

## Hiperfenilalaninemia transitória em recém-nascido prematuro: um relato de caso

Patrícia Cristina Gomes Pinto\*  
Sabrine Teixeira Ferraz\*\*  
Luiz Antônio Tavares Neves\*  
Bernardo Silveira de Moraes Knopp\*  
Elissa Corrêa Macuco\*

### RESUMO

A fenilcetonúria é ocasionada por mutações no gene que codifica a enzima fenilalanina-hidroxilase, responsável pela transformação do aminoácido fenilalanina em tirosina. É detectada pelo “teste do pezinho” que permite seu diagnóstico e tratamento precoces. As crianças não tratadas apresentam comprometimento progressivo na função cerebral. A hiperfenilalaninemia transitória origina-se do atraso na maturação do sistema enzimático de hidroxilação. Os níveis séricos de fenilalanina estão maiores que o limite superior da normalidade, mas inferiores aos da fenilcetonúria clássica, decrescendo com o tempo, sem causar sintomas. O objetivo desse trabalho é relatar um caso de hiperfenilalaninemia transitória em uma criança nascida em Juiz de Fora – MG, atualmente em acompanhamento pelo Programa de Follow-up de Recém Nascidos de Alto Risco. Crianças com erros inatos do metabolismo são frequentemente acompanhadas em centros especializados, mas o pediatra geral deve estar atento a essas patologias, pois participará da verificação do uso adequado da dieta, quando necessária, e acompanhará o crescimento e desenvolvimento da criança.

**Palavras-chave:** Fenilalanina. Erros inatos do metabolismo. Fenilcetonúria.

### 1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria é uma doença genética, autosômica recessiva, ocasionada por mutações no gene que codifica a enzima fenilalanina-hidroxilase, ativa no fígado e responsável pela transformação do aminoácido fenilalanina em tirosina (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006; VILARINHO et al., 2006). O acúmulo da fenilalanina no sangue é responsável pelas manifestações clínicas da doença, entre elas o dano cerebral. Sua prevalência é estimada em um caso para cada dez a trinta mil nascidos vivos, de acordo com o estudo e a etnia (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2004; MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006). A triagem da doença é realizada através do “teste do pezinho”, obrigatório em todo o território nacional, que permite seu diagnóstico e tratamento precoces (KANUFRE et al., 2007; SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002). A alimentação com baixo teor de fenilalanina deve ser introduzida no pri-

meiro mês de vida e, em alguns casos, mantida por toda a vida (AMORIM et al., 2005; MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006).

Quando não tratadas, as crianças apresentam atraso na aquisição dos marcos iniciais do desenvolvimento, podendo apresentar comprometimento progressivo na função cerebral. Desenvolvem-se sintomas como irritabilidade, dificuldade de aprendizado, falta de atenção, distúrbios comportamentais, hiperatividade, cheiro característico na urina, despigmentação cutânea e de cabelos, déficit de crescimento e crises convulsivas entre os seis e dezoito meses de vida (AMORIM et al., 2005; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2004; MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006). Dessa forma, a fenilcetonúria é considerada a principal causa bioquímica de retardo mental (MALLOY-DINIZ et al., 2004)

\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Serviço de Pediatria – Juiz de Fora, MG.

\*\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina – Juiz de Fora, MG.

Inúmeras variantes da fenilcetonúria foram descritas nos últimos 40 anos (MIRA; MARQUEZ, 2000). A hiperfenilalaninemia transitória se origina a partir de um atraso na maturação do sistema enzimático de hidroxilação (RIVERO et al., 1998). Os níveis séricos de fenilalanina estão maiores que o limite superior na normalidade (4mg/dL ou 240µmol/L), mas usualmente inferiores ao da fenilcetonúria clássica (10mg/dL ou 600µmol/L) (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2004; LEÃO; AGUIAR, 2008). Crianças com esta patologia são detectadas no teste de triagem e devem ser acompanhadas com dosagens seriadas no primeiro ano de vida, podendo ou não necessitar do uso de uma dieta especial (MARTINEZ-PARDO et al., 1998). Nessas situações, são realizados ainda testes de provocação com a reintrodução da dieta normal e observa-se que os níveis de fenilalanina se elevam, mas, no entanto, mantém-se dentro dos parâmetros da normalidade (RIVERO et al., 1998). Se esse fenômeno for bem documentado, é possível suspender a dieta da criança, diagnosticando-se o caso como de hiperfenilalaninemia transitória.

