

## Intolerância hereditária à frutose: etiologia e principais características clínicas

*Hereditary fructose intolerance: etiology and main clinical features*

Rafael Fortaleza de Souza<sup>1</sup>, Rafaela Precoma Erdmann<sup>1</sup>, Nathália Borges Ferreira<sup>1</sup>, Bianca Sanderson Chiaratti<sup>1</sup>, Vitória Almeida de Abreu<sup>1</sup>, Marina Casagrande do Amaral Camargo<sup>1</sup>, Julia Baldan Albano de Paula<sup>1</sup>, Maria Júlia Krupa<sup>1</sup>, Irlena Monica Wisniewska de Moura<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Frutose é um monossacarídeo que compõe a sacarose e é encontrado em fontes vegetais, mel e frutas. Após ser consumida, ela tem sua absorção facilitada pelos transportadores de glicose, metabolizada no fígado, intestino delgado e rins. A intolerância hereditária à frutose é decorrente de mutações no gene ALDOB, que codifica a enzima aldolase B, principal atuante no catabolismo da frutose. Sendo assim, a intolerância é resultado da deficiência dessa enzima.

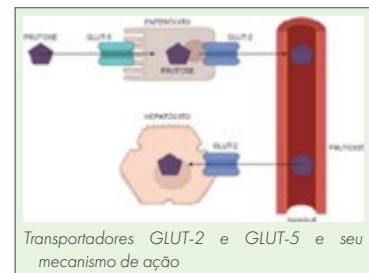
**Objetivo:** Revisar fatores etiológicos da doença, principais sintomas e tratamento.

**Método:** Revisão narrativa em livros-texto de bioquímica e genética e em bases de dados eletrônicos (PubMed, Orphanet, Google Acadêmico e Scielo) entre julho e setembro de 2023.

**Resultado:** Foram incluídos 18 artigos.

**Conclusão:** Por ser resultado de mutações genéticas, não existe tratamento eficaz como é no caso da intolerância à lactose, pois a aldolase B não está disponível em cápsula, como a lactase. Portanto, o tratamento é restrição alimentar de frutose, sacarose, sucralose e sorbitol, e suplementação vitamínica. Se não tratada, mais frequentemente pode resultar em falha renal, acidose metabólica, e cirrose hepática.

**PALAVRAS-CHAVE:** Intolerância à frutose. Frutose-bifosfato aldolase, Erros inatos do metabolismo de carboidratos.



### Mensagem Central

A frutose é um tipo de açúcar simples encontrado no corpo humano e em várias fontes vegetais, como mel e frutas. Também é componente essencial da sacarose, o adoçante predominante em doces e xaropes. Sua ingestão é uma parte regular da dieta. Erros inatos do metabolismo, que ocorre nessa doença, são relativamente raros e com manifestações clínicas diversas e associadas aos distúrbios de enzimas, ausentes ou diminuídas. Esta revisão procurou atualizar o conhecimento dessa entidade pouco frequente em ambulatórios e que pode explicar situações clínicas difíceis de diagnóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** Fructose is a monosaccharide that makes up sucrose and is found in vegetable sources, honey and fruits. After being consumed, its absorption is facilitated by glucose transporters, metabolized in the liver, small intestine and kidneys. Hereditary fructose intolerance is due to mutations in the ALDOB gene, which encodes the enzyme aldolase B, the main player in fructose catabolism. Therefore, intolerance is the result of a deficiency of this enzyme.

**Objective:** Review etiological factors of the disease, main symptoms and treatment.

**Method:** Narrative review of biochemistry and genetics textbooks and electronic databases (PubMed, Orphanet, Google Scholar and Scielo) between July and September 2023.

**Result:** 18 articles were included.

**Conclusion:** Being the result of genetic mutations, there is no effective treatment, as is the case with lactose intolerance, due to the fact that aldolase B is not available in capsule, like lactase. Therefore, treatment is dietary restriction of fructose, sucrose, sucralose and sorbitol, with vitamin supplementation. If left untreated, it can most often result in kidney failure, metabolic acidosis, and liver cirrhosis.

