

ERITROENZIMOPATIA ASSOCIADA À HIPERBILIRRUBINEMIA E LESÕES CEREBRAIS EM CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO DE KERNICTERUS

Erica Garcia Leite¹; Tiago Ferreira da Silva Araújo²

(¹Graduada em Biomedicina pela Faculdade Maurício de Nassau-CG, email: erickacg7@hotmail.com; ²Docente na Universidade Federal do Vale do São Francisco, e-mail: tiago.fsaraujo@univasf.edu.br)

RESUMO: A Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma das eritroenzimopatias mais conhecidas, é uma doença genética de caráter recessivo e está associada a mutações no gene que codifica a G6PD, localizado no locus Xq28 no braço longo do cromossomo X. A deficiência dessa enzima pode resultar em danos nos eritrócitos, causando anemia hemolítica e icterícia, além de progressão para uma encefalopatia bilirrubínica (kernicterus) em neonatos. O conhecimento da doença e de suas sintomatologias facilitam um diagnóstico precoce, assim o tratamento mais indicado poderá ser iniciado evitando complicações. Desta forma o objetivo desse trabalho foi analisar a função e a importância da G6PD e como se dá o quadro de kernicterus em neonatos. Tratou-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo, baseada na pesquisa de artigos indexado em base de dados como LILACS, Scielo e revistas eletrônicas. A partir da pesquisa observou-se que a deficiência de G6PD impede que o nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato seja produzido na via das pentoses, inativando a glutatona e deixando os eritrócitos mais vulneráveis a danos causados por radicais livres e hemólise. Em neonatos com deficiência de G6PD acompanhado de quadro de icterícia devido à imaturidade hepática, promovem intensa hemólise e aumento nas concentrações de bilirrubina livre que é tóxica ao sistema nervoso central (SNC), que por tempo prolongado causa danos irreversíveis caracterizando o Kernicterus. A deficiência de G6PD não tem cura e os tratamentos são voltados para diminuição dos níveis de bilirrubina.

PALAVRAS-CHAVE: Glicose-6-fosfato Desidrogenase, Glutaciona, Anemia Hemolítica, Kernicterus.

1-INTRODUÇÃO

A Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma das eritroenzimopatias mais conhecidas. A G6PD é a enzima que cataliza a primeira reação da via das pentoses, uma via de fundamental importância nos eritrócitos, pois através dela é formado a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), um potente agente redutor de glutatona, sendo um tripeptídeo que protege as células contra o estresse oxidativo causado por agentes oxidantes. (COMPRI et al., 2000; SILVEIRA et al., 2008). A deficiência de G6PD deixa os eritrócitos mais susceptíveis a danos causados por espécies reativas de oxigênio, podendo resultar em danos aos eritrocitos, anemia hemolítica e icterícia, além de progressão para encefalopatia bilirrubínica (kernicterus) em neonatos. (ACOSTA et al., 2003;

LEITE, 2010; NICOLIELO et al., 2006). O conhecimento da doença é de fundamental importância para um diagnóstico precoce evitando quadros mais agravados como kernicterus. Desse modo, esse estudo tem como objetivo analisar a função e a importância da G6PD e como se dá o quadro de kernicterus em neonatos.

2- METODOLOGIA

Revisão de literatura de caráter qualitativo, baseada na pesquisa de artigos indexados em base de dados como LILACS, Scielo e revistas eletrônicas nos períodos de 2000 à 2014.

3 - REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Via das Pentoses e a Importância do NADPH

A glicose que está na circulação ao entrar em uma célula sofre a ação da enzima hexocinase, que fosforila seu grupo hidroxila ligada ao carbono 6, dando origem a glicose-6-fosfato, impedindo que a glicose saia da célula. A glicose-6-fosfato, de acordo com a necessidade da célula, pode seguir três vias diferentes: a glicólise, aonde será catabolizada até formar piruvato que segue para a respiração celular, glicogênese, aonde será estocada na forma de glicogênio ou então seguir a via das pentoses, que tem como objetivo principal a produção de ribose-5-fosfato e de NADPH (SILVEIRA et al., 2008).

