

## Intolerância Hereditária à Frutose: A Propósito de Dois Casos Clínicos

CARLA BRANDÃO<sup>1</sup>, CLAUDIA PEDROSA<sup>1</sup>, LÍGIA OLIVEIRA<sup>1</sup>, JORGE MARQUES<sup>1</sup>,  
ROSA ARMÉNIA CAMPOS<sup>2</sup>, MARIA LUÍS CARDOSO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

<sup>2</sup> Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães

### Resumo

A Intolerância Hereditária à Frutose (IHF) é uma doença metabólica, autossômica recessiva, resultante de um défice de aldolase B a nível do fígado, túbulos renais proximais e intestino, sendo o diagnóstico muitas vezes dificultado pela inespecificidade da sintomatologia.

Os autores descrevem os casos de dois lactentes que recorreram ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia por crise súbita de hipoglicemia ocorrida após a ingestão de fruta pela primeira vez.

O estudo metabólico efectuado no sangue e urina colhidos durante a crise de hipoglicemia permitiu o diagnóstico.

**Palavras-Chave:** Hipoglicemia, frutose, sacarose, sorbitol, Intolerância Hereditária à Frutose.

### Summary

#### Hereditary Fructose Intolerance: Two Cases Report

Hereditary Fructose Intolerance is an autosomal recessive metabolic disorder. It results from a deficiency of aldolase B in the liver, kidneys and intestine, and the diagnosis is often difficult because the symptoms are nonspecific.

The authors describe the cases of 2 boys, admitted to the hospital with a sudden crisis of hypoglycemia after the first ingestion of fruit.

The metabolic study in blood and urine samples, taken during the crisis, led to the diagnosis.

**Key-Words:** Hypoglycemia, fructose, sucrose, sorbitol, Hereditary Fructose Intolerance.

### Introdução

A Intolerância Hereditária à Frutose (OMIM #229600) é uma doença metabólica autossômica recessiva, potencialmente fatal, resultante de um défice de actividade da frutose 1,6-difosfato aldolase (aldolase B, EC 4.1.2.13) a nível do fígado, túbulos renais proximais e intestino delgado<sup>(1, 2, 3)</sup>.

A sua incidência estimada é de 1:20000-40000 nados-vivos existindo, no entanto, muitos casos não diagnosticados<sup>(2, 4)</sup>.

A frutose é fosforilada por acção da frutoquinase em frutose-1-fosfato que por acção catalítica da aldolase B dá origem ao D-gliceraldeído e dihidroxiacetona fosfato<sup>(5)</sup>.

A deficiência de aldolase B provoca uma acumulação tóxica de frutose-1-fosfato a nível tecidual provocando hipoglicemia por inibição da glucogenólise e gluconeogénese, disfunção hepática (hipoalbuminemia, aumento das transaminases e bilirrubina, alteração dos factores da coagulação, aumento dos aminoácidos séricos – metionina e tirosina) e disfunção tubular proximal (glicosúria, hiperaminoacidúria, proteinúria, acidose metabólica)<sup>(1, 2, 6)</sup>.

As alterações laboratoriais são especialmente frequentes e severas na criança com manifestações clínicas precoces<sup>(1, 3)</sup>.

A sintomatologia manifesta-se exclusivamente após a introdução de frutose, sacarose ou sorbitol na dieta, consistindo na fase aguda em náuseas, vômitos, hipoglicemia sintomática, abdominalgias, edema e ascite<sup>(1, 2, 6)</sup>.

O diagnóstico é baseado na história clínica e dietética, com a característica aversão ao sabor doce que estas

Correspondência: Carla Brandão  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia  
Unidade 2 – Serviço de Pediatria  
Rua Dr. Francisco Sá Carneiro  
4400 Vila Nova de Gaia

Aceite para publicação em 18/04/2002.

