

U. PORTO



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Fenilcetonúria e metabolismo ósseo

Phenylketonuria and bone metabolism

Sarai Isabel Pacheco Cunha Pereira Machado

Orientado por: Cristina Paula Barbosa Arteiro Romero Antelo

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

A fenilcetonúria (PKU; MIM # 261600) constitui uma doença hereditária do metabolismo proteico, em que a conversão da fenilalanina (FEN) em tirosina (TIR) se encontra comprometida.

O princípio da intervenção nutricional, nestes doentes, consiste no controlo da ingestão de FEN, através de uma dieta restrita em proteínas naturais e em FEN, o que garante o crescimento e desenvolvimento cognitivo dos doentes.

Uma das complicações associadas à PKU caracteriza-se pelo risco aumentado de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. No entanto, as implicações clínicas, causas biológicas e fatores de risco para a reduzida densidade mineral óssea (DMO), nestes doentes, ainda não é conhecida. Neste sentido, são levantadas algumas hipóteses na tentativa de explicar o quadro de fragilidade óssea na PKU, nomeadamente a ingestão e/ou biodisponibilidade inadequada de nutrientes, a má adesão à terapêutica nutricional e controlo da doença.

Devido ao risco acrescido da deficiência nutricional na PKU, em particular, a monitorização e eventual suplementação de micronutrientes deve ser realizada meticulosamente, prevenindo possíveis prejuízos para a qualidade do tecido ósseo. Deste modo, a identificação dos doentes em risco de comprometimento do seu estado ósseo e a realização de uma avaliação do estado nutricional individualizada é essencial para otimizar a terapêutica, garantindo o cumprimento das recomendações e, conseqüentemente, os *outcomes* destes doentes.

Palavras-Chave

Fenilcetonúria; DMO; Terapêutica nutricional; Avaliação nutricional.

Abstract

Phenylketonuria (PKU; MIM # 261600) is a hereditary disease of protein metabolism, in which the conversion of phenylalanine (PHE) to tyrosine (TYR) is compromised.

The principle of nutritional intervention in these patients consists in the control of the ingestion of PHE, through a restricted diet in natural proteins and in TYR, which guarantees the growth and cognitive development of the patients.

One of the complications associated with PKU is characterized by the increased risk of developing osteopenia and osteoporosis. However, the clinical implications, biological causes and risk factors for reduced bone mineral density (BMD) in these patients is not yet known. Thus, some hypotheses are raised in the attempt to explain the bone fragility in PKU, such as inadequate intake and/or bioavailability of nutrients, poor adherence to nutritional therapy and disease control.

Due to the increased risk of nutritional deficiency in PKU, in particular, monitoring and eventual supplementation of micronutrients should be performed meticulously, preventing possible damage to the quality of bone tissue.

Therefore, the identification of patients at risk of impaired bone status and the performance of an individualized nutritional status assessment is essential to optimize therapy, ensuring the accomplishment of the recommendations and, consequently, the outcomes of these patients.

Keywords

Phenylketonuria; BMD; Nutritional therapy; Nutritional assessment.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

BH4 – Tetrahidrobiopterina

CTX – Telopectídeo C-terminal

DEXA – *Dual-energy Radiograph Absorptiometry*

DHA – Ácido docosaexaenoico

DMO – Densidade Mineral Óssea

DRI – *Dietary Reference Intakes*

EPA – Ácido eicosapentaenoico

FEN – Fenilalanina

HF – Hidroxílase da Fenilalanina

HFA – Hiperfenilalaninemia

ISCD – *International Society for Clinical Densitometry*

LC-PUFA – Ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa

LNAA – Aminoácidos Neutros de cadeia Longa

MAA – Misturas de l-aminoácidos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PKU – Fenilcetonúria

PTH – Hormona Paratiroide

TIR – Tirosina

Sumário

<i>Resumo</i>	<i>i</i>
<i>Palavras-Chave</i>	<i>i</i>
<i>Abstract</i>	<i>ii</i>
<i>Keywords</i>	<i>ii</i>
<i>Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos</i>	<i>iii</i>
<i>Introdução</i>	<i>1</i>
<i>Epidemiologia</i>	<i>2</i>
<i>Diagnóstico</i>	<i>4</i>
<i>Fisiopatologia</i>	<i>6</i>
<i>Intervenção farmacológica</i>	<i>7</i>
<i>Intervenção nutricional</i>	<i>8</i>
<i>Monitorização</i>	<i>13</i>
<i>Análise crítica/Conclusão</i>	<i>15</i>
<i>Referências</i>	<i>16</i>

Introdução

A fenilcetonúria (PKU; MIM # 261600) constitui uma doença hereditária do metabolismo proteico, de transmissão autossômica recessiva. Caracteriza-se por hiperfenilalaninemia (HFA) persistente, devido ao comprometimento da conversão da fenilalanina (FEN), proveniente da dieta ou do catabolismo proteico endógeno, em tirosina (TIR).⁽¹⁾ Conseqüentemente, as elevadas concentrações sanguíneas e o seu transporte através da barreira hematoencefálica, poderão provocar alterações no desenvolvimento e função cerebral.

