

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Marco Antônio de Oliveira Roberto

PROCESSO Nº.: 5005091-66.2022.8.13.0134

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Criminal e JIJ

COMARCA: Caratinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: HSS

IDADE: 01 ano

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E 74.2

PEDIDO DA AÇÃO: Análise molecular de DNA - sequenciamento do gene GALT da Galactosemia

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Estabelecer diferenciação entre as formas / variantes da galactosemia

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 43876

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002861

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

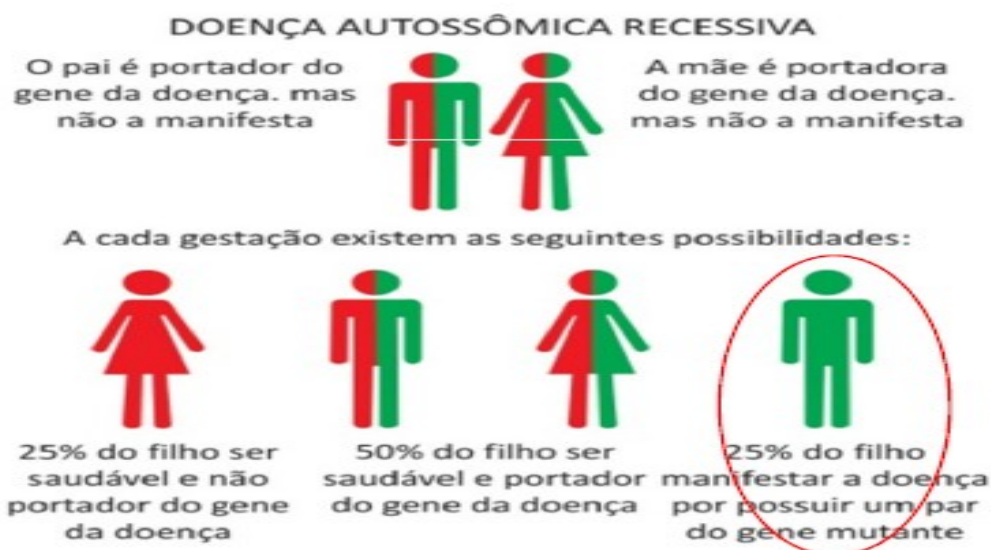
Informações acerca da necessidade e indicação do exame Análise Molecular de DNA (com diretriz de utilização) e sua aplicação quanto ao quadro clínico da paciente.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança com diagnóstico clínico de galactosemia, devido a histórico de colestase e hepatopatia, e aumento de galactose na triagem neonatal. Foi pedido o exame genético molecular de sequenciamento do gene GALT, para diferenciação entre galactosemia clássica e variante Duarte.

Os erros inatos do metabolismo são distúrbios de natureza genética, sendo na maioria herança autossômica recessiva. Tratando-se de doença autossômica recessiva, são necessários dois pares de alelos mutados, para que a doença seja herdada. A galactosemia é uma doença heterogênica sob o ponto de vista molecular, já foram identificadas mais de 300 mutações

genéticas. As estimativas da frequência da doença no mundo são variáveis, afetando em média cerca de 1:30.000 a 1:60.000 recém-nascidos.



A galactosemia é um distúrbio hereditário do metabolismo da galactose causado pela atividade deficiente em uma das enzimas da Via de Leloir, responsável pela transformação da galactose em glicose. As diferentes apresentações clínicas da galactosemia variam conforme o defeito enzimático envolvido. Além da via de Leloir, existem três outras vias acessórias que metabolizam apenas quantidades vestigiais de galactose.

No fígado a galactose é essencialmente metabolizada a glucose-1-fosfato pela ação das quatro enzimas que constituem a “Via de Leloir”: galactose mutarotase (GALM), galactocinase (GALK), galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) e UDP galactose-4-epimerase (GALE).

As vias metabólicas da galactose se desenvolvem por volta da 10ª semana de gestação. Os sintomas agudos ocorrem logo após o nascimento, a partir da ingestão do leite, por isso a importância do rastreio neonatal.

O rastreio sistemático neonatal precoce permite a identificação de todos os possíveis casos de galactosemia, para a confirmação diagnóstica precoce, visando impedir e/ou reverter os sintomas clínicos agudos iniciais, e evitar/reduzir as sequelas, considerando que a única terapia existente

consiste na remoção da galactose da dieta. A galactose se acumula na urina, no sangue e tecidos dos pacientes.



Os achados / sintomas clínicos agudos podem envolver a perda de peso, vômitos, diarreia, hipotonia, letargia, icterícia, hepatomegalia, insuficiência hepática, doença tubular renal, alterações hematológicas, falência ovariana e sepse neonatal por *E. coli*.

As alterações crônicas mais prevalentes são decorrentes do excesso da galactose, e incluem déficit cognitivo, comprometimento da memória e aprendizagem, ataxia, dispraxia, alterações da fala, distúrbios motores como ataxia, entre outros.

