

Índice	Pág
Teste do pezinho	3
Finalidade de um programa de Screening	4
Qualidade de amostra	5
Recomendação	5
Afecções diagnosticadas pelo teste do pezinho	6
Fenilcetonúria	6
Hiperfenilalaninemia e Fenilcetonúria leve em mulheres	7
Hipotireoidismo Congênito (HC)	9
Hemoglobinopatias	11
Fibrose Cística	14
Deficiência de G-6-PD	15
Toxoplasmose Congênita	19
Galactosemia	22
Leucinose	24
Hiperplasia Adrenal Congênita	25
Deficiência de Biotinidase	28
APAE-SP - Uma história de sucesso...	30
Diferenciais da APAE de São Paulo	32
Pacientes atendidos no Estado de São Paulo	34
Lista de telefones Úteis	35

“TESTE DO PEZINHO”

INTRODUÇÃO

A **Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE de São Paulo)** foi fundada em 1961 por um grupo de pais, num momento em que o mundo começava a discutir a assistência ao portador de deficiência mental de forma mais ampla. Cresceu e hoje oferece atendimento global para as pessoas deficientes mentais, desde o nascimento até a idade adulta, por meio de programas de diagnóstico, encaminhamento, estimulação precoce, educação infantil, ensino fundamental, preparação e encaminhamento ao trabalho e acompanhamento do processo de envelhecimento.

Dentro do pioneirismo que sempre marcou sua atuação, foi a primeira a instalar a triagem preventiva para **fenilcetonúria**, em 1976, tendo formado a primeira equipe multidisciplinar de acompanhamento e tratamento dos casos positivos detectados. A partir de 1986, ampliou a triagem sistemática para o **hipotireoidismo congênito**, formando também uma equipe para o acompanhamento endocrinológico e orientação multidisciplinar global.

Hoje, está entre os maiores laboratórios do mundo em volume de crianças triadas, realizando exames mensais em 30.000 recém-nascidos.

Para garantir sua qualidade técnica, tem a retaguarda dos seguintes programas internacionais de controle de qualidade em triagem neonatal:

"Center for Disease Control"- CDC de Atlanta (USA)

"Medizinisches Zentral-Laboratorium" - Geesthacht (Republica Federal Alemã).

“PEEC – Argentina”

Sendo pioneira, no Brasil e na América Latina, na detecção populacional da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito, a APAE de São Paulo forneceu subsídios para elaboração da lei 3914 que, em 1983, tornou obrigatória a realização destes testes no Estado de São Paulo. A divulgação deste trabalho proporcionou que outras leis semelhantes fossem aprovadas em outros estados, até que se tornasse lei federal, de nº 8069, em 1990, através do Estatuto da Criança e do Adolescente.

A partir de janeiro de 2000, foi incluído no “Teste do Pezinho” realizado pelo laboratório da APAE de São Paulo, o teste para diagnóstico das **hemoglobinopatias** (incluindo a anemia falciforme), em atendimento à Lei

Municipal 12.352 e à Lei Estadual 10.357 que dispõem sobre a obrigatoriedade da realização deste exame.

Em 2001, este teste foi mais uma vez ampliado, agora para a detecção das seguintes doenças: **Fibrose Cística, Deficiência de G6PD, Toxoplasmose Congênita, Galactosemia, Leucinose, Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência de Biotinidase**, possibilitando desta forma, o diagnóstico de um maior número de doenças, com conseqüente benefício para os pacientes e seus familiares.

Apesar da obrigação legal, o “Teste do Pezinho” não é aplicado em todos os recém-nascidos, pois ainda é muito grande a falta de informação e de conscientização sobre sua importância, tanto da população em geral, quanto da comunidade médica, além da carência de recursos específicos para este fim. Aqui apresentamos informações importantes que objetivam informar e conscientizar os dirigentes, médicos e demais profissionais dos estabelecimentos de saúde.

FINALIDADE DE UM PROGRAMA DE SCREENING

Um programa de screening só tem sentido quando vinculado a um serviço de orientação e acompanhamento dos casos positivos detectados, como sempre foi feito na APAE de São Paulo, e como tem sido recomendado pelos grandes centros europeus e norte-americanos de controle de qualidade.

Deve existir um controle bastante rígido e eficiente nas repetições de exames em novas amostras dos casos suspeitos (aqueles que apresentaram o primeiro resultado alterado), até o diagnóstico final e o início da orientação clínica.

Neste sentido a APAE de São Paulo têm uma preocupação muito grande relacionada com a proliferação de laboratórios que são meros realizadores de exames e que não estão envolvidos com a prevenção da deficiência mental. Temos sido freqüentemente procurados, para orientação, por pais que trazem nas mãos um resultado alterado de seu filho e nenhum esclarecimento quanto ao procedimento a ser adotado. Esta situação geralmente leva ao início tardio do tratamento e à instalação de um quadro de deficiência mental irreversível.

Finalizando, a APAE de São Paulo lembra que a responsabilidade dos diretores clínicos dos hospitais ou estabelecimentos de atenção à saúde da gestante, públicos ou particulares, vai além da implantação de um programa de coleta de material para o Teste do Pezinho.

O item III, artigo 10 da Lei Federal no. 8069, diz: “proceder a exames visando diagnóstico e terapêutica de anormalidades do metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais”, o que pressupõe:

- Que o local escolhido para realização dos testes deve ser idôneo, utilizando técnicas seguras de diagnóstico;
- Que a coleta de material e os resultados obtidos devem estar vinculados a um serviço de orientação e acompanhamento de casos positivos detectados.

MATERIAL INADEQUADO

A APAE de São Paulo possui um sistema de avaliação das amostras enviadas para exame em seu laboratório, pois a confiabilidade de seus resultados depende, também, da boa qualidade deste material.

Para isto, conta com uma equipe de profissionais treinados para impedir que sejam aceitas as amostras que estiverem inadequadas para análise e que por este motivo poderiam comprometer perigosamente os resultados, podendo levar a falsos resultados normais.

Estas amostras com a devida avaliação são imediatamente devolvidas. Os serviços responsáveis são orientados a providenciar, com a maior brevidade possível, uma nova coleta.

RECOMENDAÇÃO

Através da experiência acumulada, a APAE de São Paulo sente-se na obrigação de alertar o público em geral e em especial à comunidade médica, quanto a uma irregularidade que tem sido observada com freqüência:

A coleta de amostras de sangue em Postos de Saúde, geralmente por ocasião da aplicação da 1ª dose de vacina BCG, acarreta demora quanto ao diagnóstico precoce, além da falha muito grande no número de crianças que terão acesso ao teste, se considerarmos a realidade de acesso da nossa população ao Sistema de Saúde por todo o Brasil.

O melhor momento para a coleta é ainda na maternidade, momentos antes da alta hospitalar, **no mínimo com 48 horas de vida**, quando então a criança já ingeriu proteína suficiente (condição básica para um programa de screening neonatal da fenilcetonúria). Crianças que não tiveram a oportunidade de coleta de material na maternidade deverão procurar um local que possa realizá-la **ainda na primeira semana de vida**.

AFECCÕES DIAGNOSTICADAS PELO TESTE DO PEZINHO DA APAE DE SÃO PAULO

FENILCETONÚRIA

A fenilcetonúria é uma doença de herança autossômica recessiva caracterizada pela incapacidade do organismo em transformar a fenilalanina em tirosina, devido à produção hepática insuficiente da enzima fenilalanina hidroxilase.

A fenilalanina é um aminoácido essencial, ou seja, não é produzido pelo organismo sendo, portanto, adquirido através da alimentação.

Os indivíduos afetados pela fenilcetonúria mostram acúmulo de fenilalanina e falta de tirosina no organismo. O teor elevado de fenilalanina é tóxico levando a um quadro específico que, entre outros sinais, inclui a deficiência mental.

Os sinais e sintomas da doença tornam-se mais evidentes por volta do sexto mês de vida, quando então a criança começa a apresentar demora na aquisição de novas habilidades neuropsicomotoras ou mesmo perda das habilidades adquiridas anteriormente.

Os fenilcetonúricos podem ainda apresentar a pele e os cabelos mais claros que seus pais e irmãos normais, assim como agressividade, microcefalia, irritabilidade e odor característico na urina.

