

## FENILCETONÚRIA

ESTUDO CLÍNICO E MEDIANTE BIÓPSIA CEREBRAL

ARON J. DIAMENT \*

ANTONIO B. LEFÈVRE \*\*

A fenilcetonúria, também chamada oligofrenia fenilpirúvica, pertence ao grupo de distúrbios conhecido como "erros inatos do metabolismo", sendo incluída entre as enzimopatias, isto é, moléstias em que se reconhece a falta de um enzima identificado. Descrita em 1934 por A. Fölling, somente em 1947 é que Jervis demonstrou que a doença ocorre em virtude da dificuldade de hidroxilar a fenilalanina (FAL) em tirosina. Em 1953, o mesmo autor demonstrou que a enzima em questão, a fenilalanina-hidroxilase do fígado, é inativa nos pacientes fenilcetonúricos.

Julgamos importante o assunto, pois até 1964, enquanto não pesquisávamos com maior interesse, não assinalamos caso algum. Depois que começamos a pesquisa, de dois anos a esta parte, a moléstia foi verificada em 6 pacientes, objeto deste estudo. Já estamos estudando mais um caso. Não temos dados estatísticos quanto à incidência da moléstia em nosso meio, porém, além dos 7 casos que observamos, F. Nóbrega, que também se dedica à pesquisa, dessa moléstia, já colecionou 14 casos<sup>12, 13</sup> em 3 anos. A incidência no resto do mundo é variável, seja em relação à população em geral, seja em relação à população nosocomial. As melhores estatísticas, feitas na Inglaterra e Suécia, se referem à incidência de 3,5 a 6 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

A fenilcetonúria (FNC) é moléstia transmitida recessivamente por um gen autossômico<sup>3, 4</sup>. Os heterozigotos são normais e não excretam o ácido fenilpirúvico<sup>3</sup>. Pode-se, porém, reconhecê-los por um teste de sobrecarga com FAL. Mães com FNC tiveram filhos oligofrênicos, porém não fenilcetonúricos, sugerindo que a FAL ou seus metabólitos seriam capazes de lesar o cérebro do feto através da placenta<sup>11</sup>.

---

Trabalho da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: \* Médico-assistente; \*\* Doente-livre e Chefe da Disciplina de Neuropediatria.

O defeito fundamental na FNC está na falta de hidroxilação da fenilalanina (FAL) em tirosina por ausência da enzima que catalisa esta reação no fígado<sup>1, 3, 7, 13, 14, 17, 22</sup>. Esta enzima — a fenilalanina-hidroxilase — contém duas frações: a fração I (lábil), existente no fígado, é que falta geneticamente na FNC; a fração II (estável), largamente distribuída pelos tecidos do organismo, está presente na FNC. Para que a reação de hidroxilação se processe há necessidade de um co-fator não protéico, a tetra-hidropteridina, além da presença da nicotinamida-adenina-dinucleótide-fosfato reduzido ( $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ), que mantém o co-fator ativo<sup>1, 17</sup>. Não havendo esta hidroxilação, a FAL se acumula, e segue vias metabólicas acessórias, produzindo metabólitos que atingem níveis altos no sangue e se excretam pela urina. O que mais nos interessa é o ácido fenilpirúvico, excretado em altos níveis com positividade dos testes qualitativos. Além dele há produtos de sua transformação, como o ácido fenilático, o ácido fenilacético e o ácido o-hidroxifenilacético, além de outro metabólito, a feniletilamina<sup>1, 17</sup>, que se excreta sob a forma de ácido p-hidroxifenilacético. O ácido fenilacético reage com a glutamina e é excretado na urina, dando o cheiro característico dos pacientes fenilcetonúricos (cheiro de “gaiola de rato”, ou de “urina de rato” ou de “biotério”<sup>13</sup>). A inibição parcial da tirosinase, enzima que metaboliza a tirosina pelo excesso de FAL no meio circulante, explica a cor clara da pele, dos olhos e dos fâneros dos doentes, pois a produção de melanina diminui<sup>3</sup>. Nesta enzimopatia há transtornos secundários no metabolismo do triptofano, havendo excreção, na urina, de ácido indolacético<sup>1, 3, 14</sup>. Os ácidos fenilpirúvico, fenilático e fenilacético inibem a enzima 5-hidroxitriptofano-decarboxilase, que faz a decarboxilação do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) em 5-hidroxitriptamina (5-HTA) ou serotonina<sup>1, 3</sup>.

Baseadas nas alterações bioquímicas conhecidas até agora na FNC, as hipóteses aventadas para explicar o déficit mental são: 1) inibição do transporte de aminoácidos livres no cérebro pela FAL<sup>12</sup>; 2) inibição da formação de serotonina pela FAL e/ou seus metabólitos na fase de decarboxilação do 5-HTP para 5-HTA<sup>5, 15, 16</sup>; 3) inibição da decarboxilação do ácido glutâmico para ácido gama-aminobutírico e seus derivados, deficiência esta também comprovada na FNC<sup>12, 19</sup>.

