

INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE

ANA ISABEL LOPES, ANA GABRIELA ALMEIDA, ANA ELISA COSTA,
ARTUR COSTA, MARGARIDA LEITE

Unidade de Gastreterologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria.
Centro de Metabolismo e Genética da Faculdade de Farmácia de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

A intolerância hereditária à frutose é uma doença metabólica rara, autosómica recessiva, resultante de uma deficiência de aldolase B no fígado, rim e intestino. O recente conhecimento da sua base molecular, veio permitir a identificação de mutantes do gene da aldolase B na grande maioria dos indivíduos afectados. Descreve-se o primeiro caso em criança portuguesa com caracterização a nível molecular (mutação A149P), a mais frequentemente identificada na população europeia). Salienta-se a potencial contribuição entre nós do estudo genético, quer como elemento de diagnóstico não invasivo, quer pela possibilidade do conhecimento da expressão genética da doença na nossa população.

SUMMARY

Hereditary Fructose Intolerance. Case Report with Molecular Study

Hereditary fructose intolerance (HFI) is a rare autosomal recessive, metabolic disorder, that results from a deficiency of aldolase B (fructose - biphosphate aldolase) in the liver, kidney and intestine. Recent molecular studies have identified the mutation A149P in most European patients. We describe the first case of HFI with molecular analysis in a Portuguese child, presenting the same mutation of the aldolase B gene. The role of molecular studies in the diagnosis of HFI risk patients and their families is emphasized.

INTRODUÇÃO

A intolerância hereditária à frutose é uma doença autosómica recessiva, resultante de uma deficiência de aldolase B (frutose-1-6-difosfato aldolase) no fígado, rim e intestino. Este enzima cataliza a fosforilação da frutose em frutose-1-fosfato, condicionando a sua deficiência a acumulação intracelular de metabolitos da frutose, causando hipoglicémia por inibição da glucogenólise e gluconeogénese. Embora desconhecida, calcula-se seja de 1:20000 nados-vivos, a sua verdadeira incidência, admitindo-se ser a prevalência correspondente de portadores heterozigotos na população de 1:70¹.

A sintomatologia característica manifesta-se após a ingestão de frutose ou açúcares relacionados (sacarose, sorbitol), classicamente no momento do desmame e início da diversificação alimentar (introdução de vegetais, fruta ou alimentos artificialmente açucarados).

Consequentemente, é no pequeno lactente, que os benefícios do diagnóstico e instituição precoce de dieta rigorosa são máximos. Dada a relativa invasividade dos actuais métodos de diagnóstico (biópsia tecidual ou prova de sobrecarga com frutose), é previsível que em breve se venha a generalizar o diagnóstico genético. Recentemente, o conhecimento da base molecular da doença, veio permitir a identificação de mutantes da aldolase B na grande maioria dos indivíduos afectados^{2,3}.

Apresenta-se o primeiro caso de intolerância hereditária à frutose em criança portuguesa caracterizado a nível molecular, confirmando-se a presença do alelo mutante (A149P) mais comum na população europeia.

CASO CLÍNICO

Lactente do sexo masculino, raça caucasiana, referenciado à Unidade de Gastreterologia Pediátrica do

Hospital de Santa Maria aos quatro meses de idade por vômitos alimentares.

Antecedentes Familiares: Segundo filho de casal jovem não consanguíneo; pai saudável; mãe com doença de Crohn recentemente diagnosticada; irmão de 5 anos aparentemente saudável. Ausência de outras doenças heredofamiliares, designadamente do foro metabólico.

Antecedentes Pessoais: Gestação de termo vigiada, sem intercorrências; parto distócico (forceps) por não progressão do trabalho de parto; peso ao nascer: 3900grs, sem complicações perinatais.

Aleitamento materno exclusivo na primeira semana de vida, seguido de fórmula infantil (Aptamil 1®), com boa tolerância e adequada progressão ponderal. Suplementação vitamínica - vitamina D (Vigantol® - 2 gotas/dia) e vitamina C (Cebion® - 4 gotas/dia), desde o primeiro mês de vida.