**KEYWORDS:** Hereditary Fructose Intolerance. ALDOB deficiency. Fructose-1-Phosphate aldolase deficiencies.

### Perspectiva

IHF é erro raro e inato do metabolismo, resultado de mutações em ALDOB, localizado no braço longo do cromossomo 9. Possui herança autossômica recessiva, resulta em acúmulo indevido de frutose na corrente sanguínea e causa sintomas gastroentéricos. Com o seu reconhecimento, o prognóstico é bom, desde que haja total restrição de frutose na alimentação e suplementação polivitamínica, uma vez que a diversidade alimentar do portador é mais limitada.

## INTRODUÇÃO

A frutose é um tipo de açúcar simples encontrado no corpo humano e em várias fontes vegetais, como mel e frutas. Também é componente essencial da sacarose, o adoçante predominante em doces e xaropes. Sua ingestão é uma parte regular da dieta.

No cérebro humano pequenas quantidades de frutose são sintetizadas através de via metabólica chamada "poliol", e ela também desempenha papel fundamental na regulação do equilíbrio redox do organismo. Após ser consumida, ela é absorvida por meio de transportadores de glicose (GLUTs) sendo no intestino GLUT-5 e no fígado GLUT-2. A maior parte de seu metabolismo ocorre no fígado, rim e intestino delgado, onde enzimas como frutoquinase, aldolase B e trioquinase desempenham papel crucial.

A frutose é frequentemente associada com erros genéticos em seu processamento, que podem levar a sérias complicações clínicas, como a intolerância hereditária à frutose (IHF). Nesse distúrbio, deficiência na enzima aldolase B gera acúmulo de frutose-1-fosfato no fígado, nos rins e no intestino delgado, o que é nocivo para esses órgãos e resulta em sintomas como náuseas, diarreia, flatulência, baixos níveis de açúcar no sangue, acidose metabólica, desequilíbrios minerais e interrupção de processos metabólicos vitais, como a gliconeogênese e glicogenólise.

É notável que o consumo de frutose tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, especialmente em nações desenvolvidas, devido ao aumento na ingestão de produtos industrializados que utilizam frutose e sorbitol como adoçantes, uma vez que a via metabólica da frutose é independente da glicose. Portanto, é crucial compreender os aspectos metabólicos da frutose e os impactos potenciais de falhas em seu processamento metabólico.<sup>1</sup>

Devido à relativa infrequência, o objetivo deste estudo foi revisar os principais fatores etiológicos envolvidos na IHF, os principais sintomas encontrados e o tratamento que deve ser realizado.

## MÉTODO

Foi realizada revisão narrativa de literatura em livros-texto de bioquímica e genética pediátrica e em bases de dados eletrônicas (PubMed, Orphanet, Google Acadêmico e Scielo), utilizando-se os descritores: "hereditary fructose intolerance, ALDOB e fructose" entre julho e setembro de 2023.

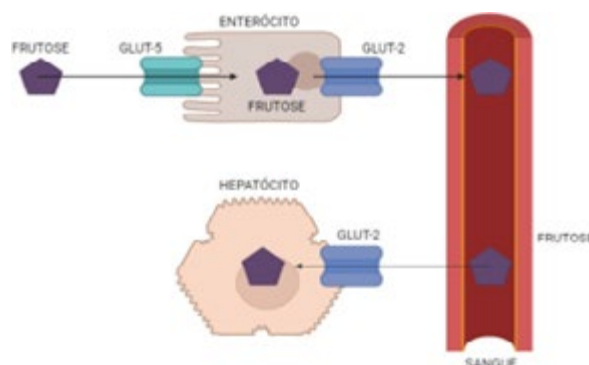
## DISCUSSÃO

### Genética

Os erros inatos do metabolismo são doenças relativamente raras e normalmente apresentam elevado potencial de gravidade para a saúde dos pacientes. As manifestações clínicas dos erros inatos do metabolismo são diversas e estão associadas a distúrbios de enzimas, as quais podem estar ausentes ou diminuídas. Distúrbios do metabolismo dos carboidratos incluem deficiências enzimáticas das vias do metabolismo da galactose, do

glicogênio e da frutose. A frutose é monossacarídeo de 6 carbonos que está naturalmente presente em variedade de alimentos, como frutas, mel e vegetais.

