

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia en recién nacidos

Mayra Escaf<sup>1</sup>

### Resumen

*La fenilcetonuria pertenece al grupo de las hiperfenilalaninemias. Es una enfermedad infantil, metabólica, causada por un déficit de la enzima (sustancia proteica capaz de activar indirectamente una reacción química definida) del hígado llamada fenilalanín-hidroxilasa (1). La alteración en el metabolismo del aminoácido llamado fenilalanina, sobre el que actúa la enzima deficiente, provoca un acúmulo excesivo de fenilalanina en los líquidos del organismo (1). La fenilcetonuria es una enfermedad progresiva severa que puede producir retraso mental si no se trata con una dieta libre de alimentos que contengan este aminoácido a tiempo (3-5).*

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, hiperfenilalaninemia, fenilalanina, fenilalanín-hidroxilasa.

### Abstract

*Phenylketonuria (PKU) is one of a range of hyperphenylalaninemias, of differing etiology and severity, revealed by the mass screening of newborn blood phenylalanine concentration (1). Classical PKU is characterized by a markedly elevated blood phenylalanine concentration (1), as a consequence of the total lack of the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase. Increased circulating concentration of phenylalanine, if untreated, results in a range of physical, physiological and psychological aberrations, the major one being mental retardation (1). Once diagnosed, treatment by dietary phenylalanine restriction should be initiated promptly, since delays have been correlated to increased severity of retardation (3-5).*

**Key words:** Phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, phenylalanine, phenylalanine hydroxylase.

Fecha de aceptación: Agosto 2003

## INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria es un trastorno que se caracteriza porque la conversión de la fenilalanina en tirosina es defectuosa. El defecto fundamental es la ausencia de la fenilalanín hidroxilasa (la fenilalanina no puede ser convertida en tirosina, que es un aminoácido fundamental). La fenilalanín hidroxilasa contiene dos fracciones proteicas distintas: una fracción lábil, existente sólo en el hígado, y otra estable, extensamente distribuida en los tejidos animales. En la fenilcetonuria (2), la anomalía radica en el factor lábil, que es la enzima que en realidad cataliza la hidroxilación. Cuando la hidroxilasa es deficiente, se usan vías alternativas para metabolizar la fenilalanina. Esta es convertida por transmutación en ácido fenilpirúvico, que es reducido a ácido

<sup>1</sup> Bacterióloga, Pontificia Universidad Javeriana. Laboratorio de Inmunología y Biología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia).

feniláctico, o en forma, por descarboxilación, ácido fenilacético que, por conjugación, origina la fenilcetilglutamina. Finalmente, la fenilalanina y estos productos metabólicos se acumulan en los líquidos del organismo. Estos compuestos no son metabolitos anormales, sino metabolismos normales, aunque en cantidades anormales(6).

En presencia de este ambiente químico no usual, constituido por concentraciones elevadas de fenilalanina y metabolismos, ocurren otros cambios. La pigmentación menos acentuada se ha distribuido a la inhibición de la tirosina por la fenilalanina y puede lograrse el oscurecimiento del cabello dando con el alimento un suplemento de tirosina o disminuyendo la fenilalanina en la dieta.

Las concentraciones más bajas de 5-hidroxitriptamina (seratonina) en los fenilcetonúricos guarda relación con el hecho de que los metabolismos que se acumulan en la fenilcetonuria inhiben la 5-hidroxitriptofano-descarboxilasa. Estos metabolismos inhiben también el ácido glutámico-descarboxilasa, de lo que resultaría una menor cantidad de ácido gamma-amino butírico, lo que podría ser importante para la función cerebral. Las menores cantidades de adrenalina, noradrenalina y dopamina en la fenilcetonuria se han atribuido a la inhibición de la dopadescarboxilasa por estos metabolismos(6).

La incidencia de la enfermedad es de 1:10.000 a 20.000 personas. Se manifiesta por igual en ambos sexos. Los estudios de la genética de la población revelan claramente una herencia autosómica recesiva. Las concentraciones plasmáticas elevadas de fenilalanina y una menor capacidad para formar tirosina indican a los individuos heterocigóticos para este estado. Cuando uno de sus padres tiene el gen de PKU pero no padece la enfermedad se dice que es «portador» de la misma. Un portador tiene un gen normal y un gen con PKU en cada célula. La salud de los portadores no sufre efecto alguno por la presencia de este gen (8).

Cuando ambos padres son portadores, la probabilidad de que ambos transfieran el gen de la PKU a su bebe, haciendo que éste nazca con la enfermedad, es de una entre cuatro (25%). Dos de cada cuatro bebes heredan el gen de la PKU de uno de sus padres y el gen normal del otro, lo cual los convierte en portadores. También hay una posibilidad de una entre cuatro de cada uno de ellos transfiera un gen normal y de que el niño no tenga la enfermedad ni sea portador. Estas posibilidades son iguales durante todos los embarazos.

La deficiencia mental es la característica más importante de fenilcetonuria. Los niños fenilcetonúricos parecen normales al nacer y el retraso de su desarrollo intelectual puede pasar inadvertido un tiempo.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente, con cuadro clínico caracterizado por vómitos, irritabilidad, eczema y convulsiones esporádicas, no presenta malformaciones. Como antecedente familiar, es único hijo de padres aparentemente sanos.