Doença actual: Aos 3,5 meses por indicação do médico assistente é substituída a fórmula infantil por uma fórmula de transição (Aptamil2?). Surge então um quadro caracterizado por regurgitação e vômitos pós-prandiais; precoces e tardios, por vezes em jacto, frequentes (1 a 2 episódios/dia), de volume relativamente significativo (cerca de 1/2 da totalidade do leite ingerido). Ocasionalmente estes episódios eram seguidos de sonolência e prostração, sem outra sintomatologia associada. No seu intervalo a criança mantinha-se clinicamente bem.

Por indicação do médico assistente é efectuada ecografia abdominal que revelou estase gástrica, não demonstrando a presença de refluxo gastroesofágico ou estenose hipertrófica do piloro. Após instiuição de terapêutica com domperidona, a par de medidas sintomáticas anti-refluxo (posicionamento, fraccionamento dos biberões) verificou-se melhoria sintomática ligeira e transitória.

Subsequentemente é constatado novo agravamento, com intensificação da frequência e intensidade dos vômitos, associados a recusa alimentar, prostração e perda ponderal (750g numa semana), pelo que a criança é enviada ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital de Santa Maria, ficando internada na nossa Unidade.

Do exame físico na admissão salientam-se hepatomegália de cerca de 6-7 cm abaixo do rebordo costal direito e 5-6 cm na linha média, de consistência ligeiramente aumentada, bordo liso, indolor; baço palpável cerca de 2-3 cm abaixo do rebordo costal esquerdo; restante observação sem alterações; desenvolvimento psicomotor adequado; somatometria: peso, estatura, e perímetro craneano no Percentil 50.

Avaliação analítica inicial: hemograma e estudo da

coagulação dentro da normalidade; ureia e creatinina séricas, glicemia, ionograma sérico, calcémia, fosfatémia, magnesiémia, fosfatase alcalina, perfil lipídico, ácido úrico sérico e gasimetria sanguínea, sem alterações; AST/ALT: 146/374 UI/L (N<25/29); γ GT=72 UI/L (N<30); LDH=334 UI/L; α -fetoproteína sérica normal. Urina tipo II sem alterações; ionograma urinário sem alterações. Hemocultura, urocultura, proteína C reactiva - negativos.

Nova avaliação ecográfica abdominal evidenciou fígado de dimensões moderadamente aumentadas, contornos regulares e ecoestrutura homogénea, sem evidência de lesões focais; veia porta permeável; vias biliares de calibre normal e vesícula de paredes finas, sem litíase; pâncreas, baço e rins sem alterações.

Embora os elementos dominantes do quadro clínico referido fossem sugestivos de hepatopatia metabólica (vômitos de início precoce, hepatomegália, alteração da função hepática), a par de investigação etiológica nesse sentido, foram igualmente excluídas outras causas potenciais de vômitos e hepatite neste grupo etário.

Exames complementares adicionais:

- pHmetria de 24h e trânsito esofagogastroduodenal - sem alterações
- IgE sérica total e específica para leite de vaca e suas fracções - sem alterações
- Serologia para agentes do grupo Torch, sífilis, EBV, vírus da hepatite A, B e C - negativa

A investigação no plano metabólico incluiu: Cromatografia dos aminoácidos plasmáticos, cromatografia dos aminoácidos urinários, amoniémia, lactato e piruvato séricos* (em jejum) - Sem alterações. Pesquisa de substâncias redutoras na urina negativa (após biberão de Nan1®). Pesquisa de succinilcetona urinária - negativa. Cromatografia de açúcares urinários* - vestígios de glicose e frutose; presença de lactose e galactose. Cromatografia dos ácidos orgânicos urinários*: presença de ácido piroglutâmico; ácido succínico e α cetoglutárico aumentados.

Os doseamentos de α 1 antitripsina sérica e galactotransferase eritrocitária foram normais. Observação oftalmológica com fundoscopia - Sem alterações.

Durante o internamento, foi suspensa terapêutica procinética, e a criança alimentada com fórmula infantil (Nan1®), verificando-se ausência de sintomatologia e ganho ponderal de 400g em uma semana. Assistiu-se paralelamente a uma descida das transaminases para valores próximos da normalidade (Quadro I), tendo a criança sido orientada para a Consulta de Gastrenterologia.