A triagem neonatal para galactosemia é o exame mais importante para detecção precoce, e deve ser realizada nos primeiros dias de vida. O exame de rastreio é suficiente para a identificação da galactosemia (independente da forma), e para que se inicie o tratamento, ou seja, para que se exclua a galactose da dieta. Todo recém-nascido em que for suspeitada a galactosemia, independente da enzima deficiente, deve iniciar tratamento imediatamente, substituindo-se o leite materno, leite de vaca ou fórmulas infantis tradicionais por leite de soja ou fórmula elementar (leite livre de galactose). Se a galactose não for retirada da dieta, a síndrome tóxica pode evoluir e dar origem a complicações com risco de vida.

Recentemente, a Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021, alterou o Programa Nacional de Triagem Neonatal, ampliando o rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho, incluindo a triagem / rastreio das galactosemias.

“Os métodos usados no diagnostico da galactosemia clássica, incluem: i) pesquisa de substâncias redutoras na urina, que tem a desvantagem de a galactose poder desaparecer entre 8-12 h apos ser

*eliminada da dieta; ii) teste de rastreio neonatal que detecta galactose total (Bosch, 2006); iii) teste de Beutler para atividade de GALT (Fujimoto et al, 2000); determinação de galactitol ou galactose-1-fosfato por espectrometria de massa em tandem; iv) caracterização molecular para identificação de mutações no gene GALT (Vasquez, 2007)”.*⁵

O exame padrão ouro para o diagnóstico definitivo da galactosemia clássica, consiste na determinação da atividade da enzimática da galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) em eritrócitos isolados (a partir de sangue periférico), associada a determinação dos níveis plasmáticos de galactose total e/ou GAL-1-P, diferenciando os tipos de galactosemia, o que pode ser feito preferencialmente durante a triagem neonatal ou a partir da suspeita clínica.

A dosagem sérica da galactose total encontra-se elevada na galactosemia clássica, mas não é específica para a forma clássica, pois, encontra-se também elevada nas outras formas da galactosemia, por deficiência na atividade de outra enzima da Via de Leloir.

A identificação das mutações **não é essencial** para o diagnóstico, e é geralmente utilizada para fazer correlação entre o genótipo e o fenótipo / evolução clínica. Apesar de a galactosemia clássica ser uma doença autossômica recessiva, causada por mutações em um único locus (gene GALT), há uma considerável heterogeneidade bioquímica e fenotípica entre os pacientes, tanto entre os que apresentam mutações diferentes, quanto os que apresentam a mesma mutação. Há muita controvérsia na literatura entre os estudos realizados, que buscaram estabelecer / estudar a correlação entre o genótipo e o fenótipo na galactosemia.

“As mutações mais comuns estão associadas a variantes com efeito clínico mais leves e são consideravelmente mais prevalentes que aquelas que levam a forma clínica clássica da galactosemia. A mutação mais frequente no gene GALT é a p.N314D, que está associada a duas isoformas da enzima GALT: a variante Los Angeles (Duarte 1 ou D1) caracterizada por um aumento na atividade enzimática e a (Duarte 2 Ou D2) caracterizada por

uma redução na atividade enzimática”.

1) **Galactosemia do tipo I – Forma Clássica:** é a forma mais comum e grave, se manifesta precocemente desde o período neonatal como doença potencialmente fatal. Há deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT), e a galactose-1-fosfato não pode ser convertida em glicose-1-fosfato. O gene que codifica esta enzima é conhecido por estar localizado no cromossomo 9p13.

2) **Galactosemia do tipo II - Deficiência de galactoquinase (GALK):** tem como principal característica clínica a catarata juvenil, causada pelo galactiol, que lesa osmoticamente as fibras do cristalino. O gene que codifica esta enzima está localizado no cromossomo 17q24. A incidência estimada da galactosemia tipo II é variável, estimada em 1/40.000 nascimentos. O tratamento é o mesmo da galactosemia clássica. Quando há adesão precoce ao tratamento, há uma redução nos níveis plasmáticos de galactose e de galactiol, com consequente prevenção e até mesmo regressão da catarata.

3) **Galactosemia do tipo III - Deficiência de uridina difosfato galactose 4-epimerase (UDP GALE):** é a forma mais rara dos distúrbios do metabolismo da galactose, com poucos casos registrados na literatura. O gene que codifica esta enzima está localizado no cromossomo 1pter-1p21. Existem duas formas da galactosemia tipo III: a periférica (quando a atividade da enzima está reduzida apenas nas células sanguíneas), e a forma generalizada (quando diversos tecidos como fígado e fibroblastos de pele demonstram redução/ausência de atividade enzimática). O quadro clínico grave desta forma de galactosemia, é atribuído a forma generalizada da doença.

4) **Variante Duarte:** é decorrente de uma mutação mais branda, ocorre deficiência parcial da atividade enzimática. Apesar de poderem apresentar concentrações elevadas de metabólitos de galactose, geralmente cursam com forma assintomática. Os pacientes permanecem assintomáticos ao longo de toda a vida, com atividade enzimática superior a 25%. Pacientes homozigotos têm atividade enzimática de 50%, e heterozigotos até de 75%

da atividade normal.