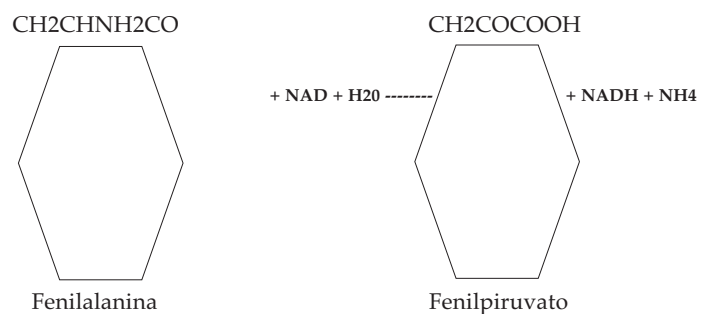
El examen físico es positivo y los resultados de laboratorio son: Cuadro Hemático: Hemoglobina, 12.5 g/dl, Hematocrito, 38%, Línea celular roja, blanca y plaquetaria normal. Química Sanguínea: Perfil hepático: Normal, Perfil Renal: Normal.

Después de ser valorado por el endocrinólogo y el genetista, se le realizaron al paciente una serie de nuevos exámenes. Cariotipo en sangre periférica (46XY) y un encefalograma (anormal).

Se practica una pequeñísima punción en el talón del bebé para extraer unas pocas gotas de sangre que serán absorbidas por el papel filtro. Se debe asegurar que hay suficiente cantidad de muestra; esto se verifica examinando los dos lados del papel filtro.

Esta muestra se proceso con el kit Quantase Phenylalanine cuya función es :

#### Reacción enzimática:



**Reacción colorimétrica:** NADH + Tetrazolium Salt (inoloro)— Formazan  
Absorbancia: 570-690 nm

Esta prueba arroja el siguiente resultado: 4 mg/dl con un valor de referencia de mayor de 2.5 mg/dl y una linealidad de 20 mg/dl.

A este paciente se le cambió la dieta para evitar el consumo de alimentos con fenilalanina, mientras se conseguían unos productos libres de fenilalanina y con un balance de los aminoácidos esenciales y no esenciales.

## DISCUSIÓN

La implantación de los programas de examen selectivo neonatal ha puesto de manifiesto la existencia de cierto número de pacientes que presentan un aumento de la concentración de fenilalanina.

Algunos casos de hiperfenilalaninemias son transitorios. Entre los pacientes con una hiperfenilalaninemia persistente detectados a través de los programas de despistaje neonatal, alrededor de un 50 a un 75% sufren de una fenilcetonuria clásica. En una fenilcetonuria clásica, la concentración sérica de fenilalanina es casi siempre superior a los 20 mg/100ml.

## CONCLUSIÓN

El adecuado diagnóstico y tratamiento permite el desarrollo intelectual y físico normal del individuo. El diagnóstico debe ser precoz, por lo que se han puesto en marcha programas estatales de *screening* siguiendo la normativa de la comunidad europea.

Con una dieta cuidadosamente controlada, exenta de fenilalanina, los individuos afectados por fenilcetonuria pueden evitar el retraso mental irreversible.

Este trastorno se produce en todos los grupos étnicos, si bien es más común en individuos cuyos antepasados provienen del norte de Europa y fueron indígenas nativos de Estados Unidos que en afroamericanos, hispanos y asiáticos.

Se está estudiando la posibilidad de llevar seguimiento a estos pacientes con el defecto congénito para saber si son capaces de alcanzar su máximo potencial cognoscitivo.

## Bibliografía

1. Scriver, CR, Kaufman, S, Eisensmith, RC y Woo, SLC. (1995). In *The Metabolic Basis of Inherited Diseases I*, Seventh edition. Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly WS, Valle, D. (Eds.) McGraw-Hill, 1015.
2. Jervis, G A. (1953).
3. Waisbren, SE, Mahon, BE, Shnell, RR y Levy, HL. Predictors of intelligence quotients and intelligence quotation change in persons theated for phenylketonuria early in life. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 514. *Pediatrics* 1987; 79: 351.
4. Rylance, G. Uutcome of early detected and early theated phenylketonuria patients. *Postgrad. Med. J.* 1989; 65 (Suppl 2): S7.
5. Smith, I., Beasley, MG y Ades, AE. Intelligence and quality of dietary teatment in phenylketonuria. *Arch. Dis. Childhood* 1990; 65: 472.
6. Van Sprosen, FJ, Van Dijk, T, Smit, GPA *et. al.* Large daily fluctuations in tyrosine in treated patients with phenylketonuria (PKU). *Am J Clin Nutr* 1996; 64:916-921.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1997). *Approved Standard LA4-A3 Blood Collection on filter paper for Neonatal Screening Program*, Third edition. NCCLS, Villanova, PA.
8. Waisbren, SE, Chang, PL Levy, HL *et al.* Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998; 21:39-48.
9. Hanley, WB *et al.* Undiagnosed maternal phenylketonuria: the need for prenatal selective Screening or case finding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 180, N° 4, abril de 1999: 986-994.
10. National Institutes of Health Consensus Development Statement. *Phenylketonuria: Screening and Management*. Washington, D.C., 16-18 de octubre, 2000.