* *Resultados obtidos posteriormente*

Quadro I - Evolução Analítica (Transaminases)

	4M	5M	8M*	20M
AST** N<25	146	34	83	24
ALT** N<29	374	43	121	20
DIETA	fórmula de transição c/ sacarose (Aptamil 2®)	fórmula infantil c/ lactose (Nan1®)	diversificação alimentar com frutose e sacarose	exclusão de frutose, sacarose e sorbitol (desde os 8M)

* Biópsia hepática cirúrgica

** U/L

A partir dos quatro meses é iniciada diversificação alimentar (mantendo fórmula infantil Nan1), com a introdução de sopa de legumes (batata, cebola, cenoura, nabo) seguida de papa não láctea (Nutribem 1ª papa), e carne aos cinco meses, papa de fruta aos seis meses e aos sete meses introdução de fruta ao natural (banana, maçã, pera). Prosseguiu suplementação vitamínica anteriormente referida.

A criança manteve-se assintomática, alimentado-se regularmente e com aceitável progressão ponderal, até aos 6-7 meses, altura em que, coincidindo com a introdução de fruta na dieta, que a criança aceita com dificuldade, reaparece o quadro de vômitos com idênticas características. São referidas igualmente crises de choro noturno, agitação. Desde então a progressão ponderal é deficitária; as dejeções tornam-se pastosas (de 3-4/dia, moldadas, passaram a 6/dia), acompanhando-se de aparecimento de eritema perianal.

Sendo nesta altura reobservada em Consulta, e perante a história alimentar, é formalmente considerada a hipótese de intolerância hereditária à frutose. A par da repetição dos estudos metabólicos, é instítuda dieta de exclusão (frutose, sacarose e sorbitol) e reforçada a suplementação com vitamina C (sem aditivos).

É efectuada biópsia hepática cirúrgica, que evidenciou macroscopicamente fígado de cor amarelada e consistência elástica. Histologicamente (Figura 1), o tecido hepático mantinha arquitectura preservada; presença de esteatose de médios e grandes vacúolos; fibrose portal e pericelular ligeiras; infiltração inflamatória ligeira por mononucleados num espaço porta.

O doseamento das aldolases hepáticas foi compatível com o diagnóstico de intolerância hereditária à frutose (Quadro II).

Na última avaliação aos 20 meses de idade, a criança mantinha-se assintomática (cl clinicamente bem desde o início da dieta de exclusão), com excelente evolução no planos estaturoponderal (peso P75; estatura P50; perímetro craneano P50) e psicomotor. O exame físico era irrelevante, à excepção da persistência de hepatome-

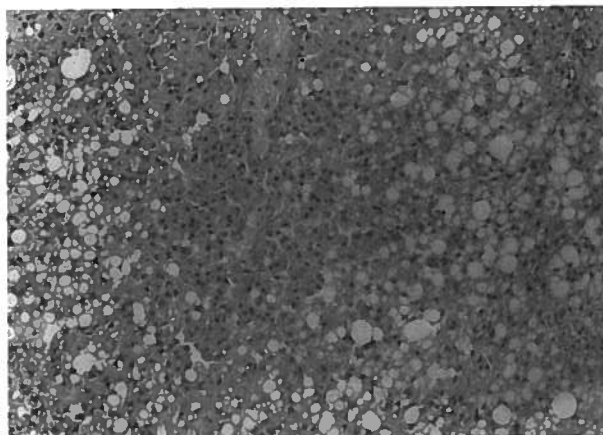


Fig. 1 - Biópsia hepática: esteatose intensa de grandes e médios vacúolos de distribuição predominantemente nas zonas acinares 1 e 2; fibrose ligeira. CAB x 100.

Quadro II - Diagnóstico Enzimático

	Paciente	Testemunha	Valor de Referência
Frutose 1,6 - difosfatase*	4,56	6,36	4-6
Frutose 1,6 difosfato aldolase* (F1,6DP)	0,416	4,03	4-12
Frutose 1 - fosfato aldolase* (F1P)	0,069	3,95	4-12
Razão F1,6DP/ F1P	6,02	1,0	? 1,0

* Unidades - U/g fígado

galia (3cm abaixo do rebordo costal direito e linha média). A reavaliação analítica no plano metabólico foi normal (cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários e de açúcares urinários), à excepção de ligeiras alterações na cromatografia de ácidos orgânicos urinários, compatíveis com a situação clínica.

