

## *Tirosinemia neonatal transitória - doença ou variação do normal?*

*Transient neonatal tyrosinemia - disease or variation in normal patterns?*

Laura B. Jardim\*

A tirosina é um aminoácido fundamental para a síntese dos hormônios tireoidianos, para a formação da melanina e para a síntese dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina. Ela provém tanto da ingestão diária de proteínas como da síntese endógena a partir da hidroxilação do aminoácido fenilalanina<sup>1</sup>.

Em condições costumeiras, o aporte de tirosina é bem maior do que o seu uso durante a síntese protéica, e o destino da tirosina restante é a metabolização, através de uma série de passos oxidativos, até a formação dos ácidos acético e fumárico, que acabam também por serem oxidados e convertidos em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Os bloqueios nessa rota de degradação são os responsáveis pelas erros inatos do metabolismo (EIM) da tirosina e de seus metabólitos - a tirosinemia tipo I, a tirosinemia tipo II (ou síndrome de Richner-Hanhart), a tirosinemia tipo III e a hawkinsonúria<sup>2</sup>. O conhecimento sobre todas elas se baseia em estudos de casos, e os relatos individuais sobre cada uma dessas condições dificilmente ultrapassam a centena. Em outras palavras, são distúrbios raros, de prevalência e de incidência ainda não determinadas.

Porém, desde o advento da triagem neonatal na nossa região, os nossos pediatras têm se deparado com aumentos significativos de tirosina plasmática, detectados pela triagem neonatal em bebês saudáveis, diagnosticando-se o mais das vezes o que é chamado de "tirosinemia neonatal transitória". Na presente edição do *Jornal de Pediatria*, Camargo e seus colaboradores, oportunamente, apresentam os dados obtidos por sua experiência ao longo dos anos com essa condição, dando início ao debate sobre o significado desse achado bioquímico nos nossos bebês.

Talvez haja duas questões sobrepostas, ao tentarmos compreender esse problema: uma delas é **o que é** a tirosinemia neonatal transitória (TNT) e outra é **por que razão** nós a detectamos.

Em torno de 10 milhões de recém-nascidos são triados anualmente para a presença de fenilcetonúria, com o objetivo de prevenir essa forma de retardo mental. Os países de Primeiro Mundo já praticam essa forma de triagem há 30 anos e não há dúvida de que ela foi um dos grandes avanços na Saúde Pública dos mesmos<sup>1</sup>. O teste é relativamente

simples. Uma amostra de sangue capilar é colhida para se analisar o seu conteúdo de fenilalanina através de um ensaio de inibição microbiológica, de uma cromatografia ou de uma fluorimetria. O método microbiológico (o de Guthrie) é ainda muito usado, mas sofre de algumas limitações técnicas importantes. Enquanto o Guthrie e a cromatografia são testes qualitativos e, por isso, sujeitos a uma certa crítica avessa à subjetividade, o método fluorimétrico é quantitativo e automatizado. Portanto, é de se compreender que ele tenha prevalecido nos países desenvolvidos. Finalmente, uma palavra sobre a cromatografia: embora uma técnica qualitativa, ela tem sensibilidade e especificidade comparáveis ao método quantitativo, mas exige grande participação do trabalho humano. Provavelmente por suas vantagens diagnósticas, mas também pelas econômicas - aparelhos, materiais de consumo e mão de obra baratos - , a cromatografia foi o método de escolha no Rio Grande do Sul, implantado inicialmente nos laboratórios privados e, agora, também na triagem neonatal gratuita realizada em alguns dos hospitais da rede pública.

Enquanto o método fluorimétrico mede a concentração isolada da fenilalanina, a cromatografia registra a presença de diversos aminoácidos, além do seu objetivo principal, que é o de examinar a concentração da fenilalanina. Ao triar a fenilcetonúria através de cromatografias, os investigadores acabam também por reconhecer a existência de distúrbios em outros aminoácidos, entre eles, os do metabolismo da tirosina.

Ao ler o artigo de Camargo et al., ficamos sabendo que a tirosinemia neonatal transitória é um distúrbio muito frequente em nossa população. Através de uma metodologia que rastreia os recém-nascidos com a cromatografia e que confirma o diagnóstico - 5 a 20 dias depois - com o ensaio fluorimétrico, esses autores acharam uma incidência de 1 afetado em cada 372 bebês examinados, ou de 0,26%. Essa incidência é comparável à encontrada em outros países<sup>1</sup>.

Mas o que, de fato, eles estão encontrando? Será a tirosinemia neonatal transitória uma doença, ou uma variação da normalidade? Aqui, as respostas tornam-se rarefeitas, e é surpreendente a escassez de estudos sobre o assunto.

Sabe-se que a tirosinemia neonatal transitória não é incomum, e que ela afeta mais os recém-nascidos de sexo masculino e, mais ainda, os prematuros. Sabe-se que, ape-

---

*Veja artigo relacionado  
na página 447*

---

\* Departamento de Medicina Interna, FAMED, UFRGS, e Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

nas em parte, ela é determinada pelos hábitos alimentares, pois se demonstrou que a sua frequência caiu – mas não desapareceu – com o aumento da prática do aleitamento materno, na Bélgica e na Escandinávia. Ainda que inicialmente associada a baixos níveis de ascorbato, a suplementação com vitamina C não modificou muito a incidência da tirosinemia neonatal transitória<sup>1</sup>. Se o controle das variáveis nutricionais não a erradica completamente, ele nos faz supor que fatores genéticos, não necessariamente monogênicos, também atuam na determinação desse quadro.

