

Hiperfenilalaninémia materna - causa de microcefalia e atraso do desenvolvimento de uma criança

Sandra Mesquita*, Arlete Crisóstomo*, Jorge Saraiva**

RESUMO

A hiperfenilalaninémia é consequência de defeitos no sistema de hidroxilação da fenilalanina com consequente aumento sérico deste aminoácido. Os níveis de fenilalanina plasmática maternos, quando aumentados durante a gravidez, são teratogénicos associando-se a um maior risco de atraso do crescimento intra-uterino, malformações congénitas, microcefalia e atraso do desenvolvimento psicomotor.

Os autores descrevem o caso clínico de um rapaz de quatro anos, ex-prematuro, com microcefalia e síndrome dismórfica. É filho de mãe epiléptica com défice cognitivo ligeiro e evoluiu com atraso global do desenvolvimento e epilepsia. Do estudo efectuado destacamos níveis maternos de fenilalanina plasmática aumentados (12,9 mg/dl).

Atendendo a que a introdução do diagnóstico precoce para a fenilcetonúria em Portugal só foi feita em 1979, algumas mulheres em idade fértil com hiperfenilalaninémia desconhecem a sua condição com consequente risco para os filhos. Os autores concluem que na presença de uma microcefalia de início pré-natal, aliada a um atraso do desenvolvimento, o médico deve suspeitar de uma hiperfenilalaninémia/fenilcetonúria materna e proceder ao doseamento da fenilalaninémia materna.

Palavras-chave: Hiperfenilalaninémia materna, fenilcetonúria, microcefalia, atraso desenvolvimento.

Nascer e Crescer 2004; 13 (2): 133-137

INTRODUÇÃO

A fenilalanina é um aminoácido essencial fundamental para a síntese proteica. Grande parte da fenilalanina ingerida é convertida em tirosina pela enzima fenilalanina hidroxilase hepática, que necessita ainda de um cofactor, a tetrahydrobiopterina (BH4). A hiperfenilalaninémia (HF), nome genérico dado aos níveis elevados de fenilalanina plasmática (> 2mg/dl), surge assim por um bloqueio na conversão da fenilalanina em tirosina⁽¹⁾. Os defeitos podem ocorrer a nível da fenilalanina hidroxilase ou das enzimas que sintetizam ou reduzem a coenzima BH4⁽²⁾ (figura 1). Nas situações de HF parte da fenilalanina é metabolizada, por uma via alternativa, em ácido fenilpirúvico, fenilático e fenilacético. Este último é excretado na urina como fenilacetilglutamina, conferindo-lhe um odor característico (a rato). Do aumento da excreção urinária de fenilcetonas resulta o nome de "fenilcetonúria"^(1,3).

A fenilcetonúria é uma doença autossómica recessiva, secundária a um défice da enzima fenilalanina hidroxilase hepática constituindo 98% das HFs. Com o aparecimento do teste de Guthrie (doseamento semi-quantitativo da fenilalanina), foi possível pesquisar sistematicamente a fenilcetonúria a todos os recém nascidos^(3,4). Este teste encontra-se disponível em Portugal desde 1979, permitindo uma cobertura nacional praticamente universal (99%)^(5,6). Até ao final de 1999 tinham sido rastreados mais de 1.900.000 recém nascidos e detectados 160 casos de fenilcetonúria o que nos dá uma incidência aproximada de 1:12000⁽⁵⁾.

As crianças com fenilcetonúria são normais ao nascimento, mas com o início

da alimentação, verifica-se um aumento da fenilalanina no organismo, conduzindo a uma deterioração neurológica progressiva. A patogenia da lesão neurológica envolve distúrbios da mielinização e da síntese proteica além das consequências do défice da tirosina na síntese de neurotransmissores (L-dopa, serotonina). Quando não tratados resultam défices psicomotores graves, epilepsia, tremor, hipertonia, diplegia, alterações do comportamento, microcefalia, alterações cutâneas e urina com odor a rato. Estes doentes são frequentemente (mas nem sempre) loiros, de olhos azuis e pele clara, reflexo da falta de melanina, derivada da tirosina, apresentando um fenótipo mais claro que os seus progenitores (pseudo-albinismo secundário)^(3,4,6).