A incidência desta afecção é de 1:12.000 nascimentos.

O tratamento baseia-se em uma dieta especial, pobre em fenilalanina, com suplementação da tirosina. Esta dieta deve, obrigatoriamente, ser efetuada com supervisão do nutricionista e ser monitorada por dosagens seriadas da fenilalanina no sangue.

Este tratamento é preventivo e será iniciado o mais brevemente possível devendo perdurar por toda vida do afetado.

Para que o tratamento seja eficaz, o diagnóstico deve ser estabelecido precocemente através da triagem neonatal (Teste do Pezinho).

O exame deve ser colhido após 48 horas de vida após o recém nascido ter sido amamentado. Esta providência tem como objetivo evitar resultados falso-negativos.

REFERÊNCIAS

1. Eisensmith, RC. & Woo, SLC (1993) Phenylketonuria. In: Conneally, PM (ed). Molecular basis of neurology. Blackwell Scientific Publications, 181-198.
2. Scriver, CR. et al (1995) The hyperphenylalaninurias. In: Scriver et al (ed) The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. McGraw Hill, New York, 1015-1075.

Seashore, MR. (1990) Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism. Update, Seminars in Perinatology, 14(6): 431-438.

HIPERFENILALANINEMIA E FENILCETONÚRIA LEVE EM MULHERES

A fenilcetonúria (FNC) é um erro inato do metabolismo de aminoácidos, de herança autossômica recessiva do metabolismo causada pela deficiência da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), com elevação dos níveis de fenilalanina no sangue e urina. Esta enzima tem a função de converter o aminoácido fenilalanina em tirosina.

A fenilcetonúria, se não diagnosticada e tratada precocemente, pode levar ao retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões, comportamento autista-*like*, microcefalia, *rash* cutâneo e diminuição da pigmentação¹. O diagnóstico da fenilcetonúria em recém-nascidos é realizado através do teste do pezinho (triagem neonatal), e o tratamento consiste em uma dieta pobre em fenilalanina e suplementada com o aminoácido não essencial - tirosina (produto da atividade da PAH) por toda vida^{2, 3, 4}.

A fenilcetonúria pode ser classificada, segundo atividade enzimática, por Trefz *et al* (1985), da seguinte forma:

	Atividade enzimática	Fenilalanina sérica
FNC clássica	< 1%	> 20 mg%
FNC leve	1 a 3 %	10 a 20 mg%
Hiperfenilalaninemia permanente	> 3%	< 10 mg%

Alguns estudos têm mostrado que nos casos de mulheres com hiperfenilalaninemia permanente e que desejam engravidar, devem procurar o especialista por volta de seis meses antes do início da gestação para discutir a dietoterapia e o seguimento clínico e laboratorial⁷.

Mulheres com fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia e controle dietético inadequado durante a gestação têm um risco aumentado para abortos (24%), recém-nascidos com microcefalia (73%), atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (92%), anomalias cardíacas (10%), retardo mental (40%) e retardo do crescimento intra-uterino (40%)⁵. A frequência das anormalidades parece estar diretamente relacionada com os níveis de fenilalanina no sangue materno principalmente no início da gestação, período crítico da embriogênese e organogênese⁶.

Estima-se que 2.000 – 4.000 mulheres nos EUA, que têm fenilcetonúria, estão em idade fértil e que 1 em 30.000 mulheres no período fértil têm hiperfenilalaninemia^{8, 9}. No Brasil não existem dados sobre estas incidências. Sabe-se que em São Paulo a incidência de fenilcetonúria na população está em torno de 1 para cada 17.000 recém nascidos vivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S.; EISENSMITH, R. C.; WOO, S. L. C. The hyperphenylalaninemias. In: Scriver, Beaudet, Sly and Valle. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, p. 1015-1075, 1995.
2. SEASHORE, M. R.; FRIEDMAN, E.; NOVELLY, R. Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction. *Pediatrics* v. 75, p. 226-232, 1985.
3. THOMPSON, A. J.; SMITH, I.; BRENTON, D. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* v. 336, p. 602-605.
4. SMITH, I.; BEASLEY, M. G.; ADES, A. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* v. 65, p. 311-316, 1990.
5. LENKE, R. R.; LEVY, H. L. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* v. 303, p. 1202-1208, 1980.
6. LIPSON, A.; BEUHLER, B.; BARTLEY, J. Maternal hyperphenylalaninemia fetal effects. *J Pediatr* v. 104, p. 216-220, 1984.
7. SCRIVER, R. C.; NOVACKI, P. M.; TREACY, E.; CAPUA, A.; LILLEY, M.; TEEBI, S.; RYAN, S.; LAMBERT, D. Hyperphenylalaninemia (PKU) Resource Booklet for Families - Maternal PKU. <http://ww2.mcgill.ca/pahdb/handout/handout.htm>
8. HANLEY, W. B.; CLARKE, J. T. R.; SCHOONHEYT, W. Maternal phenylketonuria (PKU): a review. *Clin Biochem* v.20, p. 149-156, 1987.
9. TRAHMS, C. M.; OGATA, B. N.; BENNETT, R. Planning for the future: Treatment of maternal phenylketonuria. *Genetics Northwest* v. 14, p. 1 e 7, 2000.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO (HC)

O hipotireoidismo congênito é um distúrbio causado pela produção deficiente de hormônios da tireóide. Esta situação é, geralmente, devida às seguintes causas:

- um defeito na formação da glândula;
- glândula em posição ectópica;
- defeito bioquímico na produção da tireoglobulina, molécula essencial na síntese dos hormônios da tireóide.

Todas essas alterações podem levar à deficiência mental e ao retardo de crescimento.

A criança com hipotireoidismo congênito nasce com aspecto normal pois, no período fetal, a passagem dos hormônios da tireóide materna pela placenta permite um desenvolvimento normal durante a gestação.

Apenas cerca de 5% dos recém-nascidos com hipotireoidismo congênito apresentam sintomas antes do primeiro mês de vida.

Os sinais mais comuns do hipotireoidismo congênito são: hérnia umbilical, face grosseira e pele seca.

São também sugestivos: edema facial, macroglossia, suturas interparietais abertas, icterícia, choro rouco, "cúrtis marmorata", hipotonia muscular e pescoço curto.

A maioria dos casos de hipotireoidismo congênito é devida a um defeito, sem origem genética, na formação da glândula tireóide, que, portanto, não apresentará a estrutura adequada para produzir quantidades adequadas de hormônio.

Existe uma pequena percentagem de casos, nos quais o HC decorre de um defeito genético na síntese do hormônio da tireóide.

No hipotireoidismo primário, um defeito na própria glândula tireóide a torna incapaz de produzir os hormônios, mesmo em presença da tireotropina (TSH), produzida pela hipófise, e que tem função de estimular a tireóide a produzir os seus hormônios (T_4 e T_3). Neste caso, os níveis de T_4 encontram-se diminuídos e os de TSH aumentados.

No hipotireoidismo secundário e no terciário, a doença tem origem na falta de estímulo hipofisário (ausência na produção de TSH) ou hipotalâmico (ausência na produção do TRH, que é o hormônio estimulante da síntese de TSH pela hipófise).

A atividade hormonal insuficiente da tireóide, provoca uma diminuição do metabolismo energético dos tecidos, com importantes conseqüências sobre o desenvolvimento ósseo e neuro-motor.

A atividade normal da tireóide é imprescindível para a diferenciação do tecido nervoso, que ocorre do nascimento aos primeiros anos de vida.

O diagnóstico, na triagem neonatal, é feito através da dosagem de TSH e T₄ no sangue colhido em papel filtro, seguida da confirmação em amostra de soro.

O HC é um dos distúrbios metabólicos mais freqüentes, incidindo em, aproximadamente, 1 a cada 3.000 nascidos vivos no Brasil. Esta incidência pode variar nos diferentes grupos étnicos.

Na maioria dos casos, a doença não tem causa genética, fato que dificulta a detecção de portadores. Porém as gestações com maior risco, estão associadas aos casos nos quais existem antecedentes familiares da doença.

