

Intolerância Hereditária à Frutose

Clarissa Diblasi Caneschi¹

Marcela Arruda Karl²

Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa³

Resumo: A Intolerância Hereditária à Frutose é uma doença autossômica recessiva, classificada como Erro Inato do Metabolismo, causada pela deficiência de atividade da enzima frutose-1-fosfato aldolase, que resulta na acumulação de frutose-1-fosfato no fígado, rim e intestino delgado. A ausência dessa enzima, em organismos humanos, compromete a efetividade das vias metabólicas de regulação da glicemia. No presente estudo, iremos discutir e evidenciar a importância da catálise enzimática realizada por essa enzima no metabolismo celular e na homeostase do organismo como um todo, percorrendo a patologia em questão para uma análise clínica do estresse orgânico deflagrado pela incapacidade do organismo utilizar a frutose como substrato para o anabolismo e catabolismo celular.

Abstract: Hereditary Fructose Intolerance is an autosomal recessive disease, classified as an Inborn Error of Metabolism, caused by the deficiency of the enzyme fructose-1-phosphate aldolase, which results in the accumulation of fructose-1-phosphate in the liver, kidney and small intestine. The absence of this enzyme, in human organisms, compromises the effectiveness of the metabolic pathways of glycemic regulation. In the present study, we will discuss and bring to discussion the importance of the enzymatic catalysis performed by this enzyme in the cellular metabolism and in the homeostasis of the whole organism, going through the pathology in question for a clinical analysis of the organic stress caused by the inability of the organism to use fructose as substrate for both cellular anabolism and catabolism.

Introdução

A frutose (ou levulose) é um monossacarídeo que pode ser encontrado em uma ampla gama de fontes na natureza, tanto na forma isolada, como na forma de sacarose (b-D-Fructofuranosil a-D-glicopiranosida), por exemplo. Atualmente, a frutose vem sendo empregada como adoçante de bebidas e frutas industrializadas, evidenciando sua importância nos hábitos alimentares e rotina da população. Sua utilização como via metabólica para a produção de energia pelo nosso corpo, assim como sua adaptação como edulcorante em alimentos para diabéticos são fatores que reafirmam sua grande importância (BARREIROS, 2005).

Metabolizado pelo fígado, esse monossacarídeo entra nos hepatócitos por meio do transportador GLUT 2, não havendo gasto de energia, nem necessidade de estímulo pela insulina. Nesse tecido, a frutose é fosforilada em seu carbono 1 pela enzima frutoquinase, ou no carbono 6 pela enzima hexoquinase, sendo a primeira reação a mais comum devido à alta afinidade da hexoquinase pela glicose. A frutose-1-fosfato é então convertida a diidroxiacetona fosfato (DHAP) e gliceraldeído pela ação da enzima frutose-1-fosfato aldolase (Aldolase B). A partir daí seus subprodutos poderão seguir caminhos metabólicos distintos, trabalhando para manter o anabolismo e catabolismo celular (BARREIROS, 2005).

¹ Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da EMSM e monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica I.

² Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da UFF.

³ Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica I na EMSM e Doutor em Neuroimunologia.

Epidemiologia

A IHF é uma doença causada pela deficiência enzimática da Aldolase B, tendo como principal sintoma hipoglicemia grave. Essa patologia é transmitida de forma recessiva pelos pais do indivíduo e, embora a prevalência ainda seja pouco conhecida, estudos evidenciam que sua maior prevalência é na Europa, onde cerca de 1:20.000 nascidos vivos apresentam essa doença, com igual distribuição entre os sexos. Uma maior e mais precisa frequência dessa patologia na população é difícil de estimar devido ao grande número de crianças e adultos que não foram diagnosticados (LOPES *et al*, 1998).

Fisiopatologia

A frutose é um monossacarídeo composto por seis átomos de carbono unidos entre si por meio de ligações covalentes simples e que, em sua estrutura molecular, apresenta um grupamento hidroxila e um grupamento carbonila. Esse monossacarídeo é um isômero da glicose e o que os diferencia é o posicionamento do grupamento carbonila, que determinará, após a hidrólise, a origem de uma cetona ou aldeído. A frutose, quando hidrolisada, fornecerá cetona e a glicose, por sua vez, dará origem a aldeído (BARREIROS, 2005).