O paciente que vai apresentar fenilcetonúria é normal ao nascimento, pois o fígado materno protege o feto. A FAL aumenta nas primeiras semanas com a alimentação láctea, porém o ácido fenilpirúvico pode não aparecer na urina até a 5ª semana de vida extra-uterina. Daí a inutilidade do “teste das fraldas” realizado nos berçários. O quadro clínico da FNC, quando instalado, apresenta apenas retardo psicomotor global, sem sinais focais ao exame neurológico<sup>3, 13, 14, 17</sup>. Inicialmente pode haver vômitos constantes e rebeldes, irritabilidade acentuada, com choro persistente; 90% dos pacientes têm pele clara e delicada, sujeita a eczemas e outras dermatites, cabelos louros ou claros e olhos azues ou verdes<sup>3, 13, 14, 17</sup>. Porém, não há necessidade destes sinais físicos para se suspeitar de FNC, pois, em nosso meio já existem 4 casos descritos em negros, além de 8 referidos na literatura mundial<sup>8, 13</sup>. Os pacientes fenilcetonúricos, quando já com o retardo

psicomotor estabelecido, costumam apresentar movimento de báscula do corpo e cabeça quando sentados, dificilmente visto com tal freqüência em outras encefalopatias infantis. A urina dos pacientes tem cheiro característico, de "gaiola ou urina de rato" ou, de "biotério", ou como dizem os argentinos "olor mohoso" ; tal cheiro impregna uma enfermaria onde esteja internado um paciente com FNC. Nos casos avançados pode haver sinais extrapiramidais. O QD é variável, a moléstia já tendo sido assinalada em pacientes com inteligência normal<sup>1, 3</sup>.

O déficit psicomotor é mais acentuado nos primeiros anos, decaindo com o aumento da idade cronológica. Convulsões ocorrem em 25% dos casos e mais nos 2 a 3 primeiros anos de vida, sendo dificilmente controladas pelos anticonvulsivantes. Alterações eletrencefalográficas são descritas em 95% dos casos<sup>13, 22</sup>, sem características específicas, podendo aparecer ondas sharp, espícula-ondas, hipsarrítmia, ou simplesmente atividade elétrica de baixa voltagem.

Poucos são os casos de FNC nos quais tenha sido feito exame necropsóptico<sup>3, 4</sup>, tendo sido verificadas redução da substância branca e gliose fibrosa associada com alguma proliferação astrocítica, podendo haver desmielinização lenta e gradual em áreas focais. Crome<sup>4</sup> chama a atenção para o fato de que os pacientes fenilcetonúricos mais velhos apresentarem alterações patológicas indistinguíveis das encontradas na moléstia de Schilder (leucodistrofia sudanófila não inflamatória). Pouco se sabe sobre a patologia daqueles casos de FNC com QI mais elevado ou dos tratados com dieta, porém, técnicas histoquímicas aplicadas em cérebros histologicamente normais, revelaram diminuição dos teores de cerebrosídeos e de colesterol, o que fala a favor de falhas na mielinização<sup>4</sup>. Aтроfias corticais, verificadas mediante pneumoencefalografias, foram referidas<sup>13</sup>.

O diagnóstico deve ser suspeitado em toda criança com retardo psicomotor global precoce, sem sinais focais, mormente se a pele, os cabelos e os olhos forem claros. O teste inicial mais fácil de se fazer é com o percloro férrico a 10%, em tubo ou nas fraldas, e que só se positiva quando o nível de FAL no sangue ultrapassa 15 mg% (normal: 1 a 3 mg%)<sup>2, 20</sup>. O "teste das fraldas" não deve ser feito em berçários, pois nas primeiras 5 semanas o nível de FAL é baixo e, sim, em todas as clínicas de Puericultura ou nos Serviços especializados, a partir do primeiro mês de vida. O teste dá à urina uma cor verde-oliva em 1 a 2 minutos e que dura até 15 minutos, desaparecendo a seguir. Atualmente se faz o teste em larga escala com o Phenistix<sup>1</sup>, material embebido com o reagente. Outro teste qualitativo é com a 2-4-dinitrofenilidrazina<sup>20</sup>, que dá à urina um precipitado de cor amarelo-canário, o que também acontece na presença de ácido diacético e na doença de xarope de bordo ("maple syrup disease"), porém com menos reações falsas que com o percloro. Este último dá falsas reações na presença de histidinemia, alcaptonúria, na presença de algum metabólito da clorpromazina na urina, na presença de pigmentos biliares e de aspirina, assim como nas urinas com excesso de eliminação de fosfatos e uratos. A excreção urinária do ácido fenilpirúvico depende, então, do nível de FAL no plasma, da maturação do indivíduo, do mecanismo de tran-