O diagnóstico neonatal seguido de tratamento precoce de reposição hormonal permite um desenvolvimento físico e mental normal dos pacientes afetados pelo hipotireoidismo congênito.

Este tratamento deve ser iniciado tão logo o diagnóstico seja confirmado e é bastante simples, consistindo na administração oral de T₄ em quantidades adequadas às necessidades do paciente.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. *Pediatrics*; 91(6):1203-1209, 1993.
2. Frías EC, Lozano GB, Blanc FR. Hipotireoidismo congênito. In: Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2a ed. Diaz de Santos, Madrid. 535-551. 1997.
3. Vassart G, Dumont JE, Refetoff S. Thyroid Disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw Hill, New York, 7th ed., 1995.

HEMOGLOBINOPATIAS

As hemoglobinopatias são classificadas em dois grandes grupos.

No primeiro, encontram-se as alterações que resultam de uma anormalidade estrutural em uma das cadeias da globina. É o caso da doença falciforme.

O segundo grupo, que inclui as talassemias, é constituído por aquelas nas quais há redução na velocidade de produção de cadeias de globina ou incapacidade genética de produzir a cadeia globínica. A hemoglobina (Hb) é constituída de 2 cadeias α (alfa) e de 2 cadeias β (beta).

A anemia falciforme é o defeito mais freqüente entre as hemoglobinopatias. É caracterizada pela tendência das hemácias, quando sob condições de baixa tensão de oxigênio, adquirirem uma forma anormal (de “foice”).

Os pacientes afetados geralmente apresentam anemia já na infância (com níveis de hemoglobina de 6 a 10 g/dL). O atraso no crescimento, a esplenomegalia e as infecções repetidas também estão presentes.

As crises, decorrentes da obstrução vascular e de infartos dolorosos em vários tecidos, como ossos, músculos, baço e pulmões, também ocorrem em pacientes maiores.

O infarto recorrente no baço leva à diminuição da função imune e a hipofunção esplênica é uma das causas da maior suscetibilidade a certas infecções bacterianas, como a sepsis pneumocócica.

A anemia falciforme é um termo utilizado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio de HbS. Esta hemoglobina difere da HbA normal pela substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia beta.

O traço falciforme caracteriza o portador assintomático. Assim, em 40 a 60% dos casos, o portador de HbAS não padece de doença e não apresenta alterações hematológicas.

O paciente afetado pela anemia falciforme apresenta uma hemoglobina codificada como HbSS.

As hemácia dos afetados apresentam um aspecto de meia lua ou foice, daí o termo “falciforme”, que diferentemente dos eritrócitos normais, não se comprimem em fila única, através dos capilares, obstruindo assim o fluxo sangüíneo e causando hipoxia local.

O traço falciforme pode, eventualmente, estar associado a condições clínicas relativamente importantes como, hipotermia, hematúria, aumento do risco de infecções urinárias durante a gravidez e atraso do desenvolvimento puberal

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme, assim como o das demais hemoglobinopatias, se faz através da caracterização da presença de hemoglobinas anormais, geralmente pela eletroforese de hemoglobina.

Os métodos de diagnóstico das talassemias alfa e beta apresentam suas limitações, sendo que os mais empregados são os seguintes: índice eritrocitário (eritrócitos, Hb, VSG, HCM, VCM e CHCM), resistência osmótica eritrocitária em solução de NaCl a 0,36%, análises qualitativas e quantitativas da HbA2 e Hb Fetal, dosagem de ferro sérico e de ferritina, análise dos familiares, estudo da síntese de globina e determinação da relação alfa/beta, análise de hemoglobinas por técnicas muito específicas e análise do DNA.

O “Teste do Pezinho”, realizado em sangue colhido em papel filtro, permite a detecção de hemoglobinopatias, através da técnica de focalização isoelétrica, a qual permite identificar diferentes hemoglobinopatias. Caso esteja presente alguma hemoglobina anormal, é recomendado que o neonato repita o teste após seis meses.

A incidência da anemia falciforme está estimada em 1:400 a 1:1.000 nascimentos na população afro-descendente.

No Brasil, a alta miscigenação difundiu a doença em praticamente todos os grupos populacionais. Calcula-se que seja de 4 milhões o número de portadores do traço falciforme e mais de 30.000 portadores ou afetados por outras formas de hemoglobinopatias.

Na maioria dos casos, os portadores podem ser identificados por técnicas de eletroforese, porém o diagnóstico preciso somente pode ser obtido através de biologia molecular.

Atualmente, pode-se fazer o diagnóstico pré-natal da anemia falciforme pela análise molecular em material fetal (vilo corial e líquido amniótico) ou então pela eletroforese de hemoglobina em sangue do cordão umbilical.

Embora a cura das hemoglobinopatias dependa do desenvolvimento das técnicas de terapia gênica, algumas medidas contribuem para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida dos afetados.

O tratamento atualmente aceito para anemia falciforme é primariamente de apoio e conservador ou seja, as principais complicações clínicas são tratadas com as seguintes medidas profiláticas: antibióticos, suplementação de ácido fólico, suplementação hormonal, nutrientes, vitaminas, analgésicos, hidratação, oxigenação e hipertransfusão.

A hidroxiuréia (HU) é, atualmente, a droga mais estudada para o tratamento das hemoglobinopatias. É um agente mielossupressor, capaz de prevenir crises vaso-oclusivas em adultos com anemia falciforme.

A cura de pacientes com anemia falciforme é possível por meio de transplante de medula óssea alogênico.

O efeito das hemoglobinopatias sobre a duração da vida é variável, sendo que a mortalidade estará diminuída nos pacientes que dispuserem de boa assistência médica. A infecção é a principal causa de morte em todas as idades.

REFERÊNCIAS:

Bunn HF, Foget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetic, and Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders, 1986.

Oliveri NF. The Beta-Talassemias. The New England Journal of Medicine, 341(2): 99-109, 1999.

Rapaport SI. Introdução à Hematologia. 2ª ed., São Paulo: Livraria Rocca, 1990.

Steinberg MH. Management of Sickle Cell Disease. The New England Journal of Medicine, 340(13): 1021-1030, 1999.

Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR and Wood WG. The Hemoglobinopathies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Vale D. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, McGraw Hill, New York, 7th ed., 1995.

FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética com padrão de herança autossômico recessivo. Ela é causada por mutações no gene que codifica a proteína responsável pelo transporte de cloro através dos epitélios celulares, resultando na produção de secreções mais espessas e conseqüentemente, alterações que envolvem principalmente o sistema respiratório e o sistema digestivo.

Sua incidência situa-se ao redor de 1:2.500 nascimentos no Brasil e 1:3.000 como incidência Mundial

Os principais sinais e sintomas da fibrose cística são: íleo meconial com obstrução intestinal, diarréias crônicas, prolapso retal, perda de peso, chiados no peito, pneumonias de repetição, pólipos nasais, deficiência no crescimento, retardo puberal e diminuição na fertilidade.

O diagnóstico precoce pode ser realizado através da triagem neonatal através da dosagem da tripsina imunorreativa (IRT).

O diagnóstico confirmatório pode ser realizado pelo teste do suor com dosagem do sódio e cloro e também por biologia molecular.

O tratamento utilizado atualmente tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente, através de antibioticoterapia e vacinação no combate e prevenção de infecções pulmonares.

A fisioterapia e o suporte nutricional também têm desempenhado um papel importante, assim como o uso de enzimas pancreáticas para os quadros digestivos.

REFERÊNCIAS

1. Collins FC. Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications. Science; 256: 774-779.1992.
2. Welsh MJ, Smith AE. Cystic Fibrosis: The genetic defects underlying this

DEFICIÊNCIA DE G-6-PD

A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) é um erro inato do metabolismo que interfere nos processos de manutenção da estabilidade dos eritrócitos. A deficiência desta enzima favorece a ruptura da membrana dos glóbulos vermelhos, levando à anemia hemolítica.

Os sintomas, nos pacientes com deficiência de G-6-PD, podem estar presentes já nos primeiros dias de vida, ou então surgir mais tardiamente, desde que os afetados sejam expostos a alguns tipos de alimentos ou medicamentos. Muitos podem permanecer assintomáticos por muitos anos.