Ao seguir a via das pentoses, a glicose-6-fosfato será oxidada pela enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), com formação de NADPH, originando a 6-fosfoglicono- δ -lactona. A 6-fosfoglicono- δ -lactona será hidrolizada pela enzima lactonase originando 6-fosfogluconato, que sofrerá um processo de oxidação descarboxilativa promovida pela enzima 6-fosfogluconato desidrogenase, com formação de outro NADPH e liberação de CO₂, originando como produto a D-Ribulose-5-fosfato. (BONILLA et al., 2007; LEITE, 2010) (Figura 1).

Os principais produtos formados nessa via são: D-Ribose-5-fosfato que é de fundamental importância na biosíntese de ácidos nucleicos e formação de NADPH que tem um papel importante, dentre outros, na detoxificação celular, pois reduz a glutatona, um tripeptídeo que protege as células contra o estresse oxidativo. Este estresse celular pode ser mediado pelas espécies reativas do oxigênio, os quais são considerados agentes oxidantes e que apresentam relação direta com o desenvolvimento de diversas alterações celulares (COMPRI et al., 2000; SILVEIRA et al., 2008).

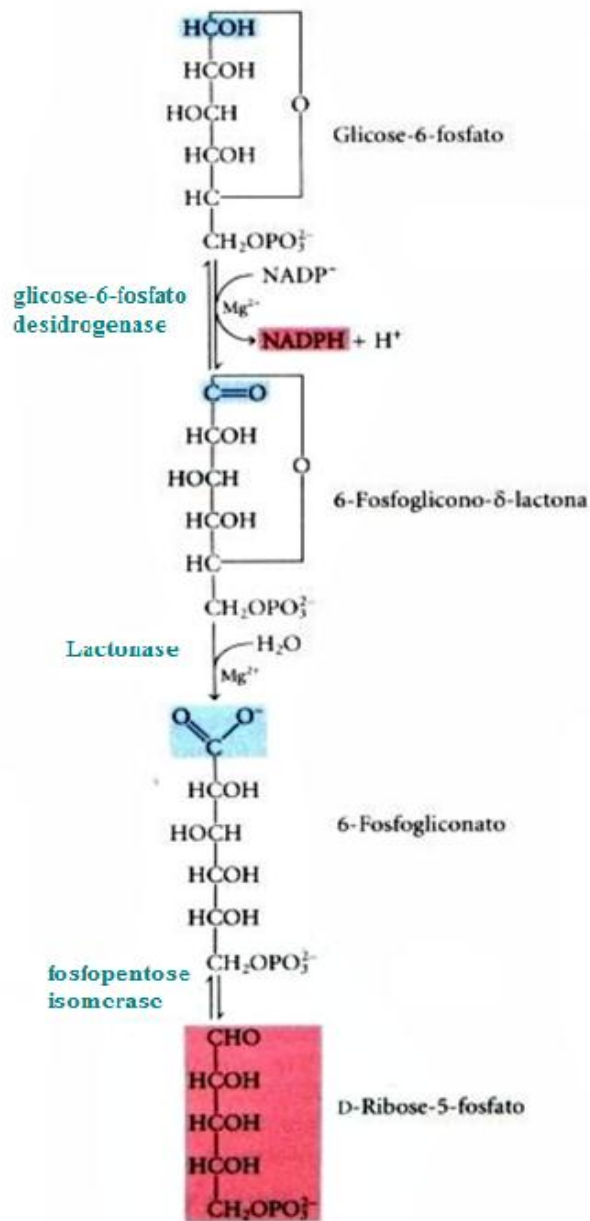


Figura 1: Via das pentoses. **Fonte:** NELSON & COX (2014, p.577)

3.2 Proteção dos Eritrócitos contra Agentes Oxidantes

Os eritrócitos não possuem mitocôndrias e por isso não possuem uma maquinaria completa que lhes permitam a obtenção de energia, síntese de ácidos nucleicos e proteínas como ocorre nas células nucleadas, por isso utilizam vias alternativas como a fermentação láctica para obtenção de energia através de adenosina trifosfato (ATP) e a via das pentoses para obtenção de NADPH. Os eritrocitos são expostos a oxidantes endógenos de forma contínua, por isso é de fundamental importância a detoxificação celular, para que não ocorra

lesões nesses eritrócitos. (ACOSTA et al., 2003; LEITE, 2010; NICOLIELO et al., 2006).