Esse monossacarídeo pode ser encontrado na sua forma isolada na natureza, como constituinte da sacarose (β -D-frutofuranosil e α -D-glicopiranosida) e de outros polímeros denominados fructans ou inulina. A frutose está presente em frutas e alguns vegetais e é ingerido regularmente com a dieta. Além disso, ela também é produzida no organismo a partir da glicose pela via do sorbitol, na qual a glicose é convertida à Sorbitol pela enzima Aldolase-reductase e, posteriormente, o Sorbitol é convertido à frutose, mediante a ação da enzima Sorbitol desidrogenase.

É válido pontuar a presença de Sorbitol em alimentos como pêra, maçã, cerejas, ameixas, balas “sem açúcar” e adoçantes dietéticos. Quando consumido em excesso pode levar aos mesmos sintomas decorrentes da ingestão de frutose por indivíduos intolerantes a esse monossacarídeo.

Atualmente, a ingestão de frutose vem aumentando, tendo em vista o uso comercial indiscriminado desse monossacarídeo como adoçante de bebidas e frutas industrializadas e o maior consumo desses produtos. Além disso, a frutose pode ser encontrada até mesmo como componente de alguns medicamentos, incluindo infusões parenterais.

Sua absorção é feita a nível intestinal e é mediada por uma proteína da família GLUT, a GLUT 5, que está presente na membrana luminal dos enterócitos e possui alta afinidade pela frutose, promovendo o transporte por difusão facilitada desse monossacarídeo para dentro da célula intestinal. Após a absorção, a frutose sai do enterócito pela membrana basolateral, mediado agora pela GLUT 2. Assim, a frutose atinge o sangue e é transportado pela Veia Porta até o fígado. A metabolização da frutose é feita principalmente no fígado, mas também pode ocorrer no epitélio proximal dos túbulos renais e no intestino delgado, tendo em vista que também possuem enzimas necessárias ao catabolismo desse monossacarídeo.

A frutose entra nos hepatócitos mediada por um transportador de membrana da família GLUT: o GLUT 2. Esse transporte não envolve gasto de energia e também não é dependente do estímulo da insulina. Já nos hepatócitos, a maior parte da frutose é fosforilada no carbono 1 pela enzima Frutoquinase, formando frutose-1- fosfato. Embora seja menos comum devido à menor afinidade da enzima pela frutose, esse monossacarídeo também pode ser fosforilado no carbono 6 em uma reação mediada pela enzima Hexoquinase, formando frutose-6- fosfato.

A frutose-1-fosfato, em uma reação mediada pela enzima Aldolase B, dará origem a duas trioses, dihidroacetona fosfato (DHAP) e gliceraldeído, que poderão seguir três caminhos distintos:

- 1) via glicolítica, levando à formação de piruvato e liberação de energia;

- 2) redução à Glicerol, necessário para síntese de lipídeos, como triacilgliceróis e fosfolipídeos;
- 3) formação de frutose-1,6- bisfosfato para, a partir dessa, originar glicose ou glicogênio.

