências de “*LIPA mutations/ mutações no LIPA*” a “*mutações no gene LIPA*”.

Um outro exemplo desta índole verificou-se na tradução e respetiva alteração de “*recombinant LAL replacement/ substituição recombinante da LAL*” para “substituição enzimática com LAL recombinante”.

Quanto a sugestões relacionadas com a terminologia da especialidade, uma das alterações mais evidente e consistente surgiu na tradução de “*failure to thrive/ incapacidade de desenvolvimento*” cujo equivalente à LP foi comunicado como referente a “má/deficiente evolução ponderal”. Ainda neste âmbito e relativamente à tradução de “*macrophage-monocyte system/sistema macrófago-monocitário*”, este foi alterado numa primeira revisão para “sistema reticuloendotelial”, passando posteriormente a “sistema monocítico-macrofágico”.

Relativamente à designação do grupo destas doenças em si, esta foi também alterada de “*lysosomal storage diseases/doenças de depósito lisossomal*” para “doenças lisossomais de sobrecarga”, sendo esta última a formulação mais corrente em português europeu, de acordo com os especialistas. Quanto a um dos correspondentes em português que gerou imensa

pesquisa “*fibrosis with septal bridging*/ fibrose septal em ponte”, este foi alterado nesta revisão para “fibrose porto-portal”. Outra alteração realizada ao longo de todo o texto, e frequente, foi referente à tradução de “*heterozygote frequency*/frequência heterozigótica”, que passou a “frequência em heterozigotia”. Tendo sido também corrigida a tradução de “*4-methylumbelliferyl-palmitate*/4-metilumbeliferil palmitato” para “4-metilumbeliferona palmitato”.

Ainda no que à terminologia diz respeito, revela-se importante mencionar algumas ocorrências que foram traduzidas, em que foi sugerido o retorno à língua original como, por exemplo, em ADN, ARNm e ADNc. Também as mutações foram alvo desta tipologia de alteração: as “*non-sense mutations*/ mutações sem sentido” passaram a “mutações do tipo *non-sense*”, as “*missense mutations*/mutações de sentido trocado” alteraram-se para “mutações do tipo *missense*”, entre outras.

Casos mais complexos incluíram situações como “ABCA1 (transportador 1 de cassete de ligação de ATP)” que retornou a “ABCA1 (*ATP binding cassette transporter 1*)”, por ser comum o uso em português da denominação inglesa. Constituindo outros exemplos desta situação a tradução de “*intronic splice-site mutation*/mutação intrónica em sítio de junção” que passou, dado o uso corrente em artigos científicos portugueses, a “mutação intrónica num local de *splicing*”. À semelhança da tradução “*normally spliced, wild-type mRNA*/ARNm normalmente emendado do tipo selvagem”, que foi alterada para “mRNA *wild-type* normalmente processado”. Um de outros exemplos também modificado de plena tradução foi a ocorrência “*consensus splice-site mutations*” que passou a “mutações em sequências consenso *splicing*”.

Quanto à segunda figura do TP I, e dada alguma dificuldade em compreender a mesma. Para que fosse facilitada a tradução da legenda, na reunião no INSA Ricardo Jorge, foi mencionado este obstáculo, tendo a Dr.^a Sandra Alves explicado e corrigido a tradução “*deletion of intron 1-exon 4*/ deleção no intrão 1-exão 4” para “deleção do intrão 1 ao exão 4”. Sugerindo também a alteração na legenda de “*21 bases*”, cuja tradução era análoga em português, e fora alterada para “21 aminoácidos” na frase que menciona mutações descritas anteriormente em que as mesmas passaram a ser redesignadas ao adicionar 21 aminoácidos na sequência líder.

Adicionalmente, foi também verificado pelos especialistas um lapso no TP numa das mutações referentes à DW que se encontrava como “*E8SJM^{+3C>T}*” e que passou no TC a “*E8SJM^{-3C>T}*”. Ainda no que concerne ao conhecimento da especialidade, na frase no TP: “*These enzyme preparations were incubated in the media of the cultured CESD fibroblasts, were taken up, and the intracellular enzyme degraded lysosomally-accumulated CEs*”. A zona destacada já tinha suscitado dúvidas na fase tradutória, tendo sido traduzida primeiramente como “foram recolhidas ” tendo sido alterada para “foram internalizadas”. Esta alteração foi ainda explicada pela Dr.^a Sandra Alves no documento usado na revisão, em que consta que o que se pretende transmitir no TP é que estas preparações enzimáticas entraram nas células dos doentes.

Quanto a outras correções, por exemplo, na frase “adicionalmente os ratos (...) e produziram progénie” passou a “produziram descendência”, prendendo-se algumas correções com uma maior simplificação da linguagem.

Sendo relevante mencionar também a este ponto que, na reunião com o INSA e numa ótica de procurar alguma aplicabilidade para estas traduções, foi sugerida a possível publicação das mesmas na página online da comissão supramencionada. Publicação esta que seria discutida na próxima reunião desta mesma comissão.

Para este fim, e caso a publicação fosse aceite pelos restantes membros da comissão, decidiu-se contactar antecipadamente os autores do artigo e a Elsevier para o devido esclarecimento das questões que se prendem com os direitos de autor. Deste modo, procedeu-se à pesquisa da licença em causa, de forma a perceber os tipos de uso permitidos abrangidos pela mesma. Verificando-se através desta que seria permitida a tradução, mas apenas para uso privado.

A licença do primeiro artigo é a CC BY-NC-ND 4.0 e apesar de ser uma licença *Creative Commons*, cujas licenças públicas prezam pela distribuição, pelo direito de partilhar, de usar e de criar trabalhos derivativos, esta licença, em específico, não visava a distribuição de material modificado (ND- *no derivatives*) as denominadas “derivações”, categoria onde se inserem as traduções.

Procedeu-se, após esta constatação, ao contacto com os autores via e-mail, tendo sido mencionada a realização da tradução do seu artigo e cuja reação foi bastante positiva. Tendo sido agradecida a oportunidade de aumento ao acesso ao artigo na língua portuguesa, dado o número de casos em Portugal e no Brasil. Contudo, fora também mencionado que os direitos seriam detidos pela Elsevier e que, caso a tradução viesse a ser publicada na página portuguesa, gostariam que o endereço fosse partilhado para que pudesse constar também numa página de apoio ao doente com D-LAL. Mencionando-se nesta ocasião a questão concernente à listagem das abreviaturas nos casos de AFIB e de HTN, em que os autores mencionaram que eram referentes a *atrial fibrillation* e a *hypertension*. Constatando-se que relativamente a *hypertension* já existia na listagem a sigla HT. Dada a falta de uniformização, no TC esta passou a HTN.

Estabeleceu-se posteriormente contacto com a Elsevier, mais especificamente com o *permissions helpdesk* e posteriormente via formulário com o *Copyright Clearance Center*. Verificaram-se alguns problemas com o preenchimento deste mesmo formulário que maioritariamente apresentava erro aquando da sua submissão ou não apresentava informação nas hiperligações de ajuda ao preenchimento. Esta situação foi reportada ao *permissions helpdesk*, todavia, após várias tentativas em diferentes navegadores, foi realizada a submissão do formulário de permissões, a partir do qual a Elsevier colocou mais algumas questões quanto ao uso e realização da tradução, funcionando este formulário também como uma plataforma de contacto.

A Elsevier, após estes esclarecimentos, forneceu a permissão para a publicação online da tradução apenas no site indicado no formulário e providenciou uma licença para o efeito. Acrescentando apenas que no repositório da universidade poderiam apenas constar os resumos acompanhados do link do *ScienceDirect*. Após a obtenção desta licença, foram então realizadas as alterações nos cabeçalhos das traduções de acordo com os termos de uso de cada licença, onde foi incluída a informação referente à denominada “atribuição” onde deve ser atribuído o devido crédito ao original e aos seus autores, providenciado um link para a licença e indicadas as alterações realizadas.

Derradeiramente, e após as alterações efetuadas resultantes desta revisão, foram ainda submetidas à orientadora de projeto algumas questões do foro linguístico e tradutológico, referentes a pontuação e a ganhos na tradução.

Dificuldades TP II

No decorrer da segunda tradução, surgiram problemas que já tinham sido solucionados na tradução anterior, nomeadamente os de índole terminológica. Consequentemente, esta pequena listagem com exemplos da tipologia de problemas encontrados beneficiou da realização da pesquisa já realizada, e, subseqüentemente, muitos dos potenciais problemas não figuram aqui, pois já haviam sido solucionados.

No que concerne à segunda tradução, surgiram alguns casos em que as frases na LP não eram claras e em que estas no TC tiveram em conta o contexto da frase imediatamente anterior. Contexto este que se revelou chave na desambiguação na LC. Exemplificando a frase: “*Additionally, exonic sequencing may be required **when measuring LAL activity alone gives an ambiguous diagnosis on the LAL deficiency spectrum (...)***”. Esta, para ser traduzida, requereu a informação da frase anterior, onde constava que a análise da atividade da LAL, apesar de fornecer um diagnóstico claro, um diagnóstico definitivo da deficiência da LAL, passaria pela sequenciação exónica do gene LIPA.

Deste modo, esta frase consta na LC como: “Adicionalmente, a sequenciação exónica pode ser necessária uma vez que a medição da atividade da LAL por si só pode fornecer um diagnóstico ambíguo do espetro de deficiência da LAL (...).”

Passando à consistência interna, existiram também algumas ocorrências no TP, em que a mesma nem sempre se revelou coerente, por exemplo, no caso do uso da numeração cardinal e por extenso. À semelhança da tradução anterior, em português, a partir do número 10 a numeração passou a ser por extenso, situação em que se verificou esta atenção relativamente ao TP I. Já no TP II, esta situação foi menos coerente como podemos ver, por exemplo, nas duas frases que se encontram na figura que se segue.



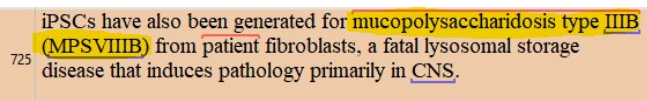
624	In a cohort of 4 patients, the donor hematopoietic stem cells were infused into the affected infants.	
625	Of the four infants that received this therapy, two lived to the ages of 4 and 11 [hyperlink > 76 < hyperlink] .	

Figura 28- Uso da numeração cardinal e por extenso no TP II.

Ainda no que concerne à consistência interna, foi observada outra irregularidade na explicitação de formas curtas quando imediatamente a seguir à sua denominação completa. Situação que surgiu quando mencionada a mucopolissacaridose tipo IIIB, que surgiu em inglês na forma curta como “MPS VIIIB”, como podemos ver na captura de ecrã destacado abaixo.



725 iPSCs have also been generated for mucopolysaccharidosis type IIIB (MPSVIIIB) from patient fibroblasts, a fatal lysosomal storage disease that induces pathology primarily in CNS.

Figura 29- Exemplo falta de coerência no TP II.

Adicionalmente, no TP verificou-se também uma falta de homogeneização no que concerne aos tipos de determinadas doenças, nomeadamente no referente ao uso da numeração árabe e romana quando simultânea. Estas questões foram tidas em conta no TC e devidamente uniformizadas. Esta falta de uniformização relativa à mesma doença e presente na mesma frase apresenta-se destacada, por exemplo, na frase que se segue.

synthesis. Miglustat, approved for use in patients with Gaucher type I and NPC, is an example of enzyme reduction therapy [121], as well as Eliglustat for Gaucher type I [122]. A second type of active compound may stabilize

Figura 30- Exemplo falta de consistência TP II.

Passando a outra tipologia de problemática detetada, no TP II deu-se o caso de ser fornecida uma forma curta e só depois noutra frase a sua designação completa, situação que foi alterada na LC ao colocar-se a explicitação primeiro e só depois a forma curta por si só.

O caso em que se sucedeu esta situação foi na frase: “*Misfolded proteins are retained by the endoplasmic reticulum associated degradation system and then degraded in proteasome (...)*”. Encontrando-se na frase seguinte: “*Small molecules may bind to the mutant enzyme proteins resulting in increased enzyme stability and allowing them to avoid the ERAD (...)*”.

Encontrando-se o destaque da primeira frase acima no TC como: “sistema de degradação associado ao retículo endoplasmático (ERAD)”, encontrando-se na segunda frase apenas “ERAD”.

Quanto a outra problemática de índole diferente, esta situou-se na tradução do segmento “*disease-in-a-dish*” que gerou alguma perplexidade não só devido à designação em si, como também devido ao facto de se encontrar na LP entre aspas. A interpretação desta ocorrência,

após a revisão e sugestão por parte da orientadora deste projeto, levou a hipotisar o conceito expresso pela expressão “*in vitro*” e respetiva colocação.

Contudo, e dada a presença de uma ocorrência um pouco semelhante numa comunicação da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, colocou-se como correspondente na LC “doença num tubo de ensaio”, numa ótica de maior aproximação com o conteúdo original. Tendo sido esta ocorrência novamente alvo de alteração na revisão por parte dos especialistas como se poderá ler mais à frente.

Concluindo, e quanto à pós-edição do TC II, esta revelou-se de fácil edição e foi realizada na sua totalidade no Office Word, uma vez que a exportação direta proveniente do SDL Trados não tornou a estrutura do documento original irreconhecível como havia sucedido no caso do TC I.

Rigor científico e especificidades da revisão por parte de especialistas (TP II)

Passando à revisão pelos especialistas referente à segunda tradução, à semelhança das problemáticas anteriormente mencionadas, algumas das sugestões de alterações são idênticas às realizadas na primeira tradução. Nomeadamente no que concerne ao retorno das mesmas expressões ao inglês, por exemplo, no que concerne às mutações genéticas. Também no que diz respeito à terminologia, todas as ocorrências alvo de alteração no TC I foram também alvo de correção no TC II, por exemplo, no caso de “*failure to thrive*”, corrigida para “má evolução ponderal” e também na adição de “gene” antes do designativo LIPA, entre outras.

Deste modo, e passando assim às alterações realizadas específicas ao TC II, estas foram em menor número apesar da repetição supramencionada em relação ao TC I. Dentro da terminologia da especialidade, foram realizadas alterações tais como de “fusão endossolisossomal” para “fusão endossoma-lisossomal”, de “marcadores lisossómicos” para “marcadores lisossomais”. Do inglês “*crystal structure*” que se encontrava como “estrutura cristalina” que passou após esta revisão a “estrutura cristalográfica”. Também a tradução de “*compound heterozygosity*” foi constante e alterada ao longo do texto de “heterozigosidade composta” para “heterozigotia composta”.

Ainda no que diz respeito a pequenas alterações, constam também as traduções de “*donor hematopoietic stem cells*” e da doença “*glycogen storage type II*”, primeiramente na LC como “células estaminais hematopoiéticas doadoras” e “doença de acumulação de glicogénio tipo II”. Passando, após esta revisão, a “células estaminais hematopoiéticas de dador” e a “doença de armazenamento de glicogénio tipo II”. Adicionalmente, no que concerne à tradução de “*efficient delivery of the recombinant enzyme to target tissues*”, que se encontrava como “administração eficiente da enzima recombinante”, esta passou a “aporte eficiente da enzima recombinante pelos tecidos-alvo”. Relativamente à tradução de “*small molecule drugs*”, esta também foi alterada de “medicamentos de pequenas moléculas” para “terapias de pequenas moléculas”, por ser mais corrente a segunda forma de acordo com os especialistas, alteração esta que originou também alteração de “triagem de pequenas moléculas de medicamentos” para “triagem de pequenas moléculas terapêuticas”.

Quanto a alterações frásicas mais complexas, por exemplo, na frase do TP: “*The lack of cholesterol excretion into the cytosol is interpreted as a deficiency in intracellular cholesterol, so the sterol regulatory element-binding protein 1c/2 (SREBP-1c/2) system upregulates genes related to the expression of LDL receptors and synthesis of fatty acids, thus causing additional accumulation.*”, cuja zona destacada havia sido traduzida como “ (...) de modo que o sistema da proteína de ligação a um elemento regulador de esterol 1c/2 (SREBP-1c/2) aumenta os genes relacionados com a expressão de recetores de LDL (...)”, fora corrigida nesta revisão, tendo sido mantido o restante da frase, para: “A falta de excreção de colesterol para o citosol é interpretada como uma deficiência no colesterol intracelular, **o que faz com que o sistema mediado pela proteína de ligação a elemento regulador de esterol 1c/2 (SREBP-1c/2) aumente a expressão dos genes relacionados com a expressão dos recetores de LDL** e com a síntese de ácidos gordos, provocando assim uma acumulação adicional.”

De igual modo foi também alterada a frase do TP: “*A post-mortem analysis of this patient’s liver showed a lack of donor-derived macrophages; thus, the patient perished from complications due to WD and surgery before donor-derived macrophage engraftment in the liver occurred.*” Tendo sido alterada a primeira tradução realizada da zona destacada que se encontrava como “e da cirurgia realizada antes do enxerto no fígado de macrófagos derivados de dadores”. Encontrando-se esta frase após esta revisão como: “A análise *post-mortem* do fígado deste doente mostrou uma falta de macrófagos derivados do dador;

consequentemente, o doente faleceu devido às complicações da DW e da cirurgia, **antes do enxerto dos macrófagos derivados do dador ocorrer no fígado**”.

Outro excerto de uma frase que fora corrigido foi o seguinte “(...) *but also increase the hepatic uptake of LDL through the upregulation of LDL receptor activity*”, cuja tradução se encontrava “(...)como também aumentam a captação hepática de LDL através da suprarregulação da atividade dos recetores de LDL”. Passando esta a “(...) como também aumentam a captação hepática de LDL **através do aumento** da atividade dos recetores de LDL”.

Fornecendo um último exemplo frásico relativo à frase: “*High throughput screening of compound collections with phenotypic disease models of WD and CESD developed by iPSC technology will enable the development of new small molecule drugs for treatments of both diseases.*” Onde a primeira tradução era a seguinte: “Desenvolvida mediante a tecnologia iPSC, a triagem de alto rendimento com modelos de doença fenotípicos da DW e da DDEC, permitirá o desenvolvimento de novos medicamentos de pequenas moléculas para o tratamento de ambas as doenças.” Esta frase, após esta revisão, encontra-se no TC como se segue: “A triagem de alto rendimento de coleções de compostos em modelos com fenótipo DW e DDEC (desenvolvidos com a tecnologia iPSC), permitirá o desenvolvimento de novas terapias de pequenas moléculas para o tratamento de ambas as doenças.”

Dando agora um exemplo de uma correção que mostra de certa forma a sensibilidade da colocação na linguagem científica, temos os exemplos na LP de “*splice donor site*” e de “*active site*”, cujas traduções se encontravam como “sítio dador de *splicing*” e “local ativo”, tendo sido chamado à atenção pela Dr.^a Sandra Alves de que é mais corrente o uso de “local de *splicing*” e que, relativamente à proteína, se usa mais sítio ativo. Constando estas ocorrências após a revisão como “local dador de *splicing*” e “sítio ativo”.

Relativamente a um dos subtópicos presentes no artigo e já mencionado anteriormente nas dificuldades tradutórias, este foi também alvo de alteração nesta revisão. Este subtópico intitulado: “*Potential for “Disease-in-a-Dish” Models of LAL Deficiency*”, que fora primeiramente traduzido como «Potencial para a “doença num tubo de ensaio” Modelos da Deficiência da LAL», foi alvo de alterações após ter sido sugerido o retorno ao inglês “*Disease-in-a-Dish*”, ocasião em que foi sugerida a opção já prevista pela orientadora

“Potencial dos modelos in vitro da deficiência da LAL”, que acabou por ser a versão escolhida.

Passando agora a questões tradutológicas que requereram o apoio da orientadora, por exemplo, a frase: “*While it has not been reported for WD or CESD, an appropriate cell-based disease model derived from patient iPSCs would provide a useful tool for small molecule drug screening*”, traduzida primeiramente da seguinte forma: “Embora não tenha sido relatado para a DW ou para a DDEC, um modelo adequado de doença baseado em células derivadas de iPSCs dos doentes forneceria uma ferramenta útil para a triagem de pequenas moléculas terapêuticas.” Esta versão causou alguns problemas de interpretação na sua leitura, tendo sido alterada, numa primeira abordagem, a pontuação e posteriormente alterada de modo a esbater a ambiguidade de interpretação, a sua sintaxe.

A tradução passou assim a: “Um modelo adequado de doença baseado em células derivadas de iPSCs dos doentes forneceria uma ferramenta útil para a triagem de pequenas moléculas terapêuticas, embora este não tenha sido relatado para a DW ou para a DDEC.”

Uma outra questão de índole diferente é referente a uma alteração realizada no fluxograma do TC, relativo ao último “passo” do mesmo, que se encontra na LP como “*further development*”. Esta ocorrência havia sido traduzida como “futuro progresso”, mas dada a especificidade das outras etapas presentes no fluxograma, tais como, “triagem de bibliotecas de compostos químicos”, “compostos líderes”, “cardiomiócitos”, entre outras, foram sugeridas duas opções de alteração para “etapa adicional no desenvolvimento da abordagem terapêutica” ou “passos seguintes”. Esta questão referente a um ganho de explicitação na LC foi exposta à orientadora e, uma vez que a extensão da alteração não afetou a estruturação do fluxograma, permaneceu a opção mais extensa como complemento da informação mais complexa.

Quanto à licença deste artigo, esta possui menos restrições, sendo também uma licença *Creative Commons*, mas a CC BY-NC 4.0 permite a adaptação e a criação a partir do trabalho para fins não comerciais, desde que seja atribuído o devido crédito.

Concluindo, e relativamente a ambas as revisões da especialidade, estas foram de extrema importância, pois só um conhecimento a fundo permite a realização de determinadas

correções, não só, mas principalmente no que concerne ao nível de uso de determinada terminologia e a sua colocação dependendo do contexto.

Resultados obtidos dos TCs quanto à variedade e densidade lexical

Uma vez dada por concluída a tarefa tradutória, os textos de chegada foram submetidos, à semelhança dos respetivos textos de partida, aos cálculos de variação e densidade lexical.

Estes cálculos foram efetuados numa ótica de perceber apenas as diferenças entre o original e a tradução, sendo os resultados subjetivos na ótica do estilo de escrita de cada tradutor e interpretados tendo em conta a restrição da influência do TP sobre a linguagem natural. Influência esta já discutida anteriormente no tópico referente ao código da tradução.

Deste modo, o TP I, cujo valor de variedade lexical é de aproximadamente 17,8%, apresenta no TC I um valor de 18,6%. Quanto à densidade lexical do TP I, esta é de aproximadamente 64,5%, apresentando o texto uma menor variedade lexical e uma maior densidade. Relativamente à densidade lexical do TC I, esta é de aproximadamente 78,9%.

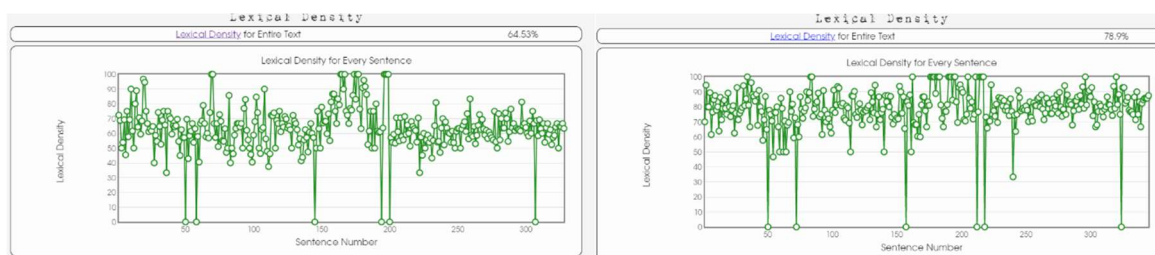


Figura 31- Comparação gráfica do TP I (esquerda) com o TC I.

Já no que concerne o TC II, cujo valor de variedade lexical é de aproximadamente 21,4%, este valor era, no respetivo TP, de 20,9%. A densidade lexical no TP II apresenta um valor de cerca de 62,9%, sendo este aproximadamente de 78,6% no respetivo TC. Contrariamente à primeira tradução, neste caso este texto apresentou uma maior variedade lexical e uma menor densidade.

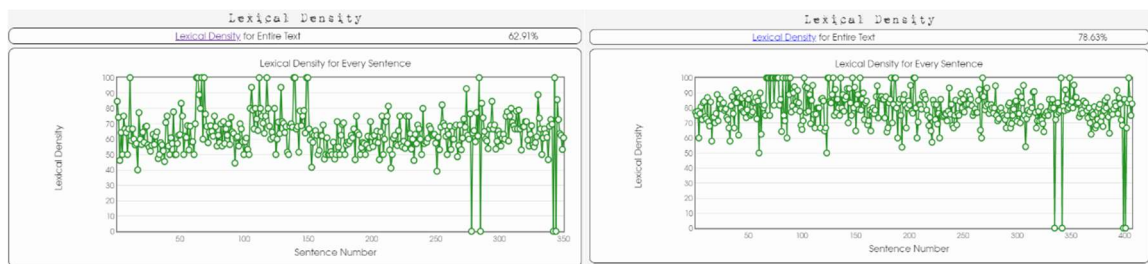


Figura 32- Comparação gráfica do TP II (esquerda) com o TC II.

Constatando-se assim que, apesar de os valores mais elevados referentes à densidade e à variedade lexical se terem mantido igualmente mais elevados nos textos de chegada, existem diferenças, verificando-se mais elevados todos os valores de variedade e densidade referentes aos textos de chegada. Encontrando-se estas variações de valores também relacionadas com as diferenças em ambas as línguas no que concerne ao maior ou menor uso de nomes, advérbios, preposições, pronomes, verbos auxiliares, entre outros.

A categorização gramatical e respetivas percentagens, à semelhança do que fora mencionado anteriormente, é também possível de ser visualizada a partir da calculadora da densidade lexical. Verificando-se no TC I, comparativamente com o texto de partida, um número mais elevado de nomes e de pronomes. Apresentando o TP I valores mais elevados nas preposições e nos adjetivos.

Sendo importante referir que esta informação só surge graficamente, o que não permitiu a visualização da categorização das palavras portuguesas, não sendo possível aferir a qualidade desta classificação na língua portuguesa. Todavia, antes da colocação dos textos de chegada nesta calculadora, foram submetidas a esta análise pequenas frases, onde se verificou que a deteção de verbos, verbos auxiliares e adjetivos apresentava falhas. Não sendo fiável em português e daí não terem sido apresentadas as percentagens fornecidas e tendo sido apenas indicadas as que apresentavam valores mais altos.

Posto isto, e voltando aos valores mais elevados dentro da categorização gramatical referentes ao TC II, estes foram análogos aos obtidos no TC I, sendo mais elevada a percentagem de nomes e de pronomes comparativamente com os mesmos valores do TP II. Encontrando-se também os valores do TP II mais elevados no que diz respeito às preposições e aos adjetivos.

Por fim, e voltando aos valores mais elevados nos textos de chegada referentes tanto à variedade como à densidade lexical, esta elevação poderá estar relacionada não só com os

sistemas linguísticos em si, como também poderá relacionar-se com o processo tradutório que geralmente apresenta um aumento nos níveis da explicitação e da desambiguação.

6. Considerações finais

A realização deste projeto permitiu colocar em prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos na área ao longo da licenciatura e do mestrado, incluindo-se aqui também os conhecimentos da componente mais prática, lecionados nas unidades curriculares de tecnologias de apoio à tradução. Tendo-se recorrido também a ferramentas alvo de exposição nas aulas que se revelaram extremamente úteis, como foi o caso, neste projeto, do uso do SDL Trados, do AntConc, do Corpógrafo e de outros sítios na internet, como por exemplo, o IATE.

Este trabalho reflete todo o processo de análise tido em conta antes e durante a realização das traduções. Um dos maiores entraves à pesquisa deveu-se não só ao uso exclusivo do inglês como “língua franca” da ciência e conseqüente carência de material redigido em português de norma europeia, como também se deveu à temática escolhida que, ao assentar numa doença rara, tornou a pesquisa terminológica mais complexa. O que, por sua vez, levou à ponderação de outras soluções na fase da pré-tradução, que incluíram neste projeto a reunião de artigos científicos sobre a doença, de modo a que fosse extraída terminologia e, mais especificamente, designações completas das formas curtas usadas.

Estas últimas bastante frequentes e características deste género científico e que geralmente tornam mais complicada não só a pesquisa na língua de partida como também a procura de correspondentes em português quando relevantes.

