

Título: Desenvolvimento de Linguagem em gêmeos com Fenilcetonúria

Palavras-chave: Desenvolvimento da Linguagem; Alteração da Linguagem; Fenilcetonúria

Autores: Amanda Tragueta Ferreira; Mariana Germano Gejão; Fernanda da Luz Anastácio Pessan, Dionísia Aparecida Cusin Lamônica

Introdução

A fenilcetonúria é decorrente da mutação do gene localizado no cromossomo 12q 22.24.1⁽¹⁾, resultando em defeito metabólico na transformação do aminoácido fenilalanina em tirosina pelo fígado⁽²⁾.

Com o diagnóstico precoce e tratamento com dieta restrita em fenilalanina é possível a prevenção de sua maior seqüela, a deficiência intelectual⁽³⁻⁴⁾. O tratamento deve ocorrer durante toda a vida, permitindo a manutenção dos níveis de fenilalanina entre 2-6mg/dL, principalmente nos primeiros anos de vida⁽⁵⁾, já que, níveis altos podem alterar funções cognitivas e executivas⁽⁸⁻¹¹⁾.

Estudos referem que as perturbações bioquímicas interferem nos mecanismos neuroquímicos dos neurotransmissores (dopamina e serotonina), e também alterações na substância branca cerebral, trazendo reflexos para as funções neuropsicológicas e executivas, consistentes com disfunção pré-frontal e/ou disfunção do hemisfério esquerdo⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Baixo desempenho escolar, falta de atenção, distúrbios comportamentais, alterações nas funções cognitivas, executivas e de linguagem têm sido observados em crianças com fenilcetonúria mesmo diagnosticadas e tratadas precocemente^(7-10,13-16,).

Diante o exposto, o objetivo foi acompanhar o desenvolvimento de linguagem em gêmeos com fenilcetonúria diagnosticados precocemente e acompanhados desde período neonatal em um Programa de Triagem Neonatal (PTN) credenciado pelo Ministério da Saúde.

Método

Participou do estudo irmãos gêmeos (G1 e G2) com fenilcetonúria, diagnosticados e tratados desde o período neonatal, com adesão esperada ao tratamento.

Os gêmeos nasceram com 38 semanas de gestação e 2480g (G1) e 2085g (G2). Não houve intercorrências durante a gestação e parto. Foram diagnosticados com fenilcetonúria com 11 dias (níveis sanguíneos de fenilalanina em G1: 32,8 mg/dL; em G2: 28,4 mg/dL) e então iniciaram tratamento e acompanhamento com equipe multiprofissional no PTN da APAE-Bauru credenciado pelo Ministério da Saúde. Receberam aleitamento materno até o 2º mês.

A Tabela 1 mostra os níveis sanguíneos de fenilalanina nas 28 coletas realizadas durante o tratamento, considerando 2-4 mg/dL como parâmetro de normalidade.

Tabela 1 - Níveis sanguíneos de fenilalanina durante o tratamento.

Níveis de fenilalanina (mg/dL)	Nº de coletas	
	G1	G2
0-2	10	15
2-4	2	2
4-10	11	6
Acima de 10	5	5

O desenvolvimento neuropsicomotor ocorreu nas seguintes idades: equilíbrio cervical: 4 meses; sentar com apoio: 7 meses; sentar sem apoio: 8 meses; início da marcha em G1: 14 meses e em G2: 16 meses; surgimento das primeiras palavras: 18 meses.

Aprovação do Comitê de Ética: protocolo número: 14/2005. Foi realizada entrevista com avó e acompanhamento longitudinal do desenvolvimento dos 5 aos 28 meses, por meio da aplicação do Inventário Portage Operacionalizado (IPO)⁽¹⁷⁾ – comportamentos motor, de linguagem, socialização, autocuidados e cognição, e da Early Language Milestone Scale (ELMS)⁽¹⁸⁾ – funções auditiva expressiva, auditiva receptiva e visual, nas idades de 5, 18, 20, 24 e 28 meses.

Resultados:

A Tabela 2 apresenta o desempenho dos gêmeos no IPO e na ELMS nas 5 avaliações.

TABELA 1 - Desempenho no IPO e na ELMS nas 5 avaliações

Procedimentos de avaliação		Desempenho					
		5 m	18 m	20 m	24 m	28 m	
IPO	Motora	G1	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq
		G2	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq
	Linguagem	G1	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
		G2	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m

	Socialização	G1	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
		G2	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
	Autocuidados	G1	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
		G2	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
	Cognição	G1	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
		G2	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	12-24 m
ELMS	A. Expressiva G1		Adeq	Adeq	18m	18m	18m
	A. Expressiva G2		Adeq	Adeq	18m	18m	18m
	A. Receptiva G1		Adeq	Adeq	18m	18m	18m
	A. Receptiva G2		Adeq	Adeq	Adeq	20m	20m
	Visual G1		Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq
	Visual G2		Adeq	Adeq	Adeq	Adeq	Adeq

m: meses; a: anos; A.: função auditiva; Adeq: adequado.

