

Fenilcetonuria (PKU) en adultos

Dra. Mercedes Martínez-Pardo*

RESUMEN

El seguimiento de pacientes adultos con fenilcetonuria, es un tema que está adquiriendo cada día mayor relevancia en las clínicas especializadas en errores innatos del metabolismo. El objetivo de este trabajo es presentar un panorama general sobre la experiencia con estos pacientes en la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Ramón y Cajal, incluyendo el uso de saproterina.

Palabras clave: Fenilcetonuria, PKU en adultos, saproterina, errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

Monitoring phenylketonuria adult patients is an important subject which has created considerable interest in specialized metabolic clinics. The aim of this paper is to present an overview of the experience with these patients in the Unit of Metabolic Diseases at the Hospital Ramon y Cajal; the use of sapropterin in adults is included.

Key words: Phenylketonuria, adult patients, saproterin, inborn errors of metabolism.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ADULTA CON FENILCETONURIA (PKU) ATENDIDA EN ESPAÑA

En la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario Santiago Ramón y Cajal, Madrid, España, de 1979 al 2011 los pacientes con hiperfenilalaninemia por un defecto de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) tratados, sumaron un total de 253. En dicha Unidad, se consideraron como “adultos” los pacientes mayores de 14 años.

En el momento actual hay 132 adultos, 86 de ellos tienen fenilcetonuria (PKU) clásica con niveles de fenilalaninemia al diagnóstico $> 360 \text{ umol/L}$ que precisan tratamiento y 46 de ellos son hiperfenilalaninemias benignas (HPA) con fenilalaninemias al diagnóstico $< 360 \text{ umol/L}$ que no necesitan tratamiento alguno.

* Unidad de Enfermedades Metabólicas del Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Mercedes Martínez-Pardo. Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid, España. Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Pardo M. Fenilcetonuria (PKU) en adultos. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):290-292.

Momento del diagnóstico

De los 132 pacientes:

- 105 tuvieron diagnóstico neonatal (tamiz neonatal), y de éstos 65 son PKU y 40 tienen HPA.
- 27 pacientes son de diagnóstico tardío (21 PKU y 6 HPA); de este grupo de 1997 al 2011 se han tratado siete mujeres embarazadas (dos PKU y cinco HPA); de los 20 restantes, nueve se diagnosticaron por estudio familiar (ocho PKU y uno HPA) y 11 fueron detectados de forma tardía (11 PKU) por retraso mental.

Distribución por fenotipos

- 46 tienen hiperfenilalaninemia benigna (HPA), con un nivel de fenilalanina (Phe) al diagnóstico $< 360 \text{ umol/L} (< 6 \text{ mg/dL})$.
- seis pacientes tuvieron PKU muy leve (Phe 6-11 mg/dL) al diagnóstico.
- 19 pacientes, PKU leve (Phe 11-20 mg/dL) al diagnóstico.
- 24 pacientes, PKU moderada (Phe 19-28 mg/dL) al diagnóstico.
- 37 pacientes debutaron como PKU severa (Phe $> 28 \text{ mg/dL}$),
- PKU sensible a tetrahidrobioptoterina (BH_4): el 100% de los pacientes HPA y PKU muy leves,

disminuyen los niveles de fenilalaninemia más de un 50% con una dosis única de tetrahidrobiopterina (BH_4) a 20 mg/kg. De los 19 pacientes adultos PKU leves sólo han respondido cinco a la BH_4 . Solamente un paciente con fenotipo PKU moderado respondió a sobreacarga de BH_4 , y ninguno de los PKU severos respondió al fármaco.

