

## Avaliação Genético-Clinica do Recém-Nascido

*Sociedade Brasileira de Genética Clínica*

---

**Elaboração Final:** 14 de setembro de 2007

**Autoria:** Brunoni D, Martins AM, Cavalcanti DP, Cernach  
MCSP

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:**

Foram identificados 325 artigos na pesquisa de referências bibliográficas, realizada na base de dados Pubmed (National Library of Medicine) usando os descritores: birth defects. Os seguintes limites foram utilizados: estudos aplicados em humanos, recém-nascidos a um mês de idade, língua inglesa e período entre 1990 e 2001, abordagem clínica. Foi realizada a busca de referências cruzadas e artigos relacionados mais relevantes como estudos epidemiológicos multicêntricos clássicos. Procurou-se indicar trabalhos relevantes de autores brasileiros.

## **OBJETIVOS:**

1. Definir os recém-nascidos (RNs) que têm indicação para avaliação genética; baseado no risco individual e familiar;
2. Definir os natimortos e óbitos neonatais que têm indicação de estudo genético;
3. Revisar a literatura atual sobre o recém-nascido com anomalias congênitas propondo um roteiro de investigação; A: para estabelecimento diagnóstico; B: para estabelecimento do prognóstico individual dos RNs vivos (baseado na história natural da doença); orientando evolução e possíveis tratamentos; C: para estabelecimento do prognóstico clínico e reprodutivo da família;
4. Definir os RNs com sinais e sintomas que sugerem doenças metabólicas hereditárias (Erros Inatos do Metabolismo - EIM).

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.  
B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.  
C: Relatos e séries de casos clínicos.  
D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

## **PROCEDIMENTOS:**

1. História clínica abrangendo: história familiar, história da gravidez e dados de nascimento, evolução após o nascimento;
2. Exame físico geral e especial (do fenótipo morfológico);
3. Exames complementares gerais (bioquímicos, hematológicos) e especiais: Estudo cromossômico (cariótipo com bandeamento de linfócitos ou fibroblastos; técnicas de citogenética molecular - cariótipo com FISH - fluorescence in situ hybridization e estudo molecular (investigação de mutações gênicas pela análise do DNA);
4. Métodos de diagnóstico por imagem: estudos radiológicos simples e contrastados, ultrasonografias, tomografia computadorizada, ressonância magnética;
5. Exames bioquímicos especiais como triagem urinária para erros inatos do metabolismo, cromatografias de aminoácidos e açúcares em urina e plasma e outros.

Os procedimentos acima constituem o Aconselhamento Genético. Deve ser de responsabilidade do médico treinado em Genética Médica, Dismorfologia Clínica e Doenças Genéticas.

## **EVOLUÇÃO E DESFECHOS:**

1. Estabelecimento do diagnóstico e a partir daí estabelecer o prognóstico individual do paciente, baseado na história natural da doença;
2. Estabelecido o diagnóstico, estabelecer o risco reprodutivo dos pais e outros familiares, de acordo com cada caso;
3. Se não for possível, ainda no período neonatal estabelecer o diagnóstico, fazer seguimento do paciente para tentar atingir este objetivo; ou
4. Determinar que o diagnóstico não pode ser estabelecido, apesar de utilizada de toda a tecnologia disponível para isso;
5. Instituir as medidas terapêuticas cabíveis, como restrição alimentar e correção de distúrbios metabólicos.

## PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES

### AVALIAÇÃO INICIAL

O exame físico com a descrição pormenorizada do fenótipo morfológico (exame genético-clínico), e quando necessário a documentação fotográfica, fornecem a informação mais importante para a definição diagnóstica, já que a maioria dos quadros dismórficos são de diagnóstico clínico<sup>1-5</sup>(C). A suspeita de um EIM se impõe na presença de distúrbio metabólico principalmente se de difícil controle (acidose metabólica, hipoglicemia, hiperglicemia); quadro neurológico precoce (convulsões, letargia, coma, hipotonia); sinais e sintomas inespecíficos (dificuldade de ganhar peso, recusa alimentar, vômitos, desidratação, hepato e/ou esplenomegalia) e hidropsia fetal ou ascite de causa não esclarecida<sup>6,7</sup>(D).

