

Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados precozmente

Verónica Cornejo E.¹; Erna Raimann B.²;
Ximena Godoy P.³; Marta Colombo C.²

Early diagnosis and management of hyperphenylalaninemia

Seventeen newborn patients with serum phenylalanine concentrations 16.5 to 46.2 mg/dl are described to enhance local interest in phenylketonuria screening and early management. Diagnosis was confirmed at age 20.3 ± 12.6 days and before age 30 days with only two exceptions. All patients started dietary treatment at diagnosis and have been followed up from then on at an University of Chile's Institute for Nutrition and Food Technology outpatient clinic. Serum phenylalanine concentrations along follow up have been around 2 to 6 mg/dl even though transient noncompliances with dietary restrictions were associated with serum levels of 18 mg/dl. Psychomotor development has been normal to date in fifteen patients, one patient has some slight retardation which is at least partially related to low social and cultural conditions, while the other one is under study because of a hypotonic syndrome. Body growth has been normal except by one patient which required early heart surgery for tricuspid atresia and the one affected by the hypotonic syndrome.

(**Key words:** bipterín, dihidropteridina reductasa, fenilalanina, fenilalanina hidroxilasa, fenilketonuria.)

La mayoría de las hiperfenilalaninemias son debidas a alteraciones en el metabolismo del aminoácido esencial fenilalanina a tirosina, por deficiencia o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH). En 1 a 2% de los casos el defecto se origina en déficit de cofactores (pterinas) de esta enzima, por escasez de dihidropteridina reductasa. La clasificación de las hiperfenilalaninemias se basa en las manifestaciones clínicas, la actividad enzimática residual y la mutación existente. La deficiencia enzimática causa aumento de la concentración de fenilalanina en los líquidos corporales y el empleo de vías alternas que conducen a síntesis de fenilquetonas (ácidos fenilpirúvico, fenil-acéti-

co y fenil-láctico). Todos los tipos de hiperfenilalaninemia se heredan de modo autosómico recesivo, ambos padres son portadores y hay 25% de riesgo de recurrencia en los hermanos². Su incidencia es muy variable, entre 1:10 000 recién nacidos caucásicos y 1:120 000 japoneses^{3, 4}.

La forma más severa es la fenilketonuria clásica, descrita en 1934 por Fölling, que se caracteriza por actividad de FAH menor a 1%; concentraciones de fenilalanina en sangre y tejidos de más de 20 mg/dl, tirosina sérica mayor a 5 mg/dl y exceso de fenilquetonas en la orina. En la hiperfenilalaninemia persistente, la concentración sérica de fenilalanina es de 4 a 19 mg/dl, puede no haber fenilketonuria, la tirosinemia es normal y la actividad enzimática de FAH es 3 a 50% de lo esperado. En la forma benigna, la actividad enzimática es mayor a 50%, la fenilalanina sérica, que está entre 4 y 10 mg/dl, puede normalizarse a los seis meses de edad; la tirosinemia es normal. En la deficiencia de bipterina, la fenilalaninemia es mayor a 4 mg/dl, la relación bipterina/neopterina es anormal, no hay respuesta al tratamiento

1. Nutricionista. Magíster en Nutrición Humana. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.
2. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.
3. Psicóloga. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

nutricional y el daño neurológico ocurre precozmente.

La fenilquetonuria clásica no tratada causa deterioro neurológico progresivo y retardo mental profundo. En 25% de los afectados ocurren convulsiones del tipo espasmos masivos, 78% a 95% tienen alteraciones en el electroencefalograma (EEG) y trastornos psiquiátricos que incluyen conductas psicóticas y automutilación. Una de sus características clínicas es la despigmentación de la piel y fanéreos, debida a la alteración del metabolismo de la tirosina, eczema rebelde al tratamiento y olor a humedad causado por acumulación de fenilquetonas⁵.

A partir de 1963, con los programas de detección neonatal, tratamiento nutricional precoz y seguimiento estricto, la fenilquetonuria ha dejado de ser causa de retardo mental en los países de mayor desarrollo⁶⁻⁸. En Chile el rastreo neonatal de fenilquetonuria se empezó a aplicar en 1988 en 18% de los recién nacidos de Santiago (la ciudad capital)⁹, posteriormente se amplió a toda la Región Metropolitana de Santiago con coberturas de 98% y, dentro de poco, se pretende cubrir a todos los 310 000 nacidos cada año en el país¹⁰. La experiencia ha permitido detectar, hasta la fecha, 17 recién nacidos con hiperfenilalaninemia, los que han sido seguidos en el policlínico de enfermedades metabólicas del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Universidad de Chile, cuya evolución se describe en seguida.

