

## Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninemias.

### Propuesta de unificación

M en C Carlett Ramírez-Farías,\* QFB Martha Elva Pérez-Andrade,\* M en C Isabel Ibarra-González,\*  
Dra. Marcela Vela-Amieva\*

#### RESUMEN

Las hiperfenilalaninemias (HFA) son errores innatos del metabolismo (EIM), autosómicos recesivos; se caracterizan por incapacidad de metabolizar adecuadamente la fenilalanina (FA). La consecuencia clínica principal es el retraso mental. Existen diferentes categorías de HFA, cuyo tratamiento puede variar. En la práctica, la tipificación de los casos es difícil y existen diversas clasificaciones.

**Objetivo:** Revisar las clasificaciones existentes de las HFA y proponer una para tipificar a los pacientes mexicanos con nuestra experiencia.

**Metodología:** Revisión sistemática de la literatura de MEDLINE (vía PubMed) sobre las clasificaciones y puntos de corte para las HFA y fenilcetonuria (FCU).

**Resultados:** El criterio principal para la clasificación fue el valor sérico de la FA. Otros criterios fueron el cociente (fenilalanina/nivel sérico de tirosina) FA/TIR, la tolerancia dietética de FA y la actividad enzimática. Existen muchas opiniones sobre los valores bioquímicos para clasificar las HFA y diversas nomenclaturas sobre los grados de las HFA. Hallamos 28 clasificaciones distintas sobre el punto de corte para HFA y 23 para FCU.

**Conclusiones:** Proponemos clasificar la HFA en pacientes mexicanos por la concentración sérica de FA como sigue: HFA benigna, 2-4 mg/dL; HFA leve, clínicamente significativa, 4-10 mg/dL; HFA moderada, 10-16.6 mg/dL; FCU clásica,  $\geq$  16.6 mg/dL.

**Palabras clave:** Hiperfenilalaninemia, fenilcetonuria, tamiz neonatal, fenilalanina, errores innatos del metabolismo.

#### ABSTRACT

Hyperphenylalaninemias (HPA) are autosomal recessive inborn metabolic diseases, characterized by the inability to metabolize phenylalanine (PHE); the increase levels of this amino acid results in irreversible neurological damage. There are as many degrees of HFA, as therapeutic approaches. Classification of these disorders has been difficult task due to the different opinions.

**Objective:** To review the existing classifications for HPA and to propose one for Mexican patients.

**Methodology:** The literature on classifications and references for HPA and phenylketonuria (PKU) was reviewed through MEDLINE (PubMed).

**Results:** The main criteria were serum PHE, PHE/TYR coefficient, PHE dietetic tolerance, and enzymatic activity. There were numerous classifications of HPA based on biochemical features. Other nomenclatures were based on the severity of the condition. We found 28 different classifications for HPA and 23 for PKU.

**Conclusions:** We propose a classification of HPA in Mexican patients through the concentration of serum PHE as follows: benign HPA, 2-4 mg/dL; mild HPA, clinically significant, 4-10 mg/dL; moderate HPA, 10-16.6 mg/dL; classical PKU,  $\geq$  16.6 mg/dL.

**Key words:** Hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, neonatal screening, inborn metabolic diseases.

**L**a hiperfenilalaninemia (HFA) es la concentración sérica de fenilalanina (FA) mayor a la de la población normal. Los valores séricos de FA son constantes en el ser humano y