CASO 2 — S.A.S., 2 anos de idade, sexo feminino, côr branca, internada em 30-11-1964 (R.G. 725.089). Aos 4 meses de idade os pais notaram que não brincava, não ouvia e não entendia o que se lhe falava; nunca manteve a cabeça; nunca balbuciou. Nascida de parto normal, a termo. Nega cianose perinatal e icterícia neonatal. Nega convulsões. Pais brancos, primos em segundo grau, os restantes antecedentes familiares sendo idênticos ao caso 1 (gráfico 1). *Exame físico* — Paciente clara, olhos azues e cabelos castanho-claros. Hérnia umbilical. *Exame neurológico* — Perímetro craniano de 46 cm. Desproporção crânio-facial, com predomínio da face. Contactua pela visão e audição. Fala e mímica ausentes. Segue os estímulos luminosos, às vèzes. Choro inarticulado. Atitude obrigatória em decúbito dorsal com pés em cadáver; quando contrariada fica em decúbito lateral, completamente fletida (atitude fetal). Não se mantém sentada, de pé, nem com apoio. Não sustenta a cabeça. Movimentação voluntária escassa, movimentando os membros com pouca freqüência. Estimulada fortemente (com beliscões ou alfinetadas) retira o membro excitado após longo período de latência. As provas de rechaço, queda do membro inferior direito em flexão-abdução e mais rapidamente que o membro oposto, que geralmente tem queda ativa ou é sustentado. Fôrça muscular diminuída no membro inferior direito. Coordenação normal. Hipotonia generalizada e simétrica. Não controla esfínteres. Palavra ausente. Todos os reflexos profundos, dos membros superiores e inferiores, presentes e simétricos. Sucção e voracidade presentes. Preensão do tipo transitório, nas mãos. Moro, Magnus-Kleijn e marcha reflexa ausentes. Segue estímulo luminoso, vê objetos colocados perto de seu rosto. Com um som forte se assusta e tem um "abalo", com movimentos de extensão e abdução dos membros superiores. Estrabismo bilateral convergente. Abalos oculares em surtos quando fixa um objeto e, às vèzes, espontâneamente. Reflexos pupilares à luz normais. Fundos oculares normais. *Exames complementares* — *Reações sorológicas para sífilis* negativas. *Raios X de crânio* normal. *LCR em punção suboccipital* normal. *Eletroforese das proteínas do soro* com discreto aumento da globulina alfa-2. *Eletroencefalograma* com disritmia difusa contínua constituída por ondas lentas irregulares, delta e teta, de voltagem elevada, com espículas intercaladas, de modo irregular. *Pneumoencefalograma* normal. *Pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina* negativa. *Dosagens de fenilalanina* (por cromatografia de alta voltagem) no soro = 17,8 mg%; no LCR = 15,3%; na urina = 67 mg%. *Biópsia cerebral* (frontal direita) normal. *Teste de desenvolvimento de Gesell*: vide quadro 4.

CASO 3 — R.B.P., 2 anos e 10 meses de idade, sexo masculino, côr branca, internado em 2-6-1966 (R.G. 806.678). Desde os 6 meses de idade os pais achavam que não se desenvolvia como as outras crianças. Dos 3 aos 7 meses de idade apresentava tremores da cabeça, que inclusive ocorriam durante o sono. Desapareceram com medicação (Gardenal e Gabax). Dos 12 aos 24 meses o desenvolvimento parou (sic). Com ginástica, a partir dêste momento, começou a sentar sozinho, descer do sofá, mudar de decúbitos. Desde 20-5-1966 começou a andar sem apoio, havendo progresso paralelo da fala e da capacidade de compreender. Desde os 10 meses de idade apresenta-se irritado, agressivo, mordendo a mãe e outras pessoas, com gritos de impaciência, sono agitado e acorda chorando durante a noite. Sustentou a cabeça com 7 a 8 meses. Sentou com apoio aos 10 meses e sem apoio com 2 anos e 4 meses; está iniciando a andar só agora; primeiras palavras com 2 anos; reconhece a mãe desde 12 meses e os outros familiares desde os 2 anos. Nega convulsões. Uma irmã com 10 meses de idade apresenta a mesma moléstia. *Exame físico* — Tem cabelos lisos, louros, brilhantes e sedosos. Pele clara e íris castanho-clara. *Exame neurológico* — Apresenta dislalia, atrofia temporal bilateral das papilas e estrabismo convergente bilateral. *Exames complementares* — *Raios X de ossos longos* normal. *Eletroencefalograma* normal. *Pneu-*

*mencefalograma* normal. *Pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina* (teste com o percloroeto férrico): positivo. *Dosagem de fenilalanina no sangue*: \* 25,7 mg%. *Teste de Gesell* (em 11-6-1966): vide quadro 4. *Teste de Brunet-Lézine*: \*\* vide quadro 5.

CASO 4 — M.B.P., 10 meses de idade, sexo feminino, côr branca, internada em 2-6-1956 (R.G. 806.677). Apresenta retardo psicomotor e ao se deitar refere a mãe que a criança apresenta oscilações da cabeça para os lados. O retardo foi observado pelos pais desde os 6 meses de idade; dificuldade na preensão dos objetos com discretos tremores; senta com dificuldade desde os 8 meses de idade, quando começou a sustentar a cabeça. Os pais acham a criança muito “branca”, mesmo relativamente ao irmão de 3 anos de idade (caso 2), com moléstia semelhante. Tem alergia à lã, apresentando, ao seu contato, prurido na cabeça e vermelhidão nos olhos. Nascida a termo, de parto normal. Nega convulsões ou outras moléstias. Tomou uma dose de Sabin com 5 meses. *Exame clínico* — Pele muito clara, cabelos e olhos claros. *Exame neurológico* — Mostrou apenas exaltação dos reflexos profundos, porém simétricos, assim como também o oro-orbicular. Fundos oculares normais. *Exames complementares* — Raios X de crânio normal. *Idade óssea* em torno de 7 meses. *Raios X de ossos longos* normal. *Pneumencefalograma*: ventrículos laterais discretamente dilatados (cornos frontais) e de situação normal; dilatação dos sulcos cerebrais, mais no hemisfério direito — quadro de atrofia cerebral difusa predominando no hemisfério direito. *Eletrencefalograma* normal. *Pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina* (percloroeto férrico): positivo. *Dosagem de fenilalanina no sangue*: 27,8%. *Teste de Gesell*: vide quadro 4. *Teste de Brunet-Lézine*: vide quadro 5.

