

Deficiência de vitamina B12 e fenilcetonúria

Vitamin B 12 deficiency and phenylketonuria

Daniel E. Schmidt¹, Rocksane de Carvalho Norton², Ana Lucia Pimenta Starling², Valéria de Melo Rodrigues², Marcos José Burle Aguiar², Viviane de Cassia Kanufre³, Michele Rosa Andrade Alves³, Rosangelis Del Lama Soares³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160020

RESUMO

A fenilcetonúria, doença metabólica hereditária, autossômica recessiva, é a mais frequente das aminoacidopatias. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, causa retardo mental grave. Os programas de triagem neonatal transformaram a história natural dessa doença, possibilitando o diagnóstico neonatal e a instituição imediata do tratamento dietético. Atualmente, os pacientes com controle adequado têm vida normal. Nas últimas décadas, alterações nutricionais têm sido relacionadas ao tratamento dietético e aos seus desvios, especialmente após a primeira década de vida. Neste artigo apresenta-se o caso de um adolescente que desenvolveu anemia megaloblástica por deficiente ingestão de vitamina B12 e uma revisão da literatura sobre o tema.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos; Fenilcetonúria/dietoterapia; Anemia Megaloblástica; Deficiência de Vitamina B12.

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Bolsista de extensão do NUPAD/FM/UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médica(o) Pediatra. PhD. Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Nutricionista. Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

Phenylketonuria, inherited metabolic disease, autosomal recessive, is the most common of aminoacidopathies. If not diagnosed and treated early, causes severe mental retardation. The newborn screening programs have transformed the natural history of this disease, allowing the neonatal diagnosis and the immediate institution of dietary treatment. Currently, patients with adequate control have normal life. In recent decades, nutritional changes have been related to dietary treatment and its deviations, especially after the first decade of life. In this article we present the case of a teenager who developed megaloblastic anemia due to poor intake of vitamin B12 and a literature review on the topic.

Key words: Amino Acid Metabolism, Inborn Errors; Phenylketonuria/diet therapy; Anemia, Megaloblastic; Vitamin B 12 Deficiency.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria é uma doença metabólica hereditária, de herança autossômica recessiva, incluída na triagem do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Tem incidência variável, sendo aproximadamente de 1:10.000 nascidos vivos na Europa e de 1: 21.000 em Minas Gerais, Brasil. Diversas mutações genéticas se trazem na deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase, que converte fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), substrato fundamental à produção de neurotransmissores. O acúmulo de fenilalanina no organismo tem como consequência mais nefasta o retardo mental. O tratamento da fenilcetonúria é dietético, deve ser instituído nos primeiros dias de vida e mantido por toda a vida. Fundamenta-se na exclusão de

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad)
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Rocksane de Carvalho Norton
E-mail: rocksane.norton@gmail.com

proteínas de origem animal, no controle da ingestão de vegetais e no uso de fórmula especial contendo aminoácidos, vitaminas e minerais e isenta em Phe.¹

Lactentes e crianças pequenas, em geral, toleram bem o tratamento da doença. Entretanto, com o avançar da idade, quando o risco de desenvolvimento de manifestações neurológicas irreversíveis é reduzido, há progressiva dificuldade de adesão ir-restrita à dieta, mais evidente entre os adolescentes. As transgressões aos esquemas dietéticos prescritos, em quantidade e qualidade, tornam-se mais frequentes. A não adesão ao tratamento pode causar complicações próprias da doença, como dificuldades de concentração e de aprendizado e desvios do estado nutricional, que compreendem o ganho excessivo de peso, associado às transgressões em volume e deficiências nutricionais específicas, relacionadas ao uso irregular da fórmula de aminoácidos ou da prescrição alimentar geral. Entre as carências nutricionais específicas, salientam-se aquelas relacionadas à impossibilidade de ingestão de produtos de origem animal e com uso irregular da fórmula especial, como as deficiências de micronutrientes: cálcio, ferro, selênio, cobre, vitamina B12, ácido fólico e carnitina.²

OBJETIVOS

Este artigo teve por objetivo rever a literatura sobre a ocorrência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com fenilcetonúria. E também de atualizar o assunto com a finalidade de subsidiar a revisão do protocolo de atendimento aos pacientes e alertar os profissionais de saúde que atuam na área, a partir da análise de caso de um adolescente acompanhado no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG/HC/UFMG).

