

Fenilcetonuria asociada a craneostenosis y fisura palatina

Dres.: C. Noziglia del N., J. Contreras A., y **Q.F.L. Arévalo F.

ABSTRACT

A baby male, product of a normal pregnancy with 38 weeks gestation and a birth weight of 2600 g was studied.

When 2 months old he was brought into the hospital because of a bronchopneumonia. On physical examination on entry into hospital it was found that he had a cleft palate, microcephaly, white skin and black hair and a generalizad dermatitis.

Cranial X-Rays confirmed the existence of a cranium stenosis and the ferric chloride test as also the aminoacid chromatography in blood and urine permitted a diagnosis of phenylketonuria.

He was treated with a diet of 1.2 g/kg/day of proteins, there not being to hand special milk formula.

He died after being operated on for his cranium stenosis.

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica de los aminoácidos aromáticos. Es una enfermedad hereditaria—transmisible en forma autosómica recesiva.⁹ La incidencia en caucásicos es de 1 en 20.000 habitantes.⁹

Patogenia: en sujetos normales la fenilalanina es convertida a tirosina en el hígado por la fenilalanina hidroxilasa.⁸ En los homocigotos para la fenilcetonuria clásica no hay actividad de esta enzima y la fenilalanina en sangre aumenta de 30 a 100 mg%, ya a las 2 ó 3 semanas de vida.⁸

Existen recién nacidos en los cuales hay un retardo de la maduración enzimática; en general prematuros, con fenilalaninemia elevada transitoriamente.

La actividad de la fenilalanina hidroxilasa en otros casos puede estar disminuida entre 1/2 y 1/10 de lo normal, dando hiperfenilalaninemia moderada sin fenilcetonuria.⁸

Clinica: retardo mental severo, con C.I. de 30 o menos, frecuentemente ojos azules, piel clara, eczema, microcefalia, convulsiones, atetosis, hipertonicidad e hiperreflexia.^{8,9}

Los niños fenilcetonúricos no tienen daño cerebral al nacer y sólo lo adquieren al ingerir fenilalanina.

CASO CLINICO

Lactante menor, sexo masculino, nacido el 4 de marzo de 1977, en la Maternidad del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, con peso al nacer de 2.600 g y Apgar 9 al minuto; producto de embarazo normal, controlado de 38 semanas de gestación, primípara de 18 años sin fenilcetonuria, con fenilalaninemia normal.

Hospitalizado por primera vez en la Unidad de R.N., desde las 6 hrs. de vida hasta los 10 días de edad por ictericia fisiológica, fisura palatina y rinitis purulenta a Pseudomona, secundaria a sonda nasogástrica colocada por gran dificultad para alimentarse.

Hospitalizado por segunda vez el 22 de abril, a los 18 días de edad, durante 11 días por diarrea aguda con deshidratación, desnutrición, otitis media supurada, fisura palatina y craneostenosis.

Tercera hospitalización el 5 de mayo a los 2 meses de edad, por bronconeumonía, desnutrición, fisura palatina, craneostenosis y dermatitis seborreica.

Al examen físico llaman la atención los siguientes hechos: * piel blanca, pelo negro, ojos café, dermatitis seborreica generalizada, rebelde a tratamiento, bregma cerrado con sutura sagital ligeramente solevada y alargamiento anteroposterior de la cabeza, CC máxima de 35 cm, fisura palatina, hipertonia muscular generalizada e hiperreflexia profunda, Moro y marcha espásticas.*

Hemograma, orina, líquido cefalorraquídeo, protrombina normales. Grupo sanguíneo A₂ Rh (+)

VDRL (-)

Rx Tórax normal.

Rx Cráneo: ** deformación de cráneo compatible con dolicocefalia.

Interconsulta a Neurocirugía: confirma craneostenosis de indicación operatoria (escafocefalia).

Fondo de ojo: Papilas de color, forma y límites normales. Coloración de la retina normal, excepto en partes superiores que están de color blanquecino grisáceo. Sigue sólo ocasionalmente la luz y se distrae. No se puede establecer aún si hay o no visión.

Test cloruro férrico en orina: intensamente positivo.

Cromatografía* en sangre y en orina, muestran fenilalanina muy elevada.

Evolución y tratamiento: evolución con curva de peso plana durante 2 meses, no creciendo la circunferencia craneana y haciéndose cada vez más manifiesta la hipertonia, hiperreflexia y daño cerebral.

El tratamiento dietético se realizó con un aporte total de 1,2 g/kg/día de proteínas, más un agregado de grasas e hidratos de carbono que aportaba un total de 250 cal/kg/día, por no disponer de elementos dietéticos con poca fenilalanina. Aporte de fenilalanina = 65 mg/kg/día.

*Servicio de Pediatría Hospital Gustavo Fricke. Viña del Mar.

**Laboratorio Clínico Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso.

Se traslada a Neurocirugía donde se interviene el día 26 de julio, falleciendo a las 2 hrs. de la operación, a los 4 1/2 meses de vida.

El informe de autopsia no reveló otras malformaciones.

