POLICLINICO DOCENTE UNIVERSITARIO
"DR. AURELIO MARTINEZ MEJIAS"
YATERAS

FENILCETONURIA.
ASPECTOS CLINICO – EPIDEMIOLOGICOS

Dr. Demetrio Pérez Kindelán[1], Dr. Juan Fernández Masó[2], Dr. Juan García Álvarez[3], Dra. Maruvia Rosales Sánchez[4], Dra. Virginia Gulgar Williams[1], Dra. Elixandra Cabrera Núñez[5], Dra. Annia de la Caridad Aguirre Ruiz.[1]

RESUMEN

La fenilcetonuria o PKU como se le conoce por sus siglas en inglés (Phenylketonuria), es una de las causas de retraso mental que conlleva al individuo a la incapacidad intelectual y dificultades en la incorporación a la vida social, si no se impone el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. Es una enfermedad metabólico hereditaria, causada fundamentalmente por deficiencia de la enzima fenilalanina β hidroxilasa o de su cofactor, la tetrahidrobiopterina. Se presenta con 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, diagnosticándose 54 pacientes hasta el momento. Se han descrito más de 500 mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa humana, donde la E280K y la R261Q son las más frecuentes en nuestro país.

Palabras clave: **FENILCETONURIAS/ diagnóstico; FENILCETONURIA/ terapia**

INTRODUCCION

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólico-hereditaria, por ser causada por un error congénito del metabolismo que provoca daños al sistema nervioso central, lo que conlleva al paciente a un retraso mental severo.

[1] ***Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.***
[2] ***Especialista de I Grado en Ginecobstetricia. 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.***
[5] ***Master en Nutrición. Especialista de I Grado en Pediatría.***

Fue descubierta en 1934 por el médico noruego, Archibald Garrod, quien observó cómo dos hermanos retrasados mentales poseían características peculiares en cuanto al olor de su cuerpo y orina. En 1954, un galeno inglés, demuestra que a sus pacientes se les detenía el daño neurológico al restringirles la ingestión de la fenilalanina, pero no es hasta 1960 que se da a conocer la existencia de la fenilcetonuria y su tratamiento.

Las personas que nacen con este problema no metabolizan un aminoácido esencial denominado fenilalanina, adquirido por la ingestión de alimentos ricos en proteínas, fundamentalmente: carne, pescado, huevos, productos lácteos, leche materna, pan, zanahoria, arroz, patatas, uvas, harina, cereales y espárragos, pues el organismo no es capaz de producirlo por sí solo, lo que provoca que dicho aminoácido se acumule en la sangre y cause daños neurológicos. Aunque no se cura, su tratamiento paraliza el deterioro y controla la conducta intranquila del paciente.

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de esta enfermedad, entre ellos se encuentra: test de cloruro férrico, test de Guthrie, cromatografía de aminoácidos en orina y determinación de fenilalanina en sangre por el método de McCaman y Robin.

En Cuba se lleva a cabo un pesquisaje para la identificación de recién nacidos fenilcetonúricos desde 1986, lo cual ha permitido identificar 54 pacientes con esta enfermedad. Actualmente, se realiza el diagnóstico a través de la determinación de fenilalanina en sangre por el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA), que facilita un diagnóstico más certero y rápido, y permite iniciar el tratamiento precoz para prevenir los daños que pueda ocasionar esta entidad.

Es por ello, que se realiza esta revisión, con el objetivo de profundizar en el conocimiento de esta enfermedad, en especial, acerca de su epidemiología, patrones de herencia, principales manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento; lo que permitirá mejor seguimiento de los casos, disminución de su incidencia y, sobre todo, favorecer el desarrollo psicológico e intelectual de los afectados y familiares. A su vez, esta revisión bibliográfica constituye un material de apoyo a la docencia para los estudiantes de medicina y otros profesionales de la salud que deseen elevar sus conocimientos en dicha entidad.

DESARROLLO

ANTECEDENTES

La fenilcetonuria fue descubierta en 1934 por el médico noruego Archibald Garrod, quien observó cómo dos hermanos retrasados mentales poseían características peculiares en cuanto al olor de su cuerpo y orina. Fue descrita por el noruego Ivar Asbjorn Folling. Luego, en 1937, Penrose y Quastel sugieren que sea denominada la enfermedad como fenilcetonuria.