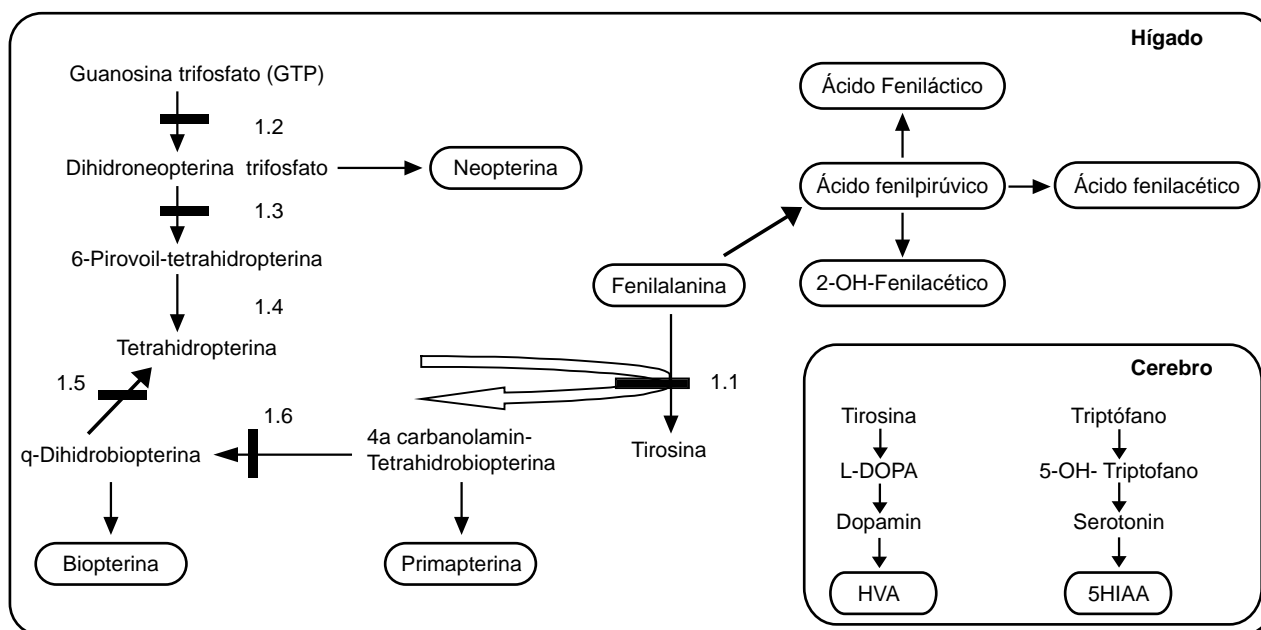
suelen mantenerse cercanos a 2 mg/dL (120  $\mu$ M), con pequeñas variaciones dependiendo de la edad y del momento en que se toma la muestra.<sup>1</sup> La homeostasis de la FA obedece a un fino equilibrio entre el ingreso y el egreso de este aminoácido aromático. El ingreso depende de la dieta y las proteínas provenientes del catabolismo; el egreso se debe a la función enzimática primordialmente representada por la fenilalanina hidroxilasa (Figura 1).

La HFA ocurre en más del 98% de los casos por mutaciones en el gen que codifica la L-fenilalanina-hidroxilasa (FAH) (EC 1.14.16.1); 1 a 2% se debe a defectos en otras enzimas involucradas en la síntesis o regeneración de la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), que es el

\* Unidad de Genética de la Nutrición.  
Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Unidad de Genética de la Nutrición. Av. IMAN No. 1 4º piso. Col. Insurgentes Cuicuilco. Del. Coyoacán. México 04530 D.F. Tel 5606-3231. E-mail: dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: julio, 2007. Aceptado: septiembre, 2007.



**Figura 1.** Esquema del metabolismo de la FA.

HVA=Ácido Homovalínico; 5HIAA= Ácido hidroxindoleacético. Las enzimas se muestran en el cuadro 1. Los metabolitos utilizados para hacer el diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninurias se encuentran marcadas en el recuadro.

Modificado de: Blau and Blaskovics 1996.<sup>4</sup>

cofactor natural para la FAH, la tirosina-3-hidroxilasa y la triptófano-5-hidroxilasa.<sup>1-3</sup> Las enzimas involucradas en la síntesis de la BH<sub>4</sub> son la GTP-ciclohrolasa I (GTPCH), la 6-piruviltetrahidropterina sintetasa (PTPS), y la sepiapterina reductasa (SR); y las enzimas para su regeneración: dihidropteridina reductasa (DHPR) y la pterin-4- $\alpha$ -carbinolamina deshidratasa (PCD) (Figura 1 y Cuadro 1).<sup>4,6</sup> Estos trastornos se incluyen según la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), en el grupo E70 (E70.0 FCU clásica y E70.1 otras HFA mencionadas).

La HFA es un trastorno genético heterogéneo, con un patrón hereditario autosómico recesivo. Ocurre en 1 de cada 10,000 recién nacidos.<sup>1</sup> Hay que destacar

que todas las FCU cursan con HFA, pero no todas las HFA son FCU.

La mayoría de los humanos puede consumir FA en grandes cantidades sin problema; por ejemplo un trozo de carne de res magra de 140 g tiene cerca de 1500 mg de FA; en contraste, en una minoría de personas que tienen algún defecto innato en el metabolismo de las enzimas descritas, este aminoácido puede ser “tóxico” y producir daños severos en la salud y en el neurodesarrollo por lo que su ingestión debe limitarse a 200-500 mg/día dependiendo de la edad y tolerancia.<sup>1</sup>

Los trastornos de la FA, especialmente la fenilcetonuria (FCU) clásica, se han estudiado desde hace

**Cuadro 1.** Enzimas involucradas en el metabolismo de la fenilalanina

Enzima	Número E.C.	OMIM	Locación del cromosoma
1.1 - FAH	1.14.16.1	261600	12q22-q24.1
1.2 - GTPCH	3.5.4.16	233910; 600225	14q22.1-q22.2
1.3 - PTPS	4.6.1.10	261640	11q22.3-q23.3
1.4 - SR	1.1.1.153	182125	2p13
1.5 - PCD	4.2.1.96	264070; 126090	10q22
1.6 - DHPR	1.6.99.7	261630	4p15.3