Os seres humanos têm capacidade reduzida de absorção de frutose, já que ela tem processo independente de energia e possui capacidade variável, ou seja, seu metabolismo pode saturar dependendo das concentrações dos meios. Enquanto a glicose é completamente absorvida no intestino delgado, por mecanismo de transporte ativo - facilitado pelos transportadores GLUT-2 e GLUT-5 -, a frutose é principalmente absorvida por difusão facilitada mediada pelo GLUT-5 e carreadores expressos nas bordas em escova dos enterócitos e pelo GLUT-2 que transporta a frutose do enterócito para a corrente sanguínea e, posteriormente, para o hepatócito, como mostra a Figura 1.<sup>2,3</sup>



**FIGURA 1** — Transportadores GLUT-2 e GLUT-5 e seu mecanismo de ação

IHF é doença autossômica recessiva, com prevalência estimada variando entre de 1/20.000 e 1/60.000 na Europa, sendo que ela, na população adulta, é desconhecida por ser pouco diagnosticada e, muitas vezes erroneamente referida como síndrome do intestino irritável. Ela pode ser homocigótica ou heterocigótica composta, causada por mutações no gene ALDOB (9q22.3), que codifica a enzima aldolase B e resulta em deficiência hepática da frutose-1-fosfato aldolase. Isto leva a diversos distúrbios gastrointestinais, como diarreia, e os afetados não conseguem metabolizar completamente a frutose no fígado, intestino e rins devido à deficiência dessa enzima.<sup>3</sup>

A frequência da IHF foi estimada a partir de portadores das variantes, em 1/70. As variantes p.(Ala150Pro) e p.(Ala175Asp) são as mais frequentes, uma vez que representam aproximadamente 68% dos alelos, e estão amplamente distribuídas na população mundial.<sup>4,5</sup>

### Patogênese

Sendo um monossacarídeo, a frutose é formada por 6 átomos de carbono unidos por ligações covalentes simples, com grupamentos hidroxila, compostos por hidrogênio e um grupamento carbonila, que possui uma ligação dupla entre o carbono e o oxigênio. A diferença entre a glicose e a frutose é a posição do grupo carbonila, que é fundamental para determinar se será formada uma cetona ou aldeído após a hidrólise. No caso da frutose, fornecerá cetona e da glicose,

aldeído.<sup>1</sup>

Atualmente, a frutose, em muitos casos, substitui a glicose na dieta para portadores da diabetes melito, já que não depende da insulina para o seu metabolismo; porém, o seu uso excessivo pode trazer efeitos adversos, devido ao aumento de triglicéridos e de colesterol no sangue. Esse monossacarídeo está sendo mais usado como adoçante de bebidas e frutas industrializadas nos últimos anos, fazendo com que os consumidores acreditem ser menos prejudicial para a saúde. Em confeitarias, por exemplo, a frutose integra cerca de 1-2% do peso dos alimentos, podendo fazer parte de até 11% da composição se o alimento possuir frutas, e até 42% se contiver mel. Além de poder ser encontrada em doces, a frutose também é consumida por meio de vegetais, que por sua vez possuem 1-2% desse açúcar em sua composição. Com isso, pode-se garantir que a frutose é ingerida por toda a população atual, seja na forma de doces, vegetais, bebidas ou adoçantes.<sup>1</sup>

O metabolismo desse monossacarídeo, que pode saturar dependendo da concentração de substrato dos meios, depende de alguns órgãos, como o fígado, o intestino delgado e os rins. Por sua vez, esses 3 locais de metabolização possuem composição distinta, já que o fígado é revestido por tecido conjuntivo e possui lóbulos hepáticos como sua parte funcional; o intestino delgado é caracterizado por mucosa de tecido epitelial de revestimento colunar simples e lâmina própria composta por tecido conjuntivo propriamente dito frouxo; e os rins são compostos por cápsula de tecido conjuntivo denso com grande quantidade de fibras elásticas.

