

FENILCETONÚRIA — DESENVOLVIMENTO FÍSICO E MENTAL DE CRIANÇAS FENILCETONÚRICAS TRATADAS PRECOCEMENTE

AGUINALDO CABRAL, REGINA PORTELA, TERESA TASSO, FILOMENA EUSÉBIO, AIDIL GUILHERME, LURDES LORGA, ISABEL TAVARES DE ALMEIDA, CARLOS SILVEIRA, MARIA DE LURDES LEVY

Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Centro de Metabolismo e Genética. Faculdade de Farmácia Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam uma primeira avaliação clínico-laboratorial de 6 crianças fenilcetonúricas, detectadas e tratadas precocemente, como resultado da aplicação do Programa de Diagnóstico Precoce na zona sul do país, no período compreendido entre Abril de 1984 e Novembro de 1986. Utilizaram-se, como fonte principal de proteínas, na alimentação destes doentes, misturas de aminoácidos isentas de fenilalanina, com muito boa tolerância.

SUMMARY

Phenylketonuria — Physical and mental development of children submitted to early treatment

The Authors present the first clinical and laboratory assessment of 6 children with PKU, diagnosed and treated early, as a result of the application of the Early Diagnosis Programme in the southern part of the country, from April 1984 to November 1986. The main protein source used in the feeding of these patients was a phenylalanine-free mixture of amino-acids, with an excellent tolerance.

INTRODUÇÃO

A Fenilcetonúria clássica (PKU) é uma doença metabólica hereditária, devida à ausência da fenilalanina-hidroxilase hepática (PAH), enzima que normalmente converte a fenilalanina em tirosina, em presença do cofactor natural, a tetra-hidrobiopterina (BH₄)^{1,2}.

Mas, a alteração do sistema de oxidação da fenilalanina pode resultar também da deficiência parcial da PAH, determinando as hiperfenilalaninémias transitórias ou persistentes^{1,3}, ou ainda da deficiência das enzimas que intervêm na síntese e regeneração da BH₄: GTP-ciclohidrolase, dihidrobiopterina-sintetase e dihidropteridina-redutase, originando as hiperfenilalaninémias malignas³⁻¹³.

No grupo das hiperfenilalaninémias, sem alteração do metabolismo da tirosina, a Fenilcetonúria clássica constitui o tipo mais frequente^{2,4}; as formas malignas representam apenas 1 a 3% do total^{12,14,15} e condicionam, muito precocemente, um quadro neurológico severo, progressivo, que não cede à dieta restritiva em fenilalanina, necessitando para o seu difícil controlo de outras atitudes terapêuticas, tais como a administração de neurotransmissores, de BH₄, etc.^{2,3,9,11,12}.

Na Fenilcetonúria clássica, a que nos referiremos no presente trabalho, o bloqueio metabólico determina uma elevada concentração de fenilalanina e seus metabolitos nos fluidos e tecidos do organismo, incluindo o SNC². O metabolismo cerebral sofre profundas alterações, que são extremamente nocivas para o cérebro do RN e lactente, em curso de crescimento, desenvolvimento e mielinização^{2,16}. A hiperfenilalaninémia condiciona, por competição, um balanço negativo de aminoácidos ao nível das células nervosas, daí resultando diminuição da síntese proteica, da sinaptogénese e da mielinização².

Nos doentes não tratados, o atraso mental é inevitável (98% registarão QI inferior a 50), surgindo ainda progressivamente: alterações graves do comportamento (agitação, e agressividade), tremor, alterações electroencefalográficas (89-96%), convulsões (37-50%), eczema (25%), microcefalia, atraso de crescimento, hipertonía muscular, odor particular *a bafio*, *a rato* do corpo e urina, hipopigmentação da pele, cabelo e olhos^{2,4}.

Se, pelo contrário, as crianças afectadas forem detectadas no período neonatal e tratadas precoce e correctamente nunca exibirão a sintomatologia descrita, evitando-se, deste modo, um atraso mental profundo e progressivo.