CASO 5 — C.M.P., 14 anos de idade, sexo feminino, côr branca, internada em 25-7-1973 (R.G. 810.424). Desde 5 a 6 meses de idade começou a apresentar “repuxões” pelo corpo, que duravam alguns segundos, sem perda de consciência, às vezes com emissão de gritos; inicialmente tal fenômeno se repetia uma a duas vezes por semana; com o tempo, a freqüência e a intensidade de tais “crises” aumentaram, chegando a tê-las duas a três vezes por dia. Concomitantemente, a criança ficava muito nervosa, inquieta e, às vezes, agressiva. Tem grande dificuldade no aprendizado. Sempre apresentou urina de coloração amarelo-escura, de odor fétido, que impregnava os tecidos e manchava a roupa. De 5 anos para cá melhorou, não mais apresentando os “repuxões”, tornando-se mais calma e compreensiva, porém ainda irrequieta. Nega convulsões. Nasceu a termo, de parto normal. Andou com 1 ano e meio e começou a falar com 2 anos, falando até o momento somente palavras monossilábicas; nunca aprendeu a falar corretamente. Antecedentes familiares: ver caso 6. *Exame clínico* — Cabelos castanho-claros, pele clara e olhos verdes. *Exame neurológico* — Paciente desperta, agitada e chorosa. Contactua pela visão e audição. Emite apenas algumas palavras monossilábicas, quando solicitada. Nítido retardo mental. Reflexos profundos todos presentes e simétricos. *Fundos oculares* normais. *Exames complementares* — *Eletrencefalograma* normal (em 3-8-1966). *Eletrencefalograma* (em 11-10-1966): desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, com acentuado contingente de ondas teta. *LCR* em punção suboccipital — normal. *Eletroforese das proteínas do LCR* normal. *Eletroforese das proteínas do soro*: leve aumento das globulinas alfa-1 e beta. *Pneumencefalograma* normal. *Biopsia cerebral* (frontal): normal. *Pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina* (percloroeto férrico a 10%): positivo. Do-

\* Agradecemos as dosagens de FAL pelo método enzimático de La Du e Michael ao Dr. Fernando José da Nóbrega (da Cátedra de Pediatria da Escola Paulista de Medicina, Serviço do Prof. Azarias de A. Carvalho).

\*\* Agradecemos a feitura dos testes de Brunet-Lézine e Gesell à Sra. Beatriz H. Whitaker Ferreira, psicóloga-estagiária da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas.

sagem de fenilalanina no sangue: 27,2 mg%. Dosagem de fenilalanina sérica pós-dieta: 16,6 mg%. Teste de Gesell: vide quadro 4. Teste de Brunet-Lézine: vide quadro 5.

CASO 6 — C.L.P., 2 anos e 6 meses de idade, sexo masculino, côr branca, internado em 13-7-1966 (R.G. 802.520). Notaram os familiares que com 7 meses a criança não sustentava a cabeça. Não se interessava pelo ambiente. Sustentou a cabeça aos 12 meses. Sentou e engatinhou aos 2 anos. A urina da criança manchava as fraldas e tinha odor forte e desagradável. Enxerga e ouve bem. Não entende ordens e não fala. Não reconhece os familiares. Apanha objetos e os atira fora com desinteresse. Sentado, balança o corpo e cabeça em ântero e retropulões. Nascida a t rmo, de parto normal. Chorou logo ao nascer. Não refere cianose ou icterícia. Pais saudáveis, não consang ineos. Uma irmã de 14 anos de idade com a mesma moléstia (caso 5). Do lado materno: sete tios com pele clara, cabelos louros e olhos castanho-claros. Do lado paterno: 10 tios com cabelos castanho-claros, olhos azues ou verdes e pele branca; um faleceu de câncer de garganta; um   retardado, de pele branca, olhos verdes e cabelos castanhos. *Exame clínico* — Cabelos castanho-ruivos e olhos azues; pele clara. *Exame neurológico* — Paciente agitado, não colaborando ao exame; não atende ordens e chamados, inclusive pelo seu nome. Não fala e não entende. Permanece sentado ou de p  no leito, com movimentos estereotipados, com extensão e flexão do tronco ou então, lateraliza o da cabeça. Outras v zes permanece com o olhar fixo em sua mão. Mant m-se de p  apenas com apoio. Deambula com apoio, em estado de pânico, t ndendo logo a se agachar, em atitude simiesca. Coordena o normal. Hipotonia muscular generalizada, sem predominios. Reflexos profundos nos membros inferiores, normais e simétricos; nos membros superiores, não obtidos os tricipitais; estilorradiais com resposta inferior bilateral; bicipitais presentes e simétricos. Cutâneo-plantares em extensão, bilateralmente. Preensão dos artelhos presente, de modo transitório e não permanente. *Fundos oculares* normais. *Exames complementares* — Raios X de crânio normal. Raios X de ossos longos — descalcifica o difusa discreta (falta de penetra o?); repetido, foi normal. *Eletrencefalograma* normal (em 18-5-1966 e em 11-10-1966). *Eletroforese das proteínas do LCR* — aumento discreto da pr -albumina e da globulina gama. *Eletroforese das proteínas do s ro*: aumento das globulinas alfa-1 e alfa-2. LCR em pun o suboccipital — normal. *Pneumencefalogram*: cisterna magna aumentada; cisterna infundíbulo-quiasmática aumentada (?). *Fundos oculares* (repeti o): papilas de colora o pálida e aspecto c reo. *Biopsia cerebral* (frontal) normal. *Pesquisa de ácido fenilpirúvico na urina* (percloroeto férrico a 10%): positivo. *Dosagem de fenilalanina no sangue*: 27,5 mg%. *Dosagem de fenilalanina no sangue p s-dieta*: 33,0 mg%. *Teste de Gesell*: vide quadro 4. *Teste de Brunet-Lézine*: vide quadro 5.