O tratamento corrente consiste numa dieta à base de alimentos, com pouco ou nenhum teor em fenilalanina, suplementados em tirosina e outros oligoelementos. O objectivo é manter o nível de fenilalanina entre 2-6 mg/dl^(4,6). Além de ser tóxico para o sistema nervoso central, a fenilalanina é também um importante teratogénico sendo responsável por uma embriofetopatia - HF materna ou fenilcetonúria materna - que se caracteriza entre outros por um atraso mental (AM) e microcefalia⁽⁷⁾.

CASO CLÍNICO

Criança de quatro anos, sexo masculino, seguida na consulta de desenvolvimento por atraso global do desenvolvimento e microcefalia congénita.

Pais não consanguíneos. Mãe de 36 anos com epilepsia, atraso cognitivo ligeiro, história de dois abortamentos espontâneos; frequentou o 4º ano de

* Serviço de Pediatria - Hospital Santo André - Leiria
** Consulta de Genética do Hospital Pediátrico de Coimbra

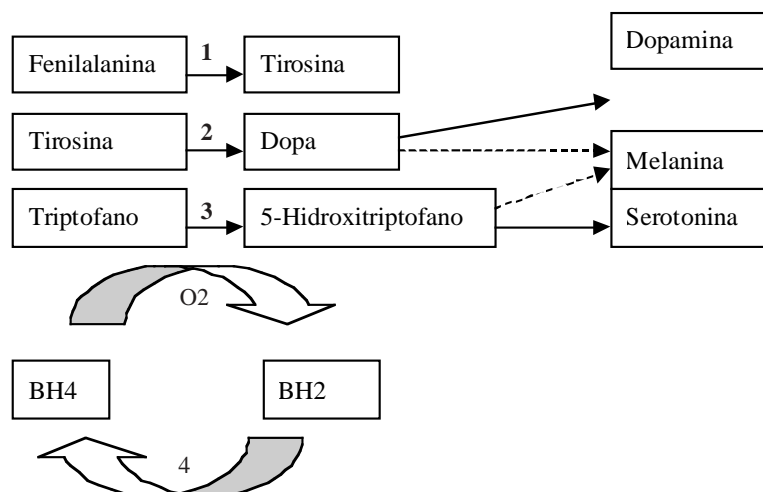


Figura 1 - A fenilalanina é convertida em tirosina pela fenilalanina-4-hidroxilase (1). Resulta numa acumulação de fenilalanina e consequente défice de tirosina, com diminuição da síntese dos neurotransmissores (dopamina, serotonina) e melanina. Além disso os valores elevados de fenilalanina inibem as enzimas 2 (tirosina-3-hidroxilase) e 3 (triptofano-5-hidroxilase), agravando ainda mais o problema. As enzimas 1, 2 e 3 necessitam de um cofactor a tetrahydrobiopterina (BH4). A dihydrobiopterina (BH2) resultante é reduzida a BH4 pela NADH-BH2 redutase permitindo a regeneração da BH4.

escolaridade sendo cantoneira de profissão e o pai de 42 anos de idade, frequentou o 6º ano de escolaridade, sem antecedentes de dificuldades de aprendizagem.

É o primeiro filho de uma terceira gesta de risco não planeada, vigiada e medicada com vários anti-epilépticos: diazepam, clonazepam, fenitoina e fenobarbital. As serologias no último trimestre foram: toxoplasmose e rubéola imune; citomegalovírus não imune; antigénio HBs e VDRL negativos. A ecografia às 32 semanas revelou microcefalia fetal.

