

## PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE SUJEITOS COM HIPERFENILALANINEMIA NO ESTADO DA BAHIA

Vine O. Philadelpho<sup>1\*</sup>; Tatiana Amorim<sup>2</sup>

1. Acadêmica de Medicina da UNEB

2. Médica Geneticista da APAE e Docente da UNEB – Doutora em Medicina/Orientadora

### Resumo

A hiperfenilalaninemia é um distúrbio genético que resulta na deficiência parcial ou total de fenilalanina hidroxilase, que pode ser rastreada nos primeiros dias de vida. Dentro deste grupo, encontra-se a fenilcetonúria (PKU), erro inato do metabolismo que, quando não tratado, cursa com alterações neurológicas que geram impacto a nível familiar e de saúde pública. O objetivo do trabalho é descrever o perfil clínico e demográfico de indivíduos com PKU atendidos em ambulatório da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE). Foi realizado estudo observacional envolvendo 180 indivíduos com diagnóstico de hiperfenilalaninemia, sendo avaliados dados epidemiológicos, tempo entre coleta e resultado do exame e manifestações clínicas no momento do diagnóstico e nas últimas consultas. Observou-se que o diagnóstico precoce cursa com maior taxa de sujeitos assintomáticos, e que o tempo entre a coleta do exame e a emissão do resultado encontra-se alargado, o que influencia no início do tratamento.

**Autorização legal:** o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos sob o parecer de número 1.410.934

**Palavras-chave:** fenilcetonúrias; fenilalanina hidroxilase; triagem neonatal.

**Apoio financeiro:** PICIN - UNEB.

**Trabalho selecionado para a JNIC:** UNEB.

### Introdução

A hiperfenilalaninemia (HPA) é um distúrbio genético que resulta na deficiência parcial ou total de fenilalanina hidroxilase (PAH), enzima hepática responsável pela conversão de fenilalanina em tirosina (1). Esta deficiência se reflete no aumento dos níveis séricos da fenilalanina, por acúmulo secundário à falta de metabolização deste aminoácido. A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo, de origem autossômica recessiva, que pode ser resultante da deficiência de PAH ou de tetrahydrobiopterina (BH4), cofator essencial em sua atividade (2).

Estima-se que 1 a cada 15.000-25.000 crianças nasçam com esta doença no Brasil, a qual pode ser rastreada nos primeiros dias de vida. O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído em 2001, englobando pesquisa de erros inatos do metabolismo, conhecido como “teste do pezinho”. Este programa estabeleceu Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) nos estados, sendo a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) a instituição credenciada na Bahia. No Estado, a incidência da doença é de 1 caso a cada 16.334 nascidos vivos (3). Na América Latina, a prevalência é de 1 a cada 25.000-50.000, com maior concentração de casos em países do Sul (4).

A hiperfenilalaninemia tem efeito neurotóxico e, associada aos baixos níveis de tirosina, associa-se a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, crises epiléticas, alteração da pigmentação de olhos e cabelos e odor urinário característico (1).

O tratamento da fenilcetonúria se concentra no manejo dietético, objetivando minimizar a ingestão de fenilalanina. São utilizadas fórmulas específicas isentas de fenilalanina, contendo outros aminoácidos para complementar a nutrição do indivíduo. Outras modalidades terapêuticas envolvem o uso do cloridrato de sapropterina (Kuvan®), uma preparação oral sintética de BH4, glicomacropéptido, aminoácidos neutros de cadeia longa, além de terapia de reposição enzimática (5).

O objetivo deste trabalho é descrever o perfil clínico e demográfico de indivíduos com PKU atendidos em ambulatório da APAE Salvador. Este trabalho justifica-se pela importância em conhecer o perfil de pacientes atendidos pela instituição, além das repercussões clínicas e dificuldades diagnósticas, para que possam refletir na melhoria e adequação do serviço ofertado.