Modificado de: Blau y Blaskovics, 1996.<sup>4</sup>

varias décadas y son, en varios aspectos, el paradigma de los EIM.<sup>7</sup>

Las consecuencias más graves que produce la HFA<sup>1,8-10</sup> son el retraso global del desarrollo y la discapacidad intelectual. Estas alteraciones se pueden prevenir cuando las personas afectadas se descubren temprano mediante el tamiz neonatal (TN) y reciben tratamiento oportuno mediante la restricción dietética de FA.<sup>11-13</sup> Por esta razón, el TN para la FCU es una estrategia preventiva de salud pública de gran beneficio en todos los países desarrollados.<sup>7,14-18</sup>

En todos los programas de TN se mide bioquímicamente la FA para encontrar los casos sospechosos de HFA; sin embargo, los valores para distinguir entre sanos y enfermos varían dependiendo del método empleado.

El diagnóstico diferencial de las HFA es muy importante para dar el tratamiento correcto y para brindar asesoramiento genético<sup>1</sup>; sin embargo, la disparidad de criterios que existe, lo dificulta. En este artículo se recopilan las definiciones de HFA de diversos autores, con objeto de hacer una propuesta práctica, útil y adaptada a nuestro país, para tipificar los casos de esta enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura acerca de las clasificaciones y puntos de corte para HFA y FCU mediante la consulta de MEDLINE (vía PubMed) utilizando las palabras *hiperfenilalaninemia* (*hyperphenylalaninemia*) o *fenilcetonuria* (*phenylketonuria*) o “clasificación” e “hiperfenilalaninemias” (*hyperphenylalaninemia and classification*) o “clasificación y fenilcetonuria” (*classification and phenylketonuria*) o “puntos de corte y fenilcetonuria” (*cut off level and phenylketonuria*) o “puntos de corte e hiperfenilalaninemia” (*cut off level and hyperphenylalaninemia*) con límites en inglés y español de enero de 1980 a 2007. Únicamente se consideraron artículos realizados en pacientes con HFA o FCU. Adicionalmente, se consultaron referencias de artículos y revisiones de los últimos dos años para complementar la búsqueda electrónica; se revisaron capítulos de libros de consulta sobre EIM.

## RESULTADOS

Se vio gran disparidad en la nomenclatura de esta enfermedad, por ejemplo, HFA, HFA benigna, HFA persistente, atípica, media y moderada, HFA forma no-FCU, FCU moderada, FCU leve, FCU clásica, entre otras. Hubo 28 clasificaciones para HFA y 23 para FCU (Cuadros 1 a 3). El criterio principal para clasificar a esta enfermedad fue la concentración sanguínea basal de FA; sin embargo, no hubo un criterio unificado para las unidades en las que se expresa la concentración de dicho aminoácido. Algunos autores utilizan miligramos por decilitro (mg/dL) y otros utilizan indistintamente las micromolas por litro ( $\mu\text{mol/L}$ ) o micromolar ( $\mu\text{M}$ ).

Después de la FA, el nivel sérico de tirosina (TIR) y su cociente, fueron los criterios más frecuentemente utilizados para tipificar la enfermedad; sin embargo, también hay diferencias en los valores normales del cociente FA/TIR, pues algunos autores consideran patológico un cociente de 1.5 y otros hasta de 3.0. Otros autores también incluyen como criterio, la tolerancia dietética a la FA, cuantificada mediante una prueba específica de reto.

Prácticamente en todos los artículos, los autores estudian las biopterinas para asegurar que la HFA se debe a defectos en la FAH y no a otra de las enzimas de la misma ruta metabólica.

El cuadro 2 muestra los criterios utilizados en diversas partes del mundo para clasificar esta enfermedad; el cuadro 3 muestra los criterios de clasificación de variantes de HFA utilizados en diferentes programas estatales de los EE.UU. El cuadro 4 muestra los valores de FA que utilizan esos mismos grupos para la definición de FCU.

## DISCUSIÓN

Nuestra propuesta de clasificación de los defectos de la FAH se muestra en el cuadro 5.

Aunque los niveles de FA en sangre son constantes en personas sanas y se mantienen estables por mecanismos homeostáticos,<sup>19,20</sup> existen opiniones y criterios diferentes para distinguir con certeza los pacientes que tienen problemas en el metabolismo de dicho aminoácido. Hay gran número de clasificaciones para