Relevância esta apurada de certo modo pelo público-alvo que é também especializado e que, por esta razão, usa ou conhece inúmeras formas curtas provenientes do inglês que mantêm regularmente na literatura científica a grafia proveniente do inglês, acompanhadas do respetivo correspondente em português. Tendo sido por esta razão que em muitos casos estas formas foram transpostas diretamente para o TC, incluindo-se nestes motivos também o conflito entre formas curtas. Uma vez que, se todas elas fossem transpostas para o português, teriam surgido várias repetições que seriam alvo de ambigüidade. Tendo desempenhado o uso do AntConc neste âmbito um papel importantíssimo, uma vez que a descoberta do potencial para obter correspondentes das formas curtas passou de uma mera tentativa em nome da curiosidade a uma estratégia eficaz. O trabalho terminológico prévio realizado providenciou inúmeros benefícios à fase tradutória, principalmente no que diz

respeito a uma melhor aplicação do tempo que iria ser despendido em pesquisa e que foi poupado ou reaproveitado, uma vez que os dados terminológicos obtidos foram inseridos na ferramenta de tradução.

Já no que concerne à especialidade científica *per se*, a realização das traduções contou com o apoio do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge no Porto, cujo Departamento de Genética Humana realiza investigação em doenças lisossomais de sobrecarga e possui uma Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS). Revelando-se o auxílio por parte do INSA e da orientadora deste projeto indispensável à qualidade das traduções.

Realça-se ainda que apesar de todo o trabalho terminológico realizado numa fase de pré-tradução e dos frutos obtidos, surgem sempre dúvidas e a comunicação com os especialistas é fundamental num contexto comunicativo especializado. No caso deste projeto os especialistas providenciaram não só informações relativas à terminologia na língua de chegada, como também melhoraram o texto de chegada ao verificarem pequenos lapsos e gralhas nos textos de partida, que não teriam sido identificados nem corrigidos se não tivesse sido realizada uma revisão por parte dos especialistas em que foi aplicado o seu conhecimento.

Posto isto, este trabalho contribuiu para uma maior aquisição de conhecimentos dentro da terminologia especializada, quer em inglês quer em português, dado que culminou não só na realização das traduções, como também na criação de uma base terminológica bilingue sobre a doença. Esta base terminológica objetivou a divulgação da terminologia em português, de modo a facilitar a comunicação oral e escrita sobre a doença na nossa língua. Tendo perspectivado também a facilitação da leitura de artigos em inglês sobre a doença ao poder ser usada, em certa medida, como um “documento” de apoio à leitura.

Quanto à escolha desta temática em específico, este trabalho permitiu perceber que, apesar dos grandes avanços a nível científico e tecnológico, as línguas continuam na era da informação a veicular a divulgação a todos os públicos-alvo.

Divulgação esta de informação e do conhecimento científico à qual obstáculos impostos ao acesso por via da compreensão da língua de leitura não deveriam ser tão impactantes.

Sendo nesta ótica que este projeto ambiciona contribuir positivamente, ao impactar e reduzir, ainda que de forma ínfima, a falta de informação acerca desta doença em português europeu. Ainda que, e em acréscimo, uma das autoras do primeiro artigo, a Dr.^a Bernstein, tenha referido que seria também importante para a divulgação direcionada ao público brasileiro.

Remetendo esta importância para o facto de que a raridade de uma doença não deverá constituir um fator limitante para a sua divulgação, indo ao encontro desta asserção um dos lemas do Orphanet, que refere que, apesar de raras, os doentes que sofrem destas doenças são numerosos. Dentro desta ótica, e quanto ao D-LAL, vale a pena lembrar que o segundo artigo traduzido menciona que, até em áreas com taxas acima da média de DW, o conhecimento clínico desta não é elevado, conseqüentemente levando ao subdiagnóstico.

Posto tudo isto, e face ao trabalho final obtido, esperamos que o mesmo contribua positivamente para a divulgação em português desta doença rara subdiagnosticada.

Referências bibliográficas

- Aguisanda, F., Thorne, N., & Zheng, W. (2017). Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. *Current Chemical Genomics and Translational Medicine*. 11.
- Aldamiz-Echevarria, L., Camarena, C., Cebolla, J., García, I.; Polo, B., Romero, B., & Ros, E. (2017). Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management. *Medicina Clínica*. 148(9).
- Aspinall, P., Stoker, B., & Watcyn-Jones, P. (2007). *The Penguin ENGLISH DICTIONARY*. Londres: Penguin.
- Baker, M., Francis, G., & Bonelli, E. (1993). *Text and Technology - In honour of John Sinclair*. Philadelphia/Amsterdam: John Benjamins Publishing Company.
- Balwani, M., Barić, I., Burrow, T., Burton, B., Coker, M., Deegan, P., ... Valayannopoulos, V. (2015). A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 373(11).
- Balwani, M., Breen, C., Burg, J., Deegan, P., Eckert, S., Enns, G., ... Wraith, J. (2013). Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients With Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology*. 58(3).
- Balwani, M., Breen, C., Deegan, P., Enns, G., Jones, S., Kane, J., ... Valayannopoulos, V. (2014). Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Hepatology*. 61.
- Barr, M.; Giovanni, M., Hoffman, E., & Murray, M. (2017). Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *GeneReviews*.
- Barra, F., Escanhoela, C., Giugliani, R., Hessel, G., Moreno, C., & Tommaso, A. (2018). Importância da Biópsia Hepática no Diagnóstico da Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal: Relato de Caso. *Revista Paulista de Pediatria*. 36(1).
- Bay, L., Ciocca, M., Cotti, A., Cuarterolo, M., Fainboim, A., Fassio, E., ... Velasco, C. (2017). Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update. *Arch Argent Pediatr*. 115(3).
- Bellagha, I., Douira, W., Hassine, L., Lahmar, L., & Louati, H. (2016). Maladie de Wolman. *Archives de Pédiatrie*. 23(11). Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X16303244?via%3Dihub>
- Bernstein, D., Bialer, M., Desnick, R., & Hülkova, H. (2013). Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of Hepatology*. 58.
- Bertamino, M., Bertolini, S., Madeo, A., Pisciotta, L., & Rocco, M. (2018). Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 13(1).
- Bolondi, L., D'Addato, S., D'Amico, J., Napoli, L., Negrini, G., Piscaglia, F., ... Tozzi, G. (2017). A Relative Deficiency of Lysosomal Acid Lipase Activity Characterizes Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 18.
- Botelho, L., Cunha, C., & Macedo, M. (2011). O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *Revista Eletrônica - Gestão E Sociedade*, (Volume 5 - Número 11 - ISSN 1980-

- 5756), 122-127. Disponível em <https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/viewFile/1220/906>
- Brassier, A., Grabowski, G., Mengel, E., & Valayannopoulos, V. (2017). Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 120.
- Brezolin, A. (2014). Instalação e uso AntConc Build 3.4.1. Disponível em http://comet.fflch.usp.br/sites/comet.fflch.usp.br/files/u30/AntConc_Instala%C3%A7%C3%A3o%20e%20uso2014.pdf
- Burton, B., Marulkar, S., & Silliman, N. (2017). Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Current Medical Research and Opinion*. 33(7).
- Cabré, T. (1999). *Terminology - Theory Methods and Applications*. Amsterdam/Philadelphia: John Benjamins Publishing Company.
- Carotti, S., Francesconi, M., Morini, S., Picardi, A., Valentini, F., Vespasiani-Gentilucci, ... Zingarello, M. (2017). Hepatic Lysosomal Acid Lipase and lipophagy in the progression of NAFLD. *Italian Journal of Anatomy and Embriology*. 122(1).
- Carvalho, S. (2017). *Ferramentas para tratamento de corpora: o exemplo do AntConc*.
- Chalés, G. (2018). Quand penser à une maladie de surcharge lysosomale (Morquio inclus)? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 86(2). Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187862271830119X?via%3Dihub>
- Cook, D., Mulrow, C., & Haynes, B. (1997). *Annals of Internal Medicine - Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions*. Disponível em <http://www.annals.org/cgi/content/full>
- Cruz, D., Colaço, I., Faria, F., Pereira, L., & Ricardo, I. (2015). Déficit de lipase ácida lisossomal – Uma causa genética desconhecida de doença cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 35.
- Curiati, M., Kyosen, S., Martins, A., Patrício, F., & Pereira, V. (2018). Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Report of Five Cases across the Age Spectrum. *Case Reports in Pediatrics*. 2018.
- Erwin, A. (2017). The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 10(7).
- Ferreira, T., & Sardinha, T. (2014). *Working with Portuguese Corpora*. Londres: Bloomsbury.
- Grant, M., Booth, A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies, 91-108. doi: 101111/j.1842.2009.00848.x
- Greenhalg, T. (2010). *How to Read a Paper - The basics of evidence-based medicine*. Londres: BMJ Publishing Group.
- Laviosa, S. (2004). Corpus-based translation studies: Where does it come from? Where is it going? *Language Matters: Studies in the Languages of Africa*. 35.
- Lewalle, P., Manuila, A., Manuila, L., & Nicoulin, M. (2003). *Dicionário Médico*. 3ª Edição. Lisboa: Climepsi Editores.
- Lima, M. (2013). NASCER E CRESCER revista de pediatria do centro hospitalar do porto ano 2013, vol XXII, n.º 1 - Conceção, redação e publicação de artigos científicos. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/pdf/nas/v22n1/v22n1a14.pdf>
- McEnery, T., & Wilson, A. (2001). *Corpus Linguistics An Introduction*. Edimburgo: Edinburgh University Press.

- McEnery, T., & Xiao, R. (2008). Parallel and Comparable Corpora: What is Happening? In Anderman, G.; Rogers, M. (Eds). *Incorporating Corpora The Linguist and The Translator*. Clevedon: Multilingual Matters.
- Mona Baker. (2001). *Routledge Encyclopedia of Translation Studies* [Ebook]. London and New York.
- Montalt Resurrecció, V., & González Davies, M. (2014). *Medical translation step by step*. London ; New York, NY: Routledge.
- Munday, J. (2011). Looming Large: A Cross-Linguistic Analysis of Semantic Prosodies in Comparable Reference Corpora. In Kruger, A. ; Munday, J.; Wallmach, K. (Eds.), *Corpus-Based Translation Studies*. Londres: Continuum International Publishing Group.
- Munday, J. (2016). *Introducing Translation Studies: theories and applications* (4th ed.). New York: Routledge.
- Pinto, A. (2006). *Introdução à Utilização do Corpógrafo - Um Pequeno Tutorial*. Disponível em <http://labclup.letras.up.pt/corpografo/docs/tutorial.pdf>
- Reiss, K., & Vermeer, H. (2014). *Towards a General Theory of Translational Action Skopos Theory Explained*. Nova York: Routledge.
- Ribeiro, J. (2014). *Revisão de Investigação e Evidência Científica*. Porto: Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde - SPPS. Disponível em https://sigarra.up.pt/fpceup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=590371 . doi: <http://dx.doi.org/10.15309/14psd150309>
- Rocha, C., & Serpa, T. (2016). Pedagogia da tradução baseada em corpus: associações entre teorias e práticas do ensino do habitus tradutório por meio de corpora. *Acta Scientiarum. Language and Culture*, 33(4), 347-358.
- Sardinha, T. (2004). *Linguística de Corpus*. São Paulo: Editora Manole.
- Schelegel, N., & Soler, G. (2001). *Dicionário de termos médicos: portugues - alemao -espanhol*. Berlim: Springer.
- Swales, J. (1993). Genre and Engagement. Disponível em https://www.persee.fr/doc/rbph_0035-0818_1993_num_71_3_3898. doi: <https://doi.org/10.3406/rbph.1993.3898>
- Weiskirchen, R. (2017). Fast progression of liver damage in lysosomal acid lipase deficiency. *Current Medical Research and Opinion*. 33(11).
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. Disponível em http://users.phhp.ufl.edu/rbauer/EBPP/<temore_knafl_05.pdf
- Zanettin, F. (2014). *Translation-Driven Corpora*. Londres: Routledge.

Referências em linha:

- APA. (s.d.). Guidelines for Reviewers. Disponível em <https://www.apa.org/pubs/journals/int/guidelines-for-reviewers>
- Cambridge University Press. (1999). Dicionário de Cambridge. Disponível em <https://dictionary.cambridge.org>
- Google. (2004). Google Académico. Disponível em <https://scholar.google.pt/>
- ISCTE. (1997). Ciberdúvidas da Língua Portuguesa. Disponível em <https://ciberduvidas.iscte-iul.pt/>
- Médicos de Portugal. (2017). Glossário do site. Disponível em <https://www.medicosdeportugal.pt/glossario/>
- Merck Sharp & Dohme. (1999). Manual MSD. Disponível em <https://www.msmanuals.com>
- Priberam.(2018). Dicionário da Língua Portuguesa. Disponível em <https://dicionario.priberam.org/>

Ferramentas em linha:

- Acronym Finder. (1988). Acronym Finder. Disponível em <https://www.acronymfinder.com/>
- DeepL. (2009). Dicionário Bilingue Linguee. Disponível em <https://www.linguee.com>
- IATE. (2000). Interactive Terminology for Europe. Disponível em <https://iate.europa.eu>
- Softissimo. (2013). Reverso Context. Disponível em <https://context.reverso.net>
- Translated LABS. (1999). MyMemory. Disponível em <https://mymemory.translated.net/>

7. Apêndices

1. Corpógrafo V4 – Levantamento terminológico

1.	abdominal distension
2.	acid lipase deficiency
3.	acid lipase enzyme
4.	acid sphingomyelinase
5.	acide sialique
6.	acide sialique libre
7.	activity in peripheral blood leukocytes
8.	adrenal calcification
9.	adrenal gland
10.	adrenal insufficiency
11.	adverse events
12.	alanine aminotransferase
13.	alanine transaminase
14.	alfa antibodies
15.	alfa placebo
16.	allele
17.	allelic
18.	aminotransferase
19.	aminotransferase levels
20.	anaemia
21.	anemia
22.	aneurysm
23.	anomalies des organelles
24.	anomalies rachidiennes
25.	antibody
26.	apolipoprotein b
27.	artery
28.	ascites
29.	aspartate aminotransferase
30.	aspartate aminotransferase levels
31.	aspartylglucosaminurie
32.	asymptomatic
33.	aterosclerose
34.	atherosclerosis

35.	atherosclerotic disease
36.	atividade enzimática
37.	atorvastatin
38.	autoimmune
39.	autosomal recessive
40.	autosomal recessive lysosomal storage
41.	baseline values
42.	biallelic
43.	bilateral adrenal calcifications
44.	biópsia
45.	biópsia hepática
46.	biopsy
47.	birefringent
48.	birefringent cholesteryl ester crystals
49.	birefringent material
50.	blood cell count
51.	blood count
52.	blood leukocytes
53.	bone marrow
54.	cachexia
55.	calcification
56.	calcification of the adrenal glands
57.	carcinoma
58.	cardiac arrest
59.	cardiomyocyte
60.	cardiomyopathie
61.	cardiovascular disease
62.	carotid
63.	cathepsin
64.	cathepsine
65.	cellular death
66.	cellules-souches hématopoïétiques
67.	células kupffer
68.	ceruloplasmin
69.	chitotriosidase
70.	cholestasis

71.	cholesterol
72.	cholesterol crystals
73.	cholesterol ester storage disease
74.	cholesterol homeostasis
75.	cholesteryl ester storage
76.	cholesteryl esters
77.	cholestyramine
78.	chorionic villus biopsy
79.	chromatography
80.	chronic hyperlipidemia
81.	cirrhosis
82.	citoplasma
83.	clinical trial
84.	coagulation
85.	coenzyme
86.	congenital
87.	contractures
88.	coronary artery disease
89.	creatinin
90.	creatinine
91.	cristais de colesterol
92.	cryptogenic
93.	cultured fibroblasts
94.	cultured skin fibroblasts
95.	cystinose
96.	cytoplasm
97.	ddec
98.	deficiência de lipase ácida
99.	deficient lal enzyme activity
100.	déformations squelettiques
101.	densité minérale osseuse
102.	depósito de ésteres de colesterol
103.	diabetes mellitus
104.	diarreia
105.	diarrhea
106.	doença cardiovascular

107.	doença hepática
108.	doença hepática gordurosa não alcoólica
109.	droplets
110.	dysfonctionnement
111.	dyslipidaemia
112.	dyslipidemia
113.	dysmorphie faciale
114.	dysostose
115.	dysplasie
116.	dysplasie spondyloépiphytaire
117.	dysplasie spondyloépiphytaire sévère
118.	electron
119.	elevated serum transaminase activities
120.	endocytosis
121.	enterohepatic circulation of cholesterol
122.	enzima
123.	enzyme
124.	enzyme activity
125.	enzyme deficiency
126.	enzyme replacement therapy
127.	epidemiological
128.	epidemiology
129.	epigastric pain
130.	épilepsie
131.	esophageal varices
132.	estatinas
133.	esteatose
134.	exon
135.	familial hypercholesterolemia
136.	family history
137.	fasting
138.	fatty acid
139.	fatty liver disease
140.	fenótipo
141.	ferritin
142.	fetal

143.	fibrosis
144.	foamy macrophages
145.	free cholesterol
146.	fucosidose
147.	galactosialidose
148.	gangliosidose
149.	gastrointestinal bleeding
150.	gastrointestinal symptoms
151.	gastrointestinal tract
152.	gaucher disease
153.	gene mutations
154.	genetic diagnosis
155.	glycogen
156.	glycoprotéinoses
157.	glycosylation
158.	growth failure
159.	hdl cholesterol
160.	hematopoietic stem cell
161.	hematopoietic stem cell transplantation
162.	hepatic disease
163.	hepatic dysfunction
164.	hepatic failure
165.	hepatic fat
166.	hepatic steatosis
167.	hepatic transaminases
168.	hepatitis c
169.	hepatocellular carcinoma
170.	hepatocyte
171.	hepatologist
172.	hepatology
173.	hepatomegalia
174.	hepatomegaly
175.	hépatosplénomégalie
176.	hepatosplenomegaly
177.	hernies
178.	heterozigóticos

179.	heterozygosity
180.	heterozygous
181.	hidrólise
182.	high density lipoproteins
183.	hipercolesterolémia
184.	histidine
185.	histiocytes
186.	histology
187.	histopathological
188.	hmg-coa reductase inhibitors
189.	homozygote
190.	human gastric lipase
191.	hydrolase
192.	hydrolysis of cholesteryl esters
193.	hyperbilirubinemia
194.	hypercholesterolaemia
195.	hypercholesterolemia
196.	hyperlaxité
197.	hyperlipidaemia
198.	hyperlipoproteinemia
199.	hypertension
200.	hypertransaminasemia
201.	hypertriglyceridaemia
202.	hypertriglyceridemia
203.	hypodense
204.	hypoplasie
205.	immunogenicity
206.	immunohistochemistry
207.	immunostaining
208.	infarction
209.	infiltration by lipid-filled kupffer cells
210.	informed consent
211.	inheritance
212.	insulin
213.	intestinal villi
214.	intracellular cholesterol

215.	intracellular free cholesterol
216.	intravenousroute
217.	jaundice
218.	kanuma
219.	kupffer cells
220.	lal activity
221.	lal deficiency
222.	lal enzyme
223.	ldl cholesterol
224.	leucocytes
225.	leucodystrophie
226.	leucodystrophie métachromatique
227.	leukocytes
228.	levels of total cholesterol
229.	life span
230.	lipa gene
231.	lipase deficiency
232.	lipid
233.	lipid deposition
234.	lipid droplets
235.	lipid laden histiocytes
236.	lipídico
237.	lipídios
238.	lipophagy
239.	lipoprotein
240.	lipoproteincholesterol
241.	liver biopsy
242.	liver cirrhosis
243.	liver disease
244.	liver dysfunction
245.	liver failure
246.	liver fat
247.	liver fibrosis
248.	liver histology
249.	liver pathology
250.	liver steatosis

251.	liver transplantation
252.	liver ultrasound
253.	low density lipoprotein
254.	lung disease
255.	lymph nodes
256.	lymphocyte
257.	lysosomal accumulation of cholesteryl esters
258.	lysosomal acid lipase
259.	lysosomal acid lipase activity
260.	lysosomal acid lipase deficiency
261.	lysosomal acid lipase enzyme
262.	lysosomal storage diseases
263.	lysosomal storage disorders
264.	lysosome
265.	macrófago
266.	macrófagos portais
267.	macromolecule
268.	macrophage
269.	magnetic resonance
270.	malabsorption
271.	maladie de fabry
272.	maladie de gaucher
273.	maladie de morquio
274.	maladie de niemann-pick b
275.	maladie de surcharge lysosomale
276.	maladie de wolman
277.	maladies héréditaires
278.	maladies lysosomales
279.	mannose-6-phosphate receptor
280.	micronodular cirrhosis
281.	microscopy
282.	microvesicular steatosis
283.	misdiagnose
284.	mode récessif autosomique
285.	molecular analysis
286.	molecular genetics

287.	morbidity
288.	mucolipidose
289.	mucolipidose ii
290.	mucopolysaccharidoses
291.	mucopolysaccharidosis
292.	murine
293.	musculoskeletal
294.	mutação
295.	mutation
296.	nafld
297.	nafld/nash
298.	neonatal
299.	nervous system
300.	neurodegeneration
301.	neurological symptoms
302.	neurology
303.	neutrophils
304.	newborns
305.	nodes
306.	nodules
307.	nonalcoholic fatty liver disease
308.	nonalcoholic steatohepatitis
309.	obstruction
310.	oesophageal varices
311.	oligosaccharides
312.	oligosaccharidoses
313.	ophtalmologique
314.	oropharyngeal
315.	oropharyngeal pain
316.	ostéoarticulaires
317.	ostéoporose
318.	palliative
319.	pathogenesis
320.	pathognomonic
321.	pathology
322.	percentile

323.	peripheral blood
324.	periportal
325.	phenotype
326.	phénotypique
327.	phosphatase
328.	plasma
329.	platelet
330.	premature demise
331.	produit de contraste iode´
332.	prognosis
333.	protéines membranaires
334.	pynodysostose
335.	rachidiennes
336.	recessive disease
337.	recombinant human lysosomal acid lipase
338.	reductase inhibitors
339.	rénale
340.	replacement therapy
341.	replacement therapy with sebelipase alfa
342.	safety profile
343.	sebelipase alfa
344.	sebelipase alfa treatment
345.	serological
346.	serum concentrations
347.	serum lipid abnormalities
348.	serum lipid levels
349.	serum transaminase
350.	sialidose
351.	sinusoidal
352.	skin fibroblasts
353.	small intestine
354.	spectroscopy
355.	sphingolipidoses
356.	sphingomyelinase
357.	spleen
358.	splenic

359.	splenomegaly
360.	splice junction mutation
361.	statin therapy
362.	steatohepatitis
363.	steatorrhea
364.	steatosis
365.	stem cell
366.	stem cell transplantation
367.	stiffness
368.	stroke
369.	surcharge en esters du cholestérol
370.	surcharge lipidique
371.	symmetrically enlarged adrenal glands
372.	symptomatologie
373.	syndrome du canal carpien
374.	thoracolombaire
375.	thrombocytopenia
376.	total cholesterol
377.	transaminase levels
378.	transaminases
379.	triglicérides
380.	triglicéridos
381.	triglyceride levels
382.	triglycerides
383.	ultrasonographic diagnosis of liver steatosis
384.	ultrasound
385.	underdiagnosis
386.	unesterified cholesterol
387.	upper respiratory tract
388.	upper respiratory tract infection epistaxis
389.	vacuolated lymphocytes
390.	vacuole
391.	valayannopoulos
392.	valvulopathie
393.	very low density lipoproteins
394.	white blood cell count

395.	wolman disease
396.	xanthomatosis

2. SDL Trados – Alinhamento de siglas, acrónimos e abreviaturas

Alinhamento no SDL Trados de siglas, acrónimos e abreviaturas

1.	A	anemia
2.	ABCA1	adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1
3.	AC	adrenal calcifications or enlargement
4.	ACAT	acyl-CoA: cholesterol acyltransferase
5.	ACAT	acil-CoA:colesterol aciltransferase
6.	AD	abdominal distension
7.	AE	adverse event
8.	AGA	aspartylglucosaminurie
9.	AGL	ácidos gordos livres
10.	ALF	abnormal liver function
11.	ALP	alkaline phosphatase
12.	ALT	alanine aminotransferase
13.	AP	abdominal pain
14.	ApoA-1	apolipoprotein A1
15.	ApoB	apolipoprotein B
16.	ARH	autosomal recessive hypercholesterolemia
17.	AST	aspartate aminotransferase
18.	ATH	atherosclerosis
19.	ATU	autorisation temporaire d'utilisation
20.	AUDIT	alcohol use disorders identification test
21.	BMI	body mass index
22.	BMV	bone marrow vacuolization
23.	BP	bowel pathology (bowel bx: mucosal edema, foamy macrophages)
24.	BRC	birefringent crystals/clefts (massive)
25.	C	cirrhosis, (micronodular cirrhosis)
26.	CA	cancer
27.	CAD	coronary artery disease
28.	CE	cholesteryl ester
29.	CESD	cholesteryl ester storage disease
30.	CESD	surcharge en esters du cholestérol
31.	CF	chronic fatigue
32.	CHO	chinese hamster ovary
33.	CL	colesterol livre
34.	CLN	céroïde-lipofuscinoses neuronales
35.	CLN2	céroïde-lipofuscinoase neuronale type 2
36.	CNS	central nervous system
37.	CTCAE	common terminology criteria for adverse events
38.	D	diarrhea
39.	DB	direct bilirubin
40.	DBS	dried blood spots
41.	DCI	dénomination commune internationale
42.	DDEC	doença dos depósitos de ésteres de colesterol
43.	DH	diagnostic hepatopathology
44.	D-LAL	deficiência da lipase ácida lisossomal
45.	DMS	déficit multiple en sulfatase

46.	DMSO	dimethyl sulfoxide
47.	DU	duodenal bx lipid, foam cells
48.	DW	doença de Wolman
49.	E8SJM	exon 8 splice-junction mutation
50.	EC	ésteres de colesterol
51.	ECC	ecchymoses
52.	ERT	enzyme replacement therapy
53.	ET	elevated transaminases
54.	EV	esophageal varices
55.	F	fibrosis
56.	FA	fatty acid
57.	FC	foam cells
58.	FC	free cholesterol
59.	FCH	familial combined hyperlipidaemia
60.	FFA	free fatty acid
61.	FTT	failure to thrive
62.	G	intracytoplasmic glycogen
63.	GA	gonadal atrophy
64.	GCSH	greffe de cellules-souches hématopoïétiques
65.	GD3	Gaucher type 3
66.	GF	growth failure (Ht/Wt<5th centile)
67.	GGM1/2	gangliosidose à GM1/2
68.	GGT	gamma glutamyl transferase
69.	GGT	gamma glutamyl transpeptidase
70.	GI	gastrointestinal manifestations
71.	GU	perforated gastric ulcer
72.	HBV	hepatitis B virus
73.	HC	high cholesterol
74.	HCC	hepatocellular carcinoma
75.	HCV	hepatitis C virus
76.	HDL	high-density lipoprotein
77.	HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
78.	HF	heart failure/ heterozygous familial hypercholesterolemia
79.	HL	hepatocyte lipid deposition
80.	hLAL	sebelipase alfa
81.	HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
82.	HS	hepatic steatosis on ultrasound
83.	HT	hypertension
84.	HTG	hypertriglyceridemia
85.	HV	hepatocyte vacuolization
86.	I	icterus
87.	IB	indirect bilirubin
88.	Iib	type Iib hyperlipoproteinemia
89.	INR	international normalized ratio
90.	IRR	infusion related reaction
91.	KL	Kupffer cell lipid deposition
92.	KV	Kupffer cell vacuolization

93.	LAL	lysosomal acid lipase; lipase A; hidrólase ácida dos ésteres de colesterol; esterase ácida dos ésteres de colesterol
94.	LAL D	lysosomal acid lipase deficiency
95.	LALD	lysosomal acid lipase deficiency
96.	LAL-D	lysosomal acid lipase deficiency
97.	LAMP	lysosomal associated membrane protein
98.	LDL	low-density lipoprotein
99.	LDL	lipoproteína de baixa densidade
100.	LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
101.	LDLR	low density lipoprotein remnant
102.	LIMP	lysosomal integral membrane
103.	LIPA	gene da lipase ácida lisossomal
104.	LXR	liver X receptor
105.	M6P	mannose-6-phosphate
106.	MAIR	myoclonus d'action–insuffisance rénale
107.	MBL	membrane bound lipid
108.	MC	molécule chaperon
109.	MELD	model for end-stage liver disease
110.	ML	mesenteric lipodystrophy
111.	ML	mucopolidose
112.	MLD	metabolic liver disease
113.	MN	multiples of normal, where “normal” liver volume in liters is defined as 2.5% of body weight in kg
114.	MPS	mucopolysaccharodose
115.	MRI	magnetic resonance imaging
116.	MRS	magnetic resonance spectroscopy
117.	MVS	microvesicular steatosis
118.	N	normal
119.	N	manifestations neurologiques
120.	n.r.	not reported
121.	NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
122.	NASH	non-alcoholic steatohepatitis
123.	NB	no biopsy (or not reported)
124.	NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standard
125.	NLRP3	NOD-like receptor protein 3
126.	NP	Niemann-Pick
127.	NV	normal value
128.	PAS	periodic acid-Schiff
129.	PBF	portal-to-portal bridging fibrosis
130.	PDFF	proton density fat fraction
131.	PE	physical examination
132.	PI	portal inflammation
133.	R	manifestations rhumatologiques
134.	rhLAL	recombinant human LAL
135.	rhLAL	sebelipase alfa
136.	SASD	sialic acid storage disease