### Metodologia

Foi realizado estudo observacional longitudinal retrospectivo envolvendo inicialmente 180 indivíduos com diagnóstico de hiperfenilalaninemia, acompanhados na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE). Os dados foram coletados a partir de uma tabela com os dados dos sujeitos e por avaliação de prontuário eletrônico, sendo excluídos os pacientes com falta de informações no prontuário ou com diagnóstico de hiperfenilalaninemia transitória, havendo nova exclusão de pacientes nas análises individuais, conforme existência ou não de dados na variável em questão. Foram avaliados dados epidemiológicos, tempo entre coleta do exame e entrada na busca ativa, forma de diagnóstico, fenótipo, história de consanguinidade na família,

história familiar positiva, origem familiar e manifestações clínicas no momento do diagnóstico e nas últimas consultas registradas.

O banco de dados foi construído e analisados estatisticamente através do programa Microsoft Excel 2013. As variáveis quantitativas foram analisadas através de proporções, e as qualitativas por medidas de tendência central (média, moda, mediana) e desvio padrão.

### Resultados e Discussão

A população do estudo foi composta por 180 indivíduos com diagnóstico de hiperfenilalaninemia acompanhados na APAE. Foi realizada análise das variáveis individualmente, sendo excluídos os sujeitos em que determinado dado não estava disponível naquela análise específica.

A população estudada tem predominância feminina (54,4%), com média de idade de 12 anos, moda de 4, mediana de 10,2 e desvio padrão de 8,5 anos. A variável renda familiar esteve disponível em 162 casos, sendo menor que 2 salários mínimos em 69,1%, e acima em 30,9%. Em relação à origem da família, foram avaliados 175 sujeitos, com origem predominante de Salvador, com 24 casos (13,7%), seguido de Monte Santo, com 12 casos (6,9%), e com 6 casos (3,6%) a cidade de Vitória da Conquista. Para análise de consanguinidade e existência de outros casos na família, foram incluídos 168 e 172 casos, respectivamente. Não há relato de consanguinidade em 67,9% dos casos, e somente 24,4% confirmaram outros casos da doença na família. Foram incluídos 136 casos para análise do tempo entre coleta do exame e emissão do resultado, com média igual a 12 dias, com desvio padrão de 11 dias. Observou-se que o tempo aumentado deste indicador se deve predominantemente ao tempo decorrido entre a coleta do exame nas unidades descentralizadas e a chegada da amostra ao laboratório de referência.

A doença é classificada, a depender do nível sérico da fenilalanina ao diagnóstico, em PKU clássica (>20mg/dL), PKU leve (10-20mg/dL) e HPA não PKU (4-10mg/dL) (6). Esta classificação não reflete diretamente o comprometimento clínico apresentado pelo paciente, que se relaciona principalmente com a precocidade e regularidade da intervenção terapêutica. Na população de análise, foram incluídos 179 pacientes, havendo predomínio da PKU clássica (49,2%), seguida da HPA não PKU (26,2%) e PKU leve (24,6%).

Um total de 155 indivíduos (86,1%) foram diagnosticados através de triagem neonatal, e seus achados clínicos principais na primeira consulta foram irritabilidade (25,8%), alterações do sono (9,7%), alterações neurológicas (7,1%), incluindo nistagmo, incoordenação motora, hipertonia, espasmos e convulsões, eczema (6,4%), desnutrição proteico-calórica (5,8%), olhos e cabelos claros (5,1%), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (3,9%) e urina com odor (1,9%). 60% dos indivíduos encontravam-se assintomáticos no momento da primeira consulta. Dos 25 pacientes diagnosticados por sintomas da doença, 5 foram excluídos por falta de dados, permanecendo 20 sujeitos. Destes, 90% apresentavam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, 80% irritabilidade, 25% alterações neurológicas e olhos/cabelos claros, 20% alteração do sono, 10% desnutrição proteico-calórica e 5% com odor na urina. Os dados supracitados foram ilustrados na **tabela 01**.