Suportes para o diagnóstico final e tomada de condutas: anamnese e história familiar. É importante o contato com a família para além de obter informações corretas, diminuir a ansiedade dos pais. Preditores importantes: consangüinidade, outros afetados na família e grau de parentesco dos afetados<sup>8</sup>(B) e, além disso, nos casos de EIM história familiar positiva de óbitos neonatais ou na infância precoce de crianças com peso adequado ao nascimento sem fator de risco para sepse e ausência de fator causal suspeito<sup>9</sup>(D).

Dados da evolução pré-natal: Identificar os fatores de risco: exposição fetal a teratógenos químicos e/ou físicos e/ou biológicos. É também importante a obtenção de dados como: atividade fetal, apresentação e tamanho do feto, quantidade e aspecto do líquido amniótico, apgar e patologia da placenta.

Dados de nascimento: condições gerais do recém-nascido ao nascimento e medidas antropométricas<sup>1-5</sup>(C). Fator de confusão no diagnóstico de EIM: sepse neonatal pelos sintomas similares e presença de sepse não afasta EIM, pois estas doenças predisõem a quadros infecciosos<sup>9-11</sup>(D).

### SITUAÇÕES

RN apresentando anomalias menores:

A presença de anomalias menores requer: observação

minuciosa incluindo medidas e comparação com curvas normais. A comparação de características menores, principalmente características faciais, com outros membros da família, como pais e irmãos, permite distinguir características familiares daquelas que podem ter importância diagnóstica<sup>1,2,5,12</sup>(C).

A presença de três anomalias menores indica a pesquisa de anomalias maiores<sup>13-15</sup>(B).

### RN com anomalia maior isolada

As anomalias congênitas dismórficas de alta morbi-mortalidade mais frequentes são as anomalias maiores isoladas<sup>16-18</sup>(B), sendo de reconhecimento óbvio quando externas e de fácil diagnóstico com métodos de imagem quando internas<sup>1-3</sup>(D). Para considerá-la isolada, se faz necessária a investigação detalhada do fenótipo e da presença de outras anomalias maiores utilizando-se de exames complementares apropriados.

A história familiar é extremamente importante, verificando a presença de outros afetados na família, o que poderia aumentar o risco de recorrência deste quadro. A maioria dos defeitos isolados tem risco aumentado (>1%) e, em alguns casos, risco de 10% ou maior<sup>19</sup>(D). Baseado nos riscos de recorrência e na possibilidade, na maioria dos casos, de diagnóstico pré-natal, a investigação genético-clínica e aconselhamento genético deve ser indicada<sup>8,20</sup>(B).

### RN com anomalias múltiplas

Recém-nascido com pelo menos três malformações maiores e associadas ou não a defeitos menores, caracterizam as síndromes malformativas<sup>14</sup>(B). Nesse caso, o exame físico minucioso identificando anomalias menores

associadas são de grande importância para a definição diagnóstica. A investigação baseada na história familiar, em pesquisa de outras anomalias, lançando-se mão de diagnósticos de imagem são extremamente importantes para definir o quadro clínico. Neste grupo, o estudo cromossômico é de grande importância (6% de todas as graves malformações em recém-nascidos têm causa cromossômica)<sup>21-25</sup>(C) e a triagem adequada para estudo cromossômico de recém-nascidos com anomalias congênitas múltiplas revela que, excetuando a síndrome de Down, em cerca de 30% dos casos detecta-se uma cromossomopatia<sup>26</sup>(B).