137.	SM	splenomegaly
138.	SREBP	sterol regulatory-element binding protein
139.	TAO	trabecular architecture obliteration
140.	TC	total cholesterol
141.	TES	traitement enzymatique substitutif
142.	TG	triglyceride
143.	TG	triglicéridos
144.	TRS	traitement par réduction de substrat
145.	VL	vacuolated lymphocytes, histiocytes
146.	VLDL-C	very-low-density lipoprotein cholesterol
147.	WD	Wolman's disease
148.	X	xanthelomatous skin lesions

3.SDL Trados – Base terminológica

Base terminológica D-LAL

1.	4-methylumbelliferyl-palmitate	4-metilumbeliferona palmitato
2.	abdominal distension (AD)	distensão abdominal
3.	abdominal pain (AP)	dor abdominal
4.	abnormal liver function (ALF)	função hepática anormal
5.	accelerated atherosclerosis	aterosclerose acelerada
6.	accelerated atherosclerotic disease	doença aterosclerótica acelerada
7.	acid alpha-glucosidase	alfa-glucosidase ácida (AGA)
8.	acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)	acil-CoA:colesterol-aciltransferase (ACAT)
9.	adenovirus-mediated gene therapy	terapia génica mediada por adenovírus
10.	adrenal calcifications (AC)	calcificação das suprarrenais
11.	adrenal glands	glândulas suprarrenais
12.	adrenocortical storage	acumulação adrenocortical
13.	adulthood	idade adulta
14.	age unk (age unknown)	id. desc. (idade desconhecida)
15.	albumin	albumina
16.	allele frequency	frequência alélica
17.	aneurysm	aneurisma
18.	aortic calcifications	calcificações aórticas
19.	Arg	arginina (Arg)
20.	ascites	ascite
21.	astrocytes	astrócitos
22.	atherosclerosis (ATH)	aterosclerose
23.	bilateral ptosis	ptose bilateral
24.	bile acid sequestrant	sequestrantes dos ácidos biliares
25.	biliary infection	infecção biliar
26.	biliary obstruction	obstrução biliar
27.	bilirubin	bilirrubina
28.	birefringent crystals (BRC)	cristais birrefringentes
29.	blood brain barrier	barreira hematoencefálica
30.	bone marrow transplantation (BMT)	transplante de medula óssea (TMO)
31.	bone marrow vacuolization (BMV)	vacuolização da medula óssea
32.	bowel loops	alças intestinais
33.	bowel mucosa	mucosa intestinal
34.	bowel pathology (BP)	patologia dos intestinos
35.	bx (biopsy)	bx (biópsia)
36.	cachexia	caquexia
37.	cancer (CA)	cancro (CA)
38.	cardiovascular disease	doença cardiovascular
39.	carriers	portadores
40.	cathepsin D	catepsina D
41.	cDNA	ADN complementar (ADNc)
42.	CE crystals	cristais de EC
43.	centile	percentil
44.	central nervous system (CNS)	sistema nervoso central (SNC)
45.	ceroid	cerídeo
46.	chaperone-mediated autophagy	autofagia mediada por chaperonas
47.	childhood	infância
48.	chitotriosidase	quitotriosidase
49.	cholestasis	colestase
50.	cholesterol ester hydrolase	hidrolase dos ésteres de colesterol
51.	cholesterol synthesis abnormalities	alterações na síntese do colesterol
52.	cholesteryl ester (CE)	ésteres de colesterol (EC)

53.	cholesteryl ester storage disease (CESD)	doença de depósitos de ésteres de colesterol (DDEC)/doença no armazenamento de ésteres de colesterol
54.	cholestyramine	colestiramina
55.	chorionic villi	vilosidades coriônicas
56.	chronic fatigue (CF)	fadiga crônica
57.	chronic hemodialysis	hemodiálise crônica
58.	chronic hyperlipidemia	hiperlipidemia crônica
59.	cirrhosis/micronodular cirrhosis (C)	cirrose/cirrose micronodular (C)
60.	cleft	fenda/fissura
61.	clinical manifestations	manifestações clínicas
62.	clinical presentation	apresentação clínica
63.	clinical spectrum	espectro clínico
64.	clinical trial	ensaio clínico
65.	commercial antibody sources	fornecedores comerciais de anticorpos
66.	complete blood counts	hemograma completo
67.	compound heterozygosity	heterozigotia composta
68.	congestive heart failure	insuficiência cardíaca congestiva
69.	core villi of the lamina propria	vilosidades da lâmina própria
70.	coronary artery disease (CAD)	doença arterial coronária
71.	coronary bypass surgery	cirurgia de bypass coronário
72.	cryptogenic cirrhosis	cirrose criptogénica
73.	cryptogenic liver disease	doença hepática criptogénica
74.	cultured amniotic fluid cells	células cultivadas de líquido amniótico
75.	cultured chorionic villi	vilosidades coriônicas cultivadas
76.	cytoplasmic storage	armazenamento citoplasmático
77.	d. (death)	m. (morte)
78.	delta-tocopherol	delta-tocoferol
79.	diarrhea (D)	diarreia (D)
80.	diffuse microvesicular steatosis	esteatose microvesicular difusa
81.	donor-splice-site mutation	mutação em sítio dador
82.	dose-escalation study	estudo de escalonamento de dose
83.	dried blood spots	amostras de sangue seco
84.	duodenum	duodeno
85.	dyslipidemia	dislipidemia
86.	early demise	morte precoce
87.	early onset	aparecimento precoce
88.	ecchymoses (ECC)	equimoses
89.	electron microscopy	microscopia eletrónica
90.	elevated serum transaminases	transaminases séricas elevadas
91.	eliglustat	eliglustato
92.	emesis	émese
93.	endocytic vesicles	vesículas endocíticas
94.	endosomal-autophagic-lysosomal system	sistema endossomal-autofágico-lisossomal
95.	end-stage renal failure	insuficiência renal terminal
96.	enzyme replacement therapy (ERT)	terapia de substituição enzimática (TSE)
97.	enzyme substrate	substrato enzimático
98.	epigastric pain	dor epigástrica
99.	esophageal varices	varizes esofágicas
100.	esophagoduodenoscopy	esofagoduodenoscopia
101.	EV, esophageal varices	varizes esofágicas
102.	exon 8 splice-junction mutation (E8SJM)	mutação no exão 8 na região de junção intrão-exão
103.	external ophthalmoplegia	oftalmoplegia externa

104.	failure to thrive	má evolução ponderal/deficiente evolução ponderal
105.	fam hx (family history)	hx fam (historial familiar)
106.	fibroblast activity	atividade fibroblástica
107.	fibrosis with septal bridging	fibrose porto-portal
108.	foam cells (FC)	células espumosas
109.	foamy macrophages	macrófagos espumosos
110.	free cholesterol	colesterol livre
111.	G	guanina (G)
112.	gallbladder dysfunction	disfunção da vesícula biliar
113.	gastroenteritis	gastreenterite
114.	gastrointestinal bleeding	hemorragia gastrointestinal
115.	gastrointestinal manifestations (GI)	manifestações gastrointestinais
116.	GLD, globoid cell leukodystrophy	leucodistrofia de células globóides (LCG)/doença de Krabbe/Deficiência de galactocerebrosidase
117.	Gln	glutamina (Gln)
118.	globotriaosylceramide	GL-3/Gb3, globotriaosilceramida
119.	glomerular sclerosis	glomeruloesclerose; esclerose glomerular
120.	glycosylation site	local de glicosilação
121.	gonadal atrophy (GA)	atrofia gonadal
122.	gross examination	exame macroscópico
123.	growth failure (GF)	deficiências de crescimento
124.	growth retardation	atraso no crescimento
125.	heart failure (HF)	insuficiência cardíaca
126.	hematopoietic stem cell	células estaminais hematopoiéticas
127.	hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)	transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH)
128.	hepatic cirrhosis	cirrose hepática
129.	hepatic fibrosis	fibrose hepática
130.	hepatic steatosis on ultrasound (HS)	esteatose hepática em ultrassonografia
131.	hepatocellular carcinoma	carcinoma hepatocelular
132.	hepatocyte lipid deposition (HL)	deposição de lípidos nos hepatócitos
133.	hepatocyte necrosis	necrose dos hepatócitos
134.	hepatomegaly	hepatomegalia
135.	hepatopathology	hepatopatologia
136.	hepatosplenomegaly	hepatoesplenomegalia
137.	hepatotoxicity	hepatotoxicidade
138.	high-throughput screening (HTS)	triagem de alto rendimento
139.	HMG-CoA reductase inhibitors	inibidores da HMG-CoA redutase
140.	homeostasis	homeostasia
141.	Ht/Wt	altura/peso
142.	hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase)	3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase)
143.	hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	hidroxipropil-beta-ciclodextrina
144.	hyperbilirubinemia	hiperbilirrubinemia
145.	hyperlipidemia	hiperlipidemia
146.	hypertension (HT)	hipertensão (HT)
147.	hypertriglyceridemia (HTG)	hipertrigliceridemia (HTG)
148.	hypoalphalipoproteinemia	hipoalfalipoproteinemia
149.	hypertiglycerdaemia	hipertrigliceridemia
150.	icterus (I)	icterícia (I)
151.	immunostaining	imunocoloração
152.	immunosuppression	imunossupressão
153.	induced pluripotent stem cells (iPSCs)	indução de células estaminais pluripotentes

154.	infancy	primeira infância
155.	interstitial fibrosis	fibrose intersticial
156.	intestinal villi	vilosidades intestinais
157.	intracytoplasmic glycogen	glicogénio intracitoplasmático
158.	IU (international unit)	UI (unidade internacional)
159.	Kupffer cell vacuolization (Kv)	vacuolização das células de Kupffer
160.	lacteal endothelium	células endoteliais dos vasos lacteais
161.	laryngitis	laringite
162.	lipid panel	perfil lipídico; lipidograma
163.	lipid-laden hepatocytes	hepatócitos carregados de lípidos
164.	liver biopsy	biópsia hepática
165.	liver disease	doença hepática
166.	liver dysfunction	disfunção hepática
167.	liver failure	insuficiência hepática
168.	liver impairment	compromisso hepático
169.	liver pathology	patologia hepática
170.	liver tissue	tecido hepático
171.	liver transplantation	transplante hepático
172.	lovastatin	lovastatina
173.	lymph nodes	gânglios linfáticos
174.	lysosomal acid lipase deficiency	deficiência da lipase ácida lisossomal
175.	lysosomal associated membrane protein (LAMP)	proteína de membrana associada ao lisossoma
176.	lysosomal integral membrane (LIMP)	membrana integral do lisossoma
177.	lysosomal storage disease (LSD)	doença lisossomal de sobrecarga (DLS)
178.	lysosomal trapping	retenção lisossomal
179.	macrophage-monocyte system	sistema monocítico-macrofágico
180.	magnetic resonance spectroscopy	espectroscopia de ressonância magnética
181.	malabsorption	má absorção
182.	malnutrition	subnutrição
183.	mannose-6-phosphate	manose-6-fosfato (M6P)
184.	mesenteric lipodystrophy (ML)	lipodistrofia mesentérica
185.	metabolic liver disease	doença hepática metabólica
186.	methyl-beta-cyclodextrin	metil-beta-ciclodextrina
187.	microvesicular steatosis	esteatose microvesicular
188.	mitochondrial beta-oxidation	β -oxidação mitocondrial
189.	mo (months)	meses
190.	MPS II	mucopolissacaridose tipo II (MPS II)/ síndrome de Hunter
191.	MPS IVA, Morquio A syndrome	síndrome de Morquio tipo A (MPS IVA)
192.	MPS I	mucopolissacaridose tipo I (MPS I)
193.	mucopolysaccharidosis type IIIB	mucopolissacaridose tipo IIIB (MPS IIIB)/ síndrome de Sanfilippo tipo B
194.	mucosal edema	edema da mucosa
195.	myocardial infarction (MI)	enfarte do miocárdio
196.	n.r., not reported	n.r., não relatado
197.	NB, no biopsy (or not reported)	sem biópsia (ou não relatada)
198.	neurons of the myenteric plexus	neurónios no plexo mioentérico
199.	Niemann-Pick Type C	doença de Niemann-Pick tipo C
200.	Niemann-Pick type C1 (NPC1)	Niemann-Pick tipo C1 (NPC1)
201.	no symptoms	assintomático
202.	non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)
203.	non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	esteatohepatite não alcoólica (EHNA)
204.	normal enteral nutrition	nutrição enteral normal

205.	oligodendrocytes	oligodendrócitos
206.	oligosaccharides	oligossacarídeos
207.	parenteral hyperalimentation	hiperalimentação parentérica
208.	pathognomonic	patognomónico
209.	pathognomonic crystals	cristais patognomónicos
210.	patient	doente
211.	peptide post-translational modification	modificação pós-traducional do péptido
212.	perforated gastric ulcer (GU)	úlceras gástricas perfuradas
213.	peripheral leukocytes	leucócitos periféricos
214.	personal communication (pers. commun.)	comunicação pessoal (comu. pess.)
215.	plasma triglycerides	triglicéridos plasmáticos
216.	polarization microscopy	microscopia polarizada
217.	poor growth	crescimento deficiente
218.	portal hypertension	hipertensão portal
219.	portal inflammation (PI)	inflamação portal
220.	portal tracts	tratos portais
221.	portal/periportal fibrosis	fibrose portal/periportal
222.	portal-to-portal bridging fibrosis (PBF)	fibrose portal-portal
223.	premature atherosclerosis	aterosclerose precoce
224.	prothrombin time (PT)	tempo de protrombina
225.	recombinant human LAL (rhLAL)	LAL humana recombinante (rhLAL)
226.	recombinant LAL replacement	substituição recombinante da LAL
227.	residual enzyme activity	atividade enzimática residual
228.	residual in vitro LAL activity	atividade residual in vitro da LAL
229.	Reye's syndrome	síndrome de Reye
230.	sepsis	septicemia
231.	septal fibrosis	fibrose septal
232.	serum lipids	lípidos séricos
233.	serum total cholesterol	colesterol sérico total
234.	severe liver disease	doença hepática grave
235.	sibs (siblings)	irmãos
236.	simvastatin	sinvastatina
237.	sinusoidal fibrosis	fibrose sinusoidal
238.	sinusoids	sinusoides
239.	small molecule drugs	medicamentos/terapêuticas de pequenas moléculas
240.	smooth muscle	músculo liso
241.	splenomegaly (SM)	esplenomegalia
242.	SRT, substrate reduction therapy	TRS, terapia de redução de substrato
243.	steatorrhea	esteatorreia
244.	steroidogenesis	esteroidogénese
245.	sterol regulatory element-binding protein (SREBP)	proteína de ligação a elemento regulador de esterol
246.	stroke	AVC
247.	symptom onset	início dos sintomas
248.	syncytiotrophoblasts	sinciotrofoblastos
249.	T	timina
250.	TGAG	timina guanina adenina guanina (TGAG)
251.	trabecular architecture obliteration (TAO)	obliteração da arquitetura trabecular
252.	triglycerides (TGs)	triglicéridos (TG)
253.	tubular atrophy	atrofia tubular
254.	type 1 Gaucher disease	doença de Gaucher tipo 1
255.	type 2b dyslipidemia	dislipidemia tipo IIb

256.	type I Ib dyslipidemia	dislipidemia tipo I Ib
257.	type I Ib hyperlipoproteinemia	hiperlipoproteinemia tipo I Ib
258.	type I Ib hyperlipoproteinemia (I Ib)	hiperlipoproteinemia tipo I Ib (I Ib)
259.	Tyr	tirosina
260.	ultrasound (U/S)	ultrassonografia (US)
261.	umbilical cord blood (UCB)	sangue do cordão umbilical (SCU)
262.	underdiagnosed disease	doença subdiagnosticada
263.	undiagnosed	sem diagnóstico/não diagnosticado
264.	vacuolated lymphocytes (VL)	linfócitos vacuolados (VL)
265.	valproic acid	ácido valproico
266.	vascular pericytes	pericitos vasculares
267.	Wolman's disease (WD)	doença de Wolman (DW)
268.	xanthelomatous skin lesions (X)	lesões cutâneas xantomatosas

4. TP I e TC I

(Tradução sob restrições de direitos de publicação)

5. TP II e TC II



Current Chemical Genomics and Translational Medicine

Content list available at: www.benthamopen.com/CCGTM/

DOI: 10.2174/2213988501711010001



REVIEW ARTICLE

Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development

Francis Aguisanda, Natasha Thorne* and Wei Zheng*

National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-3370, USA

Received: March 30, 2016

Revised: September 20, 2016

Accepted: November 23, 2016

Abstract: Wolman disease (WD) and cholesteryl ester storage disease (CESD) are lysosomal storage diseases (LSDs) caused by a deficiency in lysosomal acid lipase (LAL) due to mutations in the *LIPA* gene. This enzyme is critical to the proper degradation of cholesterol in the lysosome. LAL function is completely lost in WD while some residual activity remains in CESD. Both are rare diseases with an incidence rate of less than 1/100,000 births for WD and approximate 2.5/100,000 births for CESD. Clinical manifestation of WD includes hepatosplenomegaly, calcified adrenal glands, severe malabsorption and a failure to thrive. As in CESD, histological analysis of WD tissues reveals the accumulation of triglycerides (TGs) and esterified cholesterol (EC) in cellular lysosomes. However, the clinical presentation of CESD is less severe and more variable than WD. This review is to provide an overview of the disease pathophysiology and the current state of therapeutic development for both of WD and CESD. The review will also discuss the application of patient derived iPSCs for further drug discovery.

Keywords: Wolman disease, Cholesteryl ester storage disease, Lysosomal storage disease, High-throughput screening, Induced pluripotent stem cells, Cell-based disease model.

INTRODUCTION

Lysosomal storage diseases (LSDs) are a group of approximately 50 disorders that result from the defects in lysosomal enzymes or proteins [1, 2]. Lysosomes play a critical role in maintaining overall cell homeostasis by digesting and recycling lipids and macromolecules through the endosomal-autophagic-lysosomal system. Through macroautophagy, microautophagy, endosome-lysosomal fusion, and chaperone-mediated autophagy, the lysosome is responsible for handling the degradation of dozens of substrates [1]. Functional deficiency of a lysosomal enzyme or protein at any point in a lysosomal degradation pathway can result in accumulation of the lipid or macromolecule upstream of the deficiency, such as unesterified cholesterol in Niemann-Pick disease type C and glycogen in Pompe disease, both of which are LSDs [3, 4]. Thus, LSDs as a group of diseases can lead to a wide array of clinical presentations and underlying cellular phenotypes depending on the nature of the macromolecule accumulated. Collectively, the approximately 50 LSDs (as a group) have a prevalence of 1 in every 5,000-10,000 live births [5]. Enzyme replacement therapy (ERT), using recombinant wild-type enzyme to replace the mutant enzyme, has been approved for type 1 Gaucher disease [6] as well as Fabry disease, MPS I, MPS II (Hunter syndrome), MPS IVA (Morquio A syndrome), MPS VI, Pompe disease, and recently LAL deficiency [2]. Substrate reduction therapy (SRT) is another therapeutic approach that reduces the production of the accumulated macromolecule in a given disease. Miglustat, an SRT, was approved in 2006 for treating type 1 Gaucher disease and was later approved for Niemann-Pick type C in Europe [7].

Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease

In 1956, Moshe Wolman and colleagues first reported a case of xanthomatosis with massive calcification of the

* Address correspondence to these authors at the National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, 9800 Medical Center Drive, Bethesda, MD 20892-3375, USA; Tel: (301)217-5251; E-mails: wzheng@mail.nih.gov, natasha.thorne01@gmail.com



Current Chemical Genomics and Translational Medicine

Listagem de conteúdos disponível em: www.benthamopen.com/CCGTM/

DOI: 10.2174/2213988501711010001



ARTIGO DE REVISÃO

Combate à Doença de Wolman e à Doença de Depósitos de Ésteres de Colesterol: Patogênese das doenças e desenvolvimento terapêutico

Francis Aguisanda, Natasha Thorne* and Wei Zheng*

National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-3370, USA

Recebido a: 30 de Março de 2016

Revisto a: 20 de Setembro de 2016

Aceite a: 23 de Novembro de 2016

Resumo: A doença de Wolman (DW) e a doença de depósitos de ésteres de colesterol (DDEC) são doenças lisossomais de sobrecarga (DLS) provocadas por uma deficiência na lipase ácida lisossomal (LAL) causada por mutações no gene LIPA. Esta enzima é fundamental para a degradação adequada do colesterol no lisossoma. A função da LAL na DW encontra-se completamente ausente enquanto que na DDEC existe ainda alguma atividade residual. Ambas as doenças são consideradas raras com uma taxa de incidência de menos de 1/100 000 nascimentos na DW e aproximadamente de 2,5/100 000 nascimentos na DDEC. As manifestações clínicas da DW incluem a hepatoesplenomegalia, as calcificações nas suprarrenais, a má absorção grave e a má evolução ponderal. Tal como na DDEC a análise histológica dos tecidos na DW apresenta uma acumulação de triglicéridos (TGs) e de colesterol esterificado (EC) nos lisossomas das células. Contudo a apresentação clínica da DDEC possui uma gravidade menor e é mais variável do que na DW. Esta revisão fornece uma perspetiva geral da patofisiologia da doença e do estado atual do desenvolvimento terapêutico para a DW e para a DDEC. Esta revisão abordará também a indução de células estaminais pluripotentes (iPSCs) derivadas dos doentes aplicada à descoberta de medicamentos.

Palavras-chave Doença de Wolman, Doença de depósitos de ésteres de colesterol, Doença lisossomal de sobrecarga, Triagem de alto rendimento, Células estaminais pluripotentes induzidas, Modelo celular de doença.

INTRODUÇÃO

As doenças lisossomais de sobrecarga (DLS) constituem um grupo de aproximadamente 50 doenças provocadas por deficiências em enzimas ou proteínas lisossomais [1, 2]. Os lisossomas desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostasia celular geral ao digerir e reciclar lípidos e macromoléculas através do sistema endossomal-autofágico-lisossomal. Mediante a macroautofagia, a microautofagia, a fusão endossoma-lisossomal e a autofagia mediada por chaperonas, o lisossoma é responsável pela degradação de dezenas de substratos [1]. A deficiência funcional de uma enzima lisossomal ou proteína em qualquer ponto de uma via de degradação lisossomal pode resultar na acumulação de lípidos ou de macromoléculas a montante da deficiência, como no caso do colesterol não esterificado na doença de Niemann-Pick tipo C e do glicogénio na doença de Pompe, ambas DLS [3, 4]. Assim, as DLS como um grupo podem apresentar uma vasta variedade de manifestações clínicas e de fenótipos celulares subjacentes, dependendo da natureza da macromolécula acumulada. Coletivamente as cerca de 50 DLS (como grupo) manifestam uma prevalência de 1 em cada 5 000-10 000 nados-vivos [5]. A terapia de substituição enzimática (TSE) que recorre a uma enzima recombinante *wild-type* para substituir a enzima mutante, foi aprovada para a doença de Gaucher tipo 1 [6], bem como para a doença de Fabry, MPS I, MPS II (síndrome de Hunter), MPS IVA (síndrome de Morquio tipo A), MPS VI, doença de Pompe e recentemente para a deficiência da LAL [2]. A terapia de redução de substrato (TRS) constitui outra abordagem terapêutica que visa a redução da produção de macromoléculas acumuladas numa determinada doença. O miglustato, uma TRS, foi aprovado em 2006 para o tratamento da doença de Gaucher tipo 1, tendo sido posteriormente aprovado para a doença de Niemann-Pick tipo C na Europa [7].

Doença de Wolman e Doença de Depósitos de Ésteres de Colesterol

Moshe Wolman juntamente com os seus colegas relatou pela primeira vez em 1956 um caso de xantomatose com calcificação

* Enderece correspondência a estes autores para National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, 9800 Medical Center Drive, Bethesda, MD 20892-3375, USA; Tel: (301)217-5251; E-mails: wzheng@mail.nih.gov, natasha.thorne01@gmail.com

adrenal glands in a two-year-old infant [8]. This first patient was admitted to the hospital due to vomiting, a distended abdomen, and a pale yellowish complexion. Upon autopsy of the patient, Wolman also noted the accumulation of foamy lipid droplets in various tissues, including the liver, spleen, intestine, and lymph nodes. The observation of adrenal calcification distinguished this disease from diseases with very similar symptoms, such as Niemann-Pick Type C. In addition to adrenal calcification, hepatosplenomegaly, failure to thrive, and malabsorption are all hallmarks of WD. It is now known that patients with WD have a complete absence of functional Lysosomal Acid Lipase (LAL), caused by mutations in the *LIPA* gene, which leads to the accumulation of TGs and ECs in the lysosomes in cells of many tissues [9, 10]. LAL is an enzyme necessary for the proper intracellular degradation of TGs and CEs, which are delivered to the lysosome via receptor-mediated endocytosis. This complete loss of LAL function is what distinguishes WD from CESD, a similar disease in which patients retain some residual functional LAL [11, 12]. Patients with CESD have widely variable functional levels of LAL (1-12%), resulting in a wide range of clinical phenotypes. CESD may present itself into adulthood, with some patients with less severe forms of the disease likely remaining undiagnosed in their entire life. In contrast to CESD, WD is an infantile onset disease and clinical presentation begins within the first few weeks of life. Markedly more severe than CESD, the progressive course of WD leads to death within the first year.

Epidemiology

WD is rare and is estimated to occur at a rate of less than 1/100,000 newborns [13]. WD occurs more frequently in Iranian-Jewish populations (1 in 4,200 newborns) and in areas of the Galilee [14]. Wolman himself pointed out that even in areas with higher than average rates of WD, clinical awareness for WD may not be high, leading to underreporting [12]. However, because the clinical phenotype of Wolman Disease is quite severe, it can be readily diagnosed. In contrast, CESD, which can present a range of clinical phenotypes, is more difficult to diagnose and may be significantly under-diagnosed. Although there are few reported cases of CESD, it is estimated that in some European populations as many as 2.5/100,000 people may have biallelic *LIPA* mutations that result in CESD [15, 16].

Clinical Presentations and Diagnosis

LAL deficiency should be suspected in patients with elevated serum transaminases (AST, ALT, or both), liver fibrosis, cirrhosis, and hepatomegaly. Elevated LDL-cholesterol, triglycerides, and serum total cholesterol are also present in patients [16, 17]. As mentioned previously, WD may be differentiated from CESD based on their differences in disease progress as well as the functional level of LAL in peripheral tissues. Prenatal diagnosis of WD is possible in cases where there is suspected risk due to a family history of WD [18, 19]. Though WD symptoms normally take a few weeks to manifest, some abdominal distention in the affected infant may be evident immediately after birth [20]. Infants are usually admitted into the clinic due to vomiting and diarrhea, a distended abdomen, and an overall failure to thrive [21]. Patients with WD display reduced HDL levels, and increased levels of total cholesterol, triglycerides, and alanine/aspartate transaminase [20, 22 - 24]. Moderate jaundice and a fever may be present. A key feature of WD is the enlargement and calcification of the adrenal glands, which can be confirmed *via* abdominal radiographs or histological examination [25]. Although adrenal calcification is a ubiquitous pathological feature of WD, some documented cases of WD patients do not have this affliction [26]. CT scans of the abdomen can reveal distended bowel loops [22] and biopsy of the small intestine can show infiltration of the lamina propria by foamy macrophages filled with cholesteryl esters and triglycerides. The liver, spleen, lymph nodes, and tonsils may also be enlarged due to accumulation of triglycerides and cholesteryl esters in lysosomes of infiltrating macrophages and other cells [27, 28]. These macrophages also display cholesterol-like crystals [29]. WD-affected livers appear yellow and greasy and a more detailed histological examination can reveal fibrosis and large lipid-filled Kupffer cells [30]. The spleen can be over 20 times the normal size, and filled with numerous lipid-filled vacuoles [31]. Many of these symptoms can also be associated with other lysosomal storage diseases such as Niemann-Pick Type C and Gaucher disease, but a confident diagnosis may be made by assaying patient tissue samples for LAL activity and by examining the patient's genotype. Biochemical assays for measurements of LAL activity can also be used to differentiate WD from CESD (Table 1). In WD, secondary abnormalities due to malabsorption may occur, such as anemia and abnormal liver function [32]. A paucity of fat in subcutaneous tissue may be noted, and generalized osteoporosis, though rare, is possible [25]. The malabsorption, however, is usually so severe that normal enteral nutrition may not be enough to provide adequate nutrients. Hyperalimentation via intravenous drip has been found to be only mildly effective [33]. Patients with WD do not live beyond the first year of life [34].

massiva das suprarrenais numa criança de dois anos [8]. Este primeiro doente foi admitido no hospital por apresentar vômitos, o abdómen distendido e uma tez pálida amarelada. Após a autópsia do doente, Wolman também detetou a acumulação de gotículas lipídicas espumosas em vários tecidos, incluindo, no fígado, no baço, no intestino e nos gânglios linfáticos. A observação da calcificação das suprarrenais fez com que esta doença fosse distinguida de outras com sintomas muito semelhantes como é o caso da doença de Niemann-Pick tipo C.