**Cuadro 2.** Diferentes criterios para la clasificación de Hiperfenilalaninemias (HFA). (Continúa en la página 269)

<i>Fenilcetonuria<sup>a</sup></i> <i>Fenilcetonuria Clásica<sup>b</sup></i>		<i>FCU leve<sup>c</sup>/HFA media<sup>d</sup></i> <i>HFA moderada<sup>e</sup></i> <i>HFA formas no-FCU<sup>f</sup></i> <i>HFA Atípica<sup>g</sup></i> <i>Hiperfenilalaninemia persistente<sup>h</sup></i> <i>FCU moderada<sup>i</sup></i>		<i>Hiperfenilalaninemia (HFA)<sup>j</sup></i> <i>Hiperfenilalaninemia hereditaria primaria<sup>k</sup></i> <i>HFA- benigna<sup>l</sup></i> <i>no FCU-HFA<sup>m</sup></i> <i>FCU leve<sup>n</sup></i>	
<i>FA mg/dl</i> <i>(<math>\mu</math>M)</i>	<i>Otro criterio</i>	<i>FA</i> <i>mg/dl</i> <i>(<math>\mu</math>M)</i>	<i>Otro criterio</i>	<i>FA</i> <i>mg/dl</i> <i>(<math>\mu</math>M)</i>	<i>Otro criterio</i>
> 16.6 <sup>a</sup> (>1000)	tolerancia dieta menor a 500 mg/dL	< 16.6 <sup>f</sup> (<1000)	tolerancia a dieta mayor a 500 mg/d	>2 <sup>i</sup> (>120)	
>20 <sup>b</sup> (>1200)				<20 <sup>j</sup> <1200	Cuando se ponen a reto con 180mg/kg/día de FEN por 72 hrs.
>20 <sup>b</sup> (>1200)	<1% actividad enzimática exceso de fenilcetonas en orina	4-19 <sup>h</sup> (240-1140)	3-50% Actividad enzimática tirosina normal	4-10 <sup>i</sup> (240-600)	50% actividad enzimática
					FEN/TIR persistente >3 <sup>k</sup>
>20 <sup>b</sup> (>1200)		10-20 <sup>c</sup> (600-1200)		<10 <sup>m</sup> (<600)	
	< 1% actividad enzimática		1-5% actividad enzimática <sup>c</sup>		>5% actividad enzimática <sup>l</sup>
>20 <sup>a</sup> (>1200)		6-10 <sup>d</sup> (360-1200)			
				2.3 (>140)	
>20 <sup>b</sup> (>1200)	Tirosina menor a 118 $\mu$ M			240-600 <sup>i</sup> *	
	tolerancia en la dieta de 250-350 mg FA/día <sup>b</sup>		tolerancia en la dieta de 350-400 mg FA/día <sup>i</sup>		tolerancia en la dieta de 400-600 mg FA/día <sup>n</sup>
>20 (>1200)	5HIAA 14-471nmol/l HVA47-1174 nmol/l	10-20 <sup>g</sup> (600-1200)	5HIAA y HVA normales	2-10 <sup>i</sup> (120-600)	HIAA y HVA normales

\* Este intervalo es considerado hiperfenilalaninemia de la más leve a la más severa.

la HFA y disparidad de opiniones; algunos autores consideran valor normal una concentración sanguínea de 2 mg/dL, mientras otros consideran normal hasta 10 mg/dL. La controversia es menor en los casos de FCU clásica: prácticamente todos los autores coinciden en que los valores por arriba de 20 mg/dL son característicos de FCU clásica (Cuadro 2).

Incluso dentro de un mismo país, como EE.UU., se utilizan clasificaciones distintas. Por ejemplo, en Arizona se considera HFA clínicamente significativa la FA mayor a 2 mg/dL (120  $\mu$ M); en otros estados

como Florida, Mississippi, Texas, West Virginia y Tennessee, se consideran anormales concentraciones mayores a 10 mg/dL (600 $\mu$ M) (Cuadro 3). Para clasificar la FCU, la mayoría utiliza como criterio de anomalía la FA sérica mayor de 20 mg/dL (1200  $\mu$ M); otros utilizan valores menores o prefieren dejar el diagnóstico a criterio clínico del médico especialista (Cuadro 4).

La mayoría de los autores coincide en considerar que existe FCU clásica cuando las concentraciones de FA son mayores a 20 mg/dL (1200  $\mu$ M). Inclusive

**Cuadro 2.** Diferentes criterios para la clasificación de Hiperfenilalaninemias (HFA). (Viene de la página 268)

Deficiencias de la Biopterina <sup>o</sup> Deficiencias de la Tetrahidrobiopterina (BH <sub>4</sub> ) <sup>p</sup> HFA-no FCU o PKU atípica <sup>q</sup>	Autor (año) y país
FA mg/dl ( $\mu$ M)	otro criterio
	Medición de pterinas en orina, DHPR en sangre y HVA y 5HIAA en LCR <sup>p</sup>
	Se deberá descartar defecto en el cofactor: BH <sub>4</sub> <sup>p</sup>
> 4 <sup>o</sup> (> 240)	Relación anormal biopterina/neopterina no hay respuesta a dieta, y hay daño neurológico precoz
	Déficit de DHPR <sup>p</sup> Alteración en la síntesis de BH <sub>4</sub> : GTPCH, PPH4S
	Descartar defectos en <sup>q</sup> el metabolismo de la BH <sub>4</sub>
(250-2500) –PTPS def. (severa) <sup>p</sup> (240-2200)-PTPS def. (moderada) (180-2500)-DHPR def. (severa) (280-600)- DHPR def (moderada) (180-1200) PDC def (benigna) Diferencias en pterinas y en HVA y 5HIAA	