Na maioria das vezes, o diagnóstico é clínico e se uma síndrome específica foi identificada, então deve ser investigada na literatura apropriada e as características comparadas com as do paciente. Quando o diagnóstico é desconhecido, as características maiores, as anomalias específicas ou os sistemas envolvidos, podem ser listados e servir como ponto de partida para a investigação do diagnóstico<sup>5</sup>(D). Nesta etapa o trabalho de pesquisa deve ser amplo. Recursos de bancos de dados informatizados devem ser usados<sup>27</sup>(C).

Outros exames podem ser utilizados para a investigação dos casos de síndromes malformativas, como técnicas especiais de citogenética e biologia molecular, envolvendo a análise de DNA. O médico geneticista deverá estar atualizado com as novas técnicas para saber indicar essas pesquisas em momento oportuno.

### Investigação dos pacientes apresentando anomalia genital

Neste caso, é importante que um diagnóstico definitivo seja estabelecido o mais rápido possível

para que um tratamento apropriado possa ser estabelecido para minimizar as complicações médicas, psicológicas e sociais (Academia Americana de Pediatria)<sup>28</sup>. A investigação nesses casos requer, além dos procedimentos habituais de anamnese, realização de exames de diagnóstico por imagem como ultra-sonografias e genitografias<sup>28,29</sup>(D). O geneticista clínico deve contar com o endocrinologista e cirurgião pediátricos para definir o diagnóstico e as condutas clínico-cirúrgicas.

Outras situações com indicações precisas de Aconselhamento Genético e realização de estudo citogenético<sup>1-5</sup>(D):

> Características clínicas sugestivas de síndromes cromossômicas conhecidas;

> Retardo de crescimento intra-uterino de causa inexplicada;

> Características de mosaïcismo: manchas hipomelanóticas, distúrbios de pigmentação, assimetrias;

> Embriões espontaneamente abortados, fetos natimortos inexplicados, e placentas hidrópicas;

> Pais (e eventualmente outros familiares) de fetos ou RNs com alteração cromossômica estrutural.

Perdas fetais: natimortos e abortos.

Nos óbitos fetais as anomalias congênitas variam de 7% a 21%, sendo que as anomalias cromossômicas são identificadas entre 5% a 10% dos natimortos<sup>21,24</sup>(C).

Recomenda-se que seja realizada autópsia nos natimortos e óbitos neonatais precoces, sendo importante a presença de um geneticista,

desde o momento da realização da autópsia até a confecção do laudo final dos resultados, sendo que as principais indicações para estudo completo são<sup>30</sup>(D):

> Natimortos e RNs com óbito neonatal precoce apresentando anomalias externas ou suspeita de anomalias internas;

> Retardo de crescimento intra-uterino;

> Hidropisia não-imune;

> Famílias com história prévia de perda fetal ou neonatal;

> Feto macerado.

RN com suspeita de Erro Inato do Metabolismo (EIM)

SINAIS E SINTOMAS

Os seguintes grupos representam uma classificação clínica de grande utilidade para guiar a investigação diagnóstica<sup>7,31</sup>(D):

## GRUPO I

Sinais e sintomas permanentes e progressivos, sem relação com ingestão alimentar ou intercorrências, as chamadas doenças de depósito: doenças lisossomiais e peroxissomiais. Quadro clínico no recém-nascido: hidropisia fetal, ascite; fácies grosseiro (Gangliosidose tipo I, I-Cell disease) ou típico (Zellweger) com quadro neurológico (convulsão, hipo ou hipertonia).

## GRUPO II

Compromete metabolismo intermediário (aminoácidos e açúcares), caracterizado por

quadro de intoxicação aguda (acidose metabólica, alcalose respiratória, hipo ou hiperglicemia, recusa alimentar, vômitos, desidratação, dificuldade de ganhar peso, hepatomegalia e/ou hepatopatia, letargia, coma, convulsão, hipo ou hipertonia) e intoxicação crônica (atraso do desenvolvimento, alterações oculares, retardo mental). Fazem parte deste grupo as aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, defeitos do ciclo da uréia e as intolerâncias aos açúcares. Quadro clínico no recém-nascido: é o que está descrito na intoxicação aguda, e essa descompensação é em geral no berçário. Pode predispor à septicemia, ou seja, a presença de sepsis não afasta o diagnóstico de um erro inato do metabolismo.