O O₂ molecular pode formar espécies reativas de oxigênio, como radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), que causam danos oxidativos a proteínas, lipídios, DNA, degradam membranas lipídicas, levando a célula a perda total da função (ACOSTA et al., 2003; NICOLIELO et al., 2006)

A glutathiona é o principal agente antioxidante celular. É um tripeptídeo formado por cisteína, glicina e glutamato, que possui atividade química através do grupamento sulfidríla (SH) da cisteína na sua forma reduzida, podendo se oxidar através da formação de ponte de sulfeto e consequente produção de glutathiona oxidada. A diminuição dos níveis de glutathiona em uma célula leva também a uma diminuição da probabilidade de sobrevivência dessa célula. (FORMAN et al., 2009).

A glutathiona liga-se a enzima glutathiona peroxidase, se oxida e reduz o peróxido de hidrogênio que causaria dano celular, a 2 moléculas de água (2H₂O). BARBOSA et al 2010).

A glutathiona oxidada precisa voltar a forma reduzida para desempenhar sua função orgânica, para isso a enzima glutathiona redutase utiliza o NADPH + H⁺, reduzindo-a (figura 2). (BARBOSA et al 2010; LEITE et al., 2014).

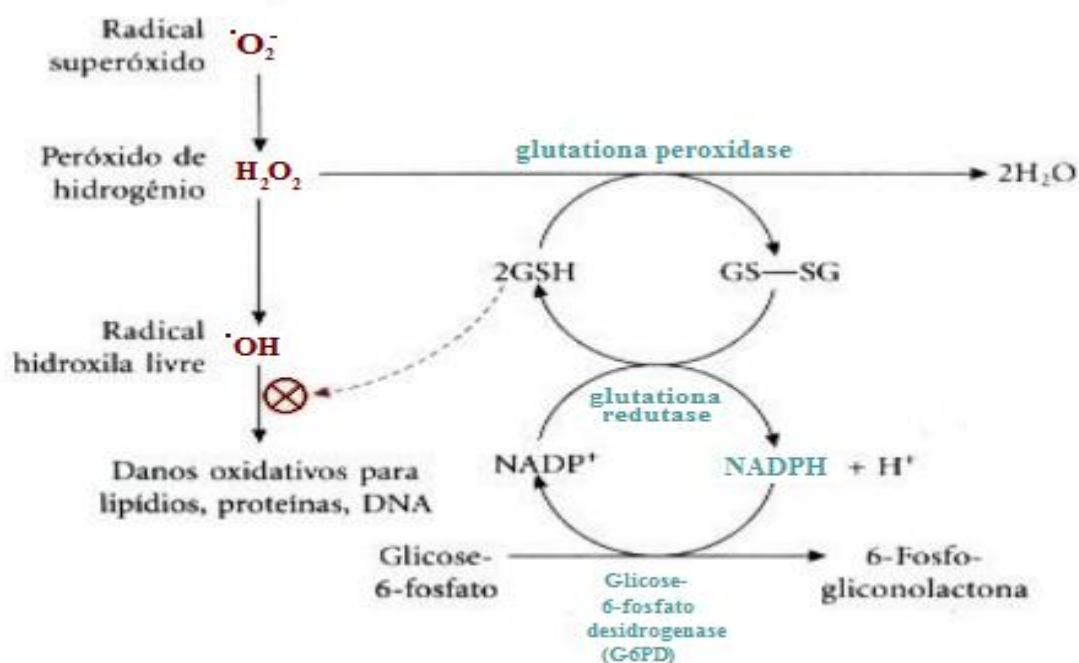


Figura 2: Função do NADPH e da glutathiona na proteção das células contra espécies reativas de oxigênio. **Fonte:** NELSON & COX (2014, p.576)

3.3 Deficiência de Glicose-6-fosfato Desidrogenase

A deficiência de G6PD é uma doença genética de caráter recessivo e está associada a mutações no gene que codifica a G6PD, localizado no locus Xq28 no braço longo do cromossomo X e existem mais de 300 variantes relatadas (BONILLA et al., 2007; COMPRI et al., 2000; GIOVELLI et al., 2007).

