

FENILCETONÚRIA (PKU)

**Centro de Referência de
Doenças Hereditárias do Metabolismo**

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Índice

O que é a PKU?	3
Como surge a PKU?	3
Porque é que o défice da fenilalanina hidroxilase (PAH) causa doença?	3
Como se manifesta a PKU?	4
Como se diagnostica a PKU?	5
Como se trata a PKU?	6
Como se controla o tratamento?	9
Até quando se deve manter a dieta?	10
A dieta é a única forma de tratamento?	10
Como estão organizados os cuidados de saúde aos doentes com fenilcetonúria?	11
Bibliografia	11

O que é a PKU?

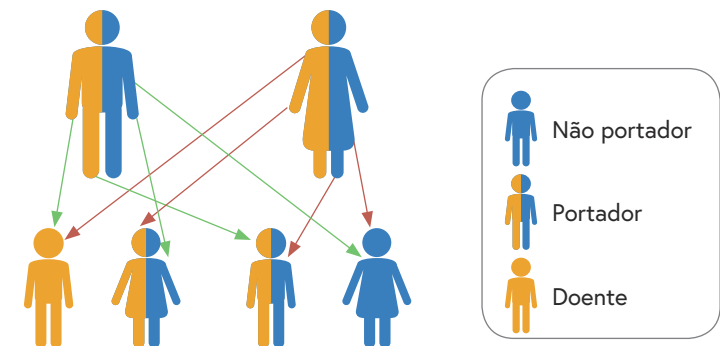
A fenilcetonúria (PKU) é uma doença hereditária do metabolismo da fenilalanina (Phe), um aminoácido constituinte das proteínas. É causada pela deficiência de uma enzima, a fenilalanina hidroxilase (PAH).

A incidência global nas populações com rastreio é de 1/12000, variando entre 1/1.000.000 (Finlândia) a 1/4.200 (Turquia). Em Portugal é de cerca de 1/10 000.

Como surge a PKU?

Na PKU, o défice de atividade da PAH ocorre devido a uma mutação no gene que codifica a enzima. Trata-se de uma doença hereditária, de transmissão autossómica recessiva. Isto significa que a doença é transmitida geneticamente e ocorre quando tanto o pai como a mãe, mesmo não tendo qualquer sintoma, são portadores de uma mutação no gene da enzima PAH. A probabilidade de um casal de portadores ter um filho com PKU é de 25% em todas as gestações do casal.

Transmissão autossómica recessiva da PKU



Porque é que o défice da fenilalanina hidroxilase (PAH) causa doença?

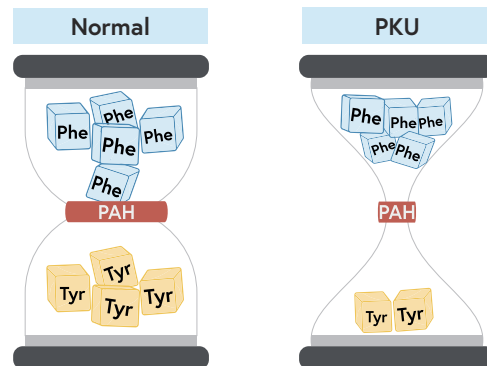
Quando nos alimentamos, estamos a fornecer nutrientes ao nosso corpo. São eles: hidratos de carbono, lípidos, proteínas, vitaminas e sais minerais. As proteínas, quando digeridas, originam moléculas mais pequenas, os aminoácidos. Cada proteína é um polímero de 20 diferentes aminoácidos que se

repetem em proporções variadas. As proteínas assemelham-se a construções de Lego® feitas com um elevado e variado número de peças provenientes de 20 conjuntos de peças idênticas.

A fenilalanina (Phe) é um destes aminoácidos constituintes das proteínas, e um dos 20 tipos de peças de Lego®. Pertence a um grupo de aminoácidos ditos "essenciais" ou seja, que o organismo não consegue produzir, pelo que tem de ser obtido através da ingestão de alimentos que contenham proteínas. Todos os alimentos contêm proteínas, com destaque para um grupo que é particularmente rico neste tipo de nutrientes, como a carne, o peixe, os ovos, o leite e o queijo, entre outros.

No fígado, a Phe que ingerimos é transformada noutra aminoácido, a tirosina (Tyr), através da intervenção da enzima PAH. Para bem desempenhar a sua função, a PAH tem a ajuda de um cofator (ou coenzima) a tetrahidrobiopterina (BH4). Os casos excepcionais de défice da BH4, antigamente designados por "hiperfenilalaninemia maligna" por não responderem à dieta, não serão objeto deste guia.