O parto foi eutócico às 33 semanas, após duas doses de dexametasona; APGAR 10 ao 5º minuto; peso no percentil 50 (P₅₀) (1880g), comprimento no P₁₀₋₂₅ (41 cm), perímetro cefálico inferior ao P₅ (27 cm). No período neonatal de salientar icterícia fisiológica com necessidade de fototerapia e confirmação de uma microcefalia grave.

Seguido desde os primeiros meses de vida na consulta de Pediatria, constatando-se um atraso nas aquisições psicomotoras: controle cervical depois dos nove meses; sentou-se sozinho aos 12 meses; andou aos 22 meses e disse

as primeiras palavras aos 23 meses. Desde cedo (mês e meio) foram notadas alterações do tónus com hipotonia axial e hipertonia dos membros inferiores. Aos dois anos e meio é diagnosticada epilepsia.

Aos quatro anos de idade era uma criança com atraso do desenvolvimento psicomotor grave (sobretudo na área da linguagem); microcefalia (figura 2); fácies dismórfico: bossa frontal, hipertelorismo, anteversão das narinas, boca grande e com lábios finos (figura 3). Perante este quadro são colocadas várias hipóteses de diagnóstico: 1) S. fetal de hidantína; 2) Síndrome genético: S. Smith-Lemli-Opitz (S.SLO)/outro; 3) Doença metabólica; 4) HF materna.

Foi submetido a vários exames auxiliares de diagnóstico, entre os quais uma ecografia transfontanelar onde foi visível uma “dilatação ventricular”; ressonância magnética cerebral que mostrou atrofia das estruturas mesiais dos lobos temporais; electroencefalograma aos cinco meses normal e aos dois anos e meio com actividade paroxística generalizada e fotossensibilidade; bioquímica (glicose, sódio, potássio, cloro, fósforo, cálcio, colesterol, ácido

úrico, TGO, TGP, CPK) normal; gasometria arterial sem alterações; cariótipo: 46,XY - normal; estudo metabólico (aminoácidos séricos e urinários, ácidos orgânicos urinários, amónia, lactato, piruvato, lactato/piruvato): sem alterações; rastreio do S. SLO: negativo.

Estudo metabólico na mãe: fenilalanina aumentada com 12,9 mg/dl.

Concluiu-se portanto por um síndrome de HF materna / fenilcetonúria materna.

Foram posteriormente orientados para uma consulta de doenças metabólicas onde foi proposto à mãe iniciar dieta pobre em fenilalanina. As ecografias cardíaca e renal, que realizou posteriormente, foram normais.

DISCUSSÃO

A fenilcetonúria materna ou HF materna é uma entidade rara, descrita em 1957 por Dent em três filhos não fenilcetonúricos com AM, cuja mãe apresentava fenilcetonúria⁽⁸⁾. Em 1963 Mabry e col. apontam a fenilcetonúria materna como causa de AM⁽⁹⁾. Estudos subsequentes mostraram que estas mulheres, quando não tratadas, têm maior risco de abortamento espontâneo (24%), de terem filhos com AM (92%), microcefalia (73%), cardiopatias (15%) e um baixo peso ao nascimento (40-52%)⁽⁴⁾.

Apesar de terem uma hidroxilação normal da fenilalanina, estas crianças são prejudicadas pela exposição, in útero, a níveis tóxicos e teratogénicos de fenilalanina materna. Devido à presença de um gradiente positivo ao longo da placenta, a concentração de fenilalanina no feto é o dobro da materna, interferindo desde cedo nas etapas da organogénese e mais tarde na mielinização e maturação do sistema nervoso central. Além da microcefalia, AM (maioria com QIs < 50) e baixo peso ao nascimento, este síndrome manifesta-se ainda por um crescimento pós-natal lento; aumento do tónus muscular; alterações da marcha e fácies dismórfico, que se assemelha ao síndrome fetal alcoólico. As malformações são sobretudo cardíacas (defeitos do septo interventricular, interau-