A deficiência dessa enzima impede que os processos seguintes da via das pentoses ocorram, não tendo formação de NADPH. Assim, a glutathione redutase dependente de NADPH não poderá reduzir a glutathione, conseqüentemente não conseguindo eliminar as espécies reativas de oxigênio. O aumento das concentrações desses agentes oxidantes causa danos as membranas dos eritrócitos por desnaturação protéica e lesões a hemoglobina por oxidação dos seus grupamento sulfidrilas, formação da metahemoglobina, e formação dos corpos de Heinz que reduz a deformabilidade dos eritrócitos sendo detectado pelo sistema fagocítico mononuclear, levando a hemólise (BEUTLER, 2008; LUZZATTO, 2006; NICOLIELO et al., 2006)

A deficiência da G6PD, acompanhado de quadro de icterícia em neonatos podem acarretar complicações mais graves como encefalopatia bilirrubinica ou kernicterus.

3.4 Encefalopatia Bilirrubinica (Kernicterus)

A bilirrubina é formada a partir da degradação da hemoglobina. Eritrócitos velhos ou defeituosos são capturados pelo baço e são degradados. A hemoglobina é degradada em dois grupamentos, o heme e a globina. O grupamento heme vai sofrer a ação da enzima heme oxigenase, formando a biliverdina, que sofrerá a ação de outra enzima, a biliverdina redutase, a qual catalisa a produção direta da bilirrubina. A bilirrubina vai para a corrente sanguínea e se liga a albumina, se transformando em bilirrubina indireta, para ser carreada até o fígado, lá será conjugada com o ácido glicurônico, se transformando em bilirrubina direta e em seguida será excretada (SCHINONI, 2006).

A hiperbilirrubinemia (aumento das concentrações de bilirrubina no sangue) leva a icterícia que é caracterizada pela coloração amarelada da pele, escleróticas e mucosas, pelo depósito de bilirrubina nestes locais (LUCHESE et al., 2010).

A icterícia é um dos sinais clínicos mais comuns que acomete cerca de 82% dos recém-nascidos, normalmente devido a maior produção de bilirrubina e imaturidade hepática, sendo incapaz de depurar de forma eficaz a bilirrubina (SOUSA & SENA, 2012; VINHAL et al., 2009).

A deficiência da G6PD, acompanhada de quadro de icterícia em neonatos podem acarretar complicações mais graves como kernicterus. Esta doença caracteriza-se por lesão cerebral resultante dos altos níveis de bilirrubina indireta, observados principalmente nos grupos asiáticos e mediterrâneos (FACCHINI et al., 2007; SOUSA & SENA, 2012).

A bilirrubina indireta é tóxica ao sistema nervoso central (SNC). Neonatos com deficiência de G6PD associado a um quadro de icterícia haverá grande hemólise, conseqüentemente grande formação de bilirrubina indireta, porém devido a imaturidade hepática, a bilirrubina indireta não será depurada de forma eficaz, levando aumento das suas concentrações no sangue (ATAY et al. 2005; (FACCHINI et al., 2007; VINHAL et al., 2009).

Essa hiperbilirrubinemia por tempo prolongado lesa neurônios organelas e é tóxica as sinapses, podendo comprometer o globo pálido, núcleos subtalâmicos, hipocampo e núcleo óculo-motor (LEITE & FACCHINI, 2004).

As principais sequelas decorrentes da encefalopatia crônica mediada por hiperbilirrubinemia são: movimentos involuntários (atetose), distonia, surdez, limitação do olhar para cima e alterações intelectuais (RIBEIRO et al., 2004; VINHAL et al., 2009).

3.5 Diagnóstico e Tratamento

A deficiência de G6PD pode ser detectada na triagem neonatal (teste do pezinho), ensaio enzimático quantitativo e pela electroforese de G6PD (GIOVELLI et al., 2007; LUCHESI et al., 2010).

A deficiência de G6PD não tem cura sendo o tratamento voltado para diminuição dos níveis de bilirrubina. Os tratamentos de escolha mais utilizados são fototerapia e a exsangüineotransfusão. O tratamento realizado de forma precoce previne complicações como kernicterus (LEITE & FACCHINI, 2004; (RIBEIRO et al., 2004).