Na PKU, a Phe não é normalmente convertida em Tyr devido ao défice da atividade da PAH. Consequentemente, há acumulação de Phe no sangue, urina e em todos os tecidos, incluindo o cérebro. Outro efeito do défice da PAH é a diminuição da síntese de Tyr, um aminoácido muito importante, que faz parte da composição das proteínas e é precursor de importantes neurotransmissores (mensageiros químicos libertados pelos neurónios), da tiroxina (hormona tireoideia) e da melanina (a substância que confere cor à pele).



Como se manifesta a PKU?

A PKU é uma doença que, se não tratada, pode ter consequências a nível cerebral como atraso de desenvolvimento psicomotor/ défice intelectual de

grau variável e outras manifestações neurológicas como problemas motores, epilepsia e perturbações do comportamento. As crianças com PKU não tratada podem ter tom de pele e de cabelo mais clara que a restante família. Apesar de a enzima em causa (PAH) ser hepática, os fenilcetonúricos não têm doença do fígado.

A gravidade clínica depende dos níveis de Phe, que por sua vez refletem o grau de deficiência da PAH. Existe assim um espectro de gravidade clínica que vai desde a "PKU clássica" (níveis de Phe sob dieta normal ≥ 1200 $\mu\text{moles/L}$ ou 20mg/dl), à "Hiperfenilalaninemia moderada" (Phe 120 a 600 ou 2 a 10), passando pela "PKU moderada ou Hiperfenilalaninemia" (600 a 1200 ou 10 a 20).

De notar que os níveis plasmáticos normais de Phe variam entre 35 e $100\mu\text{M}$ (ou 0,6 e $1,7\text{mg/dl}$), com uma relação Phe /Tyr ~ 1 (0,6-1,5).

Sendo diagnosticadas e tratadas precocemente, as crianças fenilcetonúricas podem manter-se sem sintomas da doença durante toda a vida, desde que seja mantida uma dieta controlada.

Como se diagnostica a PKU?

A PKU diagnostica-se através da análise de aminoácidos no sangue e deve ser detetada o mais cedo possível. A PKU está incluída nos programas de rastreio neonatal. O Programa Nacional de Rastreio Neonatal (anteriormente designado de Diagnóstico Precoce) está implementado em Portugal desde 1979. O "teste do pezinho" é realizado a todos os recém-nascidos, habitualmente entre o 3º e o 6º dia de vida.



Este procedimento permite detetar os bebés que sofrem desta doença nos primeiros dias vida, possibilitando um início precoce do tratamento (em média pelo 10º dia de vida), e muito antes que se manifestem os sintomas da doença. O objetivo é que se atinja níveis de Phe dentro dos objetivos terapêuticos durante as duas ou três primeiras semanas de vida.

O diagnóstico em casos sintomáticos é excepcional, mas pode ocorrer em indivíduos que tenham falhado o rastreio ou nascido em países onde não se realiza o rastreio neonatal.

Como se trata a PKU?

a) A dieta com restrição de proteínas é a base do tratamento

O bebé com PKU nasce sem problemas, uma vez que até ao momento do parto a mãe metaboliza todos os compostos pelo bebé. Quando o recém-nascido começa a alimentar-se, as proteínas do leite degradam-se, libertando aminoácidos que serão metabolizados na sua própria via. Contudo, nestas crianças, a via de transformação de Phe em Tyr estará comprometida e a Phe começará a acumular-se no organismo. A Tyr, por sua vez, não se formará em quantidade suficiente para poder ser utilizada na síntese de neurotransmissores e de proteínas necessárias ao crescimento do bebé.

Assim, o tratamento da PKU deve iniciar-se o mais depressa possível. O pilar do tratamento, que permite à criança um desenvolvimento normal, baseia-se no cumprimento de uma dieta com restrição (pobre) em Phe.

Uma dieta com restrição de Phe consiste na redução de proteínas naturais (leite, carne, peixe, ovos e outros alimentos ricos em proteínas), substituindo-os por uma fórmula especial que contém os restantes aminoácidos (exceto a Phe), incluindo a Tyr.

Tanto a Phe (como a Tyr na PKU) são aminoácidos essenciais para o correto desenvolvimento e crescimento do recém-nascido. Assim, restrição nutricional de Phe (e consequentemente de proteínas naturais) deve ser a adequada à tolerância de cada criança, de modo a manter uma concentração segura de aminoácidos no sangue e nos tecidos.

b) A dieta nos primeiros meses de vida. Mistura de aminoácidos isenta de Phe.

