



ARTIGO ORIGINAL

BH₄ deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia^{☆,☆☆}



Cezar Antonio Abreu de Souza^{a,*}, Michelle Rosa Andrade Alves^b,
Rosangelis del Lama Soares^b, Viviane de Cássia Kanufre^{a,b},
Valéria de Melo Rodrigues^{b,c}, Rocksane de Carvalho Norton^{b,c},
Ana Lúcia Pimenta Starling^{b,c} e Marcos José Burle de Aguiar^{b,c}

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Department of Pediatrics, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 24 de outubro de 2016; aceito em 9 de março de 2017

KEYWORDS

Phenylketonuria;
Neonatal screening;
Intellectual
disability;
Rare diseases

Abstract

Objectives: To show the general prevalence and to characterize tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies with hyperphenylalaninemia, identified by the Neonatal Screening Program of the State of Minas Gerais.

Methods: Descriptive study of patients with BH₄ deficiency identified by the Neonatal Screening Program of the State of Minas Gerais.

Results: The prevalence found was 2.1 for 1,000,000 live births, with a frequency of 1.71% among hyperphenylalaninemias. There were four cases (40%) with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency, three with GTP cyclohydrolase I – autosomal recessive form deficiency, and three with dihydropteridine reductase deficiency (30% each). Six patients were diagnosed due to clinical suspicion and four cases due to systematic screening in neonatal screening. After the start of the treatment, patients identified by neonatal screening had rapid improvement and improved neuropsychomotor development compared to those diagnosed by the medical history.

Conclusions: The prevalence of BH₄ deficiencies in Minas Gerais was slightly higher than that found in the literature, but the frequency among hyperphenylalaninemias was similar. Although rare, they are severe diseases and, if left untreated, lead to developmental delays, abnormal movements, seizures, and premature death. Early treatment onset (starting before 5 months

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.04.005>

[☆] Como citar este artigo: Souza CA, Alves MR, Soares RD, Kanufre V, Rodrigues VM, Norton RC, et al. BH₄ deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia. J Pediatr (Rio J). 2018;94:170–176.

^{☆☆} Trabalho vinculado à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad), Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: cezarabreu35@gmail.com (C.A. Souza).

PALAVRAS-CHAVE

Fenilcetonúria;
Triagem neonatal;
Deficiência
intelectual;
Doenças raras

of age) showed good results in preventing intellectual disability, justifying the screening of these deficiencies in newborns with hyperphenylalaninemia identified at the neonatal screening programs for phenylketonuria.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Deficiências de BH₄ identificadas em um programa de triagem neonatal para hiperfenilalaninemias**Resumo**

Objetivos: Apresentar a prevalência geral e caracterizar as deficiências de tetrahydrobiopterina - BH₄ - com hiperfenilalaninemia, identificadas pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais.

Métodos: Estudo descritivo de pacientes com deficiência de BH₄ do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais.

Resultados: A prevalência encontrada foi de 2,1 para 1.000.000 recém-nascidos vivos e a frequência de 1,71%, dentre as hiperfenilalaninemias. Quatro casos (40%) com deficiência de 6-piruvil-tetrahydropterina sintase, três com deficiência de GTP ciclohidrolase I e três com deficiência de dihydropteridina redutase (30% cada um). Seis pacientes foram diagnosticados por suspeita clínica e quatro pela pesquisa sistemática na triagem neonatal. Após o início do tratamento, os pacientes identificados pela triagem neonatal tiveram melhora rápida e melhor desenvolvimento neuropsicomotor em comparação com aqueles diagnosticados pela história clínica.

Conclusões: A prevalência das deficiências de BH₄ em Minas Gerais foi um pouco maior que a encontrada na literatura, mas a frequência, entre as hiperfenilalaninemias, foi semelhante. Embora raras, são graves e, se não tratadas, levam a atraso de desenvolvimento, movimentos anormais, convulsões e morte precoce. O tratamento precoce (início antes dos 5 meses) mostrou bons resultados na prevenção de deficiência intelectual, justificando a pesquisa dessas deficiências nos recém-nascidos com hiperfenilalaninemia pelos programas de triagem neonatal para fenilcetonúria.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As hiperfenilalaninemias são manifestações dos defeitos genéticos mais frequentemente envolvidos no metabolismo de aminoácidos.¹ Até o momento são conhecidos cinco defeitos que levam a estados de hiperfenilalaninemia: na enzima fenilalanina hidroxilase, causa a fenilcetonúria, e em quatro enzimas envolvidas na síntese ou regeneração da tetrahydrobiopterina (BH₄), um importante cofator de enzimas envolvidas na síntese de tirosina, dopamina, serotonina, óxido nítrico e glicerol.²

As quatro deficiências de BH₄ que cursam com hiperfenilalaninemia são deficiência de GTP ciclohidrolase I – forma autossômica recessiva (GTPCH I), deficiência de 6-piruvil-tetrahydropterina sintase (PTPS), deficiência de dihydropteridina redutase (DHPR) e deficiência de pterina-4 α -carbinolamina desidratase (PCD). Representam, aproximadamente, 2% dos casos de hiperfenilalaninemia com uma prevalência mundial de 1 para 1.000.000 de nascidos vivos.³

Como a BH₄ está envolvida na síntese de neurotransmissores como dopamina e serotonina, as deficiências desse cofator podem levar não só a estados de hiperfenilalaninemia, como também a sintomas e sinais neurológicos decorrentes da deficiência desses neurotransmissores.⁴

Uma vez que essas deficiências cursam com hiperfenilalaninemia, é possível sua identificação pelos programas de triagem neonatal para fenilcetonúria. Isso permite que o diagnóstico seja feito já nas primeiras semanas de vida^{5,6} e seja iniciado, prontamente, o tratamento. A rotina atual de se pesquisarem as deficiências de BH₄ em todo recém-nascido com hiperfenilalaninemia, pela análise de pterinas e atividade da enzima DHPR em amostras de sangue em papel filtro, e iniciar o tratamento precoce tem resultado em melhores níveis intelectuais em pacientes afetados do que os encontrados anteriormente a essa rotina.⁷

O tratamento das deficiências de BH₄ deve ser individualizado em virtude da grande heterogeneidade interindividual alélica e não alélica, característica da doença.⁴

No Brasil, a triagem neonatal para hiperfenilalaninemias começou na década de 1980. Em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal e, desde então, a triagem neonatal para hiperfenilalaninemias foi ampliada e hoje cobre todo o país.⁸ No entanto, a maioria dos estados não faz a triagem sistemática para as deficiências de BH₄, o que leva a atraso no diagnóstico e no início do tratamento.

Em Minas Gerais, o Programa de Triagem Neonatal (PTNMG) é coordenado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) e abrange os 853 municípios. Desde a sua implantação, já triou mais de 4.300.000

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8809925>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8809925>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)