
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase na icterícia neonatal: avaliação de 10 anos do Instituto Adolfo Lutz-SP

Marilena OSHIRO; Vânia Maria CAÇÃO; Cristiani Martinez SALZONE

Núcleo de Hematologia e Bioquímica - Centro de Patologia - Instituto Adolfo Lutz

No período neonatal, a icterícia presente após 24 horas do nascimento com bilirrubina total máxima até 12mg/dL é considerada fisiológica, refletindo uma adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina. Porém, quando a icterícia surge antes das 24 horas ou os valores de bilirrubinas totais apresentam acima de 12mg/dL é um alerta para investigação de processos patológicos. Uma das causas da hiperbilirrubinemia indireta patológicas em recém-nascidos (RNs) é a deficiência da glicose -6-fosfato desidrogenase (G-6-PD), uma enzima que tem a função de proteger os glóbulos vermelhos frente aos danos provocados por estresse oxidativo, os responsáveis pela redução da vida média dos eritrócitos.

A deficiência de G-6-PD é a enzimopatia eritrocitária mais comum da humanidade, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. A grande maioria dos indivíduos afetados é assintomática. No entanto, eles correm o risco de ter uma grave anemia hemolítica aguda após exposição ao estresse oxidante induzido por alguns fármacos ou produtos químicos, por processos infecciosos ou pelo consumo da fava *Vicia faba*.

No período neonatal, a complicação mais

severa que a deficiência de G-6-PD pode causar é a encefalopatia bilirrubínica crônica (EBC) ou kernicterus que pode agravar para uma paralisia cerebral do tipo atetóide ou ao óbito. Nos últimos anos, vários países tem relatado alta incidência desta deficiência nos casos de kernicterus. No Brasil, é estimado que aproximadamente 1,9 milhões de brasileiros possam desenvolver icterícia neonatal grave, com risco de kernicterus, associado à deficiência de G-6-PD¹.

Através de dados secundários, originários das informações dos registros internos do Núcleo de Hematologia e Bioquímica do Instituto Adolfo Lutz – SP, foi estimada a prevalência da deficiência da G-6-PD nos casos de investigação de icterícia neonatal, no período de janeiro de 2004 até julho de 2014. As procedências das solicitações para análise da atividade da G-6-PD eram somente dos hospitais e ou maternidades da cidade de São Paulo. Foram incluídos neste levantamento apenas neonatos, ou seja, crianças com até 28 dias de vida. O método utilizado para a determinação quantitativa da atividade da G-6-PD utilizado no laboratório é baseado na oxidação da glicose-6-fosfato (G-6-P) a 6-fosfogliconato (6-PGA) e na redução do NADP

a NADPH, analisado por espectrofotometria no comprimento de onda a 340nm, conforme protocolo publicado por Beutler em 1984. Foi definido como deficientes os neonatos que apresentavam atividades enzimáticas para G-6-PD $\leq 7,0$ UI/gHb, representando 50% do valor de referência do método utilizado. Para os recém-nascidos femininos com atividades intermediárias, ou seja, suspeito genotipicamente como heterozigotos, atividades entre 7,1 e 13,1 UI/gHb sendo o limite superior baseado em 60% da atividade do grupo de RNs normais (21,9 UI/gHb).

Foram avaliados 141 RNs masculinos e 122 RNs femininos. No grupo do sexo masculino foram encontrados 37 com deficiência da G-6-PD, representando 26,2 % entre os 141 investigados. Dos 122 RNs femininos, 8 (6,6%) apresentaram atividade abaixo de 7,0 UI/gHb e 15 (12,3%) expressaram atividades intermediárias, totalizando 23 (18,9%) com a enzimopatia.