COMENTARIO

En países desarrollados como Gran Bretaña y U.S.A., la búsqueda de algunas enfermedades metabólicas, entre ellas la fenilcetonuria, se efectúa mediante screening test en todos los recién nacidos en forma dirigida y precoz entre el 4.^o y 10.^o días de vida, con lo cual se logra pesquisar el total de los casos.¹

Al nacer el niño no tiene daño cerebral y éste sólo se produce al introducir la fenilalanina en la dieta.² Si el tratamiento se inicia en el período neonatal, el cerebro debe desarrollarse normalmente; si el tratamiento se inicia después de algunas semanas, el C.I. tiende a ser menor; si el tratamiento se inicia después de los 6 meses de edad, a menudo se observa una leve mejoría del C.I., pero el paciente permanecerá con retardo mental.³

Para hacer dg precoz se dispone del test de Guthrie.^{5, 6, 7} Consiste en la inhibición del desarrollo del bacilo subtilis, por medio de un antagonista de la fenilalanina, la betionilalanina. Si la fenilalanina en sangre está elevada, la inhibición no se produce y se desarrolla la bacteria. La sensibilidad del test detecta niveles de fenilalanina sobre 4 mg%.

El test del cloruro férrico⁸ en orina con viraje a verde, nos indicaría la posibilidad de uno de los siguientes errores del metabolismo: fenilcetonuria, tirosinemia, histidinemia, malabsorción de metionina o enfermedad de jarabe de arce. Tiene el inconveniente que no detecta hiperfenilalaninemia sin fenilcetonuria, por lo tanto no es útil en el período de recién nacido.

Phenistix:⁸ el test consiste en el cambio de coloración a verde en un pañal mojado con orina del enfermo. Tiene el mismo inconveniente que el test del cloruro férrico que no detecta hiperfenilalaninemia sin fenilcetonuria.

La confirmación diagnóstica se establece mediante cromatografía en sangre, orina y L.C.R., y determinación cuantitativa de fenilalanina en sangre.^{8, 9} Fenilalaninemia normal = 0,6 a 1,45 mg%. Hiperfenilalaninemia = 5 a 20 mg%. Para que aparezca fenilalanina y sus metabolitos en la orina, la fenilalanina en sangre debe estar en niveles entre 10 y 20 mg%.⁹

Tratamiento: consiste en reducir la ingesta de fenilalanina a niveles que prevengan la hiperfenilalaninemia⁴ manteniéndola en niveles de 4 a 8 mg%, lo que se logra con un aporte de más o menos 50 mg/kg/día de fenilalanina. Esta dieta se suplementa con hidratos de carbono, grasas, fruta y polivitamínicos.

El tratamiento dietético estricto debe mantenerse hasta los 5 ó 7 años⁹ y posteriormente la ingesta de proteínas debe ser pobre.

La hiperfenilalaninemia de la embarazada daña el cerebro del feto, por lo tanto el tratamiento de ésta debe ser riguroso, manteniendo niveles de fenilalanina plasmática de 6 a 8 mg%.⁹

Embarazadas con hiperfenilalaninemia tienen mayor incidencia de hijos con malformaciones congénitas, como microcefalia y defectos cardíacos.⁹ También se describen abortos a repetición y niños pequeños para la edad de gestación.⁹

En los niños con fenilcetonuria se describe la microcefalia, pero no hemos encontrado comunicada la craneostenosis ni la fisura palatina en la literatura a nuestro alcance, motivo por el cual hemos creído de interés la presentación de este caso clínico.

RESUMEN

Se presenta un lactante, sexo masculino, producto de un embarazo normal, con 38 semanas de gestación y peso de RN de 2600 g.

A los 2 meses es hospitalizado por una bronconeumonía. En su examen físico de ingreso llama la atención la existencia de fisura palatina, microcefalia, piel blanca con pelo negro y dermatitis seborreica generalizada.

La radiografía de cráneo confirma la existencia de una craneostenosis y el test de cloruro férrico así como la cromatografía de aminoácidos de sangre y orina permiten establecer el diagnóstico de fenilcetonuria.

Se trata con una dieta con 1,2 g/kg/día de proteínas por no disponer de fórmula láctea especial.

Fallece luego de ser operado de su craneostenosis.

REFERENCIAS

- ¹Starfield, B. and Holtzman, N.A.: Effectiveness of PKU screening in United States, United Kingdom and Ireland. *The New England Journal of Medicine*, 293: 113, 1975.
- ²Line, D.R. and Swanson, M.: Dietary Requirements of Phenylalanina in Infants with Hyperphenylalaninaemia. *Arch. Dis. Child.*, 48: 648, 1973.

- ³*Farquhar, J.W.*: Baby of a Phenylketonuric Mother: inferences drawn from a single case: *Arch. Dis. Child.*, 49: 205, 1974.
- ⁴*Belton, N.R.; Crombie, J.D.; Robins, S.P.; Stephen, R. and Farquhar, J.W.*: Measurement of Phenylalanine in Routine Case of Phenylketonuric Children: *Arch. Dis. Child.*, 48: 472, 1973.
- ⁵*Kennedy, R.*: A Single Device for the Rapid Plating of Autoclaved Blood Spots for the Guthrie Test: *The Journal of Medical Laboratory Technology*, 26: 269, 1969.
- ⁶*Lindsay, G.*: Bacterial Inhibition Assays for Phenylketonuria and other Metabolic Disorders: *Ann. Clin. Biochem*, 9: 115, 1972.
- ⁷*Guthrie, R. and Susi, A.*: A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations in Newborn infants: *Pediatrics*, 32: 338, 1963.
- ⁸*Hutchinson, J.H.*: *Practical Pediatric Problems*. London, Ed. LLOYD - LUKE LTD., 1972.
- ⁹*Forfar, J.O., Arneil, G.C.*: *Textbook of Paediatrics*. Edinburgh and London, Ed. Churchill Livingstone, 1973.