Assim, a história da Fenilcetonúria, já longa de 50 anos, desde a descoberta inicial de Fölling em 1934, passando por Bickel (tratamento dietético, 1953) até Guthrie e Susi (screening neonatal, 1962) parecia ser uma sucessão ininterrupta de êxitos, cada um dos quais mitigando o impacto adverso desta doença de transmissão autossómica recessiva. Contudo, questões muito graves, de carácter científico e ético, mantêm-se em aberto quanto à doença¹⁷. Questões como saber qual a melhor idade para interromper ou liberalizar a dieta^{14,15,17-20}, da mulher fenilcetonúrica face à gravidez^{15,21,22}, do aborto terapêutico versus doença considerada tratável²³, do diagnóstico pré-natal e detecção de portadores, até à dúvida fundamental da *completa normalidade* dos doentes tratados precocemente¹⁹, colocam a Fenilcetonúria num plano de permanente actualidade. O estudo ao longo de anos, de crianças e adultos fenilcetonúricos, detectando alterações neuropsicológicas mais ou menos significativas^{17,19,24,25}, mesmo nos tratados correctamente, o que aponta para a necessidade de restrições dietéticas permanentes, assim como os avanços da engenharia genética em relação ao gene da PAH^{17,26,27}, abrindo porta ao diagnóstico pré-natal e

detecção de heterozigotos e a novas possibilidades terapêuticas, modificam substancialmente o conceito da doença.

Experiência da Unidade de Doenças Metabólicas, sobre tão interessante patologia, é já longa²⁸⁻³¹, incidindo sobre o diagnóstico, tratamento e follow-up de 35 doentes, alguns dos quais com mais de dez anos de terapêutica, e aos quais se aplicam, com alguma agudeza, as questões levantadas acima.

Entretanto, a implementação progressiva, no nosso país, de um programa de detecção precoce da Fenilcetonúria e Hipotiroidismo, centrado no Instituto de Genética Médica (Porto), permitiu à nossa Unidade receber, desde 1984, 6 crianças suspeitas de Fenilcetonúria, como resultado da aplicação do screening-neonatal na Zona sul.

O presente trabalho consiste numa primeira avaliação clínico-laboratorial dos referidos doentes, em regime dietético semi-sintético, restritivo em fenilalanina, e utilizando como fonte principal de proteínas, misturas de amino-ácidos isentas de fenilalanina³².

MATERIAL

Foram estudadas, entre Abril de 1984 e Novembro de 1986, seis crianças (4 do sexo masculino e 2 do feminino), enviadas à Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do HSM, por suspeita de Fenilcetonúria, como resultado da aplicação do screening-neonatal na zona sul.

A maioria das crianças são oriundas de Lisboa e arredores, uma de Olhão e outra de Santarém; cinco são de raça branca e uma de raça negra.

A detecção (teste do pezinho) fez-se entre os 6 e os 10 dias de vida (média 7,66 dias); o envio à Unidade de Doenças Metabólicas ocorreu entre os 16 e os 61 dias de idade (média 36,6 dias).

Não se verificou, em nenhum caso, consanguinidade dos progenitores; três crianças são filhos únicos, duas são segundo filho, e uma (de raça negra) é um sexto filho, com um irmão de 9 anos com atraso mental, rotulado de seqüela de meningite, e que é também fenilcetonúrico.

Quatro crianças (66,6%) tinham, à data do diagnóstico definitivo, sintomas ou sinais relacionáveis com a doença base: uma delas (D.P.A.), enviada tardiamente (ao 60.º dia de vida), apresentava lesões eczematosas na face, couro cabeludo e região sagrada; outra (B.O.R.), enviada com 2 meses de idade apresentava hipertonia, hiper-reflexia e tremores. Esta criança nasceu com 2.200 g de peso, após gestação de 38,5 semanas, registando às 16 h de vida cianose e hipotonia de que recuperou rapidamente. Um terceiro doente (A.G.P.), de raça negra, apresentava, ao 27.º dia de vida, tremores; nasceu com 2850 g de peso, de termo, com I. de Apgar de 2 e 7 respectivamente ao 1.º e 5.º e convulsões neonatais, que não mais se repetiram. Um quarto doente (S.P.D.) mostrava, ao 28.º dia de vida, tremores evidentes das extremidades.

A idade actual dos doentes oscila entre os 6 e os 33 meses (média 16,8 m).