Material y Método

Diecisiete niños con hiperfenilalaninemia fueron detectados entre los años 1988 y 1993, en el período neonatal, mediante el método de inhibición bacteriana o prueba de Guthrie (con corte de normalidad < 2 mg/dl de fenilalanina)¹¹, doce en el programa masivo de rastreo de la Región Metropolitana y otros cinco en exámenes de rutina realizados por clínicas privadas. El diagnóstico se confirmó por cromatografía líquida de alta presión¹². Las determinaciones posteriores de fenilalaninemia, durante el seguimiento, se realizaron también por inhibición bacteriana.

Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes ingresaron a un programa de seguimiento integral, con dieta, actividades de educación, evaluaciones clínicas, nutricionales, bioquímicas, neurológicas y psicológicas frecuentes. La educación nutricional fue reforzada con folletos educativos sobre la enfermedad, su tratamiento y el contenido de fenilalanina de los alimentos. La dieta, restringida en fenilalanina, se describe en la tabla, e incluyó los suplementos necesarios de vitaminas, oligoelementos y minera-

les, de acuerdo a las Recomendaciones para Raciones Diéticas en pacientes con enfermedades metabólicas (RDA)¹³. Periódicamente se realizaron cálculos nutricionales mediante un programa para ordenadores (Aminoacid Analyzer, versión 2.4, IBM, EUA) para modificar las indicaciones correspondientes. Se realizaron evaluaciones psicométricas mediante prueba de Bayley para los niños menores de 30 meses¹⁴ y Stanford-Binet en los mayores¹⁶. El estado nutricional se determinó de acuerdo a las tablas de peso para la edad y talla para la edad del Centro Estadounidense de Estadísticas de Salud (NCHS).

Resultados

El diagnóstico de hiperfenilalaninemia se estableció a los 20,29 ± 12,6 días de edad (márgenes 10 a 60 días) en casi todos los casos. Sólo en dos se hizo después de los 30 días: uno a los 60, porque la obtención de la muestra se atrasó debido a que fue sometido a cirugía cardiovascular (sufrió de atresia tricuspídea y comunicación interventricular) y otro a los 40 días, proveniente de una clínica privada, lo que retardó la prueba de confirmación. En todos la concentración sérica de fenilalanina era mayor a 2 mg/dl en el primer examen y se confirmó el diagnóstico, obteniéndose concentraciones de 27,14 ± 8,65 mg% (mediana 26,0; márgenes 18,0 a 46,2 mg%) por cromatografía. Como consecuencia de la identificación precoz de dos de estos pacientes, se detectaron otros dos casos, de 15 meses y 5 años de edad, en sendos hermanos. Otro paciente tiene antecedente de

Tabla

Recomendación de nutrientes para niños con fenilquetonuria

Nutrientes			
Edad (meses)	Fenilalanina (mg/kg/día)	Proteínas (g/kg/día)	Calorías (cal/kg/día)
0 < 3	55	3,0 - 2,50	120
3 < 6	35	3,0 - 2,50	115
6 < 9	30	2,5 - 2,25	110
9 < 12	25	2,5 - 2,25	105

Edad (años)	(mg/día)	(g/día)	(cal/días)
1 < 4	325	25	1 300
4 < 7	425	35	1 700
7 < 11	450	40	2 400

Fuente: RDA 1989.

una familiar con fenilketonuria. La edad de los pacientes a la fecha de este análisis era 18,8 ± 12,7 meses (márgenes 6 a 48 meses).

La dieta que recibieron los afectados aportó 105,4 ± 18,0 cal, 1,6 ± 0,45 g proteína y 28,9 mg ± 14,8 fenilalanina por kg • día (tabla). Los aportes de otros nutrientes fueron: vitamina B12 (74%), calcio 84,8%, hierro 71,43%, zinc 47,86%, magnesio 95,28% y fósforo 70,75% de las recomendaciones dietéticas citadas. Las concentraciones séricas de fenilalanina fluctuaron durante el seguimiento entre 2 y 18 mg/dl (media 7,5 mg/dl), pero en la mayoría de los pacientes se han mantenido en márgenes aceptados para casos de hiperfenilalaninemia (2 a 6 mg/dl), si bien en dos niños que cometieron transgresiones por corto tiempo llegaron a 18 mg/dl de suero.