A hiperfenilalaninemia transitória, ao contrário da fenilcetonúria, habitualmente não cursa com tirosinemia (outro aminoácido envolvido na mesma via metabólica) e pode decorrer de imaturidade hepática transitória, prematuridade, patologias renais ou uso de fármacos como o trimetoprim ou quimioterápicos (MARTINEZ-PARDO et al., 1998; SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002). A presença de tirosinemia deve levantar a suspeita de outras patologias hepáticas ou outros erros inatos do metabolismo, mas também pode decorrer da prematuridade (MARTINEZ-PARDO et al., 1998).

O objetivo desse trabalho é relatar um caso de hiperfenilalaninemia transitória em uma criança nascida em Juiz de Fora – MG, acompanhada pelo Programa de Follow-up de Recém Nascidos de Alto Risco do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob parecer número 108/2009, e sua realização foi precedida da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 2 RELATO DE CASO

W. R. D. A., segundo gemelar, nascido na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora em 2 de março de 2006, é o terceiro filho de M. M. A. F.,

35 anos, doméstica, com escolaridade de 1º grau incompleto. A gestação evoluiu sem intercorrências até a 31ª semana, quando ocorreu amniorexe prematura e uma ultrassonografia obstétrica revelou oligohidramnia severa. Após 48 horas de bolsa rota e corticoterapia materna, foi realizada cesariana. O peso de nascimento foi 1460 gramas e o APGAR de quatro, seis e oito no primeiro, quinto e décimo minutos, respectivamente.

O recém-nascido foi encaminhado à Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Neonatal do Hospital Regional Doutor João Penido, com o diagnóstico de seps neonatal precoce presumida e síndrome do desconforto respiratório, necessitando de assistência ventilatória. Permaneceu em CPAP nasal (*continuous positive airway pressure*) por dois dias e um dia sob oxigenoterapia em tenda de oxigênio. Recebeu nutrição parenteral total e parcial por oito dias. Necessitou fototerapia por sete dias devido à hiperbilirrubinemia indireta. Uma ultrassonografia transfontanela realizada no quinto dia de vida foi normal. Com 15 dias de vida e pesando 1510 gramas, recebeu alta da UTI, sendo encaminhado para a unidade neonatal intermediária do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) para acompanhamento do ganho de peso, entre outros. Durante essa internação, o resultado do “teste do pezinho”, que havia sido coletado durante sua internação na UTI, apontou fenilalanina sérica de 881,56µmol/L, tendo sido iniciada dieta apropriada no dia seguinte (30º dia de vida). Recebeu alta do HU/UFJF com 31 dias de vida, sendo encaminhado para acompanhamento no Programa de Follow-up de Recém Nascidos de Alto Risco, serviço que se propõe a acompanhar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças egressas de UTIs neonatais. Simultaneamente, iniciou seguimento no Serviço Especial de Genética – Ambulatório de Fenilcetonúrias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

No entanto, durante o acompanhamento no HC/UFMG apresentou níveis séricos normais de fenilalanina, sendo suspensa a dieta especial e introduzida dieta apropriada para a idade. As dosagens subsequentes ao longo do acompanhamento também foram normais, conforme demonstrado na Tabela 1, e o lactente recebeu alta do serviço com o diagnóstico de hiperfenilalaninemia transitória. Hoje, aos três anos e quatro meses de idade, a criança permanece assintomática, e segue em acompanhamento pelo Programa de Follow-up de Recém Nascidos de Alto Risco.

**TABELA 1**

Dosagens séricas seriadas de fenilalanina após suspensão da dieta especial – valores normais:  $\leq 240 \mu\text{mol/L}$  (AGUIAR, 2008)

Data da coleta do exame	Resultado
19 de julho de 2006	109,85 $\mu\text{mol/L}$
26 de julho de 2006	115,29 $\mu\text{mol/L}$
02 de agosto de 2006	74,94 $\mu\text{mol/L}$
25 de outubro de 2006	116,47 $\mu\text{mol/L}$
29 de novembro de 2006	99,00 $\mu\text{mol/L}$
17 de janeiro de 2007	88,52 $\mu\text{mol/L}$

Fonte: Os autores (2009).