Em cerca de 98% dos casos, este quadro deve-se à deficiência da enzima hidroxilase da FEN (HF) a nível hepático, embora outros defeitos no metabolismo do seu cofator, a tetrahydrobiopterina (BH4), também possam ocorrer.⁽¹⁾ Nesta revisão pretende-se abordar somente o déficit em HF.

O princípio geral do tratamento nutricional destes doentes consiste no controlo da ingestão de FEN, através de uma dieta restrita em proteínas naturais e em FEN, garantindo o crescimento e o desenvolvimento cognitivo dos doentes.⁽¹⁾

Devido à implementação do rastreio neonatal e ao sucesso do tratamento, os doentes apresentam um desenvolvimento próximo dos parâmetros da normalidade. No entanto, poderão ainda ser verificados défices neuropsicológicos e/ou alterações comportamentais e sociais.^(1, 2)

O conhecimento dos riscos de complicações secundárias a longo prazo, tornou o tratamento da doença ainda mais complexo. Uma das complicações identificadas terá sido o risco aumentado para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose nesta população, doenças generalizadas do esqueleto, que se caracterizam pela

diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e alteração da qualidade do tecido ósseo⁽³⁾. A fragilidade óssea tem sido, frequentemente, descrita na literatura em doentes com PKU, representando um importante fator de risco para fraturas do esqueleto.⁽⁴⁻¹²⁾ Não obstante, existem lacunas significativas de conhecimento relativamente ao grau, implicações clínicas, causas biológicas e fatores de risco para a reduzida DMO ⁽¹²⁻¹⁴⁾ .

A identificação de doentes em risco de comprometimento do seu estado ósseo, assume elevada importância, para a verificação e otimização da terapêutica nutricional, por parte da equipa multidisciplinar que os acompanha. ^(14, 15)

Epidemiologia

A PKU é causada por mutações no gene que codifica a HF. Este gene encontra-se localizado no cromossoma 12 (região q22-24.1). Atualmente, mais de 950 mutações (BIOPKU *database*) neste gene sabe-se estarem associadas à deficiência de HF.⁽¹⁶⁾

No que diz respeito à prevalência de fenilcetonúria, a nível mundial, esta varia consideravelmente.⁽¹⁷⁾

Na Europa, constitui o erro inato do metabolismo dos aminoácidos mais frequente, com uma prevalência média de, aproximadamente, 1:10000, embora haja países com taxas superiores como a Irlanda e a Turquia, na ordem dos 1:4000⁽¹⁸⁾ e 1:2600, respetivamente. No caso de Portugal, em 2004, verificava-se uma prevalência de 1:9689.⁽¹⁹⁾ Em países como a Finlândia, a doença é consideravelmente menos frequente, com uma taxa estimada entre 1:100000 e 1:200000.⁽²⁰⁾

Nos Estados Unidos a prevalência é de 1:15000.⁽²¹⁾ Na América Latina varia de 1:50000 a 1:25000.⁽²²⁾ Nos países asiáticos e em África, as prevalências são globalmente mais baixas.⁽²³⁻²⁶⁾

Desde a implementação do programa de rastreio neonatal, até ao final de 2016, a incidência terá sido de 1:10646 recém-nascidos.⁽²⁷⁾

Relativamente à incidência de osteopenia e osteoporose na PKU, esta apresenta-se superior à da população em geral, ainda que apenas um estudo indique a existência do aumento do risco de fraturas ósseas.^(4, 28, 29)

De acordo com os dados recentes, estima-se que a prevalência da diminuição da DMO em doentes com PKU será de 10% (considerando um Z-score < -2), assumindo uma distribuição normal, sendo superior à da população saudável para a mesma idade cronológica (2,3%).⁽⁴⁾ Este subgrupo poderá ter um risco superior de fragilidade óssea e de fraturas, podendo beneficiar de estratégias de prevenção e tratamento definidas para indivíduos saudáveis.⁽³⁰⁾

Comparando a prevalência em ambos os sexos, os dados apontam para que doentes com PKU do sexo masculino apresentem menores Z-scores de DMO e consequentemente, tenham maior risco de desenvolver osteoporose, relativamente a doentes do sexo feminino.⁽³¹⁾

Alguns estudos apontam para que os defeitos da mineralização óssea iniciem na infância⁽⁶⁾, com a verificação de uma diminuição da velocidade de mineralização na adolescência⁽⁸⁾, culminando numa elevada incidência de osteopenia na idade adulta⁽³²⁾. Outros autores não encontram diferenças significativas da DMO entre as diferentes faixas etárias.^(7, 10, 13)