**Tabela 01** – Manifestações clínicas dos pacientes com HPA ao diagnóstico

Sintomas	Triagem neonatal (n=155)	Doença (n=20)
Irritabilidade	40 (25,8%)	16 (80%)
Alterações neurológicas	11 (7,1%)	5 (25%)
Atraso do DNPM*	6 (3,9%)	18 (90%)
Olhos e cabelos claros	8 (5,1%)	5 (25%)
Desnutrição	9 (5,8%)	2 (10%)
Odor na urina	3 (1,9%)	1 (5%)

\*DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor

Subsequentemente, foi avaliado o quadro clínico atual destes indivíduos. No grupo da triagem neonatal, foram obtidos dados de 146 pacientes. Destes, 89% estavam assintomáticos, 4,8% apresentavam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, 2% irritabilidade e convulsões, e 0,7% desnutrição proteico-calórica e alterações de motricidade. No grupo de diagnóstico por doença clínica, foram analisados dados de 18 pacientes. Destes, 93% apresentavam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e 26,7% convulsões. Os dados supracitados foram ilustrados na **tabela 02**.

**Tabela 02 – Manifestações clínicas dos pacientes com HPA nas últimas consultas registradas**

Sintomas	Triagem neonatal (n=146)	Doença (n=18)
Irritabilidade	3 (2%)	1 (5,5%)
Alterações neurológicas	2 (1,3%)	4 (22,2%)
Atraso do DNPM*	7 (4,8%)	14 (77,7%)
Óbitos	-	2 (11,1%)

\*DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor

Observa-se, a partir do exposto anteriormente, a importância da triagem neonatal no diagnóstico da doença. Este programa é realizado em vários países, justificando sua implantação pelos benefícios associados à identificação da doença nos primeiros dias de vida, implementando-se o tratamento antes da instalação das sequelas neurológicas (7).

Sabe-se que altos níveis de fenilalanina estão associados a sintomas mais graves, condicionados ao nível de exposição, correlacionando-se também com seu grau de controle. Portanto, pacientes diagnosticados precocemente, porém sem adesão terapêutica adequada, podem evoluir com sintomas, considerando as flutuações dos níveis deste aminoácido (8).

### Conclusões

A hiperfenilalaninemia, em seus diversos fenótipos, gera efeitos variáveis nos indivíduos, que têm relação com a forma de diagnóstico – triagem neonatal ou doença. Com o desenvolvimento de programa de triagem neonatal, foi possível identificar casos de forma mais precoce, prevenindo complicações durante a vida. O presente trabalho demonstra a efetividade do rastreamento e intervenção precoce, por conta das altas taxas de pacientes assintomáticos nas últimas consultas. O tempo de emissão do resultado aos pacientes é altamente variável, porém sua média se encontra acima do desejado.

Conhecer o perfil dos pacientes e seu grau de limitações por conta da doença é essencial, pois auxilia a equipe de cuidado a adequar suas medidas clínicas e socioeducativas de acordo com o nível financeiro e de entendimento individual, proporcionando um cuidado integrado.

### Referências bibliográficas

1. De A, Ignacia M, Waisbren SE, Cornejo V, Raimann E. Cognitive functioning in mild hyperphenylalaninemia. YMGMR [Internet]. The Authors; 2015;5:72–5.
2. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. Mol Genet Metab [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;99(SUPPL.):S86–9..
3. Amorim T, Boa-Sorte N, Leite MEQ, Acosta AX. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. Rev Paul Pediatr 2011;29(4):612-7.
4. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010;376(9750):1417–27.
5. Ho G, Christodoulou J. Phenylketonuria: translating research into novel therapies. Transl pediatrics. 2014;3(2):49–62.
6. Saúde M da. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fenilcetonúria. In 2013.
7. van Wegberg AMJ, Macdonald A, Ahring K, Blau N, Bosch AM, Burlina A. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(162):1–56.
8. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA. Variability in Phenylalanine Control Predicts IQ and Executive Abilities in Children with Phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2015;111(4):445–51.