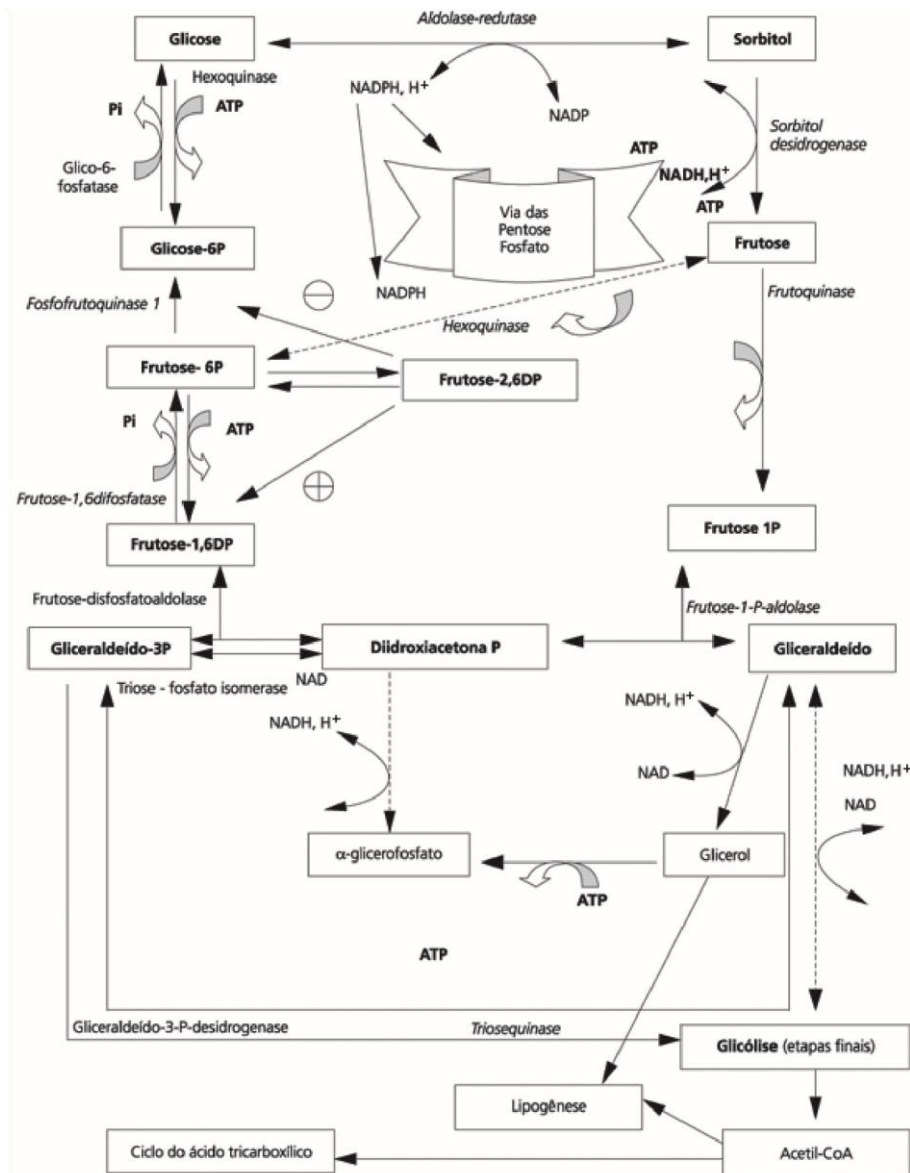
Essa enzima, portanto, é responsável por estabelecer diversas possibilidades em uma encruzilhada metabólica em que os produtos da metabolização da frutose são protagonistas, auxiliando na formação de energia a nível celular e na regulação da glicemia.

A Intolerância hereditária à frutose caracteriza-se como um Erro inato do metabolismo (EIM) e é uma doença metabólica de caráter autossômico recessivo causada pela deficiência na atividade da enzima Aldolase B devido à ocorrência de mutações no gene ALDOB, que codifica essa enzima (LOPES *et al*, 1998).

A Aldolase B está presente no fígado, nos rins e no intestino e é crucial para o metabolismo da frutose. Essa doença normalmente aparece na infância, após o desmame, quando são introduzidos na dieta alimentos contendo frutose. Os sintomas podem variar, mas, geralmente, incluem dor abdominal, vômitos, diarreia e hipoglicemia.

Figura 1

Vias metabólicas da frutose e inter-relação com os metabolismos lipídico e glicídico (adaptado de Hallfrisch).