No entanto, ainda existem lacunas de informação em estudos que caracterizam a prevalência de osteopenia e osteoporose na PKU, devido à heterogeneidade dos métodos de diagnóstico e das definições utilizadas, que nem sempre respeitam as

posições da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) e da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁽⁴⁾

Diagnóstico

O diagnóstico da fenilcetonúria, numa fase pré-sintomática, baseia-se na deteção de valores séricos de FEN elevados. ^(1, 33)

Em Portugal, este diagnóstico encontra-se integrado no Programa Nacional de Rastreio Neonatal, desde 1979, através da aplicação do teste do pezinho. As amostras correspondem a sangue seco, colhido em papel de filtro, através da picada no calcanhar do recém-nascido, devendo ser efetuada entre o 3.º e o 6.º dia de vida. A análise aos níveis de aminoácidos (FEN e TIR) efetua-se com recurso a espectrometria de massa em tandem (MS/MS).⁽²⁷⁾

Os casos positivos poderão ser comprovados por valores de TIR baixos. Quando estes valores se encontram dentro dos padrões da normalidade, surge a necessidade de rastrear a ocorrência de alterações do metabolismo das biopterinas.^(16, 34)

De acordo com os valores de rastreio, a Comissão Nacional de Diagnóstico precoce considera a seguinte classificação da doença:

- [FEN]plasma entre 3mg/dL e 6mg/dL – HFA;
- [FEN]plasma entre 6mg/dL e 20mg/dL – PKU moderada ou atípica;
- [FEN]plasma superior a 20mg/dL – PKU clássica.

Contudo, os valores de rastreio neonatal limitam a utilização da classificação tradicional de severidade, na medida em que o teste poderá ser realizado antes de o recém-nascido atingir o pico de concentração plasmática de FEN, sem tratamento.⁽¹⁶⁾

Desta forma, *Guidelines* europeias mais recentes, propõem a classificação dos doentes de acordo com as necessidades terapêuticas.⁽¹⁶⁾ Assim, doentes com valores séricos de FEN inferiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ não necessitam de tratamento, doentes com valores entre 360 $\mu\text{mol/L}$ e 600 $\mu\text{mol/L}$ deverão ser tratados até aos 12 anos e em doentes com valores superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ o tratamento deverá ser prolongado para toda a vida. No entanto, ainda existe alguma controvérsia relativamente à necessidade de manter a monitorização e tratamento após os 12 anos, em doentes com valores séricos entre 360 $\mu\text{mol/L}$ e 600 $\mu\text{mol/L}$.⁽³⁵⁾

Dentro dos que exigem tratamento, este poderá ser exclusivamente nutricional, exclusivamente farmacológico ou mediado por ambos.⁽¹⁶⁾

Relativamente ao diagnóstico de osteoporose e osteopenia, nestes indivíduos, tal como na população global, realiza-se com recurso à avaliação da DMO por densitometria óssea.⁽³⁶⁾ O método considerado *goldstandard* corresponde à medição através de *dual-energy radiograph absorptiometry* (DEXA).^(12, 37-39)

De acordo com a ISCD, o historial de fraturas deverá ser acedido em conjunto com a categorização do Z-score de DMO, antes do estabelecimento do diagnóstico.⁽⁴⁰⁾

Em adultos, segundo as *guidelines* da OMS, para estabelecer o diagnóstico de osteopenia, a DMO deverá apresentar uma classificação T-scores entre -1 e -2,5, sendo que classificações de T-scores inferiores a -2,5 definem o diagnóstico de osteoporose.^(41, 42) Os Z-scores poderão ser utilizados em todos os indivíduos, excetuando homens com idade superior a 50 anos e mulheres no período pós-menopausa. Nestes casos, recomenda-se o recurso aos T-scores para o diagnóstico.⁽³⁶⁾

Fisiopatologia

A fisiopatologia da diminuição da DMO em doentes com PKU permanece desconhecida, não sendo claro se é consequência direta da doença e/ou da sua terapêutica nutricional. ^(13, 31)

Qualquer alteração no equilíbrio dos principais fatores influenciadores da densidade óssea, nomeadamente do estado do cálcio e da vitamina D, da qualidade das proteínas ósseas, da atividade física, do estado endócrino e dos fatores genéticos e ambientais, poderá resultar em prejuízo para a qualidade do tecido ósseo. ⁽¹⁶⁾

Neste sentido, têm sido levantadas algumas hipóteses na tentativa de explicar o quadro de fragilidade óssea na PKU, designadamente a ingestão e/ou biodisponibilidade inadequada de nutrientes, bem como a má adesão à terapêutica nutricional e controlo da doença. ^(6, 29) De facto, a ocorrência de osteopenia não tem sido reportada em doentes com HFA moderada sem tratamento. ^(2, 40, 43, 44)