En 1947, Jervis observó que cuando se daba fenilalanina a individuos sanos se producía un aumento de otra sustancia llamada tirosina, pero cuando suministraba fenilalanina a individuos fenilcetonúricos no presentaban tal elevación. Los avances en el tratamiento no se iniciaron hasta 1953, año en que fueron publicados trabajos en los que se demostraba la efectividad de la dieta baja en fenilalanina. En 1954, un galeno inglés demuestra con pruebas que a sus pacientes se les detenía el daño neurológico al restringirles la ingestión de fenilalanina y en 1960, se da a conocer la existencia de la fenilcetonuria y su tratamiento.

EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia de la fenilcetonuria en Europa y Norteamérica es de 2-6 casos por cada 100 000 habitantes, donde es considerada más frecuente esta enfermedad, pues son más comunes los matrimonios entre vecinos y familiares.

Otras literaturas plantean una frecuencia de 1 cada 16 000 nacimientos en los Estados Unidos. En China no se registra ningún enfermo. Entre los países de Europa del Sur, los indios de América del Norte y los gitanos, la enfermedad aparece muy poco. En Alemania viven alrededor de 2000 pacientes afectados.

En Cuba, la frecuencia es de 1 por cada 50 000 nacimientos y hasta el momento se han diagnosticados 54 pacientes: 32, del sexo masculino, y, 22, del femenino; de ellas, 16, han alcanzado la edad reproductiva. En la provincia Guantánamo se encuentran 4 pacientes, de los cuales, 1, es de la comunidad de "El Mosquito", de Felicidad de Yateras.

GENETICA

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva, es decir, por cada embarazo de una pareja en que ambos son portadores del gen que provoca esta

enfermedad, puede formarse: 1 hijo enfermo, 2 hijos portadores como los padres y 1 hijo sano. En una familia que presente un miembro con la enfermedad manifiesta existe una probabilidad del 25 % de que en el próximo embarazo nazca de nuevo un portador de la anomalía. La transmisión se reparte por igual en los dos sexos.

El gen de la PAH se encuentra localizado en la región q22-q-24.1 del cromosoma 12, describiéndose hasta el momento más de 500 mutaciones del mismo. Las mutaciones más frecuentes en Cuba son: la E280K en la zona de Holguín (45.4 %) y la R261Q en La Habana (27.7 %). Éstas son originarias de Galicia y no coinciden con las de España (IVS-10, A403V, V388M, I65 T, 8) y América Latina (IVS10, V388, 165T, R243Q, R408W e IVS-12,9), lo cual puede ser porque las migraciones hacia Cuba se originaron de partes de España diferentes a las de América Latina.

Se encontró el 20 % de consanguinidad en los padres de los casos analizados, lo cual también puede ser parte de la explicación de la alta frecuencia de las 2 mutaciones mencionadas anteriormente. El grado de retraso mental va a estar de acuerdo con la mutación que es la que define que la enzima tenga más o menos actividad; cuando los casos son más severos, se conocen como fenilcetonuria (Tabla 1).

TABLA 1. TIPOS DE MUTACIONES HALLADAS MAS FRECUENTES EN CUBA Y RELACION CON LA SEVERIDAD DE RETRASO MENTAL PROVOCADO POR LA FENILCETONURIA.

MUTACION	FENOTIPO
E280 K	Severo
R261Q	Severo
I65T	Moderado
IVS-10	Severo
R252W	Severo
R68S	Moderado
R243X	Severo
IVS-12	Severo
F39L	Moderado
L248V	Moderado

ETIOLOGIA

El aminoácido fenilalanina existe en forma de dos enantiómeros, la forma D- y la L, en dependencia de su organización espacial. La forma que se encuentra en las proteínas es la L-fenilalanina (LFA) que es, además, uno de los nueve aminoácidos esenciales para los humanos (esencial significa que no es sintetizado por las células humanas y, por tanto, debe ingerirse en la dieta).