Discussão

Os resultados da ELMS demonstram que os irmãos apresentaram desempenho nas funções auditiva expressiva e receptiva dentro do esperado até os 18 meses. Nas avaliações seguintes (20, 24 e 28 meses) G1 manteve seu desempenho equivalente a 18 meses nas funções auditiva expressiva e receptiva e G2 apresentou desempenho na função auditiva expressiva equivalente a 18 meses e na função receptiva equivalente a 20 meses. A função visual esteve dentro do esperado em todas as avaliações para as duas crianças.

A aquisição de linguagem ocupa papel central no desenvolvimento nos primeiros anos de vida. Assim, seria esperado que funcionasse como um indicador sensível de integridade geral de desenvolvimento. A dificuldade da criança em adquirir a linguagem nos padrões normais é quase sempre um indício de algum tipo de problema de desenvolvimento subjacente. Crianças com fenilcetonúria mesmo diagnosticadas e tratadas precocemente são consideradas de risco para atraso do desenvolvimento, mesmo com o não desenvolvimento da deficiência intelectual, quadro previsto para indivíduos não tratados^(10-11, 13, 15).

Pelos resultados da EDCGA, observou-se que o desempenho no comportamento motor esteve adequado nas 5 avaliações realizadas para ambas crianças. Entretanto, o desempenho nos demais comportamentos manteve-se

equivalente a faixa etária de 12 a 24 meses, mesmo quando as crianças estavam com 28 meses. O atraso de linguagem observado neste procedimento vem ao encontro com o obtido na ELMS e pode ter interferido no desenvolvimento das habilidades cognitivas, de socialização e autocuidados, uma vez que a realização de muitas das atividades avaliadas nestas habilidades necessitam principalmente da linguagem expressiva.

O tratamento precoce e adequado da fenilcetonúria nestes irmãos permitiu a prevenção de prejuízos graves do desenvolvimento infantil, porém não foi capaz de prevenir atrasos no desenvolvimento de habilidades comunicativas importantes para o desenvolvimento de habilidades mentais, da aprendizagem e socialização.

Os níveis de fenilalanina não foram mantidos dentro do esperado durante o tratamento, mesmo com a dieta alimentar. A literatura⁽⁸⁾ discute a importância de estudos identificando os efeitos deletérios dos níveis de fenilalanina alterados no decorrer da vida destes indivíduos, pois tanto os níveis acima quanto abaixo dos valores de referência trazem reflexos para o desenvolvimento destas pessoas. Outra consideração diz respeito ao tempo de exposição e época de ocorrência de níveis não normativos da fenilalanina, pois parece haver diferenças quando estes estão altos no período em que o sistema nervoso central ainda está em fase de pleno desenvolvimento^(4,16).

Conclusão

Os gêmeos apresentaram atraso no desenvolvimento de linguagem após 18m com reflexos no desenvolvimento cognitivo, social e de autocuidados. Mesmo com a realização da dieta recomendada, os níveis sanguíneos de fenilalanina não foram mantidos dentro dos parâmetros de normalidade ao longo do tratamento, o que pode trazer influências no desenvolvimento das habilidades avaliadas.

Referências Bibliográficas

- 1 - Brandalize SRC, Czeresnia D. Avaliação do Programa de Prevenção e Promoção da Saúde de Fenilcetonúricos. Rev. Saúde Pública. 2004;38(2):300-6.
- 2 - Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. Arch Dis Child. 2005;90(2):143-6.
- 3 - Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: Evolução e casos. Rev. Nutr. Campinas. 2006;19(3):381.
- 4 - Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. Clin Biochem Rev. 2008;29(1):31-41.

- 5 - Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. [acesso em 25 de julho de 2007]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sas>.
- 6 - Diniz-Malloy LF, Martins CC, Carneiro KC, Cerqueira MMM, Ferreira APA, Aguiar MJB, et al. Funções executivas em crianças fenilcetonúricas. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2-B):473-479.
- 7 - Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, Campistol J. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(7):443-8.
- 8 - Channon S, Goodman G, Zlotowitz Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long term cognitive outcome. *Arch Dis Child*. 2007;92: 213-218.
- 9 - VanZutphen KH, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet*. 2007;72:13-18.
- 10 - Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychologic*. 2007:S11065-007.
- 11 - Sirrs SM, Laude C, Madler B, Brief EE, Tahir SA, Bishop C, et al. Normal appearing white matter in patients with phenylketonuria: water content, myelin water fraction, and metabolite concentrations. *Radiology*. 2007;242(1):236-43.
- 12 - Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 2: S109-13.
- 13 - Anderson PK, 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.
- 14 - 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): 221-229.
- 15 - Stahl L, Pry R. Attentional flexibility and perseveration: developmental aspects in young children. *Child Neuropsychol*. 2005;11(2):175-89.
- 16 - Waisbren SE. Comments on cognition and intelligence in phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000;159(Suppl 2):S80-S81.
- 17 - Williams LCA, Aiello ALR. O Inventário Portage Operacionalizado: intervenção com famílias. Em J. Tavares (Org), *Resiliência e Educação* (pp.13-42). São Paulo: Cortez.
- 18 - Coplan J. *Early language milestone scale*. 2nd ed. Texas: Pro-ed; 1993.