

POLICLINICO DOCENTE UNIVERSITARIO
“DR. AURELIO MARTINEZ MEJIAS”
YATERAS.

FENILCETONURIA. ASPECTOS NOVEDOSOS DE SU DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Dr. Demetrio Pérez Kindelán¹, Dr. Juan Fernández Masó², Dr. Juan García Álvarez³, Dra. Minellis Guilarte Romero⁴, Dra. Virginia Gulgar Williams¹, Dra. Maryanis Martínez Hermida⁵, Dr. Hubel Portillo Caraballo.⁶

RESUMEN

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica hereditaria, causada por deficiencia de la enzima fenilalanina β hidroxilasa o de su cofactor, la tetrahidrobiopterina, la cual conlleva al individuo afectado al retraso mental si no se realiza el diagnóstico y tratamiento oportuno. Se presenta con una frecuencia de 2-6 casos por cada 100 000 habitantes en Europa y Norteamérica, mientras que en Cuba es de 1 por cada 50 000 nacimientos. Esta entidad se puede diagnosticar mediante pruebas que detecten la presencia de fenilalanina en sangre para identificar los niños fenilcetonúricos. Actualmente, se utiliza en Cuba el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA) con probada efectividad, que garantiza la rapidez de los resultados. El tratamiento precoz previene los daños al sistema nervioso central y evita el retraso mental en el paciente. Algunos investigadores se dedican al desarrollo de una versión de la enzima faltante mediante la ingeniería genética y otros exploran la posibilidad de tratar la fenilcetonuria con terapia genética.

Palabras clave: FENILCETONURIAS/diagnóstico; FENILCETONURIAS/terapia; FENILCETONURIAS/epidemiología.

¹ *Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.*

² *Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Instructor.*

³ *Master en Ciencias Pedagógicas y Atención Integral al Niño. Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Consultante.*

⁴ *Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instructor.*

⁵ *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instructor.*

⁶ *Residente de Año de Medicina General Integral.*

INTRODUCCION

Los errores congénitos del metabolismo causan aquellas enfermedades cuya etiología altera genéticamente a las enzimas que catalizan algún proceso metabólico, lo que hace que ocurran trastornos en sus funciones normales. En la actualidad se han descubierto centenares de procesos bioquímicos hereditarios descritos como errores innatos del metabolismo.

La fenilcetonuria (PKU) es una entidad incluida dentro de estos errores congénitos, provocada por la ausencia de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa que causa una acumulación excesiva de fenilalanina en sangre que lleva al enfermo al retraso mental.

Se conoce que se heredan con un patrón de herencia autosómico recesivo, con una incidencia de 1 por cada 50 000 mil nacimientos en nuestro país. Hasta la fecha se han detectado 54 pacientes afectados. Es importante realizar el diagnóstico precoz de esta entidad para su tratamiento oportuno, pues comienza a manifestarse de manera insidiosa y se calcula que un lactante no tratado pierda 50 puntos del coeficiente intelectual al año de vida.

Es por ello que nos dedicamos al estudio de esta enfermedad, para lograr un diagnóstico preciso y oportuno que facilite el inicio del tratamiento lo más temprano posible, evitando los daños que suele causar esta entidad a los pacientes afectados.

DESARROLLO

DIAGNOSTICO

El pesquisaje neonatal es el mejor método para la detección temprana de la hiperfenilalaninemia (HFA). En Cuba, a partir de 1986 con el programa de diagnóstico y prevención de enfermedades hereditarias, comienza a realizarse el pesquisaje para identificar los recién nacidos fenilcetonúricos.

Estos bebés se pueden diagnosticar mediante pruebas que detecten la presencia de fenilalanina en la sangre, como el método microbiológico de Guthrie, consistente en la toma de sangre capilar al nacimiento, obtenida al pinchar el talón del neonato. La sangre se impregna a un papel de filtro y se compara el nivel de crecimiento inducido por la muestra con los niveles

estándar en una cepa de la bacteria *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51) que requiere de la fenilalanina para su crecimiento.

Este método tiene algunas desventajas, tales como:

- 1- Se necesitan laboratorios con condiciones especiales de esterilidad para el montaje de las placas Petri.
- 2- Revitalización del bacilo y descontaminación con otros microorganismos al menos 1-2 veces al año.
- 3- Escasez de placas Petri de 16 cm (no son producidas en el país).
- 4- Es una técnica cualitativa, se necesita de una técnica cuantitativa para la confirmación.
- 5- La tecnología resulta costosa y no permite la descentralización del programa.