#### COMENTARIOS

Os 6 casos estudados pertencem a 3 famílias distintas, irmãos dois a dois, 4 do sexo feminino e 2 do masculino. Todos são brancos, de pele clara, olhos e cabelos castanhos, louros ou claros. S mente os casos 1 e 2 são de origem consang inea (quadro 1); o estudo dos parentes d esses pacientes mostrou que dois tios pelo lado materno apresentam déficit mental. Os casos 3 e 4 não têm parentes atingidos (gráfico 1). Os casos 5 e 6 apresentam apenas um tio do lado materno com retardo mental (gráfico 2).

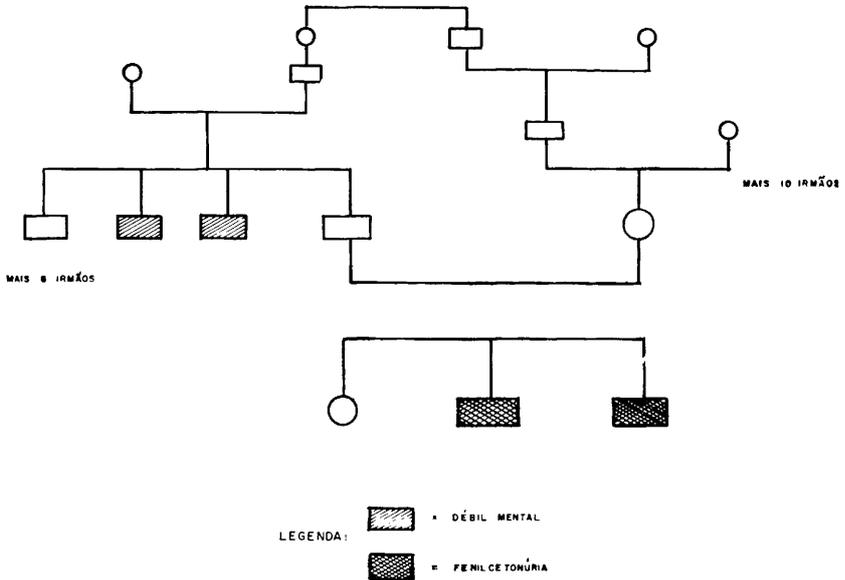


Gráfico 1 — Árvore genealógica dos casos 1 (V.L.S.) e 2 (S.A.S.).

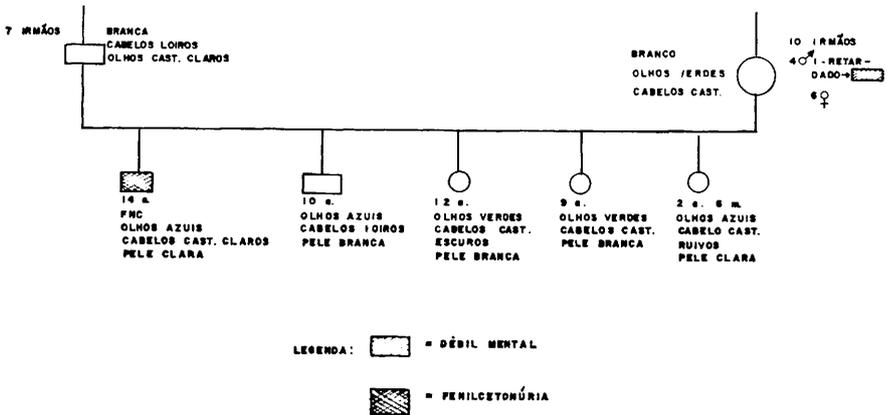


Gráfico 2 — Árvore genealógica dos casos 5 (C.M.P.) e 6 (C.L.P.).