O mecanismo básico responsável pela tirosinemia neonatal transitória também é desconhecido. A hipótese mais razoável é a de que haja uma deficiência relativa, relacionada à imaturidade hepática, da enzima p-hidroxifenilpiruvato oxidase. Essa hipótese se fundamenta em dois grupos de evidências. O primeiro é que a atividade dessa enzima se correlaciona com a idade gestacional. O segundo (e indireto) é que uma dieta hiperprotéica “estressa” essa enzima, enquanto o ascorbato a protege desse efeito<sup>1</sup>.

Se pouco sabemos de suas causas, também pouco compreendemos das conseqüências da tirosinemia neonatal transitória. Essa é, na verdade, a questão principal. Pode ser bastante razoável se supor que a tirosina elevada nas primeiras semanas de vida tenha um efeito deletério ao Sistema Nervoso Central (SNC) em desenvolvimento. Além da tirosina ser quimicamente semelhante à fenilalanina, ela mesma provocou, em ratos recém-nascidos, inibição da mielinização<sup>3</sup>.

Entretanto, para se demonstrar a relação entre a tirosinemia neonatal transitória e as funções cognitivas superiores, estudos prospectivos de alguma duração se fazem necessários, por razões metodológicas. Até onde eu sei, existem apenas dois trabalhos com esse delineamento: o de Menkes et al, de 1972, e o de Mamunes et al, de 1976<sup>3,4</sup>. Mais de vinte anos nos separam deles, e uma explicação possível para essa falta de interesse no assunto talvez resida no “desaparecimento” da tirosinemia neonatal transitória das triagens neonatais de massa do Primeiro Mundo, feitas através do ensaio fluorimétrico.

Os dois estudos citados acompanharam as crianças que tinham sofrido de tirosinemia neonatal transitória muitos anos depois, quando era possível testá-las com as escalas de inteligência mais ou menos consagradas pelo uso – o WISC, na melhor das hipóteses. Os seus resultados demonstraram que havia reduções da ordem de 10 a 20 pontos, ora no QI verbal, ora no QI de execução, nas crianças que haviam sofrido os maiores graus de tirosinemia. Porém, outros estudos, contemporâneos daqueles, não conseguiram demonstrar relação entre a tirosinemia transitória e a presença de déficits intelectuais.

Assim que, perante essa controvérsia, a conduta adotada desde então é aquela do clássico caso da dúvida: agir pró-reu, ou pecar pelo excesso, ou simplesmente prevenir. Costuma-se orientar a dieta para que a ingestão protéica seja de 2 a 3 g/kg/dia e, eventualmente, prescrever também o uso de ácido ascórbico, 400 mg/kg/dia (dividido em 4 doses)<sup>1</sup>.

Com isso, uma dosagem subsequente de tirosina plasmática deverá ter resultado normal. Caso isso não suceda, o pediatra começará a procurar outras manifestações clínicas e bioquímicas, pois o bebê poderá estar sofrendo de um outro distúrbio sistêmico (as doenças hepáticas, em particular) ou mesmo de um dos demais EIM da tirosina. É aconselhável manter esse regime dietético por dois meses, aproximadamente, desde que ele não interfira com o crescimento do bebê. Ao final deste período, a dieta deverá ser liberada. Uma última dosagem da tirosina plasmática com resultado normal confirmará que o evento era transitório e que o bebê poderá ter alta.

Embora seja um manejo relativamente conservador, ele ainda assim pode suscitar uma cadeia de insegurança e de incertezas nos pais, com repercussões negativas sobre as suas expectativas e sobre o cuidado da criança. Como em todo o cuidado pediátrico, o estabelecimento de um diagnóstico e de um tratamento tem seu custo, seus benefícios devem ser maiores do que seus danos potenciais. Durante o atendimento clínico, que é sempre uma experiência individual, nós nos preocupamos sobre a real necessidade de se tratar a TNT. Com a visão epidemiológica do artigo de Camargo et al, essa preocupação se multiplica: ou agimos bem – mas devemos difundir o manejo e, ao menos, comprovar a relação causal que o motiva – ou agimos mal ou desnecessariamente, em 0,26% dos nossos recém-nascidos.

Como muitas vezes acontece, os números vêm nos lembrar que algumas respostas são importantes. Um estudo de coorte sobre a TNT está em curso, na nossa população. É possível que as respostas dele e de outros sejam convincentes sobre ser a TNT, de fato, uma doença ou não. Enquanto isso, sempre é bom lembrarmos que, a seu respeito, agimos na incerteza, e que uma rotina médica não pode, por si, fundar uma verdade. Mas que, para os seres humanos, a verdade é uma **aproximação** – e que provavelmente estamos bem perto.

#### Referências bibliográficas

1. Mitchell GA, Lambert M e Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS e Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995.
2. Berger R. Tyrosinemia. In: Blau N, Duran M e Blaskovics M, eds. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Londres: Chapman & Hall Medical, 1996.
3. Mamunes P, Prince P, Thornton N, Hunt P e Hitchcock E. Intellectual deficits after transient tyrosinemia in the term neonate. *Pediatrics* 1976; 57: 675-80.
4. Menkes JH, Welcher D, Levi H, Dallas J e Gretskey N. Relationship of elevated blood tyrosine to the ultimate intellectual performance of premature infants. *Pediatrics* 1972; 49: 218-24.