lo consideran así Scriver y cols.<sup>22</sup>, pero en 2001 se cambió el criterio y se propuso una concentración de 16.6 mg/dL (1000  $\mu$ M).<sup>1</sup> Coincidimos con esto último, basados en que hemos estudiado pacientes con fenotipo característico de FCU clásica y concentración de FA inferior a 20 mg/dL.

Es indispensable tener un criterio claro y bien establecido sobre el límite para considerar una HFA, pues si el paciente tiene valores de FA mayores a 2

mg/dL (Figura 2), se debe iniciar el tratamiento. En nuestra clínica especializada en EIM, hemos estudiado pacientes con leve elevación de FA, incluso menor a 2 mg/dL en quienes los médicos toman medidas drásticas, como suspender la lactancia materna, o introducir fórmulas de soya o hidrolizadas de proteínas. La leche materna no debe de ser suspendida, salvo en casos verdaderamente excepcionales, ya que ningún sucedáneo puede

**Cuadro 3.** Criterio de clasificación de HIPERFENILALANINEMIA clínicamente significativa según diferentes estados de E.U.A.

Concentraciones de Fenilalanina para el Criterio de Hiperfenilalaninemia clínicamente significativa		Estados de E.U.A. que lo utilizan
mg/dl	$\mu\text{M/l}$	
$\geq 2$	$\geq 120$	Arizona
$> 3$ , FA/TIR: $\geq 1.5$ , que no cumplan criterios de FCU	$> 180$	Massachussets
4-6	240-360	Maine
$> 4$ pero $\leq 8-10$	$> 240$ pero $\leq 480-600$	Arkansas
4-20, excluyendo FCU clásica	240-1,200	Montana, Virgin Islands
$\geq 6$	$\geq 360$	Alabama, Alaska, Hawai, Iowa, Oregon, Idaho, Nevada, Virginia
6-10	360 – 600	Washington
$\geq 6-15$	360 - 900	Oklahoma
6-17	360 - 1,020	Louisiana
6-20	360 - 1,200	Maine, UTA
8-20	480 - 1,200	Maryland,
$\geq 10-20$	$\geq 600-1,200$	Florida, Mississipi, Texas, West Virginia, Tennessee
FA persistentemente elevada sin necesidad de dieta		California
$>10$ mg/dl con dieta normal son tratados con restricción de dieta, $<10$ mg/dl con dieta regular son monitoreados	$> 600$	Colorado
Cualquier FA mayor de lo normal es monitoreada		
$>12$ mg/dl son tratados con dieta, 10-12 mg/dl se habla con familia, $<10$ mg/dl con dieta regular son monitoreados	$> 720$	Wyoming
$\geq 20$ mg/dl	$\geq 1,200$	Kentucky
Clasificados por el centro de tratamiento		New York
Diagnóstico y clasificación determinada por el médico consultante o especialista		Connecticut, Delaware, Illinois, Indiana, Missouri, Minessota, Nebraska, New Hampshire, New Jersey, New Mexico, North Carolina, North Dakota, Ohio, Road Island, South Carolina, Pennsylvania, Wisconsin

Modificado de: National Newborn Screening Information Center, 2007<sup>37</sup>

igualar sus propiedades y además contiene una baja concentración de FA.

En todos los casos de HFA se debe descartar algún defecto del cofactor mediante la determinación de bipterinas en la orina por HPLC<sup>23</sup>; si el resultado es negativo, se debe clasificar a los pacientes de acuerdo a los niveles de FA al momento del diagnóstico, es decir, cuando la ingestión de FA y proteína no se halla limitada. Asimismo, se debe prestar atención al cociente FA/TIR, que también permitirá localizar a los portadores de alguna mutación en el gen de la FAH, pues estos pacientes tienen un cociente de entre 1.2 a 2.5, a diferencia de los que padecen HFA cuyo cociente es de 3.

Nuestra propuesta de clasificación de los trastornos de la FA por defecto de la FAH es como sigue:

**HFA benigna:** Pacientes con niveles séricos de FA entre 2 mg/dL y 4mg/dL (120-240  $\mu\text{M}$ ) sin restricción dietética, es decir, que toman leche materna, sucedáneo o de soya. Debe hacerse una segunda prueba y si es menor a 4 mg/dL (240  $\mu\text{M}$ ) 2 h después del alimento, los pacientes se deben vigilar cada tres meses durante el primer año de vida y una vez al año hasta los 6 años para observar que tengan concentraciones inferiores a 4 mg/dL. Si se eleva la FA, se iniciará tratamiento dietético congruente con la edad, peso y tolerancia.