Os exames oftalmoscópicos mostraram (quadro 2) atrofia temporal das papilas no caso 3 e papilas de coloração pálida e aspecto céreo no caso 6. Nos restantes 4 casos os fundos oculares eram normais. O exame de LCR foi feito nos casos 1, 5 e 6, sendo normal em todos. A eletroforese das proteínas do LCR foi feita em 3 casos: nos casos 1 e 5 resultou normal; no caso 6 havia discreto aumento da pré-albumina e da globulina gama. A eletroforese das proteínas do sêro revelou: no caso 1, teores normais; no caso 2, discreto aumento da globulina alfa-2; no caso 5, leve aumento

<i>C A S O S</i>	<i>Idade</i>	<i>Sexo</i>	<i>Caracteres físicos</i>	<i>Consangüinidade</i>
1 (V.L.S.)	4 anos	F	Pele clara, olhos claros, cabelos castanhos	Pais primos em 2º grau
2 (S.A.S.)	2 anos	F	Pele clara, olhos azues, cabelos castanho-claros	
3 (R.B.P.)	2 anos e 10 meses	M	Pele clara, olhos castanho-claros, cabelos louros	Pais não consangüíneos
4 (M.B.P.)	10 meses	F	Pele muito clara, olhos claros, cabelos claros	
5 (C.M.P.)	14 anos	F	Pele clara, olhos verdes, cabelos castanho-claros	Pais não consangüíneos
6 (C.L.P.)	2 anos e 6 meses	M	Pele clara, olhos azues e cabelos castanho-ruivos	

*Quadro 1 — Caracterização dos 6 casos.*

das globulinas alfa-1 e beta; no caso 6, aumento das globulinas alfa-1 e alfa-2. Julgamos que os resultados destas eletroforeses, tanto no LCR como no sangue, são inexpressivos, apesar do leve aumento da globulina beta num único caso (5), fato referido na proporção de 8/17 casos de Brown e col. (cit. por Allan e Moss<sup>1</sup>). Radiografias do crânio foram feitas em 4 casos (1, 2, 4 e 6) sendo normais. Na literatura há referência à desmineralização de ossos longos nos pacientes fenilcetonúricos; fizemos tal estudo nos casos 3, 4 e 6, todos normais. Embora haja referência à alta incidência de alterações eletrencefalográficas, estas somente foram evidenciadas em 2 de nossos casos: no caso 2 foi assinalada disritmia difusa contínua por ondas teta e delta com espículas intercaladas e, no caso 5, desorganização difusa da atividade elétrica por ondas teta. Interessante notar que, em ambos os casos, os pneumencefalogramas resultaram normais. O caso 4, no qual a pneumencefalografia mostrou atrofia cerebral difusa no hemisfério direito, é o que apresenta o menor retardo psicomotor (60% de Q.D. ao Gesell). Em outro caso (6) o pneumencefalograma não demonstrou atrofia evidentes, mas, apenas, aumento da cisterna magna e possivelmente da cisterna infundibulo-quiasmática, provavelmente devido a atrofia subcortical. Foram feitas 4 biopsias cerebrais (casos 1, 2, 5 e 6) e todas mostraram tecidos normais. É interessante assinalar que a biopsia cerebral já é exame de rotina, a ponto de ser considerada, por alguns, como exame complementar que oferece menos perigo que a ventriculografia<sup>9</sup>. Não fizemos provas histoquímicas.

Os testes para fenilcetonúria foram realizados, em todos os casos, como forma de detecção, inicialmente na urina, com a pesquisa de ácido fenilpirúvico; somente no caso 2 este teste resultou negativo, apesar de o diagnóstico ter sido confirmado pela dosagem de fenilalanina no sangue. Nos dois primeiros casos as dosagens de FAL foram feitas mediante cromatografia de alta voltagem e, nos restantes, pelo método enzimático de La Du e Michael (quadro 3).

Os testes que realizamos foram somente de desenvolvimento, dado que os retardos mentais eram muito acentuados para a determinação de Q.I. (quadros 4 e 5).

Procuramos tratar nossos casos com dietas especiais, com teor baixo em FAL\*, além do uso de alimentos com teor também baixo naquele aminoácido<sup>1, 21</sup>. Assim, temos dado os seguintes alimentos com teor de FAL (por 100 g de alimento): 0,7 no feijão; 0,9 na carne de vaca; 0,4 no pão; 0,5 na clara de ovo; 0,1 no coração; 0,5 na carne de porco; 0,4 no arroz branco; 0,6 no trigo integral; 0,19 no leite de vaca. O ideal seria o Albumaid XP<sup>1</sup>, produzido na Inglaterra, isento de FAL e ao qual se pode adicionar aqueles alimentos com teores baixos em FAL. Temos procurado dosar a FAL sérica antes e após a instalação destas dietas, porém, ainda é muito cedo para se analisar os resultados, assim como para dizer algo sobre a melhora psíquica que, mesmo em casos tardios, alguns autores jul-

---

\* Lofenalac, da Mead Johnson.

