

## Fenilcetonúria Materna – A Propósito Dum Caso Clínico

R. FERREIRA \*, C. NUNES \*, I. S. SILVA \*\*, C. LEMOS \*\*\*, C. RAMOS \*\*\*

\* Serviço de Pediatria – Hospital Pediátrico de Coimbra

\*\* Serviço de Ginecologia – Obstetrícia da Maternidade Bissaya-Barreto

\*\*\* Serviço de Pediatria – Maternidade Bissaya-Barreto

### Resumo

Descreve-se o caso de um recém-nascido com atraso de crescimento intra-uterino e microcefalia, cuja mãe tinha fenilcetonúria (PKU), não controlada durante a gravidez. Chama-se a atenção para o possível aparecimento de futuros casos, em fenilcetonúrias que tenham abandonado o tratamento dietético ou que tenham nascido antes do início do rastreio neonatal sistemático da PKU.

**Palavras-Chave:** Fenilcetonúria materna, microcefalia, ACIU.

### Summary

#### Maternal Phenylketonuria – A Case Report

A case of a newborn whose mother had non-controlled phenylketonuria is reported. Authors stress the need to prevent further cases.

**Key-Words:** Maternal phenylketonuria, microcephaly, IUGR.

### Introdução

Em Portugal, o rastreio neonatal da fenilcetonúria (PKU) teve o seu início em 1979. Passados 20 anos, a sua cobertura é praticamente universal <sup>(1)</sup>. Se é verdade que essa batalha pode ser considerada vencida, duas ilações se podem tirar desses dados: por um lado, há neste momento mulheres fenilcetonúrias portuguesas já em idade fértil, na sua grande maioria sem dieta controlada, e por outro lado há um número desconhecido de mulheres

igualmente em idade fértil que não foram alvo desse rastreio. Esse conjunto de circunstâncias, aliado ao facto da PKU não ser necessariamente impeditiva duma vida social, permite a ocorrência de gravidezes em mulheres com PKU, com a agravante de em algumas delas esse diagnóstico ser desconhecido. Esse problema continua a colocar-se mesmo nos casos em que o diagnóstico é conhecido, dado que tradicionalmente a dieta, apesar de recomendada para toda a vida, dificilmente é cumprida com rigor a partir da adolescência. Além disso, muitas vezes a gravidez não é adequada/programada...

#### Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, fruto duma primeira gestação. Pais consanguíneos em 3.º grau. A mãe, portadora de défice mental ligeiro e baixa estatura, tinha PKU diagnosticada em França no primeiro mês de vida, tendo cumprido terapêutica dietética nos primeiros anos. Dois irmãos da mãe, com atraso mental e convulsões, não teriam recebido terapêutica dietética. A gravidez foi seguida desde as 8 semanas de gestação no Centro de Saúde local, onde a doença materna era desconhecida, e desde as 26 semanas na Maternidade Bissaya-Barreto, em Coimbra, para esclarecimento de atraso de crescimento intra-uterino. Dos exames efectuados destaca-se a amniocentese (cariótipo 46XY) e a avaliação seriada de fluxos placentares, normais. O parto foi normal às 37 semanas, com I. Apgar 7-10-10- O RN tinha um peso de 1970g (<P5) e um PC de 30,5 cm (<<P5). Só nessa altura foi conhecido o diagnóstico de PKU materna. A fenilalaninemia materna era de 1063,3 µmol/L, ou seja 17,7 mg/dl (N=0,7-1,8 mg/dl) e o filho apresentou hiperfenilalaninemia transitória. A ecografia cerebral mostrou hipoplasia do vermis cerebeloso. Não foram detectadas outras malformações, nomeadamente cardíacas ou intra-abdominais.

*Correspondência:* Ricardo Ferreira  
Hospital Pediátrico – Coimbra  
Serviço de Medicina  
Av. Bissaya Barreto – 3000-076 Coimbra  
e-mail: ricpedro@net.sapo.pt

Aceite para publicação em 22/05/2000.  
Entregue para publicação em 11/11/1998.

## Discussão

A fetopatia resultante da hiperfenilalaninémia materna, habitualmente designada por PKU materna, é uma situação rara, embora conhecida pelo menos desde os anos sessenta. Encontrámos vários relatos na literatura e grupos de estudo em diferentes países<sup>(2-12)</sup> e todas as crianças atingidas apresentaram atraso de crescimento intra-uterino e microcefalia severa e cardiopatia. Desde 1991 que a Academia Americana de Pediatria tem recomendações muito claras quanto à optimização da gravidez em casos de fenilcetonúria materna<sup>(13)</sup>.

