

# DESENVOLVIMENTO INFANTIL NA FENILCETONÚRIA: ATUAÇÃO FONOAUDIOLÓGICA

## *Infantile development in phenylketonuria: speech and language pathology action*

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica <sup>(1)</sup>, Mariana Germano Gejão <sup>(2)</sup>, Amanda Traqueta Ferreira <sup>(3)</sup>,  
Greyce Kelly da Silva <sup>(4)</sup>, Fernanda da Luz Anastácio-Pessan <sup>(5)</sup>

### RESUMO

**Tema:** a fenilcetonúria é manifestada por deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina hidroxilase que, em excesso, tem efeito tóxico para as funções do sistema nervoso central, refletindo no desenvolvimento global do indivíduo. **Objetivo:** apresentar as alterações no desenvolvimento verificadas em estudos científicos com indivíduos portadores de fenilcetonúria e refletir sobre as habilidades relacionadas ao desenvolvimento da linguagem. **Conclusão:** indivíduos com fenilcetonúria são de risco para alterações nas funções cognitivas, linguísticas, motoras e comportamental-social. Déficits nas funções executivas e habilidades neuropsicolinguísticas são comuns e acarretam defasagens para o desenvolvimento das habilidades de linguagem. Os achados justificam o encaminhamento de proposta para o Ministério da Saúde com vistas à contratação de Fonoaudiólogos nos Programas de Triagem Neonatal credenciados.

**DESCRITORES:** Fenilcetonúria; Desenvolvimento Infantil; Desenvolvimento da Linguagem

### ■ INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é caracterizada pela deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, que em excesso interfere

na síntese proteica cerebral e acarreta alterações difusas no sistema nervoso central <sup>1,2</sup>. Essa desordem metabólica autossômica recessiva é resultante da mutação do gene localizado no cromossomo 12q22-24.1 e é manifestada por rebaixamento intelectual, hiperatividade, tremor, microcefalia, falhas no crescimento, comportamentos autísticos e/ou transtornos de conduta, quando não tratada <sup>3-6</sup>.

Sua identificação é realizada por meio da Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) e deve ocorrer dentro da primeira semana de vida, permitindo o início do tratamento precoce e, conseqüentemente a prevenção de sequelas no desenvolvimento infantil <sup>7</sup>. Entretanto, a literatura relata que mesmo com o tratamento precoce, podem ser verificadas alterações do desenvolvimento da linguagem, na função social-pessoal, nas habilidades psicolinguísticas e distúrbios do comportamento <sup>8-15</sup>.

Embora estudos tenham observado alterações do desenvolvimento comunicativo em crianças com início do tratamento tardio e até precoce <sup>16-20</sup>, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pelo Ministério da Saúde, não inclui a atuação fonoaudiológica como parte da rotina de

<sup>(1)</sup> Fonoaudióloga; Professora Associada do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, FOB-USP, Bauru, SP; Livre-Docente em Distúrbios da Comunicação Humana pela Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

<sup>(2)</sup> Fonoaudióloga; Clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, FOB-USP, Bauru, SP; Mestre em Fonoaudiologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

<sup>(3)</sup> Fonoaudióloga; Pesquisadora na Clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, FOB-USP, Bauru, SP.

<sup>(4)</sup> Fonoaudióloga; Prefeitura Municipal de Uru, Uru, SP; Mestre em Fonoaudiologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

<sup>(5)</sup> Fonoaudióloga; Laboratório de Triagem Neonatal "Teste do Pezinho" da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, APAE, Bauru, SP.

Conflito de interesses: inexistente

acompanhamento de crianças com fenilcetonúria nos Programas de Triagem Neonatal do Brasil <sup>21</sup>.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é apresentar as alterações no desenvolvimento verificadas em estudos científicos com indivíduos portadores de PKU, e refletir sobre as habilidades relacionadas ao desenvolvimento da linguagem.

## ■ MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste estudo, foram realizadas buscas da literatura pertinente nas seguintes bases de dados: Bireme (Medline e Lilacs) e Pubmed. Os descritores de assunto e palavras-chaves utilizadas nas bases de dados foram cruzados da seguinte forma: PKU; PKU AND child development; PKU AND language development; PKU AND cognition; PKU AND motor development.