Inicialmente, a alimentação do bebé pode conter leite materno ou leite adaptado. O aleitamento materno numa criança com PKU é possível e desejável,

uma vez que, entre muitas outras vantagens, o leite humano tem menos Phe do que o leite de vaca usado nos leites em pó.

Para além do leite, seja ele materno ou adaptado, é necessário suplementar a dieta com misturas de aminoácidos isentas ou com baixo teor de Phe. Estas fórmulas serão a principal fonte proteica da alimentação da criança e são comparticipadas a 100% pelo Estado.

A alimentação vai assim ser feita com leite materno precedido em cada refeição de uma mistura alimentar contendo lípidos, hidratos de carbono e a mistura de aminoácidos isenta de Phe.

No caso de não ser possível o aleitamento materno, o leite de fórmula entrará na composição da mistura alimentar com os outros nutrientes antes referidos, que é oferecida em refeições por biberon a intervalos regulares.

Em ambos os casos, a composição da mistura alimentar irá sendo adaptada às necessidades da criança e aos níveis de Phe.

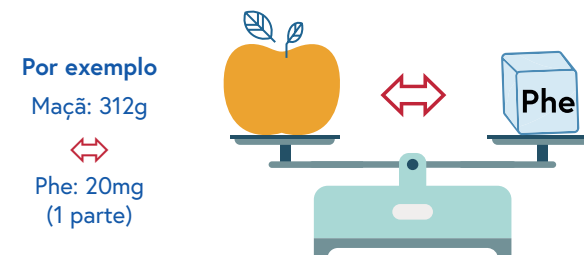
c) A diversificação alimentar. Sistema de partes ou equivalentes.

A partir dos 4-6 meses inicia-se a diversificação alimentar da criança, começando a introduzir novos alimentos nas refeições. Todos os alimentos introduzidos deverão ser pobres em proteínas. No caso da papa, será uma papa com baixo teor de proteínas (hipoproteica).

A alimentação da criança terá de ser rigorosamente contabilizada em termos de proteínas, utilizando para tal um sistema de "partes de Phe", com o qual os pais ou cuidadores se deverão familiarizar.

Para cada alimento, uma parte (ou equivalente) de Phe corresponde ao peso do alimento (em gramas) que fornece 20 mg de Phe. Uma lista do teor em Phe dos alimentos (tabela de partes ou equivalentes de Phe) será fornecida pelo nutricionista /dietista da equipa hospitalar que apoia a criança.

O número de partes de Phe tolerado por cada criança é variável. A tolerância vai-se Tateando com a ajuda do controlo regular dos níveis de Phe no sangue.



A utilização do sistema de partes (ou equivalentes) inicia-se com a introdução da primeira sopa. Dentro do número de partes permitido para a sopa, os pais podem utilizar os alimentos da tabela de partes ou equivalentes, tendo em conta o peso de cada um deles que corresponde a uma parte. Proceda-se de igual modo em relação à fruta e aos outros alimentos controlados.

Por volta do ano de idade, dependendo da criança, o horário da alimentação já se pode aproximar ao do resto da família. Nessa altura, a criança terá uma alimentação do tipo vegetariana (mas com restrição dos vegetais mais ricos em proteínas, como as leguminosas secas e os frutos secos) e deve ser encorajada a alimentar-se sozinha. O uso do sistema de partes de Phe proporcionará uma alimentação saudável e o mais diversificada possível.

A mistura de aminoácidos sem Phe deverá também continuar a fazer parte da dieta, e deverá ser tomada, de um modo geral, três vezes ao dia. A toma deste suplemento é um ponto crucial da terapêutica, uma vez que colmata os défices em outros aminoácidos e em micronutrientes que poderão surgir com o cumprimento da dieta restritiva em Phe, permitindo o adequado crescimento da criança.

d) Produtos alimentares hipoproteicos

Encontra-se também disponível uma gama variada de produtos hipoproteicos (pão, massas, bolachas, leite, etc.), com baixo teor em Phe, que podem ser utilizados com uma certa liberdade. Estes permitem maior diversidade na alimentação diária. Estes produtos são disponibilizados mediante receita média e comparticipados a 100% pelo Estado. A sua distribuição está centralizada no Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães - IGM - (Praça Pedro Nunes, 88, 4050-466, Porto). Os produtos são cedidos localmente ou enviados por CTT, mediante pagamento dos portes.

e) Dietas de "crise" e "meia-crise"

Em situações de doença, em que um jejum prolongado e/ou aumento do catabolismo (ex: causado pela febre) leva à degradação das proteínas musculares (ricas em Phe) para obtenção de energia, deverá fazer-se uma maior restrição de Phe na dieta. Opta-se nestes casos por uma dieta designada de "crise" ou de "meia crise" consoante o grau de restrição de Phe em comparação com a dieta habitual. Na prática, reduz-se as partes de Phe fornecidas e reforça-se a alimentação com mais calorias.