El crecimiento en peso y talla ha cursado dentro de los márgenes normales en 15 pacientes (82,2%). Uno de los dos casos en que ha sido insuficiente es en el niño con malformaciones congénitas del corazón, quien se encuentra en los percentilos 5 y 10 de peso y talla para edad, respectivamente; el otro está siendo estudiado, ya que presentó, en el segundo semestre de su vida, desaceleración del crecimiento y síndrome hipotónico, manteniéndose su peso y talla en el percentil 5 para la edad.

En la evaluación psicométrica 15 niños (82,2%) obtuvieron resultados considerados normales, con coeficientes de desarrollo mental de 92,3 ± 10,2 (mediana 91, márgenes 71 a 114) y de desarrollo motor de 89,9 ± 15,0 (mediana 91, márgenes 58 a 113). Sólo dos de los niños sometidos a las pruebas de Bayley o las de Stanford Binet, muestran déficit psicomotor global, uno proviene de un área rural de extrema pobreza, el otro es el niño en estudio por síndrome hipotónico. Tres lactantes mostraron cocientes de desarrollo motor por debajo del promedio, sin embargo el desarrollo mental de estos niños es normal.

Comentario

En el Centro de Referencia para Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas en el INTA, Universidad de Chile, se ha confirmado el diagnóstico de hiperfenilalaninemia en 146 pacientes, desde su creación en 1973¹⁵. El

promedio de edad de diagnóstico en esta experiencia es comparable con el de otros países¹⁷. Los casos detectados después de los 30 días refuerzan la recomendación de tomar muestras en tarjeta de papel filtro en los plazos convencionales, como también, y con mayor razón, en recién nacidos enfermos¹⁸. Debido a la herencia autosómica recesiva de la hiperfenilalaninemia, la educación y el consejo genético de toda la familia son imprescindibles, como se ilustra con la identificación tardía de dos hermanos mayores afectados a raíz de la detección neonatal de pacientes de la enfermedad.

Con el tratamiento dietético de la fenilketonuria se logra revertir los síntomas y las alteraciones bioquímicas de la afección. En la práctica, el tratamiento nutricional comienza cuando el niño tiene concentraciones séricas de fenilalanina de 10 mg/dl o más con una dieta normal, ya que es sobre esta tasa que se produce deterioro del sistema nervioso central^{1, 2} recomendándose que la dieta contenga 200 a 500 mg • día del aminoácido, ajustando su ingestión para mantener concentraciones plasmáticas entre 2 y 6 mg/dl. La tolerancia a la fenilalanina parece depender del tipo de hiperfenilalaninemia del paciente¹³.

La baja ingestión de fenilalanina requerida por los niños de esta serie sugiere que la mayoría de ellos pudiese corresponder a casos de fenilketonuria clásica. De tres niños que están con ingestas de fenilalaninemia mayores a 35 mg • kg • día, dos tenían concentraciones séricas iniciales del aminoácido 18 y 19,4 mg/dl respectivamente, por lo que pudiesen ser casos de hiperfenilalaninemia persistente. El tercero es un lactante menor, razón por la cual sus requerimientos son mayores. La dieta recomendada para estos pacientes no es capaz, por sí sola, de cubrir las recomendaciones de vitaminas y minerales, especialmente Fe, Ca, Zn, Mg, P, vitamina B12. Por esta razón se recomiendan suplementos de ellos¹⁹. En nuestra serie el mineral más deficitario con respecto a las recomendaciones es el zinc.

Las alteraciones detectadas en el desarrollo mental no son forzosamente atribuibles a la enfermedad metabólica en esta serie. El diagnóstico precoz y un programa integral de seguimiento permiten prevenir el retardo mental y promover el desarrollo normal en los pacientes con hiperfenilalaninemia.