No que concerne ao metabolismo do cálcio, têm sido verificados diferentes perfis em doentes com PKU clássica. Por um lado, existem dados do aumento da atividade da PTH e da fosfatase alcalina, ambos relacionados com a deficiência de cálcio e vitamina D, que continua a ser descrita na literatura, apesar do conteúdo dos suplementos proteicos nestes micronutrientes exceder as recomendações. ^(12, 14) A associação da deficiência em ácido docosaenoico (DHA) à osteopenia na PKU, também tem sido identificada. ⁽⁴⁵⁾

Dados de Pérez-Dueñas *et al.* apontam para uma correlação positiva entre a DMO e a ingestão de minerais, concluindo que uma correta utilização destes suplementos é essencial para a mineralização óssea. ⁽⁴⁶⁾

Independentemente da fortificação dos suplementos proteicos com cálcio e vitamina D, a osteopenia ainda se verifica em doentes com dietas restritas em FEN e bom controlo metabólico.⁽⁴⁵⁾

Porém, outros estudos apontam para que o metabolismo do cálcio em doentes com PKU, seja idêntico ao observado na osteoporose clássica, caracterizado por valores séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e hormona paratiroide (PTH) dentro dos limites da normalidade, associados a um aumento da calciúria e do telopeptídeo C-terminal (CTX)⁽³⁶⁾. O aumento, a nível plasmático, deste segmento, clivado a partir da ligação principal ao colagénio pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea, indica o aumento da atividade osteoclástica⁽⁴⁷⁾.

Para além deste indicador, os defeitos na matriz óssea poderão também ser expressos pela diminuição do marcador de formação óssea B-ALP, o que sugere uma diminuição da atividade dos osteoblastos.^(10, 47, 48)

Esta ambiguidade encontrada sobre a remodelação óssea é concordante com os resultados de Demirdas *et al.* numa meta-análise e revisão sistemática, que relatam que os resultados dos estudos não permitem clarificar se é a formação óssea que está diminuída ou se a reabsorção óssea se encontra aumentada.⁽⁴⁾

Intervenção farmacológica

Este tipo de intervenção é especialmente considerada nos doentes com atividade de HF residual, que poderão responder à administração de BH4, prescrita como dicloridrato de sapropterina, com um aumento significativo da sua tolerância à FEN e/ou diminuição das concentrações sanguíneas de FEN.^(1, 16, 49-52)

O indivíduo apresenta um potencial de resposta à BH4 quando, pelo teste de sobrecarga se verifica uma redução da FEN plasmática de 30%, ou pela presença de duas mutações cuja responsividade é conhecida.⁽⁵³⁾ Todavia, esta resposta deve ser confirmada num ensaio de tratamento, para ajustar a dose de BH4, a ingestão de proteína natural e a suplementação com misturas de l-aminoácidos isentos em FEN (MAA).

A responsividade define-se pelo aumento igual ou superior a 100% na proteína natural e/ou pela melhoria dos parâmetros metabólicos, em que se verifique uma percentagem de valores de FEN plasmáticos, dentro dos objetivos, superior a 75%, com a administração inicial de doses de BH4 entre 10-20mg/kg.⁽³⁶⁾

A terapêutica com BH4 poderá manifestar efeitos protetores no desenvolvimento da DMO, por permitir uma dieta menos restritiva.⁽⁴⁵⁾

Caso se detete uma deterioração do estado nutricional, quer pelo desenvolvimento de obesidade quer por deficiências nutricionais, a descontinuação do tratamento com BH4 deverá ser discutida.⁽³⁶⁾

Intervenção nutricional

A intervenção nutricional assume o principal foco do tratamento e controlo da PKU.^(36, 52, 54-56) Apesar do longo historial de experiência prática no tratamento dietético, apenas nos últimos anos se tem construído evidência científica que suporte a atuação, permanecendo ainda lacunas no conhecimento em diversas áreas.^(36, 57)

Para todas as faixas etárias, o objetivo deverá ser atingir uma ingestão equilibrada de nutrientes, evitando o catabolismo ou deficiência, mas prevenindo a *over-nutrition* e a toxicidade.^(29, 58)

A terapêutica nutricional divide-se, assim, em três princípios: a restrição de proteína natural, a suplementação com MAA e a utilização de alimentos com baixo teor proteico.⁽³⁶⁾

Alimentos ricos em proteína e, conseqüentemente, com teores elevados de FEN, como por exemplo carnes, peixes, ovos, pão, a maioria dos queijos, nozes e sementes, alimentos/bebidas que contenham aspartame, farinha, soja, cerveja e licôres cremosos, deverão ser evitados.⁽¹⁾ Para facilitar o cumprimento do plano alimentar, na fase inicial do tratamento, é entregue aos pais da criança com PKU, uma tabela de alimentos proibidos e permitidos.^(34, 59)

Frutos e hortícolas que contenham valores de FEN inferiores a 75mg por 100g de alimento, poderão ser fornecidos com segurança, não necessitando de quantificação, sem que haja compromisso do controlo dos valores plasmáticos.^{(36,}