La cadena lateral característica de este aminoácido contiene un anillo bencénico y es, por tanto, uno de los aminoácidos aromáticos junto con la tirosina y el triptófano. La L-fenilanina se puede transformar en tirosina por medio de una reacción catalizada por la enzima fenilalanina hidroxilasa. La L-fenilalanina es también el precursor de las catecolaminas como la L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), la norepinefrina y la epinefrina, a través de una etapa en la que se forma tirosina. Por otro lado, la L-fenilalanina se encuentra en la estructura de neuropéptidos como la somatostatina, vasopresina, melanotropina, encefalina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina, sustancia P y colecistoquinina.

La fenilalanina se encuentra principalmente en alimentos ricos en proteínas como la carne, pescado, huevos, productos lácteos, leche materna, pan, zanahoria, arroz, patatas, uvas, harina, cereales y espárragos. Así mismo, se encuentra en muchas de las drogas psicotrópicas usadas habitualmente. La deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa o de la dihidroproteína reductasa (DPHR) hace que la fenilalanina se degrade en una ruta metabólica alterna hacia fenilpiruvato, un neurotóxico que afecta gravemente al cerebro durante el crecimiento y el desarrollo. Los efectos de la acumulación de este neurotóxico causan oligofrenia fenilpirúvica, caracterizada por un cociente intelectual inferior a 20.

La fenilalanina también es parte de la composición del aspartamo, un edulcorante artificial que se encuentra en alimentos dietéticos y es muy habitual en bebidas refrescantes. Debido a la fenilcetonuria, normalmente los productos que contienen aspartamo llevan una advertencia en el etiquetado sobre la presencia de fenilalanina.

Se ha visto que este aminoácido tiene la habilidad única de bloquear ciertas enzimas, las encefalinasas en el sistema nervioso central, que normalmente se encargan de degradar las hormonas naturales parecidas a la morfina. Estas

hormonas se llaman endorfinas y encefalinas y actúan como potentes analgésicos endógenos.

PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS

- Fenilcetonuria benigna.

Estos pacientes presentan un déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa incompleto. Los niveles de fenilalanina están elevados ligeramente pero no lo suficiente para lograr la excreción de ácido fenilpirúvico. El cuadro clínico es asintomático aunque pueden desarrollar un síndrome fenilcetonúrico materno durante la gestación.

- Hiperfenilaninemia transitoria.

En estos casos existe una inmadurez enzimática, en los cuales los niveles de fenilalanina descienden a valores normales cuando se alcanza la madurez enzimática.

- Forma clínica maligna.

Se debe a defectos en las enzimas relacionadas con el cofactor. Es por ello, que a pesar que los niveles altos de fenilalanina sean tratados nutricionalmente, no se produce respuesta a dicho tratamiento, desarrollando el paciente un daño neurológico precoz.

- Forma clínica atípica.

Con un cuadro clínico variable, mucho menos severo que la forma clásica. Generalmente son más tolerantes a la ingestión de fenilalanina.

- Fenilcetonuria clásica.

Es la forma más frecuente de presentarse la enfermedad. El portador de esta anomalía, que nace tras un embarazo normal y sin complicaciones, se desarrolla durante los primeros meses casi siempre sin mostrar anormalidad ninguna. Sin embargo, Partington, encontró casi en la mitad de los lactantes, la existencia de vómitos en los primeros meses de vida y en un tercio de ellos una irritabilidad inacostumbrada. En una proporción similar de casos, a los padres ya les había llamado la atención un desagradable olor del cuerpo del niño. Una

parte de ellos mostró dermatosis eczematiformes durante el primer trimestre. Entre los tres y los seis meses pierden el interés por el entorno y, al año, se evidencia un retraso importante en su desarrollo psicomotor.

El desarrollo corporal de estos niños cursa casi con normalidad. No obstante, puede comprobarse cierta tendencia al enanismo. La dentición suele retrasarse hasta después del undécimo mes.

La gran mayoría de los enfermos muestran una piel clara, aterciopelada, muy sensible, ojos azules y color claro del pelo. Alrededor del 10 % posee cabellos oscuros. La pobreza de pigmentos llama más la atención en los pueblos de cabellos oscuros.

Un síntoma realmente específico es el olor corporal que recuerda al de los ratones o paja mojada de establo. Este síntoma ha sido localizado en todos los portadores de fenilcetonuria; al parecer es provocado por el ácido fenilacético eliminado por el sudor y la orina.