MÉTODOS

Foi realizada revisão do prontuário do paciente procedendo-se à anotação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais. O caso clínico foi comparado aos resultados da pesquisa bibliográfica que consistiu em busca, por meio do portal CAPES (www.periodicos.capes.gov.br), nas bases Medline/Pubmed, Scielo e Lilacs, de artigos publicados nos últimos 20 anos, tendo como descritores os termos: vitamina B12 e fenilcetonúria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa bibliográfica não identificou, nas bases Lilacs e Scielo, artigos com os descritores assinalados no período escolhido. A base Medline/Pubmed apresentou 33 publicações, das quais 12 atendiam aos objetivos do estudo.

Todos os pacientes com fenilcetonúria, triados pelo PNTN em Minas Gerais, fazem acompanhamento multidisciplinar regular no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas. Além do acompanhamento nutricional, orientado pelas determinações sistemáticas da fenilalanina sanguínea, os doentes passam por avaliações clínicas e neuropsicopedagógicas com periodicidade variável conforme a faixa etária.

O paciente em questão, um adolescente de 13 anos, sexo masculino, havia sido triado pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN/MG) ao nascimento e era acompanhado no Ambulatório de Fenilcetonúria (SEG/HC/UFMG). Teve ótima adesão ao tratamento dietético durante toda a infância, com consultas regulares, conforme agendamentos. Aos 12 anos, como apresentasse boa tolerância à fenilalanina, com dosagens sanguíneas sempre nos limites toleráveis e intolerância alimentar ao uso da fórmula de aminoácidos, passou à dieta vegetariana exclusiva com complementação oral de cálcio e de ferro. Comparecia regularmente aos retornos, sempre em boas condições clínicas. Entretanto, três meses após o último controle ambulatorial, a mãe percebeu o surgimento de palidez e astenia. Na ocasião, foi levado ao médico em sua cidade e realizou hemograma que revelou anemia (Hb= 3,9g/dL). Recebeu ferro injetável (sacarato de hidróxido de ferro 20 mg/mL) com melhora da concentração de hemoglobina (Hb=8,8 g/dL). No mês seguinte, entretanto, houve piora da palidez associada à nova redução da concentração de hemoglobina (Hb=5 g/dL). Diante da possibilidade de anemia de outra natureza, que não apenas a deficiência de ferro, em especial de vitamina B12 e ácido fólico, foram solicitadas as determinações dessas vitaminas, cujos resultados foram normais. Entretanto, em decorrência de piora clínica com aparecimento de prostração e febre, além de agravamento laboratorial (Hb=3g/dL), o paciente foi internado na cidade de origem, onde recebeu concentrados de hemácias, com melhora (Hb= 9,9 g/dL).

Retornou ao controle médico para consulta de rotina no ambulatório de fenilcetonúria do SEG/HC

UFMG um mês após a alta hospitalar. Na consulta apresentava-se pálido (3+/4+), em estado hiperdinâmico, pressão arterial de 125x60 mmHg, taquicárdico, febril (38,1°C), com esplenomegalia. Foi encaminhado ao Pronto-Atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG para observação clínica e prope-dêutica de urgência. Realizou exames hematológicos e bioquímicos, além de aspirado de medula óssea, que confirmaram a suspeita clínica de anemia megaloblástica (vitamina B12 <159 pg/dL e ácido fólico normal). Foi iniciada a reposição de cobalamina, com melhora do quadro anêmico. O paciente evoluiu sem intercorrências, teve alta em sete dias e retomou o acompanhamento ambulatorial regular, passando novamente a fazer uso da fórmula especial de aminoácidos e micronutrientes.

O tratamento da fenilcetonúria (PKU) tem por princípio a redução da ingestão de fenilalanina. A prescrição dietética compreende a proibição do uso de proteínas de origem animal, a restrição da ingestão de vegetais ricos em fenilalanina e o uso de uma fórmula especial de aminoácidos, vitaminas e minerais, isenta em fenilalanina.