⁶⁰⁾ O seu consumo deve ser encorajado desde cedo, de forma a potenciar a adoção e a manutenção de hábitos alimentares saudáveis ao longo da vida.^(60, 61)

Atualmente, já se encontram desenvolvidos alimentos hipoproteicos, semelhantes às versões originais da massa ou pão, por exemplo, que facilitam a adesão à dieta. Estes deverão conter quantidades iguais ou inferiores a 50mg de FEN por 100g de alimento (equivalente a 1g de proteína por 100g) de produto “seco”.⁽³⁶⁾

Sendo a FEN um aminoácido essencial que desempenha um papel fulcral na síntese proteica, deve ser fornecida em quantidade suficiente para suportar o crescimento e reparação tecidual durante a infância e reparação tecidual durante a vida adulta, sem descuidar o controlo dos níveis plasmáticos deste aminoácido.⁽⁶²⁾

Desta forma, o fornecimento da quantidade de proteína natural máxima tolerada, revela-se de elevada importância.⁽⁶³⁾

A tolerância à FEN proveniente da dieta difere de indivíduo para indivíduo, consoante a severidade da PKU, o balanço nitrogenado, a ingestão energética, bem como a dosagem e distribuição de MAA.⁽³⁶⁾ Esta tolerância pode ser descrita como a quantidade de FEN por kg ou mg/dia que permite a manutenção de valores séricos de FEN dentro dos objetivos, definindo a tolerância à proteína natural (g/dia).⁽³⁶⁾

O conceito de “parte de FEN”, correspondendo ao peso do alimento que fornece 20mg de FEN, é desde cedo incutido. A utilização da tabela de partes/equivalentes em FEN, facilita a escolha e troca de alimentos, evitando a monotonia da dieta.⁽³⁴⁾

No que concerne ao cálculo das necessidades energéticas, este deverá ser avaliado individualmente, e a evidência atual sugere que estas necessidades na PKU não se encontram aumentadas.⁽⁶⁴⁾ A distribuição percentual do valor energético total em lípidos e glícidos, deverá corresponder às recomendações para a população saudável.⁽⁶⁴⁾

A ingestão proteica total deve garantir os níveis de ingestão de proteína para a idade recomendados pela FAO/WHO/UNU (2007), com um adicional de 40% de suplementos de L-aminoácidos.⁽¹⁶⁾ Utilizando-se, para o cálculo, o peso de referência, segundo a seguinte fórmula: $((\text{Peso de referência (kg)} \times 0,8) - \text{Ingestão de proteína natural (g)}) \times 1,4 = \text{Ingestão proteica diária (g)}$.

A adição total estabelecida de 40% de L-aminoácidos (20% + 20%) permite compensar o grau de digestibilidade indispensável e otimizar o efeito dos L-aminoácidos, no controlo dos níveis plasmáticos de FEN.⁽³⁶⁾

Se as doses de L-aminoácidos forem insuficientes, a síntese proteica é comprometida, dando lugar ao catabolismo proteico. O balanço azotado negativo,

impede a utilização de FEN para a síntese proteica e promove a sua libertação, aumentando as concentrações plasmáticas deste aminoácido.⁽³⁶⁾

De modo a minimizar as flutuações dos níveis de FEN plasmáticos, estes suplementos devem ser administrados três vezes por dia.⁽⁶⁵⁾

Na população saudável, 70 a 90% da TIR teria origem na FEN. Na PKU, devido à incapacidade de realizar a conversão de FEN em TIR, esta assume um cariz de aminoácido essencial.⁽⁶⁶⁾ A sua função é fundamental na biossíntese de neurotransmissores (epinefrina, norepinefrina e dopamina), bem como na síntese de tiroxina e melanina.⁽³⁶⁾ De acordo com as recomendações propostas por Vockley *et al.*, as necessidades de TIR poderão variar entre 1100 mg/dia a 6000 mg/dia, dependendo da faixa etária, podendo atingir as 7600 mg/dia na grávida com PKU.⁽³³⁾ Contudo, a quantidade ótima de TIR a fornecer numa dieta restrita em FEN, ainda não é conhecida, sendo que a sua suplementação excessiva não parece demonstrar benefício.⁽³⁶⁾

De modo a evitar deficiências nutricionais, o enriquecimento das MAA em nutrientes (vitaminas, minerais e ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC-PUFA)) deverá ser feita em quantidades que permitam o alcance das *Dietary Reference Intakes* (DRI) para a população normal.⁽³⁶⁾

Uma dieta com restrição de FEN apresenta, conseqüentemente, um teor de lípidos, tais como o ácido alfa-linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenóico (EPA) e DHA, diminuído.^(58, 67) Em crianças com PKU a evidência sugere que a concentração de DHA plasmática e na membrana fosfolipídica é inferior ao grupo controlo.^(36, 68, 69)