Os pacientes podem apresentar icterícia neonatal ou anemia hemolítica devidas à incapacidade de regenerarem o NADPH, um co-fator importante nos processos biológicos oxidativos.

A anemia pode ter uma manifestação mais aguda em situações especiais, como por exemplo, quando da ingestão do feijão de fava (este é o motivo pelo qual a doença é também conhecida como "favismo"). Um quadro mais agudo pode surgir durante a ocorrência de infecções ou então, do uso de medicamentos como antimaláricos, antibióticos, analgésicos, antipiréticos, sulfonas e sulfonamida.

Em alguns pacientes, a icterícia neonatal é tão severa, que pode a seqüelas neurológicas ou até mesmo ao risco de óbito.

A insuficiência renal aguda ou anemia hemolítica crônica podem eventualmente estar presentes.

A deficiência de G-6-PD é um distúrbio de etiologia genética. Apresenta o modo de herança ligada ao cromossomo X, sendo que já foram descritas mais de 400 mutações relacionadas. As manifestações clínicas no sexo feminino são freqüentes.

O aspecto patogênico geral, está relacionado com a função da G-6-PD, que catalisa o primeiro passo no ciclo das hexoses e produz o NADPH, o qual é essencial em várias rotas metabólicas e também para as hemácias, onde atua na estabilidade da catalase, na preservação e regeneração da forma reduzida do glutatião.

Como a catalase e o glutatião são essenciais para a deoxificação do peróxido de hidrogênio, a defesa da célula contra o dano oxidativo deste agente, depende diretamente da G-6-PD.

O diagnóstico laboratorial desta doença pode ser efetuado medindo-se, por diferentes métodos bioquímicos, a atividade da enzima G-6-PD. .

O diagnóstico precoce, através da triagem neonatal, e o tratamento adequado podem evitar o aparecimento de seqüelas ou o risco de óbito. Da mesma forma, após realizado o diagnóstico, pode-se evitar o uso das drogas previamente conhecidas como hemolíticas.

Existe a possibilidade de realizar-se o diagnóstico pré-natal, através da avaliação da atividade de G-6-PD no sangue fetal colhido por cordocentese.

A deficiência de G-6-PD é considerada o defeito enzimático mais comum do mundo, afetando cerca de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente as populações de origem mediterrânea, do Oriente Médio e asiática, as quais apresentam alta frequência de mutações no gene que codifica a síntese desta enzima

A detecção de portadores não é simples, pois existe grande variabilidade na atividade enzimática. das mulheres heterozigotas.

O tratamento da icterícia neonatal e da anemia hemolítica possibilita o controle das crises agudas. As medidas recomendadas buscam assegurar quantidade suficiente de oxigênio para os tecidos e para os glóbulos vermelhos.

Crianças com icterícia neonatal prolongada devem ser submetidas à fototerapia.

Nos episódios de anemia, os pacientes podem necessitar de tratamento com oxigênio ou então, em casos mais severos, deve ser procedida a transfusão sangüínea.

Quando as medidas recomendadas são seguidas, o tratamento se torna eficiente e previne as manifestações clínicas da doença e proporciona um bom prognóstico.

OBS.: A deficiência de G-6-PD confere uma resistência variável contra o agente causador da malária (*Plasmodium falciparum*), principalmente para as mulheres heterozigotas.

Compostos citados na literatura como indutores de hemólise em indivíduos com deficiência de G6PD (Avery, 1980;Koda-Kimble, 1978):

ANALGÉSICOS/ANTIPIRÉTICOS

- acetanilida
- aminopiina
- antipirina
- aspirina
- fenacetina
- probenecida
- piramidona

ANTIMALÁRICOS

- cloroquina
- hidroxicloroquina
- pamaquina
- pentaquina
- primaquina
- quinino
- quinocida

DROGAS CARDIOVASCULARES

procainamida
quinidina

SULFONAMIDAS/SULFONAS

dapsona
sulfacetamida
sulfametoxipirimidina
sulfanilamida
sulfapiridina
sulfasalazina
sulfisoxazole

CITOTÓXICOS E BACTERICIDAS

ácido nalidíxico
ácido para-aminosalicílico
cloranfenicol
co-trimoxazol
furazolidona
furmetonol
neoarsfenamina
nitrofuratoína
nitrofurazona

MISCELÂNEA

alfa-metildona
ácido ascórbico
ácido nalidíxico

azul de metileno
azul de toluidina
dimercaprol
fenil-hidrazina
hidralazina
mestranol
naftaleno
niridazol
piridium
quinino
trinitrotolueno
urato oxidase
vitamina K (hidrossolúvel)

REFERÊNCIAS

- Kaplan A, Jack R, Opheim K, Toivola B, Lyon A. Clinical Chemistry: Interpretation and Techniques. Williams & Wilkins, Malvern, 4th ed., 1995.
- Luzzatto L. & Melita A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale, D. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw Hill, New York, 7th ed., 1995.
- Neto EC., Weber L e Brites, A. Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase: Qual a Incidência no Brasil? Laes Haes, ano XX, n.120, p.126-136. 1999.

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

A Toxoplasmose Congênita (TC) é uma infecção causada por um parasita intracelular, o protozoário *Toxoplasma gondii*.

A toxoplasmose pode ser congênita ou não. Em adultos, ela é assintomática em cerca de 85% dos casos. Entretanto, quando a mulher adquire a infecção durante a gestação, a doença pode ser transmitida ao feto e, neste caso, é bastante sensível ao protozoário.

A severidade da infecção fetal é mais pronunciada quando a infecção materna é adquirida durante o primeiro trimestre de gestação.

A maioria dos recém-nascidos infectados nasce normal, não apresentando nenhum sintoma, porém manifestações clínicas sérias como, lesões de retina e calcificação intracraniana, tornam-se evidentes durante o curso de uma infecção não tratada.

As manifestações da TC variam muito, dependendo de qual era a idade gestacional quando ocorreu a infecção.

A infecção afeta, principalmente, o sistema nervoso, o tecido muscular e o tecido conjuntivo. Os principais sinais e sintomas são, as calcificações intracranianas, alterações no SNC, microcefalia, hemiplegia, tonicidade muscular anormal e a coriorretinite ativa que é a seqüela mais comum da doença.

Em média, em torno de 15% das crianças infectadas durante a gestação, apresentarão sintomas neonatais e desenvolverão infecção generalizada.

Nos demais casos, as crianças infectadas parecem saudáveis ao nascer, mas podem desenvolver coriorretinite ou sintomas neurológicos posteriormente.

Seqüelas de longo prazo podem incluir o retardo mental, paralisia cerebral, convulsões, surdez e cegueira.

O agente causador da toxoplasmose é o protozoário *Toxoplasma gondii*, que apresenta-se sob a forma de cistos, oocistos e taquizoítos.

O ciclo de vida deste protozoário é curto e envolve um único hospedeiro. Esta infecção é bastante comum e afeta aves e mamíferos.

O agente patogênico é, na maior parte das vezes, transmitido através da ingestão de cistos parenterais a partir de alimentos infectados crus ou mal cozidos. Porém, os vegetais e frutas mal lavados, o manuseio do solo ou de fezes de animais domésticos contendo os oocistos, também são vias infecciosas importantes.

A TC pode ser transmitida pela mãe para o feto, através da via placentária.

O diagnóstico da infecção congênita por *Toxoplasma gondii* em recém-nascidos é feito a partir da triagem neonatal pela pesquisa de anticorpos específicos da classe IgM. Nos casos positivos, realiza-se o teste sorológico, utilizando-se imunoensaio para anticorpos específicos IgG e IgM no soro materno e do neonato.

Deve ser ressaltado que níveis mais altos de "IgG específica anti-*Toxoplasma gondii*" podem estar presentes no sangue de recém-nascidos, mesmo quando não há infecção. Isto pode acontecer por a gestante ter tido contato, anterior à gestação, com o agente infeccioso.

O diagnóstico pré-natal em gestantes com infecção primária por *Toxoplasma gondii* pode ser feito pela análise do líquido amniótico, das vilosidades coriônicas ou em amostras de sangue fetal.