## GRUPO III

Compromete produção e/ou utilização de energia, são as doenças mitocondriais, hiperlactemias congênitas, defeitos de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e doenças de depósito de glicogênio. Quadro clínico no recém-nascido: microcefalia, quadro neurológico grave com manifestação precoce (na sala de parto) de convulsão, hipotonia, malformação cerebral e aumento de ácido láctico no sangue e/ou no líquido cefalo-raquidiano (hiperlactemias congênitas-deficiências de piruvato desidrogenase ou carboxilase); hipoglicemia, convulsão, acidose metabólica e corpos cetônicos negativos na urina (defeitos de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos); hipotonia grave, cardiomegalia e dificuldade de se alimentar (glicogenose Tipo II-Pompe); hipoglicemia, hepatomegalia e hiperlactemia (glicogenose).

## INVESTIGAÇÃO DO DIAGNÓSTICO<sup>32</sup>(C)

### GRUPO I

Triagem urinária para EIM, dosagem de glicosaminoglicanos, oligossacarídeos ou ácido siálico na urina, dependendo do quadro.

Dosagem da atividade enzimática dirigida pelo resultado da pesquisa da urina. Pesquisar ácidos graxos de cadeia muito longa quando suspeitar de doença peroxissomial (Zewlleger e suas variantes).

## GRUPO II

Triagem urinária para EIM, em geral corpos cetônicos + na urina, gasometria venosa, sódio, potássio e cloro (calcular “anion gap” -  $(Na + K) - (HCO_3 + Cl)$ ; se  $>$  que 16, pensar em acidúrias orgânicas); glicemia (hipo ou hiperglicemia), lactato, piruvato e amônia, enzimas hepáticas se houver indicação (icterícia e/ou hepatomegalia). Dosagem de ácidos orgânicos na urina, dosagem quantitativa de aminoácidos no sangue, dosagem de acilcarnitinas na dependência do quadro.

## GRUPO III:

Triagem urinária para EIM, em geral corpos cetônicos na urina negativos, gasometria venosa, sódio, potássio e cloro (“anion gap” em geral não muito elevado), glicemia (hipoglicemia), lactato, piruvato e amônia, enzimas hepáticas se houver indicação.

## TRATAMENTO<sup>6,9,11,33</sup>(D)

### GRUPO I

Não tem tratamento específico no período neonatal, por enquanto só de suporte.

### GRUPO II

Na presença de acidose metabólica, anion gap  $>$  16, hipo ou hiperglicemia, suspender a dieta por 24 horas e manter o recém-nascido com aporte adequado de glicose via endovenosa e correção da acidose ou outro distúrbio. Se houver melhora dos

parâmetros laboratoriais, colher os exames mais específicos no momento da descompensação, deixar em jejum nas mesmas condições descritas acima e passar uma dieta hipoproteica com 1 grama de proteína/kg/peso e observar a evolução, se boa, dar alta com essa dieta.

Se a suspeita for frutosemia ou galactosemia, fazer o tratamento adequado após o diagnóstico.

### GRUPO III

Tratamento específico existe na glicogenose do tipo I e deve ser instituído; nas hiperlactemias congênicas a dieta cetogênica pode ajudar a controlar crises convulsivas de

difícil controle; defeitos de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos evitar jejum prolongado.

Em todos os casos com suspeita de EIM após as medidas de urgência que garantam a vida do recém-nascido, preocupar-se com o diagnóstico de certeza e com o aconselhamento genético.