As crianças têm cumprido ininterruptamente o regime dietético e o programa de avaliação clínico-laboratorial estabelecidos, excepto a criança de raça negra, que abandonou a consulta aos 10 meses de idade.

MÉTODO

Todos os doentes cumpriram, de acordo com a sua idade, o mesmo protocolo dedicado ao diagnóstico, terapêutica e follow-up de crianças fenilcetonúricas, em uso na Unidade de Doenças Metabólicas.

O diagnóstico da doença baseia-se na determinação dos valores de fenilalanina no sangue, em regime de dieta normal, por cromatografia monodimensional em papel e, desde 1985, por doseamento em cromatografia líquida de alta pres-

são (HPLC), executadas no sector laboratorial do Centro de Metabolismos e Genética (Faculdade de Farmácia de Lisboa), e ainda na demonstração dos metabolitos da fenilalanina na urina (teste do cloreto férrico). Consideram-se diagnósticos de Fenilcetonúria clássica, os valores de fenilalaninemia iguais ou superiores a 20 mg/100 ml, tirosinemia inferior a 5 mg/100 ml e um teste urinário de cloreto férrico positivo. Confirmada a hiperfenilalaninemia, a criança segue um regime dietético controlado, restritivo em fenilalanina, de modo a baixar o mais rapidamente possível os elevados valores a menos de 10 mg/100 ml. O objectivo seguinte será manter a fenilalaninemia em valores inferiores a 8 mg/100 ml, se possível entre 2 e 4 mg/100 ml, pelo menos até aos dez anos de idade, testando regularmente a tolerância à fenilalanina. Após os dez anos, a dieta restritiva, rigorosa, será liberalizada, nunca interrompida, evitando contudo ultrapassar os 19,8 mg/100 ml de fenilalaninemia^{15,20}.

Os doentes abarcados neste estudo utilizaram, como fonte principal de proteínas, misturas de amino-ácidos totalmente isentas de fenilalanina e enriquecidas em tirosina (PKU₁ e PKU₂). Os regimes são suplementados em vitaminas e flúor e, por vezes, em ferro e ácido fólico.

A vigilância clínico-laboratorial regular incide na evolução do peso, estatura e perímetro craniano, no doseamento seriado dos níveis de fenilalanina, da hemoglobina, proteínas totais e electroforese, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, na determinação da idade óssea, na execução de EEG, exame neurológico e avaliação do desenvolvimento.

Após a fase inicial de internamento hospitalar, e assegurado o equilíbrio metabólico, a criança tem alta, voltando à Consulta 15 dias depois, e mensalmente até aos 6 meses de vida, e em seguida com intervalos de 2 a 3 meses. A determinação da fenilalaninemia é feita uma vez por semana até aos 6 meses, duas vezes por mês até aos 12 meses, e duas a uma vez por mês após essa idade.

Aos 3, 6, 12, 18 e 24 meses de vida, a vigilância é mais aprofundada, podendo justificar um internamento curto na Unidade, assim como eventualmente aos 4, 5 e 6-7 anos, ou sempre que se julgar necessário. A avaliação do desenvolvimento é feita, sempre que possível, nas etapas-chave do desenvolvimento e, após os 2 anos de idade, anualmente. No caso concreto dos doentes em estudo foram utilizados os testes de Griffiths, Calame e neurocomportamental de Dubowitz. A vigilância neuropsicológica é feita em todas as consultas; o material escolar (cadernos, trabalhos, relatórios de professores e psicólogos, etc.) assim como os desenhos (espontaneamente executados na consulta ou trazidos a pedido) são analisados regularmente. O EEG, como somatório total de potenciais pós-sinápticos no córtex cerebral, e importante parâmetro da função cerebral^{18,30}, é executado uma a duas vezes por ano. A avaliação da idade óssea deverá ser feita duas vezes até aos 12 meses, e anualmente após essa idade.

O apoio pluridisciplinar, ao doente e família, é uma preocupação da Unidade, devendo salientar-se, consoante as circunstâncias, a acção da dietista, assistente social, pediatra do desenvolvimento, neurologista, fisioterapeuta, técnico de psicomotricidade, terapeuta da fala, etc...

