

## Microcefalia no RN e Fenilcetonúria Materna – Caso Clínico

MÁRCIA CASTRO FERREIRA\*, CONCEIÇÃO SILVA\*\*, CARLOS SISTELO\*\*, MARGARIDA PONTES\*\*

Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia  
Centro Hospitalar de Póvoa de Varzim / Vila do Conde

### Resumo

Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido (RN) com microcefalia grave [perímetro cefálico (PC) – 28cm (<<<P5)] sem outras alterações aparentes ao exame físico. Mãe de 26 anos, aparentemente saudável, com antecedentes de 2 abortamentos espontâneos. A gravidez actual foi vigiada e decorreu sem intercorrências. Do estudo efectuado o doseamento de fenilalanina materno evidenciou um nível plasmático de 17,8 mg/dl compatível com o diagnóstico de fenilcetonúria.

A fenilcetonúria materna é uma causa reconhecida de microcefalia congénita. Com o tratamento eficaz deste distúrbio metabólico na infância cada vez mais doentes atingem idade reprodutiva sem “sequelas”, sendo que, níveis plasmáticos elevados de fenilalanina implicam potencial teratogénico em caso de gravidez. Os RNs filhos destas mães apresentam, nomeadamente, risco de ACIU, microcefalia, atraso mental e cardiopatia congénita.

Os autores pretendem alertar para os riscos da fenilcetonúria materna nos seus RNs e também para a possibilidade diagnóstica de fenilcetonúria materna, como causa de microcefalia no RN, mesmo numa mãe sem diagnóstico prévio e aparentemente saudável, o que aconteceu no caso clínico descrito.

**Palavras-Chave:** microcefalia no RN; fenilcetonúria materna.

### Summary

#### Microcephaly in Newborn and Maternal Phenylketonuria – A Case Report

We present a clinical case of a newborn with serious microcephaly [cephalic perimeter – 28cm (<<<P5)] and no other apparent finding in the physical examination. The mother was 26 years old, apparently healthy, and with a history of two miscarriages. The present pregnancy was accompanied and had no problems. Maternal phenylalanine measurement revealed a plasma level of 17,8 mg/dl, compatible with the diagnosis of phenylketonuria.

*Correspondência:* Márcia Castro Ferreira  
Serviço de Pediatria  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia  
Tel.: 223778100

Maternal phenylketonuria is a recognized cause of congenital microcephaly. With effective treatment of this metabolic disorder in childhood, increasing number of patients reach childbearing age with no “handicap” and high levels of phenylalanine imply teratogenic potential in case of pregnancy. The newborn babies of these mothers present risk for intrauterine growth retardation, microcephaly, mental retardation and congenital heart defects, among others.

We pretend to emphasize the risks of maternal phenylketonuria in their offspring and also to the possibility of maternal phenylketonuria as a cause of microcephaly in the newborn, even in a mother with no previous diagnosis and apparently healthy, as these case reports.

**Key-Words:** neonatal microcephaly; maternal phenylketonuria.

### Introdução

As causas de microcefalia no RN dividem-se em causas primárias e secundárias. A microcefalia primária pode ser familiar ou fazer parte de um síndrome genética (trisomia 21, trissomia 13, trissomia 18, Síndrome Cri-du-Chat, Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome Rubinstein-Taybi, Síndrome Smith-Lemli-Opitz, etc). Relativamente à microcefalia secundária esta pode dever-se a: exposição a radiações “in útero”; infecção congénita (CMV, toxoplasmose, rubéola); consumo materno de drogas (álcool, hidantoína); causas metabólicas (diabetes mellitus materna, hiperfenilalaninemia materna) e encefalopatia hipóxico-isquémica<sup>(1)</sup>.

A fenilcetonúria é uma doença hereditária do metabolismo da fenilalanina, com transmissão autossómica recessiva, na qual existe uma diminuição da actividade da enzima fenilalanina hidroxilase com resultante acumulação de fenilalanina e dos seus metabolitos (fenilcetonas)<sup>(2,3)</sup>.

Para além do quadro clínico conhecido da fenilcetonúria não tratada, é também reconhecido que níveis

elevados de fenilalanina plasmática durante a gestação são teratogénicos o que não só aumenta o risco de abortamento espontâneo, como também coloca a descendência em risco de desenvolver certas anomalias<sup>(2,4,5)</sup>. Estas incluem ACIU (40%), microcefalia (73%), atraso mental (92%), cardiopatias congénitas (10%), atraso de crescimento pós-natal, alterações neurológicas e alterações craniofaciais dismórficas ligeiras<sup>(2-6)</sup>.

Com o sucesso do rastreio neonatal sistemático da fenilcetonúria e da terapêutica dietética desta patologia verificou-se uma diminuição acentuada do atraso mental nos indivíduos afectados, o que, levou ao aumento do número de mulheres jovens com fenilcetonúria a atingirem a idade reprodutiva com QI normal ou quase normal<sup>(6,7)</sup>. Isto, aliado ao referido potencial teratogénico da hiperfenilalaninemia durante a gestação, lança um novo desafio de saúde pública<sup>(6)</sup> – os efeitos nefastos duma fenilcetonúria materna não controlada nos seus filhos.