CASOS	<i>Fundos oculares</i>	<i>Raios X crânio</i>	<i>Raios X ossos longos</i>	<i>Pneumencefalografia</i>	<i>EEG</i>	<i>Biopsia cerebral</i>
1	Normal	Normal		Normal	Normal	Normal
2	Normal	Normal		Normal	Disritmia difusa continua por ondas teta e delta, com espículas intercala- das	Normal
3	Atrofia temporal de papila bilateral		Normal	Normal	Normal	
4	Normal	Normal	Normal	Atrofia cerebral difusa no hemisfério direito	Normal	
5	Normal	Normal		Normal	Desorganização difusa da atividade elétrica: ondas teta	Normal
6	Papilas de coloração pá- lida e aspecto céreo		Normal	Cisterna magna aumentada; cisterna infundibulo-quias- mática aumentada (?)	Normal	Normal

*Quadro 2 — Exames complementares nos 6 casos de FNC.*

CASOS	Teste do percloroeto férrico a 10%	Dosagem de fenilalanina		
		Sangue	Urina	LCR
1	Positivo	28,7 mg%	73,0 mg/24 horas	29,0 mg%
2	Negativo	17,8 mg%	67,0 mg/24 horas	15,3 mg%
3	Positivo	25,7 mg%		
4	Positivo	27,8 mg%		
5	Positivo	27,2 mg%		
6	Positivo	27,5 mg%		

Quadro 3 — Testes para fenilcetonúria. Nos casos 1 e 2 a dosagem de FAL foi feita por cromatografia de alta voltagem (7000 V, 60 minutos, pH = 1,85). Nos casos 3, 4, 5 e 6 a FAL foi dosada pelo método enzimático de La Du, B. N. e Michael, P. J. (1960).

CASOS	Idade	Motor	Adaptação	Linguagem	Pessoal-social
1	4 anos	15 meses — 31,0%	12 meses — 25,0%	6 meses — 12,0%	6 meses — 12,0%
2	2 anos	4 meses — 16,0%			
3	2 anos e 10 meses	18 meses — 52,0%	18 meses — 52,0%	13 meses — 38,0%	15 meses — 44,0%
4	10 meses	6 meses — 60,0%			
5	14 anos	24 meses — 14,0%	11 meses — 6,5%	11 meses — 6,5%	11 meses — 6,5%
6	2 anos e 6 meses	11 meses — 36,0%	11 meses — 36,0%	7 meses — 23,0%	11 meses — 36,0%

Quadro 4 — Escala de desenvolvimento psicomotor de Gesell.

CASOS	Idade	Contrôle postural	Coordenação óculo-motora	Linguagem	Sociabilidade	Total	
						I.D.	Q.D. (%)
1	4 anos						
2	2 anos						
3	2 anos e 10 meses	18 meses Q.D. 54%	19 meses Q.D. 57%	15 meses Q.D. 45%	16 meses e 15 dias Q.D. 48%	17 meses e 12 dias	51
4	10 meses	6 meses e 20 dias Q.D. 60%	5 meses e 14 dias Q.D. 50%	6 meses Q.D. 60%	7 meses Q.D. 70%	6 meses e 9 dias	63
5	14 anos	21 meses Q.D. 13%	20 meses Q.D. 11%	18 meses Q.D. 10%	19 meses e 15 dias Q.D. 11%	19 meses e 15 dias	11
6	2 anos e 6 meses	10 meses Q.D. 32%	8 meses e 12 dias Q.D. 27%	8 meses Q.D. 26%	8 meses Q.D. 26%	8 meses e 24 dias	29

Quadro 5 — Escala de desenvolvimento psicomotor de Brunet-Lézine. Legenda: I.D. = idade de desenvolvimento; Q.D. = quociente de desenvolvimento.

gam poder reduzir com estas dietas. Assim, no caso 6, apesar da dieta e dos cuidados tomados, a FAL sérica pós-dieta foi maior que a pré-dieta; descobriu-se depois que comia os restos da dieta geral das outras crianças da enfermaria ou estas davam seus alimentos ao paciente. Quando se emprega tais dietas é necessário se tomar cuidado com o desenvolvimento da síndrome de deficiência de FAL<sup>18</sup>, pois tal aminoácido é essencial à vida humana, mesmo para o paciente fenilcetonúrico.

#### RESUMO

Foram relatados 6 casos de fenilcetonúria (oligofrenia fenilpirúvica), sendo os pacientes, irmãos dois a dois, pertencentes a três famílias distintas. Foram feitos estudos genealógico, clínico e laboratorial, incluindo a dosagem de fenilalanina sérica. O interesse maior foi o de mostrar a normalidade do estudo histopatológico realizado por meio de biopsias cerebrais em 4 casos, apesar de não ter sido feito estudo histoquímico, atualmente considerado como necessário. Esta normalidade das biopsias não teve qualquer relação com o nível mental, com as alterações eletrencefalográficas ou com atrofia cerebral assinaladas em alguns casos mediante encefalografia gasosa. Todos os casos foram tratados com dieta especial (tipo Lofenalac) complementada com alimentos de baixo teor em fenilalanina. Dosagens de fenilalanina sérica estão sendo feitas antes e depois do uso de tais dietas, sendo ainda muito cedo para qualquer conclusão.