Para além da calcificação das suprarrenais também a hepatoesplenomegalia, a má evolução ponderal e a má absorção constituem características da DW. Sabe-se atualmente que os doentes com DW possuem uma ausência total de lípase ácida lisossomal (LAL) funcional, causada por mutações no gene LIPA que leva à acumulação de TGs e de EC nos lisossomas em células de vários tecidos [9, 10]. A LAL é uma enzima necessária à degradação intracelular adequada de TGs e de EC, entregue ao lisossoma via endocitose mediada por recetor. A perda total da função da LAL é a característica que distingue a DW da DDEC, uma doença semelhante na qual os doentes ainda apresentam alguma funcionalidade residual da LAL [11, 12]. Os doentes com DDEC possuem uma vasta variedade de níveis funcionais da LAL (1-12%) o que resulta num grande leque de fenótipos clínicos. A DDEC pode apresentar-se na idade adulta e, possivelmente, alguns dos doentes que manifestam uma forma menos grave da doença permanecem sem um diagnóstico durante toda a sua vida. Contrastando com a DDEC a DW apresenta aparecimento na infância, iniciando-se a apresentação clínica nas primeiras semanas de vida. Significativamente mais grave que a DDEC, a evolução progressiva da DW leva à morte dentro do primeiro ano.

Epidemiologia

A DW é rara e a sua ocorrência é estimada em menos de 1/100 000 recém-nascidos [13]. A DW surge mais frequentemente em comunidades iraniano-judaicas (1 em cada 4 200 recém-nascidos) e em áreas da Galileia [14]. O próprio Wolman referiu que até em áreas com taxas acima da média de DW, o conhecimento clínico da mesma pode não ser elevado conduzindo ao subdiagnóstico [12]. Contudo dado que o fenótipo clínico da DW é bastante grave, esta pode ser facilmente diagnosticada. Contrariamente a DDEC que pode apresentar uma variedade de fenótipos clínicos torna-se mais difícil de diagnosticar e poderá encontrar-se significativamente subdiagnosticada. Apesar de existirem poucos casos relatados de DDEC estima-se que algumas comunidades europeias possuam um elevado número de pessoas (2,5/ 100 000) com mutações bialélicas no gene LIPA que resultam na DDEC [15, 16].

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Deverá suspeitar-se de deficiência da LAL em doentes com transaminases séricas elevadas (AST, ALT ou ambas), fibrose hepática, cirrose e hepatomegalia. Os níveis elevados de colesterol LDL, de triglicéridos e de colesterol sérico total encontram-se também presentes nos doentes [16, 17]. Como mencionado anteriormente a DW pode ser diferenciada da DDEC ao ter como base as suas diferenças na progressão da doença e nos níveis funcionais da LAL nos tecidos periféricos. O diagnóstico pré-natal da DW é possível em casos de suspeita de risco devida a história familiar de DW [18, 19]. Embora os sintomas da DW possam demorar algumas semanas a manifestar-se, poderá ser evidente alguma distensão abdominal no recém-nascido imediatamente após o parto [20]. As crianças são usualmente admitidas na clínica devido a vômitos, diarreia, abdómen distendido e devido a má evolução ponderal geral [21]. Os doentes com DW apresentam níveis reduzidos de colesterol HDL e níveis elevados de colesterol total, triglicéridos e de alanina/aspartato transaminase [20, 22-24]. A icterícia moderada e a febre podem estar presentes. Uma característica chave da DW é o aumento e a calcificação das glândulas suprarrenais o que pode ser confirmado via radiografias abdominais ou via exame histológico [25]. Não obstante, ainda que a calcificação suprarrenal constitua uma característica patológica ubíqua da DW, alguns casos documentados de doentes com DW não apresentam esta afeção [26]. As tomografias computadorizadas podem mostrar a distensão das alças intestinais [22] e a biópsia ao intestino delgado pode mostrar a infiltração de macrófagos espumosos repletos de ésteres de colesterol e de triglicéridos na lâmina própria. O fígado, o baço, os gânglios linfáticos e as amígdalas também podem estar aumentados devido à acumulação de triglicéridos e de ésteres de colesterol nos lisossomas dos macrófagos infiltrantes e de outras células [27, 28]. Estes macrófagos também apresentam cristais de colesterol [29]. Os fígados afetados com a DW têm uma aparência amarelada e gordurosa e uma análise histológica mais detalhada poderá revelar fibrose e células de Kupffer grandes preenchidas com lípidos [30]. O baço pode apresentar-se 20 vezes maior em relação ao tamanho normal e repleto de numerosos vacúolos repletos de lípidos [31]. Muitos destes sintomas podem também estar associados a outras doenças lisossomais de sobrecarga como a doença de Niemann-Pick tipo C e a doença de Gaucher, mas um diagnóstico seguro poderá ser realizado através da análise de amostras de tecido do doente para determinar a atividade da LAL ou ao examinar o genótipo do doente. Também podem ser usadas análises bioquímicas para medir a atividade da LAL de modo a diferenciar a DW da DDEC (Tabela 1). Na DW podem ocorrer anomalias secundárias como a anemia e a função hepática anormal devidas à má absorção [32]. Poderá ser constatada uma escassez de gordura no tecido subcutâneo e, embora rara, a osteoporose generalizada é também possível [25]. Já a má absorção, todavia, é usualmente tão grave que a nutrição enteral normal pode não ser suficiente para fornecer os nutrientes adequados. Verifica-se que a hiperalimentação por via intravenosa é apenas moderadamente eficaz [33]. Os doentes com DW não vivem para além do primeiro ano de vida [34].

Table 1. Comparison of disease symptoms and characteristics for Wolman Disease vs. Cholesteryl Ester Storage Disease.

Disease Symptoms/Characteristics	Wolman Disease	Cholesteryl Ester Storage Disease
Lipid Profile	Elevated LDL-cholesterol, triglycerides. Reduced levels of HDL	Elevated LDL-cholesterol, triglycerides, serum total cholesterol [16] Reduced levels of HDL
Liver Function	Elevated ALT + AST	Elevated ALT + AST
Hepatic Pathology	Yellow and greasy. Infiltration by lipid-filled Kupffer cells [30]. Fibrosis.	Microvesicular steatosis of the hepatocytes. Cirrhosis. Infiltration by lipid-filled Kupffer cells and macrophages [36]
Splenic Pathology	Enlarged spleen [27]	Enlarged spleen [11]
Adrenal Pathology	Calcification of the adrenal glands [25]	Very rare calcification of the adrenal glands [16]
Intestinal Pathology	Massive CE and TG accumulation in the small intestine. Infiltration of the lamina propria by foamy macrophages [34]	CE accumulation, but to a much lesser degree than WD [16]
Biochemical Features	No functioning levels of LAL [34]	1-12% of functioning LAL relative to healthy patients [11]
Age of Onset	First few months of birth [34]	Childhood to Adulthood [16]
Life Expectancy	<1 year [34]	Patients live into adulthood [16]
Causes of Death	Malnutrition, malabsorption, liver failure [34]	Liver failure [16]

The clinical presentations of CESD are highly variable due to the range of residual LAL activity levels that cause the disease. Clinical presentation may occur as early as infancy or as late as the fifth and sixth decades of life; sometimes CESD is diagnosed completely by accident [35]. Patients with severe CESD may present with Wolman Disease-like symptoms, such as diarrhea and failure to thrive [16]. Patients typically have hepatomegaly and liver dysfunction with liver biopsies revealing microvesicular steatosis in the hepatocytes [36]. This liver dysfunction is associated with the elevation of serum transaminases, such as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Patients with CESD have increased levels of triglycerides and serum total/LDL cholesterol, the latter of which can cause accelerated atherosclerosis [16, 37]. Patients with CESD have reduced serum HDL levels. Increased infiltration of the sinusoids by Kupffer cells and macrophages also occurs, both of which show cytoplasmic storage of foamy, fatty material [38]. Lipid deposition in the liver can lead to cirrhosis [30]. Compared with WD, the cholesteryl ester content of the liver tissue is much higher in CESD. In general, the accumulation of cholesteryl esters in tissues is higher than that of triglycerides due a lower cholesteryl ester affinity for the remaining functional LAL [16, 39]. Needle shaped autofluorescent crystals can be seen in CESD hepatocytes. Though rare, some patients have splenomegaly and adrenal calcification [40, 41]. CESD-related mortality is often due to liver failure and/or secondary accelerated atherosclerotic disease [16].

When diagnosing CESD, it is critical to differentiate between patients with true CESD and those with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Patients with NAFLD may also present with elevated aminotransferase levels as well as hepatic steatosis. To confirm a CESD diagnosis, Hulkova *et al.* recommend a more sophisticated histological evaluation of a liver biopsy. The use of fixed, paraffin-embedded and unfixed frozen liver samples can enable the recognition of accumulated lipids that are localized to the lysosome. One may also use additional immunohistochemical analyses with lysosomal markers to confirm lysosomal accumulation (LAMP1, LAMP2, *etc.*) [36]. Unlike CESD, NAFLD liver cells display macrosteatosis as well as masses of lipid occupying the whole cell cytoplasm.

A diagnosis of WD and CESD requires a biochemical analysis of functional LAL levels in patient cells. Levels of LAL activity can be detected in easily obtainable patient tissue samples (*i.e.* skin fibroblasts or blood leukocytes) via a fluorometric enzyme activity assay using 4-methylumbelliferone (4-MU) palmitate as a substrate [42, 43]. When 4-MU palmitate is cleaved, a fluorescent product is produced that can be measured via a fluorescence reader. Because 4-MU palmitate cleavage is not specific to LAL, a specific inhibitor is used to differentiate between general lipase activity and LAL activity. This assay can also be performed in amniotic fluid cells for prenatal screening [44, 45]. While assaying for LAL activity may give a clear diagnosis of LAL deficiency, a definitive diagnosis may be made by the exonic sequencing of the *LIPA* gene. Additionally, exonic sequencing may be required when measuring LAL activity alone gives an ambiguous diagnosis on the LAL deficiency spectrum [46]. Anderson *et al.* showed that in contrast to CESD, WD patients have no functioning levels of LAL and their mutations predict a loss of intact LAL protein [46]. Each of the five WD mutations identified in their study were nonsense, resulting in the cessation of translation of LAL. Subsequently, no intact LAL protein was detected in immunoblots from these patients. The sequencing of *LIPA* in CESD patients revealed the presence of an exon 8 splice junction mutation (c.894G>A; E8SJM), the most common

Tabela 1. Comparação dos sintomas e características da doença de Wolman vs. da doença de depósitos de ésteres de colesterol.

Sintomas da doença/ Características	Doença de Wolman	Doença de depósitos de ésteres de colesterol
Perfil lipídico	Colesterol LDL e triglicéridos elevados. Níveis reduzidos de colesterol HDL.	Níveis elevados de colesterol LDL, triglicéridos e de colesterol sérico total [16]. Níveis reduzidos de HDL.
Função hepática	ALT + AST elevadas.	ALT + AST elevadas.
Patologia hepática	Amarelada e gordurosa. Infiltração por células de Kupffer cheias de lípidos [30]. Fibrose.	Esteatose microvesicular dos hepatócitos. Cirrose. Infiltração por células de Kupffer cheias de lípidos e por macrófagos [36].
Patologia esplénica	Baço aumentado [27].	Baço aumentado [11].
Patologia suprarrenal	Calcificação das suprarrenais [25].	Calcificação muito rara das suprarrenais [16].
Patologia intestinal	EC massivos e acumulação de TGs no intestino delgado. Infiltração na lâmina própria por macrófagos espumosos [34].	Acumulação de EC, mas num grau muito menor do que a apresentada na DW [16].
Características bioquímicas	Sem níveis funcionais da LAL [34].	1-12% de LAL funcional comparativamente com indivíduos saudáveis [11].
Idade de aparecimento	Primeiros meses de vida [34].	Infância até à idade adulta [16].
Esperança de vida	<1 ano [34].	Doentes vivem até à idade adulta [16].
Causas de morte	Má nutrição, má absorção, insuficiência hepática [34].	Insuficiência hepática [16].

As apresentações clínicas da DDEC são extremamente variáveis dada a diversidade dos níveis de atividade residual da LAL que causam a doença. A apresentação clínica pode surgir tanto na primeira infância como na infância ou tão tarde quanto na quinta ou sexta década de vida; por vezes a DDEC é diagnosticada completamente por acidente [35]. Os doentes com DDEC grave podem apresentar sintomas semelhantes aos da DW como a diarreia e a má evolução ponderal [16]. Os doentes apresentam tipicamente hepatomegalia e disfunção hepática e as biópsias hepáticas revelam esteatose microvesicular nos hepatócitos [36]. A disfunção hepática encontra-se associada a transaminases séricas elevadas como a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST). Os doentes com DDEC apresentam níveis elevados de triglicéridos, de colesterol sérico total e de colesterol LDL, sendo que este último pode causar aterosclerose acelerada [16, 37]. Estes mesmos doentes com DDEC apresentam níveis reduzidos de colesterol sérico HDL. Ocorre também um aumento da infiltração nos sinusóides por células de Kupffer e macrófagos, ambos mostrando o armazenamento citoplasmático de material espumoso e gorduroso [38]. A deposição lipídica no fígado pode levar à cirrose [30]. Comparativamente com a DW, a quantidade dos ésteres de colesterol no tecido hepático é muito mais elevada na DDEC. Geralmente a acumulação de ésteres de colesterol nos tecidos é mais elevada do que a de triglicéridos devido a uma menor afinidade dos ésteres de colesterol com a pouca LAL funcional existente [16, 39]. Os cristais autofluorescentes em forma de agulha podem ser vistos nos hepatócitos na DDEC. Embora seja raro alguns doentes apresentam esplenomegalia e calcificações suprarrenais [40, 41]. A mortalidade relativa à DDEC é usualmente devida à insuficiência hepática e/ou à doença aterosclerótica acelerada [16].

No diagnóstico da DDEC é crítica a diferenciação entre os doentes que apresentam de facto DDEC e os que apresentam doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Os doentes com DHGNA também podem apresentar níveis elevados de aminotransferases, bem como esteatose hepática. Para confirmar o diagnóstico da DDEC, Hulkova et al. recomendam uma avaliação histológica mais sofisticada da biópsia hepática. O uso de amostras fixas embebidas em parafina e de amostras não fixadas podem possibilitar o reconhecimento de lípidos acumulados localizados no lisossoma. Pode-se também recorrer ao uso adicional de análises imunohistoquímicas com marcadores lisossomais para confirmar a acumulação lisossomal (LAMP1, LAMP2, etc.) [36]. Contrariamente à DDEC, as células hepáticas da DHGNA exibem macrosteatose, bem como massas lipídicas que ocupam todo o citoplasma celular.

O diagnóstico da DW e da DDEC requer uma análise bioquímica dos níveis funcionais da LAL nas células dos doentes. Os níveis de atividade da LAL podem ser detetados em amostras de tecidos dos doentes facilmente acessíveis (i. e. fibroblastos cutâneos ou leucócitos sanguíneos) através de um ensaio de fluorimetria enzimática utilizando 4-metilumbeliferona (4-MU) palmitato como substrato [42, 43]. Quando o 4-MU palmitato é clivado é produzido um produto fluorescente que pode ser medido através de um leitor de fluorescência. Dado que a clivagem do palmitato não é específica para a LAL é usado um inibidor para diferenciar entre a atividade geral da lipase e a atividade da LAL. Este ensaio também pode ser realizado em células do líquido amniótico para o diagnóstico pré-natal [44, 45]. Enquanto que a análise da atividade da LAL pode fornecer um diagnóstico claro da deficiência da LAL, um diagnóstico definitivo pode ser realizado mediante a sequenciação exónica do gene LIPA. Adicionalmente, a sequenciação exónica pode ser necessária uma vez que a medição da atividade da LAL por si só pode fornecer um diagnóstico ambíguo do espectro de deficiência da LAL [46]. Anderson et al. demonstraram que, em contraste com a DDEC, os doentes com DW não apresentam níveis funcionais da LAL e as suas mutações originam uma perda integral da proteína LAL [46]. Cada uma destas cinco mutações identificadas no estudo dos autores supramencionados eram do tipo *nonsense*, resultando na terminação da tradução da LAL. Consequentemente, não foi detetada a proteína da LAL completa em *immunoblots* destes doentes. A sequenciação do gene LIPA nos doentes com DDEC revelou a presença de uma mutação no exão 8 na região de junção intrão-exão (c.894G>A; E8SJM), a mutação mais comum associada à DDEC [47].

mutation associated with CESD [47]. The reported mutations of *LIPA* for both WD and CESD are summarized in Table 2.

Table 2. Known WD and CESD mutations.

Disease	Mutation	Exon	Base Change	Amino Acid Change	Remaining Enzyme Activity (% of WT)	Phenotypic Presentations	Ref.
WD	E3Δ8bp	3	8 bp deletion	Nonsense	“deficient”	Hepatosplenomegaly, adrenal calcifications, abdominal distension, vomiting, steorrhoea, failure to thrive. Death at 3 months (heart failure)	[128]
WD	Y22X	3	C to G	Tyr to X	<1%	Abdominal distension with hepatosplenomegaly, frequent diarrhea and vomiting. Calcified and enlarged adrenals, hepatosplenomegaly. Death at 114 days	[129]
WD	R44X	3	C to T	Arg to X	Not reported	Not reported	[34]
WD	E4skip	4	Unknown	Nonsense	<4%	Bilateral adrenal calcifications. Death at 4 months	[46]
WD	G60V	4	G to T	Gly to Val	<1%	Calcified adrenals, hepatosplenomegaly	[53]
WD	W116X	4	G to A	Trp to X	<1%	Liver necrosis/fibrosis, vacuolated lymphocytes. Bone marrow showed lipid laden histiocytes. Enlarged and calcified adrenal glands. Death at 4 months due to liver and renal failure	[46]
WD	E4Δ2bp	4	TC deletion	Nonsense	Undetectable	Hepatosplenomegaly, adrenal calcifications, abdominal distension, vomiting, steorrhoea, failure to thrive. Death at 2.5 months (respiratory and cardiac arrest)	[128]
WD	S106X	5	C deletion	Ser to X	<1%	Pregnancy terminated after chorionic villus biopsy demonstrated lipase deficiency. Previous sibling died at 3 months and had hepatosplenomegaly, diarrhea, anemia, and calcified adrenals	[53]
WD	fs177	6	T to TT	Nonsense	Near absent	Failure to thrive, diarrhea, hepatomegaly	[46]
WD	L179P	6	T to C	Leu to Pro	<5%	Pregnancy terminated and diagnosis was confirmed in cultured fibroblasts. Previous siblings with WD had hepatosplenomegaly, failure to thrive, and adrenal calcification	[130]
WD	fs219	7	T deletion	Nonsense	<1%	Liver necrosis/fibrosis, vacuolated lymphocytes. Bone marrow showed lipid laden histiocytes. Enlarged and calcified adrenal glands. Death at 4 months due to liver and renal failure	[46]
WD	Q277X	8	C to T	Gln to X	Undetectable	Hepatosplenomegaly, adrenal calcification, failure to thrive	[131]
WD	E8SJM+1	8	G to A	24 AA deletion	<1%	Hepatomegaly, diarrhea, failure to thrive	[54]
WD	E8SJM-3	8	C to T	24 AA deletion	Undetectable	Hepatosplenomegaly, adrenal calcification, failure to thrive	[131]
WD	Y303X	10	T to A	Tyr to X	Undetectable	Hepatomegaly, failure to thrive, diarrhea, adrenal gland calcifications	[55]
CESD	c.57_60delTGAG	2	TGAG deletion	Nonsense	Low (No units provided)	Hepatomegaly, microvesicular steatosis in the hepatic parenchyma. Portal tracts had foamy macrophages	[132]
CESD	Q64R	4	A to G	Gln to Arg	3-8%	Hepatomegaly, hypercholesterolemia, and hypoalbuminoproteinemia. Mild fibrosis in the liver with microvacuolated histiocytes	[55]
CESD	G66V	4	G to T	Gly to Val	Not reported	Vacuolated hepatocytes, hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia (diagnosed at 22 years of age)	[59]
CESD	N98S	4	A to G	Asn to Ser	Not reported	Hepatomegaly presentation at 26 years of age. Liver biopsy revealed foamy macrophages	[133]
CESD	R100G	4	A to G	Arg to Gly	Not reported	Not reported	[34]
CESD	H108P	4	A to C	His to Pro	Not reported	No symptoms until 44 years of age. Increased total cholesterol and aminotransferases. Hepatomegaly presented 1 year with some subcutaneous tumors on the chest and abdominal wall	[74]
CESD	H108R	4	A to G	His to Arg	2.7%	Diagnosed postmortem after death at 57 years of age. Hepatomegaly and moderate splenomegaly presented at 18 months of age. Liver biopsies revealed lipid storage typical of CESD	[134]
CESD	fs112	5	TC deletion	Nonsense	<15%	Hepatic splenic enlargement evident at 11 years of age, not diagnosed till 22 years of age	[46]
CESD	P181L	6	C to T	Pro to Leu	Not reported	Hepatomegaly, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridemia. Cirrhosis and storage of birefringent material in hepatocytes	[59]

As mutações no gene LIPA para ambas a DW e para a DDEC encontram-se resumidas na tabela 2.

Tabela 2. Mutações conhecidas da DW e da DDEC.

Doença	Mutação	Exão	Mudança da base	Alteração dos aminoácidos	Atividade enzimática restante (% WT)	Apresentações fenotípicas	Ref.
DW	E3A8bp	3	Deleção 8 bp	<i>Nonsense</i>	“deficiente”	Hepatoesplenomegalia, calcificações suprarrenais, distensão abdominal, vômitos, esteatorreia, má evolução ponderal. Morte aos 3 meses (insuficiência cardíaca).	[128]
DW	Y22X	3	C para G	Tir para X	<1%	Distensão abdominal com hepatoesplenomegalia, diarreia frequente e vômitos. Suprarrenais calcificadas e aumentadas, hepatoesplenomegalia. Morte aos 114 dias.	[129]
DW	R44X	3	C para T	Arg para X	Não relatado	Não relatado.	[34]
DW	E4skip	4	Desconhecida	<i>Nonsense</i>	<4%	Calcificações bilaterais suprarrenais Morte aos 4 meses.	[46]
DW	G60V	4	G para T	Gli para Val	<1%	Calcificação das suprarrenais, hepatoesplenomegalia.	[53]
DW	W116X	4	G para A	Trp para X	<1%	Necrose/fibrose hepática, linfócitos vacuolados. A medula óssea apresentou histiócitos carregados de lipídios. Glândulas suprarrenais aumentadas e calcificadas. Morte aos 4 meses devido a insuficiência hepática e renal.	[46]
DW	E4A2bp	4	Deleção TC	<i>Nonsense</i>	Indetetável	Hepatoesplenomegalia, calcificações suprarrenais, distensão abdominal, vômitos, esteatorreia, má evolução ponderal. Morte aos 2,5 meses (paragem respiratória e cardíaca).	[128]
DW	S106X	5	Deleção C	Ser para X	<1%	Gravidez terminada após a biópsia das vilosidades coriônicas demonstrar deficiência da lipase. O irmão mais velho morreu aos três meses e apresentava hepatoesplenomegalia, diarreia, anemia e suprarrenais calcificadas.	[53]
DW	fs177	6	T para TT	<i>Nonsense</i>	Quase ausente	Má evolução ponderal, diarreia, hepatomegalia.	[46]
DW	L179P	6	T para C	Leu para Pro	<5%	Gravidez terminada sendo o diagnóstico confirmado em culturas de fibroblastos. Os irmãos mais velhos com DW apresentavam hepatoesplenomegalia, má evolução ponderal e calcificações suprarrenais.	[130]
DW	fs219	7	Deleção T	<i>Nonsense</i>	<1%	Necrose/fibrose hepática, linfócitos vacuolados. A medula óssea apresentou histiócitos carregados de lipídios. Glândulas suprarrenais aumentadas e calcificadas. Morte aos 4 meses devido a insuficiência hepática e renal.	[46]
DW	Q277X	8	C para T	Gln para X	Indetetável	Hepatoesplenomegalia, calcificação suprarrenal, má evolução ponderal.	[131]
DW	E8SJM+1	8	G para A	Deleção de 24 aa	<1%	Hepatomegalia, diarreia, má evolução ponderal.	[54]
DW	E8SJM-3	8	C para T	Deleção de 24 aa	Indetetável	Hepatoesplenomegalia, calcificação suprarrenal, má evolução ponderal.	[131]
DW	Y303X	10	T para A	Tir para X	Indetetável	Hepatomegalia, má evolução ponderal, diarreia, calcificações nas suprarrenais.	[55]
DDEC	c.57_60delTGAG	2	Deleção TGAG	<i>Nonsense</i>	Reduzida (não foram providenciadas unidades)	Hepatomegalia, esteatose microvesicular no parênquima hepático. Tratos portais com macrófagos espumosos.	[132]
DDEC	Q64R	4	A para G	Gln para Arg	3-8%	Hepatomegalia, hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia. Fibrose moderada no fígado com histiócitos microvacuolados.	[55]
DDEC	G66V	4	G para T	Gli para Val	Não relatado	Hepatócitos vacuolizados, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (diagnóstico aos 22 anos).	[59]
DDEC	N98S	4	A para G	Asn to Ser	Não relatado	Apresentou hepatomegalia aos 26 anos de idade. A biópsia hepática revelou macrófagos espumosos.	[133]
DDEC	R100G	4	A para G	Arg para Gli	Não relatado	Não relatado.	[34]
DDEC	H108P	4	A para C	His para Pro	Não relatado	Assintomático até aos 44 anos. Aumento do colesterol total e de aminotransferases. Apresentou hepatomegalia um ano com alguns tumores subcutâneos no peito e na parede abdominal.	[74]
DDEC	H108R	4	A para G	His para Arg	2,7%	Diagnosticado <i>post mortem</i> aos 57 anos. Hepatomegalia e esplenomegalia moderada aos 18 meses de idade. As biópsias hepáticas revelaram o depósito lipídico típico da DDEC.	[134]
DDEC	fs112	5	Deleção TC	<i>Nonsense</i>	<15%	Aumento hepato-esplênico evidente aos 11 anos, não diagnosticado até aos 22 anos de idade.	[46]
DDEC	P181L	6	C para T	Pro to Leu	Não relatado	Hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Cirrose e armazenamento de material birrefringente nos hepatócitos.	[59]

(Table 4) contd....