Os efeitos da hiperfenilalanina materna no RN são independentes do estado genético deste relativamente à doença (apenas 1 em 120 será também fenilcetonúrico)<sup>(2,6)</sup> e a frequência de lesões fetais é directamente proporcional à elevação dos níveis de fenilalanina maternos<sup>(2,3)</sup>, sendo que níveis plasmáticos superiores a 14,9 mg/dl representam um elevadíssimo risco fetal<sup>(2)</sup>. Além disso, é também reconhecido que a fenilalanina atravessa a placenta por um mecanismo de transporte activo o que leva a uma relação feto-materna de 1,5 na concentração plasmática deste aminoácido, ou seja, os níveis de fenilalanina no sangue fetal são mais elevados do que seria de esperar tendo em conta os níveis maternos<sup>(2,6)</sup>.

Atendendo a que o rastreio da fenilcetonúria (“teste do pézinho”), em Portugal, teve início em 1979, será de esperar que esta problemática, da fenilcetonúria materna, possa começar, agora, a atingir-nos.

### Caso Clínico

Descreve-se o caso clínico de um RN do sexo feminino (M.S.F.O.), actualmente com 12 meses de idade, nascida no Centro Hospitalar de Póvoa de Varzim / Vila do Conde, fruto duma 3ª gestação em mãe de 26 anos de idade, O Rh positivo, considerada e aparentemente saudável, com antecedentes de 2 abortamentos espontâneos (no 1º trimestre). Tratava-se de uma gravidez vigiada, com serologias normais nos 3 trimestres (rubéola – não imune; toxoplasmose e CMV – imune; HIV, VDRL e Ag HBs - negativas) que decorreu sem intercorrências. O parto foi eutócico, sem complicações, às 40 semanas de gestação. Ao nascimento a RN apresentava Apgar de 9 e 10 ao 1º e 5º minuto, respectivamente.

Na observação médica do RN, nas primeiras 24 horas de vida, constatou-se um peso e comprimento no percentil

10 (peso – 2750 gr; comprimento – 47 cm) e um PC de 28 cm (medida inferior a dois desvios padrões para a idade gestacional – <<< P3). Do restante exame físico evidenciava-se uma fâcies “sui generis” sem outras alterações aparentes. Estava-se, portanto, perante uma RN com microcefalia congénita grave.

O estudo inicial efectuado incluiu um cariótipo do RN e um doseamento de fenilalanina no sangue e urina maternos. O cariótipo revelou um genótipo 46XX e o nível plasmático de fenilalanina materno foi de 17,8 mg/dl, compatível com o diagnóstico de fenilcetonúria materna. Chegava-se, assim, à causa da microcefalia deste RN, ou seja, uma microcefalia secundária a distúrbio metabólico materno. De realçar, mais uma vez, que a mãe deste RN era considerada e aparentava ser saudável desconhecendo sofrer de fenilcetonúria (note-se, também, que a mãe nasceu previamente à instituição do “teste do pézinho” em Portugal).

Os restantes exames auxiliares de diagnóstico efectuados na RN incluíram estudo metabólico (sem alterações), TAC crânio-encefálica (normal) e ecocardiograma (Foramen Oval Patente).

Em termos evolutivos verificou-se uma desaceleração ponderal a partir dos 3,5 meses de idade e o perímetro cefálico manteve-se sempre muito abaixo do percentil 3 embora a crescer paralelo às curvas de percentil. O desenvolvimento psico-motor foi adequado até aos 3,5 meses altura em que se notou uma ligeira hipertonia axial e periférica pelo que se orientou para um programa de estimulação precoce. Ao ano de idade apresenta um atraso do desenvolvimento psicomotor global ligeiro. Os pais foram orientados para consulta de genética no Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães do Porto.

### Discussão

Ao pediatra, actualmente, a fenilcetonúria surge sob a forma de duas problemáticas distintas. Por um lado é uma doença metabólica hereditária da infância que necessita de diagnóstico e tratamento mas, por outro lado, é também uma doença que coloca os filhos de mães fenilcetonúricas em risco de sofrerem anomalias congénitas graves, mesmo não sendo eles próprios fenilcetonúricos. É o chamado Síndrome de Fenilcetonúria Materna.

Quando se fala de fenilcetonúria materna, outro aspecto importante a reter é que, para além dos casos de fenilcetonúria conhecidos ou diagnosticados (nomeadamente através do “teste do pézinho”) e que se encontram em fase procriativa, não deverá ser esquecida a hipótese de haver casos de indivíduos jovens adultos com este distúrbio metabólico sem diagnóstico e, por consequência, sem tratamento, que, no entanto, apresentam QI normal ou quase normal<sup>(6)</sup>. De facto, existem, descritos na literatura,

casos de hiperfenilalaninemia, de grau variável e por vezes com níveis de fenilalanina bastante elevados, que não apresentam défices cognitivos significativos e que são aparentemente saudáveis<sup>(5)</sup>. Estes indivíduos, quando do sexo feminino, podem procriar e colocar, igualmente, a sua prole em risco de sofrer das anomalias anteriormente descritas, associadas à fenilcetonúria materna<sup>(5)</sup>. Esta parece ter sido a situação verificada no nosso caso clínico acima exposto.