Resumen

Se presentan 17 pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados en el período neonatal ($20,3 \pm 12,6$ días de vida), cuyas concentraciones iniciales de fenilalanina sérica eran de 16,5 a 46,2 mg%. En todos el tratamiento dietético comenzó al hacer el diagnóstico y han sido seguidos en un policlínico especial del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile. Se describen la dieta, los suplementos de minerales y vitaminas requeridos, que han permitido, durante el seguimiento, mantener concentraciones de fenilalanina en el suero entre 2 y 6 mg/dl, salvo transgresiones transitorias que han ocurrido en dos casos. En 82,2% de los casos el crecimiento y el desarrollo han sido normales. Se subraya la importancia de tomar la primera muestra en tarjeta de papel filtro a todos los recién nacidos antes de cumplir 10 días de vida, para hacer oportunamente el diagnóstico. Los programas de seguimiento integral facilitan el manejo y el desarrollo físico y mental normales de estos niños.

(**Palabras clave:** bipterina, dihidropteridina reductasa, fenilalanina, fenilalanina hidroxilasa, fenilketonuria.)

Referencias

1. *Scriver Ch, Kaufman S:* The hyperphenylalaninemias. Chapter 15. In: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D (ed). The metabolic basis of inherited diseases. Tome 1. 6th edition. McGraw-Hill Information Services Company 1989: 495-546.
2. *Rosemberg IE, Scriver CR:* Disorders of amino acids metabolism. In: Bondy PK, Rosemberg GW. (ed). Duncan's diseases of metabolism. W.B. Saunders, Philadelphia, London and Toronto 1974: 497-610.
3. *Holtzman N, Meck A, Mellits S:* Neonatal screening for phenylketonuria. I. Effectiveness *JAMA*. 1974; 229: 667-670.
4. *Horst J:* Impact of systematic screening for PKU. In: Farriaux JP, Dhondt JL (ed). New Horizons in neonatal screening. Elsevier Science B.V. Excerpta Medica. Amsterdam. London, New York, Tokyo. 1994: 101-105.
5. *Menkes JH:* The pathogenesis of mental retardation in phenylketonuria and other inborn errors of amino acid metabolism. *Pediatrics* 1967; 39: 297-302.
6. *Guttler F, Lou H:* Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. In: Fernández J, Saudubray JM, Tada K. (eds). Inborn metabolic diseases. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 1990: 161-173.
7. *Smith I, Beasley MG, Ades AE:* Intelligence and quality of dietary in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65: 472-478.
8. *Michals K, Azen C, Acosta P, Koch R, Matalon R:* Blood phenylalanin levels and intelligence of 10-year-old children with PKU in the national collaborative study. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1226-1229.
9. *Cornejo V, Raimann E, Moraga M:* Programa de rastreo neonatal de fenilketonuria. *Rev Chil Pediatr* 10090; 61: 309-312.
10. *República de Chile:* Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción. Instituto Nacional de Estadísticas, Demografía. Santiago, Chile 1992.
11. *Guthrie R:* Phenylketonuria screening programs. *New Engl J Med* 1983; 269: 52-58.
12. *Hill D, Burnsworth L, Skea W, Pfeifer R:* Quantitative HPLC analyzes of plasma aminoacids as orthothaldehyde ethanethiol derivate. *J Liquid Chromatography* 1982; 5: 2369-2393.
13. *Francis D:* Dietary management of hyperphenylalaninemia. In: Clayton F (ed). Diets for Sick Children, chapter 19. Blackwell Scientific Publications, 4th ed, London, 1987.
14. *Bayley N:* Bayley scale of infant development. Birth to 42 months. San Antonio the Psychological Corporation Harcourt Brace and Company, USA, 1993.
15. *Colombo M, Raimann E, Cornejo V:* Errores congénitos del metabolismo. Cap. III. En: Winter A, Puentes R (eds). Del recién nacido al adolescente. Medicina infantil. Tomo I. Speed Printer Santiago, Chile. 1991: 206-235.
16. *Terman L, Merrill M:* Medida de la inteligencia. 9th Espasa-Calpe S.A. Madrid, España. 1975.
17. *Frechette A, Russo P:* Prospective study of early neonatal screening for phenylketonuria. *New Engl J Med* 1981; 304: 294-296.
18. *McCabe RB:* Screening for PKU in sick or premature neonates. *J Pediatr* 1983; 103: 502-503.
19. *Acosta P:* Nutrition studies in treated infants with phenylketonuria. *Int Pediatr* 1993; 8: 63-73.