Disease	Mutation	Exon	Base Change	Amino Acid Change	Remaining Enzyme Activity (% of WT)	Phenotypic Presentations	Ref.
CESD	E7SJM	6	A to G	48 AA deletion	Not reported	Hepatomegaly, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia. Cirrhosis and storage of birefringent material in hepatocytes	[59]
CESD	G245X	7	G to T	Gly to X	<1%	Pregnancy terminated after chorionic villus biopsy demonstrated lipase deficiency. Previous sibling died at 3 months and had hepatosplenomegaly, diarrhea, anemia, and calcified adrenals	[53]
CESD	T267I	7	C to T	Thr to Ile	3-8%	Hepatomegaly, hypercholesterolemia, and hypoalphalipoproteinemia. Mild fibrosis in the liver with microvacuolated histiocytes	[55]
CESD	E7SJM-2	7	A to G	48 AA deletion	Not reported	Hepatomegaly, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridemia. Cirrhosis and storage of birefringent material in hepatocytes	[59]
CESD	N250H	7	A to C	Asn to His	5.9%	Hepatomegaly presented in middle school, but patient was diagnosed at 69 years of age. Cirrhosis of the liver. Liver also had foamy macrophages	[135]
CESD	L264P	7	T to C	Leu to Cys	<1%	Massive hepatomegaly and splenomegaly. Vomiting and diarrhea a few days prior to hospital visit. Diagnosed at 11 years of age – evaluated at hospital due to gastroenteritis	[136]
CESD	S289C	8	C to G	Ser to Cys	6%	Hepatomegaly, chronic diarrhea, fever, weight loss. Adrenal calcifications. Sinusoidal fibrosis. Foamy histiocytes in the bone marrow. Cholesterol crystals in lysosome	[46]
CESD	L273S	8	T to C	Leu to Ser	Not reported	Hepatosplenomegaly presentation at 5 years of age. Hypercholesterolaemia and hypertriglyceridemia presentation at 15 years of age	[59]
CESD	H274Y	8	C to T	His to Tyr	3-7%	N/A	[137]
CESD	E8SJM-1	8	G to A	24 AA deletion	1.2%	Hepatomegaly. Fatty changes without macrovesicular steatosis of the liver	[46]
CESD	E10ΔAG	10	AG deletion	Nonsense	Not reported	Hepatosplenomegaly, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and elevated liver function tests	[57]
CESD	E10ΔC	10	C deletion	Nonsense	<1%	Mildly enlarged liver. Diagnosed at 28 years of age	[46]
CESD	E10ΔG	10	G deletion	Nonsense	7%	Hepatomegaly, hypercholesterolemia. Liver biopsy revealed cholesteryl esters in hepatocytes as well as foamy macrophages. Elevated LDL and triglyceride levels with reduced HDL	[138]
CESD	G321W	10	G to T	Gly to Trp	Undetectable	Hepatosplenomegaly, adrenal calcifications, abdominal distension, vomiting, steorrhoea, failure to thrive. Death at 2.5 months (respiratory and cardiac arrest)	[128]
CESD	G342R	10	G to A	Gly to Arg	6%	Hepatomegaly, chronic diarrhea, fever, weight loss. Adrenal calcifications. Sinusoidal fibrosis. Foamy histiocytes in the bone marrow. Cholesterol crystals in lysosome	[46]
CESD	L336P	10	T to C	Leu to Pro	14.2%	Hepatomegaly, elevated apoB levels	[139]

Etiology

LAL is responsible for the degradation of EC as well as mono-, di- and TGs in lysosomes. It is present in nearly all cells with the exception of erythrocytes [48]. CEs and TGs are bound to low density lipoproteins (LDL), which are taken into the cell by receptor-mediated endocytosis. These endocytic vesicles then fuse with the lysosome. Once in the lysosome, CEs and TGs are cleaved by LAL and exit into the cytosol via two lysosomal proteins, Niemann-Pick type C1 (NPC1) and NPC type C2 (NPC-2) [49]. The resulting unesterified cholesterol can then be used as a substrate for steroidogenesis or reesterified by acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) for other uses [50]. In WD patients, CEs and TGs are not cleaved which results in the accumulation of these macromolecules in the lysosome. Intriguingly, experiments in WD fibroblasts have shown that this accumulation is due to the intake of external LDL into the cell whereas endogenously produced CEs and TGs may not be the main sources of lipids for the accumulation [51]. In the adrenal glands, a lack of free cholesterol available for steroidogenesis results in adrenal insufficiency. The lack of cholesterol excretion into the cytosol is interpreted as a deficiency in intracellular cholesterol, so the sterol regulatory element-binding protein 1c/2 (SREBP-1c/2) system upregulates genes related to the expression of LDL receptors and synthesis of fatty acids, thus causing additional accumulation [52]. Together, ACAT and LAL maintain equilibrium between unesterified and esterified cholesterol in cells.

Continuação (tabela 2)

Doença	Mutação	Exão	Mudança da base	Alteração dos aminoácidos	Atividade enzimática restante (%WT)	Apresentações fenotípicas	Ref.
DDEC	E7SJM	6	A para G	Deleção de 48 aa	Não relatado	Hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Cirrose e armazenamento de material birrefringente nos hepatócitos.	[59]
DDEC	G245X	7	G para T	Gli para X	<1%	Gravidez terminada após a biópsia das vilosidades coriônicas demonstrar deficiência da lipase. O irmão mais velho morreu aos três meses e apresentava hepatoesplenomegalia, diarreia, anemia e suprarrenais calcificadas.	[53]
DDEC	T267I	7	C para T	Tre para Ile	3-8%	Hepatomegalia, hipercolesterolemia e hipofalipoproteinemia. Fibrose moderada no fígado com histiócitos microvacuolados.	[55]
DDEC	E7SJM-2	7	A para G	Deleção de 48 aa	Não relatado	Hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Cirrose e armazenamento de material birrefringente nos hepatócitos.	[59]
DDEC	N250H	7	A para C	Asn para His	5,9%	A hepatomegalia surgiu no ensino secundário, mas o doente foi diagnosticado aos 69 anos. Cirrose do fígado. O fígado também apresentou macrófagos espumosos.	[135]
DDEC	L264P	7	T para C	Leu para Cis	<1%	Hepatomegalia massiva e esplenomegalia. Apresentou vômitos e diarreia poucos dias antes da ida ao hospital. Diagnosticado aos 11 anos, avaliado no hospital devido a gastroenterite.	[136]
DDEC	S289C	8	C para G	Ser para Cis	6%	Hepatomegalia, diarreia crônica, febre, perda de peso. Calcificações suprarrenais. Fibrose sinusoidal. Histiócitos espumosos na medula óssea. Cristais de colesterol no lisossoma.	[46]
DDEC	L273S	8	T para C	Leu para Ser	Não relatado	Apresentou hepatomegalia aos 5 anos de idade. Apresentou hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia aos 15 anos.	[59]
DDEC	H274Y	8	C para T	His para Tir	3-7%	Não disponíveis.	[137]
DDEC	E8SJM-1	8	G para A	Deleção de 24 aa	1,2%	Hepatomegalia. Alterações gordurosas sem esteatose macrovesicular do fígado.	[46]
DDEC	E10ΔAG	10	Deleção AG	Nonsense	Não relatado	Hepatoesplenomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e testes de função hepática elevada.	[57]
DDEC	E10ΔC	10	Deleção C	Nonsense	<1%	Fígado moderadamente aumentado. Diagnosticado aos 28 anos de idade.	[46]
DDEC	E10ΔG	10	Deleção G	Nonsense	7%	Hepatomegalia, hipercolesterolemia. A biópsia hepática revelou ésteres de colesterol nos hepatócitos, bem como macrófagos espumosos. Níveis elevados de LDL e triglicéridos com níveis reduzidos de HDL.	[138]
DDEC	G321W	10	G para T	Gli para Trp	Indetetável	Hepatoesplenomegalia, calcificações suprarrenais, distensão abdominal, vômitos, esteatorreia, má evolução ponderal. Morte aos 2,5 meses (paragem respiratória e cardíaca).	[128]
DDEC	G342R	10	G para A	Gli para Arg	6%	Hepatomegalia, diarreia crônica, febre, perda de peso. Calcificações suprarrenais. Fibrose sinusoidal. Histiócitos espumosos na medula óssea. Cristais de colesterol no lisossoma.	[46]
DDEC	L336P	10	T para C	Leu para Pro	14,2%	Hepatomegalia e níveis de apoB elevados.	[139]

Etiologia

A LAL é responsável pela degradação de EC e de monoglicérides, diglicérides e triglicérides nos lisossomas. Encontrando-se presente em quase todas as células à exceção dos eritrócitos [48]. Os EC e os TGs estão ligados a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que são levadas para a célula via endocitose mediada por recetor. Estas vesículas endocíticas fundem-se posteriormente com o lisossoma. Uma vez no lisossoma os EC e os TGs são clivados pela LAL e saem para o citosol via duas proteínas lisossomais, Niemann-Pick tipo C1 (NPC1) e NPC tipo C2 (NPC-2) [49]. Deste modo, o colesterol não esterificado resultante pode então ser usado como um substrato para a esteroidogénese ou reesterificado pela acil-CoA: colesterol-aciltransferase (ACAT) para outros usos [50]. Nos doentes com DW, os EC e os TGs não são clivados o que resulta numa acumulação destas macromoléculas no lisossoma. Curiosamente, experiências em fibroblastos de doentes com DW mostraram que esta acumulação se deve à entrada de LDL externo para o interior das células, considerando-se que os EC e TGs produzidos endogenamente podem não constituir as fontes principais de lípidos para acumulação [51]. Nas glândulas suprarrenais, a falta de colesterol livre disponível para a esteroidogénese resulta na insuficiência suprarrenal. A falta de excreção de colesterol para o citosol é interpretada como uma deficiência no colesterol intracelular, o que faz com que o sistema mediado pela proteína de ligação a elemento regulador de esteroide 1c/2 (SREBP-1c/2) aumente a expressão dos genes relacionados com a expressão dos recetores de LDL e com a síntese de ácidos gordos, provocando assim uma acumulação adicional [52]. Conjuntamente a ACAT e a LAL mantêm o equilíbrio entre o colesterol não esterificado e o esterificado nas células.

Mutations in the *LIPA* gene are located in human chromosome 10q23.2-q23.3 and are autosomal recessive [34]. The *LIPA* gene contains 10 exons, 9 introns and is 36kb long. As previously mentioned, WD patients possess less than 1% of normal LAL levels and CESD is characterized by 1-12% of normal LAL activity [16]. These differences in levels of functional LAL are dependent on the types of mutations at the *LIPA* locus. To date, over a dozen different mutations in the *LIPA* gene have been reported for WD. The mutations are diverse and are usually nonsense mutations with deletions or insertions in the *LIPA* gene that ultimately result in the absence of a functional enzyme [34 - 53]. For example, a G to A substitution at nucleotide 347 in exon 4 converts a tryptophan codon into a termination codon in WD patients. CESD is generally caused by missense mutations in the *LIPA* gene, and are heteroallelic or homoallelic with other mutations in this gene, generating moderately functioning LAL from either or both alleles [34, 54]. A mutation common in CESD is the G → A mutation at position -1 of the exon 8 splice donor site (c.894G>A; E8SJM) and accounts for an estimated 60% of all CESD cases. This mutation results in a transcript with no LAL activity; however, the defect allows for 3-5% of LAL to be normally spliced [55, 56]. Compound heterozygosity can also result in CESD. For example, some CESD patients possess the G to A mutation at the exon 8 splice donor site position -1 on one allele and a nonsense mutation on the other allele [57].

While the crystal structure of LAL has yet to be solved, Roussel *et al.* proposed several theories on how LAL mutations may affect the LAL structure based on their solved crystal structure of human gastric lipase, both of which share 59% identity and 75% sequence homology [58]. A Gly-66→Val mutation would result the enzyme's valine side chain both blocking the active site serine 153 and the triglyceride binding site. Additionally, a Leu-273→Ser mutation would create a new glycosylation site, which may also prevent substrate binding [59].

Complications of WD that result from the accumulation of CE and TG are related to malabsorption. Under normal circumstances, triglycerides are absorbed by the intestinal lumen and degraded in the intestinal villi. In WD, the accumulation of foamy macrophages and Kupffer cells in the intestinal villi is hypothesized to inhibit proper nutrient absorption due to the clogging of the mucosa by non-degraded triglycerides [12]. For example, unabsorbed triolein can be seen in the stool samples of WD patients [60]. The strongest LAL activity in rats was found in the regions of intestinal villi that most involve the absorption and transport of dietary lipids, so LAL mutations would impair the function of these villi [61]. In an attempt to circumvent malabsorption, a course of parenteral hyperalimentation show to slow patient deterioration. While this approach is only palliative, it may be useful for extending a patient's lifespan long enough to consider more long-term treatment options [62].

Additionally, high levels of oxidized CEs have been found in WD tissues, suggesting either high levels of innate lipid peroxidation or the increased intake of oxidized LDL [63]. It has been hypothesized that lipid peroxidation derivatives are involved in the pathogenesis of WD [64]. In cultured adrenal cells, oxidized LDL caused increased levels of intracellular calcium that were subsequently deposited in damaged/dead cells [65]. This finding suggests a plausible mechanism by which adrenal calcification occurs in WD patients. In addition to the adrenal glands, lysosomal accumulation of CEs and TGs occurs in the cells of many other tissues, including the small intestine, spleen, lymph nodes, thymus, alveoli in the lungs, and the liver [66]. In several of these organs, tissues swell with "foamy macrophages" that are themselves engorged with TG and CEs [30, 67, 68]. This macrophage accumulation results in cirrhosis of the liver as well as the impaired ability of the intestinal villi to absorb nutrients. The combination of cachexia, malnutrition and hepatic failure due to cirrhosis of the liver ultimately causes death in WD [11, 23].

Accumulation of CEs and TGs has been observed in the central nervous system (CNS) in cells such as astrocytes and oligodendrocytes [69]. Infants born with WD show cognitive decline after initial onset of the disease, but it is not known whether this is due to the accumulation in CNS or is a secondary consequence of the disease due to malabsorption. The accumulation of TGs and CEs can also be found in the neurons of the myenteric plexus, causing severe neuronal damage, and may contribute to the gastrointestinal pathology found in WD patients [70]. Additionally, some investigators have noted impaired myelination of neurons in the brain, a possible consequence of impaired CE and TG metabolism [71]. While the perturbation of normal lysosomal pathways often results in neurodegeneration for many LSDs, it is not clear if this is characteristic of WD [69, 72, 73]. The high infantile mortality associated with WD prevents the assessment of long-term neurological damage.

CESD is a highly variable disease and its clinical course is poorly defined. The literature contains reports on only the most severe of these cases; thus, an underreporting of milder forms of the disease may skew our perception of its typical symptoms [34]. This underreporting also affects how we perceive CESD's lethality, which is often due to liver failure [74]. The most common presorted symptoms of the disease are hepatomegaly and hyperlipidemia. As described for WD, hyperlipidemia likely results from the improper processing of triglycerides and cholesteryl esters due to low

As mutações no gene LIPA encontram-se localizadas no cromossoma humano 10q23.2-q23.3 e são autossômicas recessivas [34]. O gene LIPA contém 10 exões, 9 intrões e possui um tamanho de 36kb. Como mencionado anteriormente, os doentes com DW possuem menos de 1% dos níveis normais da LAL, sendo a DDEC caracterizada por 1-12% da atividade normal da LAL [16]. Estas diferenças nos níveis funcionais da LAL são dependentes dos tipos de mutações no locus do LIPA. Até à data foram descritas mais de uma dúzia de mutações diferentes no gene LIPA para a DW. Estas mutações são diversas e são usualmente mutações do tipo *nonsense* com deleções ou inserções no gene LIPA, que acabam por resultar na ausência de uma enzima funcional [34 - 53]. Por exemplo, uma substituição de G para A no nucleótido 347 no exão 4, converte um codão triptofano num codão de terminação nos doentes com DW. A DDEC é geralmente causada por mutações do tipo *missense* no gene LIPA, sendo heteroalélicas ou homoalélicas com outras mutações neste gene, o que origina uma LAL moderadamente funcional a partir de um ou de ambos os alelos [34, 54]. Uma mutação comum na DDEC é a G -> A na posição -1 no exão 8 no local dador de *splicing* (c.894G>A; E8SJM), que representa cerca de 60% da totalidade dos casos da DDEC. Esta mutação resulta num transcrito sem atividade da LAL; contudo, o defeito permite que 3-5% dos transcritos LAL sejam normalmente processados [55, 56]. A heterozigotia composta também pode resultar na DDEC. Por exemplo, alguns doentes com DDEC apresentam a mutação G para A no exão 8 no local dador -1 num dos alelos e uma mutação do tipo *nonsense* no outro alelo [57].

Ao passo que a estrutura cristalográfica da LAL ainda tem que ser desvendada, Roussel et al. propuseram várias teorias sobre como as mutações da LAL poderão afetar a estrutura da LAL ao basearem-se na estrutura cristalográfica da lipase gástrica humana, uma vez que ambas partilham 59% de identidade e 75% de homologia de sequência [58]. Uma mutação Gly-66->Val faria com que a cadeia lateral da valina da enzima bloqueasse tanto a serina 153 do sítio ativo como o local de ligação dos triglicéridos. Além disso uma mutação Leu-273->Ser criaria um novo local de glicosilação o que poderia também impedir a ligação ao substrato [59].

As complicações da DW que resultam numa acumulação de EC e de TGs encontram-se associadas à má absorção. Em circunstâncias normais, os triglicéridos são absorvidos pelo lúmen intestinal e degradados nas vilosidades intestinais. Foi proposto que na DW a acumulação de macrófagos espumosos e de células de Kupffer nas vilosidades intestinais inibe a absorção adequada de nutrientes devido à obstrução da mucosa por triglicéridos não degradados [12]. Por exemplo, a trioleína não absorvida pode ser vista nas amostras de fezes de doentes com DW [60]. Em ratos a atividade mais elevada da LAL foi encontrada nas regiões das vilosidades intestinais que mais envolvem a absorção e o transporte de lípidos dietéticos, de modo que as mutações da LAL prejudicariam a função destas vilosidades [61]. Na tentativa de contornar a má absorção, um ciclo de hiperalimentação parentérica demonstrou reduzir lentamente o agravamento da condição do doente. Embora esta abordagem seja apenas paliativa, esta pode ser útil na extensão do tempo de vida de um doente durante tempo suficiente para se puderem considerar opções de tratamento a longo prazo [62].

Adicionalmente, foram constatados níveis elevados de EC oxidados nos tecidos da DW, sugerindo níveis elevados de peroxidação lipídica natural ou o aumento da ingestão de LDL oxidado [63]. Colocando-se a hipótese de que os derivados da peroxidação se encontram envolvidos na patogénese da DW [64]. Em células suprarrenais cultivadas o LDL oxidado provocou níveis elevados de cálcio intracelular, que foram consequentemente depositados em células danificadas/mortas [65]. Esta observação sugere a existência de um mecanismo plausível para a ocorrência da calcificação das suprarrenais em doentes com DW. Além das glândulas suprarrenais, a acumulação lisossomal de EC e de TGs também ocorre nas células de muitos outros tecidos incluindo o intestino delgado, baço, gânglios linfáticos, timo, alvéolos pulmonares e fígado [66]. Em muitos destes órgãos os tecidos incham com “macrófagos espumosos” que estão eles próprios ingurgitados com TGs e EC [30, 67, 68]. Esta acumulação de macrófagos resulta em cirrose do fígado bem como numa redução da capacidade de absorção das vilosidades intestinais. Deste modo a combinação da caquexia com a subnutrição e com a insuficiência hepática devida à cirrose do fígado conduz por último à morte nos doentes com DW [11, 23].

Foi observada a acumulação de EC e de TGs no sistema nervoso central (SNC) em células como os astrócitos e os oligodendrócitos [69]. As crianças que nascem com DW apresentam um declínio cognitivo pouco tempo após o aparecimento da doença, desconhecendo-se se este é devido à acumulação no SNC ou se constitui uma consequência secundária da doença decorrente da má absorção. A acumulação de TGs e de EC também pode ser encontrada nos neurónios no plexo mioentérico provocando danos graves no sistema nervoso e podendo contribuir para a patologia gastrointestinal presente nos doentes com DW [70]. Adicionalmente, alguns investigadores têm constatado uma mielinização reduzida dos neurónios no cérebro, uma possível consequência do compromisso metabólico dos EC e TGs [71]. Embora a perturbação das vias lisossomais normais resulte na neurodegeneração em muitas DLS, não é claro que esta seja uma característica da DW [69, 72, 73]. A alta mortalidade infantil associada à DW não permite uma avaliação a longo prazo dos danos neurológicos.

A DDEC é uma doença altamente variável encontrando-se a sua evolução clínica pouco definida. A literatura contém relatos apenas sobre os casos mais graves; assim, o sub-relato das formas mais moderadas da doença pode distorcer a perceção dos seus sintomas característicos [34]. Afetando este sub-relato também a forma como é percecionada a letalidade da DDEC, que se deve frequentemente à insuficiência hepática [74]. Sendo os sintomas pré-selecionados mais comuns desta doença a hepatomegalia e a hiperlipidemia. Tal como descrito para a DW, a hiperlipidemia é provavelmente resultante do processamento inadequado de triglicéridos e de ésteres de colesterol, devido aos níveis baixos da atividade da LAL.

levels of LAL activity. Hepatomegaly is caused by both the accumulation of lipid vacuoles in liver tissue and by the infiltration of tissues by lipid filled macrophages and Kupffer cells. In a review of 135 cases of CESD reported in the literature, Bernstein *et al.* noted that all reported cases had significant liver disease that progressed into micronodular cirrhosis and liver failure [16]. Although rare, lipid accumulation may also cause chronic diarrhea and chronic malabsorption [38]. In a few cases of CESD, neurological manifestations occurred in a 4-year-old boy and his 22-month old sibling. One had periods of headache, vertigo, and loss of consciousness. Both had external ophthalmoplegia and bilateral ptosis [75]. The pathological cause for such manifestations remains unclear.

Therapeutics and New Drug Development

Hematopoietic Stem Cell transplantation, Bone Marrow Transplantation, and Liver Transplantation

A moderately successful treatment for WD is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [76, 77]. In a cohort of 4 patients, the donor hematopoietic stem cells were infused into the affected infants. Of the four infants that received this therapy, two lived to the ages of 4 and 11 [76]. A reduction in the number of hypertrophic Kupffer cells and the amelioration of hepatosplenomegaly were observed [78]. Another report showed that some normal LAL enzyme activity was detected in peripheral cells from an infant WD patient who received HSCT, although the patient was lost due to sepsis and multi-organ failure [79]. A post-mortem analysis of this patient's liver showed a lack of donor-derived macrophages; thus, the patient perished from complications due to WD and surgery before donor-derived macrophage engraftment in the liver occurred. Because a full correction of enzyme deficiency in recipient tissues can take as long as a year, pathological tissue damage already inflicted by the disease can prove to be fatal. Because tissue damage in WD patients arise quickly, it will be essential to find therapies that can be rapidly deployed to the affected tissues to avoid the high risk of complication associated with HSCT. Krivit and colleagues reported a successful case of bone marrow transplantation (BMT), in which bone marrow-derived hematopoietic cells are transferred to the patient, resulting in normalization of cholesterol levels [77]. Liver dysfunction leading to fibrosis was also prevented. Despite this success, four other patients in the same cohort died due to either WD or complications arising from the procedure. Data from other diseases suggests that BMT may stop the progression of hepatic fibrosis and reduce it in some cases [80]. BMT may provide the best approach for reducing hepatic fibrosis because it has been reported that WD patients who received a liver transplantation eventually resumed cirrhosis of the liver [81]. In addition to HSCT and BMT, another group of physicians reported the successful use of umbilical cord blood (UCB)-derived stem cells in a 3-month-old patient who had lived to age 3 ½ at the time of publication [71]. The patient's severe hepatosplenomegaly completely vanished, but the adrenal glands remained calcified. The patient did not show any signs of adrenal insufficiency and was growing normally. Nevertheless, HSCT or BMT remains a dangerous procedure with many possible complications.

Unlike WD, liver transplants in patients with CESD have proven successful. Given that the disease pathology that results in premature demise is cirrhosis of the liver, transplantation is a logical medical procedure to extend the life of the patient. Reports in the literature confirm patient survival ranging from 2 years post-operation to 7 years [82, 83]. After transplantation of a healthy liver into a 10-year-old patient, Arterburn *et al.* (1991) noted that the patient continued to have full activity, normal growth and development, and normal liver function tests. The patient's own (excised) liver was examined and was found to be grossly cirrhotic. Liver transplantation, however, remains a risky procedure and is not a permanent solution. Kale *et al.* (1995) reported on a 21-year-old female who developed end-stage renal failure after a successful liver transplant surgery 7 years prior. The use of nephrotoxic agents for immunosuppression post-op may have contributed to the deterioration of the patient's kidneys [84].

Enzyme Replacement Therapy

Several other lysosomal storage diseases, such as Gaucher disease, have been treated with enzyme replacement therapy (ERT) [85]. In this strategy, recombinant proteins of a lysosomal enzyme absent in the LSD are produced and then delivered to patients intravenously. These recombinant enzymes are endocytosed into cells via the mannose-6-phosphate receptor [86]. Among the six LSDs that have been treated with ERT (Fabry, MPS I, II, and VI, and glycogen storage type II/Pompe), Gaucher disease has been by far the most successful [87]. This success is most likely due to the efficient delivery of the recombinant enzyme to target tissues, which happen to be tissues highly enriched with blood vessels and thus able to effectively receive sufficient amounts of these enzymes. Since enzymes do not cross the blood brain barrier, ERT is not effective in treating LSDs with neurological symptoms. ERT in CESD was first examined *in vitro* using cultured CESD fibroblasts, which took up exogenously produced LAL [88]. The enzyme, bound to albumin as a stabilization agent, decreased levels of cholesteryl esters by half. WD fibroblasts can take up human LAL *in vitro*,

A hepatomegalia é causada pela acumulação de vacúolos lipídicos no tecido hepático e pela infiltração nos tecidos de macrófagos repletos de lípidos e células de Kupffer. Numa revisão dos 135 casos descritos da DDEC na literatura, Bernstein et al. observaram que todos os casos apresentaram doença hepática grave com progressão para a cirrose micronodular e para a insuficiência hepática [16]. Embora incomum a acumulação lipídica poderá causar também diarreia e má absorção crônicas [38]. Tendo surgido em poucos casos de DDEC manifestações neurológicas que ocorreram num menino de 4 anos e no seu irmão de 22 meses. Um deles apresentou períodos de dores de cabeça, de tonturas e de perda de consciência. Ambos apresentavam oftalmoplegia externa e ptose bilateral [75]. A causa patológica destas manifestações permanece pouco clara.

Terapêuticas e desenvolvimento de novos medicamentos

Transplante de células estaminais hematopoiéticas, transplante de medula óssea e transplante hepático

Um tratamento moderadamente bem-sucedido para a DW é o transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) [76, 77]. Numa coorte de quatro doentes as células estaminais hematopoiéticas de dador foram infundidas nas crianças afetadas. Das quatro crianças que receberam esta terapia duas viveram até aos quatro e onze anos [76]. Tendo sido observada uma redução no número de células de Kupffer hipertróficas e uma melhora da hepatoesplenomegalia [78]. Um outro relato mostrou que foi detetada alguma atividade normal da enzima LAL em células periféricas de uma criança com DW alvo de TCEH, embora o doente tenha falecido devido a septicemia e a insuficiência múltipla de órgãos [79]. A análise *post-mortem* do fígado deste doente mostrou uma falta de macrófagos derivados do dador; consequentemente, o doente faleceu devido às complicações da DW e da cirurgia, antes do enxerto dos macrófagos derivados do dador ocorrer no fígado. Dado que a correção completa da deficiência enzimática nos tecidos receptores pode demorar até um ano, o dano patológico no tecido já infligido pela doença pode revelar-se fatal. Como o dano no tecido surge rapidamente nos doentes com DW, será essencial encontrar terapias que possam ser implementadas rapidamente nos tecidos afetados, de modo a evitar o alto risco de complicações associadas ao TCEH. Krivit e colegas relataram um caso de sucesso de transplante de medula óssea (TMO), no qual células hematopoiéticas derivadas da medula óssea foram transferidas para o doente, resultando na normalização dos níveis de colesterol [77]. A disfunção hepática que leva à fibrose também foi evitada. Apesar deste sucesso quatro doentes desta coorte morreram quer devido à DW ou devido a complicações decorrentes deste procedimento. Dados de outras doenças sugerem que o TMO poderá parar a progressão da fibrose hepática e reduzi-la em alguns casos [80]. O TMO poderá ser a melhor abordagem para reduzir a fibrose hepática uma vez que foi relatado em doentes com DW que receberam um transplante hepático, que estes eventualmente voltaram a desenvolver a cirrose hepática [81]. Em adição ao TCEH e ao TMO, um outro grupo de médicos relatou o uso bem-sucedido de células estaminais derivadas do sangue do cordão umbilical (SCU) num doente com 3 meses de vida que tinha vivido até aos 3 ½ anos na altura desta publicação [71]. Tendo desaparecido completamente a hepatoesplenomegalia grave do doente, contudo permanecendo calcificadas as glândulas suprarrenais. O doente não apresentou quaisquer sinais de insuficiência suprarrenal e encontrava-se com um crescimento normal. Todavia, o TCEH e o TMO continuam a ser considerados um procedimento perigoso com muitas complicações possíveis.

Contrariamente ao que acontece na DW, o transplante hepático em doentes com DDEC provou ser eficaz. Dado que a patologia que conduz à morte precoce dos doentes é a cirrose hepática, o transplante é assim visto como um procedimento lógico para prolongar a vida do doente. Os relatos na literatura confirmam que a sobrevivência pós-operatório dos doentes varia de dois anos a sete anos [82, 83]. Após o transplante de um fígado saudável num doente com 10 anos, Arterburn et al. (1991) constataram que o doente continuava a apresentar atividade plena, crescimento e desenvolvimento normais e testes de função hepática normais. O fígado (excisado) do doente foi examinado e encontrava-se gravemente cirrótico. Não obstante, o transplante hepático permanece considerado como um procedimento de risco e não é uma solução permanente. Kale et al. (1995) relataram o caso de uma mulher de 21 anos que desenvolveu insuficiência renal terminal após um transplante hepático bem-sucedido sete anos antes. O uso de agentes nefrotóxicos para a imunossupressão no pós-operatório poderá ter contribuído para a deterioração dos rins da doente [84].