Nenhum dos doentes fez biópsia hepática para determinação da actividade da PAH ou das enzimas da síntese e regeneração da tetrahydrobiopterina (BH₄), ou o doseamento das pterinas urinárias, não só porque tais ensaios não estão de momento ao nosso alcance, como por não se justificar, no contexto clínico, o recurso a técnicas tão agressivas como é o caso da punção-biópsia do fígado.

RESULTADOS

A aplicação do protocolo, genericamente descrito atrás, aos 6 doentes em causa, cujas idades no momento da admissão variavam entre os 16 e os 61 dias (média 36,6 dias),

traduziu-se nos resultados que adiante se descrevem (Quadros I, II, III).

O diagnóstico definitivo ocorreu entre os 16 e os 61 dias de vida; a dieta restritiva iniciou-se entre os 17 e os 61 dias de idade (média 36,8 d.). O equilíbrio metabólico, ou seja a obtenção de valores de fenilalaninemia inferiores a 10 mg/100 ml, foi atingido ao fim de 7 a 32 dias de dieta (média 13,8 dias). O quantitativo diário de fenilalanina, necessário ao crescimento e desenvolvimento físico e mental, e à manutenção de fenilalaninemias em valores pré-estabelecidos (tolerância) variou entre 200 e 400 mg/dia (média 287,5 mg/d) verificando-se num caso (S.P.D.) limites de tolerância muito estreitos e lábeis.

Os valores médios de fenilalaninemia, por ano de tratamento e global (6,44 mg/100 ml) situam-se em concentrações muito razoáveis, salientando-se pela sua importância os obtidos no primeiro ano de vida (7,15 mg/100 ml). Os valores globais mais elevados de 9,41 e 9,46 mg/100 ml, superiores ao pretendido, correspondem respectivamente ao doente de raça negra cuja mãe foi relaxando a dieta nos últimos meses até ao abandono da consulta e do país, e a uma criança, de bom nível sócio-económico, por indisciplina familiar quanto ao regime e por intercorrências várias (otites e amigdalites).

Quanto ao desenvolvimento físico dos doentes, registou-se, no que respeita ao peso, um valor ponderal igual ou superior ao P50 em duas crianças, no P10 em duas e no P5 noutros dois doentes.

No parâmetro *altura*, verificou-se, em metade das crianças, valores abaixo do P5, correspondendo a doentes nascidos respectivamente com 3.100, 2.850 e 2.200 g de peso e com problemas neonatais nos dois últimos. As restantes crianças não alcançaram o P50. Atendendo aos valores médios de fenilalaninemia mantidos durante o primeiro ano de vida, e ao aporte de proteínas, que preconizamos entre 2,3 e 2,7 g/kg/dia, não nos parece que tal atraso de crescimento seja devido estritamente a factores dietéticos, tanto mais que duas daquelas crianças tinham, no momento da admissão, percentil da altura inferior a 5. Factores constitucionais intervirão seguramente neste parâmetro.

Em relação ao *perímetro craniano* verificou-se, em 5 doentes, valores acima do P25, dois deles mesmo acima do P50, e apenas numa criança um valor correspondente ao P10, aliás um perfeito equilíbrio com o peso e a altura.

No que respeita ao *desenvolvimento mental*, registaram-se níveis de QI/QD variando entre 91,53 e 104 (média 98,76), pertencendo o QI inferior ao doente que mais tardiamente iniciou a dieta (61.º d.). A média geral alcançada está, aliás, em concordância ou até ligeiramente superior ao registado na literatura^{14,19,20,33}, o que, atendendo ao início tardio da dieta e aos problemas neonatais de alguns dos doentes; se pode considerar um resultado muito promissor quanto ao futuro destas crianças. A referida média é, obviamente, bem superior às obtidas em crianças diagnosticadas e tratadas muito tardiamente, como é demonstrado em trabalho anterior da Unidade, sobre 16 doentes³¹.

Quanto à *avaliação hematológica e bioquímica* verificaram-se valores médios de hemoglobina, proteínas totais, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, normais em relação à idade.

No respeitante à *idade óssea*, não determinada em todos os doentes, registou-se num caso um ligeiro atraso, numa doente que evidenciara aos 6 meses de idade sinais clínicos de raquitismo carencial. Nenhum outro doente, em qualquer fase do tratamento, referiu sinais clínicos ou bioquímicos de raquitismo.