### PREVENÇÃO

Todos os EIM são doenças mendelianamente transmitidas, sendo que a maioria dos modelos de herança são do tipo autossômico recessivo. Assim, feito o diagnóstico de um recém-nascido portador de um EIM, automaticamente o risco para outros filhos dos pais desta criança é alto, de 25%<sup>11</sup>(D).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunoni D. Anomalias congênicas. Conceito e Conduta. In: Segre CAM, Armellini PA, Marino WT. RN. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 123-8.
2. Brunoni D. Alto risco genético. Aspectos neonatais. *Pediatr Mod* 1986; 21:415-22.
3. Brunoni D. Genética das malformações congênicas. *Pediatr Mod* 1988; 23:4-14.
4. Chen H. An Approach to work-up of dysmorphic patients: clinical, cytogenetic, and molecular aspects. *Keio J Med* 1994; 43:98-107.
5. Witt DR, Hall JG. Approach to multiple congenital anomaly syndromes. *Semin Perinatol* 1985; 9:219-31.
6. Wappner RS. Biochemical diagnosis of genetic diseases. *Pediatr Ann* 1993; 22:282-92, 295-7.
7. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: Mc graw-Hell; 1995. p. 327-400.
8. Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R. A population-based study of the risk of recurrence of birth defects. *N Engl J Med* 1994; 331:1-4.
9. Seashore MR, Rinaldo P. Metabolic disease of the neonate and young infant. *Semin Perinatol* 1993; 17:318-29.
10. Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J* 1999; 117:251-65.

11. Wilcox WR. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. Disponível em URL: <http://www.neonatology.org/syllabus/iem.html>.
12. Frias JL, Carey JC. Mild errors of morphogenesis. *Adv Pediatr* 1996; 43:27-75.
13. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, et al. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr* 1987; 110:531-7.
14. Marden PH, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64:357-71.
15. Mehes K, Mestyan J, Knoch V, et al. Minor malformations in the neonate. *Helv Paediatr Acta* 1973; 28:477-83.
16. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Paz E. Atlas geográfico de las malformaciones congénitas en Sudamérica. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1995. p. 144.
17. Myriantopoulos NC, Chung CS. Congenital malformations in singletons: epidemiologic survey. Report from the collaborative perinatal project. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974; 10:1-58.
18. Stevenson AC, Johnsnton HA, Stewart MI. Congenital malformation. A report of a series of consecutive births in 24 centres. *Bull World Health Organ* 1966; 34: 9-127.
19. Carter CO. Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* 1976; 32:21-6.
20. Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, et al. Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Pediatr* 1984;104: 386-90.
21. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention. (first of two parts). *N Engl J Med* 1983; 308:424-31.
22. Ling EW. Frequency and load of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit, prenatal diagnosis, and perinatal management. *Semin Perinatol* 1992;16:352-7.
23. Lubs HA, Ruddle FH. Chromosomal abnormalities in the human population: estimation of rates based on New Haven newborn study. *Science* 1970; 169:495-7.
24. Schauer GM, Kalousek DK, Magee JF. Genetic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 1992; 16:341-51.
25. Sergovich F, Valentine GH, Chen AT, et al. Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. *N Engl J Med* 1969; 280:851-5.
26. Borovik CL, Brunoni D, Sato AE, et al. Chromosome abnormalities in selected newborn infants with malformations in Brazil. *Am J Med Genet* 1989; 34:320-24.
27. Winter R, Baraitser M. Oxford medical dysmorphology database on CD-ROM. Oxford medical databases series. Oxford: University Press, 1996.
28. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106:138-42.

29. McGillivray BC. The newborn with ambiguous genitalia. *Semin Perinat.* 1992; 16:365-8.
30. Curry CJ. Pregnancy loss, stillbirth, and neonatal death. A guide for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:157-92.
31. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102:E69.
32. Martins AM, D´Almeida V, Tavares FM, et al. Características de um ambulatório geral de doenças metabólicas hereditárias. Disponível em URL: <http://www.brazilpednews.org.br>.
33. Lindor NM, Karnes PS. Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:987-8.