No intestino, a frutose é absorvida inicialmente pelo mecanismo de transporte facilitado, que independe da glicose, e depois por um cotransporte que, por sua vez, depende da glicose. A difusão facilitada acontece devido à presença de proteínas de membrana denominadas GLUT-5, que se localizam na borda em escova dos enterócitos epiteliais (células de absorção localizadas no intestino). Depois de absorvida, o monossacarídeo sai do enterócito, com o auxílio do GLUT-2, e vai para a corrente sanguínea, onde será transportada para o fígado, para ser metabolizada principalmente pela aldolase B.

O fígado é o órgão principal da metabolização da frutose, que é inicialmente metabolizada pela enzima ativa ceto-hexoquinase (KHK), que a converte em frutose-1-fosfato (F1P) e posteriormente clivado pela enzima limitante de velocidade aldolase B para o gliceraldeído (GA) e fosfato de di-hidroxiacetona (DHAP). O gliceraldeído passa por uma série de conversões metabólicas para formar o piruvato, que pode ser transformado em lactato, sofrer quebra oxidativa do acetil e malonil coenzima A (CoA), finalmente gerando o triacilglicerol (TAG). A formação do malonil-CoA pode alterar o equilíbrio entre oxidação e síntese de ácido graxos por meio de efeito na enzima acetil-CoA carboxilase, que resulta na inibição da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), que estimula a oxidação de ácidos graxos e a enzima carnitina-palmitoil-transferase I (CPT1), que controla a entrada de ácidos graxos na mitocôndria. A enzima

ATP citrato-liase (ACLY), que usa o citrato citosólico para gerar o acetil-CoA, também aumenta de nível pelo consumo da frutose. A proteína gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase converte o fosfato de di-hidroxiacetona em glicerol-3-fosfato, que, junto com os ácidos graxos, gera triacilglicerol.<sup>6</sup>

A intolerância hereditária à frutose, diferentemente da intolerância à lactose (que é doença intestinal), consiste em um defeito hepático causado pela deficiência da enzima aldolase B, que é presente principalmente no fígado, mas também nos rins e no intestino delgado, ocasionando o acúmulo da frutose-1-fosfato (F1P), o que danifica esses órgãos.<sup>7</sup> Além do aumento nos níveis de frutose-1-fosfato, ocorre a diminuição do nível de fósforo orgânico e o desarranjo no potencial de fosfato, o que explica sintomas como náuseas, vômitos, sobrecarga renal, acidificação urinária e dificuldade de reabsorção tubular. Logo, acontece o aumento da frutose no sangue, o bloqueio da atividade da fosforilase e frutose-1,6-difosfato-aldolase, que provoca a redução da glicólise e glicogenólise e a interrupção da gliconeogênese, o que justifica a hipoglicemia nos pacientes. Além disso, como a falta de fosfato interrompe todo o processo celular que requer fosforilação ou adenosina trifosfato, incluindo glicogenólise e a gliconeogênese, a administração do glucagon não é capaz de corrigir a hipoglicemia. Se o caso não for tratado, pode ser acentuado e ocasionar em falha renal, acidose metabólica, cirrose hepática progressiva, coma e, eventualmente, óbito.<sup>1,8-12</sup>