Como se controla o tratamento?

Os níveis sanguíneos de Phe da criança devem ser frequentemente controlados. Este controlo é importante para que seja possível adaptar a alimentação à doença (a tolerância de Phe varia conforme o grau de défice da enzima PAH), ao crescimento nas diferentes etapas da vida, ou às comorbilidades (doenças intercorrentes) que surjam. Assim, devem ser feitas colheitas periódicas de sangue em papel de filtro.

Nas primeiras 2 a 3 semanas do início do tratamento, até se obterem valores controlados, a picada é feita 2 vezes por semana.

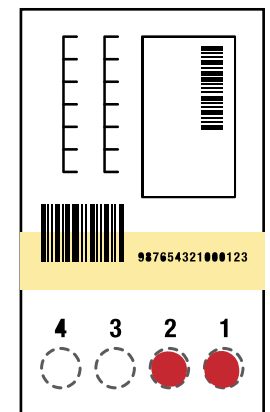
Depois, a periodicidade varia com a idade:

- Primeiro ano de vida: semanal;
- Do segundo ao 12º ano de vida: quinzenal;
- Após 12º ano de vida: mensal;
- Durante a gravidez: bissemanal.

Para o teste da picada (no calcanhar ou outro local como os dedos das mãos) utilizam-se cartões de papel de filtro especial que serão fornecidos aos pais, sendo que deverão aprender a fazer a picada em casa usando uma lanceta automática. No início podem recorrer ao Enfermeiro de Família no Centro de Saúde. Mais tarde, a picada poderá mesmo passar a ser feita pela criança.

O procedimento deverá ser o seguinte:

- ▶ Juntar todo o material necessário - cartão, lanceta, algodão, álcool, penso rápido.
- ▶ Para facilitar a saída do sangue: colocar o calcanhar ou o dedo em água quente ou friccionar com a mão.
- ▶ Desinfetar com álcool e deixar secar. Picar com a lanceta sem hesitar (a lanceta automática facilita a picada e é menos dolorosa).
- ▶ Pressionar com os dedos para se formar a gota de sangue. São necessárias 2 gotas grandes, para preencher bem dois dos círculos do cartão.
- ▶ Quando as gotas de sangue secarem, colocar o cartão, sempre identificado com o nome da criança e data da colheita, num envelope e enviar para a morada constante no cartão.



Os resultados do doseamento da Phe no sangue são habitualmente expressos em mg/dl. O objetivo da terapêutica é manter valores de Phe:

- Até aos 12 anos: 2 a 6 mg/dl (120 a 360 µmoles/L);
- A partir dos 12 anos: 2 a 8 mg/dl (120 a 480 µmoles/L);
- Na gravidez e nos três meses anteriores: 2 a 6 mg/dl (120 a 360 µmoles/L)

Habitualmente os níveis de Tyr são também doseados a par dos de Phe. O objetivo é manter valores de Tyr normais.

Anualmente, é feita uma avaliação analítica alargada que inclui todos os aminoácidos, designadamente os "essenciais".

Até quando se deve manter a dieta?

O tratamento dietético terá que durar toda a vida, podendo no entanto ser possível alguma liberalização da dieta após a adolescência.

Nas raparigas recomenda-se um retorno à dieta restrita quando, uma vez adultas, pensarem engravidar, pois níveis elevados de Phe prejudicam o desenvolvimento do feto (são teratogénicos).

A dieta é a única forma de tratamento?

Desde 2014 está disponível em Portugal uma forma complementar de tratamento da PKU: a sapropterina. É comparticipado a 100% pelo Estado, desde que prescrito num Centro de Tratamento.