Entregue para publicação em 06/02/2002.

crianças desenvolvem e aparecimento dos referidos sintomas aquando do desmame e início da diversificação alimentar <sup>(2, 6, 7)</sup>.

Actualmente, um meio importante de diagnóstico é o estudo molecular do DNA dos leucócitos do sangue periférico, permitindo evitar meios mais invasivos como o teste de sobrecarga com frutose e a biópsia hepática com determinação da actividade da aldolase B nos hepatócitos <sup>(3, 8, 9)</sup>. Foram já identificadas 22 mutações no gene da aldolase B que se localiza no braço longo do cromossoma 9. Na Europa as 3 mutações mais frequentes são: A149P (67%), A174D e N334K, responsáveis por 84% dos casos de Intolerância Hereditária à Frutose (IHF) <sup>(10)</sup>. No entanto a gravidade da patologia parece estar mais relacionada com a história nutricional do que com a mutação implicada.

A histologia hepática evidencia uma esteatose difusa com fibrose e necrose de alguns hepatócitos <sup>(1, 2)</sup>.

O tratamento consiste na dieta isenta de frutose, sacarose e sorbitol (este metabolito, por intermédio da sorbitol desidrogenase, origina frutose), com reforço dos suplementos de vitamina C <sup>(1, 2)</sup>.

Sendo cumprida a dieta de exclusão o prognóstico é favorável, com o desaparecimento de todas as alterações clínicas e laboratoriais em uma ou duas semanas, podendo apenas persistir a hepatomegalia e um certo grau de esteatose hepática periportal sem expressão clínica <sup>(2)</sup>.

### Caso Clínico 1

Lactente do sexo masculino, caucasiano.

Filho de pais jovens saudáveis, não consanguíneos. Irmão de 3,5 anos de idade, saudável.

Sem história familiar de doenças hereditárias.

Gestação de termo, vigiada, complicada por diabetes gestacional. Parto por cesariana, índice de Apgar 8/10 (ao 1.º e 5.º minuto respectivamente). Peso: 4400g P95; Comprimento: 53 cm P75-90; Perímetro Cefálico: 37 cm P90.

Foi submetido a fototerapia durante 48 horas por icterícia neonatal. Episódios de hipoglicemia assintomática transitória no período neonatal precoce, por provável hiperinsulinismo fetal.

Alimentado com leite adaptado antirefluxo e tentativa de introdução, aos 3 meses, de papa láctea sem glúten de pêra e maçã que sempre rejeitou.

Aos 4 meses de vida recorre ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia por hipotonia generalizada surgida aproximadamente 4 horas após a ingestão de papa de fruta pela primeira vez, sem outra sintomatologia acompanhante.

Ao exame físico apresentava hipotonia com hiporreflexia e hepatomegalia (bordo hepático 3 cm abaixo do rebordo costal direito). Somatometria no P75.

Os exames complementares revelaram uma hipoglicemia grave (glicose – 0,9 mg/dl), acidose metabólica (pH: 7,33; Bicarbonatos: 13,6 mEq/l; BE: -10,7), cetonúria e glicosúria.

Ionograma, função renal, bilirrubina total e directa, desidrogenase do lactato normais. Transaminases ligeiramente elevadas (aminotransferase do aspartato – 52 U/l, aminotransferase da alanina – 40 U/l).

A avaliação metabólica, efectuada durante a crise de hipoglicemia, revelou: alteração dos aminoácidos plasmáticos com aumento principalmente da tirosina e metionina; aumento do lactato (2,5 mmol/l), piruvato (232 µmol/l) e amónia (126 µg/dl) séricos; hiperaminoacidúria generalizada e presença de grandes quantidades de ácidos gordos não voláteis na urina; pesquisa de substâncias redutoras na urina positiva, identificadas como grandes quantidades de frutose pela cromatografia em camada fina.

O diagnóstico foi de Intolerância Hereditária à Frutose.

Iniciou dieta isenta de frutose, sacarose e sorbitol, tendo boa evolução clínica.