Em 1984 o “National Institute of Child Health and Human Development” considerou a fenilcetonúria materna como um problema de saúde pública de importância significativa e deu início a um estudo investigacional, denominado “Maternal Phenylketonuria Collaborative Study”<sup>(7)</sup>. É um trabalho conjunto do E.U.A., Canadá, Alemanha, Suíça e Áustria com o objectivo principal de determinar a eficácia de uma dieta restritiva em fenilalanina, durante a gestação, no prognóstico fetal. O nível plasmático de fenilalanina recomendado e estudado foi de 2 a 6 mg/dl (120 a 360 μmol/L)<sup>(4,8)</sup>. Em 1994 foram lançados os primeiros resultados preliminares<sup>(4)</sup> com os resultados definitivos a serem divulgados em Abril de 2002 e publicados em Dezembro de 2003<sup>(8)</sup>. Os autores concluíram que, quando se consegue um controlo estrito dos níveis de fenilalanina através de dieta durante a gestação, verifica-se uma diminuição marcada na morbilidade fetal, nomeadamente da microcefalia e do atraso mental<sup>(2, 4-6, 8)</sup>. Inicialmente julgou-se que os melhores resultados seriam conseguidos se a dieta fosse instituída antes da concepção (idealmente 3 meses antes) e mantido durante toda a gestação<sup>(2, 4-6)</sup>. No entanto, com o finalizar deste estudo, pôde constatar-se que em mulheres fenilcetonúricas que conceberam sem estar em dieta mas que adquiriram controlo dos seus níveis de fenilalanina, para os recomendados 2 a 6 mg/dl, até às 8-10 semanas de gestação, o prognóstico fetal é semelhante ao das mulheres que engravidaram já sob controlo metabólico<sup>(8)</sup>.

Apesar de tudo, ao determinar se o prognóstico, de uma gravidez em mulher fenilcetonúrica tratada com dieta, seria comparável ao de uma gravidez normal os resultados apontam para que não. E, à pergunta de qual será então o risco acrescido e que outros factores poderão contribuir para esse risco, ainda é difícil responder, no entanto, parece que a idade gestacional no início do tratamento e o grau de controlo dos níveis de fenilalanina durante a gestação são factores muito importantes no prognóstico<sup>(4, 8)</sup>.

Face ao exposto, parece relevante reforçar a importância de que todas as mulheres com fenilcetonúria devem receber planeamento familiar e aconselhamento pré-concepção e que devem começar uma dieta restritiva em fenilalanina idealmente 3 meses antes da concepção, nos casos em que houve liberalização da dieta<sup>(2-4, 6, 8)</sup>. O nível plasmático de fenilalanina recomendado, actualmente, durante

a gravidez é diferente de estudo para estudo e de país para país, no entanto, varia entre 1 a 4 mg/dl e 2 a 6 mg/dl<sup>(2, 3)</sup>. De referir que este nível de controlo metabólico é extremamente difícil de conseguir e requer um elevado índice de colaboração e força de vontade por parte da mulher<sup>(2)</sup>.

### Conclusão

Com este trabalho, os autores pretendem alertar para os riscos da fenilcetonúria materna nos seus RNs e para que, tal como sucedeu no caso clínico que acima descrevemos, a hipótese de fenilcetonúria materna, como causa de microcefalia congénita, deverá ser colocada como possível mesmo que a mãe seja aparentemente saudável. Assim sendo, o doseamento de fenilalanina plasmática na mãe deve fazer parte do estudo de uma microcefalia no RN<sup>(2)</sup>.

### Agradecimentos

À Dr<sup>a</sup> Laura Vilarinho e Dr<sup>a</sup> Manuela Almeida do Instituto de Genética Médica do Porto pelo apoio no diagnóstico e na revisão do artigo.

### Bibliografia

1. Robert HAH. Microcephaly. In: Beharman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson - Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1808-9
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 427-8
3. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972-82
4. R Koch, H Levy, W Hanley, R Matalon, B Rouse, F Trefz, et al.. Outcome implications of the International Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS): 1994. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (Suppl 1): S162-S164
5. William BH, Lawrence DP, Ronald PB, Neil B, Michael TG, Janet I, et al.. Undiagnosed maternal phenylketonuria: The need for prenatal selective screening or case finding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 986-94
6. ACOG committee opinion, Committee on Genetics. Maternal Phenylketonuria. *International J Gynecology Obstetrics* 2001; 72: 83-4
7. EG Friedman, R Koch, C Azen, H Levy, W Hanley, R Matalon, et al.. The International Collaborative Study on maternal phenylketonuria: organization, study design and description of the sample. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (Suppl 1): S158-S161
8. The Maternal Phenylketonuria Collaborative Study: New Developments and the Need for New Strategies. *Pediatrics*. 112. 2003. (Suppl)