Atualmente, muitas das MAA contêm LC-PUFA, no entanto, se tal não se verificar, a suplementação em EPA e DHA pode ser considerada.^(29, 36)

Apesar da complexidade e severidade da restrição dietética na PKU, têm sido verificados valores séricos, dentro dos padrões da normalidade, para a maior parte dos micronutrientes, provavelmente conseguidos pelo enriquecimento das MAA.^(29, 56, 70) Ainda assim, subsistem deficiências em minerais como o zinco⁽⁷¹⁾, selénio⁽²⁹⁾, e em vitamina D⁽⁷⁰⁾. De facto, a biodisponibilidade de micronutrientes nas MAA é limitada e ainda não é conhecido o perfil ideal da constituição destas fórmulas.⁽⁷²⁾

Considera-se que o doente se encontra em risco de desenvolver deficiências em micronutrientes quando: 1) Não adere à suplementação de MAA; 2) Apresenta HFA moderada, tratada com dietas hipoproteicas vegan (sem suplementação de MAA); 3) Não cumpre ou suspende a terapêutica nutricional, sem a ingestão de alimentos de origem animal com elevado teor proteico; 4) Encontra-se em tratamento com BH4, associado a uma dieta restritiva em proteína e sem suplementação de MAA.⁽⁵⁷⁾

Recentemente, a administração de aminoácidos neutros de cadeia longa (LNAA), como a TIR, o triptofano, a leucina, a isoleucina, a histidina, a metionina e a treonina, tem sido proposta como auxílio à terapêutica na PKU, devido à sua capacidade de bloquear o *uptake* de FEN a nível da barreira intestinal e hematoencefálica.⁽³⁶⁾

Uma outra fonte alternativa de substitutos proteicos é o glicomacropéptido, subproduto da produção de queijo, com um teor reduzido de FEN, que tem vindo a ser incorporado em produtos alimentares adaptados para a PKU.⁽⁵⁴⁾ Todavia, devido à falta de evidência, não existem, para já, recomendações relativamente à

suplementação proteica com recurso a LNAA ou à utilização de glicomacropéptido.^(1, 16)

No que concerne à intervenção nutricional no sentido de prevenir e/ou minimizar a osteopenia e osteoporose em doentes com PKU, à semelhança das recomendações para a população geral, a adequação da ingestão de cálcio e vitamina D, atividade física e otimização da ingestão de proteína natural deve ser garantida.^(36, 39, 73) O consumo excessivo de certos alimentos ou substâncias em que é conhecido o prejuízo para a saúde óssea, tais como a cafeína, o etanol, o tabaco e sódio, deve, de igual forma, ser evitado.⁽³⁹⁾

Para além do cálcio e vitamina D, que se encontram comumente associados à qualidade do tecido ósseo, minerais como o zinco e o magnésio, e as vitaminas K, E, B6 e B12, parecem também desempenhar um papel protetor a nível muscular e ósseo.⁽⁷³⁾ Na PKU, em particular, a monitorização e eventual suplementação de micronutrientes deve ser realizada meticolosamente, devido ao risco acrescido da sua deficiência.⁽⁷²⁾

Monitorização

A frequência das visitas aos centros especializados, considerando um bom controlo metabólico, deverá ser, no mínimo, de 2 em 2 meses para crianças até ao 1 ano de idade, 2 vezes por ano para crianças entre 1 e 18 anos, acima dos 18 anos a periodicidade deverá ser anual. Esta monitorização é fundamental para evitar e controlar possíveis riscos de comorbilidades que poderão ocorrer durante as respetivas fases do ciclo de vida.⁽³⁶⁾

Neste contexto, a avaliação do estado nutricional, deverá ser realizada em todas as visitas, na infância e maternidade, na idade adulta poderá ser reavaliada de meio em meio ano ou anualmente.⁽³⁶⁾

Para a otimização do tratamento e prevenção de deficiências nutricionais ou possíveis riscos de toxicidade, é necessário avaliar a ingestão de micronutrientes e as concentrações plasmáticas.^(29, 72) Assim, recomenda-se o doseamento plasmático de aminoácidos, homocisteína ou ácido metilmalônico, hemoglobina, volume corpuscular médio e ferritina. Caso se verifique indicação clínica, outros micronutrientes, incluindo o cálcio, zinco e selênio, ou hormonas (PTH) deverão ser medidos.⁽³⁶⁾

A avaliação da ingestão alimentar deverá ser realizada, com especial atenção em doentes com baixa adesão ao tratamento ou que não tenham prescritas MAA (com suplementação de micronutrientes) ou com risco nutricional superior.⁽³⁶⁾

Dentro da avaliação nutricional, a verificação da ingestão atual de FEN, comparativamente à quantidade prescrita, é fundamental para que seja definida a atual tolerância à sua ingestão.⁽⁶⁵⁾