Pesquisa-se a presença do DNA do parasita, pelo isolamento do parasita ou pela identificação dos anticorpos específicos das classes IgM e IgA.

Os exames de ultra-sonografia de alta resolução estão indicados na identificação de manifestações severas no feto.

Os anticorpos da classe IgG atravessam a placenta e podem ser identificados no soro do recém-nascido. Porém, não é possível, a partir de uma única análise, garantir que houve transmissão do *Toxoplasma gondii*.

Os anticorpos de classe IgM não atravessam a placenta, e sua presença em recém-nascidos indica infecção primária. Em muitos pacientes com infecção primária estes títulos podem permanecer detectáveis por um ano ou mais.

É consenso entre os especialistas que uma mulher já infectada antes da concepção, e com imunidade ao *Toxoplasma* comprovada pela presença de IgG específica, não transmitirá a infecção ao feto em uma gestação normal.

A freqüência de TC no Brasil é de 1 caso para cada 3.000 nascimentos. Este dado não leva em consideração as diferenças entre áreas endêmicas e áreas não endêmicas.

A infecção pode ser prevenida evitando-se a ingestão e o contato com cistos ou oocistos, através das seguintes medidas (os cuidados devem especiais em áreas de alta incidência de toxoplasmose):

- As carnes devem ser bem cozidas;
- Ao manusear carnes cruas, evitar tocar na boca e nos olhos e, após o manuseio lavar cuidadosamente as mãos e a superfície usada;
- Evitar ovos crus ou mal cozidos;
- Prevenir o acesso de insetos aos gêneros alimentícios;
- As frutas e demais vegetais devem ser lavados e, se possível, descascados;
- Usar luvas em trabalhos de jardinagem;
- Evitar o contato com fezes de gatos e cães e desinfetar os locais utilizados por esses animais.

O tratamento das gestantes infectadas reduz a taxa de mortalidade e a severidade da doença nos recém-nascidos. Alguns autores recomendam o tratamento da infecção primária quando esta for diagnosticada em gestantes, outros recomendam que isto seja feito somente nos casos em que a infecção fetal for comprovada.

Este tratamento é feito com medicações como a pirimetamina, a sulfadiazina e a leucovorina (ácido folínico).

As sulfonamidas e a espiramicina, devido à sua baixa toxicidade e às altas concentrações obtidas na placenta, também têm sido empregadas no tratamento, sendo bem toleradas pela maioria das gestantes.

Durante a gestação, especialmente em casos nos quais a terapia é iniciada durante os dois primeiros trimestres, o tratamento exige cuidados, devidos à toxicidade das drogas utilizadas e do seu efeito sobre o feto.

Os pacientes devem realizar periodicamente, exames sorológicos, oftalmológicos e neurológicos, após o término do tratamento, pois alguns poderão

apresentar anemia e/ou neutropenia. Podem também ocorrer efeitos colaterais como toxicidade hepática, hematológica e renal, entre outros.

Embora não seja capaz de reverter as lesões já instaladas no neonato, o tratamento impede a progressão da doença e diminuindo o número e a gravidade das seqüelas, razões pelas quais é sempre administrado aos casos diagnosticados.

REFERÊNCIAS

- Eaton RB et al (1998) Newborn screening for congenital toxoplasmosis. New England Screening Program. 13th National Neonatal Screening Symposium. California:SanDiego
- Guerina, NG et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. NEJM: 330(26),1858-1863 (1994)
- Neto EC. One year experience on neonatal screening for congenital toxoplasmosis in South Brazil. Proceedings of the 3rd International Neonatal Screening Symposium, October 21-24, Boston, Massachusetts, USA, p.68-70. 1996.
- Neto, EC et al. Congenital Toxoplasmosis: Benefits of Neonatal Screening”, em Book of Abstracts of the 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, 1999;O:1;
- Neto EC et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated from a three-years prospective neonatal screening, submetido para publicação no International Journal of Epidemiology;

GALACTOSEMIA

A galactosemia, em sua forma mais comum, é devida a uma deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT). Esta deficiência ocasiona um acúmulo de galactose e de galactose-1-fosfato no sangue e nos tecidos. A deficiência das outras duas enzimas envolvidas no metabolismo da galactose ou seja, a galactoquinase (GALK) e a uridinadifosfato-hexose-4-epimerase (GALE) podem causar formas menos freqüentes da doença.

A galactosemia clássica, na grande maioria das vezes, se manifesta nos primeiros dias de vida. Porém os sintomas são inespecíficos, fato que dificulta o diagnóstico clínico e leva freqüentemente à internação hospitalar no período neonatal.

Na forma clássica, causada pela deficiência de GALT, observa-se galactosemia e galactosúria, além de sintomas clínicos digestivos (diarréia e/ou vômitos), hepáticos (icterícia), oculares (catarata), acompanhados de complicações neurológicas, renais, hematológicas e hormonais.

O quadro da galactosemia clássica, muitas vezes inclui hipotonia, letargia, retardo no desenvolvimento físico e neuropsicomotor.

As alterações hepáticas podem ocasionar hepatomegalia, cirrose, disfunção hepatocelular, distúrbios da coagulação, hipertensão porta e ascite.

Ainda podem estar presentes alterações renais com proteinúria e aminoacidúria, sepsis por *Escherichia coli*, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, hemólise e eritroblastose.

As meninas afetadas podem apresentar complicações tardias, como deficiência ovariana, amenorréia e menopausa precoces, além de infertilidade por hipogonadismo hipergonadotrófico.

As três deficiências enzimáticas são transmitidas de modo autossômico recessivo.

Estudos do gene da GALT através de técnicas de biologia molecular demonstraram que a mutação mais comum, presente em 25% dos alelos, é a substituição da glutamina por arginina na posição 188 (Q188R).

A deficiência da uridiltransferase é a responsável pelo acúmulo da galactose e dos seus catabólitos (como o galactitol e a galactose-1-fosfato), que tem ação tóxica no organismo.

O acúmulo de galactose-1-fosfato pode inibir as enzimas glicose-6-fosfato desidrogenase, fosfoglicomutase e UDP-glicose pirofosforilase, e levar a um quadro de hipoglicemia.

O acúmulo de galactitol no cristalino está associado à gênese da catarata.

O diagnóstico em triagem neonatal, é feito através do estabelecimento dos níveis de galactose e de galactose-1-fosfato no sangue impregnado em papel filtro ou então da atividade da galactose-1-fosfato uridiltransferase. A medida da atividade desta enzima, no entanto, ficará prejudicada pelo calor ou pelo tempo entre obtenção da amostra e sua análise, além de não detectar a doença quando esta é devida à ausência de outras enzimas.

Também podem ser realizados exames laboratoriais na urina, para pesquisa de açúcares redutores e identificação de galactose.

O diagnóstico definitivo é obtido pela medida da atividade da enzima nos tecidos, geralmente avaliada em eritrócitos.

A frequência da galactosemia é estimada em 1 caso em cada 35.000 nascimentos.

O grande número de mutações relacionadas com a galactosemia clássica indica que a doença é bastante heterogênea sob o ponto de vista molecular. Esta observação está de acordo com a ampla variabilidade de sintomas clínicos nos afetados.

Para a detecção de portadores pode ser realizada a dosagem da enzima em eritrócitos, uma vez que estes indivíduos geralmente apresentam atividade enzimática intermediária entre a encontrada em os afetados e os indivíduos normais.

A confirmação definitiva da condição de portador, no entanto, somente pode ser feita através de testes moleculares específicos.

O diagnóstico pré-natal é possível e é realizado através da dosagem da enzima, em células cultivadas do líquido amniótico ou em sangue fetal.

Nos casos em que a mutação responsável pelo erro já é conhecida, o teste pode ser realizado em vilosidades coriônicas.

Em termos de tratamento, a única alternativa para a deficiência de uridiltransferase é a eliminação da galactose da dieta e se for instituído precocemente, o prognóstico é excelente no que se refere a evitar o quadro tóxico agudo.

Entretanto, o tratamento não é capaz de prevenir as manifestações tardias da doença, que parecem decorrer da produção endógena continuada de galactose.