Mais de 50 mutações no gene ALDOB foram encontradas e classificadas como possíveis causas da Intolerância hereditária à frutose. A maioria dessas mutações promovem a substituição de aminoácidos na enzima Aldolase B, o que resulta na produção de uma enzima com função deficiente. (COFFEE, 2010)

A mutação encontrada em, aproximadamente, metade das pessoas diagnosticadas com Intolerância hereditária à frutose é a substituição do aminoácido Alanina pelo aminoácido Prolina, na posição 149 do gene ALDOB. Essa mutação é conhecida como A149P e a diminuição da atividade da enzima Aldolase por ela provocada se deve à alteração na forma tridimensional dessa enzima, o que a impede de se ligar a outras enzimas e formar tetrâmeros, que é essencial para a metabolização da frutose. Se não for um tetrâmero, a Aldolase B tem a sua função reduzida e a metabolização da frutose é prejudicada (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE).

Além desse tipo de mutação, outras como A174D e N334K foram descobertas posteriormente e são, respectivamente, o segundo e o terceiro tipos mais comuns de mutação encontrado em indivíduos intolerantes à frutose. Já as mutações Δ 4E4, R59Op, A337V e L256P são menos comuns. As mutações Δ 4E4 e R59Op diferenciam-se das outras por serem mutações sem sentido,

no qual a base nitrogenada trocada resulta em um códon de término precoce, encerrando a leitura da proteína antes do tempo. (COFFEE, 2010)

A deficiência na enzima Aldolase B, caracterizada como um defeito enzimático primário no quadro de Intolerância hereditária à frutose, diminui a clivagem da frutose-1-fosfato em dihidroacetona (DHAP) e gliceraldeído, fazendo com que os níveis de frutose-1-fosfato aumentem e que, com isso, os níveis de fósforo inorgânico intracelular diminuam. Além disso, ainda pode ser observado inibições enzimáticas secundárias, como é o caso da Frutoquinase, que tem sua atividade inibida pelo acúmulo de frutose-1-fosfato, impedindo a fosforilação da frutose e promovendo o aumento dos níveis desse monossacarídeo no sangue, como consequência da diminuição da remoção do mesmo pelos tecidos (BARREIROS, 2005).

O acúmulo de frutose-1-fosfato inibe, também, a atividade da glicogênio fosforilase, responsável pela liberação de glicose a partir da quebra do glicogênio, da glicose-6-fosfato isomerase e da frutose-1,6-bisfosfato-aldolase, responsável pela formação de frutose-1,6-bisfosfato, importante para a gliconeogênese (YASAWY *et al*, 2009).

É válido comentar que, com aumento dos níveis de frutose no sangue, provavelmente haverá captação e fosforilação desse monossacarídeo nos músculos e no tecido adiposo, em uma reação mediada pela enzima hexoquinase. A frutose-6-fosfato gerada será convertida em glicose-6-fosfato e poderá seguir a via catabólica (glicolítica) ou anabólica (formação de glicogênio). Entretanto, a glicose-6-fosfato não pode ir para o sangue, uma vez que esses tecidos não contém glicose-6-fosfatase, enzima responsável por desfosforilar a glicose, deixando-a livre para atravessar o tecido e atingir a circulação sanguínea (YASAWY *et al*, 2009).

Manifestações clínicas

A intolerância hereditária à frutose representa exemplarmente como fatores genéticos e dietéticos, ou seja, modificados pelo comportamento alimentar, podem interagir para causar uma doença.

Por ser uma doença hereditária e de caráter autossômico recessivo, as primeiras manifestações clínicas da Intolerância hereditária à frutose aparecem, normalmente, na infância. O aparecimento de sinais e sintomas ocorre, na maioria das vezes, logo após o desmame, quando são introduzidos alimentos contendo frutose, como frutas, alguns vegetais e mel.

Cabe ressaltar que indivíduos com diferentes níveis de tolerância à esse monossacarídeos possuem manifestações clínicas diferentes. Iremos nos ater, portanto, às manifestações mais comuns nos casos já registrados.