Terapia de substituição enzimática

Muitas outras doenças lisossomais de sobrecarga como a doença de Gaucher foram tratadas recorrendo à terapia de substituição enzimática (TSE) [85]. Mediante esta estratégia são produzidas proteínas recombinantes de uma enzima lisossomal ausente na DLS e, em seguida, estas são administradas aos doentes por via intravenosa. Estas enzimas recombinantes são endocitadas nas células por via do recetor da manose-6-fosfato [86]. Entre as seis DLS que foram tratadas com a TSE (doença de Fabry, MPS I, MPS II, MPS VI e a doença de armazenamento de glicogénio tipo II ou doença de Pompe), constatou-se que esta terapia possui claramente um maior sucesso na doença de Gaucher [87]. Este sucesso deve-se, muito provavelmente, ao aporte eficiente da enzima recombinante pelos tecidos-alvo, que são tecidos altamente enriquecidos com vasos sanguíneos e desta forma capazes de receber eficazmente quantidades suficientes destas enzimas. Dado que as enzimas não atravessam a barreira hematoencefálica a TSE não é eficaz no tratamento das DLS com sintomas neurológicos. A TSE na DDEC foi primeiramente examinada *in vitro* utilizando fibroblastos em cultura da DDEC, que receberam LAL produzida exogenamente [88]. A enzima ligada à albumina como agente estabilizador, diminuiu os níveis de ésteres colesterílicos pela metade. Os fibroblastos da DW podem internalizar a LAL humana *in vitro*, com subsequente degradação dos EC intracelularmente acumulados [89].

with subsequent degradation of intracellularly accumulated CE [89]. In a LAL^{-/-} mouse model of WD, human recombinant LAL was well-tolerated and ameliorated several symptoms of the disease [28]. In order to test if ERT was a viable therapy for WD and CESD in the LAL mouse model, mice were treated via tail vein injections and showed a reduction in hepatic yellow coloration and overall weight, in addition to a reduction in the number and size of Kupffer cells and tissue-infiltrating macrophages. In addition, TG and CE levels were decreased by 50% in the liver, 69% in the spleen, and 50% in the small intestine. Given that exogenously produced enzyme delivered intravenously tends to accumulate in the spleen, liver, and bone marrow, it is reasonable to believe that ERT would show some success in WD patients [90]. A phase 3 clinical trial using sebelipase alfa (Kanuma™) as ERT in WD and CESD was initiated in 2012 by Synageva BioPharma and has resulted in a recent approval by the FDA [91]. In a double-blind, placebo controlled study involving 66 patients with CESD, sebelipase alfa treatment resulted in higher rates of normalization of the alanine aminotransferase level compared to placebo. Additionally, treatment resulted in significant changes in six other secondary endpoints including a change from baseline in LDL cholesterol level, non-HDL cholesterol level, aspartate aminotransferase, triglyceride levels, HDL cholesterol levels, and hepatic fat content [92]. In an open-label study of nine patients, sebelipase alfa was well tolerated and resulted in improvements to key serum disease activity markers, including alanine and aspartate transaminases. Patients had improved weight gain, reduced abdominal distention, hepatosplenomegaly and a resolution of vomiting and diarrhea. Additionally, six of the nine patients were alive at twelve months of age compared to none of the twenty-one historical controls [93]. This is the first treatment for patients with LAL deficiency.

Small Molecule Drugs

While no small molecule treatments are approved for WD, statins have been used to treat CESD. Statins reduce cholesterol synthesis by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA reductase (HMG-CoA), which catalyzes an important step in hepatic cholesterol synthesis [94]. Lovastatin and simvastatin have both been utilized in the clinic with varying rates of success. In some cases, statin therapy reduced hepatosplenomegaly and TG/CE levels in serum and in the liver [74, 95 - 97] while in other cases the reduction in TG/CE levels was not significant [98, 99]. The efficacy of statins is augmented when used in combination with other cholesterol lowering drugs, such as ezetimibe [100] and cholestyramine [101]. The varied success rates in using statins to-treat CESD patients are likely due to the heterogeneity of clinical severity found with CESD. Animal studies have shown that statins not only reduce cholesterol synthesis, but also increase the hepatic uptake of LDL through the upregulation of LDL receptor activity. Given that CESD and WD cause a disease phenotype as a result of the over-accumulation of TG and CEs in the lysosome from LDL, it may seem counterintuitive that this therapy would work in patients. However, it has been hypothesized that if the overall reduction in native cholesterol biosynthesis in the liver is greater than upregulation of LDL receptor activity due to statin treatment, the net benefit of statin treatment would be reduced storage of TGs and CEs [102, 103]. Statins and other cholesterol lowering drugs have not been used to treat WD. Due to the severity of the disease phenotype of WD compared to CESD and the long-term treatment regimens (>1 year), it is likely that statins would not be very efficacious for WD.

While Kanuma represents a critical step forward in the therapeutic development for LAL deficiencies, a small molecule therapy would be an excellent asset for a holistic treatment strategy. High throughput drug screening (HTS) of chemical libraries is a potential method for rapid identification of active compounds (“hits”) that ameliorate disease phenotypes in patient-derived cells [104]. Phenotypic screening is particularly amenable to LSDs, as disease cells such as skin fibroblasts and blood cells that usually exhibit characteristic disease phenotypes can be obtained from patients. Recent advances in high-content cellular imaging technology allows rapid compound screens using phenotypic assays. Novel lead compounds that reduce accumulated macromolecules in the lysosome or inhibit pathways that synthesize the accumulating substrates may be identified using this method [105]. The LysoTracker dye staining assay has been reported to be a good assay for measuring enlarged lysosomes in WD cells [106]. Accumulation of nonpolar lipids was also detected in the Nile-Red dye staining assay using WD cells (Fig. 1) [107]. Both these assays can be used for high throughput screening of compound collections to identify lead compounds for drug development to treat WD and CESD.

WD and CESD Disease Models

In order to develop novel therapeutics directed to act on WD and CESD, disease models that recapitulate the disease pathology and phenotype are required. In the late 1990's, a WD *LIPA* knockout mouse model was generated [108]. Recently, induced pluripotent stem cell (iPSC) technology has been used to generate patient-derived and disease-

Num modelo murino da LAL^{-/-} da DW, a LAL recombinante humana foi bem tolerada e melhorou vários sintomas da doença [28]. Com o objetivo de testar se a TSE seria uma terapia viável para a DW e para a DDEC no modelo murino da LAL, os ratos foram tratados via injeções na veia caudal e mostraram uma redução na coloração hepática amarela e no peso total, além de uma redução no número e no tamanho das células de Kupffer e dos macrófagos infiltrantes no tecido. Adicionalmente verificaram-se reduções nos níveis de TGs e de EC no fígado em 50%, no baço em 69% e no intestino delgado em 50%. Dado que a enzima produzida exogenamente de administração intravenosa tende a acumular-se no baço, no fígado e na medula óssea, considera-se razoável acreditar que a TSE apresentaria algum sucesso nos doentes com DW [90]. Foi iniciado em 2012 por parte da Synageva BioPharma um ensaio clínico de fase 3 utilizando a sebelipase alfa (Kanuma™) como TSE na DW e na DDEC, tendo este resultado numa aprovação recente por parte da FDA [91]. Num estudo duplamente cego controlado por placebo com 66 doentes com DDEC, o tratamento com sebelipase alfa resultou em taxas mais elevadas de normalização do nível de alanina aminotransferase comparativamente com o placebo. Complementarmente, o tratamento resultou em mudanças significativas noutros seis *endpoints* secundários, incluindo uma mudança nos valores iniciais referentes aos níveis de colesterol LDL, de colesterol não-HDL, de aspartato aminotransferases, de triglicéridos, de colesterol HDL e do teor de gordura hepática [92]. Num estudo aberto com nove doentes, a sebelipase alfa foi bem tolerada e resultou em melhorias nos principais marcadores de atividade sérica da doença, incluindo a alanina e a aspartato transaminases. Os doentes melhoraram assim ao nível de ganho de peso, ao reduzirem a distensão abdominal, a hepatoesplenomegalia e na resolução dos vômitos e da diarreia. Adicionalmente, seis dos nove doentes estavam vivos aos doze meses de idade comparativamente com nenhum dos vinte e um controlos históricos [93]. Sendo este o primeiro tratamento para doentes com deficiência da LAL.

Terapias de pequenas moléculas

Embora não se encontre aprovado nenhum tratamento de pequenas moléculas para a DW, as estatinas têm sido usadas para tratar a DDEC. As estatinas reduzem a síntese do colesterol pela inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), que catalisa uma etapa importante na síntese do colesterol hepático [94]. A lovastatina e a sinvastatina foram usadas em clínica com taxas variáveis de sucesso. Em alguns casos, a terapia com estatinas reduziu os níveis de TGs/EC não foi significativa [98, 99]. A eficácia das estatinas aumenta quando em combinação com outros medicamentos que reduzem o colesterol, como o ezetimiba [100] e a colestiramina [101]. As diferentes taxas de sucesso obtidas com a utilização de estatinas para tratar doentes com DDEC devem-se provavelmente à heterogeneidade da gravidade clínica encontrada na DDEC. Os estudos em animais mostraram que as estatinas não só reduzem a síntese de colesterol, como também aumentam a captação hepática de LDL através do aumento da atividade dos recetores de LDL. Dado que a DDEC e a DW causam um fenótipo de doença como resultado da sobreacumulação de TGs e de EC no lisossoma a partir de LDL, pode parecer contraintuitivo que esta terapia funcione nos doentes. Não obstante, foi levantada a hipótese de que, se a redução global da biossíntese do colesterol nativo no fígado for maior do que a suprarregulação da atividade do recetor de LDL devido ao tratamento com estatinas, o benefício líquido do tratamento com estatinas seria a redução no armazenamento de TGs e de EC [102, 103]. As estatinas e outros medicamentos de redução do colesterol não foram usados no tratamento da DW. Devido à gravidade do fenótipo da DW comparativamente com o da DDEC e dados os regimes de tratamento a longo prazo (> 1 ano), considera-se provável que as estatinas não sejam muito eficazes na DW.

Ainda que o Kanuma represente um passo crítico no desenvolvimento terapêutico para as deficiências da LAL, uma terapia com pequenas moléculas seria um excelente recurso para uma estratégia de tratamento holística. A triagem de alto rendimento (HTS) de bibliotecas químicas é um potencial método para a identificação rápida de compostos ativos ("*hits*") que melhoram os fenótipos da doença em células derivadas dos doentes [104]. Sendo a triagem fenotípica particularmente aplicável às DLS, uma vez que as células da doença como os fibroblastos cutâneos e as células sanguíneas, que geralmente exibem fenótipos característicos da doença, podem ser obtidas dos doentes. Os avanços recentes na tecnologia de imagem celular de alta resolução permitem rápidas triagens de compostos utilizando ensaios fenotípicos. Novos compostos líderes que reduzem as macromoléculas acumuladas no lisossoma ou inibem as vias que sintetizam os substratos acumulados podem ser identificados usando este método [105]. O ensaio de coloração LysoTracker tem sido descrito como um bom ensaio para medir os lisossomas aumentados nas células da DW [106]. Foi também detetada uma acumulação de lípidos não polares no ensaio de coloração com o corante Vermelho do Nilo ao utilizar células da DW (Fig. 1) [107]. Ambos os ensaios podem ser usados na triagem de alto rendimento de coleções de compostos com o objetivo de identificar compostos líderes para o desenvolvimento de medicamentos que visem o tratamento da DW e da DDEC.

Modelos das doenças DW e DDEC

Tendo em vista o desenvolvimento de novas terapias direcionadas para atuar sobre a DW e a DDEC, são necessários modelos de doenças que reproduzam a patologia e o fenótipo da doença. Nos finais dos anos 90, foi gerado um modelo murino LIPA *knockout* [108]. Recentemente, a tecnologia de indução de células estaminais pluripotentes (iPSC) tem sido usada para gerar modelos celulares relevantes para a doença e derivados de doentes tendo em vista a aplicação noutras doenças lisossomais de sobrecarga [109 - 111].

relevant cellular models for other lysosomal storage diseases [109 - 111]. While it has not been reported for WD or CESD, an appropriate cell-based disease model derived from patient iPSCs would provide a useful tool for small molecule drug screening.

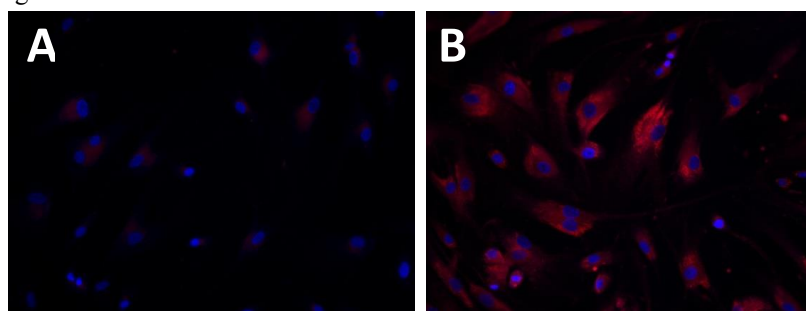


Fig. (1). Increased nonpolar lipid accumulation in WD fibroblasts detected by Nile-Red dye staining. Nile-Red dye stains for nonpolar lipids including triglycerides and esterified cholesterols that accumulate in WD fibroblasts (**B**) compared with wild type fibroblasts (**A**).

Animal Models

Traditionally, animal models have been used for both the study of disease pathophysiology and evaluation of drug efficacy. The results from such models provide important insight into the pathology of diseases *in vivo*. In 1998, the first animal model of WD and CESD, a *LIPA* homozygous knockout mouse, was generated [108]. The only apparent presentation of these mice was a lower than normal weight. These mice had orange-colored livers and slightly enlarged spleens. However, lipid analyses from the liver, spleen, and small intestine show massive amounts of accumulated TG and CE, with liver CEs at ~35 fold higher compared to wild-type mice. A histological analysis found enlarged hepatocytes, Kupffer cells, adrenal glands, and intestinal villi. Adrenal calcification did not occur in this mouse model. Although mice lived into early adulthood, death occurred due to hepatosplenomegaly and malabsorption. Because of its survival into adulthood, as well as intestinal pathology similar to CESD, this model can be used to investigate both diseases on the LAL deficiency spectrum. The liver pathology in this model is very similar to WD, and while adrenal calcification does not occur, the adrenal gland is still histologically similar to WD in humans [99]. Interestingly, a naturally occurring rat model of WD, which is also *LIPA* null, displayed a similar phenotype to the murine model, without presenting any adrenal calcification [112]. While these two model animals may recapitulate many aspects of the WD phenotype, significant enough differences have been found between these rodent models and human patients to warrant the generation of more human disease relevant models of WD. Given that mutations in CESD allow for some production of functional LAL (3-8%), animal models of CESD should be created that possess mutations representative of this disease.

Potential for “Disease-in-a-Dish” Models of LAL Deficiency

Since the first iPSC was generated from adult cells by Yamanaka and colleagues [113], the methods for iPSC generation and mature cell differentiation have been rapidly developed. While iPSCs and their derivative cells have potential for direct clinical applications for the treatment of various diseases, patient derived iPSCs can be differentiated into mature cell types such as neurons, cardiomyocytes and hepatocytes for modeling disease phenotypes [110, 114]. Drug screening campaigns conducted on these cells would be an alternative approach for drug development [115, 116].

Several iPSC lines have been reported for lysosomal storage diseases using iPSCs. Murine iPSCs were generated from mouse models of Fabry disease, globoid cell leukodystrophy (GLD), and mucopolysaccharidosis VII (MPSVII) [117]. The iPSCs from the Fabry disease mice showed high immunostaining for globotriaosylceramide, a hallmark of the disease. The iPSCs differentiated cardiomyocytes, a major cell type affected by Fabry disease, also showed the same pattern of globotriaosylceramide accumulation. iPSCs generated from GLD- and MPSVII-affected mice also demonstrated appropriate defects, proving that murine-derived iPSCs strongly model their respective LSDs.

iPSCs have also been generated for mucopolysaccharidosis type IIIB (MPSVIIIIB) from patient fibroblasts, a fatal lysosomal storage disease that induces pathology primarily in CNS. The abnormality in Golgi apparatus was observed in both patient iPSCs and differentiated neural stem cells [109]. For Pompe disease, Huang *et al.* (2011) reported that cardiomyocytes derived from Pompe iPSCs recapitulated the disease phenotypes, including low acid alpha-glucosidase activity, glycogen accumulation and multiple ultrastructural aberrances [118]. These cells were responsive to drug

Um modelo adequado de doença baseado em células derivadas de iPSCs dos doentes forneceria uma ferramenta útil para a triagem de pequenas moléculas terapêuticas, embora este não tenha sido relatado para a DW ou para a DDEC.

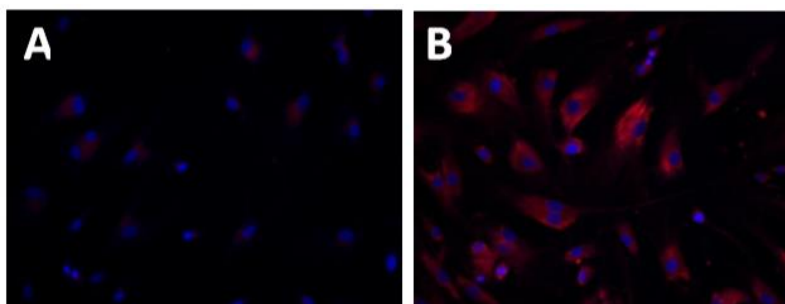


Fig. (1). Aumento da acumulação de lípidos não polares nos fibroblastos da DW detetada mediante a coloração com o corante Vermelho do Nilo. O corante Vermelho do Nilo tinge os lípidos não polares, incluindo triglicéridos e colesterol esterificados que se acumulam nos fibroblastos da DW (**B**) em comparação com os fibroblastos do tipo selvagem (**A**).

Modelos animais

Os modelos animais têm sido utilizados tradicionalmente tanto para o estudo da patofisiologia da doença como também na avaliação da eficácia dos medicamentos. Os resultados destes modelos fornecem informação importante sobre a patologia das doenças *in vivo*. Tendo sido gerado em 1998 o primeiro modelo animal da DW e da DDEC, um rato LIPA *knockout* homocigótico [108]. Nestes ratos era apenas evidente um peso abaixo do normal. Estes ratos apresentavam fígados alaranjados e baços moderadamente aumentados. Todavia as análises lipídicas ao fígado, ao baço e ao intestino delgado mostraram quantidades massivas de TGs e de EC acumulados, estando os EC do fígado ~ 35 vezes mais elevados comparativamente com os dos ratos do tipo selvagem. A análise histológica detetou o aumento dos hepatócitos, das células de Kupffer, das glândulas suprarrenais e das vilosidades intestinais. A calcificação das suprarrenais não se verificou neste modelo animal. Embora os ratos tenham vivido até ao início da idade adulta, a morte deu-se devido à hepatoesplenomegalia e à má absorção. Dada a sobrevivência até à idade adulta e a patologia intestinal semelhante à da DDEC, este modelo pode ser usado para investigar ambas as doenças no espectro da deficiência da LAL. A patologia hepática neste modelo é muito semelhante à da DW e embora a calcificação suprarrenal não tenha ocorrido, a glândula suprarrenal ainda é histologicamente semelhante à da DW em humanos [99]. Curiosamente, um modelo murino natural da DW, também LIPA nulo, apresentou um fenótipo semelhante ao do modelo murino sem apresentação de calcificação suprarrenal [112]. Ainda que estes dois modelos animais possam reproduzir muitos aspetos do fenótipo da DW, foram encontradas diferenças significativas suficientes entre estes mesmos modelos de roedores e os doentes humanos, para justificar a criação de modelos mais relevantes da doença de Wolman humana. Dado que as mutações na DDEC permitem alguma produção de LAL funcional (3-8%), deveriam ser criados animais modelo da DDEC que possuísem as mutações representativas desta doença.

Potencial dos modelos *in vitro* da deficiência da LAL

Desde que as primeiras iPSC foram geradas a partir de células adultas por Yamanaka e colegas [113], os métodos para a geração de iPSC e para a diferenciação de células maduras foram rapidamente desenvolvidos. Ao passo que as iPSCs e as suas células derivadas têm potencial para aplicações clínicas diretas no tratamento de várias doenças, as iPSCs derivadas de doentes podem diferenciar-se em tipos celulares maduros, como neurónios, cardiomiócitos e hepatócitos para modelar fenótipos de doença [110, 114]. Os ensaios de triagem de medicamentos realizados nestas células constituiriam uma abordagem alternativa no desenvolvimento de medicamentos [115, 116].

Várias linhas de iPSC foram descritas para doenças lisossomais de sobrecarga utilizando iPSCs. Foram geradas iPSCs murinas a partir de modelos de ratos das doenças de Fabry, da leucodistrofia de células globóides (LCG) e da mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) [117]. As iPSCs murinas da doença de Fabry mostraram alta imunomarcagem para a globotriaosilceramida, uma característica distintiva da doença. As iPSCs diferenciaram cardiomiócitos, um dos principais tipos celulares afetados pela doença de Fabry, mostrando também o mesmo padrão de acumulação da globotriaosilceramida. As iPSCs geradas de murinos afetados pela LCG e pela MPS VI também demonstraram anomalias específicas, provando-se que as iPSCs derivadas de murinos modelam de forma consistente as respetivas DLS.

Foram também geradas iPSCs para a mucopolissacaridose tipo IIIB (MPS IIIB) a partir de fibroblastos dos doentes, sendo esta uma doença lisossomal de sobrecarga fatal que afeta principalmente o SNC. A anomalia no complexo de Golgi foi observada tanto em iPSCs de doentes como também em células estaminais nervosas diferenciadas [109]. Para a doença de Pompe, Huang et al. (2011) relataram que os cardiomiócitos derivados de iPSCs de Pompe reproduziram os fenótipos da doença, que incluíram a baixa atividade da alfa-glucosidase ácida, a acumulação de glicogénio e múltiplas aberrações ultraestruturais [118].

treatment or affect cellular processes relevant to Pompe disease, demonstrating that patient iPSC-derived cells can serve as a drug discovery platform for Pompe disease. The iPSC derived cell-based diseased models were also reported for Niemann-Pick Disease Type C (NPC), another lysosomal storage disease [111, 119, 120]. Maetzal *et al.* (2014) generated iPSCs and demonstrated that these cells have impaired cholesterol metabolism and a defect in autophagy [119]. Another report showed that treatment of iPSC derived neuronal cells with delta-tocopherol, hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, and methyl-beta-cyclodextrin showed a significant reduction in lysosomal storage of unesterified cholesterol [111, 120].

Patient iPSC derived disease models are advantageous as they can generate disease relevant cells and can accurately capture a patient's genetic background. This approach allows drug screening in patient cells with varying mutations and disease phenotypes. For WD and CESD, compound screening using patient-iPSC derived disease models may lead to identification of three types of lead compounds. The first type of active compounds may reduce the amount of CEs and TGs entering lysosomes, as statins have shown to alleviate symptoms in CESD patients via the inhibition of cholesterol synthesis. Miglustat, approved for use in patients with Gaucher type I and NPC, is an example of enzyme reduction therapy [121], as well as Eliglustat for Gaucher type 1 [122]. A second type of active compound may stabilize misfolded proteins that result from missense mutations of the *LIPA* gene. Misfolded proteins are retained by the endoplasmic reticulum associated degradation system and then degraded in proteasome [123]. Small molecules may bind to the mutant enzyme proteins, resulting in increased enzyme stability and allowing them to avoid the ERAD system for degradation and to be properly trafficking to the lysosome [124]. The third type of active compound may have the ability to reduce the accumulated CEs and TGs by other mechanisms. For example, cyclodextrins have been found to remove accumulated unesterified cholesterol from NPC cells as well as in the NPC mouse model by induction of autophagy [125]. Targeting the autophagy pathway could be useful for therapeutic development in treating LSDs [126].

Compared with ERT, small-molecule based therapies hold several advantages. First, small molecule drugs can be taken orally by patients, whereas ERT requires intravenous administration during lengthy clinic visits. Second, small molecule drugs can be optimized to penetrate into various tissues including CNS, while ERT is only useful for treatments of peripheral symptoms. Lastly, with an average of \$90,000 to \$720,000 per year for ERT per patient, the astronomically high cost of ERT is a tremendous burden for patients [127]. In addition, a combination of both small molecule therapy and ERT could be synergistic, thus reducing the need of frequent dosing for ERT and improving the therapeutic effects.

CONCLUSION

WD and CESD are rare genetic diseases caused by mutations in the *LIPA* gene. The variable symptoms associated with CESD cause underdiagnoses of this disease. HSCT and BMT are associated with an unacceptably high mortality rate and their therapeutic outcome is also uncertain. ERT has recently been approved by the FDA for the treatment of patients with LAL-deficiency. Similar to other LSDs, small molecule drugs are still needed for future improved of treatment of WD and CESD. Recent advances in iPSC technology have provided a new cell based disease model system for WD and CESD with patient derived cells. High throughput screening of compound collections with phenotypic disease models of WD and CESD developed by iPSC technology will enable the development of new small molecule drugs for treatments of both diseases (Fig. 2).

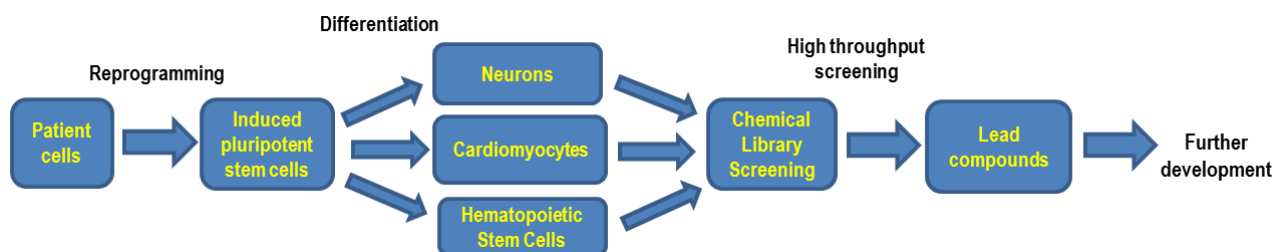


Fig. (2). Flowchart of iPSC cells based drug development.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

FA performed the literature search and wrote the manuscript. NT and WZ provided critical edits and revisions to the

Estas células responderam ao tratamento com medicamentos ou afetaram os processos celulares relevantes para a doença de Pompe, demonstrando-se que as células derivadas de iPSC do doente podem servir como uma plataforma de descoberta de medicamentos para a doença de Pompe. Os modelos da doença derivados de células de iPSC foram também relatados para a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), uma outra doença lisossomal de sobrecarga [111, 119, 120]. Maetzal et al. (2014) geraram iPSCs e demonstraram que estas células possuem alterações no metabolismo do colesterol e um defeito na autofagia [119]. Sendo que um outro relato demonstrou que o tratamento de células nervosas derivadas de iPSC com delta-tocoferol, hidroxipropil-beta-ciclodextrina e metil-beta-ciclodextrina reduziu significativamente o depósito lisossomal de colesterol não esterificado [111, 120].

Os modelos de doença derivados das iPSCs do doente são vantajosos, uma vez que podem gerar células relevantes para a doença e captar com precisão o historial genético do doente. Esta abordagem permite a triagem medicamentosa em células de doentes com variadas mutações e fenótipos da doença. Para a DW e para a DDEC, a triagem de compostos recorrendo a modelos de doença derivados das iPSCs do doente pode levar à identificação de três tipos de compostos líderes. O primeiro tipo de compostos ativos poderá reduzir a quantidade de EC e de TGs que entram nos lisossomas, uma vez que as estatinas mostraram aliviar os sintomas em doentes com DDEC através da inibição da síntese do colesterol. O miglustato que está aprovado para o uso em doentes com doença de Gaucher e NPC constitui um exemplo de terapia de redução enzimática [121], bem como o eliglustato para doença de Gaucher tipo 1 [122]. Um segundo tipo de composto ativo poderá estabilizar proteínas cuja estrutura tridimensional está alterada devido a mutações do tipo *missense* no gene LIPA. Estas proteínas são retidas pelo sistema de degradação associado ao retículo endoplasmático (ERAD) e, em seguida, são degradadas no proteossoma [123]. Pequenas moléculas podem ligar-se a estas enzimas mutantes, resultando no aumento da sua estabilidade e permitindo que evitem o sistema ERAD de degradação e sejam adequadamente transferidas para o lisossoma [124]. Quanto ao terceiro tipo de composto ativo este pode ter a capacidade de reduzir os EC e os TGs acumulados mediante outros mecanismos. Por exemplo, constatou-se que as ciclodextrinas removem o colesterol não esterificado acumulado das células NPC, assim como no modelo murino de NPC mediante a indução de autofagia [125]. Daí que a via autofágica possa ser um alvo útil no desenvolvimento de terapêuticas para o tratamento das DLS [126].

