

## Fenilcetonúria: do gene ao sintoma

*Phenylketonuria: from gene to symptom*

**Eurico Camargo Neto**

Doutor em Bioquímica. Responsável Técnico do Laboratório Nobel e do Centro de Triagem Neonatal, Porto Alegre, RS

**DESCRIPTORIOS:** FENILCETONÚRIA; FENILALANINA HIDROXILASE; ERROS INATOS DO METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS; GENÓTIPO; FENÓTIPO; TRIAGEM NEONATAL; MUTAÇÃO; RETARDO MENTAL; PROGNÓSTICO.

**KEY WORDS:** PHENYLKETONURIA; PHENYLALANINE HYDROXYLASE; AMINO ACID METABOLISM, INBORN ERRORS; GENOTYPE; FENOTYPE; NEONATAL SCREENING; MUTATION; INTELLECTUAL DISABILITY; PROGNOSIS.

A fenilcetonúria (PKU) é uma das doenças genéticas de história mais emblemática. Decorrente da combinação de duas entre as mais de 500 diferentes mutações já identificadas no gene que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase (ou da presença da mesma mutação em cada alelo), a PKU é uma entre as mais de 300 doenças hereditárias causadas por distúrbios celulares e é, clinicamente, a de maior prevalência entre os erros inatos do metabolismo de aminoácidos.<sup>1</sup> Se não tratada precocemente pode provocar retardo mental irreversível, razão pela qual o diagnóstico precoce, logo após o nascimento, é essencial para o sucesso do tratamento.

Quando descrita como um distúrbio metabólico pelo médico e bioquímico norueguês Ivar Asbjörn Fölling, em 1934, não se imaginava o impacto que essa descoberta traria à Medicina.<sup>2</sup> Procurado pela mãe de duas crianças com severo retardo mental, Fölling identificou o ácido fenilpirúvico em amostras de urina dos pacientes e descreveu os casos como “imbecilidade fenilpirúvica”.<sup>3</sup> Fölling também postulou que a doença teria herança genética e foi o primeiro a sugerir a dieta como tratamento.<sup>2</sup>

Somente em 1953 Horst Bickel viria a produzir a primeira fórmula dietética livre de fenilalanina,<sup>4</sup> mesmo ano em que Jervis descreve a associação da doença com a diminuição da atividade da fenilalanina hidroxilase.<sup>5</sup> Conhecida a doença e disponível um

tratamento, faltava o diagnóstico precoce. Este viria com o trabalho de Robert Guthrie no início dos anos 1960, que difundiu a triagem neonatal para PKU e outras doenças metabólicas por todo o mundo.<sup>2,6</sup>

Em 1996, Burgard et al.<sup>7</sup> observaram uma estreita correlação entre a atividade enzimática e os parâmetros de diagnóstico de classificação das hiperfenilalaninemias pela análise do DNA complementar do gene que codifica a fenilalanina hidroxilase. O estudo das mutações permitiu observar que existe uma forte correlação entre genótipo e fenótipo, afirmação aceita para a maioria dos alelos mutados, especialmente para os que resultam em manifestações clínicas mais severas. Essas mutações podem ser consideradas como marcadores preditivos da doença. No entanto, mutações que resultam em atividade enzimática diminuída, associadas a outros fatores, contribuem para a variabilidade de fenótipos e o seu valor preditivo de severidade da doença é menos preciso.<sup>8</sup>

Neste número, a *Scientia Medica* traz o trabalho de Santos et al.<sup>9</sup> estabelecendo a correlação genótipo-fenótipo em um grupo de pacientes do estado de Alagoas, a partir da análise de sete mutações pré-selecionadas. Somado a outros estudos, contribui de forma importante para o mapeamento da distribuição e da frequência de mutações da fenilalanina hidroxilase na população brasileira.

Correspondência para / Correspondence to:  
EURICO CAMARGO NETO  
Avenida Ipiranga, 5000 - Jardim Botânico  
CEP 91530-000, Porto Alegre, RS, Brasil  
Telefone: (51)3339-5000  
E-mail: ctn@ctn.com.br

**REFERÊNCIAS**

1. Mira NVM, Marquez UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. Rev Saúde Públ. 2000;34: 86-96.
2. Koch JH. Robert Guthrie – the PKU story: crusade against mental retardation. Pasadena: Hope Publishing House; 1997.
3. Fölling A. *Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilität.* Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem. 1934;227: 169-76.
4. Bickel H, Gerrard AJ, Hickman EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet. 1953; 265:812-3.
5. Jervis GA. Deficiency of phenylalanine oxidizing system. Proc Soc Exp Biol Med. 1953;82:514-5.
6. Guthrie R, Suzi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963;32:318-43.
7. Burgard P, Schmidt E, Rup A, et al. Intellectual development of the patients of the German collaborative study of children treated for phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155 Suppl 1:S33-8.
8. Pavlovic S, Stojiljkovic M. Molecular diagnosis of phenylketonuria. From defective protein to disease-causing gene mutation. J Med Biochem. 2009;28:262-7.
9. Santos ES, Rocha MAA, Oliveira HMNS, et al. Caracterização genético-clínica de pacientes com fenilcetonúria em Alagoas. Sci Med. 2012;22:64-70.