“O paradoxo da boa saúde, apesar de altas concentrações de metabólitos, levou a uma variedade de opiniões e práticas no paciente com galactosemia Duarte. Alguns autores argumentam que antes da elevação desses metabólitos, isso é motivo suficiente implementar restrições temporárias de galactose; outros sugerem que se o menor é assintomática, não há razão para qualquer intervenção dietética”.⁴

“Por essas razões, vários autores têm estudado os efeitos dos metabólitos sobre esses pacientes e, até o momento, não há diferença significativa na prevalência de complicações entre aqueles com galactosemia Duarte e controles saudáveis. Da mesma forma, também não há diferença no neurodesenvolvimento, linguagem e fala em pacientes expostos a dieta de restrição versus pacientes com variante Duarte alimentado com leite humano ou fórmulas laticínios”. Os estudos respaldam com robustez, que os pacientes com a variante Duarte, não têm complicações do neurodesenvolvimento ao longo da vida”.⁴

“Caso seja observada dieta restrita na infância, recomenda-se que o desafio seja realizado a partir de um ano de idade, seguido da dosagem das concentrações de Gal-1-fosfato, caso estas sejam inferiores a 1 mg/dL, sugere a interrupção da restrição alimentar. Em pacientes que não recebem dieta restrita, é possível optar pela dosagem de Gal-1-fosfato após um ano, para confirmar que as concentrações permanecem dentro dos limites normais”.

“O diagnóstico é estabelecido medindo-se a atividade da enzima GALT e de acordo com os laudos de testes genéticos que identificam a existência, ou não, da mutação D2”.

A determinação da atividade da enzimática da galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) em eritrócitos isolados (a partir de sangue periférico), associada a determinação dos níveis plasmáticos de galactose total e/ou GAL-1-P, possibilita a diferenciação dos tipos de galactosemia.

“Os testes genéticos moleculares são utilizados em alguns programas

de triagem, mas não em outros, para diferenciar a galactosemia clássica da de Duarte ou de formas heterozigóticas compostas benignas (Comeau et al., 2004; Coss et al. 2013; Couce et al., 2011;”.²

Considerando os estudos atuais, a ausência da realização do exame de sequenciamento genético, não impede o estabelecimento de diagnóstico diferencial entre a galactosemia clássica e as demais formas/variantes, tampouco a introdução de terapêutica e seguimento adequados.

De acordo com “International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up”, os médicos devem confirmar o diagnóstico de galactosemia clássica pela medição da atividade da enzima GALT nos glóbulos vermelhos (ausente ou significativamente diminuído) e/ou análise do gene GALT, devendo introduzir o tratamento com restrição dietética para os pacientes com atividade enzimática abaixo de 10% e/ou presença de variações patológicas em ambos alelos do gene GALT. Até o momento, não há evidências suficientes para concluir se os pacientes com 10-15% de atividade residual de GALT deve ou não ser tratada.

O “guideline for the management of classical galactosemia”, não recomenda o tratamento de pacientes com a variante Duarte.⁷ *“Não existe um consenso geral sobre o tratamento de Duarte 2 ou formas heterozigóticas leves”.²*

Os exames de rastreamento em recém-nascidos (“teste do pezinho”, que incluem a pesquisa da galactosemia), são suficientes para identificar os casos de galactosemia, independente da forma / variante, (se clássica ou tipo I, tipo II, tipo III ou variante Duarte), antes do início da sintomatologia aguda grave, e possibilitam a restrição dietética, levando à remissão da sintomatologia aguda, prevenindo a mortalidade e minimizando as incapacidades de longo prazo.

No **caso concreto**, não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de realização do exame específico requerido, análise molecular de DNA - sequenciamento do gene GALT.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a [Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990](#) (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências.
- 2) Triagem Neonatal para Galactosemia. Relatório de Recomendação nº 379, CONITEC outubro/2018.
- 3) Galactosemia: screening and diagnosis. [Clinical Biochemistry Volume 24, Issue 4](#), August 1991, Pages 293-300.
[https://doi.org/10.1016/0009-9120\(91\)80003-L](https://doi.org/10.1016/0009-9120(91)80003-L)
- 4) Galactosemia: revisión de la bibliografía. Artículo de revisión. Acta Pediatr Mex. 2021;42(1):27-43. www.actapediatrica.org.mx
- 5) Diagnóstico da Galactosemia Clássica. Faculdade de Ciências da Saúde, Portugal. <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/929/2/24-34.pdf>
- 6) Análise do Perfil Genotípico de Pacientes com Galactosemia Clássica e Estudo da Relação do Genótipo com Fenótipo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, 2015.
<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/tde-28072015-111110/publico/DoutoradoDanielFantozziGarcia.pdf>
- Duarte Variant Galactosemia. Judith L Fridovich-Keil, PhD,¹ Michael J Gambello, MD, PhD,² Rani H Singh, PhD, RD,² and J Daniel Sharer, PhD³
Created: December 4, 2014; Revised: June 25, 2020.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/pdf/Bookshelf_NBK258640.pdf
- 7) International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. [J Inherit Metab Dis.](#) 2017; 40(2): 171–176. Published online 2016 Nov 17. doi: [10.1007/s10545-016-9990-5](https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5)

V – DATA:

31/05/2022

NATJUS – TJMG