O critério de inclusão adotado para análise dos estudos científicos foi existência da correlação, no

título ou resumo, de habilidades do desenvolvimento (motoras, cognitivas, linguísticas e comportamentais/sociais) e PKU.

Os resultados do levantamento bibliográfico serão apresentados de maneira descritiva em forma de tabela.

## ■ REVISÃO DA LITERATURA

Enquadraram-se no critério de inclusão 25 estudos científicos. Destes, 22 avaliavam habilidades cognitivas, 5 motoras, 7 linguísticas e 7 comportamentais/sociais. Foi relatada ocorrência de alterações cognitivas em 18 estudos, motoras em 4, linguísticas em 7 e comportamentais/sociais em 6 estudos. Alguns estudos avaliaram mais de uma habilidade (Tabela 1).

As habilidades cognitivas foram avaliadas em 88% dos estudos analisados. Isso demonstra a grande preocupação da literatura com relação ao

**Tabela 1 – Estudos científicos analisados descritos de acordo com o ano de publicação, autores, habilidades do desenvolvimento avaliadas com presença ou ausência de alteração**

Ano	Autores	Habilidades	Conclusão
1990	Welsh et al <sup>22</sup>	C	C+
1994	Costello et al <sup>23</sup>	C	C+
1996	Weglage et al <sup>9</sup>	C;C/S	C-;C/S+
1996	Schmidt et al <sup>8</sup>	C;M	C+;M+
1997	Diamond et al <sup>1</sup>	C	C+
1999	Dennis et al <sup>16</sup>	C;L	C-;L+
2000	Weglage et al <sup>10</sup>	C/S	C/S+
2000	Stemerdj/hnk et al <sup>17</sup>	L;C/S	L+;C/S+
2001	White et al <sup>27</sup>	C;L	C-;L+
2002	Huijbregts et al <sup>2</sup>	C	C+
2004	Brumm et al <sup>24</sup>	C;M;L	C+;M-;L+
2004	Diniz-Malloy et al <sup>11</sup>	C	C+
2004	Chien et al <sup>12</sup>	C	C-
2005	Channon et al <sup>3</sup>	C	C+
2005	Grassió et al <sup>13</sup>	C;M	C+;M+
2006	Agostini et al <sup>18</sup>	C;M;L;C/S	C+;M+;L+;C/S+
2006	Kalbiye et al <sup>19</sup>	C;M;L;C/S	C+;M+;L+;C/S+
2006	Christ et al <sup>25</sup>	C	C+
2006	Izumi et al <sup>4</sup>	C	C+
2007	Anderson et al <sup>26</sup>	C	C+
2007	Steiner et al <sup>20</sup>	C;L;C/S	C+;L+;C/S+
2007	Vanzutphen et al <sup>5</sup>	C	C+
2007	Moyle et al <sup>6</sup>	C	C+
2007	Channon et al <sup>14</sup>	C	C+
2008	Simon et al <sup>15</sup>	C/S	C/S-

Legenda: C: habilidades cognitivas; M: habilidades motoras; L: habilidades linguísticas; C/S: habilidades comportamentais/sociais; +: alterações presentes; -: alterações ausentes.

acompanhamento do desenvolvimento cognitivo destes indivíduos, uma vez que o aumento do nível da fenilalanina é tóxico para o sistema nervoso central e traz sequelas globais para o desenvolvimento, inclusive deficiência intelectual, alterações neuropsicolinguísticas e comportamentais<sup>7-14,17-21</sup>. A literatura apresenta a influência da fenilalanina e tirosina que em excesso interfere na síntese proteica cerebral, na formação da mielina, nos neurotransmissores, prejudicando, particularmente, as vias dopaminérgicas das regiões do córtex pré-frontal e podem apresentar também alterações na substância branca cerebral<sup>1,22-26</sup>. Desta forma, as funções executivas podem estar comprometidas de maneira diversa. As funções executivas referem-se à capacidade do sujeito em engajar-se em comportamentos orientados a objetivos, realizando ações voluntárias, independentes, auto-organizadas e direcionadas a metas específicas. Estas ações envolvem organização, manutenção, planejamento de tarefas, memória de trabalho, manejo de tempo e controle das emoções<sup>3,11</sup>.