O estudo molecular efectuado no Instituto de Genética Médica revelou heterozigótia para a mutação c.360-363delCAAA no exão 4.

Actualmente tem 3,5 anos, apresenta um bom desenvolvimento psicomotor e crescimento estatura-ponderal, cumpre a dieta instituída sem novas crises de hipoglicemia.

### Caso Clínico 2

Lactente do sexo masculino, caucasiano.

Primeiro filho de pais jovens não consanguíneos. Sem história familiar de doenças hereditárias.

Gestação de termo, vigiada, sem intercorrências. Parto eutócico. Peso: 3230g P25; comprimento: 52 cm P50-75; Perímetro cefálico: 34 cm P25. Período neonatal sem intercorrências.

Leite adaptado desde o nascimento.

Episódio de hipoglicemia sintomática aos 2 meses, após administração de água com açúcar. O estudo efectuado revelou transaminases ligeiramente elevadas, ausência de acidose ou cetonúria, lactato, piruvato, amónia e aminoácidos séricos normais, hiperaminoacidúria ligeira. Episódio de vómitos após tentativa de introdução de farinha láctea sem glúten aos 3,5 meses.

Aos 3 meses e 3 semanas recorre ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia por vómito e hipotonia generalizada surgidos 3 horas após introdução de fruta pela primeira vez.

Ao exame físico apresentava hipotonia generalizada, palidez e taquicardia, sem organomegalias. Somatometria no P25-50.

Os exames complementares revelaram hipoglicemia (glicose: 45 mg/dl), sem acidose, sem cetonúria ou glicosúria. Ionograma e função renal normais, transaminases levemente aumentadas (Aminotransferase do aspartato: 90 U/l; Aminotransferase da alanina: 65 U/l).

O estudo metabólico efectuado durante a crise revelou: aminoácidos séricos e urinários, lactato, piruvato e amónia sérico normais, ácidos orgânicos urinários normais, pesquisa de substâncias redutoras na urina positiva, identificadas como grandes quantidades de frutose pela cromatografia em camada fina.

O diagnóstico foi de Intolerância Hereditária à Frutose. Iniciou dieta isenta de frutose, sacarose e sorbitol, com boa evolução clínica.

O estudo molecular revelou homozigotia para a mutação A149P no exão 5.

Actualmente tem 2 anos, cumpre a dieta, não apresentando novos episódios de hipoglicemia.

### Discussão

Das várias causas de hipoglicemia no lactente é fundamental o diagnóstico das doenças metabólicas, de modo a permitir uma intervenção precoce e eficaz na prevenção de futuras descompensações.

Sendo muitas vezes os sintomas inespecíficos e dose dependentes, o diagnóstico de IHF nem sempre é fácil, levando ao desenvolvimento de um síndrome crónico caracterizado por atraso de crescimento, alterações do comportamento, irritabilidade, apatia, diarreia crónica e vômitos recorrentes, podendo levar à morte. Grande parte dos casos descritos apresentam um quadro de coagulação intravascular disseminada <sup>(11)</sup>.

O aparecimento dos primeiros sintomas clínicos está dependente da ingestão da frutose e estes serão tanto mais severos quanto mais cedo o doente for exposto à frutose.

Nos casos descritos, a introdução precoce das farinhas lácteas contendo sacarose associada à rejeição persistente e ao aparecimento de vômitos poderia levar já à suspeição do diagnóstico, uma vez que estes doentes rejeitam espontaneamente a ingestão de alimentos doces. No entanto, a hipoglicemia sintomática grave ocorrida após a ingestão de fruta pela primeira vez (traduzindo a expressão clínica da intoxicação aguda pela frutose) foi, de facto, determinante para a orientação diagnóstica, apoiada pelos resultados da avaliação metabólica (cromatografia dos açúcares urinários e ácidos orgânicos urinários).