#### SUMMARY

##### *Phenylketonuria: clinical and cerebral biopsy studies*

Six cases of phenylketonuria (PKU) are reported. The patients belong to three different families — three siblings. Genealogic, clinic and laboratorial studies have been done, including serum phenylalanin. The important aim was to show the normality of the histopathology performed through cerebral biopsy in four cases. Histochemical study has not been done. The normal cerebral biopsy did not show correlation with mental level, electroencephalographic alterations or with cerebral atrophies which were found in two cases by air encephalography. All cases have been treated with special diet (Lofenalac) and some food with low phenylalanin level. After and before the diet phenylalanin determinations have been done, nevertheless, it is very soon indeed to conclude anything by now.

#### REFERÊNCIAS

1. ALLAN, J. D. & MOSS, A. D. — Phenylketonuria: observations on treatment with Albumaid XP. *In* Neurometabolic Disorders in Childhood. Holt, K. S. & Milner, J. E., editores. E. S. Livingstone Ltd., Edinburgh-London, 1964, págs. 59-82.

2. CALDONAZZO, C. — Oligofrenia fenilpiruvica. *Rass. Studi psichiat.* 47:629-647, 1958.
3. CROME, L. & PARE, C. M. B. — Phenylketonuria. A review and a report of pathological findings in four cases. *J. Ment. Sc.* 106:862-883, 1960.
4. CROME, L. — Neuropathological changes in diseases caused by inborn errors of metabolism. *In Neurometabolic Disorders in Childhood.* Holt, K. S. & Milner, J., editores. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh-London, 1964, págs. 31-51.
5. CULLEY, N. J.; SAUNDERS, R. N.; MERTZ, E. T. & JOLLY, D. H. — Effect of phenylalanine and its metabolites on the brain serotonin level of the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 111:444-446, 1962.
6. DAVID, J. M.; BARAÑAO, A. C. & DAVID, A. E. A. de — Dismetabolía y eliminación de ácido fenilpirúvico en las oligofrenias. *Sem. med. (Buenos Aires)* 119:612-615-631, 1961.
7. DAVID, J. M. — Conocimientos actuales sobre el problema de la oligofrenia fenilpirúvica. Frecuencia, genética, bioquímica, diagnóstico y terapéutica. *Sem. med. (Buenos Aires)* 123:1191-1123, 1963.
8. ESPERON, L. C. — Fenilcetonúria. Apresentação de 3 casos na raça negra. *Pediat. prá.* 37:59-64, 1966.
9. GROVES, R. & MILLER, J. — The value of the cerebral cortical biopsy. *Acta neurol. scandinav.* 42:477-482, 1966.
10. La DU, B. N. & MICHAEL, P. J. — An enzymatic spectrophotometric method for the determination of phenylalanine in blood. *J. Lab. clin. Med.* 55:491-496, 1960.
11. MABRY, C. C.; DENNISTON, J. C.; NELSON, T. C. & SON, C. D. — Maternal phenylketonuria. *New Engl. J. Med.* 269:1404-1408, 1963.
12. NOBREGA, F. J. de; JORGE, N.; SCHMIDT, B. J.; MOREIRA, M. H. F. R. & CARVALHO, A. A. — Apresentação de dois casos de fenilcetonúria. *Pediat. prá.* 36:97-100, 1965.
13. NOBREGA, F. J. — Relatório sôbre fenilcetonúria. Simpósio sôbre erros inatos do metabolismo que levam à deficiência mental passíveis de prevenção. *J. diat.* 30:384-430, 1965.
14. NYHAN, W. L. — Genetic defects of aminoacid metabolism. *Pediat. Clin. N. Amer.* 10:339-347, 1963.
15. PARE, C. M. B.; SANDLER, M. & STACEY, R. S. — The relationship between decreased 5-hydroxyindole metabolism and mental defect in phenylketonuria. *Arch. Dis. Childh.* 34:422-425, 1959.
16. PERRY, T. L.; HANSEN, S.; TISCHLER, B. & HESTRIN, M. — Defective 5-hydroxylation of tryptophan in phenylketonuria. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 115:118-123, 1964.
17. RAMOS, J. L. & NOBREGA, F. J. — Prevenção da deficiência mental conseqüente a defeitos hereditários do metabolismo. *Rev. paul. Med.* 66:96-120, 1965.
18. ROUSE, B. M. — Phenylalanine deficiency syndrome. *J. Pediat.* 69:246-249, 1966.
19. TASHIAN, R. E. — Inhibition of brain glutamic acid decarboxylase by phenylalanine, valine and leucine derivates: a suggestion concerning the etiology

- of the neurological defect in phenylketonuria and branched-chain ketonuria. *Metabolism* 10:393-402, 1961.
20. WOOLF, L. I. — Tests for phenylketonuria. *Cereb. Pals. Bull.* 3:249-254, 1961.
21. WOOLF, L. I. — Nutrition in relation to phenylketonuria. *Proc. Nutr. Soc.* 21:21-29, 1962.
22. WOOLF, L. I. — Recent work on phenylketonuria and maple syrup urine disease (leucinosi). *Proc. roy. Soc. Med. (Section of Neurology)* 55:824-826, 1962.

*Clínica Neurológica — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Caixa Postal 3461 — São Paulo, SP — Brasil.*