Não se pode negar a influência das habilidades cognitivas para o desenvolvimento da linguagem, que é uma função mental superior e depende da integridade do sistema nervoso central, dos processos sensoriais, perceptuais, cognitivos e maturacionais e da influência do ambiente.

A habilidade comportamental/social foi estudada em 28% dos trabalhos. Dos sete estudos científicos, seis observaram desajustes emocionais e de conduta, nível de linguagem incompatível com idade cronológica, hiperatividade, impulsividade, instabilidade emocional, comportamentos mal adaptativos e transtorno do déficit de atenção<sup>8,9,14,18-21</sup>. A presença destas alterações certamente trará alterações para o desenvolvimento da linguagem e aprendizagem geral.

As habilidades motoras foram avaliadas em 20% dos estudos. Dos cinco estudos, quatro observaram atraso neuropsicomotor e alterações da coordenação motora<sup>7,12,19,20</sup>. O desenvolvimento da função motora envolve a exploração contínua tanto do espaço quanto dos objetos, que proporcionarão a apreensão das características dos objetos, de suas relações, das habilidades perceptivo-motoras, com a contínua aprendizagem da consciência corporal, direcional, temporal e espacial, que influem no desenvolvimento da linguagem.

Dos sete trabalhos científicos que avaliaram habilidades linguísticas, todos (28%) observaram alterações. A literatura refere que indivíduos com

PKU apresentam com frequência atraso do desenvolvimento da linguagem oral, influenciado pela alteração na aquisição da linguagem receptiva, com redução do uso de estratégias de organização semântica, atraso na velocidade de respostas e na aprendizagem de novas informações verbais, proporcionando déficits no desempenho semântico, pragmático e sintático<sup>17-21</sup>. Estes estudos também apontam os reflexos do transtorno de atenção, concentração e memória para a aprendizagem da linguagem<sup>17,19,24,26</sup>.

Apesar da ocorrência de distúrbios da linguagem e comunicação em indivíduos com PKU, há poucos estudos na literatura que investigaram especificamente estas habilidades. Esse dado reforça a necessidade da inserção do fonoaudiólogo na equipe de profissionais dos Programas de Triagem Neonatal reconhecidos pelo Ministério da Saúde que acompanham longitudinalmente o desenvolvimento de indivíduos com PKU.

Uma vez que estas crianças são de risco para alterações no desenvolvimento linguístico<sup>17-21,24</sup> e cognitivo<sup>1-7,10,12,13,19-27</sup>, o fonoaudiólogo pode atuar nesses programas de modo a prevenir, habilitar e reabilitar os distúrbios da comunicação, contribuindo para o trabalho em equipe promovendo saúde nesta população.

## ■ CONCLUSÃO

Indivíduos com PKU, mesmo tratados precocemente, podem apresentar alterações nas funções cognitivas, linguísticas, motoras e comportamentais-social. Os déficits nas funções executivas e habilidades neuropsicolinguísticas acarretam em defasagem para o desenvolvimento das habilidades de linguagem. Os achados justificam o encaminhamento de proposta para o Ministério da Saúde com vistas à contratação de Fonoaudiólogos nos Programas de Triagem Neonatal credenciados.

## ■ AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Processo n. 2007/00130-0) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Processos n. 308121/2006-6 e 473570/2006-8) e a colaboração da equipe de profissionais do Laboratório de *Screening* Neonatal Teste do Pezinho da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru.