Devido às preocupações particulares com o estado ósseo na PKU, recomenda-se que a primeira avaliação da DMO através da DEXA seja realizada durante a fase final da adolescência, entre os 12 e os 18 anos. Caso se verifique uma DMO anómala, a DEXA deverá ser repetida após 1 ano, com ou sem alteração do tratamento.⁽³⁶⁾

Nos casos de osteoporose ($DMO < -2.5 SD$), com persistência do diagnóstico, apesar da otimização da dieta e exercício físico, deverão ser investigadas outras causas. O tratamento, incluindo a consideração do uso de bifosfonatos, deve ser determinado de acordo com a severidade da osteoporose.⁽³⁷⁾ Se os resultados,

ainda assim, forem baixos, mas estáveis, não será pertinente a periodicidade anual da avaliação.⁽³⁶⁾

Quando a DMO se encontra dentro dos limites da normalidade, não é necessário realizar uma nova avaliação. A necessidade de estudos mais extensivos é apenas considerada quando se verificam razões clínicas para o fazer.⁽³⁶⁾

Em crianças com idade inferior a 12 anos e em adultos (≥ 18 anos) a medição da DMO está indicada quando se verificam razões clínicas específicas ou quando o doente apresenta um risco particular conhecido de doença óssea metabólica. A única exceção será na PKU, durante a gravidez, em que a DEXA não é indicada.⁽³⁶⁾

Análise crítica/Conclusão

O tratamento nutricional na PKU tem revelado resultados notáveis nos indivíduos cujo diagnóstico e tratamento terá sido aplicado precocemente. Estes resultados derivam do esforço científico e clínico, por parte das equipas que os acompanham, sem descurar a importância da adesão do doente.

Todavia, ainda há muito por investigar relativamente ao fornecimento da nutrição adequada em dietas restritas em FEN. Particularmente, sobre as necessidades nutricionais destes doentes, a biodisponibilidade e perfil de nutrientes nas MAA, bem como sobre as implicações clínicas e causas biológicas associadas à DMO.

Desta forma, a realização de uma avaliação do estado nutricional individualizada é de extrema importância, para garantir o cumprimento das recomendações e otimizar os *outcomes* destes doentes.

O nutricionista assume, assim, um papel fulcral no tratamento multidisciplinar da PKU.

Referências

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* (London, England). 2010; 376(9750):1417-27.
2. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab*. 2010; 101(2-3):99-109.
3. Canalis E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Novel anabolic treatments for osteoporosis. *European journal of endocrinology*. 2018; 178(2):R33-r44.
4. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CEM, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 10:17.
5. Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer K, Lettgen B, Schonau E. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 1998; 87(1):61-3.
6. Allen JR, Humphries IR, Waters DL, Roberts DC, Lipson AH, Howman-Giles RG, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *The American journal of clinical nutrition*. 1994; 59(2):419-22.
7. Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 1999; 88(12):1348-51.
8. McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria--relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *The American journal of clinical nutrition*. 1992; 55(5):997-1004.
9. Barat P, Barthe N, Redonnet-Vernhet I, Parrot F. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. *European journal of pediatrics*. 2002; 161(12):687-8.
10. Perez-Duenas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2002; 91(8):899-904.
11. Roato I, Porta F, Mussa A, D'Amico L, Fiore L, Garelli D, et al. Bone impairment in phenylketonuria is characterized by circulating osteoclast precursors and activated T cell increase. *PLoS one*. 2010; 5(11):e14167.
12. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Pludowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2011; 29(2):236-44.

13. de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, Slart RH, van Spronsen FJ. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab.* 2012; 105(4):566-70.
14. Mendes AB, Martins FF, Cruz WM, da Silva LE, Abadeso CB, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *Journal of inherited metabolic disease.* 2012; 35(3):425-30.
15. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *Journal of bone and mineral metabolism.* 2011; 29(6):737-43.
16. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017; 5(9):743-56.
17. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews.* 2008; 29(1):31-41.
18. Zerjav Tansek M, Groselj U, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M, et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe - survey results from 11 countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:68.
19. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *Journal of inherited metabolic disease.* 2007; 30(4):430-8.
20. Kääriäinen H, Muilu J, Perola M, Kristiansson K. Genetics in an isolated population like Finland: a different basis for genomic medicine? *Journal of Community Genetics.* 2017; 8(4):319-26.
21. Hertzberg VS, Hinton CF, Therrell BL, Shapira SK. Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States. *The Journal of pediatrics.* 2011; 159(4):555-60.
22. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century [Conference Paper]. *Journal of inherited metabolic disease.* 2007; 30(4):466-81.
23. Shi XT, Cai J, Wang YY, Tu WJ, Wang WP, Gong LM, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism in mainland china: 30 years of experience. *JIMD reports.* 2012; 6:79-83.
24. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan [Article]. *Journal of inherited metabolic disease.* 2007; 30(4):608.

25. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand [Article]. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2009; 40(3):525-29.
26. Phenylketonuria (PKU): screening and management. NIH consensus statement. 2000; 17(3):1-33.
27. Vilarinho L, Diogo L, Pinho e Costa P. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: Relatório 2016. 2017
28. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014; 37(6):875-80.
29. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Annals of Nutrition & Metabolism*. 2017; 70(2):111-21.
30. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014; 25(10):2359-81.
31. Stroup BM, Hansen KE, Krueger D, Binkley N, Ney DM. Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018; 15:30-35.
32. Carson DJ, Greeves LG, Sweeney LE, Crone MD. Osteopenia and phenylketonuria. *Pediatric radiology*. 1990; 20(8):598-9.
33. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014; 16(2):188-200.
34. Metabólicas SPdD. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2007; 38(1):44-54.
35. Sousa C. The European PKU Guidelines and the Challenges on Management Practices in Portugal [Tese de Licenciatura]. FCNAUP; 2017. Disponível m: <http://hdl.handle.net/10216/106844>.
36. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):162.
37. Bachrach LK, Gordon CM. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2016; 138(4)

38. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2018; 319(24):2521-31.
39. Tavares V, Canhão H, Gomes JA, Simões E, Romeu JC, Coelho P, et al. Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis [Conference Paper]. *Acta reumatológica portuguesa*. 2007; 32(1):49-59.
40. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014; 17(2):225-42.
41. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(1):23-57.
42. Kanis JA. World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield, United Kingdom: University of Sheffield; 2007.
43. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007; 30(2):202-8.
44. Porta F, Mussa A, Zanin A, Greggio NA, Burlina A, Spada M. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011; 52(3):345-50.
45. Miras A, Boveda MD, Leis MR, Mera A, Aldamiz-Echevarria L, Fernandez-Lorenzo JR, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab*. 2013; 108(3):149-54.
46. Perez-Duenas B, Valls-Sole J, Fernandez-Alvarez E, Conill J, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *Journal of neurology*. 2005; 252(11):1328-34.
47. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomarker Research*. 2017; 5
48. Koura HM, Zaki SM, Ismail NA, Salama EE, El Lebedy DH, Effat LK. Relationship between Biochemical Bone Markers and Bone Mineral Density in

Patients with Phenylketonuria under Restricted Diet. Iranian journal of pediatrics. 2014; 24(1):23-8.

49. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007; 30(5):700-7.

50. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fannesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. *JIMD reports*. 2013; 8:109-19.

51. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(3):Cd008005.

52. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014; 16(2):121-31.

53. Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, Bosch AM, Hollak CE, Rubio-Gozalbo E, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:103.

54. Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2014; 17(1):61-8.

55. Tanaka NYY, Turcato MF, Nicoletti CF, Nonino CB, Martins LD, Iannetta O, et al. Effects of Short-Term Calcium Supplementation in Children and Adolescents with Phenylketonuria. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2018; 21(1):48-53.

56. Stroup BM, Ney DM, Murali SG, Rohr F, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Metabolomic Insights into the Nutritional Status of Adults and Adolescents with Phenylketonuria Consuming a Low-Phenylalanine Diet in Combination with Amino Acid and Glycomacropeptide Medical Foods. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017; 2017:6859820.

57. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011; 104 Suppl:S10-8.

58. MacDonald A. Phenylketonuria. In: Lawson VSaM, editor. *Clinical Paediatric Dietetics*. 3th Edition ed.; 2007. p. 309-31.

59. Smith I, Lee P. The Hyperphenylalaninaemias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000. p. 170-84.

60. Rohde C, Mutze U, Schulz S, Thiele AG, Ceglarek U, Thiery J, et al. Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up. *European journal of clinical nutrition*. 2014; 68(3):401-3.
61. Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *European journal of clinical nutrition*. 2012; 66(5):633-8.
62. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé*. 2010; 68(2):58-69.
63. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of Phenylalanine Tolerance in Adults with Phenylketonuria is Needed as Body Mass Changes. *Mol Genet Metab*. 2009; 98(4):331-7.
64. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012; 107(4):659-63.
65. MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Archives of disease in childhood*. 1996; 74(5):412-7.
66. Michals K. Developments in Phenylketonuria. *Topics in Clinical Nutrition*. 2001; 16(4)
67. Rose HJ, White F, Macdonald A, Rutherford PJ, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2005; 18(5):395-400.
68. Giovannini M, Agostoni C, Biasucci G, Rottoli A, Luotti D, Trojan S, et al. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. *European journal of pediatrics*. 1996; 155(1):S132-S35.
69. Lage S, Bueno M, Andrade F, Prieto JA, Delgado C, Legarda M, et al. Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010; 33 Suppl 3:S363-71.
70. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clinical Nutrition*. 2018
71. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013; 110 Suppl:S6-17.

72. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013; 110:S1-S5.

73. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Internal and emergency medicine*. 2018