REFERÊNCIAS

- Kaplan A, Jack R, Opheim K, Toivola B, Lyon A. Clinical Chemistry: Interpretation and Techniques. Williams & Wilkins, Malvern, 4th ed. 1995.
- Pamela CC, Richard AH. Bioquímica Ilustrada, 2a. ed., Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.
- Segal S and Berry GT. Disorders of Galactose Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw Hill, New York, 7th ed., 1995.

LEUCINOSE

A leucinoze, também conhecida como “maple syrup urine disease” (doença do xarope do bordo), é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência enzimática da desidrogenase alfa-ceto ácida de cadeia ramificada.

É uma afecção genética, com modo de herança autossômico recessivo.

Sua incidência varia entre 1:200.000 e 1:500.000 nascimentos.

A leucinoze apresenta uma variabilidade clínica muito grande, podendo se apresentar nas seguintes formas:

Forma clássica ou de início neonatal: caracterizada por sintomas precoces que surgem da primeira até a segunda semana de vida. Estes sintomas incluem, vômitos, dificuldades alimentares, episódios de apnéia e crises convulsivas.

Em alguns casos pode ser observado um odor adocicado-caramelo característico na urina.

Acompanham esse quadro alguns distúrbios metabólicos como, cetose, acidose metabólica e hipoglicemia.

As crianças não tratadas evoluem precocemente para oftalmoplegia flutuante, atrofia óptica e nistagmo.

Forma intermitente: os sintomas podem surgir desde a infância até nos adultos jovens e, geralmente, são desencadeados por estresse ou então por aumento da proteína na dieta.

São eles: ataxia intermitente, irritabilidade e sonolência. Geralmente, não há retardo mental. O odor característico da urina é intermitente.

Forma tiamina responsiva: caracteriza-se por atraso motor e retardo mental. Os distúrbios metabólicos são leves e há boa resposta ao uso de tiamina.

Sob o ponto de vista do diagnóstico laboratorial, os pacientes apresentam cetose, acidose metabólica, e hipoglicemia. Há positividade no teste urinário com 2,4-dinitrofenilhidrazina e cloreto férrico.

Pode ser detectado o aumento de leucina, isoleucina e valina na cromatografia de aminoácidos em sangue e urina.

A presença da l-aloisoleucina no plasma é o marcador diagnóstico mais específico e sensível para todas as formas da doença.

Na triagem neonatal, o diagnóstico é feito pela dosagem de leucina em gota seca de sangue colhido em papel de filtro.

O exame de ressonância nuclear magnética, mostra imagem compatível com edema cerebral, geralmente extenso.

O tratamento consiste na introdução de uma dieta restrita em aminoácidos de cadeia ramificada. Há necessidade do cálculo da leucina, isoleucina e valina nos alimentos em geral e suplementação com tiamina em todas as formas clínicas.

O tratamento da fase aguda é feito com a correção da hipoglicemia e da tiamina, além de nutrição parenteral livre de aminoácidos de cadeia ramificada.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

A hiperplasia adrenal congênita ou síndrome adreno-genital é causada pela deficiência total ou parcial das enzimas envolvidas na síntese de corticóides, que ocorre na glândula adrenal (supra-renal).

São conhecidos diversos distúrbios, sendo que o mais comum deles, a deficiência da enzima 21-hidroxilase afeta 90% dos casos.

As meninas afetadas podem ser diagnosticadas logo ao nascimento pelo aspecto virilizado de sua genitália, porém os sintomas relacionados com o desequilíbrio hidroeletrólítico geralmente se manifestam a partir da segunda ou terceira semanas de vida.

Podem ocorrer manifestações mais tardias, principalmente nos casos de deficiência parcial da 21-hidroxilase ou de outras enzimas da rota biossintética de mineralocorticóides.

A deficiência de 21-hidroxilase pode se manifestar nas formas clássica e não-clássica.

A forma clássica, virilizante, é acompanhada da masculinização da genitália externa em meninas (grandes lábios enrugados e por vezes fundidos, clitóris hipertrofiado e área genital pigmentada). Esta forma pode ser assintomática em meninos, ao nascimento.

A forma clássica é acompanhada de perda de sal, que provoca desequilíbrio hidroeletrólítico, tanto nos meninos quanto nas meninas.

A forma não-clássica é uma variante atenuada da doença. Neste caso, as meninas não diagnosticadas e não tratadas adequadamente, apresentam hirsutismo, amenorréia e infertilidade.

A exposição continuada ao excesso de esteróides virilizantes, pode ocasionar o aumento progressivo do clitóris ou do pênis, o aparecimento de pêlos faciais, axilares e pubianos, acne, aumento da massa muscular e a aceleração do crescimento e da maturação óssea em relação à idade cronológica, resultando na diminuição da estatura final do paciente.

Na forma perdedora de sal, tanto os meninos quanto as meninas podem apresentar, em função dos baixos níveis de mineralocorticóides, desidratação e desequilíbrio hidroeletrólítico agudo, que podem ser graves a ponto de levar ao óbito, se não forem tratados.

A deficiência de 21-hidroxilase tem herança autossômica recessiva, podendo haver algumas exceções.

A base molecular para esta deficiência é a deleção de um gene, localizado no cromossomo 6, que codifica a proteína citocromo P-450c21.

Na forma virilizante simples, a deficiência da 21-hidroxilase interrompe o processo de síntese do cortisol durante a etapa metabólica de hidroxilação da 17-a-hidroxiprogesterona.

A baixa concentração de cortisol funciona como um sinal metabólico para uma maior secreção de ACTH. Este que estimula a supra-renal a produzir mais hormônios, aumentando os níveis de precursores do cortisol como a 17-a-hidroxipregnenolona e a 17-a-hidroxiprogesterona, os quais são então desviados para a rota de síntese de esteróides com efeito androgênico, provocando virilização.

Na forma perdedora de sal, a deficiência da 21-hidroxilase impede também a formação da aldosterona e, se não for identificada imediatamente, levará à incapacidade de retenção de sódio, à desidratação severa e ao óbito.

O diagnóstico laboratorial da deficiência de 21-hidroxilase, baseia-se na elevação dos níveis séricos dos precursores do cortisol, especialmente a 17-a-hidroxiprogesterona, com cortisol diminuído ou mesmo normal. O nível de 17-a-hidroxiprogesterona nos primeiros dias de vida é o indicador mais importante para o diagnóstico precoce. A avaliação dos níveis dos eletrólitos (sódio e potássio) é também importante para a identificação da forma perdedora de sal.

A incidência de hiperplasia adrenal congênita no Brasil é de 1 caso em cada 12.000 nascidos vivos sendo que estes valores podem variar com a composição étnica.

A frequência relativamente alta e a possibilidade da instituição precoce de um tratamento eficiente, justificam a realização da triagem neonatal, a qual pode ser feita através da dosagem de 17-a-hidroxiprogesterona no sangue colhido em papel filtro.

O diagnóstico molecular é possível de ser feito, identificando-se as mutações presentes em indivíduos afetados da mesma família.

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado entre a 14ª semana e a 20ª semana de gestação, através da dosagem de 17-hidroxiprogesterona no líquido amniótico, desde que os valores de referência tenham sido estabelecidos pelo laboratório, de acordo com a idade gestacional. Os exames de biologia molecular realizados em vilos coriais permitem o diagnóstico na 10ª semana de gestação.

O tratamento baseia-se na suplementação de cortisona. Esta providência resultará em um bloqueio na liberação de ACTH, e na diminuição da síntese de hormônios androgênicos relacionados com a virilização.

A cirurgia plástica auxilia a recompor o aspecto anatômico da genitália nas meninas afetadas.

Na forma perdedora de sal, a administração de mineralocorticóides corrigirá o desequilíbrio hidroeletrólítico, que deverá continuamente monitorizado. Este tratamento deve ser mantido por toda a vida.

Quando o diagnóstico é feito precocemente e o tratamento instituído de forma correta e adequadamente monitorizado, o prognóstico é muito bom.

REFERÊNCIAS

- Donohove PA, Parker K, Migeon CJ. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS and Vale D. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, McGraw Hill, New York, 7th ed., 1995.
- Silva IN, Chagas AJ e Cordeiro, JG. Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na Infância. Revisão. *Jornal de Pediatria*, 65(8): 287-293, 1989.

DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

A deficiência de biotinidase, também conhecida como “Deficiência múltipla de carboxilases - início tardio”, é uma doença causada pela deficiência (parcial ou total) da enzima que libera a biotina (ou vitamina H) presente nos alimentos e nas proteínas orgânicas. A biotina é um co-fator essencial para a atividade de diversas enzimas com função de carboxilases.

A idade de aparecimento dos sintomas pode variar entre a 1ª semana e 2 anos, sendo que a idade média situa-se ao redor dos 5 meses. Já foram, entretanto, descritos pacientes nos quais os sintomas surgiram aos 10 anos de idade.

Os sintomas clínicos mais comuns são: convulsões, hipotonia, ataxia, problemas respiratórios, atrofia óptica, retardo mental, perda auditiva sensorial, alopecia e erupção cutânea. Como existe grande variabilidade na manifestação clínica, as deficiências parciais são de diagnóstico difícil a partir dos sintomas.

As principais complicações da deficiência de biotinidase não tratada são, o retardo mental e, nos pacientes que apresentam a função imunológica anormal, as infecções de repetição.

Também já foram descritos pacientes com perda da visão, além de outros que evoluíram para paresia espástica.

A deficiência de biotinidase é um distúrbio herdado, apresentando padrão de herança autossômico recessivo, causado por mutações no gene que codifica esta enzima.

A biotinidase tem como função, liberar a biotina ligada à proteína ou aos peptídeos dos alimentos e das proteínas endógenas.

Por sua vez, biotina tem a função de ativar enzimas, ou seja, ela é uma co-enzima com propriedade de transportar grupos carboxílicos (-COOH) que cumprem papel importante nas reações de carboxilação.

As enzimas “biotina-dependentes” recebem o nome genérico de carboxilases e para se tornarem ativas, necessitam estarem ligadas à biotina. São conhecidas, mais especificamente, como holocarboxilases. São elas: acetil-CoA carboxilase, piruvato carboxilase, propionil-CoA carboxilase e β -metilcrotonil-CoA carboxilase.

Como co-fatores dessas enzimas, a biotina está envolvida nos processos de síntese dos ácidos graxos, na gliconeogênese, e na degradação dos aminoácidos.

A deficiência de uma enzima envolvida na síntese das 4 carboxilases (denominada deficiência de holocarboxilase sintetase ou deficiência múltipla de carboxilases) resulta em cetose, acidose láctica, hiperamonemia e hipoglicemia, podendo levar, se não tratada apropriadamente, ao coma e à morte.

O diagnóstico laboratorial baseia-se nos métodos que identificam a deficiência de biotinidase pela determinação da atividade desta enzima no soro.

A incidência média da deficiência de biotinidase é estimada em 1 caso para cada 90.000 nascimentos, sendo que, aproximadamente metade dos casos detectados apresenta deficiência parcial e a outra metade, deficiência profunda.

O diagnóstico precoce através da triagem neonatal e o tratamento adequado evitam o aparecimento dos sintomas.

O tratamento consiste na administração oral de doses farmacológicas de biotina, na sua forma livre. A dose diária recomendada situa-se entre 5 e 20 mg por dia, de acordo com as características cada caso, por tempo indeterminado.

As conseqüências clínicas da deficiência da biotinidase são evitáveis e podem até mesmo serem revertidas pelo tratamento.

Os sintomas neurológicos, a perda auditiva, os problemas oftalmológicos e o retardo mental, não revertem totalmente quando o tratamento é instaurado após seu aparecimento.

Quando as medidas recomendadas são devidamente seguidas, o tratamento é eficiente, previne as manifestações clínicas da doença e o prognóstico é muito bom.

A detecção dos portadores pode ser feita em quase todos os casos, já que estes indivíduos, costumam apresentar atividade enzimática em um nível intermediário entre o normal e o de afetados.

O diagnóstico pré-natal é possível, a partir da medição da atividade da enzima, tanto em vilosidades coriônicas como em células cultivadas do líquido amniótico.

OBS: Quando a suspeita da deficiência de biotinidase é estabelecida através da análise dos ácidos orgânicos na urina, é importante também fazer o diagnóstico diferencial com a deficiência da holocarboxilase sintetase, situação na qual a biotinidase apresenta atividade normal, e cujos tratamento, prognóstico e diagnóstico pré-natal são diferentes.

REFERÊNCIAS

- Levy HL, Warner-Rogers J, Waisbren SE. Cognitive function in early treated biotinidase deficiency: follow-up of children detected by newborn screening. *Screening*, 4: 125-130, 1995.
- Wolf, B. Disorders of Biotin Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly, WS, Vale, D., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, McGraw Hill, New York, 7th ed., 1995.
- Wolf B, Pomponio RJ, Hymes J, Pandya A, Landa, B, Melone P, Javaheri R., Mardach R, Morton S W, Meyers GA, Reynolds T, Buck G, Nance WE. Prenatal diagnosis of heterozygosity for biotinidase deficiency by enzymatic and molecular analyses. *Prenatal Diagnosis*, 18:117-122, 1998.
- Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 14:923, 1991.

APAE de São Paulo

Uma história de sucesso que virou referência nacional

O bem-sucedido Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Brasil foi criado tendo como referência o pioneirismo e a experiência da APAE de São Paulo.

Entidade filantrópica, que tem como missão prevenir a deficiência, facilitar o bem-estar e a inclusão social da pessoa com deficiência mental, a APAE de São Paulo oferece, desde 1961, assistência e orientação a seus atendidos, incluindo suas famílias.

Com ações de excelência nas áreas de saúde, educação, capacitação e orientação para o trabalho e defesa de direitos, a instituição atende regularmente 1400 pessoas/mês com deficiência mental, do nascimento ao envelhecimento, em programas de estimulação precoce, educacional-pedagógico, profissionalizante e sócio-ocupacional.

Um dos programas que merece destaque é o Comunitário que utiliza, desde 1985, a estratégia de Reabilitação Baseada na comunidade, objetivando envolver a comunidade em ações e experiências que tenham caráter demonstrativo e multiplicador na busca de alternativas para o atendimento e defesa dos direitos, cujo foco é a inclusão social.

Na área de diagnóstico interdisciplinar a instituição realiza cerca de 1.330 atendimentos por mês. No ano de 2003, foram realizadas 15.960 consultas, sendo que 3.400 pacientes eram provenientes de várias regiões do Estado de São Paulo. Hoje, o Centro de Diagnóstico da APAE de São Paulo conta com 33.200 pacientes cadastrados.

Como pioneira no atendimento da pessoa com deficiência mental, foi a primeira instituição no Brasil a instalar, em 1976, a triagem preventiva da Fenilcetonúria e a formar uma equipe interdisciplinar de acompanhamento e tratamento dos casos positivos detectados. Neste mesmo ano, iniciou o fornecimento do composto dietético especial e essencial ao tratamento da doença, importado ao custo anual de US\$ 611,000.00 (Seiscentos e onze mil dólares americanos). Em fevereiro de 2003, o composto passou a ser subsidiado pelo Sistema Único de Saúde – SUS. Em 1986, ampliou-se a triagem sistemática para o Hipotireoidismo Congênito, contando com profissionais capacitados para o atendimento.

Como precursora, na América Latina, da detecção populacional da Fenilcetonúria e do Hipotireoidismo Congênito, a APAE de São Paulo forneceu subsídios para elaboração da Lei 3.914 que, desde 1983, tornou obrigatória a realização destes testes no Estado de São Paulo. A divulgação deste trabalho exerceu influência na elaboração de leis semelhantes, que foram aprovadas também em outros estados, até que, em 1990, fosse promulgada a Lei Federal nº 8.069 por meio do Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA).

Com a política focada no alto padrão de qualidade dos resultados obtidos, o laboratório da APAE de São Paulo participa, desde 1986, do Programa de Qualidade da Universidade de Geesthacht- Alemanha e, desde 1992, do CDC de Atlanta (USA). Estes controles foram considerados critérios obrigatórios pelo Ministério da Saúde como condição fundamental para participação no Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Em 06 de junho de 2001, a portaria nº 822, do Ministério da Saúde, que criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal veio validar o trabalho já realizado pela APAE de São Paulo, normatizando que a participação das Instituições como Serviço de Referência em Triagem Neonatal deveria abranger, além da realização dos exames laboratoriais, a disponibilização de equipe interdisciplinar para o atendimento das patologias diagnosticadas.