A nível hepático, assistiu-se à completa normalização enzimática (Quadro I) mantendo-se os restantes parâmetros laboratoriais dentro da normalidade. O exame ecográfico abdominal era sobreponível ao anterior.

A par do aconselhamento genético, foi igualmente avaliado o irmão da criança (cinco anos), que manifesta recusa alimentar para a fruta e outros alimentos açucarados desde o primeiro ano de vida (aspectos que os pais valorizariam após o diagnóstico do caso index); o seu exame físico foi completamente normal, bem como a avaliação analítica (designadamente função hepática) e ecográfica.

O estudo molecular extensivo à mãe e irmão (quadro III), efectuado posteriormente ao estabelecimento do diagnóstico, demonstrou a presença de um alelo mutante de aldolase B (A149P), compatível com Intolerância Hereditária à Frutose no caso do irmão. Este resultado, associado a história nutricional típica, foi considerado suficiente evidência confirmatória, obviando a realiza-

Quadro III - Estudo Molecular*

	Estudo Molecular	História Nutricional	Testes Hepáticos	Comentários
Caso index	1 alelo mutante A149P	Típica	Anormais	Heterozigoto afectado**
Irmão	1 alelo mutante A149P	Típica	Normais	Heterozigoto afectado**
Mãe	1 alelo mutante A149P	Negativa	Normais	Heterozigoto não afectado
Pai	Recusado	Negativa	Não efectuados	?

* Análise de DNA efectuada a partir de leucócitos do sangue periférico (técnicas de amplificação do DNA, sequenciação directa e hibridização molecular).

** Presença provável de outro alelo mutante para aldolase B, actualmente ainda não identificado.

ção de testes mais invasivos.

DISCUSSÃO

A Intolerância Hereditária à Frutose representa exemplarmente como os factores genéticos e dietéticos, modificados pelo comportamento alimentar, podem interagir para causar doença.

O caso descrito, apresenta a particularidade menos comum de se ter manifestado mais precocemente do que o previsível (antes da diversificação alimentar), o que terá dificultado inicialmente o diagnóstico.

Foi de facto a partir dos 3,5 meses, coincidindo exactamente com a introdução de fórmula de transição (Aptamil 2®) na dieta, que o quadro clínico se manifestou. A evolução subsequente (com melhoria durante o internamento, em que a criança foi alimentada com fórmula infantil contendo apenas lactose como único hidrato de carbono), permitiu a valorização à posteriori da fórmula de transição referida, contendo sacarose (700 mg/100 ml) como provável factor determinante do quadro clínico. Previsivelmente, o conteúdo reduzido de frutose e sacarose presentes, respectivamente, na sopa de legumes e na Nutribem 1ª papa, explicam a ausência de expressão clínica associada à sua introdução.

Por outro lado, só após a diversificação alimentar (introdução de fruta ou outros alimentos contendo sacarose ou frutose), como é clássico, voltou a verificar-se recidiva sintomática, levando à suspeição diagnóstica.

Em concordância, os resultados da avaliação metabólica (cromatografia dos açúcares urinários e ácidos orgânicos urinários) embora inespecíficos, só nesta segunda fase revelariam alterações mais significativas (primeira avaliação efectuada durante o internamento não contributiva provavelmente por ausência de sacarose ou frutose no leite ministrado no Hospital).

Como previsível, após a instituição de dieta rigorosa, assistiu-se a uma rápida melhoria clínica, com recuperação ponderal e normalização enzimática.

A expressão clínica da intoxicação pela frutose pode

incluir o síndrome agudo clássico (vómitos, dor abdominal, hipoglicémia sintomática), ou mais raramente o síndrome crónico, caracterizado por atraso de crescimento, vómitos recorrentes, hepatomegalia, disfunção hepática e renal^{1,4,5}. Embora neste último grupo de pacientes seja em regra espontaneamente reduzida a ingestão de alimentos doces, a não instituição de uma dieta rigorosa, adequadamente controlada, poderá ter sérias implicações a longo termo⁶.

O síndrome clínico de Intolerância à Frutose mais prevalente no futuro, será determinado pelas tendências da alimentação no lactente. Actualmente, admitindo-se uma relativa *popularidade* da amamentação ao nível dos países ocidentais, e conseqüente retardamento do momento de desmame, esta entidade poderá teoricamente ser subdiagnosticada e persistir ignorada até à idade adulta^{6,7}. No entanto, por outro lado, esta evolução poderá ser parcialmente contrariada pelas actuais directivas da União Europeia, admitindo para as fórmulas infantis um teor de sacarose até 20% do total dos hidratos de carbono.