Actualmente se utiliza el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA), de factura cubana, con probada efectividad que garantiza la rapidez de los resultados. Este sistema comenzó a aplicarse en el año 2000, con el objetivo de lograr un diagnóstico temprano de la enfermedad y de incrementar la cobertura del programa.

Sus ventajas:

- 1- Rapidez en la evaluación de las muestras.
- 2- Detección más temprana de la enfermedad e introducción de la dieta en el primer mes de vida e incluso antes.
- 3- Flujo de información efectivo.
- 4- Número reducido de falsos positivos (2 muestras para un 0.05 %).
- 5- Rápida familiarización de los analistas con este método.
- 6- Mayor exigencia en cuanto al trabajo de los equipos básicos de salud en la obtención y traslado de las muestras.
- 7- Descentralización y optimización del pesquisaje.

Consideraciones prácticas:

- a) La toma de muestra debe realizarse del talón del bebé entre el quinto y décimo día después del nacimiento. La realiza el médico o la enfermera de la familia y la entrega a la enfermera de tecnología avanzada para su procesamiento en el laboratorio de genética provincial.

- b) Una transfusión de sangre o el tratamiento con suero o plasma al recién nacido previo a la toma de muestra pueden alterar los resultados, por tanto, si es posible obtener la muestra antes de transfundir al bebé.
- c) La sangre procedente del cordón umbilical no puede ser empleadas para el pesquizaje de fenilcetonuria. Los recién nacidos deben de haberse alimentado previamente con leche antes de la determinación de fenilalanina.
- d) La sangre recolectada debe llenar la totalidad del círculo (Anexo 1).

Principales riesgos de la toma de muestra:

- Sangrado excesivo.
- Desmayo.
- Hematoma (sangre acumulada debajo de la piel)
- Infección.
- Múltiples punciones para localizar las venas.

Valores de referencia:

FORMAS	RANGO
Valor aceptable	4 – 8 mg/ DI
Fenilcetonuria benigna	4 – 19 mg/ DI (240–1140 µmol/L de sangre)
Hiperfenilalaninemia transitoria	4 – 10 mg/ DI (240 – 600 µmol/L de sangre)
Forma clínica maligna	4 – 40 mg/ DI (240 – 2400 µmol/L de sangre)
Forma clínica atípica	10 – 20 mg/ DI (600 – 1200 µmol/L de sangre)
Fenilcetonuria clásica	Mayor de 20 mg/ DI (1200 µmol/L de sangre)

Otro método para diagnosticar la enfermedad se basa en la positividad de la prueba del cloruro férrico en la orina. También es posible realizar el diagnóstico prenatal; la enzima implicada puede detectarse en el cultivo de células de líquido amniótico pero es muy costosa. En Cuba no se realiza por el momento.

TRATAMIENTO

Es de vital importancia el inicio del tratamiento desde los primeros meses de vida, con el fin de prevenir un mayor daño del SNC y evitar que posteriormente el paciente tenga retraso del neurodesarrollo o mental.

El Instituto Nacional de Nutrición e Higiene de los Alimentos, con el apoyo de los hospitales provinciales, es el encargado del seguimiento y atención a estos pacientes a través de los grupos multidisciplinarios creados en todas las provincias.

Después del diagnóstico se recurre a una alimentación totalmente libre de fenilalanina, con el cálculo exacto de proteínas que el paciente necesita. Este procesamiento se hace con todos los pacientes individualmente pues cada uno necesita cantidades especiales según: edad, sexo, necesidades calóricas y niveles de fenilalanina en sangre.

Se determina, además, el contenido nutricional de los alimentos (Anexos 2 y 3), las diferentes porciones que debe consumir el paciente y se le confecciona un menú de alimentos, el cual debe cumplir para mantener los niveles de fenilalanina en sangre dentro de los valores permisibles que eviten la progresión de la enfermedad hacia el retraso mental.

Los pacientes con esta entidad no pueden ingerir alimentos de origen animal (carne, leche y sus derivados, huevo, pollo, embutidos, igualmente, frijoles y cereales) pues son ricos en proteínas.

Como fuente de proteína, en particular, en Cuba, se le suministra a cada paciente un producto industrial de origen sintético con hidrolizados y aminoácidos libres de fenilalanina, llamado **Milupa**, para completar las recomendaciones de proteína que necesitan. Es un polvo que se disuelve en agua, no necesita cocción y se debe administrar en desayuno, almuerzo, comida y antes de dormir, con el fin de garantizar que el aporte proteico sea equitativo las 24 horas del día. No es recomendable unirlo con el resto de los alimentos, es decir, se toma antes de cada comida.