Adolescentes e adultos que apresentam formas leves da doença podem ter dieta menos rígida. Entretanto, nesses casos, o acompanhamento nutricional deve ser rigoroso, pelo risco de desenvolvimento de desvios nutricionais, como o excesso de peso ou as deficiências nutricionais específicas. Entre essas, salientam-se as deficiências dos micronutrientes: cálcio, ferro, cobre, selênio e zinco, vitaminas B6 e B12 e ácido fólico.³

A deficiência de vitamina B12 pode se manifestar por sintomas e sinais neurológicos, como paraparesias espásticas, tremores, fala arrastada e febre e/ou anemia megaloblástica.⁴ A deficiência de vitamina B12 em pacientes com PKU foi descrita pela primeira vez em 1993 por Hanley *et al.*⁵. Esses autores descreveram o caso de uma paciente com paraparesia espástica e anemia megaloblástica e demonstraram que 16% dos 37 pacientes fenilcetonúricos avaliados apresentavam deficiência laboratorial da vitamina.⁵

Estudos posteriores corroboraram as observações de Hanley *et al.*⁵. Vugteveen *et al.*⁶ destacaram o papel da deficiência funcional da vitamina B12. Esses autores investigaram a prevalência de atividade reduzida de vitamina B12 em fenilcetonúricos de várias idades e em tratamento dietético. Dosaram níveis de ácido metilmalônico (MMA) e de homocisteína (Hcy), que se elevam caso haja deficiência funcional ou quantitativa de vitamina B12. Os pesquisadores encontraram

10,7% dos pacientes com níveis séricos de vitamina B12 reduzidos. Entretanto, em 13,9% dos pacientes os níveis séricos de B12 eram normais, porém com dosagens elevadas de MMA e/ou Hcy, sugerindo deficiência funcional dessa vitamina. Schulpis *et al.*⁷ compararam crianças com dietas rígidas a um grupo que não aderiu bem ao tratamento e concluíram que aquelas em dietas estritas tinham menores concentrações de vitaminas B6, B12 e de ácido fólico, resultando em moderada hiper-homociteinemia. Os autores sugeriram a introdução das dosagens desses nutrientes no protocolo de atendimento dos pacientes.⁷

Conclusões semelhantes foram recentemente publicadas por Procháskova *et al.*⁸ em estudo desenvolvido com pacientes adultos. Robinson *et al.*⁹, em coorte de 83 pacientes, encontraram níveis séricos de vitamina B12 abaixo do valor de referência em 12,1% dos casos. Entre esses, somente um apresentava volume corpuscular médio aumentado. Crujeiras *et al.*¹⁰, avaliando pacientes adultos com PKU, evidenciaram que apenas aqueles malcontrolados relatavam deficiência de vitamina B12, mas não de ácido fólico.

O paciente em tela, embora sem manifestações neurológicas típicas 11, manifestava hipoatividade, febre – sinal pouco relatado nos casos dessa hipovitaminose¹² – e anemia grave refratária ao tratamento com ferro. Uma primeira dosagem de vitamina B12 mostrou-se normal, mas o acompanhamento clínico e laboratorial evidenciou tratar-se de deficiência dessa vitamina, corroborando o que é descrito na literatura.

CONCLUSÃO

O caso descrito e dados recentes da literatura sugerem que os pacientes com fenilcetonúria, além do acompanhamento das concentrações de fenilalanina, devem ser monitorados quanto a outras variáveis bioquímicas que podem estar alteradas em decorrência das características dietéticas adotadas, independentemente da adesão declarada à dieta prescrita, pela possibilidade de desvios nutricionais silenciosos ou não, mas que podem ter repercussões orgânicas.

REFERÊNCIAS

1. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014; 112:87-122.

2. Freitas O, Izumi C, Lara MG, Greene LJ. New Approaches to the Treatment of Phenylketonuria. *Nutr Rev.* 1999; 57(3): 65-70.
3. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: S6-17.
4. Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(S1):145-7
5. Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JTR, Schoonheydt W, Austin V. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Lancet.* 1993; 342(8877): 997-7.
6. Vugteveen I, Hoeksma, M, Monsen, AB, Fokkema, RM, Reijngoud, D-J, Van Rijn M, Van Spronsen JF. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab.* 2011 Jan; 102(1):13-7.
7. Schulpis KH, Karikas GA, Papakonstantinou E. Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet. *Acta Paediatr.* 2002 Aug; 91(8):905-9
8. Procházková D, Jarkovský J, Haňková Z, Konečná P, Benáková H, Vnohradská HMikušková A. Long-term treatment for hyperphenylalaninemia and phenylketonuria: a risk for nutritional vitamin B12 deficiency? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 201; 28:1327-32.
9. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr.* 2000; 136(4):545-7.
10. VitaCrujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. . Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab.* 2015; 115(4):145-50.
11. Walter JH. Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metabol.* 2011; 104: S52-4.
12. Mishra VA, Harbada R, Sharma A. Vitamin B12 and vitamin d deficiencies: an unusual cause of fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care.* 2015; 4(1):145-8.