### Sintomas

No caso clínico de IHF, descrito por Lopes et al.<sup>13</sup>, é relatado lactente referenciado à Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, aos 4 meses de idade após quadro de vômitos alimentares. Ele obteve aleitamento materno exclusivo durante a primeira semana de vida e seguiu com o uso de fórmula infantil (Aptamil 1). Aos 3,5 meses de idade substituiu a fórmula infantil por fórmula de transição, o que marcou o início de quadro de regurgitações e vômitos, frequentes, volumosos e, ocasionalmente, em jato. Além disso, sonolência e prostração foram sintomas associados. Após exames complementares, foi descartada a hipótese de refluxo gastroesofágico ou estenose hipertrófica do piloro. Posteriormente, o quadro clínico se intensificou e foi adicionado a ele recusa alimentar e perda ponderal. Avaliações ecográficas indicaram aumento das dimensões hepáticas, sugestivo de hepatopatia metabólica, e foi descartada a hipótese de hepatite. Durante o internamento, houve troca da fórmula infantil, o que acompanhou ausência de sintomas e melhora nos valores das transaminases. A partir dos 4 meses de idade, iniciou-se introdução alimentar, incluindo sopa de legumes (batata, cebola, cenoura, nabo) e papa não láctea, carne aos 5 meses, papa de fruta aos 6 e fruta ao natural aos 7 (banana, pera, maçã). A criança manteve a ausência de sintomas até os 6-7 meses, o que condissu com a introdução às frutas. A partir disso, ressurge o quadro de vômito, recusa alimentar e perda

ponderal, associados a eritema perianal, agitação e choro noturno. Passava a ser considerada a hipótese de intolerância hereditária à frutose, compatível com o doseamento das aldoses hepáticas e a avaliação do irmão da criança, de 5 anos de idade, que apresentava recusa alimentar para frutas e alimentos açucarados. Exames indicaram a presença de um alelo mutante de aldolase B (A149P) na mãe e no irmão, o que, associado à história nutricional, confirmou o diagnóstico de IHF.<sup>13</sup>

A doença se manifesta através de uma série de sintomas, incluindo vômitos, náusea, sudorese, disenteria, icterícia e dores abdominais, frequentemente associados à hipoglicemia e acidose metabólica. Essa condição representa exemplarmente como fatores genéticos e dietéticos, ou seja, modificados pelo comportamento alimentar, podem interagir para causar doença. Cabe ressaltar que indivíduos com diferentes níveis de tolerância a esse monossacarídeo possuem manifestações clínicas diferentes.

É observado que em recém-nascidos com amamentação exclusivamente materna não há a manifestação de sintomas, o que se deve ao fato de que no leite a principal fonte de carboidrato é a lactose, dissacarídeo composto por galactose e glicose. O aparecimento de sinais ocorre, geralmente, após o desmame, durante a introdução alimentar, em que há a presença de alimentos que contém frutose, como frutas, vegetais e mel. Além disso, foi constatado que a ingestão persistente de açúcares nocivos leva à síndrome de toxicidade crônica, o que pode resultar em atrasos no crescimento e danos ao fígado e rins. Quando a criança consome frutose em grande quantidade a reação aguda é mais grave; já adultos costumam desenvolver aversão à alimentos ricos em frutoses após episódios de desconforto abdominal e náusea.

A ingestão de frutose, sacarose ou sorbitol promove aumento na atividade da frutoquinase, resultando na fosforilação da frutose em frutose 1-fosfato. A frutose-1-fosfato não é clivada em DHAP e gliceraldeído e se acumula em excesso devido a enzima aldolase B deficiente, em portadores de IHF. O resultado disso é a depleção de ATP e a diminuição dos níveis de fosfato inorgânico (Pi). Essa situação traz consequências para os rins, fígado e intestino, que, por sua vez, caracterizam os sintomas da IHF.

Nos rins, a diminuição dos níveis de fosfato inorgânico (Pi) promove desarranjo no potencial de fosfato, gerando sobrecarga, além de vômitos e náusea. O acúmulo de fosfato faz com que os rins percam sua capacidade, gerando acidificação urinária e dificultando a reabsorção tubular, o que pode levar à insuficiência renal. O acúmulo de frutose (que pode inclusive ser encontrado na urina), também é potente desencadeador de inflamação e necrose, podendo ser considerado 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 manifestação clínica presente desencadeada pela hipoglicemia, que é mantida devido ao comprometimento das vias metabólicas hepáticas mencionadas anteriormente, e