El alimento es importado y cada unidad cuesta aproximadamente 60 dólares en el mercado exterior. Un paciente puede consumir hasta 6 unidades al mes de **Milupa** o PKU, en dependencia de la edad, las cuales se les garantizan de forma gratuita. Por lo que no es difícil imaginar cuán costosa resulta esa enfermedad para el país. Además de entregársele todos los meses un módulo de alimentos que complementa la dieta de estos pacientes.

En Estados Unidos se emplea el **Lofenalac**, leche en polvo infantil especial para bebés con fenilcetonuria con contenido extremadamente bajo en fenilalanina.

ASPECTOS PSICOSOCIALES DE LA ENFERMEDAD

La fenilcetonuria es una de las pequeñas imperfecciones de la biología humana, uno de los defectos del genoma humano que se refleja en la vida.

El carácter de estos enfermos es amistoso y bondadoso pero a menudo sienten temor y se asustan con facilidad. El 10 % de los casos muestra fases de rabia y comportamiento difícil.

Las etapas del desarrollo habitual, la edad en la que el niño se sienta y habla, en ocasiones se alcanzan a la edad normal, pero de ordinario se retrasan. En la edad límite en que debe esperarse que el niño normalmente realice estos actos el 35 % no puede andar y el 63 % no puede hablar.

La mayoría de las muertes ocurren en individuos jóvenes, después de una larga y extenuante enfermedad, que puede producir una gran variación de cambios patológicos sin relieve. Un signo frecuente es que el peso del cerebro alcanza solo 2/3 del considerado como normal.

El sabor de todos los preparados que contienen proteínas tras la hidrólisis ácida es desagradable, por tanto, su aporte proporciona considerables dificultades sobre todo en los períodos iniciales.

Cristina Tamayo Álvarez, especialista en Psicología de la Salud y miembro del grupo multidisciplinario del Programa de Fenilcetonuria, considera que cuando el trastorno es detectado en los primeros días no sólo debe realizarse un seguimiento en cuanto a la dieta, también es necesario observar con sistematicidad el desarrollo psicomotor para determinar si tienen lugar retrocesos o detenciones en la maduración del SNC.

Esta especialista argumenta, además, que en la medida en que el paciente crece, es analizado el desarrollo de su inteligencia por medio de las pruebas psicométricas. Además, por las informaciones de padres y maestros se puede conocer cómo evolucionan el aprendizaje y el comportamiento. Si durante el período en que se diagnostica la fenilcetonuria ya el individuo es retrasado mental, de igual modo se requiere una atención psicológica para la remisión a una escuela especial, institución de salud o asesoramiento para una adecuada educación del paciente y así manejar de manera eficaz los problemas de su conducta.

La mayoría de los fenilcetonúricos cubanos son adolescentes y adultos, circunstancia que implica considerar el seguimiento clínico con mayor amplitud, no sólo vinculado con la alimentación básica y complementaria sino, también, con la sexualidad, la reproducción y el desarrollo de una vida plena e integrada a la sociedad, con las mismas posibilidades de estudio y trabajo que el resto de los cubanos.

Ser fenilcetonúrico provoca afecciones que inducen a un retraso mental del paciente que puede ser severo, además, de cierto grado de hiperquinesia y en algunos casos poca comunicación con el medio que le rodea.

PRONOSTICO Y ASPECTOS NOVEDOSOS DE LA ENFERMEDAD

Los investigadores están estudiando el pronóstico a largo plazo de los niños nacidos de madres tratadas por fenilcetonuria durante el embarazo. Estos niños habitualmente no presentan defectos congénitos pero los investigadores quieren conocer si son capaces de alcanzar su máximo de potencial cognitivo.

Otros investigadores se dedican al desarrollo de una versión de la enzima faltante mediante la ingeniería genética, que podría permitir a los individuos afectados por fenilcetonuria tener una dieta más normal con el tiempo. El centro March of Dimes está explorando la posibilidad de tratar la fenilcetonuria con terapia genética.

La enfermedad se manifiesta por primera vez algunas semanas después del nacimiento, iniciándose con una elevación en el plasma de la fenilalanina hasta un nivel 30 veces superior al normal y por la excreción de ácido fenilpirúvico por la orina. Transcurridos 6 meses se hace patente el retraso del desarrollo mental. La mayor parte de los pacientes son deficientes graves o profundos y en ocasiones se alcanza la deficiencia media. Esta afección no causa la muerte, es el deterioro neurológico el que la provoca.

Actualmente se está investigando con dietas pobres en fenilalanina en pacientes de hasta cuatro meses de vida, desarrollándose los niños normalmente en todos los aspectos. En lactantes de mayor edad y, sobre todo en los niños pequeños, la mayoría de las veces las lesiones del sistema nervioso central son ya tan avanzadas e irreversibles que aún con una dieta especializada sólo puede conseguirse una escasa o moderada mejora del paciente con respecto a su capacidad psíquica.

