

CASO CLÍNICO

Identificación de un caso de fenilcetonuria a través del tamizaje neonatal

Diagnosis of phenylketonuria by newborn screening

Luis Pereda-Torales¹, Jesús Alfonso Calcáneo-García¹, Rosaura Enríquez-Torrecilla¹, Elva Miriam Badillo-Báez¹, Elizabeth Soler-Huerta²

¹Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 36, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cardel, Veracruz; ²Coordinación Delegacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Xalapa, Veracruz, México.

Resumen

Introducción. La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, causada por un defecto de la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual es responsable de la conversión de la fenilalanina en tirosina. Es la segunda causa más frecuente de retardo mental prevenible. Se desconoce su incidencia en México. En el caso que aquí se presenta, el diagnóstico precoz fue realizado con el tamiz neonatal ampliado y el tratamiento consistió en una dieta baja en fenilalanina.

Caso clínico. Paciente masculino de 2 meses de edad sin datos de retardo psicomotor. Se le realizó la prueba de tamiz neonatal a los 3 días de nacido con valores de fenilalanina de 15.25 mg/dL y control a los 2 meses de 39.7 mg/dL. El diagnóstico fue confirmado con el análisis cuantitativo de la concentración de fenilalanina y de tirosina, por medio de la cromatografía de líquidos de alta resolución. Se recomendó un tratamiento de fórmula láctea libre de fenilalanina y dieta vegetariana.

Conclusión. Las pruebas de tamizaje neonatal permiten la detección oportuna de enfermedades metabólicas en pacientes asintomáticos, como en el caso de la fenilcetonuria.

Palabras clave. Fenilcetonuria; fenilalanina; tamiz neonatal.

Summary

Introduction. Phenylketonuria is an autosomic recessive hereditary disease caused by a defect of the enzyme phenylalanine hydroxylase, which is responsible for the phenylalanine conversion to tyrosine. It is the second most frequent although preventable cause of mental retardation. Its incidence in Mexico is unknown. Early diagnosis is made through extended newborn screening, and treatment consists of a low-phenylalanine diet.

Case report. Masculine 2-months old with no data of psychomotor retardation. Newborn screening tests were performed. Values of phenylalanine were 15.25 mg/dL 3 days after delivery, whereas follow-up values at 2 months of age were 39.7 mg/dL. Diagnosis was confirmed with quantitative analysis of phenylalanine and tyrosine concentration by HPLC. Treatment consisted of phenylalanine-free infant formula and vegetarian diet.

Conclusion. Newborn screening tests allow early detection of metabolic diseases in asymptomatic patients, such as phenylketonuria.

Key words. Phenylketonuria; phenylalanine; newborn screening.

www.medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: Dr. Luis Pereda Torales, Carretera Veracruz-Nautla, esquina Flores Magón, C. P. 91860, Ciudad Cardel, Veracruz, México.

Fecha de recepción: 09-11-2007.

Fecha de aprobación: 04-06-2008.

Introducción

La fenilcetonuria (FCA) es una enfermedad genética que se conoce desde 1934. En ese año, fue descrita por el noruego Ivar Asbjörn Fölling¹ en 10 pacientes que presentaban deficiencia mental y eliminaban, a través de la orina, grandes cantidades de una sustancia que proporcionaba un color azul verdoso en el cloruro de hierro y que mostraba altos niveles de fenilalanina (FA) en la sangre. Berry y col.² en 1937, sugirieron que esta enfermedad se denominara FCA. Posteriormente, en el año de 1947, Jervis³ observó que cuando se daba FA a individuos sanos se producía un aumento de otra sustancia llamada tirosina (TYR); sin embargo, cuando se suministraba FA a individuos fenilcetonúricos, no se presentaba tal elevación.