4- CONCLUSÃO

A G6PD auxilia na produção de fatores importantes na detoxificação celular e as hemácias dependem especialmente desta enzima para isso. A deficiência desta enzima promove anemia hemolítica e icterícia em neonatos, podendo ser agravada para kernicterus, quando acompanhada de um quadro de imaturidade hepática.

5- REFERÊNCIAS

1. ACOSTA SANCHEZ, T.; NUNEZ, D. P.; SUAREZ LUENGO, M. Anemia hemolítica por deficiência de G6PD y estrés oxidativo. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, 22(3): 186-191, 2003.
2. ATAY, E.; BOZAYKUT, A.; IPEK, O. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency in Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia. **Journal of Tropical Pediatrics**, 52(1): 56-58. 2005.
3. BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, 23(4): 629-643. 2010.
4. BEUTLER E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. **Blood**, 111(1):16-24. 2008
5. BONILLA, J. F.; SANCHEZ, M. C.; CHUAIRE, L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. **Colombia Médica**, 38(1): 68-75. 2007.
6. COMPRI, M.B.; SAAD, S. T. O.; RAMALHO, A. S. Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G-6-PD em uma comunidade brasileira. *Cad. Saúde Pública*, 16(20): 335-342. 2000.
7. FACCHINI, F. P.; Mezzacappa, M. A.; ROSA, I. R. M. et al . Acompanhamento da icterícia neonatal em recém-nascidos de termo e prematuros tardios. **Jornal de Pediatria**, 83(4): 313-318. 2007.
8. FORMAN, H. J.; RINNA, A.; WATSON, I. D., WHELPTON, R. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. **Molecular Aspects of Medicine**, 30(1-2): 1-12. 2009.
9. GIOVELLI, L. L.; DAL BÓ, S.; WEBER, R. et al . Determinação da acurácia do método qualitativo da medida da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 29(4): 378-381. 2007.
10. LEITE, A. A. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 32(6): 430-43. 2010.
11. LEITE, F. R. M.; FERREIRA, R. I. P.; LEITE A. A. Polimorfismo genético da glicose-6-fosfato desidrogenase na população da região de Araraquara, Estado de São Paulo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 35(3): 2014
12. LEITE, M. G. C.; FACCHINI, F. P. Avaliação de dois esquemas de manejo da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com peso menor que 2.000 g. **Jornal de Pediatria**, 80(4): 285-290. 2004.

13. LUCHESI, B. M.; BERETTA, M. I. R., DUPAS, G. Conhecimento e uso de tratamentos alternativos para icterícia neonatal. **Cogitare Enfermagem**, 15(3): 506-512. 2010.
14. LUZZATTO L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. **Haematologica**. 91(10):1303-6. 2006.
15. NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2011. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 576-577
16. NICOLIELO, D. B.; FERREIRA, R. I.P.; LEITE, A. A.. Atividade da 6-fosfogliconato desidrogenase em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 28(2): 135-138. 2006
17. RIBEIRO, A. J. V.; BATIGÁLIA, V. A, BATIGÁLIA, F. et al. Kernicterus: relato de caso - breve revisão de literatura. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, 11(1):55-58. 2004
18. SCHINONI, M. I. Fisiologia Hepática. **Gazeta Médica**, 76: 5-9. 2006.
19. SILVEIRA, L. R.; HIRABARA, S. M. et al . Regulação metabólica e produção de espécies reativas de oxigênio durante a contração muscular: efeito do glicogênio na manutenção do estado redox intracelular. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 14(1): 57-63. 2008.
20. SOUSA, A. B. M.; SENA, D. S. L. Hiperbilirrubinemia neonatal: considerações sobre fisiopatogenia, modalidades terapêuticas e complicações. **Revista FACID: Ciência & Vida**, 8(2): 17-25. 2012.
21. VINHAL, R. M.; CARDOSO, T. R. C. FORMIGA, C. K. M. R. Icterícia neonatal e kernicterus: conhecer para prevenir. **Movimenta**. 2(3): 93-101. 2009.