Es importante recordar que la HFA materna durante el embarazo puede ser causa de cardiopatías y otras malformaciones.<sup>1,7</sup> Por lo anterior, toda paciente con HFA que desee embarazarse debe medir sus niveles de FA y controlarse tres meses antes de iniciar el embara-

**Cuadro 4.** Criterio de clasificación de Fenilcetonuria según los diferentes estados de E.U.A.

Concentraciones de Fenilalanina para el Criterio de Fenilcetonuria		ESTADOS de E.U.A. que lo utilizan
mg/dl	µM/l	
>2-6	>120-360	Louisiana
>2.3, FA/TIR >2.	>138	Indiana
> 4 (niños menor a 48 hrs)	>240 (menor a 48 hrs)	Nevada
> 6 (niños de cualquier edad)	>360 (niños de cualquier edad)	
> 8 persistentes, dar tratamiento	> 480	Kentucky
8-20	480-1200	Arkansas
≥ 10	≥ 600	Arizona, Washington
>10, persistentes	> 60	New Mexico, Vermont
≥15	≥ 900	Oklahoma
>17 con leche materna	> 1020 con leche materna	Wyoming
> 20 con fórmulas de inicio, Si tiene alta tolerancia a FA en la dieta se reconsidera el dx, si es necesario retar al año de edad	> 1200 con fórmulas de inicio.	
≥20	≥ 1200	Alabama, Alaska, Colorado, Florida, Hawai, Iowa, Maine, Maryland, Michigan, Minnessota, Mississippi, Montana, Nebraska (and biopterin profile normal), Tennessee, Texas, Utah, West Virginia, Puerto Rico, Virgin Islands
Pacientes que requieran dieta para mantener concentraciones 2-5 Fenilalanina persistentemente elevada Clasificados por el centro de tratamiento Diagnóstico y clasificación determinada por el consultante metabólico especialista	Pacientes que requieran dieta para mantener concentraciones de 120-300	Louisiana
		Massachussets, Virginia, New York
		California, Connecticut, Delaware, Illinois, Massachussets (confirmado por aminoácidos en plasma) , Missouri, New Hampshire, New Jersey, North Carolina, North Dakota, Ohio, Rhode Island, South Carolina, South Dakota, Nebraska, Pennsylvania, Wisconsin District of Colombia, Virginia,
Elevación de FA(sin especificar concentraciones)		
Elevación de FA que solamente puede ser controlada con intervención de dieta moderada (persistentes elevaciones de FA)		Georgia
No es apropiado, lo correcto es "hiperfenilalaninemia clínicamente significativa"		Oregon, Idaho
Cuando la FAH no tiene actividad		Kansas

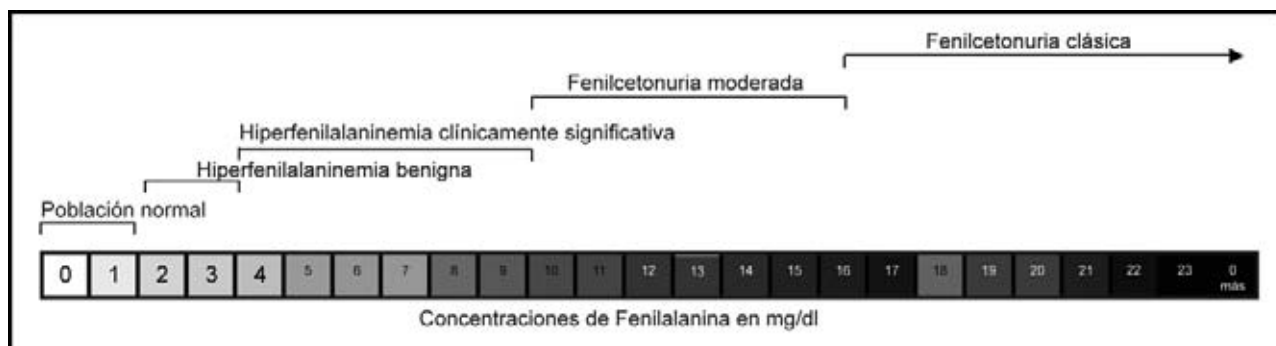
Modificado de: National Newborn Screening Information Center, 2007<sup>37</sup>

zo. Si se encuentran elevados se debe dar tratamiento nutricional durante la gestación.

**HFA leve, clínicamente significativa:** Los pacientes cuyas concentraciones de FA se encuentran entre 4 y 10 mg/dL (240-600 µM), requieren restricción de FA, suplemento de TIR y fórmula nutricional especial permanentemente. Sin embargo, toleran mayor cantidad de FA por kg de peso e inclusive, dependiendo de su evolución, podrán llegar a incluir algunos alimentos de origen animal en su dieta. Se les debe vigilar una vez cada 15 días hasta el primer año de edad; cada mes hasta los 6 años de edad y cada tres meses hasta los 18 años de edad.