### 3 DISCUSSÃO

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo para o qual foi estabelecida uma estratégia de rastreamento e consequente introdução de tratamento precoce, com o objetivo de se evitar suas graves consequências (AMORIM et al., 2005; MALLOY-DINIZ et al., 2004). No entanto, podem existir casos sem diagnóstico e tratamento no país, especialmente em indivíduos com mais de 15 anos de idade, já com suas funções neurológicas comprometidas (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006).

A hiperfenilalaninemia transitória é um diagnóstico diferencial que se impõe naquelas crianças com níveis séricos anormais de fenilalanina encontrados no “teste do pezinho”. No caso descrito, a prematuridade, associada à imaturidade hepática própria dessa faixa etária, podem ter sido as causas dessa alteração. Usualmente, as crianças com hiperfenilalaninemia transitória são assintomáticas por toda a vida, ou apresentarão sinais

de hiperatividade sem outros sintomas associados, mas deve-se ressaltar que a fenilcetonúria também não costuma gerar sintomatologia antes dos seis meses de vida (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2004; MARTINEZ-PARDO et al., 1998). Lactentes com fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia transitória podem receber leite materno como alimento, desde que tenham acesso frequente aos centros especializados, permitindo ajuste dietético e controle metabólico adequado (KANUFRE et al., 2007).

As crianças com erros inatos do metabolismo são frequentemente acompanhadas em centros especializados, muitas vezes fora da cidade onde residem, onde uma equipe multidisciplinar e uma infra-estrutura de alta complexidade permitem o manejo adequado do caso (SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002). O pediatra geral que a acompanha deve, no entanto, estar atento às nuances dessas patologias, pois terá papel essencial na verificação do uso adequado da dieta, quando necessária, e na monitorização do crescimento e desenvolvimento da criança.

### 4 CONCLUSÃO

A hiperfenilalaninemia transitória, apesar de rara, é um importante diagnóstico diferencial da fenilcetonúria clássica, especialmente em prematuros. É fundamental, portanto, que os profissionais de saúde que prestam assistência a essas crianças conheçam aspectos básicos dessa patologia.

## Transient Hyperphenylalaninemia in a Premature Newborn: Case Report

### ABSTRACT

Phenylketonuria is caused by mutations of the gene coding for phenylalanine hydroxylase, an enzyme responsible for the conversion of the amino acid phenylalanine into tyrosine. The condition is detected by neonatal screening, which allows for early diagnosis and treatment. Untreated children have progressive cerebral impairment. Transient hyperphenylalaninemia is due to a delayed maturation of the hydroxylation enzymatic system. Although serum phenylalanine levels are above the cut-off point, they are below those typically found in classic phenylketonuria, decreasing with time without generating symptoms. We report a case of transient hyperphenylalaninemia in a premature newborn from Juiz de Fora, MG, Brazil, who is being followed up by the special High Risk Neonate Program. Although children with inborn metabolic disorders are frequently followed up in specialized centers, general pediatricians must be aware of these diseases, as they will play an important role in diet, growth and development monitoring.

Keywords: Phenylalanine. Metabolism inborn errors. Phenylketonuria.

## REFERÊNCIAS

- AMORIM, T. et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 5, n. 4, p. 457-462, out./dez. 2005.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Fenilcetonúria materna: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 10, p. 813-817, nov./dez. 2004.
- KANUFRE, V. C. et al. O aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 447-452, out. 2007.
- LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 80-90, out. 2008. Suplemento 4.
- MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Funções executivas em crianças fenilcetonúricas: Variações em relação ao nível de fenilalanina. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 62, n. 2, p.473-479, jun. 2004.
- MARTINEZ-PARDO, M. et al. Protocolo de diagnóstico. **Tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias**, 1998. Disponível em: <<http://www.pku.org.ar/documentos/PROTOCOLOHFA.pdf>>. Acesso em: 12 jul. 2009.
- MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 86-96, fev. 2000.
- MONTEIRO, L. T.; CÂNDIDO, L. M. B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. **Revista de Nutrição**, Campinas, SP, v. 19, n. 3, p. 381-387, maio/jun. 2006.
- RIVERO, A. et al. Programa de detección precoz de la hiperfenilalaninemia: 11 años de andadura. **Anales del Sistema Sanitário de Navarra**, Pamplona, v. 21, n. 3, set./dez. 1998.
- SOUZA, C. F. M.; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 129-137, 2002.
- VILARINHO, L. et al. Fenilcetonúria revisitada. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 20, n. 5/6, p. 161-172, set. 2006.

Enviado em 3/11/2009

Aprovado em 4/3/2010