A PKU é uma doença autossómica recessiva causada por um défice em fenilalanina-hidroxilase hepática (PAH). Descrita pela primeira vez em 1934 por Folling em dois irmãos com atraso mental e convulsões<sup>(14)</sup>, a sua incidência apresenta grandes variações intercontinentais e de país para país<sup>(15)</sup>, sendo em Portugal de cerca de 1:13.000<sup>(1)</sup>. Vinte anos após a primeira descrição da doença, Bickel mostrou que as alterações neurológicas nos doentes com PKU, eram parcialmente revertidas com a instituição de dieta pobre em fenilalanina e que o início precoce da mesma poderia prevenir o atraso mental. A utilização do *Teste de Guthrie* (doseamento semi-quantitativo da fenilalanina), implementado nos anos sessenta em alguns países europeus e EUA, introduzido em Portugal apenas em 1979, permitiu o rastreio neonatal sistemático da PKU.

As crianças com PKU são normais ao nascer, mas, com a alimentação a fenilalanina começa a acumular-se, condicionando deterioração neurológica progressiva. A patogenia da lesão neurológica envolve distúrbios da mielinização e da síntese proteica e as consequências do défice de tirosina na síntese de neurotransmissores (L-dopa, serotonina). Uma pequena parte da fenilalanina vai sofrer uma metabolização alternativa, formando os ácidos fenilpirúvico («*Idiotia fenilpirúvica*», nome dado por Folling), feniláctico e fenilacético. Este último é excretado na urina como fenilacetilglutamina, conferindo-lhe um odor característico (rato). Estes doentes são frequentemente louros, de olhos azuis e pele clara, reflexo de falta de melanina, derivada da tirosina. Outras vezes esta alteração fenotípica não é tão marcada, contudo apresentam um fenótipo mais claro que os seus progenitores (pseudo-albinismo secundário).

O objectivo do tratamento é a obtenção dum controlo metabólico apertado e consiste no início precoce de dieta pobre em fenilalanina, de modo que a fenilalaninémia se situe entre os 2-6 mg/dl. Esta dieta é nutricionalmente deficitária, sendo necessário suplementá-la com outros aminoácidos, calorias, vitaminas e oligoelementos. A dieta por vezes é abandonada ou seguida com menos rigor na adolescência, devido ao inconformismo e rebeldia típica desta idade. No entanto, há hoje fortes indícios de que a

hiperfenilalaninémia ligeira não é totalmente inócua para o sistema nervoso central do adulto com fenilcetonúria, provocando algumas manifestações neuro-psicológicas e alterações da substância branca cerebral<sup>(17-19)</sup>. Em face disso, actualmente recomenda-se dieta para toda a vida<sup>(16)</sup>. Os casos de hiperfenilalaninémia benigna, com valores espontaneamente dentro dos parâmetros considerados seguros (<6 mg/dl), não são habitualmente submetidos a dieta. No entanto, estes doentes, particularmente do sexo feminino, devem ser referenciados dado que esses valores, em caso de gravidez, são muito prejudiciais para o embrião, como veremos adiante.

A PKU materna é uma situação dramática, dado que se trata habitualmente de crianças genotipicamente normais que vão sofrer uma agressão *in utero*, através da hiper-fenilalaninémia materna, o que poderá ser evitável. As alterações da organogénese parecem estar directamente relacionadas com o nível fenilalanina no sangue materno. A fenilalanina sofre um transporte activo a nível da placenta e da barreira hematoencefálica fetal, o que significa que o nível de fenilalanina no sangue fetal é sempre superior ao da mãe, frequentemente o dobro<sup>(16)</sup>. Por outro lado, este transporte activo é saturável e é partilhado por outros aminoácidos numa forma competitiva (tirosina). Assim uma hiperfenilalaninémia materna moderada, assintomática para a mãe, origina níveis de fenilalanina mais elevados no tecido cerebral fetal e um défice doutros aminoácidos, indispensáveis para a formação de neurotransmissores, os quais têm efeitos tróficos importantes. Foi elaborado um estudo prospectivo que avaliou o efeito dos diferentes graus de hiperfenilalaninémia sobre o feto, tendo os resultados preliminares (400 gravidezes) sido publicados em 1994<sup>(20)</sup>, nas gravidezes não controladas foram encontradas maiores taxas de aborto espontâneo, mais alterações no feto (microcefalia, malformações cardíacas e intestinais) e valores somatométricos ao nascer consistentemente mais baixos.