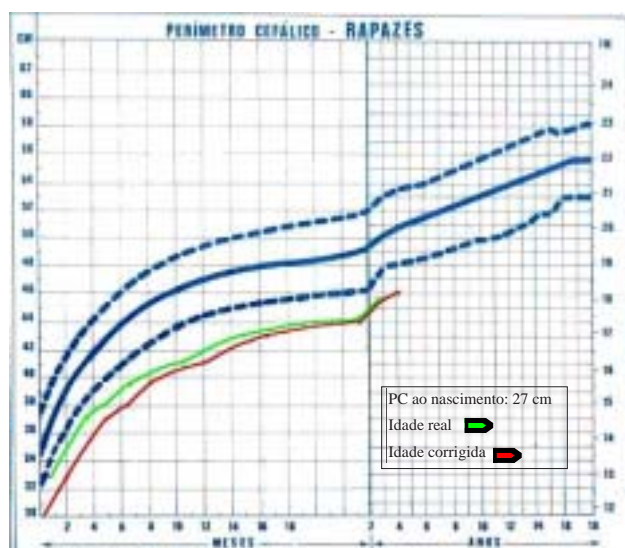


Figura 2 - Evolução do perímetro cefálico desde o nascimento. PC - perímetro cefálico.



Figura 3 - Fenótipo: fronte alta, hipertelorismo, filtro longo, boca grande com lábio superior fino.

foram avaliados os efeitos provocados no feto pelos diferentes graus de HF materna e qual o efeito da dieta nas diferentes fases da gravidez. Demonstraram que mesmo com concentrações de fenilalanina maternas consideradas mais seguras (entre 3-10 mg/dl), a percentagem de AM era 21%, microcefalia 24%, 13% baixo peso e 8% de abortamento espontâneo. Quando comparados com os casos em que as mães faziam tratamento essas percentagens diminuem significativamente atingindo uma prevalência mínima, à medida que os níveis de fenilalanina materna se aproximam dos valores normais, semelhantes à população em geral^(1,11,12). Os níveis de fenilalanina recomendados durante a gravidez situam-se entre 2-6 mg/dl ou mesmo entre 1 e 4 mg/dl de acordo a associação europeia de fenilcetonúria (ESPKU)^(4,5,10).

O cumprimento da dieta, iniciada antes da concepção ou nas primeiras 8 a 10 semanas de gestação permite a diminuição acentuada dos efeitos major da fenilalanina sobre o embrião/feto⁽¹²⁾. Contudo isso só é possível se o diagnóstico de fenilcetonúria for feito antecipadamente. Hanley ao rever este assunto concluiu que cerca de 50% das mulheres que têm a sua primeira gravidez nos EUA, Canada e Europa podem não ter feito o rastreio neonatal⁽¹³⁾. Atendendo à data de início do rastreio neonatal da fenilcetonúria em Portugal (1979), muitas mulheres, actualmente em idade fértil, não fizeram diagnóstico precoce e um número desconhecido de mulheres com HF / fenilcetonúria desconhecem a sua condição. Além disso, apesar da maior parte das recomendações internacionais defenderem uma dieta para a vida em todos os doentes com HF (sobretudo aqueles com níveis superiores a 6-10 mg/dl), a falta de cumprimento tem início já desde a infância tardia. Pela adolescência, muitos dos doentes abandonaram a dieta e a maioria tem níveis de fenilalanina acima dos recomendados^(4,5). Os adultos que abandonam precocemente a dieta têm menor capacidade de concentração, de tomar decisões em situações de stress, de conjugar novas informações, maior dificuldade no

ricular, persistência do canal artéria, etc.) e dos grandes vasos, mas também de outros órgãos, por exemplo: agenesia do corpo caloso, atresia esófago com fístula traqueoesofágica, alterações intestinais e alterações genito-urinárias. De salientar que podem ocorrer variações fenotípicas, e mesmo nos casos de fenilcetonúria materna graves o feto pode escapar a danos significativos^(1,4,9,10).

O diagnóstico é confirmado quando se encontra um nível elevado de fenilalanina plasmática na mãe⁽⁹⁾.