La FCA se define como una enfermedad infantil metabólica progresiva, grave, que puede producir retardo mental si no se trata a tiempo. Esta enfermedad se produce cuando se genera el déficit de una enzima del hígado –fenilalanina hidroxilasa– que interviene en el metabolismo de un aminoácido esencial, la FA, para convertirse en TYR. El defecto de la enzima trae como consecuencia acumulación de FA en líquidos corporales y tejidos, en los que se producen los metabolitos de degradación de la FA, tales como ácido fenilpirúvico, ácido feniláctico y ácido fenilacético. Otra consecuencia es que las concentraciones de TYR en la sangre y tejidos corporales son deficientes, de tal forma que ésta llega a ser un aminoácido esencial en los pacientes con FCA.^{4,5}

La incidencia de la enfermedad es de 1:4 000 en irlandeses hasta de 1:50 000 en los afroamericanos; en países como Francia la prevalencia es de 1:17 000. En México se desconoce la incidencia de FCA; sin embargo, estudios realizados por la Secretaría de Salud en poblaciones seleccionadas reportan 1:50 000 nacidos vivos.⁵⁻⁸ Un hecho innegable es que este padecimiento se manifiesta por igual en ambos sexos.

Los estudios de genética de la población revelan claramente una herencia autosómica recesiva, que determina la manifestación de la FCA. Cuando uno de los padres tiene el gen de FCA, pero no padece la enfermedad, se dice que es portador de la misma. Un portador tiene un alelo normal y un alelo mutado con FCA en cada célula. Si ambos padres son portadores, la probabilidad de que el gen anómalo se transmita a los hijos es de 75%; 25% de los pacientes sufre la enfermedad porque hereda los dos genes defectuosos.⁹⁻¹¹

La FCA se manifiesta, por primera vez, algunas semanas después del nacimiento, cuando se inicia una elevación en el plasma de la FA hasta un nivel 30 veces superior al normal y hay excreción de ácido fenilpirúvico a través de la orina. Transcurridos seis meses se hace patente el retardo del desarrollo mental. La mayor parte de los pacientes es deficiente grave o profundo y, en ocasiones, alcanza la deficiencia media. Entre los tres y seis meses de edad, los afectados muestran desinterés por lo que ocurre a su alrededor; al año, ya existe evidencia de un retardo importante en su desarrollo, además de ser inquietos e incluso destructivos. Otros síntomas propios del padecimiento de la FCA son: vómitos, irritabilidad, piel seca y frecuentes erupciones. Los enfermos tienden a tener la piel y el pelo más claro que sus hermanos. Por otra parte, su orina tiene un olor a paja húmeda, debido a que se elimina gran cantidad de ácido fenilpirúvico, un derivado del ácido acético. También pueden presentar convulsiones, sobre todo los más afectados. El desarrollo físico y la estatura son normales.¹⁰

El diagnóstico de la enfermedad debe ser precoz, por lo que es necesario realizar un tamiz neonatal entre las 48 horas y los 10 primeros días de nacidos. Para ello es suficiente una pequeña muestra de sangre del bebé, la cual se obtiene al pinchar el talón; posteriormente la sangre se impregna en un papel filtro específico (la llamada tarjeta de Guthrie).¹² El test de cribado, a través de la técnica de fluorimetría, tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas a 99%. Para el diag-

nóstico definitivo de la enfermedad se requiere un análisis cuantitativo de la concentración de FA y de TYR en la sangre por medio de la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).¹³⁻¹⁵ En el cuadro 1 se describen las seis variedades clínicas de hiperfenilalaninemias y sus causas. Los niveles de FA mayores de 7 mg/dL (>420 μ mol/L) y TYR baja, son una base suficiente para fundamentar el diagnóstico de FCA clásica. En cambio, en la deficiencia del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) los niveles de FA en suero son extraordinariamente variables mayor de 2.5 hasta 60 mg/dL (>150 a 3 600 μ mol/L) y en la deficiencia de dihidropterina reductasa (DHPR) se observan niveles de FA entre 2.5 y 6 mg/dL (150 a 360 μ mol/L).¹⁶