O *controlo do EEG*, efectuado regularmente em todos os doentes, não mostrou quaisquer alterações, excepto numa das crianças que mais proteladamente iniciou a dieta (60.º dia) a qual registou raros paroxismos e ondas abruptas, sem sintomatologia clínica.

Estes resultados não podem determinar conclusões definitivas, por o número de doentes e o tempo de tratamento serem restritos, mas constituem um ponto de referência para o prosseguimento do tratamento de crianças fenilcetonúricas detectadas e tratadas precocemente. Contudo, alguns comentários se impõem: em primeiro lugar devemos alertar para o encaminhamento excessivamente tardio de dois doentes à nossa Unidade, o que originou o início do seu tratamento no

QUADRO I

| Doentes | Idade rastreio | Diagnóstico definitivo | Início dieta | Equilíbrio Metabólico Phe < 10 mg/100 ml | Tolerância |
|---------------|----------------|------------------------|--------------|--|------------|
| A.M.O.C. ♂ | 6.º d. | 16.º d. | 17.º d. | 26.º d. | 295 mg/d. |
| A.G.P. ♂ | 7.º d. | 27.º d. | 27.º d. | 34.º d. | 200 mg/d. |
| N.M.D.R. ♀ | 10.º d. | 28.º d. | 28.º d. | 60.º d. | 400 mg/d. |
| S.P.D. ♀ | 8.º d. | 28.º d. | 28.º d. | 41.º d. | 280 mg/d. |
| B.O.R. ♂ | 7.º d. | 61.º d. | 61.º d. | 68.º d. | 280 mg/d. |
| D.P.A. ♂ | 8.º d. | 60.º d. | 60.º d. | 75.º d. | 270 mg/d. |

QUADRO 2

| Doentes | Idade (m) | Início dieta | Peso (centil) | Altura (centil) | P.Cef. (centil) | QI/QD | Fenilalaninémia (médias) Ano | Global |
|--|-----------|--------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------|---|--------|
| A.M.O.C. O | 6 | 17.º d. | 6,160 P= 5 | 62,5 cm P< 5 | 43 cm P= 25 | 100 | 6,09* | 6,09 |
| A.G.P. O | 10 | 27.º d. | 8,170 P= 10 | 66 cm P< 5 | 45,8 cm P> 25< 50 | 100 | 9,41* | 9,41 |
| N.M.D.R. Q | 29 | 28.º d. | 12,700 P= 50 | 87 cm P> 10< 25 | 49,5 P= 75 | 97,08 | 1.º A: 9,87* 2.º A: 5,86 3.º A: 7,63 | 7,78 |
| S.P.D. Q | 14 | 28.º d. | 8,260 P= 5 | 72,5 cm P> 5< 10 | 46 P> 25< 50 | 104 | 1.º A: 5,62* 2.º A: 1,31 | 3,46 |
| B.O.R. O | 9 | 61.º d. | 7,850 P= 10 | 65 cm P< 5 | 44 cm P= 10 | 91,53 | 2,47* | 2,47 |
| D.P.A. O | 33 | 60.º d. | 14,800 P> 50< 75 | 92,5 cm P= 25 | 51 P> 50< 75 | 100 | 1.º A: 9,47* 2.º A: 10,98 3.º A: 7,94 | 9,46 |
| * Média das fenilalaninémias no primeiro ano de tratamento: 7,15 mg/100 ml | | | | | | | | 6,44 |

QUADRO 3

| Doentes | Hb g/100 ml | Prot. T. g/100 ml | Cálcio mg/100 ml | Fósforo mg/100 ml | Fosf. Alc. U/L | I.Óssea | E.E.G. |
|---------------|-------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------|-------------|--|
| A.M.O.C. O | 12,6 | n.f. | 10,1 | 6,2 | n.f. | n.f. | N |
| A.G.P. O | 11,6 | 6,3 | 10,7 | 6,6 | 256 | n.f. | N |
| N.M.D.R. Q | 12 | 6,3 | 10,3 | 6,7 | 226,5 | atraso 3 m. | N |
| S.P.D. Q | 12 | 6,85 | 10,5 | 6,9 | 198 | n.f. | N |
| B.O.R. O | 12,42 | 5,9 | 11,3 | 8,3 | 310 | n.f. | N |
| D.P.A. O | 11,6 | 6,8 | 10 | 6,2 | 162,8 | N | simétrico raros paroxism. ondas abruptas |

Legenda: n.f. = não fez.
N = normal.