Comparativamente com a TSE, as terapias baseadas em pequenas moléculas apresentam várias vantagens. Em primeiro lugar, os medicamentos de pequenas moléculas podem ser tomados via oral pelos doentes, enquanto que a TSE requer a administração intravenosa durante visitas clínicas prolongadas. E em segundo lugar, os medicamentos de pequenas moléculas podem ser otimizados para penetrar em vários tecidos, incluindo no SNC, ao passo que a TSE é eficaz apenas no tratamento de sintomas periféricos. Por último com um custo médio por doente de 90 000\$ a 720 000\$ por ano, o custo astronomicamente alto da TSE é uma tremenda sobrecarga para os doentes [127]. Adicionalmente, uma combinação da terapia de pequenas moléculas com a TSE pode ser sinérgica, reduzindo-se assim a necessidade de dosagem frequente da TSE e melhorando desta forma os efeitos terapêuticos.

CONCLUSÃO

A DW e a DDEC são doenças genéticas raras provocadas por mutações no gene LIPA. A variabilidade dos sintomas associados à DDEC conduzem ao subdiagnóstico desta doença. O TCEH e o TMO encontram-se associados a uma elevada taxa de mortalidade inaceitável, sendo o seu resultado terapêutico também incerto. A TSE foi recentemente aprovada pela FDA no tratamento dos doentes com deficiência da LAL. À semelhança com outras DLS as terapias de pequenas moléculas necessitam ainda de ser melhoradas para o tratamento da DW e da DDEC. Os avanços recentes na tecnologia das iPSC possibilitam a criação de modelos de doença a partir de células derivadas de doentes com DW ou DDEC. A triagem de alto rendimento de coleções de compostos em modelos com fenótipo DW e DDEC (desenvolvidos com a tecnologia iPSC), permitirá o desenvolvimento de novas terapias de pequenas moléculas para o tratamento de ambas as doenças (Fig. 2).

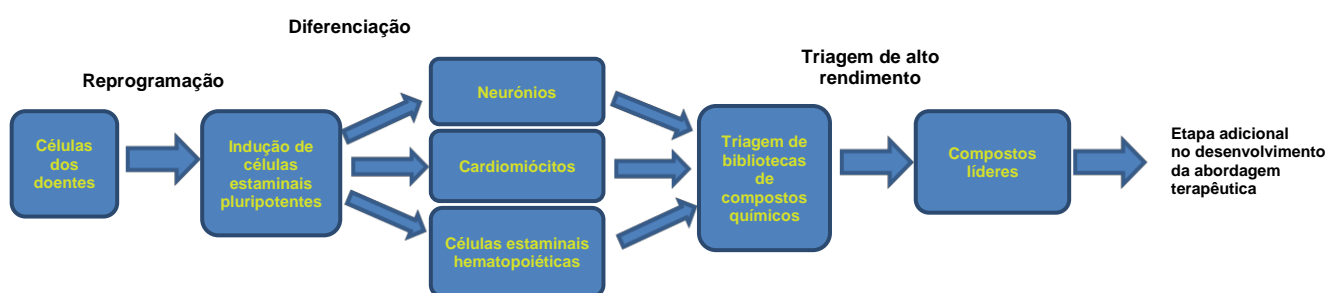


Fig. (2). Fluxograma do desenvolvimento de medicamentos baseado em células iPS.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FA realizou a pesquisa bibliográfica e escreveu o manuscrito. NT e WZ providenciaram edições críticas e revisões ao manuscrito. Todos os autores aprovaram o manuscrito final.

manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Intramural Research Program of the National Center for Advancing Translational Sciences, the National Institutes of Health.

REFERENCES

- [1] Platt F, Boland B, van der Spoel A. Lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal function. *J Cell Biol* 2012; 199: 723-34. [<http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201208152>] [PMID: 23185029]
- [2] Xu M, Motabar O, Ferrer M, Marugan JJ, Zheng W, Ottinger EA. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1371(1): 15-29. [<http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13052>] [PMID: 27144735]
- [3] Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16. [<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-16>] [PMID: 20525256]
- [4] Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013; 260(4): 951-9. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6636-x>] [PMID: 22926164]
- [5] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-54. [<http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.3.249>] [PMID: 9918480]
- [6] Brady RO. Benefits from unearthing a biochemical Rosetta Stone. *J Biol Chem* 2010; 285(53): 41216-21. [<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.X110.197954>] [PMID: 21030589]
- [7] Pastores GM. Miglustat: substrate reduction therapy for lysosomal storage disorders associated with primary central nervous system involvement. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2006; 1(1): 77-82. [<http://dx.doi.org/10.2174/157488906775245282>] [PMID: 18221193]
- [8] Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child* 1956; 91(3): 282-6. [PMID: 13301142]
- [9] Young EP, Patrick AD. Deficiency of acid esterase activity in Wolmans disease. *Arch Dis Child* 1970; 45(243): 664-8. [<http://dx.doi.org/10.1136/adc.45.243.664>] [PMID: 5477680]
- [10] Maehira F, Nakada F, Hokama T. Characteristics of acid esterase in Wolmans disease. *Biochem Med* 1984; 32(3): 322-30. [[http://dx.doi.org/10.1016/0006-2944\(84\)90037-1](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2944(84)90037-1)] [PMID: 6517876]
- [11] Porto AF. Lysosomal acid lipase deficiency: diagnosis and treatment of Wolman and Cholesteryl Ester Storage Diseases. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl. 1): 125-32. [PMID: 25345094]
- [12] Wolman M. Wolman disease and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34(4): 207-12. [<http://dx.doi.org/10.1177/000992289503400406>] [PMID: 7789014]
- [13] Wolman Disease. Genetics Home Reference Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/wolman-disease> 2007.
- [14] Valles-Ayoub Y, Esfandiari S, No D, *et al.* Wolman disease (LIPA p.G87V) genotype frequency in people of Iranian-Jewish ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(6): 395-8. [<http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2010.0203>] [PMID: 21291321]
- [15] Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, *et al.* Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(8): 1866-8. [<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.146639>] [PMID: 17634524]
- [16] Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1230-43. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>] [PMID: 23485521]
- [17] Burton BK, Deegan PB, Enns GM, *et al.* Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(6): 619-25. [<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000000935>] [PMID: 26252914]
- [18] Coates PM, Cortner JA, Mennuti MT, Wheeler JE. Prenatal diagnosis of Wolman disease. *Am J Med Genet* 1978; 2(4): 397-407. [<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320020409>] [PMID: 122435]
- [19] Patrick AD, Willcox P, Stephens R, Kenyon VG. Prenatal diagnosis of Wolmans disease. *J Med Genet* 1976; 13(1): 49-51. [<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.13.1.49>] [PMID: 1271426]

CONLITO DE INTERESSES

Os autores confirmam que o conteúdo deste artigo não possui conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com o apoio do *Intramural Research Program* do Centro Nacional para o Avanço das Ciências Translacionais pertencente aos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA.

REFERÊNCIAS

- [1] Platt F, Boland B, van der Spoel A. Lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal function. *J Cell Biol* 2012; 199: 723-34. [http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201208152] [PMID: 23185029]
- [2] Xu M, Motabar O, Ferrer M, Marugan JJ, Zheng W, Ottinger EA. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1371(1): 15-29. [http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13052] [PMID: 27144735]
- [3] Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16. [http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-16] [PMID: 20525256]
- [4] Toscano A, Schoer B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013; 260(4): 951-9. [http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6636-x] [PMID: 22926164]
- [5] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-54. [http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.3.249] [PMID: 9918480]
- [6] Brady RO. Benefits from unearthing a biochemical Rosetta Stone. *J Biol Chem* 2010; 285(53): 41216-21. [http://dx.doi.org/10.1074/jbc.X110.197954] [PMID: 21030589]
- [7] Pastores GM. Miglustat: substrate reduction therapy for lysosomal storage disorders associated with primary central nervous system involvement. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2006; 1(1): 77-82. [http://dx.doi.org/10.2174/157488906775245282] [PMID: 18221193]
- [8] Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child* 1956; 91(3): 282-6. [PMID: 13301142]
- [9] Young EP, Patrick AD. Deficiency of acid esterase activity in Wolmans disease. *Arch Dis Child* 1970; 45(243): 664-8. [http://dx.doi.org/10.1136/adc.45.243.664] [PMID: 5477680]
- [10] Maehira F, Nakada F, Hokama T. Characteristics of acid esterase in Wolmans disease. *Biochem Med* 1984; 32(3): 322-30. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2944(84)90037-1] [PMID: 6517876]
- [11] Porto AF. Lysosomal acid lipase deficiency: diagnosis and treatment of Wolman and Cholesteryl Ester Storage Diseases. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl. 1): 125-32. [PMID: 25345094]
- [12] Wolman M. Wolman disease and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34(4): 207-12. [http://dx.doi.org/10.1177/000992289503400406] [PMID: 7789014]
- [13] Wolman Disease. Genetics Home Reference Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/wolman-disease> 2007.
- [14] Valles-Ayoub Y, Esfandiari S, No D, *et al.* Wolman disease (LIPA p.G87V) genotype frequency in people of Iranian-Jewish ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(6): 395-8. [http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2010.0203] [PMID: 21291321]
- [15] Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, *et al.* Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(8): 1866-8. [http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.146639] [PMID: 17634524]
- [16] Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1230-43. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014] [PMID: 23485521]
- [17] Burton BK, Deegan PB, Enns GM, *et al.* Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(6): 619-25. [http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000000935] [PMID: 26252914]
- [18] Coates PM, Cortner JA, Mennuti MT, Wheeler JE. Prenatal diagnosis of Wolman disease. *Am J Med Genet* 1978; 2(4): 397-407. [http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320020409] [PMID: 122435]
- [19] Patrick AD, Willcox P, Stephens R, Kenyon VG. Prenatal diagnosis of Wolmans disease. *J Med Genet* 1976; 13(1): 49-51. [http://dx.doi.org/10.1136/jmg.13.1.49] [PMID: 1271426]

- [20] Shome DK, Al-Jishi E, Grealley JF, Malik N, Zainaldeen HA, Das NS. The Middle-East connection of Wolman Disease. *Saudi Med J* 2002; 23(5): 597-601. [PMID: 12070591]
- [21] Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A. Wolmans disease: three new patients with a recently described lipidosis. *Pediatrics* 1965; 35: 627-40. [PMID: 14269714]
- [22] Low G, Irwin G, MacPhee G, Robinson P. Characteristic imaging findings in wolman's disease. *Clin Radiol Extra* 2004; 59: 106-8. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cradex.2004.05.002]
- [23] Sadhukhan M, Saha A, Vara R, Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolmans disease. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: 1-3. [http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-202652] [PMID: 24832708]
- [24] Shenoy P, Karegowda L, Sripathi S, Mohammed N. Wolman disease in an infant. In: *BMJ Case Reports*. 2014; 2014. pii: bcr2014203656.
- [25] Queloz JM, Capitanio MA, Kirkpatrick JA. Wolmans disease. Roentgen observations in 3 siblings. *Radiology* 1972; 104(2): 357-9. [http://dx.doi.org/10.1148/104.2.357] [PMID: 5044990]
- [26] Schaub J, Janka GE, Christomanou H, *et al.* Wolmans disease: clinical, biochemical and ultrastructural studies in an unusual case without striking adrenal calcification. *Eur J Pediatr* 1980; 135(1): 45-53. [http://dx.doi.org/10.1007/BF00445892] [PMID: 7449788]
- [27] Hill SC, Hoeg JM, Dwyer AJ, Vucich JJ, Doppman JL. CT findings in acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7(5): 815-8. [http://dx.doi.org/10.1097/00004728-198310000-00011] [PMID: 6886132]
- [28] Du H, Schiavi S, Levine M, Mishra J, Heur M, Grabowski GA. Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse. *Hum Mol Genet* 2001; 10(16): 1639-48. [http://dx.doi.org/10.1093/hmg/10.16.1639] [PMID: 11487567]
- [29] Lake BD, Patrick AD. Wolmans disease: deficiency of E600-resistant acid esterase activity with storage of lipids in lysosomes. *J Pediatr* 1970; 76(2): 262-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80172-X] [PMID: 5410174]
- [30] Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004; 200(3): 231-40. [http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2003.11.001] [PMID: 15200275]
- [31] Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961; 28: 742-57. [PMID: 14008104]
- [32] Røyttä M, Fagerlund AS, Toikkanen S, *et al.* Wolman disease: morphological, clinical and genetic studies on the first Scandinavian cases. *Clin Genet* 1992; 42(1): 1-7. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1992.tb03125.x] [PMID: 1516222]
- [33] Kikuchi M, Igarashi K, Noro T, Igarashi Y, Hirooka M, Tada K. Evaluation of jejunal function in Wolmans disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(1): 65-9. [http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199101000-00014] [PMID: 2061782]
- [34] Grabowski G, Du H, Charnas L. Lysosomal acid lipase deficiencies: the wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum the online metabolic & molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill 2013; p. 142.
- [35] Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci* 2009; 54(1): 168-73. [http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0310-2] [PMID: 18478331]
- [36] Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012; 60(7): 1107-13. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x] [PMID: 22621222]
- [37] Kwiterovich PO Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000; 86(12A): 5L-10L. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01461-2] [PMID: 11374859]
- [38] Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11(15): 2364-6. [http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i15.2364] [PMID: 15818756]
- [39] Groener JE, Bax W, Stuani C, Pagani F. Difference in substrate specificity between human and mouse lysosomal acid lipase: low affinity for cholesteryl ester in mouse lysosomal acid lipase. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1487(2-3): 155-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00091-3] [PMID: 11018468]
- [40] Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr* 1977; 90(6): 910-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(77)80557-X] [PMID: 859064]

- [20] Shome DK, Al-Jishi E, Greally JF, Malik N, Zainaldeen HA, Das NS. The Middle-East connection of Wolman Disease. *Saudi Med J* 2002; 23(5): 597-601. [PMID: 12070591]
- [21] Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A. Wolmans disease: three new patients with a recently described lipidosis. *Pediatrics* 1965; 35: 627-40. [PMID: 14269714]
- [22] Low G, Irwin G, MacPhee G, Robinson P. Characteristic imaging findings in wolman's disease. *Clin Radiol Extra* 2004; 59: 106-8. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cradex.2004.05.002]
- [23] Sadhukhan M, Saha A, Vara R, Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolmans disease. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: 1-3. [http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-202652] [PMID: 24832708]
- [24] Shenoy P, Karegowda L, Sripathi S, Mohammed N. Wolman disease in an infant. In: *BMJ Case Reports*. 2014; 2014. pii: bcr2014203656.
- [25] Queloz JM, Capitanio MA, Kirkpatrick JA. Wolmans disease. Roentgen observations in 3 siblings. *Radiology* 1972; 104(2): 357-9. [http://dx.doi.org/10.1148/104.2.357] [PMID: 5044990]
- [26] Schaub J, Janka GE, Christomanou H, et al. Wolmans disease: clinical, biochemical and ultrastructural studies in an unusual case without striking adrenal calcification. *Eur J Pediatr* 1980; 135(1): 45-53. [http://dx.doi.org/10.1007/BF00445892] [PMID: 7449788]
- [27] Hill SC, Hoeg JM, Dwyer AJ, Vucich JJ, Doppman JL. CT findings in acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7(5): 815-8. [http://dx.doi.org/10.1097/00004728-198310000-00011] [PMID: 6886132]
- [28] Du H, Schiavi S, Levine M, Mishra J, Heur M, Grabowski GA. Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse. *Hum Mol Genet* 2001; 10(16): 1639-48. [http://dx.doi.org/10.1093/hmg/10.16.1639] [PMID: 11487567]
- [29] Lake BD, Patrick AD. Wolmans disease: deficiency of E600-resistant acid esterase activity with storage of lipids in lysosomes. *J Pediatr* 1970; 76(2): 262-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80172-X] [PMID: 5410174]
- [30] Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004; 200(3): 231-40. [http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2003.11.001] [PMID: 15200275]
- [31] Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961; 28: 742-57. [PMID: 14008104]
- [32] Røyttä M, Fagerlund AS, Toikkanen S, et al. Wolman disease: morphological, clinical and genetic studies on the first Scandinavian cases. *Clin Genet* 1992; 42(1): 1-7. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1992.tb03125.x] [PMID: 1516222]
- [33] Kikuchi M, Igarashi K, Noro T, Igarashi Y, Hirooka M, Tada K. Evaluation of jejunal function in Wolmans disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(1): 65-9. [http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199101000-00014] [PMID: 2061782]
- [34] Grabowski G, Du H, Charnas L. Lysosomal acid lipase deficiencies: the wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum the online metabolic & molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill 2013; p. 142.
- [35] Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci* 2009; 54(1): 168-73. [http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0310-2] [PMID: 18478331]
- [36] Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012; 60(7): 1107-13. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x] [PMID: 22621222]
- [37] Kwiterovich PO Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000; 86(12A): 5L-10L. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01461-2] [PMID: 11374859]
- [38] Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11(15): 2364-6. [http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i15.2364] [PMID: 15818756]
- [39] Groener JE, Bax W, Stuani C, Pagani F. Difference in substrate specificity between human and mouse lysosomal acid lipase: low affinity for cholesteryl ester in mouse lysosomal acid lipase. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1487(2-3): 155-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00091-3] [PMID: 11018468]
- [40] Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr* 1977; 90(6): 910-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(77)80557-X] [PMID: 859064]

- [41] Edelstein RA, Filling-Katz MR, Pentchev P, *et al.* Cholesteryl ester storage disease: a patient with massive splenomegaly and splenic abscess. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(6): 687-92. [PMID: 3376925]
- [42] Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalostat 2. *Clin Chim Acta* 2012; 413(15-16): 1207-10. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019] [PMID: 22483793]
- [43] Dairaku T, Iwamoto T, Nishimura M, Endo M, Ohashi T, Eto Y. A practical fluorometric assay method to measure lysosomal acid lipase activity in dried blood spots for the screening of cholesteryl ester storage disease and Wolman disease. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2): 193-6. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.11.003] [PMID: 24295952]
- [44] Christomanou H, Cáp C. Prenatal monitoring for Wolmans disease in a pregnancy at risk: first case in the Federal Republic of Germany. *Hum Genet* 1981; 57(4): 440-1. [http://dx.doi.org/10.1007/BF00281702] [PMID: 7286988]
- [45] Desai PK, Astrin KH, Thung SN, *et al.* Cholesteryl ester storage disease: pathologic changes in an affected fetus. *Am J Med Genet* 1987; 26(3): 689-98. [http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320260324] [PMID: 3565483]
- [46] Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1999; 68(3): 333-45. [http://dx.doi.org/10.1006/mgme.1999.2904] [PMID: 10562460]
- [47] Scott SA, Liu B, Nazarenko I, *et al.* Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013; 58(3): 958-65. [http://dx.doi.org/10.1002/hep.26327] [PMID: 23424026]
- [48] Lohse P, Chahrokh-Zadeh S, Lohse P, Seidel D. Human lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase and human gastric lipase: identification of the catalytically active serine, aspartic acid, and histidine residues. *J Lipid Res* 1997; 38(5): 892-903. [PMID: 9186907]
- [49] Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem* 1975; 250(21): 8487-95. [PMID: 172501]
- [50] Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res* 2011; 52(12): 2111-35. [http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R016675] [PMID: 21976778]
- [51] Salvayre R, Negre A, Maret A, Radom J, Douste-Blazy L. Extracellular origin of the lipid lysosomal storage in cultured fibroblasts from Wolmans disease. *Eur J Biochem* 1987; 170(1-2): 453-8. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1987.tb13721.x] [PMID: 3691534]
- [52] Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, *et al.* Lysosomal acid lipase deficiency: an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235(1): 21-30. [http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003] [PMID: 24792990]
- [53] Zschenker O, Jung N, Rethmeier J, *et al.* Characterization of lysosomal acid lipase mutations in the signal peptide and mature polypeptide region causing Wolman disease. *J Lipid Res* 2001; 42(7): 1033-40. [PMID: 11441129]
- [54] Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33(1): 85-93. [http://dx.doi.org/10.1006/geno.1996.0162] [PMID: 8617513]
- [55] Pagani F, Pariyathar R, Garcia R, *et al.* New lysosomal acid lipase gene mutants explain the phenotype of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1998; 39(7): 1382-8. [PMID: 9684740]
- [56] Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, Fehringer P, Lackner KJ, Schmitz G. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1993; 92(6): 2713-8. [http://dx.doi.org/10.1172/JCI116888] [PMID: 8254026]
- [57] Ameis D, Brockmann G, Knoblich R, *et al.* A 5 splice-region mutation and a dinucleotide deletion in the lysosomal acid lipase gene in two patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1995; 36(2): 241-50. [PMID: 7751811]
- [58] Roussel A, Canaan S, Egloff M-P, *et al.* Crystal structure of human gastric lipase and model of lysosomal acid lipase, two lipolytic enzymes of medical interest. *J Biol Chem* 1999; 274(24): 16995-7002. [http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.24.16995] [PMID: 10358049]
- [59] Pagani F, Garcia R, Pariyathar R, *et al.* Expression of lysosomal acid lipase mutants detected in three patients with cholesteryl ester storage disease. *Hum Mol Genet* 1996; 5(10): 1611-7. [http://dx.doi.org/10.1093/hmg/5.10.1611] [PMID: 8894696]
- [60] Eto Y, Kitagawa T. Wolmans disease with hypolipoproteinemia and acanthocytosis: clinical and biochemical observations. *J Pediatr* 1970;

- [41] Edelstein RA, Filling-Katz MR, Pentchev P, *et al.* Cholesteryl ester storage disease: a patient with massive splenomegaly and splenic abscess. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(6): 687-92. [PMID: 3376925]
- [42] Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta* 2012; 413(15-16): 1207-10. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019>] [PMID: 22483793]
- [43] Dairaku T, Iwamoto T, Nishimura M, Endo M, Ohashi T, Eto Y. A practical fluorometric assay method to measure lysosomal acid lipase activity in dried blood spots for the screening of cholesteryl ester storage disease and Wolman disease. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2): 193-6. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.11.003>] [PMID: 24295952]
- [44] Christomanou H, Cáp C. Prenatal monitoring for Wolmans disease in a pregnancy at risk: first case in the Federal Republic of Germany. *Hum Genet* 1981; 57(4): 440-1. [<http://dx.doi.org/10.1007/BF00281702>] [PMID: 7286988]
- [45] Desai PK, Astrin KH, Thung SN, *et al.* Cholesteryl ester storage disease: pathologic changes in an affected fetus. *Am J Med Genet* 1987; 26(3): 689-98. [<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320260324>] [PMID: 3565483]
- [46] Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1999; 68(3): 333-45. [<http://dx.doi.org/10.1006/mgme.1999.2904>] [PMID: 10562460]
- [47] Scott SA, Liu B, Nazarenko I, *et al.* Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013; 58(3): 958-65. [<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26327>] [PMID: 23424026]
- [48] Lohse P, Chahrokh-Zadeh S, Lohse P, Seidel D. Human lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase and human gastric lipase: identification of the catalytically active serine, aspartic acid, and histidine residues. *J Lipid Res* 1997; 38(5): 892-903. [PMID: 9186907]
- [49] Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem* 1975; 250(21): 8487-95. [PMID: 172501]
- [50] Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res* 2011; 52(12): 2111-35. [<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R016675>] [PMID: 21976778]
- [51] Salvayre R, Negre A, Maret A, Radom J, Douste-Blazy L. Extracellular origin of the lipid lysosomal storage in cultured fibroblasts from Wolmans disease. *Eur J Biochem* 1987; 170(1-2): 453-8. [<http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1987.tb13721.x>] [PMID: 3691534]
- [52] Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, *et al.* Lysosomal acid lipase deficiency: an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235(1): 21-30. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>] [PMID: 24792990]
- [53] Zschenker O, Jung N, Rethmeier J, *et al.* Characterization of lysosomal acid lipase mutations in the signal peptide and mature polypeptide region causing Wolman disease. *J Lipid Res* 2001; 42(7): 1033-40. [PMID: 11441129]
- [54] Aslanidis C, Ries S, Fehring P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33(1): 85-93. [<http://dx.doi.org/10.1006/geno.1996.0162>] [PMID: 8617513]
- [55] Pagani F, Pariyarath R, Garcia R, *et al.* New lysosomal acid lipase gene mutants explain the phenotype of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1998; 39(7): 1382-8. [PMID: 9684740]
- [56] Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, Fehring P, Lackner KJ, Schmitz G. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1993; 92(6): 2713-8. [<http://dx.doi.org/10.1172/JCI116888>] [PMID: 8254026]
- [57] Ameis D, Brockmann G, Knoblich R, *et al.* A 5 splice-region mutation and a dinucleotide deletion in the lysosomal acid lipase gene in two patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1995; 36(2): 241-50. [PMID: 7751811]
- [58] Roussel A, Canaan S, Egloff M-P, *et al.* Crystal structure of human gastric lipase and model of lysosomal acid lipase, two lipolytic enzymes of medical interest. *J Biol Chem* 1999; 274(24): 16995-7002. [<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.24.16995>] [PMID: 10358049]
- [59] Pagani F, Garcia R, Pariyarath R, *et al.* Expression of lysosomal acid lipase mutants detected in three patients with cholesteryl ester storage disease. *Hum Mol Genet* 1996; 5(10): 1611-7. [<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/5.10.1611>] [PMID: 8894696]
- [60] Eto Y, Kitagawa T. Wolmans disease with hypolipoproteinemia and acanthocytosis: clinical and biochemical observations. *J Pediatr* 1970;

- 77(5): 862-7.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80248-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80248-7)] [PMID: 5504079]
- [61] Rao RH, Mansbach CM II. Acid lipase in rat intestinal mucosa: physiological parameters. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1043(3): 273-80.
[[http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760\(90\)90027-U](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760(90)90027-U)] [PMID: 2322572]
- [62] Meyers W, Hoeg J, Demosky S, Herbst J, Brewer H. The use of parenteral hyperalimentation and elemental formula feeding in the treatment of wolman disease. *Nutr Res* 1985; 5: 423-9.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0271-5317\(85\)80226-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0271-5317(85)80226-8)]
- [63] Assmann G, Fredrickson DS, Sloan HR, Fales HM, Highet RJ. Accumulation of oxygenated steryl esters in Wolmans disease. *J Lipid Res* 1975; 16(1): 28-38.
[PMID: 162929]
- [64] Fitoussi G, Nègre-Salvayre A, Pieraggi MT, Salvayre R. New pathogenetic hypothesis for Wolman disease: possible role of oxidized low-density lipoproteins in adrenal necrosis and calcification. *Biochem J* 1994; 301(Pt 1): 267-73.
[<http://dx.doi.org/10.1042/bj3010267>] [PMID: 8037680]
- [65] Nègre-Salvayre A, Salvayre R. UV-treated lipoproteins as a model system for the study of the biological effects of lipid peroxides on cultured cells. 4. Calcium is involved in the cytotoxicity of UV-treated LDL on lymphoid cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1123(2): 207-15.
[[http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760\(92\)90113-A](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760(92)90113-A)] [PMID: 1739749]
- [66] Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolmans disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969; 44(235): 331-41.
[<http://dx.doi.org/10.1136/adc.44.235.331>] [PMID: 5785183]
- [67] Lowden JA, Barson AJ, Wentworth P. Wolmans disease: a microscopic and biochemical study showing accumulation of ceroid and esterified cholesterol. *Can Med Assoc J* 1970; 102(4): 402-5.
[PMID: 5414926]
- [68] Lough J, Fawcett J, Wiegensberg B. Wolmans disease. An electron microscopic, histochemical, and biochemical study. *Arch Pathol* 1970; 89(2): 103-10.
[PMID: 5412920]
- [69] Byrd JC III, Powers JM. Wolmans disease: ultrastructural evidence of lipid accumulation in central and peripheral nervous systems. *Acta Neuropathol* 1979; 45(1): 37-42.
[<http://dx.doi.org/10.1007/BF00691802>] [PMID: 216225]
- [70] Kamoshita S, Landing BH. Distribution of lesions in myenteric plexus and gastrointestinal mucosa in lipidoses and other neurologic disorders of children. *Am J Clin Pathol* 1968; 49(3): 312-8.
[<http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/49.3.312>] [PMID: 5645093]
- [71] Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr* 2007; 166(7): 663-6.
[<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0298-6>] [PMID: 17033804]
- [72] Osellame LD, Duchen MR. Quality control gone wrong: mitochondria, lysosomal storage disorders and neurodegeneration. *Br J Pharmacol* 2014; 171(8): 1958-72.
[<http://dx.doi.org/10.1111/bph.12453>] [PMID: 24116849]
- [73] Guazzi GC, Martin JJ, Philippart M, *et al.* Wolmans disease. *Eur Neurol* 1968; 1(6): 334-62.
[<http://dx.doi.org/10.1159/000113673>] [PMID: 5711398]
- [74] Gasche C, Aslanidis C, Kain R, *et al.* A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol* 1997; 27(4): 744-50.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80092-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80092-X)] [PMID: 9365051]
- [75] Bindu PS, Taly AB, Christopher R, *et al.* Cholesterol ester storage disease with unusual neurological manifestations in two siblings: a report from South India. *J Child Neurol* 2007; 22(12): 1401-4.
[<http://dx.doi.org/10.1177/0883073807307104>] [PMID: 18174560]
- [76] Tolar J, Petryk A, Khan K, *et al.* Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(1): 21-7.
[<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2008.273>] [PMID: 18776925]
- [77] Krivit W, Peters C, Dusenbery K, *et al.* Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(5): 567-70.
[<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702557>] [PMID: 11019848]
- [78] Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab* 2013; 109(2): 224-6.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.007>] [PMID: 23583223]
- [79] Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolmans disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(7): 449-50.
[<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.57>] [PMID: 19308038]