**FCU moderada:** Pacientes con FA entre 10 y 16.6 mg/dL (600-1000 µM). Requieren restricción estricta de FA, suplemento de TIR y fórmula nutricional especial. Deben ser vigilados lo mismo que los pacientes con HFA leve o clínicamente significativa.

**FCU clásica:** Niños cuyas concentraciones de FA son superiores a 16.6 mg/dL (1000 µM), con baja tolerancia a la FA. Debe medirse su concentración sérica con la misma frecuencia que los pacientes con HFA leve, clínicamente significativa. Si están enfermos o si se sospecha que tienen elevaciones de FA, se les debe vigilar hasta una vez por semana o con la frecuencia necesaria. Después de los 18 años deben asistir a un hospital de



**Figura 2.** Clasificación de HFA por deficiencia de FAH de acuerdo a la concentración de FA en sangre.

adultos para su seguimiento, pues la suspensión del tratamiento puede causar problemas cognoscitivos y de conducta, a cualquier edad.<sup>24</sup>

Afortunadamente, en la actualidad existen nuevas pruebas bioquímicas para diferenciar a los enfermos de HFA, como las curvas de tolerancia a la FA dietética,<sup>25</sup> la respuesta a la BH<sub>4</sub>,<sup>6,7,26</sup> y la biología molecular.<sup>5,27-29</sup>

El objetivo terapéutico en nuestra unidad es mantener a todos los pacientes con HFA o FCU en niveles séricos de FA por debajo de 4 mg/dL (240µM) hasta los 10 años de edad. En otros centros se considera adecuado mantener los niveles por debajo de 6 mg/dL.<sup>21</sup>

A pesar de los avances en el conocimiento de la historia natural de esta enfermedad y de sus nuevos tratamientos, tales como la suplementación de aminoácidos neutros de cadena larga<sup>30</sup> y la prescripción de la BH<sub>4</sub>,<sup>26,29,31</sup> en México el panorama de estos enfermos con HFA es sombrío, pues el tamiz neonatal para esta enfermedad no es obligatorio y únicamente se realiza a los niños que nacen en algunos hospitales privados y unidades médicas de PEMEX y en el IMSS. Calculamos que este tamiz se aplica a menos del 30% de los recién nacidos mexicanos, a diferencia de países tales como Chile, Argentina, Uruguay, Brasil y Costa Rica que tienen una cobertura prácticamente universal para este trastorno.<sup>32-38</sup>

**Cuadro 5.** Propuesta de clasificación para pacientes mexicanos con HFA por deficiencia de FAH.

Clasificación	mg/dl	µM
HFA benigna	2 - 4	120 - 240
HFA clínicamente significativa	> 4 - 10	> 240 - 600
FCU moderada	> 10-16.6	> 600 - 1,000
FCU clásica	>16.6	> 1,000

### CONCLUSIÓN

Los individuos cuyas concentraciones séricas de FA son entre 2 y 4 mg/dL se clasifican como HFA benigna; aquellos entre 4 y 10 mg/dL son HFA leve; entre 10 y 16.6 mg/dL son casos de FCU moderada y aquellos con concentraciones mayores de 16.6 mg/dL deben considerarse como FCU clásica.

El objetivo terapéutico ideal es mantener a todos los enfermos de HFA, independientemente del tipo, en niveles de FA menores a 4 mg/dL. En todos los niños nacidos vivos se debería hacer el tamiz neonatal ampliado invariablemente.

### REFERENCIAS

1. Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8<sup>th</sup> edition New York, MacGraw Hill 2001;pp1667-724.
2. Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos: Hiperfenilalaninemias, en Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores Innatos en el metabolismo del niño. 1<sup>a</sup> edición, Santiago de Chile; 1999;pp59-65.
3. Smith I, Philip L. The hyperphenylalaninemias, En Fernandes J. Saudubray JM, Van den Berghe G (eds): Inborn Metabolic Diseases, diagnosis and treatment, 3<sup>rd</sup> edition, Springer-Verlag, Germany; 2000;pp171-83.
4. Blau N, Blaskovics ME. Hyperphenylalaninemia En: Blau N, Duran M, Blaskovics M (eds): Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. Chapman and Hall Medical 1996;pp65-78.
5. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-Metabolizing genes GTP Cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-deshidratase, and dihydropteridine reductase. Human Mutation 2006;27(9):870-8.
6. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of Tetrahydrobiopterine and Related Biogenic Amines, en: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8<sup>th</sup> edition New York, McGraw-Hill 2001;pp1725-75.



7. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:702-6.
8. Kalbiye Y, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: A series of 146 cases. *J Child Neurol* 2006;21(11):987-90.
9. Holtzman NA, Kronmal RA, Van Doornick 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.
10. Waisbren S., Noel K., Fahrback K., Cella C., Frame D., Dorrenbaum A., Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007, doi:10.1016/j.ymgme.2007.05.006.
11. Michals K., Azen C, Acosta P, Koch R, Matalon R. Blood phenylalanine levels and intelligence of 10-year-old children with PKU in the National Collaborative Study. *J Am Diet Assoc* 1988; 88:1226-9.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement; phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
13. Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(2): S70-S73.
14. Dhunt JL, Farriaux JP, Lebrun T, Saily JC. Etude coût/bénéfice du dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. *Pediatric* 1988;43:345-8.
15. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas Humberto, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública de México* 1994;36:249-56.
16. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, AH Wilcox AH and Seymour CA. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenilcetonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179-86.
17. Rivero A, Chueca M, García de Juan JF, Elso J, Olivera JE, Grijalva A, Palacios M, García S. Programa de detección precoz de la hiperfenilalaninemia; 11 años de andadura. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 1998;21:33.
18. Morris AF, Holton JB, Burman D, Coley JRT. Phenylalanine and tyrosine levels in newborn screening blood samples. *Arch Dis Child* 1983;58:271-5.
19. Scriver CR, Gregory DM, Sovetts D, Tissenbaum G. Normal plasma free amino acid values in adults: The influence of some common physiological variables. *Metabolism* 1985;34:868.
20. Gregory DM, Sovetts D, Clow CL, Scriver CR. Plasma free amino acid values in normal children and adolescents. *Metabolism* 1986;35:967.
21. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, Koch HG, Zschocke J, Hoffmann G, Muntau-Heger A, Denecke J, Guldborg P, Guttler F, Moller H, Wendel U, Ullrich K. Harms E. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532-6.
22. Scriver C, Kaufman S. The Hiperphenylalaninemias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7<sup>th</sup> edition New York, McGraw-Hill 1995;pp1015-75.
23. Fukushima T. Nixon JC. Reverse-phase HPLC Separation of Uncojugated Pterins and Pteridines in Chemistry and Biology of Pteridines, Elsevier-North Holland, New York 1979;pp35-6.
24. Burgard P, Smith I. British and German Recommendation on the Management of Phenylketonuria. *Eur PKU News* 1999;13:6-7.
25. Guldborg P, Francoise R, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, Ulrich K, Hoffmann G.F, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzone A, Rey J, Guttler F. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: Classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998;63:71-9.
26. Boneh A. Francis DEM, Humphrey M, Upton JH, Peters HL. Three-year audit of the hyperphenylalaninaemia/phenylketonuria spectrum in Victoria. *J Paediatr Child Health* 2006;(42):496-8.
27. Guttler F, Guldborg P. The influence of mutations on enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1): S6-S10.
28. Phenylalanine Hydroxylase data base: PAHdb: <http://www.mcgill.ca/pahdb>.
29. Scriver C. The PAH Gene, Phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human Mutation* 2007;1-15.
30. Koch R, Moseley KD, Yano S, Nelson M, Motas RA. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* 2003;79:110-3.
31. Harding CO, Ding Z, Thöny B. Gene and cell therapies for phenylketonuria (PKU). In: Blau N, editor. *PKU and BH4-advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft 2006;pp321-49.
32. Clarke J TR, Pranash K, Chakraborty PK, McInnes RR. *Metabolic Disorders*, En: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds.): *Rudolph's Pediatrics*. 21st edition, 2003;pp609-12.
33. Weglage J, Ullrich K. Pietsch M. Funderes B, Guttler F. Harms E. Intellectual, Neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Pediatr Research* 1997;42(3):378-84, September. *On Behalf of the the German Collaborative Study on Phenylketonuria*.
34. Sociedad Española de Errores Innatos (2004) [http://www.eimaep.org/pdfs/proto\\_Colo-pku.pdf](http://www.eimaep.org/pdfs/proto_Colo-pku.pdf)
35. Fernández C, Manjón G, González JM, Echarri MP, Baldellou A. Recambio mineral óseo y densitometría ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia. *Anales de Pediatría*. 2005;65(3):224-9
36. De Mira NVM, Lanfer U. Importancia do diagnóstico e tratamento da fenilcetonuria. *Revista de Saúde Pública* 2000;34(1):86-96.
37. National Newborn Screening Information System/Obtain a report, phenylketonuria/Definition of "Phenylketonuria, and Hyperphenylalaninemia clinically significant" <http://www2.uthscsa.edu/nnsis/>
38. de Céspedes C, Saborío M, Trejos, Abarca G, Sánchez A, Rojas L. Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 2004;52(3):451-66.
39. Manual del programa nacional de alimentación complementaria del niño con fenilcetonuria. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Santiago 2003.