Não existe tratamento curativo para a HF materna. Certas malformações podem necessitar de correcção cirúrgica e o AM exige uma intervenção precoce. O "principal tratamento" consiste na prevenção através do controle dos níveis de fenilalanina maternos durante a gravidez, conseguidos através de uma dieta pobre em fenilalanina⁽²⁾.

Existe uma relação directa entre os níveis sanguíneos de fenilalanina na mãe e a severidade da HF materna. Num estudo realizado a nível internacional

relacionamento social, são mais agressivos e possuem uma resposta motora mais lenta. Também desenvolvem alterações da actividade eléctrica cerebral, aumento do tónus muscular e tremor. O consenso geral é que quanto mais perto estiverem os valores de fenilalanina do normal melhor é o estado geral e sensação de bem-estar do indivíduo ⁽¹¹⁾.

O grande desafio passa pela identificação e acompanhamento de todas as mulheres com HF em idade fértil com o objectivo de conseguir um controlo dos níveis de fenilalanina até ao planeamento de uma gravidez. Nas mulheres rastreadas e tratadas com fenilcetonúria é necessária uma boa informação, a qual deve ter início na infância e continuar pela adolescência, evitando gravidezes não planeadas e explicando as consequências a nível do feto do não controlo dos níveis de fenilalanina. Mesmo as mulheres com valores considerados seguros (<6 mg/dl) devem ser referenciados dado que mesmo esses, em caso de gravidez, são muito prejudiciais para o embrião. Às mulheres que não conseguem um controlo ou não estão dispostas a esse tipo de tratamento devem ser fornecidos os meios contraceptivos adequados.

O ambiente social e familiar no qual a criança está inserida é de suma importância para o seu pleno desenvolvimento. Assim um QI materno baixo e más condições sócio-económicas são considerados factores de risco para um atraso do desenvolvimento e QI inferiores à média nos filhos de mães com fenilcetonúria ⁽¹⁴⁾.

No caso exposto a microcefalia congénita e o atraso do desenvolvimento levou-nos ao diagnóstico de fenilcetonúria na mãe. Pensamos também no Síndrome fetal da hidantina que ocorre por exposição materna a anti-epilépticos, caracterizando-se entre outros por um atraso de crescimento, AM, microcefalia, ocasionalmente alterações cardíacas e que seria um diagnóstico de exclusão ⁽¹⁵⁾.

A mãe era uma pessoa socialmente adaptada, com uma inteligência aparentemente nos limites inferiores da normalidade (não testada formalmente). Muito

pouco na sua aparência e comportamento sugeria fenilcetonúria. No entanto, apresentava uma epilepsia de difícil controlo desde a infância, o que é frequente entre os fenilcetonúricos. Este constitui, para alguns autores, um forte argumento para iniciar a dieta, mesmo tardiamente, no sentido de controlar a epilepsia. O facto da mãe ter uma inteligência praticamente normal, levando uma vida normal sem nunca ter feito qualquer dieta sugere que deve ter uma variante mais ligeira. No entanto os níveis de fenilalanina foram suficientemente elevados para provocarem danos no seu filho.

Este caso salienta a importância da determinação dos níveis de fenilalanina em todas as mulheres com um filho com microcefalia, de forma a identificar aquelas que tem uma fenilcetonúria ou HF clinicamente não reconhecível e que podem ter filhos saudáveis desde que comecem uma dieta antes da concepção. Assim devem fazer doseamento dos níveis de fenilalanina: 1) as mulheres com abortamentos espontâneos; ou filho prévio com microcefalia ou AM; ou em que se detecta, durante a gravidez, uma microcefalia fetal com ou sem atraso de crescimento intra-uterino; 2) qualquer indivíduo com défice cognitivo de etiologia desconhecida, independentemente da idade ou do sexo, sobretudo se nasceu antes da introdução do diagnóstico precoce.

Para fazer o diagnóstico de HF materna é necessário que os clínicos gerais, obstetras e pediatras estejam sensibilizados e alertados para a sua existência!...