El tratamiento comprende una dieta extremadamente baja en FA dentro de los primeros días de vida en todos los recién nacidos cuyos niveles en sangre se encuentren por encima de 10 mg/dL (600 μ mol/L). El control de la dieta debe mantener los niveles de FA entre 2 y 5 mg/dL (120 y 300 μ mol/L) hasta los 10 años de edad. Posteriormente, una disminución progresiva y controlada de la dieta para el mantenimiento de niveles por debajo de 15 mg/dL (900 μ mol/L) hasta el final de la adolescencia y por debajo de 20 mg/dL (1 200 μ mol/L) en la edad adulta. El cumplimiento estricto de la dieta previene o reduce el retardo mental, por lo que se requiere la supervisión exhaustiva de un equipo multidisciplinario integrado por un médico pediatra, nutricionista y endocrinólogo; de igual forma, la

cooperación de los padres y del niño es fundamental. Aquellos pacientes que continúan con una dieta apropiada hasta la vida adulta logran tener una mejor salud física y mental. Finalmente, la FA es tóxica para el desarrollo fetal y produce graves trastornos en los hijos de mujeres que no son tratadas durante el embarazo, por lo que deben iniciar la restricción alimentaria de FA en el período preconcepcional.¹⁷⁻²⁰

Presentación del caso clínico

El presente caso corresponde a un paciente masculino, el cual es producto de la primera gesta, la madre llevó control prenatal con médico familiar durante siete consultas; al quinto mes de gestación cursó con infección de vías urinarias manejándose con ampicilina vía oral. La madre negó haber tenido toxicomanías. El nacimiento del producto fue mediante cesárea, indicada por oligohidramnios, calificado con Apgar 9/9 y Silverman-Andersen de 2. Su peso al nacer fue de 3 650 g, talla de 52 cm y perímetro cefálico de 35 cm. Recibió alimentación del seno materno en complemento con una fórmula modificada en proteínas hasta los dos meses.

Antecedentes heredo-familiares de importancia: padre de 29 años de edad y madre de 17 años, ambos aparentemente sanos, no consanguíneos.

Exploración física: edad dos meses, con peso de 6 200 g, talla de 56 cm y perímetro cefálico de 37 cm.

Cuadro 1. Clasificación de las hiperfenilalaninemias

Variedad clínica	Causas
Fenilcetonuria clásica	Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa
Hiperfenilalaninemia benigna	Deficiencia parcial de fenilalanina hidroxilasa
Hiperfenilalaninemia transitoria	Prematurez, inmadurez hepática transitoria, uso de medicamentos (trimetoprim) y enfermedad renal
Deficiencias en el cofactor BH4	Deficiencia en la síntesis de la tetrahidrobiopterina en la que intervienen la guanosina trifosfato ciclohídroxilasa y la 6-piruvil tetrahidropterina sintetasa
Deficiencia de la dihidropterina reductasa	Defectos en el reciclado BH ₄ en la que intervienen las enzimas carbinolamina deshidratasa y dihidropteridina reductasa
Síndrome de fenilcetonuria materna	Hiperfenilalaninemia >6 mg/dL (>360 μ mol/L) en la mujer antes y durante el embarazo

Se apreció reactivo, activo, con buena coloración de tegumentos, hidratado, sin movimientos anormales; cabeza: con fontanela anterior abierta normotensa y la posterior puntiforme, narinas permeables, implantación de orejas normal, cuello cilíndrico; campos pulmonares con buena entrada de aire; área cardíaca con ruidos rítmicos, de buena intensidad, no se apreciaron soplos o ruidos agregados; abdomen ligeramente globoso con anillo herniario umbilical de 0.5 cm, no protruyente, no se palpó visceromegalias y el peristaltismo se encontró presente y normal. Genitales con testículos descendidos, extremidades con buen tono muscular. Desarrollo psicomotor con reflejos primarios presentes, sonrisa social, intento de sostener cabeza, seguimiento de los ruidos con movimientos de la cabeza.

Se reportó tamiz ampliado, tomado a los tres días de nacido de sangre de talón con la tarjeta de Guthrie, y técnica de fluorimetría con valores de FA de 15 mg/dL, se repitió la prueba a los dos meses reportándose niveles de FA de 39 mg/dL. Para la confirmación diagnóstica se indicó HPLC (Laboratorio Depto. Genética, Fac. Medicina UANL, Monterrey, NL.) en sangre venosa, el cual señaló niveles de FA de 1 166 $\mu\text{mol/L}$ y de TYR de 10 $\mu\text{mol/L}$.

