

FENILCETONÚRIA (PKU)

A Fenilcetonúria (**PKU**) é uma doença genética, com herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (**FAH**) que transforma a fenilalanina em tirosina. A enzima **FAH** deficiente leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue e no líquido ocasionando neurotoxicidade, ou seja, lesões neurológicas; a dosagem de tirosina no sangue pode estar normal ou reduzida, a qual também impacta de forma negativa no desenvolvimento. Na urina pode ser observado o aumento da excreção de ácido fenilacético.

A prevalência no Brasil varia de região para região, mas de uma forma geral é de **1:12.000** nascimentos.

As crianças nascem assintomáticas passando por um período sem manifestações clínicas do **3º ao 6º** mês de idade. A maior complicação, relacionada ao diagnóstico tardio, sem triagem neonatal, é a deficiência intelectual, a qual é irreversível sem tratamento precoce. Outros sinais e sintomas são: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, atraso da fala e da linguagem, irritabilidade, vômitos, apatia, epilepsia, alterações de pele e cabelo (eczema, hipopigmentação), hiperatividade, espasticidade, tremores e ataxia, depressão e outras manifestações psiquiátricas.

A importância da Triagem Neonatal está em permitir o diagnóstico e tratamento precoce, evitando, dessa forma, a manifestação clínica e manifestações neurológicas que podem ser graves.

Na Triagem Neonatal, idealmente com coleta da gota de sangue neonatal entre o 3º e 5º dia de vida, realiza-se a dosagem da fenilalanina no papel de filtro, sendo que em no caso de confirmação diagnóstico, o tratamento deve ser iniciado até 21 dias de vida. Toda triagem neonatal com primeiro resultado alterado, deve ser submetida rapidamente à confirmação e repetição com testes laboratoriais bem específicos. Ou seja, a dosagem da fenilalanina deve ser repetida e se permanecer alterada, o paciente deverá ser acompanhado em um centro de referência do programa de triagem neonatal.

O cofator tetrahydrobiopterina (**BH4**) é necessário para a atividade da **FAH**, e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de Hiperfenilalaninemia devendo ser dosado para afastar a deficiência de **BH4**.

Além da **PKU** existem outras elevações da fenilalanina plasmática que são chamadas de Hiperfenilalaninemias. A classificação é dada pela concentração de fenilalanina no sangue, na tolerância à fenilalanina e no grau de deficiência da **FAH (PCDT 2019)**:

- **FNC clássica:** o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL no diagnóstico;
- **FNC leve:** o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL e 20 mg/dL no diagnóstico;
- **Hiperfenilalaninemia não-FNC:** o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 2 mg/dL e 8 mg/dL no diagnóstico;
- **Hiperfenilalaninemia transitória:** devido à imaturidade hepática ou enzimática, mas que vão normalizando nos primeiros meses de vida.

Do ponto de vista do aconselhamento genético, a **PKU** apresenta herança autossômica recessiva, o que significa que os pais possuem apenas uma mutação no gene **PAH**, sendo heterozigotos para a condição e, portanto, assintomáticos. Os afetados necessitam ter duas mutações no gene **PAH**, sendo homozigotos para a condição. Isso confere um risco a cada gestação de 25% de ter um filho (a) afetado (a) com **FNC**. O gene **PAH** apresenta uma heterogeneidade genética com muitas mutações descritas na literatura. Para fazer o diagnóstico da **FNC** não é necessário solicitar a análise molecular, somente a dosagem dos níveis de fenilalanina já serão suficientes.

A gestação nas pacientes com **FNC** e Hiperfenilalaninemias devem ser planejadas e acompanhadas para alcançarem os níveis de **FAL** bem controlados, tendo em vista o risco de malformações fetais. As malformações descritas em decorrência da embriopatia pelo excesso de fenilalanina são: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit cognitivo, microcefalia, estrabismo, fenda labial e palatina, anomalias vertebrais e cardiopatia congênita.

O tratamento da **PKU** e Hiperfenilalaninemias consiste em uma dieta restrita em fenilalanina e deve ser iniciada rapidamente após o diagnóstico. Basicamente, compreende a exclusão de alimentos como carne, aves, peixes, ovos e grãos com elevado teor proteico. Não é fácil a aderência às dietas restritivas, tanto pela limitação da ingestão dos alimentos como pelo custo de sua aquisição, fato que frequentemente se agrava quando o paciente inicia o convívio social. Consequentemente, o tratamento e acompanhamento devem ser individualizados, respeitando as particularidades de cada paciente, sempre estando em alerta com os níveis de Fenilalanina e crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor e comportamental.



Ainda complementando o tratamento nutricional, cerca de **30%** dos pacientes podem beneficiar-se ao uso do dicloridrato de sapropterina (**BH4**), considerado um cofator da enzimático da **PAH** que permite uma tolerância maior a ingestão de proteína. A Indicação da Sapropterina é individualizada e o paciente deve realizar um teste de tolerância para definir a indicação médica.

A fórmula metabólica isenta de fenilalanina é disponível a todos os pacientes com **PKU** dentro do Sistema Único de saúde, contudo o **BH4** (Sapropterina) há protocolo clínico de diretriz terapêutica que define o uso para mulheres com **PKU** utilizarem apenas 3 meses antes da gestação e durante o período gestacional.

Tratamentos inovadores para melhorar a adesão, melhorar a qualidade de vida e melhorar a tolerância a alimentos proteicos estão em estudos clínicos avançados. Um deles é o uso da Pegvaliase que é uma enzima peguilada que converte fenilalanina em amônia e ácido trans-cinâmico. Os níveis de fenilalanina no sangue foram reduzidos em aproximadamente **50% a 70%** em pacientes que receberam doses terapêuticas de pegvaliase. No entanto, a maioria dos pacientes apresentou eventos adversos. Essa medicação ainda não tem aprovação para ser utilizada no Brasil até o momento.

Para o melhor cuidado dos indivíduos com **PKU**, é fundamental que uma equipe interdisciplinar composta por profissionais da pediatria, genética médica, nutrição, serviço social, psicologia e enfermagem estejam capacitadas para o atendimento dos pacientes, permitindo o adequado desenvolvimento e crescimento saudável. E não menos importante a presença da família e da sociedade possuem papel fundamental no tratamento da **PKU**.

E no dia 28 de junho é o dia Internacional de Conscientização da Fenilcetonúria, e esse dia foi escolhido devido ao nascimento de Robert Guthrie em 1916. A PKU foi a primeira doença a ser diagnosticada pela Triagem Neonatal através do teste do papel filtro no cartão de Guthrie.

A **PKU** é um exemplo de teste triagem de sucesso onde o diagnóstico e o tratamento precoce fornece uma intervenção eficaz na mudança da história natural da doença.



Referências:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_PCDT_Fenilcetonria_CPI6_2019.pdf

<https://www.pkuday.org/about/>