## Conclusão

A PKU materna é uma entidade rara, mas grave e tratável. As consequências mais importantes localizam-se ao sistema nervoso central, conduzindo a uma atrofia cerebral severa. A estratégia passa pelo esclarecimento de todas as fenilcetonúricas, com vista a uma programação adequada da gravidez, de modo que esta só ocorra após atingido o controlo metabólico. Os níveis ideais de fenilalanina a atingir situam-se nos 2-6 mg/dl ou mesmo 1-3 mg/dl, que devem ser mantidos **desde antes da concepção e durante toda a gravidez**. Obviamente tal exige um controlo muito apertado da dieta, sem esquecer o controlo dos restantes aminoácidos e oligoelementos e um ade-

quado controlo metabólico e nutricional, também ele factor de prognóstico na evolução da gestação.

Na verdade, se não forem tomadas estas medidas arriscamo-nos a desperdiçar parte do que foi conseguido com o diagnóstico precoce universal da PKU...

### Agradecimentos

– Ao Instituto de Genética Jacinto de Magalhães pela colaboração pronta e bibliografia.

– À Dr.<sup>a</sup> Luísa Diogo, responsável pela Consulta de Doenças Metabólicas do Hospital Pediátrico de Coimbra, pela revisão do manuscrito.

### Bibliografia

1. Relatório de actividades em 1994 – Instituto de Genética Jacinto de Magalhães (Porto).
2. Klerk JBC, Wadman SK et al. Maternal PKU syndrome in an exceptional family with unexpected PKU. *J Inher Metab Dis* 1987; 10: 162-70.
3. Rodriguez Sãez MJ, Benito Basanta L et al. Hijos de madre con fenilcetonúria no tratada: dos casos. *Anales Españoles de Pediatría* 1994 (40); 1: 67-8.
4. Rouse B; Azen C; Koch R; Matalon R; Hanley W; de la Cruz F; Trefz F; Friedman E; Shifrin H. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet* 1997; 69(1): 89-95.
5. Cipicic-Schmidt S; Trefz FK; Funders B; Seidlitz G; Ullrich K. German Maternal Phenylketonuria Study. *Eur J Pediatr* 1996; 155: S173-6.
6. hanley WB; Koch R; Levy HL; Matalon R; Rouse B; Azen C, de la Cruz. The North American Maternal Phenylketonuria Collaborative Study, developmental assessment of the offspring: preliminary report. *Eur J Pediatr* 1996; 155: S169-72.
7. Levy HL. Reproductive effects of maternal metabolic disorders: implications for pediatrics and obstetrics. New England Newborn Screening Program, Boston, Massachusetts, USA. *Turk J Pediatr* 1996; 38(3): 335-44.
8. Levy HL; Lobbregt D; Barnes PD; Poussaint TY. Maternal phenylketonutia: magnetic ressonance imaging of the brain in offspring. *J Pediatr* 1996; 128(6): 770-5.
9. Waisbren SE; Chang P; Levy HL; Allred E; Azen C; de la Cruz F; Hanley W; Koch R; Matalon R; Rouse B. Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998; 21(1): 39-48.
10. Levy HL; Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology* 1996; 53(3): 176-84.
11. Michals K; Acosta PB; Austin V; Castiglioni L; Rohr F; Wenz E; Azen C. Nutrition and reproductive outcome in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155: S165-8.
12. Rohr FJ; Lobbregt D; Levy HL. Tyrosine supplementation in the treatment of maternal phenylketonuria (see comments). *Am J Clin Nutr* 1998; 67(3): 473-6.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on genetics. Maternal Phenylketonuria (RE9230). *Pediatrics* 1991, 6 (88): 1284-5.
14. Folling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1994; S4-10.
15. Eisensmith RC, Woo SLC. Population genetics of phenylketonutia. *Acta Paediatr* 1994; 407: S19-26.
16. C R Scriver, A L Beauder, W S Sly, D. Walle eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 7th Edition, McGraw-Hill Inc. New York-1995.
17. Diamond A. Phenylalanine levels of 6-10 mg/dl may not be as benign as once through. *Acta Paediatr* 1994; 407: S89-91.
18. Walter JH. Late effects of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1995; 73: 485-6.
19. Ris MD, Williams SE et al. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994; 124: 388-92.
20. Koch R, Levy HL et al. The international collaborative study of maternal phenylketonuria: status report 1994. *Acta Paediatr* 1994; 407: S111-9.