3.º mês de vida, atraso que explicará porventura o nível mais baixo de QI num, e as alterações do EEG no outro; em segundo lugar é de relevar a boa tolerância dos doentes às misturas de amino-ácidos, desde o período de RN, não se registando vômitos, anorexia persistente ou alterações electrolíticas^{15,32}; salientamos depois a necessidade de vigiar, com mais rigor, o aporte proteico, particularmente nos primeiro e segundo anos de vida, em face dos valores obtidos no parâmetro altura, os quais, apesar das dúvidas levantadas, poderão de algum modo indiciar atraso de crescimento; finalmente, concluímos afirmando que os níveis de QI alcançados são mais uma prova do valor da detecção e tratamento precoces da Fenilcetonúria, como uma das vertentes a prosseguir na luta pela prevenção do atraso mental na criança.

BIBLIOGRAFIA

- DHONDT J.L., FARRIAUX J-P — Le système hydroxylasique de la phénylalanine. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 219-21.
- TOURIAN A., SIDBURY J.B. — Phenylketonuria: In: Stanbury J., Wyngaarden J., Fredrickson D., Goldstein J., Brown M., ed. The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Book comp., fifth edition, 1985; 270-86.
- KAUFMAN S., KAPATOS G., MCINNES R.R., SCHULMAN J.D., RIZZO W.B. — Use of tetrahydropterins in the treatment of hyperphenylalaninemia due to defective synthesis of tetrahydrobiopterin: evidence that peripherally administered tetrahydropterins enter the brain. Pediatrics 1982; 70: 3: 376-80.
- BLASKOVICS M.E., SCHEFFLER G.E., HACK S. — Phenylalaninaemia. Differential diagnosis, Arch of Dis Child 1974; 49: 835-43.
- ARAI N., NARISAWA K., HAYAKAWA H., TADA K. — Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency: diagnosis by enzyme assays on dried blood spots. Pediatrics 1982; 70: 3: 426-30.
- MALPUECH G., GUYON A., DEMEOOQ F., PITON A., BOESPFLUG O. — Phénylcétonurie maligne par déficit en biop-
térine synthétase. Arch Fr Pediatr 1984; 41: 5-8.
- MILSTEIN S., HOLTZMAN N.A., O'FLYNN M.E., THOMAS G.H., BUTLER I.J., KAUFMAN S. — Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency. The J Pediatr 1976; 89: 5: 763-6.
- CURTIUS H.C.h, NIEDERWIESER A. — Développement de la biosynthèse et excretion des ptérides dans la phénylcétonurie et ses variants. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 227-30.
- HARPEY J.P. — Les défauts de synthèse des biop-
térines: les déficits complets (réductase et synthétase). Arch Fr Pediatr 1983; 40: 231-5.
- DHONDT J.L., COTTON R.G.H., DANKS D.M. — Liver enzyme activities in hyperphenylalaninemia due to a defective synthesis of tetrahydrobiopterin. J Inher Metab Dis 1985; 8: 47-8.
- FUKUDA K., TANAKA T., HYODO S., KOBAYASHI Y., UAUI T. — Hyperphenylalaninaemia due to impaired dihydrobiopterin biosynthesis: Leukocyte function and effect of tetrahydrobiopterin therapy. J Inher Metab Dis 1985; 8: 49-52.
- DHONDT J.L. — Tetrahydrobiopterin deficiencies: preliminary analysis from an international survey. The J Pediatr 1984; 104: 4: 501-8.
- NARISAWA K., HAYAKAWA H., ARAI N., MATSUI N., TANAKA T., NARITOMI K., TADA K. — Diagnosis of variants forms of hyperphenylalaninemia using filter paper of urine. The J Pediatr 1983; 103: 4: 577-9.
- WILLIMSON M.L., KOCH R., AZEN C., CHANG C. — Correlates of Intelligence Test. Results in treated Phenylketonuric children. Pediatrics 1981; 68: 2: 161-7.