leva à formação de corpos cetônicos como produtos de uma via metabólica alternativa. A incapacidade hepática de regular a glicemia nessa doença 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 necessidade anabólica celular, apesar da hipoglicemia apresentada pelo paciente. Esse efeito no metabolismo do glicogênio é exacerbado pelos baixos níveis de Pi e explica a diminuição da resposta ao glucagon, 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. Ao nível hepático, prognóstico possível que pode se manifestar clinicamente é a cirrose hepática. O acúmulo de frutose-1-fosfato acarreta processo inflamatório no fígado, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios e recrutamento de células de defesa que irão destruir o parênquima hepático levando ao processo de necrose e desarranjo de todo seu metabolismo, podendo evoluir para esteatonecrose e cirrose hepática em casos mais crônicos. Além disso, é possível observar em pacientes com IHP 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 o ácido úrico. Essas complicações podem acarretar manifestações hemodinâmicas tardias, coma e até mesmo ao óbito.

Por fim, no intestino, estudos realizados sugerem que a abundância de bactérias das espécies *Eubacterium eligens*, *Eubacterium rectale* e as pertencentes ao gênero *Streptococcus* se encontram diminuídas com a ingestão de frutose; essas bactérias são conhecidas, respectivamente, por conter enzimas que degradam polissacarídeos, agir na produção de butirato e por ser responsável por fermentar a lactose e a sacarose e por metabolizar a frutose.<sup>14</sup> A presença de frutose no intestino de indivíduo intolerante desencadeia rapidamente a sua fermentação pelas bactérias intestinais antes de ser absorvida, produzindo hidrogênio, dióxido de carbono e ácidos graxos de cadeia curta. Isso se traduz na produção de gás, que causa distensão abdominal associada a desconforto, flatulência, náusea, dor abdominal e disfunção intestinal.<sup>15</sup> A frutose sendo incompletamente absorvida contribui para a alteração da microbiota intestinal como se pode verificar na Figura 2.<sup>16</sup> Este processo ocorre principalmente no intestino grosso proximal e possivelmente no intestino delgado distal. Quando há incapacidade de absorver adequadamente a frutose, ela pode ser utilizada como substrato pela microbiota para fermentação, ou ainda, favorecer a proliferação

de bactérias que fermentam a frutose, originando a liberação de compostos fermentados que se traduzem em sintomas gastrointestinais e em inflamação que causa disbiose e altera a permeabilidade intestinal.<sup>16</sup>



Fonte: Adaptado de Payne, Chassard and Lacroix<sup>16</sup>

**FIGURA 2** — Possível mecanismo pelo qual a frutose promove alterações na microbiota

### Diagnóstico

Os testes genéticos podem ser utilizados para o diagnóstico. Ele é feito em um probando com distúrbios metabólicos sugestivos e achados clínicos após exposição à dieta com frutose, sacarose, ou sorbitol, demonstrando variantes patogênicas bialélicas em ALDOB identificadas em testes genéticos moleculares ou, raramente, em atividade deficiente de frutose hepática 1-fosfato aldolase (aldolase B) na biópsia hepática. O teste de tolerância de frutose (“desafio da frutose”) no diagnóstico de IHF deve ser evitado devido a seu perigo. Além disso, destaca-se que anamnese detalhada, principalmente para o hábito alimentar do paciente, leva ao diagnóstico.

Os métodos diagnósticos menos invasivos são realizados a partir do sequenciamento de todo o gene ou, ainda, análise de hibridação de oligonucleotídeo específica do alelo (ASO), ambos necessitando apenas de uma amostra sanguínea para a realização. O diagnóstico de IHF em adultos representa um grande desafio. É necessário o conhecimento das mutações da intolerância, existem 7 mais conhecidas que compõem aproximadamente 82% dos alelos da IHF conhecidos em todo o mundo, e mais de 10% dos alelos são desconhecidos. A realização dos testes diagnósticos é de grande importância para a localização de demais informações ainda desconhecidas, que podem contribuir positivamente para melhor tratamento e novos meios diagnósticos.