MATERNAL HYPERPHENILALANINEMIA - CAUSE OF MICROCEPHALY AND DEVELOPMENT DELAY IN A CHILD

ABSTRACT

Hyperphenylalaninemia results from defects in the hydroxylation system of the phenylalanine with consequent increase of this amino acid. The levels of maternal plasmatic phenylalanine, when increased during pregnancy, are tera-

togenic and associated to a higher risk of intrauterine growth retardation, congenital malformations, microcephaly and psychomotor delay. The authors describe the clinical case of a four years old boy, former-premature, with microcephaly dismorphic syndrome, epilepsy and global development delay. His mother had epilepsy. Maternal levels of plasmatic phenylalanine were increased (12,9 mg/dl).

Since the introduction of the precocious diagnosis for phenylketonuria was only available in Portugal in 1979, some women in fertile age with hyperphenylalaninemia are unaware of its condition with consequent risk for their children. The authors conclude that in the presence of a microcephaly allied to a development delay the doctor must suspect of maternal hyperphenylalaninemia/phenylketonuria and measure maternal levels of phenylalanine.

Key-Words: maternal hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, microcephaly, development delay.

Nascer e Crescer 2004; 13 (2): 133-137

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Smith I., Lee P. The Hyperphenylalaninaemias In: Fernandes J., Saudubray JM, Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer - Verlag Berlin Heidelberg New York 2th Ed. 2000: 170-184.
- 2 - Mira NV, Marquez UM. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. Rev Saúde Pública. 2000 Fev; 34 (1): 86-96.
- 3 - R. Ferreira, C. Nunes, I. S. Silva, C. Lemos, C. Ramos. Fenilcetonúria materna - a propósito de um caso clínico. Acta Pediatr Port 2000; 4(31): 325-7.
- 4 - American Academy of Pediatrics: Maternal phenylketonuria. Pediatrics. 2001; 107 (2): 427-8.
- 5 - Almeida M. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Saudenainternet 2000; Disponível em: <http://www.saudenainternet.pt/> - último acesso em Dezembro de 2003.

- 6 - Vilarinho L., Marques J.S., Osório R.V. Fenilcetonúria em Portugal. *Arqui Med*, 1994; 8(6): 401-4.
- 7 - Weglage J., Pietsch M., Feldmann R. et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatric Res* 2001; 49(4): 532-7.
- 8 - Jardim L.B., Palma-Dias R., Silva LCS, Ashton-Prolla P., Giugliani Maternal hyperphenylalaninaemia as a cause of microcephaly and mental retardation. *Acta Paediatr* 1996; 85: 943-6.
- 9 - 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*. 1980; 303(21): 1202-8.
- 10 - Smith P. Maternal PKU fetal effects. .In: *Recognizable Patterns of Human Malformation*. W B Saunders Company Philadelphia 4th ed. 1988: 580-581.
- 11 - Rouse B., Matalon R., Koch R. et al Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatr* 2000; 136(1): 57-61.
- 12 - Ryan S.R., Scriver C.S. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Gene Reviews* 2003. Disponível em: <http://www.genetests.org/> - Último acesso em Dezembro de 2003.
- 13 - Koch R, Friedman E, Azen C et al. The maternal phenylketonuria international study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt2): 1523-9.
- 14 - Hanley WB, Platt LD, Bachman RP et al. Undiagnosed maternal phenylketonuria: the need for prenatal selective screening or case finding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180 (4): 986-94.
- 15 - Clarke J.T.R. The maternal phenylketonuria Project: a summary of progress and challenges for the future. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt2): 1584-7.
- 16 - Jeanty P., Silva S.R. Fetal hydantoin syndrome. 1999; Disponível em: <http://www.thefetus.net/> - Último acesso em Dezembro 2003.

Correspondência:

Sandra Mesquita
Serviço de Pediatria
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050-111 Porto
Telef. 226089900
E-mail: smsmesquita@holtmail.com