Posteriormente a la confirmación diagnóstica se prescribió fórmula láctea libre de FA; a los tres meses se complementó con fórmula de soya, ya que la madre suspendió el seno materno. El manejo dietético consistió en aporte de FA de 20-45 mg/kg/día y TYR 300-350 mg/kg/día, ajustándose de acuerdo a la edad. Inició ablactación a los siete meses a base de frutas y verduras.

A los seis meses se le realizó un estudio de electroencefalograma en sueño fisiológico. Este estudio reportó un ritmo de fondo delta/theta de 4-5 c/seg sin fenómenos agudos de irritación cortical. Al año de edad, el paciente evolucionó con un peso de 11.5 kg, talla de 79 cm y perímetro cefálico de 46 cm. No hubo alteraciones en el desarrollo neurológico y el electroencefalograma te-

nía características normales. El resultado del control al año de edad con el estudio de HPCL fue de FA 200 $\mu\text{mol/L}$ y de TYR de 47 $\mu\text{mol/L}$ dentro de los límites normales para su edad, por lo que se mantuvo una dieta vegetariana complementada con fórmula láctea libre de FA.

Discusión

El tamiz neonatal es una prueba que se realiza en todo el territorio nacional para detectar a aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, que ya tienen una enfermedad, la cual con el tiempo ocasiona daños graves, irreversibles, antes de que se manifieste. El propósito de esta prueba es administrar un tratamiento adecuado en forma temprana, lo que inhibe la evolución de la enfermedad y previene sus secuelas o la muerte. Se realiza con gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas del talón y recolectadas en un papel filtro específico, la llamada "tarjeta de Guthrie". Este procedimiento ha sido efectivo para prevenir el retardo mental en pacientes con FCA e hipotiroidismo congénito.^{8,21,22}

En México, a partir de 1988, la Secretaría de Salud emitió la norma técnica que estableció la prevención del hipotiroidismo congénito a través de la realización del tamiz a todo recién nacido y quedó incorporada con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana de 1995. En 2001 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* la Norma Oficial Mexicana que establece el programa de tamiz ampliado para la detección de enfermedades metabólicas congénitas e hiperplasia adrenal congénita, FCA y deficiencia de biotinidasa, en todas las instituciones del sector salud.²³⁻²⁵

El paciente del presente caso es el tercero detectado con el programa de tamiz ampliado que se realiza en el Instituto Mexicano del Seguro Social.²⁶ Aun cuando el resultado de la detección y el diagnóstico de certeza a los dos meses de vida fueron inoportunos, se evitaron grandes secuelas, ya que se inició el manejo dietético a base de fórmula li-

bre de FA, así como una dieta vegetariana, como lo establecen los protocolos de manejo nutricional en estos pacientes.^{16,18,27}

La eliminación de la FA de la dieta mediante fórmulas libres de este aminoácido y enriquecidas con TYR es la piedra angular en el tratamiento nutricional de los niños con FCA clásica, en la deficiencia de cofactor BH4 y en la deficiencia de la dihidropterina reductasa. Lo anterior requiere la supervisión exhaustiva del crecimiento y desarrollo del niño por parte del médico pediatra y colaboración con un equipo multidisciplinario de salud que incluya médico genetista, neurólogo, nutricionista, trabajadora social y los padres del

niño. En la figura 1 se muestra un árbol de decisiones para la atención del paciente con FCA.^{16,28,29}

Como parte del tratamiento, en el caso presentado se efectuaron consultas dietéticas sistemáticas, donde se dosificó el aminoácido y se garantizó tanto el control como la evolución satisfactoria del paciente, aunque los controles mensuales de la concentración de FA en sangre no se realizaron de acuerdo al protocolo de manejo establecido. El correcto manejo de este caso tiene un impacto en los diferentes niveles de atención, tanto para el paciente que le permitirá una mejor calidad de vida, como a la familia e institución a los cuales les disminuirá los costos de atención.