Os casos positivos detectados no Laboratório da APAE de São Paulo são acompanhados por pediatras, endocrinologistas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais, visando o atendimento integral ao paciente. Esta equipe conta também como suporte técnico altamente qualificado de especialistas em genética, hematologia, psiquiatria, neurologia, pedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia e terapia ocupacional.

Dentre outras questões abordadas pelo PNTN, que já vinham sendo realizadas pela APAE de São Paulo, estão:

1. Controle criterioso no recebimento de amostras para análise, a fim de garantir e assegurar a confiabilidade dos resultados;
2. Sistema rígido de controle e busca das crianças que apresentem resultado da triagem inicial considerado suspeito, para a realização de nova coleta para exame confirmatório preconizado pelo PNTN;
3. Experiência laboratorial na realização de exames de triagem neonatal;
4. Experiência da equipe interdisciplinar na orientação e acompanhamento dos casos positivos de Fenilcetonúria e do Hipotireoidismo Congênito;
5. Fornecimento da fórmula de aminoácidos – importada – aos pacientes com Fenilcetonúria.

A APAE de São Paulo sempre trabalhou segundo as diretrizes propostas pelo Ministério da Saúde, vinculando à realização dos exames aos serviços de orientação e acompanhamento dos casos positivos detectados. Tal experiência adquirida, ao longo dos seus 43 anos de história, foi relevante na decisão do Ministério da Saúde em convidar os técnicos da APAE de São Paulo para treinar e capacitar as equipes de todos os SRTN's credenciados no PNTN do Brasil.

Diferenciais da APAE de São Paulo como Serviço de Referência em Triagem Neonatal

Palestras de capacitação técnica sobre o Teste do Pezinho

Treinamento semanal agendado para profissionais da área, com conceituação teórica e treinamento em técnicas de armazenagem, coleta em papel filtro e envio de amostras.

Equipe volante que ministra palestras locais agendadas voltadas à capacitação e divulgação do Programa de Triagem Neonatal na cidade.

Centro de Diagnóstico

Equipe interdisciplinar de atendimento de Triagem Neonatal desde a fundação, em 1961: pediatria, endocrinologia, nutrição, psicologia e serviço social.

Corpo técnico de apoio altamente qualificado nas seguintes especialidades: genética, hematologia, psiquiatria, neurologia, pedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia e terapia ocupacional.

Equipe Interdisciplinar da Triagem Neonatal

Equipe de atendimento com vários profissionais de cada uma das especialidades, com atuação nos cinco dias da semana, tornando possível a orientação de emergência por telefone a qualquer momento.

Capacitação Técnica

Sede de um dos módulos da Capacitação de Serviços de Referência organizado e patrocinado pelo Ministério da Saúde.

Diversos técnicos convidados a participar como palestrantes devido à suas experiências e qualificações.

Busca Ativa

Setor específico com profissionais treinados que atuam exclusivamente na Busca Ativa de casos com suspeita diagnóstica (reconvocados) e dos pacientes que não comparecem às consultas de retorno.

Papel filtro

Confiabilidade da procedência. Modelo de ficha de coleta contendo dados demográficos e informações essenciais para a tomada de decisão no momento da liberação dos resultados.

Serviço de Estimulação Precoce

Retaguarda da equipe da Estimulação Precoce, considerada como Referência Nacional/Modelo de Estimulação pelo Ministério da Educação (MEC) desde 1977.

Orientação à elaboração do guia de Estimulação do MEC.

Cozinha Experimental

Único Serviço de Referência em Triagem Neonatal no Estado que possui equipe de desenvolvimento de novas receitas, comercializa refeições calculadas prontas (congeladas ou não), doces, quitutes, entre outros, para o conforto dos fenilcetonúricos e suas famílias.

Estrutura de Relacionamento e Follow-Up

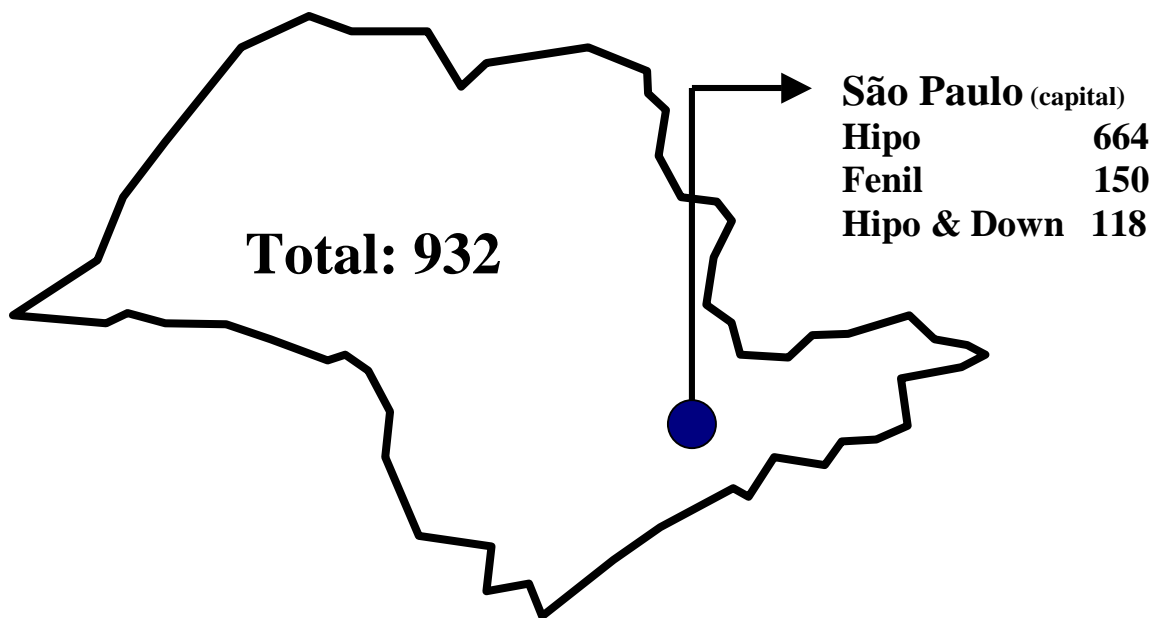
Conceito de “cliente satisfeito”, acompanhando de perto, por meio de telefone ou de visitas periódicas, os problemas que surgem no dia-a-dia até sua solução.

Parcerias

Aliança com Instituições de renome em diversas áreas que complementam e certificam o trabalho da APAE de São Paulo como um todo.

RELATÓRIO DE PACIENTES ATENDIDOS
E ACOMPANHADOS PELA
APAE DE SÃO PAULO

Total Geral: 2.736
Hipo 2.001
Fenil 544
Hipo & Down 191



Laboratório APAE de São Paulo
Rua Loefgreen, 2109 – Vila Clementino
04040-033 – São Paulo – SP
PABX: (11) 5080-7000
FAX: (11) 5070-7089
e-mail: testedopezinho@apaesp.org.br

Telefones Úteis	
Busca Ativa de pacientes com resultados alterados	(11) 5080-7019
Casos suspeitos ou positivos	(11) 5080-7019
Coleta precoce	(11) 5080-7016
Credenciamento de Postos de Coleta	(11) 5080-7027
Cursos	(11) 5080-7023 / 7018
Diagnóstico Tardio	(11) 5080-7016
Fichas de coleta e lancetas	(11) 5080-7023
Recém nascidos prematuros	(11) 5080-7023
Recém nascidos transfundidos	(11) 5080-7023
Reconvocados	(11) 5080-7016
Resultados	(11) 5080-7023
Teste do Pezinho Básico e Ampliado – Informações	(11) 5080-7023
Teste Familiar (Traço)	(11) 5080-7143
Treinamento de coleta	(11) 5080-7023 / 7018

Representante Comercial
Pedro Luiz Gramani Magalhães
Tel. (11) 8105-7000 / 9948-7094
E-mail: pedrogramani@apaesp.org.br