Se considerarmos o número de casos diagnosticados e/ou publicados no nosso país, podemos concluir que esta

patologia ou é muito rara ou os doentes são subdiagnosticados, devido à rejeição intuitiva à frutose.

Este diagnóstico pode tornar-se difícil se só após várias horas do início da sintomatologia se procede à exploração metabólica, como aconteceu no caso 2 aquando do primeiro episódio de hipoglicemia. Nestes casos podemos encontrar uma pesquisa de substâncias redutoras negativa e nenhum açúcar ser identificado. Outras situações podem ter uma apresentação clínica similar nomeadamente outras doenças metabólicas (tirozinemia tipo I, algumas glicogenoses, galactosemia, acidúrias orgânicas), doença hepática grave, défices hormonais, intoxicações, septicémia...

Actualmente é possível o diagnóstico através do estudo genético molecular que, ao contrário dos métodos clássicos (teste de sobrecarga com frutose ou doseamento enzimático em biópsia hepática ou biópsia intestinal), constitui um método simples e não invasivo, permitindo estabelecer o diagnóstico em mais de 95% dos casos <sup>(12)</sup>.

A presença de um único alelo com mutação num indivíduo com uma história nutricional típica e com sintomatologia compatível é altamente sugestivo do diagnóstico de IHF <sup>(12)</sup>. É o que se verifica no caso 1 que apresenta uma mutação rara em um dos alelos: c.360-363delCAA no exão 4.

O caso 2 apresenta homozigotia para a mutação mais frequentemente encontrada: A149P (c.448G>C) no exão 5, sendo os pais heterozigóticos para a mesma mutação.

Tendo um risco de recorrência de 25% em futuras gestações, a identificação de pais portadores permite prevenir as hipoglicemias, detectando os homozigóticos antes da introdução de frutose ou sacarose na dieta.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Unidade de Biologia Clínica do Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães e à Dra. Andrea Duarte, que tornaram possível a realização do estudo molecular da Intolerância Hereditária à Frutose.

### Bibliografia

1. Gitzelmann R, Steinmann B, Van den Berghe G. Disorders of Fructose Metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. The metabolic basis of inherited diseases. 7th Ed. New York: Mc Graw Hill, 1995: 905-25.
2. Odièvre M. Disorders of Fructose Metabolism. In: Fernandes J, Saububray JM, Tada K. Inborn metabolic diseases – diagnosis and treatment. 1st Ed. Springer-Verlag, 1990: 107-12.
3. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med genet* 1998; 35: 353-65.
4. Kliegman R. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th Ed. WB Saunders Company, 1996: 385-97.

5. Mayes PA. Metabolism of carbohydrates. In: Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Review of Biochemistry. 18th Ed. California: Lange Medical Publications, 1981: 160-85.
6. Cox TM. Aldolase B and fructose intolerance. *FASED J* 1994; 8: 62-71.
7. Lopes A, Almeida A, Costa AE, Costa A, Leite M. Intolerância hereditária à frutose. *Acta Médica Portuguesa* 1997; 11: 1121-5.
8. Kaiser UB, Hegele RA. Case report: heterogeneity of aldolase B in hereditary fructose intolerance. *Am J Med Sci* 1991; 302: 364-8.
9. James CL, Rellos P, Ali M, Heeley AF, Cox TM. Neonatal screening for hereditary fructose intolerance: frequency of the most common mutant aldolase B allele in the British population. *J Med Genet* 1996; 33: 837-41.
10. Tolan DR, Brooks CC. Molecular analysis of common aldolase B alleles for hereditary fructose intolerance in North Americans. *Biochem Med Metab Dis* 1992; 48: 19-25.
11. Maggiori G, Borgna-Pignatti C. Disseminated intravascular coagulopathy associated with hereditary fructose intolerance. *Am J Dis Child* 1982; 136: 169-70.
12. Cross N, Franchis R, Sebastio G, Cox TM et al. Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. *Lancet* 1990; 335: 306-9.