En la mitad de todos los fenilcetonúricos se producen ataques convulsivos generalizados; en el 25 % de los casos pueden llegar a desarrollar un síndrome de West, que son más frecuentes en los pacientes portadores de la anomalía con coeficiente intelectual bajo. En una gran cantidad de los enfermos estos ataques cesan alrededor del décimo año de vida. Los portadores más jóvenes suelen tener en la mayoría de los casos hipoarritmia y desarrollar cuadros psicóticos del tipo autista.

Características clínicas raras:

a) Cifosis.
b) Pies planos.
c) Espina bífida.
d) Sindactilia en los dedos de los pies.
e) Bloqueo cardíaco intraventricular.
f) Hipogenitalismo.
g) Dermografismo.
h) Sensibilidad a la luz.
i) Hipersegmentación de las células neutrófilas de la sangre.
j) Disminución de la tolerancia a la galactosa.
k) Metabolismo basal ligeramente elevado.
l) Microcefalia y prominencia del maxilar.
m) Pueden presentar hiperreflexia tendinosa.

SINDROME FENILCETONURICO MATERNO

El síndrome de fenilcetonuria materna (PKUm) es una embriopatía que ocurre en hijos de madres fenilaninémicas que no han recibido tratamiento dietético adecuado preconcepcional ni durante la gestación.

La hiperfenilaninemia materna (HFA) está directamente relacionada con la incidencia de anomalías en el futuro hijo, debido a la incapacidad del feto de metabolizar adecuadamente las cantidades de fenilalanina que recibe de la madre a través de la placenta. Se considera que concentraciones de fenilalanina materna superiores a los 360 µmol/L son teratogénicas para el feto.

Los signos clásicos de la embriopatía fenilcetonúrica, en orden de frecuencia son: retraso mental (RM), microcefalia, crecimiento intrauterino retardado (CIUR) y defectos congénitos diversos, fundamentalmente cardiovasculares y, en menor grado, digestivos; oculares tipo catarata, sindactilia y dismorfia facial (*filtrum* largo, labio superior fino, puente nasal ancho, paladar hendido, hipoplasia del maxilar, micrognatia, orejas de implantación baja y pabellón auricular poco desarrollado). Además, son frecuentes los nacimientos de niños bajo pesos, los parto pretérminos, abortos espontáneos y atresia esofágica.

El riesgo de cardiopatías congénitas (defectos septales, persistencia del conducto arterioso, coartación de la aorta y tetralogía de Fallot) es mayor si las concentraciones de fenilalanina en suero materno en el momento de la concepción o durante el primer trimestre son superiores a 20 mg/100 mL, sin embargo, sólo con cifras de 15 mg/dL existe alto riesgo de RM, CIUR y microcefalia. Cuando se mantienen durante toda la gestación concentraciones por debajo de 360 mol/L parece que el riesgo de efectos teratogénicos es mínimo.

Cuando estas jóvenes fenilcetonúricas quedan embarazadas mientras comen una dieta normal, la concentración de fenilalanina en su sangre es considerable. Los niveles elevados de fenilalanina en la sangre materna durante el embarazo son muy nocivos para el feto.

MECANISMOS DEL DAÑO INTRAUTERO

La placenta que normalmente se comporta como facilitadora para el paso de nutrientes desde la madre al feto y para la excreción de los metabolitos fetales, actúa como bomba de gradiente para la mayoría de los aminoácidos; en el caso de la fenilalanina con gradiente transplacentario medio, sangre venosa materna-feto de 1/5, llega en algunas ocasiones a duplicar en este último las concentraciones de la sangre materna. Ello explica que concentraciones supuestamente normales para la gestante, sean tóxicas para el feto.

La fenilalanina compite con la tirosina y otros aminoácidos a su paso por la barrera placentaria (a nivel del trofoblasto) y el sistema nervioso central (por la barrera hematoencefálica). Estos fenómenos podrían contribuir al aumento de las concentraciones tóxicas de la fenilalanina en el cerebro fetal y al déficit de tirosina y otros aminoácidos imprescindibles para el desarrollo, lo que predispone a la aparición de malformaciones en el feto.

¿COMO IDENTIFICAR LAS MUJERES EN RIESGO?