## ABSTRACT

**Background:** phenylketonuria is manifested by partial or total deficiency of the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase that, in excess, has a toxic effect on the central nervous system functions, reflecting in the individual's global development. **Purpose:** to submit the alterations in the development verified in scientific studies with individuals with phenylketonuria, and to contemplate the abilities related to language development. **Conclusion:** individuals with phenylketonuria are risky for alterations in the cognitive, linguistics, motor and social-behavior functions. Deficits in the executive functions and neuropsychological abilities are common and imply in discrepancies as for language abilities development. The findings justify the proposal forwarding to the Ministry of Health with views to contracting a Speech and Language Pathologist in the accredited Neonatal Screening Programs.

**KEYWORDS:** Phenylketonuria; Child Development; Language Development

## ■ REFERÊNCIAS

1. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1997; 62(4):i-v,1-208.
2. Huijbregts S, Sonnevile L, Licht R, Sergeant J, van Spronsen F. Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2002; 22(2):481-99.
3. Channon S, Mockler C, Lee P. Executive functioning and speed of processing in phenylketonuria. *Neuropsychol.* 2005; 19(5):679-86.
4. Izumi M, Yamazaki H, Nakabayashi H, Owada M. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Hattatsu.* 2006; 38(1):27-31.
5. Vanzutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet.* 2007; 72(1):13-8.
6. Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, Burnett JR. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007; 29(4):436-41.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. [homepage na internet] Brasília: Ministério da Saúde; 2002. [acesso em 25 de jul de 2006] Disponível em: URL: <http://www.saude.gov.br/sas>.
8. Schmidt E, Burgard P, Rupp A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(Suppl1):S82-6.
9. Weglage J, Schmidt E, Fünders B, Pietsch M, Ullrich K. Sustained attention in untreated non-PKU-hyperphenylalaninemia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1996; 18(3):343-8.
10. Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank R, Denecke J, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23(5):487-96.
11. Malloy-Diniz LF, Cardoso-Martins C, Carneiro KC, Cerqueira MMM, Ferreira APA, Aguiar MJB, et al. Funções executivas em crianças fenilcetonúricas: variações em relação ao nível de fenilalanina. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(2-B):473-9.
12. Chien YH, Chiang SC, Huang A, Lin JM, Chiu YN, Chou SP, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: intelligence of patients after early dietary treatment. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004; 45(6):320-3.
13. Grassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47(7):443-8.
14. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child.* 2007; 92(3):213-8.
15. Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes.* 2008; 6(1):25-43.
16. Dennis M, Lockyer L, Lazenby AL, Donnelly RE, Wilkinson M, Schoonheydt W. Intelligence patterns among children with high-functioning autism, phenylketonuria, and childhood head injury. *J Autism Dev Disord.* 1999; 29(1):5-17.
17. Stemerink BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, van der Molen MW, Huisman J, Jong LWA, et al. Behaviour and school achievement in patients with

- early and continuously treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23(6):548-62.
18. Agostini C, Harvier A, McCulloch DL, Demellweek C, Cockburn F, Giovannini M, et al. A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(3):207-12.
19. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. *J Child Neurol.* 2006; 21(11):987-90.
20. Steiner CE, Acosta AX, Guerreiro MM, Marques-de-Faria AP. Genotype and natural history in unrelated individuals with phenylketonuria and autistic behavior. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(2A):202-5.
21. Gejão MG, Ferreira AT, Lamônica DAC. Importância do fonoaudiólogo no acompanhamento de indivíduos com hipotireoidismo congênito. *Rev CEFAC.* 2008; 10(3):287-92. [dx.doi.org/10.1590/S1516-1846200800300003](https://doi.org/10.1590/S1516-1846200800300003)
22. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev.* 1990; 61(6):1697-713.
23. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1994; 153(4):260-3.
24. Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27(5):549-66.
25. Christ SE, Steiner RD, Grange DK, Abrams RA, White DA. Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2006; 30(3):845-64.
26. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol.* 2007; 32(2):645-68.
27. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology.* 2001; 15(2):221-9.

RECEBIDO EM: 27/01/2009

ACEITO EM: 11/07/2009

Endereço para correspondência:

Mariana Germano Gejão

Rua Eduardo Vergueiro de Lorena, 5-44 ap. 61-A

Bauru – SP

CEP: 17012-450

E-mail: [magejao@yahoo.com.br](mailto:magejao@yahoo.com.br)