Ademais, o diagnóstico da intolerância à frutose (má absorção da frutose) pode ser feito por teste respiratório realizado em jejum de pelo menos 8 h. Este requer que os pacientes não tenham fumado, mascado chicletes ou rebuçados e não tenham feito exercício físico pelo menos nas 4 h anteriores ao exame. Não podem ser usados antibióticos, laxantes ou realizada colonoscopia no período de 14 dias antes do teste respiratório. No dia anterior a ele deve ser realizada dieta pobre em

carboidratos, evitando o consumo de alimentos que contenham frutose e lactose, além de alimentos ricos em fibra e gordura. O teste é baseado no fato de que a frutose não absorvida é fermentada pelas bactérias, resultando na produção de AGCCs e gases, como hidrogênio. Este teste mede a quantidade de hidrogênio expirado, que foi resultado da fermentação da frutose e parcialmente absorvido para a corrente sanguínea e chegou aos pulmões, onde é possível ser quantificado. O teste respiratório requer primeiramente a desinfecção da boca e dentes. É obtida amostra de ar expirado em jejum, e em seguida o paciente ingere solução de frutose dissolvida em água. Amostras de ar expirado são realizadas após ingestão da solução de frutose e de 30-30 min até ao máximo de 3 h, sendo quantificada a quantidade de hidrogênio expirado. Os resultados têm em conta a quantidade de hidrogênio liberado, mas também a sintomatologia associada. Assim, a má absorção da frutose é definida como aumento igual ou superior a 20 ppm de hidrogênio expirado ao valor base, obtido no momento antes da ingestão da frutose. Um valor 2 vezes superior ao de base, acompanhado de sintomas (distensão abdominal, flatulência, náuseas, diarreia, dor e refluxo) são indicativos de intolerância à frutose. A coexistência de sintomas e de má absorção à frutose é definida como intolerância à frutose.

### Tratamento

Devido ao fato de que a IHF resultar de mutações no gene ALDOB (aldolase B) localizado no cromossomo 9q31 - homo ou heterozigótica composta -, não existe tratamento eficaz como na intolerância à lactose. Ao contrário da lactase, a enzima aldolase B não está disponível em forma de cápsula. Portanto, o cerne do tratamento da IHF é a restrição alimentar de frutose, sacarose, sucralose e sorbitol. Em situações de hospitalização, é crucial evitar o uso de líquidos intravenosos contendo frutose, assim como fórmulas infantis e medicamentos que contenham essa substância.

Dado que a ingestão reduzida de frutas e vegetais é parte essencial da dieta, é recomendado suplementar diariamente com multivitamínico sem açúcar para prevenir deficiências de micronutrientes, principalmente vitaminas hidrossolúveis.

Após a identificação de variantes patogênicas no gene ALDOB em um membro afetado da família, testes de portadores para familiares em risco, testes pré-natais durante gestações de risco e até mesmo testes genéticos pré-implantação podem ser realizados e são aconselháveis. Isso ocorre porque a IHF é transmitida de maneira autossômica recessiva. Quando ambos os pais são portadores de uma variante patogênica do gene ALDOB, cada irmão de um indivíduo afetado possui probabilidade de 25% de ser afetado, 50% de ser portador e 25% de não herdar nenhuma das variantes patogênicas.

Normalmente, quando a restrição alimentar completa de frutose, sacarose, sorbitol e/ou sucralose é iniciada desde o início da vida e mantida de maneira rigorosa, o prognóstico é positivo, incluindo desenvolvimento neurocognitivo normal, saúde geral e esperança de vida.



No entanto, a falta de adesão às restrições alimentares recomendadas pode levar ao desenvolvimento de doenças hepáticas e/ou renais crônicas.<sup>17,18</sup>

## CONCLUSÃO

IHF é erro raro e inato do metabolismo, resultado de mutações em ALDOB, localizado no braço longo do cromossomo 9. Possui herança autossômica recessiva, resulta em acúmulo indevido de frutose na corrente sanguínea e causa sintomas gastroentéricos. Pode evoluir para doenças mais graves, principalmente renais e hepáticas. Porém, de maneira geral, o prognóstico é bom, desde que haja total restrição de frutose na alimentação e suplementação polivitamínica, uma vez que a diversidade alimentar do portador é mais limitada.