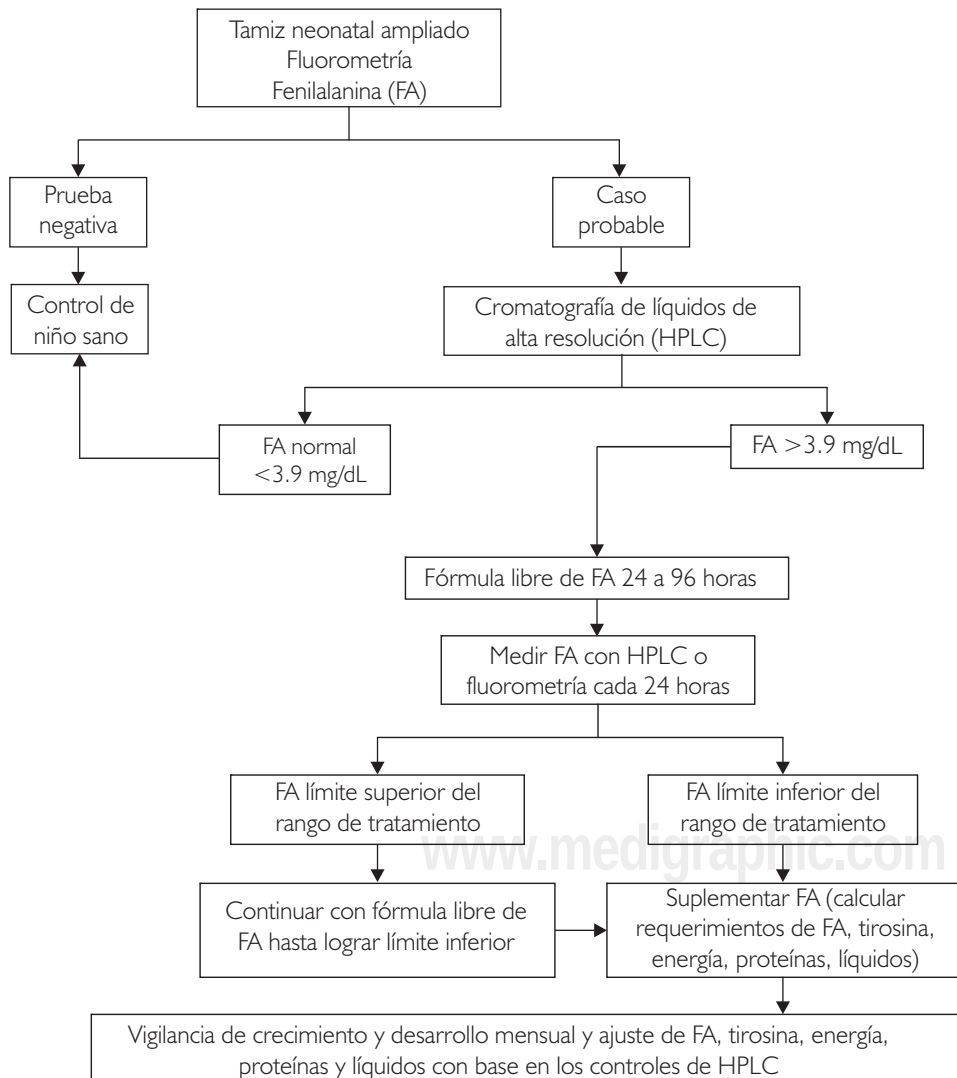


Figura 1. Flujograma para la atención del paciente con fenilcetonuria.

El éxito de la detección de enfermedades metabólicas congénitas en el programa de tamiz neonatal ampliado, es evitar que se presenten secuelas o complicaciones causadas por estas enfermedades en los recién nacidos.³⁰⁻³²

Como conclusión, se puede afirmar que el tamiz neonatal implica una cadena de acciones en la que cada eslabón es importante. La vigilancia epidemiológica permite la detección oportuna de enfermedades metabólicas, como el caso de la FCA.