Como visto anteriormente, essa doença caracteriza-se pela deficiência da enzima Aldolase B, devido à ocorrência de uma mutação no gene ALDOB. Essa enzima está presente, principalmente, no fígado, mas também pode ser encontrada nos túbulos renais e no intestino (CENTRO DE GENOMAS).

As manifestações clínicas mais comuns são: dor abdominal, diarreia, vômitos e hipoglicemia. Quadros mais graves podem evoluir para o desenvolvimento de hepatomegalia, fibrose e cirrose hepática, atraso no crescimento, insuficiência renal, acidose metabólica, coma e, eventualmente, morte (CENTRO DE GENOMAS).

A ingestão de frutose, sacarose ou sorbitol promove, inicialmente, um aumento na atividade da frutoquinase, resultando na fosforilação da frutose a frutose-1-fosfato. Como um indivíduo que possui Intolerância hereditária à frutose tem a atividade da enzima Aldolase B deficiente, a frutose-1-fosfato que está sendo formada em excesso não é clivada em DHAP e gliceraldeído, promovendo o acúmulo de frutose-1-fosfato e, simultaneamente, depleção de ATP e diminuição nos níveis de Pi (fósforo inorgânico) (CENTRO DE GENOMAS).

A diminuição dos níveis de Pi, por sua vez, promovem um desarranjo no potencial de fosfato, gerando náuseas, vômitos e uma sobrecarga renal, pois o acúmulo de fosfato faz com que os rins percam sua capacidade, gerando acidificação urinária e dificultando a reabsorção tubular, o que a longo prazo pode levar à uma Insuficiência Renal.

A incapacidade hepática de regular a glicemia nessa patologia é a principal responsável pela manutenção do quadro de hipoglicemia dos pacientes, desencadeando manifestações clínicas como tremores, suor e tontura, comumente relatados.

O acúmulo de frutose-1-fosfato inibe a glicogênio fosforilase e, com isso, impede a glicogenólise pois seu aumento intracelular indica uma necessidade anabólica celular, apesar da hipoglicemia apresentada pelo paciente. O excesso de frutose-1-fosfato intracelular, portanto, e a impossibilidade de sua conversão em DHAP e gliceraldeído pela deficiência enzimática, estimula a via anabólica, até então com seu funcionamento eficaz (LOPES *et al*, 1998).

Esse efeito no metabolismo do glicogênio é exacerbado pelos baixos níveis de Pi e explica a diminuição da resposta ao glucagon, uma possível explicação para a consequente deficiência na regulação da glicemia exercida pelo fígado. Além disso, outro fator que aumenta a incapacidade do fígado de regular a glicemia é a inibição das enzimas Frutoquinase e frutose-1,6-bisfosfato aldolase pela frutose-1-fosfato em excesso, uma vez que impede a gliconeogênese. Juntos, esses fatores explicam a indução de hipoglicemia após a ingestão de frutose, sacarose ou sorbitol (LOPES *et al*, 1998).

Vale ressaltar, ainda, que o tecido muscular, por exemplo, não possui receptores para o glucagon, apesar de estar apto para realizar o processo de síntese da glicose em indivíduos doentes. O tecido muscular é incapaz de atuar como regulador da glicemia.

Ao nível hepático, um prognóstico possível que pode se manifestar clinicamente é a cirrose hepática. O acúmulo de frutose-1-fosfato acarreta em um processo inflamatório no fígado, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios e recrutamento de células de defesa que irão destruir o parênquima hepático levando a um processo de necrose no fígado e desarranjo de todo seu metabolismo, podendo evoluir para esteatonecrose e cirrose hepática em casos mais crônicos (YASAWY *et al*, 2009).

Nos rins, o acúmulo de frutose (que pode inclusive ser encontrado na urina), também é um potente desencadeador de inflamação e necrose, podendo ser considerado um facilitador para o quadro de insuficiência renal, além do desbalanço iônico já apresentado. Em casos mais graves, ainda, o quadro de acidose metabólica pode ser uma manifestação clínica presente desencadeada pela hipoglicemia, que é mantida devido ao comprometimento das vias metabólicas hepáticas mencionadas anteriormente, e leva a formação de corpos cetônicos como produtos de uma via metabólica alternativa (YASAWY *et al*, 2009).