- 77(5): 862-7.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80248-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80248-7)] [PMID: 5504079]
- [61] Rao RH, Mansbach CM II. Acid lipase in rat intestinal mucosa: physiological parameters. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1043(3): 273-80.
[[http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760\(90\)90027-U](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760(90)90027-U)] [PMID: 2322572]
- [62] Meyers W, Hoeg J, Demosky S, Herbst J, Brewer H. The use of parenteral hyperalimentation and elemental formula feeding in the treatment of wolman disease. *Nutr Res* 1985; 5: 423-9.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0271-5317\(85\)80226-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0271-5317(85)80226-8)]
- [63] Assmann G, Fredrickson DS, Sloan HR, Fales HM, Hight RJ. Accumulation of oxygenated steryl esters in Wolmans disease. *J Lipid Res* 1975; 16(1): 28-38.
[PMID: 162929]
- [64] Fitoussi G, Nègre-Salvayre A, Pieraggi MT, Salvayre R. New pathogenetic hypothesis for Wolman disease: possible role of oxidized low-density lipoproteins in adrenal necrosis and calcification. *Biochem J* 1994; 301(Pt 1): 267-73.
[<http://dx.doi.org/10.1042/bj3010267>] [PMID: 8037680]
- [65] Nègre-Salvayre A, Salvayre R. UV-treated lipoproteins as a model system for the study of the biological effects of lipid peroxides on cultured cells. 4. Calcium is involved in the cytotoxicity of UV-treated LDL on lymphoid cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1123(2): 207-15.
[[http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760\(92\)90113-A](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760(92)90113-A)] [PMID: 1739749]
- [66] Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolmans disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969; 44(235): 331-41.
[<http://dx.doi.org/10.1136/adc.44.235.331>] [PMID: 5785183]
- [67] Lowden JA, Barson AJ, Wentworth P. Wolmans disease: a microscopic and biochemical study showing accumulation of ceroid and esterified cholesterol. *Can Med Assoc J* 1970; 102(4): 402-5.
[PMID: 5414926]
- [68] Lough J, Fawcett J, Wiegensberg B. Wolmans disease. An electron microscopic, histochemical, and biochemical study. *Arch Pathol* 1970; 89(2): 103-10.
[PMID: 5412920]
- [69] Byrd JC III, Powers JM. Wolmans disease: ultrastructural evidence of lipid accumulation in central and peripheral nervous systems. *Acta Neuropathol* 1979; 45(1): 37-42.
[<http://dx.doi.org/10.1007/BF00691802>] [PMID: 216225]
- [70] Kamoshita S, Landing BH. Distribution of lesions in myenteric plexus and gastrointestinal mucosa in lipidoses and other neurologic disorders of children. *Am J Clin Pathol* 1968; 49(3): 312-8.
[<http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/49.3.312>] [PMID: 5645093]
- [71] Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr* 2007; 166(7): 663-6.
[<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0298-6>] [PMID: 17033804]
- [72] Osellame LD, Duchen MR. Quality control gone wrong: mitochondria, lysosomal storage disorders and neurodegeneration. *Br J Pharmacol* 2014; 171(8): 1958-72.
[<http://dx.doi.org/10.1111/bph.12453>] [PMID: 24116849]
- [73] Guazzi GC, Martin JJ, Philippart M, *et al.* Wolmans disease. *Eur Neurol* 1968; 1(6): 334-62.
[<http://dx.doi.org/10.1159/000113673>] [PMID: 5711398]
- [74] Gasche C, Aslanidis C, Kain R, *et al.* A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol* 1997; 27(4): 744-50.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80092-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80092-X)] [PMID: 9365051]
- [75] Bindu PS, Taly AB, Christopher R, *et al.* Cholesterol ester storage disease with unusual neurological manifestations in two siblings: a report from South India. *J Child Neurol* 2007; 22(12): 1401-4.
[<http://dx.doi.org/10.1177/0883073807307104>] [PMID: 18174560]
- [76] Tolar J, Petryk A, Khan K, *et al.* Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(1): 21-7.
[<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2008.273>] [PMID: 18776925]
- [77] Krivit W, Peters C, Dusenbery K, *et al.* Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(5): 567-70.
[<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702557>] [PMID: 11019848]
- [78] Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab* 2013; 109(2): 224-6.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.007>] [PMID: 23583223]
- [79] Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolmans disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(7): 449-50.
[<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.57>] [PMID: 19308038]

- [80] Muretto P, Del Fiasco S, Angelucci E, De Rosa F, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia: modifications of hepatic iron overload and associated lesions after long-term engrafting. *Liver* 1994; 14(1): 14-24. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0676.1994.tb00002.x] [PMID: 8177025]
- [81] Krivit W, Freese D, Chan KW, Kulkarni R. Wolmans disease: a review of treatment with bone marrow transplantation and considerations for the future. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10(Suppl. 1): 97-101. [PMID: 1521099]
- [82] Arterburn JN, Lee WM, Wood RP, Shaw BW, Markin RS. Orthotopic liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(4): 482-5. [http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199108000-00028] [PMID: 1918862]
- [83] Ferry GD, Whisennand HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombicki A. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(3): 376-8. [http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199104000-00016] [PMID: 2072231]
- [84] Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20(1): 95-7. [http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199501000-00016] [PMID: 7884624]
- [85] Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gauchers disease. *N Engl J Med* 1991; 324(21): 1464-70. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199105233242104] [PMID: 2023606]
- [86] Braulke T, Bonifacino J. Sorting of lysosomal proteins. *Biochim et Biophys Acta* 2009; 1793(4): 605-14. [http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamer.2008.10.016]
- [87] Lachmann RH. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(6): 588-93. [http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834c20d9] [PMID: 21946346]
- [88] Poznansky MJ, Hutchison SK, Davis PJ. Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *FASEB J* 1989; 3(2): 152-6. [PMID: 2644147]
- [89] Sando GN, Henke VL. Recognition and receptor-mediated endocytosis of the lysosomal acid lipase secreted by cultured human fibroblasts. *J Lipid Res* 1982; 23(1): 114-23. [PMID: 7057100]
- [90] Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gauchers disease. *Lancet* 1996; 348(9041): 1555-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)04451-0] [PMID: 8950883]
- [91] FDA approves first drug to treat a rare enzyme disorder in pediatric and adult patients. US Department of Health and Human Services: USA. 2015.
- [92] Burton BK, Balwani M, Feillet F, *et al.* A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373(11): 1010-20. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501365] [PMID: 26352813]
- [93] Valyannopoulos V, Plantaz D, Vara R, *et al.* Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease). *Mol Genet Metab* 2014; 111: S108. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.268]
- [94] Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101(2): 207-13. [http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.2.207] [PMID: 10637210]
- [95] Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest* 1987; 80(6): 1692-7. [http://dx.doi.org/10.1172/JCI113259] [PMID: 3680522]
- [96] Dalgiç B, Sari S, Gündüz M, *et al.* Cholesteryl ester storage disease in a young child presenting as isolated hepatomegaly treated with simvastatin. *Turk J Pediatr* 2006; 48(2): 148-51. [PMID: 16848116]
- [97] Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN Jr. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991; 118(1): 131-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81866-9] [PMID: 1986080]
- [98] Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J. Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *Pediatr Res* 1992; 32(5): 559-65. [http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199211000-00015] [PMID: 1480458]
- [99] Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM. Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology* 1990; 11(5): 764-72. [http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840110509] [PMID: 2347551]

- [80] Muretto P, Del Fiasco S, Angelucci E, De Rosa F, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia: modifications of hepatic iron overload and associated lesions after long-term engrafting. *Liver* 1994; 14(1): 14-24. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0676.1994.tb00002.x] [PMID: 8177025]
- [81] Krivit W, Freese D, Chan KW, Kulkarni R. Wolmans disease: a review of treatment with bone marrow transplantation and considerations for the future. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10(Suppl. 1): 97-101. [PMID: 1521099]
- [82] Arterburn JN, Lee WM, Wood RP, Shaw BW, Markin RS. Orthotopic liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(4): 482-5. [http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199108000-00028] [PMID: 1918862]
- [83] Ferry GD, Whisennand HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombicki A. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(3): 376-8. [http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199104000-00016] [PMID: 2072231]
- [84] Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20(1): 95-7. [http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199501000-00016] [PMID: 7884624]
- [85] Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gauchers disease. *N Engl J Med* 1991; 324(21): 1464-70. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199105233242104] [PMID: 2023606]
- [86] Braulke T, Bonifacino J. Sorting of lysosomal proteins. *Biochim et Biophys Acta* 2009; 1793(4): 605-14. [http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.10.016]
- [87] Lachmann RH. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(6): 588-93. [http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834c20d9] [PMID: 21946346]
- [88] Poznansky MJ, Hutchison SK, Davis PJ. Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *FASEB J* 1989; 3(2): 152-6. [PMID: 2644147]
- [89] Sando GN, Henke VL. Recognition and receptor-mediated endocytosis of the lysosomal acid lipase secreted by cultured human fibroblasts. *J Lipid Res* 1982; 23(1): 114-23. [PMID: 7057100]
- [90] Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gauchers disease. *Lancet* 1996; 348(9041): 1555-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)04451-0] [PMID: 8950883]
- [91] FDA approves first drug to treat a rare enzyme disorder in pediatric and adult patients. US Department of Health and Human Services: USA. 2015.
- [92] Burton BK, Balwani M, Feillet F, *et al.* A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373(11): 1010-20. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501365] [PMID: 26352813]
- [93] Valyannopoulos V, Plantaz D, Vara R, *et al.* Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease). *Mol Genet Metab* 2014; 111: S108. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.268]
- [94] Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101(2): 207-13. [http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.2.207] [PMID: 10637210]
- [95] Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest* 1987; 80(6): 1692-7. [http://dx.doi.org/10.1172/JCI113259] [PMID: 3680522]
- [96] Dalgiç B, Sari S, Gündüz M, *et al.* Cholesteryl ester storage disease in a young child presenting as isolated hepatomegaly treated with simvastatin. *Turk J Pediatr* 2006; 48(2): 148-51. [PMID: 16848116]
- [97] Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN Jr. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991; 118(1): 131-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81866-9] [PMID: 1986080]
- [98] Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J. Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *Pediatr Res* 1992; 32(5): 559-65. [http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199211000-00015] [PMID: 1480458]
- [99] Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM. Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology* 1990; 11(5): 764-72. [http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840110509] [PMID: 2347551]

- [100] Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 26-32. [<http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-4-26>] [PMID: 16255772]
- [101] Yokoyama S, McCoy E. Long-term treatment of a homozygous cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(2): 291-2. [<http://dx.doi.org/10.1007/BF01799650>] [PMID: 1528002]
- [102] Levy R, Ostlund RE Jr, Schonfeld G, Wong P, Semenkovich CF. Cholesteryl ester storage disease: complex molecular effects of chronic lovastatin therapy. *J Lipid Res* 1992; 33(7): 1005-15. [PMID: 1431581]
- [103] Iverson SA, Cairns SR, Ward CP, Fensom AH. Asymptomatic cholesteryl ester storage disease in an adult controlled with simvastatin. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(Pt 4): 433-6. [<http://dx.doi.org/10.1177/000456329703400418>] [PMID: 9247680]
- [104] Macarron R, Banks MN, Bojanic D, *et al.* Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(3): 188-95. [<http://dx.doi.org/10.1038/nrd3368>] [PMID: 21358738]
- [105] Huang H-P, Chuang C-Y, Kuo H-C. Induced pluripotent stem cell technology for disease modeling and drug screening with emphasis on lysosomal storage diseases. *Stem Cell Res Ther* 2012; 3(4): 34. [<http://dx.doi.org/10.1186/scrt125>] [PMID: 22925465]
- [106] Xu M, Liu K, Swaroop M, *et al.* A phenotypic compound screening assay for lysosomal storage diseases. *J Biomol Screen* 2014; 19(1): 168-75. [<http://dx.doi.org/10.1177/1087057113501197>] [PMID: 23983233]
- [107] Xu M, Liu K, Swaroop M, *et al.* δ -Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem* 2012; 287(47): 39349-60. [<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.357707>] [PMID: 23035117]
- [108] Du H, Duanmu M, Witte D, Grabowski GA. Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholesteryl ester and triglyceride storage. *Hum Mol Genet* 1998; 7(9): 1347-54. [<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/7.9.1347>] [PMID: 9700186]
- [109] Lemonnier T, Blanchard S, Toli D, *et al.* Modeling neuronal defects associated with a lysosomal disorder using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet* 2011; 20(18): 3653-66. [<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr285>] [PMID: 21685203]
- [110] Zhang J, Lian Q, Zhu G, *et al.* A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1): 31-45. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2010.12.002>] [PMID: 21185252]
- [111] Yu D, Swaroop M, Wang M, *et al.* Niemann-pick disease type C: induced pluripotent stem cell-derived neuronal cells for modeling neural disease and evaluating drug efficacy. *J Biomol Screen* 2014; 19(8): 1164-73. [<http://dx.doi.org/10.1177/1087057114537378>] [PMID: 24907126]
- [112] Kuriyama M, Yoshida H, Suzuki M, Fujiyama J, Igata A. Lysosomal acid lipase deficiency in rats: lipid analyses and lipase activities in liver and spleen. *J Lipid Res* 1990; 31(9): 1605-12. [PMID: 2246613]
- [113] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4): 663-76. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>] [PMID: 16904174]
- [114] Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, *et al.* Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008; 321(5893): 1218-21. [<http://dx.doi.org/10.1126/science.1158799>] [PMID: 18669821]
- [115] Spence J, Mayhew C, Rankin S, *et al.* Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissues *in vitro*. *Nature* 2011; 470(7332): 105-9. [<http://dx.doi.org/10.1038/nature09691>]
- [116] Chen Y-F, Tseng C-Y, Wang H-W, Kuo H-C, Yang VW, Lee OK. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. *Hepatology* 2012; 55(4): 1193-203. [<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24790>] [PMID: 22095466]
- [117] Meng X-L, Shen J-S, Kawagoe S, Ohashi T, Brady RO, Eto Y. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(17): 7886-91. [<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002758107>] [PMID: 20385825]
- [118] Huang H-P, Chen P-H, Hwu W-L, *et al.* Human Pompe disease-induced pluripotent stem cells for pathogenesis modeling, drug testing and disease marker identification. *Hum Mol Genet* 2011; 20(24): 4851-64. [<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr424>] [PMID: 21926084]

- [100] Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 26-32. [http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-4-26] [PMID: 16255772]
- [101] Yokoyama S, McCoy E. Long-term treatment of a homozygous cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(2): 291-2. [http://dx.doi.org/10.1007/BF01799650] [PMID: 1528002]
- [102] Levy R, Ostlund RE Jr, Schonfeld G, Wong P, Semenkovich CF. Cholesteryl ester storage disease: complex molecular effects of chronic lovastatin therapy. *J Lipid Res* 1992; 33(7): 1005-15. [PMID: 1431581]
- [103] Iverson SA, Cairns SR, Ward CP, Fensom AH. Asymptomatic cholesteryl ester storage disease in an adult controlled with simvastatin. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(Pt 4): 433-6. [http://dx.doi.org/10.1177/000456329703400418] [PMID: 9247680]
- [104] Macarron R, Banks MN, Bojanic D, *et al.* Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(3): 188-95. [http://dx.doi.org/10.1038/nrd3368] [PMID: 21358738]
- [105] Huang H-P, Chuang C-Y, Kuo H-C. Induced pluripotent stem cell technology for disease modeling and drug screening with emphasis on lysosomal storage diseases. *Stem Cell Res Ther* 2012; 3(4): 34. [http://dx.doi.org/10.1186/scrt125] [PMID: 22925465]
- [106] Xu M, Liu K, Swaroop M, *et al.* A phenotypic compound screening assay for lysosomal storage diseases. *J Biomol Screen* 2014; 19(1): 168-75. [http://dx.doi.org/10.1177/1087057113501197] [PMID: 23983233]
- [107] Xu M, Liu K, Swaroop M, *et al.* δ -Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem* 2012; 287(47): 39349-60. [http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.357707] [PMID: 23035117]
- [108] Du H, Duanmu M, Witte D, Grabowski GA. Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholesteryl ester and triglyceride storage. *Hum Mol Genet* 1998; 7(9): 1347-54. [http://dx.doi.org/10.1093/hmg/7.9.1347] [PMID: 9700186]
- [109] Lemonnier T, Blanchard S, Toli D, *et al.* Modeling neuronal defects associated with a lysosomal disorder using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet* 2011; 20(18): 3653-66. [http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr285] [PMID: 21685203]
- [110] Zhang J, Lian Q, Zhu G, *et al.* A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1): 31-45. [http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2010.12.002] [PMID: 21185252]
- [111] Yu D, Swaroop M, Wang M, *et al.* Niemann-pick disease type C: induced pluripotent stem cell-derived neuronal cells for modeling neural disease and evaluating drug efficacy. *J Biomol Screen* 2014; 19(8): 1164-73. [http://dx.doi.org/10.1177/1087057114537378] [PMID: 24907126]
- [112] Kuriyama M, Yoshida H, Suzuki M, Fujiyama J, Igata A. Lysosomal acid lipase deficiency in rats: lipid analyses and lipase activities in liver and spleen. *J Lipid Res* 1990; 31(9): 1605-12. [PMID: 2246613]
- [113] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4): 663-76. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024] [PMID: 16904174]
- [114] Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, *et al.* Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008; 321(5893): 1218-21. [http://dx.doi.org/10.1126/science.1158799] [PMID: 18669821]
- [115] Spence J, Mayhew C, Rankin S, *et al.* Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissues *in vitro*. *Nature* 2011; 470(7332): 105-9. [http://dx.doi.org/10.1038/nature09691] [PMID: 21685203]
- [116] Chen Y-F, Tseng C-Y, Wang H-W, Kuo H-C, Yang VW, Lee OK. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. *Hepatology* 2012; 55(4): 1193-203. [http://dx.doi.org/10.1002/hep.24790] [PMID: 22095466]
- [117] Meng X-L, Shen J-S, Kawagoe S, Ohashi T, Brady RO, Eto Y. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(17): 7886-91. [http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002758107] [PMID: 20385825]
- [118] Huang H-P, Chen P-H, Hwu W-L, *et al.* Human Pompe disease-induced pluripotent stem cells for pathogenesis modeling, drug testing and disease marker identification. *Hum Mol Genet* 2011; 20(24): 4851-64. [http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr424] [PMID: 21926084]

- [119] Maetzel D, Sarkar S, Wang H, *et al.* Genetic and chemical correction of cholesterol accumulation and impaired autophagy in hepatic and neural cells derived from Niemann-Pick Type C patient-specific iPS cells. *Stem Cell Rep* 2014; 2(6): 866-80. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.03.014>] [PMID: 24936472]
- [120] Swaroop M, Thorne N, Rao MS, Austin CP, McKew JC, Zheng W. Evaluation of cholesterol reduction activity of methyl- β -cyclodextrin using differentiated human neurons and astrocytes. *J Biomol Screen* 2012; 17(9): 1243-51. [<http://dx.doi.org/10.1177/1087057112456877>] [PMID: 22923786]
- [121] Smid BE, Aerts JM, Boot RG, Linthorst GE, Hollak CE. Pharmacological small molecules for the treatment of lysosomal storage disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(11): 1367-79. [<http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2010.524205>] [PMID: 20942596]
- [122] Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, *et al.* Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(7): 695-706. [<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.459>] [PMID: 25688781]
- [123] Ellgaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(3): 181-91. [<http://dx.doi.org/10.1038/nrm1052>] [PMID: 12612637]
- [124] Valenzano KJ, Khanna R, Powe AC, *et al.* Identification and characterization of pharmacological chaperones to correct enzyme deficiencies in lysosomal storage disorders. *Assay Drug Dev Technol* 2011; 9(3): 213-35. [<http://dx.doi.org/10.1089/adt.2011.0370>] [PMID: 21612550]
- [125] Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 8(2): 108-17. [<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.200>] [PMID: 22187000]
- [126] Appelqvist H, Wäster P, Kågedal K, Öllinger K. The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target. *J Mol Cell Biol* 2013; 5(4): 214-26. [<http://dx.doi.org/10.1093/jmcb/mjt022>] [PMID: 23918283]
- [127] Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(2-3): 442-7. [<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-006-0239-6>] [PMID: 16763916]
- [128] Lohse P, Maas S, Sewell AC, Seidel D, van Diggelen O, Seidel D. Molecular defects underlying Wolman disease appear to be more heterogeneous than those resulting in cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1999; 40(2): 221-8. [PMID: 9925650]
- [129] Fujiyama J, Sakuraba H, Kuriyama M, *et al.* A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease. *Hum Mutat* 1996; 8(4): 377-80. [[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1996\)8:4<377::AID-HUMU15>3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:4<377::AID-HUMU15>3.0.CO;2-#)] [PMID: 8956047]
- [130] Anderson RA, Byrum RS, Coates PM, Sando GN. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(7): 2718-22. [<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.7.2718>] [PMID: 8146180]
- [131] Ries S, Aslanidis C, Fehringer P, Carel JC, Gendrel D, Schmitz G. A new mutation in the gene for lysosomal acid lipase leads to Wolman disease in an African kindred. *J Lipid Res* 1996; 37(8): 1761-5. [PMID: 8864960]
- [132] Lin P, Raikar S, Jimenez J, Conard K, Furuya K. Novel mutation in a patient with cholesterol ester storage disease. *Case Rep Genet* 2015. Epub ahead of print. [<http://dx.doi.org/10.1155/2015/347342>]
- [133] Hooper AJ, Tran HA, Formby MR, Burnett JR. A novel missense LIPA gene mutation, N98S, in a patient with cholesteryl ester storage disease. *Clin Chim Acta* 2008; 398(1-2): 152-4. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2008.08.007>] [PMID: 18775687]
- [134] Ries S, Büchler C, Schindler G, *et al.* Different missense mutations in histidine-108 of lysosomal acid lipase cause cholesteryl ester storage disease in unrelated compound heterozygous and hemizygous individuals. *Hum Mutat* 1998; 12(1): 44-51. [[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)12:1<44::AID-HUMU7>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:1<44::AID-HUMU7>3.0.CO;2-O)] [PMID: 9633819]
- [135] Kojima S, Watanabe N, Takashimizu S, *et al.* Senescent case of cholesterol ester storage disease that progressed to liver cirrhosis with a novel mutation (N250H) of lysosomal acid lipase gene. *Hepato Res* 2013; 43(12): 1361-7. [<http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12087>] [PMID: 23675960]
- [136] Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K, *et al.* Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: a case report. *Hepato Res* 2015. [PMID: 26385844]
- [137] Redonnet-Vernhet I, Chatelut M, Basile J-P, Salvayre R, Levade T. Cholesteryl ester storage disease: relationship between molecular defects and in situ activity of lysosomal acid lipase. *Biochem Mol Med* 1997; 62(1): 42-9. [<http://dx.doi.org/10.1006/bmme.1997.2626>] [PMID: 9367797]
- [138] Lohse P, Maas S, Lohse P, *et al.* Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 2000; 41(1): 23-31. [PMID: 10627498]

- [119] Maetzel D, Sarkar S, Wang H, *et al.* Genetic and chemical correction of cholesterol accumulation and impaired autophagy in hepatic and neural cells derived from Niemann-Pick Type C patient-specific iPSCs. *Stem Cell Rep* 2014; 2(6): 866-80. [http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.03.014] [PMID: 24936472]
- [120] Swaroop M, Thorne N, Rao MS, Austin CP, McKew JC, Zheng W. Evaluation of cholesterol reduction activity of methyl- β -cyclodextrin using differentiated human neurons and astrocytes. *J Biomol Screen* 2012; 17(9): 1243-51. [http://dx.doi.org/10.1177/1087057112456877] [PMID: 22923786]
- [121] Smid BE, Aerts JM, Boot RG, Linthorst GE, Hollak CE. Pharmacological small molecules for the treatment of lysosomal storage disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(11): 1367-79. [http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2010.524205] [PMID: 20942596]
- [122] Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, *et al.* Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(7): 695-706. [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.459] [PMID: 25688781]
- [123] Ellgaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(3): 181-91. [http://dx.doi.org/10.1038/nrm1052] [PMID: 12612637]
- [124] Valenzano KJ, Khanna R, Powe AC, *et al.* Identification and characterization of pharmacological chaperones to correct enzyme deficiencies in lysosomal storage disorders. *Assay Drug Dev Technol* 2011; 9(3): 213-35. [http://dx.doi.org/10.1089/adt.2011.0370] [PMID: 21612550]
- [125] Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 8(2): 108-17. [http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2011.200] [PMID: 22187000]
- [126] Appelqvist H, Wåster P, Kågedal K, Öllinger K. The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target. *J Mol Cell Biol* 2013; 5(4): 214-26. [http://dx.doi.org/10.1093/jmcb/mjt022] [PMID: 23918283]
- [127] Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(2-3): 442-7. [http://dx.doi.org/10.1007/s10545-006-0239-6] [PMID: 16763916]
- [128] Lohse P, Maas S, Sewell AC, Seidel D, van Diggelen O, Seidel D. Molecular defects underlying Wolman disease appear to be more heterogeneous than those resulting in cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1999; 40(2): 221-8. [PMID: 9925650]
- [129] Fujiyama J, Sakuraba H, Kuriyama M, *et al.* A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease. *Hum Mutat* 1996; 8(4): 377-80. [http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:4<377::AID-HUMU15>3.0.CO;2-#] [PMID: 8956047]
- [130] Anderson RA, Byrum RS, Coates PM, Sando GN. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(7): 2718-22. [http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.7.2718] [PMID: 8146180]
- [131] Ries S, Aslanidis C, Fehring P, Carel JC, Gendrel D, Schmitz G. A new mutation in the gene for lysosomal acid lipase leads to Wolman disease in an African kindred. *J Lipid Res* 1996; 37(8): 1761-5. [PMID: 8864960]
- [132] Lin P, Raikar S, Jimenez J, Conard K, Furuya K. Novel mutation in a patient with cholesterol ester storage disease. *Case Rep Genet* 2015. Epub ahead of print. [http://dx.doi.org/10.1155/2015/347342]
- [133] Hooper AJ, Tran HA, Formby MR, Burnett JR. A novel missense LIPA gene mutation, N98S, in a patient with cholesteryl ester storage disease. *Clin Chim Acta* 2008; 398(1-2): 152-4. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2008.08.007] [PMID: 18775687]
- [134] Ries S, Büchler C, Schindler G, *et al.* Different missense mutations in histidine-108 of lysosomal acid lipase cause cholesteryl ester storage disease in unrelated compound heterozygous and hemizygous individuals. *Hum Mutat* 1998; 12(1): 44-51. [http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:1<44::AID-HUMU7>3.0.CO;2-O] [PMID: 9633819]
- [135] Kojima S, Watanabe N, Takashimizu S, *et al.* Senescent case of cholesterol ester storage disease that progressed to liver cirrhosis with a novel mutation (N250H) of lysosomal acid lipase gene. *Hepatol Res* 2013; 43(12): 1361-7. [http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12087] [PMID: 23675960]
- [136] Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K, *et al.* Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: a case report. *Hepatol Res* 2015. [PMID: 26385844]
- [137] Redonnet-Vernhet I, Chatelut M, Basile J-P, Salvayre R, Levade T. Cholesteryl ester storage disease: relationship between molecular defects and in situ activity of lysosomal acid lipase. *Biochem Mol Med* 1997; 62(1): 42-9. [http://dx.doi.org/10.1006/bmme.1997.2626] [PMID: 9367797]
- [138] Lohse P, Maas S, Lohse P, *et al.* Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 2000; 41(1): 23-31. [PMID: 10627498]

- [139] Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, *et al.* A novel variant of lysosomal acid lipase (Leu336>Pro) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(6): 773-8. [<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.15.6.773>] [PMID: 7773732]

© Aguisanda *et al.*; Licensee *Bentham Open*

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International Public License (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>), which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

- [139] Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, *et al.* A novel variant of lysosomal acid lipase (Leu336>Pro) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(6): 773-8.
[<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.15.6.773>] [PMID: 7773732]
-

© Aguisanda *et al.*; Licensee *Bentham Open*

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International Public License (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>), which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.