Após a dieta de exclusão, o curso da doença dependerá do grau de lesão hepática pré-existente. Embora o prognóstico a longo termo seja considerado favorável, a persistência de lesão hepática (sobretudo esteatose e fibrose) e hepatomegalia parecem ser a regra¹.

É reconhecida alguma heterogeneidade genética, e, apesar de classicamente considerada uma condição autosómica recessiva, foram já descritos casos em famílias não consanguíneas⁸.

Embora o estudo genético molecular tenha permitido confirmar a presença do alelo mutante A149P (alanina® prolina) como a mutação mais frequente na Europa Ocidental, até à data, no entanto, foram já identificados doze diferentes defeitos do gene da aldolase B^{2,3,9}.

Não existindo até recentemente um método de diagnóstico simples disponível (diagnóstico fundamentado no teste de sobrecarga com frutose ou no doseamento enzimático em biópsia hepática ou biópsia intestinal), estes novos métodos de análise directa do DNA (baseados na técnica da reacção em cadeia pela polimerase) trouxeram um contributo diagnóstico significativo. De facto, considera-se actualmente que a presença de um único alelo mutante em indivíduo sintomático com história alimentar sugestiva, constitui evidência suficiente para estabelecer o diagnóstico em mais de 95% dos casos³.

No caso descrito, tal estudo foi possível apenas posteriormente, não tendo evitado a utilização de metodologia diagnóstica convencional (biópsia hepática).

Parece-nos de interesse salientar a potencial contribuição entre nós do estudo molecular, não só como elemento de diagnóstico não invasivo, mas sobretudo pela possibilidade do conhecimento da expressão genética da doença na nossa população.

Tal aplicação deverá ser extensiva igualmente aos familiares, como o do irmão do caso index (aversão e recusa de frutos e outros alimentos doces desde os primeiros meses de vida), obviando nestes casos a eventual realização de testes invasivos.

AGRADECIMENTOS

A T.M. Cox (University of Cambridge School of Clinical Medicine, Addenbrooke's Hospital, CB 22 QQ, Cambridge) pela inestimável colaboração na realização do estudo molecular; ao Vitor Martins (Cirurgia Pediátrica, Hospital de Santa Maria) pela realização de biópsia hepática cirúrgica.

BIBLIOGRAFIA

1. GITZELMANN R, STEINMANN B, VAN DEN BERGHE G: Disorders of fructose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS,

Walle D, eds. The metabolic basis of inherited diseases, 6th ed. New York: McGraw Hill, 1989; 399-424

2. CROSS NCP, COX TM: Molecular analysis of aldolase B genes in the diagnosis of hereditary fructose intolerance in the United Kingdom. *Quart J Med* 1989; 73: 1015-20

3. CROSS NCP, DE FRANCIS R, SEBASTIO G, et al: Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. *Lancet* 1990; 335: 306-9

4. BAERLOCHER K, GITZELMANN R, STEINMANN B, GITZELMANN-CUMARASAMY N: Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge: survey of 20 symptomatic cases. *Helv Paediatr Acta* 1978; 33: 465-87

5. ODIEVRE M, GERTIL C, GAUTIER M, ALAGILLE D: Hereditary fructose intolerance in childhood. Diagnosis, management and course in 55 patients. *Am J Dis Child* 1978; 132: 605-8

6. MOCK DM, PERMAN JA, THALER MM, MORRIS RC: Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance: a cause of growth retardation. *N Engl J Med* 1983; 309: 764-9

7. LABRUNE P, CHATELON S, HUGUET P, ODIEVRE M: Unusual cerebral manifestations in hereditary fructose intolerance. *Arch Neurol* 1990; 47: 1243-4

8. COX TM, CAMILLERI M, O'DONNELL MW, CHADWICK VS: Pseudo-dominant transmission of fructose intolerance in an adult and three offspring. Heterozygote detection by intestinal biopsy. *N Engl J Med* 1982; 307: 537-40

9. AARSKOG NK, GREID D: Aldolase B A149P mutation and hereditary fructose intolerance are not associated with sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84: 947-8