Além disso, é possível observar em pacientes com Intolerância hereditária à frutose a elevação dos níveis de ácido úrico no sangue e na urina, pois a depleção dos níveis ATP e, consequentemente, o aumento equivalente de ADP e AMP estimula uma via catabólica, que tem como produto final o ácido úrico. Essas complicações podem acarretar em manifestações hemodinâmicas tardias, coma e até mesmo ao óbito do paciente

Diagnóstico

O diagnóstico da Intolerância Hereditária a Frutose é feito por meio da pesquisa de frutose na urina, dosagem de fosfato inorgânico sérico e de glicose sanguínea após a ingestão de substâncias contendo frutose. Além disso, a presença de ácido úrico na urina pode auxiliar no diagnóstico (LOPES *et al*, 1998).

O teste de tolerância à frutose também é utilizado como exame diagnóstico por meio da infusão intravenosa de frutose, que provocará, no portador da doença, quadros clínicos como:

hipoglicemia, aumento do pH urinário e excreção de fosfato e queda do fosfato plasmático. É valido ressaltar que, embora esse teste sirva para diagnóstico, ele é relativamente invasivo e muitas vezes não pode ser realizado devido à severidade dos sintomas por ele provocados (SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ *et al*, 2002).

Crianças que apresentem vômitos sem causa aparente são suspeitas no diagnóstico e a biópsia hepática para verificação da atividade da enzima Aldolase B consiste em uma das etapas do diagnóstico. Esse teste também é considerado relativamente invasivo, dependendo do estado em que se encontra o fígado do paciente.

Além disso, foi desenvolvido um teste genético não invasivo para analisar o DNA dos pacientes e avaliar a presença de mutações nos alelos conhecidos mais comuns, suspeitos de causar a doença. (SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ *et al*, 2002) Esse método de análise direta do DNA é baseado na técnica da reação em cadeia pela polimerase, o PCR (LOPES, 1998).

Tratamento

A conduta desta afecção é uma dieta restrita em frutose, sacarose e sorbitol, já que não existe tratamento medicamentoso. Portanto, é importante tanto o profissional da saúde como o paciente conhecer os desafios da doença, para que tenham êxito no tratamento alimentar. Para isso, o acompanhamento nutricional se faz imprescindível, modificando e adaptando os hábitos alimentares dos pacientes acometidos por essa herança genética (DA SILVA, 2014).

Com o tratamento alimentar adequado, ocorre rapidamente o desaparecimento dos sintomas da doença, podendo o paciente viver normalmente, sem sequelas. Esse EIM não tem cura, sua conduta é um tratamento dietoterápico com suplementação por toda a vida.

Além da alimentação, a suplementação de vitamina C é importantíssima, para compensar possíveis desequilíbrios que a dieta sem frutose possa acarretar, sendo prescrita uma ou duas vezes ao dia, doses de 50 a 200 mg (dependendo da indicação do médico, e idade da pessoa), e em alguns casos também é recomendada a suplementação de ácido fólico (DA SILVA, 2014).