Referencias

- Centerwall WR. Phenylketonuria (falling disease): The story of its discovery. *J Hist Med.* 1961; 16: 292.
- Berry H, Levy A, Penrose A. Diagnosis of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Am J Dis Child.* 1992; 136: 111-4.
- Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia: the position of the metabolic error. *J Biol Chem.* 1947; 169: 651-6.
- Gutter F, Azen C, Guldborg P, Romstad A, Hanley W, Levy HL. Relationship among genotype, biochemical phenotype, and cognitive performance in females with phenylalaninehydroxylase deficiency: report from the maternal phenylketonuria collaborative study. *Pediatrics.* 1999; 104: 258-62.
- Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 430-8.
- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, de Baulny H, et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev.* 2001; 65: 149-58.
- Ruiz HB, Parsehian S, Tovo A, Marcev TF. Incidencia de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en una población de recién nacidos vivos de un hospital perinatólogico del gobierno de la ciudad de Buenos Aires. Años 2000-2004. *Rev Hosp Mat Infant Ramon Sarda.* 2005; 24: 20-2.
- Barba EJR. Tamiz neonatal: una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin.* 2004; 51: 130-44.
- Waisbren SE, Chang PL, Levi HL. Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 39-48.
- Rivas CM, Cáceres DA, Mora PN, Rivas CG. Fenilcetonuria: Bases moleculares e implicaciones sociales. *MEDISAN.* 2003; 7: 89-99.
- Vela-Amieva M. Reflexiones sobre la fenilcetonuria. Medio siglo después del inicio de su tratamiento exitoso. *Acta Pediatr Mex.* 2003; 24: 373-4.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in a large population of newborn infants. *Pediatrics.* 1963; 32: 702-6.
- Hill D, Burnworth L, Skea W, Pfeifer R. Quantitative HPLC analysis of plasma amino acids as ortho-phthalaldehyde/ethanethiol derivatives. *J Liquid Chromatog.* 1982; 5: 2369-93.
- Millington D, Kodo N, Terada N, Roe CR, Chace D. The analysis of diagnostic markers of genetic disorders in human blood and urine using tandem mass spectrometry with liquid secondary ion mass spectrometry. *Int J Mass Spectrom Ion Process.* 1991; 111: 211-28.
- Vela M, Cicerón I, Pérez M, Ortiz J, Ibarra I, Olivares Z, et al. Interpretación del tamiz metabólico. Análisis de aminoácidos. *Acta Pediatr Mex.* 2002; 23: 21-7.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía técnica para la detección y atención integral de enfermedades metabólicas congénitas. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2005. p. 66-90.
- Holzman NA, Kronmal RA, van Doorninck W, Azen C, Koch R. Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med.* 1986; 314: 593-8.
- Ruiz-Pons M, Santana-Vega C, Trujillo-Armas R, Sánchez-Valverde F, Dalmau-Serra J. Aproximaciones al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (III). *Acta Pediatr Esp.* 2002; 60: 528-34.
- De Baulny HO, Abadie V, Feillet F, de Pascua L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr.* 2007; 136 (6 Suppl): 1561S-3S.
- Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 198-201.
- Martínez-Villarreal LE, Torres-Sepúlveda R, Ruiz-Herrera C, González-Alanis R, Villareal-Pérez JZ. El tamiz neonatal. Detección oportuna de los errores innatos del metabolismo. *Med Univ.* 2003; 5: 25-9.
- Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998; 55: 311-3.
- Norma Técnica 321 para la prevención del retardo mental producido por el hipotiroidismo congénito. México: Diario Oficial de la Federación. Tomo CDXX No. 14; 22 septiembre; 1998. p. 89-90.
- Norma Oficial Mexicana para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y al recién nacido. México: NOM-007-SSA2; 1995.

25. Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento. México: NOM-034-SSA2; 2002.
26. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Metabólicas Congénitas. México: CPIS, IMSS; 2006.
27. Ruiz-Pons M, Santana-Vega C, Trujillo-Armas R, Sánchez-Valverde F, Dalmau-Serra J. Aproximaciones al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). *Acta Pediatr Esp.* 2002; 60: 393-401.
28. Feillet F. Phenylketonurie. *Presse Med.* 2006; 35: 502-8.
29. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 702-6.
30. Dámaso-Ortiz B. Participación del personal de enfermería en la toma de tamiz neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2001; 58: 755-61.
31. Velásquez-Arellano A, Vela-Amieva M. Adelantándose al daño: el tamiz neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003; 60: 102-10.
32. Velásquez A, Vela-Amieva M, Naylor WE, Chace HD. Resultados del tamiz neonatal ampliado como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Med Pediatr.* 2000; 67: 206-13.