O gene da G-6-PD está localizado no cromossomo X e, portanto a deficiência é ligada ao sexo. Por esta razão, o defeito é totalmente expresso nos homens afetados e nunca é transmitido de pai para o filho (homem), mas sim, de mãe para filho. Apresentam atividades enzimáticas bem definidas. Neste estudo, a maioria dos deficientes apresentaram menos do que 20% da atividade enzimática do grupo de RN masculino normal. A média desta atividade no grupo de RNs do sexo masculino classificado como deficientes foi de 1,7 UI/gHb, representando somente 7,7% da atividade do grupo de RNs masculinos normais (21,9 UI/gHb). Já, nas mulheres deficientes, a média da atividade foi de 3,58 UI/gHb. As intermediárias apresentaram uma média de 11,47 UI/gHb com intervalo entre 7,6 e 13,1UI/gHb.

A dificuldade de diagnóstico desta enzimopatia está nas mulheres heterozigotas. Nesta condição, um dos cromossomos X pode ser inativado aleatoriamente (hipótese de Lyon),

provocando o surgimento de duas populações de glóbulos vermelhos, células deficientes e células normais², com proporções bastante variadas entre elas. Este fenômeno pode resultar em atividades enzimáticas residuais que vão desde 30% a 60%, o que leva a uma expressão fenotípica bastante variável. A probabilidade de ter resultados falsos negativos é muito maior do que resultados falsos positivos. Cerca de 10% de heterozigoto feminino tem atividade normal da G6PD, 10% têm atividade baixa e outros 80% tem atividade intermediária ou “borderline”³.

Vale a pena ressaltar que, não só neste trabalho como numa investigação de diagnóstico, as RNs classificadas como intermediárias devem ser consideradas apenas como suspeitas até que se tenha a confirmação da mutação por avaliação molecular. É preciso ainda, lembrar que os eritrócitos jovens ou reticulócitos possuem expressão maior da atividade enzimática da G-6-PD comparada com as células senis. Nos RNs é normal encontrar reticulócitos em torno de 6%, o qual pode superestimar a atividade real. E que também, podem existir patologias associadas que agravam a sintomatologia, por exemplo, a Síndrome de Gilbert.

Todos os RNs incluídos neste estudo tinham icterícia sem definição da causa. A determinação da atividade da G-6-PD é um exame, na sua maioria, solicitado somente após a exclusão de causas mais frequentes como as imunológicas e infecciosas. A prevalência estimada da deficiência de G-6-PD encontrada neste estudo foi de 22,81%, incluindo os RNs do sexo feminino intermediários. É um índice elevado comparado com outros estudos relacionados com bilirrubinemia na população brasileira. Em Natal/RN foi encontrado uma frequência de 2% nos RNs ictéricos. No Rio Grande do Sul, prevalência de 4,6% nos RNs conduzidos à fototerapia. Neste mesmo estado, em Porto Alegre, 8,7% dos pacientes com icterícia, incluindo indivíduos com 1 dia de vida até 82 anos de idade tinham a enzimopatia.

Prevalências mais elevadas nos RNs são relatadas nos países como Paquistão com 15%, Turquia com 18% ou Taiwan com 24%.

Do exposto, pode-se concluir que, apesar de ser uma estimativa, a prevalência apresentada para a deficiência da G-6-PD nos RNs ictericos é alta, podendo ser considerado um problema de saúde pública.

Chamamos atenção especial das autoridades públicas de saúde brasileira no sentido de avaliar a exigência da pesquisa da atividade da G-6-PD em todos os recém-nascidos. Com esta medida, o Brasil estaria acatando a recomendação da Organização Mundial da Saúde, que se recomenda a triagem neonatal desta enzimopatia nos países que apresentam uma prevalência acima de 5% na

população masculina⁴. No Brasil esta prevalência é em torno de 10% na população negroide.

REFERÊNCIAS

1. Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(6):430-431.
2. Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative Neonatal Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Screening: Distribution, Reference Values, and Classification by Phenotype. *J Pediatric.* 2012; 161(2):197-200.
3. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15:148-156.
4. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ.* 1989; 67(6):601-611.