Los pacientes que no son tratados terminan cayendo en la imbecilidad. Las posibilidades de supervivencia están acortadas sobre todo para los idiotas profundos.

BIBLIOGRAFIA

1. Abadie V. Le nouveau né de mère phenylketonurique. En: *Progres en Neonatologie J Nat Neonatol.* 1995;15(25):117-26.
2. Abadie V, Lyonnet S, Maurin N, Berthelon M, Caillaud C, Giraud F, *et al.* Gpg dinucleotides are mutations hot spot in phenylketonuria. *Genomics.* 1989;5:935-9.
3. Artuch R, Vilaseca MA, Moreno J, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J. Decrease serum ubiquinone-10 concentration in PKU. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:892-985.
4. Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P, Clemens PC, Monch E. Rationale for the german recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr.* 1999; 158:46-54.
5. Campistol J, Arellano M, Poo P, Escofet C, Pérez P, Vilaseca MA. Embriopatía por fenilcetonuria materna. Una causa de retardo mental poco diagnosticada. Revisión de 8 observaciones. *An Esp PEditorial.* 1999;51:139-42.
6. Campistol J, Cambra F, Lambruschini N, Vilaseca MA, Fuste ME. *Manual PKU.* Barcelona: Hospital Sant Joan de Deu; 1997.
7. Campistol J, Vilaseca MA, Cambra F, Lambruschini N. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. *Act Nutr,* 1998; 24:22-9.
8. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Canbra FJ, Fuste E, Gomex L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* Madrid: Editorial Ergon SA; 2001.p.195-206.
9. Dworniczak B, Kalaydjieva L, Pankoke S, Aulehla-Scholz C, Allen G, Horst J. Analysis of exon 7 of the human phenylalanine hydroxylase gene: a mutation hot spot. *Hum Mut.* 1992;1(2):138-46.
10. Eisensmith R, Okano Y, Dsovich M, Wang T, Guttler F, Lou. Multiple origins for phenylketonuria in Europe. *Am J Hum Genet.* 1992;51:1355-65.
11. Guthrie R, Susie A. A simple method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Peditrics.* 1963;32:338-43.

12. Gulberg P, Guttler F. Broad range DGGE for single-step mutation scanning of entire gene: application to human phenylalanine hydroxylase gene. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22(5):880-1.
13. Gutiérrez GE, Barrios GB, Gutiérrez R, Damiani RA. Caracterización molecular de fenilcetonúricos cubanos. *Rev Cubana Pediatr.* 2002;75(2):101-5.
14. Hanley WB, Lee AW, Hanley AJ, Lehotay DC, Austin VJ. Hypotirosinemia in PKU. *Molec Genet Metanol.* 1999;69:286-94.
15. Herlero L, Atencio G, Vega JL, Gutiérrez E. Programa para el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria en Cuba (informe preliminar). *Rev Cubana Pediatr.* 1986;58:27-33.
16. MINSAP. Atención a la fenilcetonuria en Cuba. Comisión Cubana de Errores Congénitos del Metabolismo. La Habana: MINSAP; 2002.
17. Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. *J Pediatr.* 1989; 114: 895-900.
18. Nowacki P, Byck S, Prevost L, Scriver CR. The PAH mutation analysis consortium database: update 1996. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25(1):139-42.
19. Pérez B, Desviat L, Cornejo V, Ugarte M. Mutations and polymorphisms in phenylalanine hydroxylase gene in Chile. *Am J Hum Genet.* 1995 (Suppl);57:A971.
20. Report of MEditorialical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arc Dis Chil.* 1993; 68:426-7.
21. Saudubray JM, Touati G, De Lonlay P, Barnerias C, Beyler C. Maladies herEditorialitaires du metabolisme et grossesse. En: Azoulay M. XVIII Journees de Tech Avenc en Gynecol Obstet Perinatol et Pediatric. Paris: Editorial ESKA; 2002.p.677-96.
22. Sculz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Pediatr.* 1995;84:743-8.
23. Scriver CR, Kaufman S, Einsensmith RC, Woo SLC. The hyperfenylalaninemias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherit disease.* New York: Mc Graw Hill; 1995.p.1015-75.
24. Sierra C, Vilaseca MA, Moyano D, Brandi N, Campistol J. Antioxidant status in hyperphenylalaninemia. *Clin Chim Acta.* 1998;276:1-9.
25. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients and clinic directors. *Pediatrics.* 1999; 104: 68.