### Afilição dos autores:

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Irlena Monica Wisniewska de Moura

E-mail: irlenamoura@futebolmoderno.com.br

### Como citar:

de Souza RF, Erdmann RP, Ferreira NB, Chiaratti BS, de Abreu VA, Camargo MCA, de Paula JBA, Krupa MJ, de Moura IMW. Intolerância hereditária à frutose: etiologia e principais características clínicas. *BioSCIENCE*. 2024;82:e025

### Contribuição dos autores:

Conceituação: Maria Júlia Krupa

Investigação: Bianca Sanderson Chiaratti

Supervisão: Julia Balda Albano de Paula

Funções/escrita - rascunho original: Nathália Borges Ferreira

Metodologia: Marina Casagrande do Amaral Camargo

Administração do projeto: Rafaela Precoma Erdmann

Redação (esboço original): Rafael Fortaleza de Souza

Redação (revisão e edição): Irlena Monica Wisniewska de Moura

Recebido em: 21/03/2024

Aceito em: 05/05/2024

## REFERÊNCIAS

- Barreiros RC, Bossolan G, Trindade CEP. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. *Rev. Nutr.* 2005;18(3):377–89. Doi: 10.1590/S1415-52732005000300010
- Wilder-Smith CH, Li X, Ho SS, Leong SM, Wong R, Koay ES, et al. Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(1):14–21. Doi: 10.1177/2050640613505279
- Fedewa A, Rao SSC. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(1):370. Doi: 10.1007/s11894-013-0370-0
- Pinheiro FC, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD. Epidemiological aspects of hereditary fructose intolerance: A database study. *Hum Mutat.* 2021;42(12):1548–66. Doi: 10.1002/humu.24282
- Singh SK, Sarma M Sen. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(4):321–9. Doi: 10.5409/wjcp.v11.i4.321
- Febbraio MA, Karin M. 'Sweet death': Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metab.* 2021;33(12):2316–28. Doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.004
- Horst KTH, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017;9(9):981. Doi: 10.3390/nu9090981
- Coffee EM, Yerkes L, Ewen EP, Zee T, Tolani DR. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(1):33–42. Doi: 10.1007/s10545-009-9008-7
- Kim MS, Moon JS, Kim MJ, Seong MW, Park SS, Ko JS. Hereditary Fructose Intolerance Diagnosed in Adulthood. *Gut Liver.* 2021;15(1):142–5. Doi: 10.5009/gnl20189
- Berghe GVD. Inborn errors of fructose metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1994;14:41–58. Doi: 10.1146/annurev.nu.14.070194.000353
- Cox TM. Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. *Arch Dis Child.* 1993;69(4):413–5. Doi: 10.1136/adc.69.4.413
- Froesch ER. Disorders of fructose metabolism. *Clin Endocrinol Metab.* 1976;5(3):599–611. Doi: 10.1016/s0300-595x(76)80042-4
- Lopes AI, Almeida AG, Costa AE, Costa A, Leite M. Hereditary fructose intolerance. *Acta Med Port.* 1998;11(12):1121–5. Doi: 10.1111/j.0954-6820.1972.tb05320.x
- Wright HD. Direct fermentation of disaccharides and variation in sugar utilisation by *Streptococcus thermophilus*. *J Pathol Bacteriol.* 1936;43(3):487–501. Doi: 10.1002/path.1700430306
- Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1256–70. Doi: 10.1111/apt.13167
- Payne AN, Chassard C, Lacroix C. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obes Rev.* 2012;13(9):799–809. Doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01009.x
- Li H, Byers HM, Diaz-Kuan A, Vos MB, Hall PL, Tortorelli S, et al. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):428–32. Doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.016
- Bijarnia-Mahay S, Mowva S, Gupta N, Puri RD, Kotecha U, Saxena R, et al. Molecular Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance: Founder Mutation in a Community from India. *JIMD Rep.* 2015;19:85. Doi: 10.1007/8904\_2014\_374