Quadro 2

Dieta sem frutose - alimentos permitidos e alimentos proibidos

Alimentos	Permitidos	Proibidos
Laticínios	Leite de vaca sem açúcar, iogurte, queijo branco sem açúcar, queijos naturais	Iogurte com frutas
Produtos de origem animal	Carne, peixes, aves, ovos	Embutidos (presunto, salsicha, patês etc.)
Batata	Batatas novas Batatas maduras, porém deixadas ao ar livre por dez dias	Batatas em conserva
Frutas	Nenhuma	Todas as frutas, frescas, sucos ou em conserva
Hortaliças	Vagem, abobrinha, salada verde, espinafre, aipo, alho-poró, aspargos, couve-flor, agrião, endívia	Todos os outros legumes, frescos ou em conserva. Legumes secos, grão de bico, lentilhas, fava, ervilhas secas.
Condimentos	Sal, pimenta, vinagre, gelatina, maionese caseira (ovos, vinagre e óleo)	Cebola, pepino pequeno, Ketchup, canela, baunilha, molhos comerciais
Açúcares	Glicose, maltose, dextrina-maltose, cacau não açucarado, doces caseiros (com leite natural, sem açúcar, farinha de trigo, ovos, manteiga, glicose), cremes caseiros com glicose	Frutose e sacarose. Mel, bombons, confeitos, marmelada, castanha, açúcar de cana, beterraba, chocolates e cacau com açúcar
Gordura	Manteiga, óleo, margarina, toucinho, banha	Nenhuma
Bebidas	Chá, café, água mineral, infusões	Bebidas lácteas com açúcar, limonadas, sodas, xaropes de frutas, cidras, sucos de frutas, achocolatados.
Diversos	Produtos com sorbitol	Medicamentos com açúcar, agar, goma arábica
Leites infantis	Leite materno, fórmulas sem sacarose	
Substitutos do leite	Alfaré, Pregestimil, pregomine	

Fonte: Carlier e Le Bars

Conclusão

Por meio desse trabalho, foi possível observar que, apesar de ser uma doença rara, de prevalência ainda pouco conhecida, a Intolerância Hereditária à Frutose é uma séria doença metabólica, que pode levar à complicações graves, como hipoglicemia, insuficiência renal, cirrose, coma e até mesmo morte. Pacientes que tiveram diagnóstico preciso e que seguem uma dieta restrita em frutose, sacarose e sorbitol possuem uma grande chance de melhora da qualidade de vida. Para isso, faz-se necessário o auxílio de profissionais da área na nutrição no acompanhamento e tratamento desses pacientes, compondo uma equipe multiprofissional. Além disso, a adesão do paciente ao plano alimentar é fundamental.

Por ser uma doença rara, existem poucas pesquisas no meio acadêmico acerca da Intolerância Hereditária à Frutose, limitando as áreas de tratamento e diagnóstico. Mais pesquisas, portanto, tornam-se necessárias, afim de melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos por esse erro inato do metabolismo.

Referências Bibliográficas

- BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P. **Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos do metabolismo.** *Rev. Nutr.* 2005.
- CARLIER, L.; LE BARS, M. A. **Régime des intolerances aux sucres.** In: *Encyclopedie Médico-Chirurgicale.* Paris: Editions Techniques. Pédiatrie, 4002H. 1992.
- COFFEE, E. M.; TOLAN, D. R. **Mutations in the promoter region of the Aldolase B gene that cause hereditary fructose intolerance.** *Journal Inherited Metabolic Disease.* 2010.
- COFFEE, E. M.; YERKES, L.; EWEN, E. P.; ZEE, T.; TOLAN, D. R. **Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population.** *J Inherit Metab Dis.* 2010.
- DA SILVA, C. S.; DE ALMEIDA, V. A.; FONSECA, F. L. **Intolerância hereditária à frutose.** *Rev Bras Nutr Clin.* 2014.
- CENTRO DE GENOMAS. http://www.centrodegenomas.com.br/m451/testes_geneticos/aldolase_b_-_intolerancia_hereditaria_a_frutose.
- HALLFRISCH, J. **Metabolic effects of dietary fructose.** *FASEB J.* Jun;4(9):265260. 1990.
- LOPES, A. I.; ALMEIDA, A. G.; COSTA, A. E.; COSTA, A. **Intolerância hereditária à frutose.** *Acta Portuguesa.* 1998.
- SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, J. C.; BENLLOCH, T.; LEAL, M. A.; SAMPER, B.; GARCÍA-RIPOLL, L.; FELÍU, J. E. **Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain.** *J Med Genet.* 2002.
- U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-fructose-intolerance#genes>. (s.d.).
- YASAWY, M. I.; FOLSCH, U. R.; SCHMIDT, W. E.; SCHWEND, M. **Adult hereditary fructose intolerance.** *World Journal of Gastroenterology.* 2009.