- BICKEL H. — Phenylketonuria: Past, present, future. J Inher Metab Dis 1980; 3: 123-32.
- HUETHER G., KANS R., NEUHOFF V. — Brain development in Experimental Hyperphenylalaninaemia: Myelination. Neuro-pediatrics 1982; 13: 177-82.
- CEDERBAUM S.D., KOCH R., DONNELL G.N. — Symposium on Genetic engineering and Phénylcétonurie. Pediatrics 1984; 70: 3: 406-7.
- BEHBEHANI A.W. — Termination of strict diet therapy in phenylketonuria. A study on EEG sleep patterns and computer spectralanalysis. Neuropediatrics 1985; 16: 92-7.
- BRUNNER R.L., JORDAN M.K., BERRY H.K. — Early-treated phenylketonuria: Neuropsychologic consequences. The J Pediatr 1983; 102: 6: 831-5.
- SMITH I., LOBASCHER M.E., STEVENSON J.E., WOLFF O.H., SHMIDT H., GRUBEL-KAISER S., BICKEL H. — Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. Brit Med J 1978; 2: 723-6.
- FARRIAUX J.P., DHONDT J.L., LARGILLIÈRE. — Le nouveau-né de mère phénylcétonurique. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 283-7.
- CORBEEL L. — Problèmes posés par la phénylcétonurie maternelle. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 281-2.
- HOLTZMAN N.A. — Ethical issues in the prenatal diagnosis of Phenylketonuria. Pediatrics 1984; 74: 3: 424-7.
- RAPOPORT D., SAUDUBRAY J.M., OGIER H., HATT A., BERGES J., DEPOND E., CHARPENTIER C., FRÉZAL J. — Dévenir psychologique et résultats scolaires de trente-trois enfants hyperphénylalaninémiques dépistés tôt. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 273-9.
- RAPOPORT D., DEPOND E., SAUDUBRAY J.M. — Le régime de la phénylcétonurie. Aspects psychologiques. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 265-7.
- WOO S.L.L. — Prenatal diagnosis and carrier detection of classic Phenylketonuria by gene analysis. Pediatrics 1984; 74: 3: 412-23.
- WOO S.L.L., ROBSON J.H., GUTTLER F. — The possibility for prenatal diagnosis of PKU by linkage analyses based on phenylalanine hydroxylase locus specific DNA-polymorphisms. J Inher Metab Dis 1984; 7: 2: 139-40.
- CABRAL A., PORTELA R., TASSO T., SILVEIRA C., LEVY M.L., FORMOSINHO FERNANDES M.C. — Fenilcetonúria. Experiência da Clínica Pediátrica Universitária do HSM. Unidade de Doenças Metabólicas. Rev Port Pediatr 1979; N.º Extraordinário, 34-63.
- CABRAL A., TASSO T., PORTELA R., GOMES PEDRO J.C., LOBO FERNANDES M.J., LACERDA N., FONSECA V. — Trabalho de Equipa no estudo de crianças fenilcetonúricas (principal enfoque nos aspectos etiológicos, preventivos, de diagnóstico e de desenvolvimento). Actas do Encontro Nacional de Educação Especial (AIC) 1979; 75-7.
- LEVY M.L., PORTELA R., TASSO T., CABRAL A. — L'EEG dans la phénylcétonurie. Boll Lega It Epil 1982; 39: 175-6.
- CABRAL A., PORTELA R., LEVY M.L., TASSO T., FORMOSINHO C., SILVEIRA C., GUILHERME A. — Efeitos da dieta prolongada em crianças fenilcetonúricas. Rev Port Pediatr 1983; 14: 27-40.
- FLANNERY D.B., HITCHCOCK E., MAMUNES P. — Dietary management of Phenylketonuria from birth using a phenylalanine-free product. The J Pediat 1983; 103: 2: 247-9.
- DOBSON J.C., WILLIAMSON M.L., AZEN C., KOCH R. — Intellectual assessment of 111 four-year-old children with Phenylketonuria. Pediatrics 1977; 60: 6: 822-7.

Pedido de Separatas:
Aguinaldo Cabral
Serviço de Pediatria
Hospital de Sta. Maria
1699 Lisboa Codex