A sapropterina é uma forma sintética da BH4, a coenzima da PAH. Estabilizando a enzima, pode ajudar a reforçar alguma atividade residual da PAH e permitir liberalizar a dieta em maior ou menor grau. Mesmo nos casos em que possa ser possível fazer uma dieta com teor de proteínas naturais próximo do normal, é necessário manter o controlo regular dos níveis de Phe.

No entanto, esse efeito verifica-se apenas em alguns doentes com PKU, pelo que é necessário testar a resposta ao fármaco (Teste do Kuvan®), o que atualmente se faz a partir dos 4 anos de idade.

Uma resposta positiva à sapropterina, que depende da alteração genética subjacente, é pouco provável nos doentes em que o défice de PAH é muito acentuado.

Como estão organizados os cuidados de saúde aos doentes com PKU?

O CHUC é Centro de Tratamento do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Dispõe de equipas multidisciplinares constituídas por médicos, nutricionista, enfermeiro, psicólogo e assistente social, entre outros técnicos para apoiar os doentes com PKU:

- no Centro de Desenvolvimento da Criança no Hospital Pediátrico (dos 0 aos 18 A)
- no Serviço de Medicina Interna (a partir dos 18 A)

A equipa fornece um "roteiro assistencial do doente PKU" que contém informação prática sobre o seguimento.

Bibliografia

1. Comité de Terapêutica do American College of Medical Genetics and Genomics. Deficiência de fenilalanina hidroxilase: diagnóstico e diretriz de manejo. *Genetics in Medicine*. 2014.
2. Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães. Fenilcetonúria: Folheto Informativo. Porto: s.n., 2003.
3. Unidade de Doenças Metabólicas - Hospital de Sant Joan de Déu. Guia metabólica: Fenilcetonúria. Barcelona, Espanha: s.n.
4. Bandeira, Anabela e Martins, Esmeralda. Fenilcetonúria. *Pedipédia - Enciclopédia Pediátrica Online*. [Online] Abril de 2018

ALIMENTOS LIVRES

- ✓ Maioria das frutas e vegetais
- ✓ Açúcar sob várias formas: branco ou amarelo, pastilhas elásticas, chupa-chupas, compotas e geleias, gelados de água com sabores, marmelada, mel, rebuçados, gelatina vegetal, groselha, agave, stevia.
- ✓ Cevada, chá, groselha, pacote de sumo em pó, xaropes de fruta, sumos de fruta (de garrafa, lata ou pacote), refrigerantes como coca-cola, pepsi, sprite, ou similares - exceto na versão light/zero se contiverem aspartame (dipéptido sintético de aspartato + fenilalanina) p.ex: Canderel®.
- ✓ Gorduras: todos os óleos, manteigas e margarinas vegetais.
- ✓ Especiarias (todas), extrato de baunilha e de outros sabores, temperos como sal e vinagre
- ✓ Produtos hipoproteicos provenientes do IGM (Porto).



ALIMENTOS PROÍBIDOS/CONTROLADOS

- ✗ Carne, peixe, aves, mariscos, moluscos e crustáceos
- ✗ Fiambre, presunto, produtos de salsicharia, caldos de carne concentrados
- ✗ Ovos, leite, queijo, gelados de leite ou nata, iogurte, natas, sobremesas lácteas
- ✗ Farinha, pão, massas, leguminosas secas (feijão, grão, favas, etc.), soja
- ✗ Biscoitos, bolachas, bolos e produtos de pastelaria, farinhas infantis (exceto as hipoproteicas prescritas)
- ✗ Chocolate, cacau, caramelos de leite ou de chocolate, gelatina animal
- ✗ Frutos secos ou oleaginosos (castanha, noz, amêndoa, etc.), manteiga de amendoim, adoçantes artificiais.
- ✗ Alimentos, bebidas, rebuçados ou pastilhas elásticas com aspartame.



TABELA DE EQUIVALENTES DE FENILALANINA (PHE)*

Alimento	Peso (g)	Alimento	Peso (g)	Alimento	Peso (g)
Batata cozida	32	Couve lombarda	30	Pêssego	115
Batata crua	20	Tomate cru	130	Pêssego em calda	238
Abóbora	101	Banana	50	Arroz cozido	18
Cenoura cozida	118	Figos	63	Arroz cru	6
Cenoura crua	107	Figos secos	23	Maizena	100
Cogumelos	24	Maçã	312	Tapioca	113

* Excerto da tabela de equivalentes de Phe, da referência 2 (IGM, 2003)

CONTACTO

Luisa Diogo COORDENADORA

Tlf: +351 239 480 606 | e-mail: ld@chuc.min-saude.pt