RESPUESTA A BH4 EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES METABÓLICAS, ESPAÑA

La respuesta a la prueba de sobrecarga con BH_4 , se considera positiva si se observa una reducción de los niveles de Phe mayor o igual al 30% respecto de los valores basales a tiempo 0, en cualquiera de los tiempos estudiados a lo largo de 24 h que dura la prueba. Si el paciente reduce los niveles de fenilalanina basal > 30% en las primeras ocho horas, una respuesta rápida se da cuando existe reducción de > 30% a las ocho horas con respecto a los valores basales y la respuesta lenta de BH_4 es cuando hay reducción de > del 30% a las 12 a 16 horas de los valores basales de fenilalanina, con 20 mg/kg/día. Ejemplos de pacientes que responden según este criterio, corresponden a un paciente con PKU leve, en quien se observó una disminución de hasta el 40%. Otro es el caso de pacientes con HFA, que para distinguir bien el efecto de la BH_4 se optó por hacer para cada paciente la curva de Phe sin aporte de BH_4 antes de realizar el estudio con el fin de ver su tolerancia y comportamiento. De esta forma se ve que la disminución de la Phe en presencia de BH_4 es mucho más rápida y que realmente se observa un efecto de dicho fármaco.

El tratamiento a seguir para los pacientes que no responden a BH_4 es la dieta limitada en proteína de alto valor biológico (PAVB). El aporte de PAVB por día en pacientes con PKU leve es de 11 a 25 gramos; en PKU moderadas, es de 6 a 10 gramos y en formas severas, de 0 a 5 gramos por día; más la proteína sin Phe como las fórmulas que aportan de 70 a 90 gramos por día de tres a cinco tomas. Tanto las frutas como verduras y la papa sin cáscara son libres en la dieta y son considerados como productos de bajo valor biológico.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

El seguimiento de los pacientes se realiza con determinación mensual de niveles de Phe en sangre, y se realiza revisión en la consulta cada seis a 12 meses.

En los pacientes que sí responden a BH_4 , el tratamiento médico-nutricio a seguir dependerá de la disminución en los valores de Phe:

- A) si existe una disminución > 50% a las ocho horas, el paciente seguirá una alimentación normal, y tomará BH_4 : 5 a 10 mg/kg/día (máximo 1 g/día).
- B) Si la disminución es > 40% a las ocho horas se optará por una alimentación normal con una dosis de BH_4 de 10 mg/kg/día (máximo 1 g/día).
- C) Con una disminución >30% a las ocho horas se sigue alimentación normal y BH_4 de 20 mg/kg/día (dosis máxima de 1g – 1,2 g/día).
- D) Cuando existe respuesta lenta la dosis de BH_4 será de 1 – 1,2 g/día (dosis máxima) si tiene una PKU moderada la PAVB se puede llegar a aumentar dos a tres veces tomando en cuenta la tolerancia previa además de la proteína proveniente de su fórmula sin Phe hasta 80 a 90 g/día, si el paciente tiene una PKU leve, la PAVB será de 40 a 50 g/día más la proteína proveniente de fórmulas sin Phe: 40 g/día.
- E) Se realizarán controles mensuales de Phe, con revisión clínica cada tres o seis meses.

En la evolución de los 132 pacientes, 54 se dieron de alta, de éstos, 12 con PKU fueron enviados a otras clínicas y 42 tienen HFA benigna; sólo una sigue control en embarazos; otra paciente está en control ya que desea embarazarse.

De los 63 pacientes PKU en control, 39 muestran niveles mensuales menores a 600 umol/L; 20 pacientes de 660-800 umol/L y cuatro de 800 a 1,200 umol/L. Se valoró el coeficiente intelectual (CI) de 164 pacientes PKU y HFA; se relacionó con la edad al diagnóstico. Se vio que el CI fue > 120 en pacientes PKU diagnosticados cuando tenían un mes de edad o menos (20 pacientes), y también 13 pacientes con HFA sin ningún tratamiento dietético. Los pacientes que tuvieron el CI más bajo, < 50, fueron los diagnosticados cerca de los diez años (13 pacientes) y los diagnosticados a los dos años o menos (tres pacientes); la mayoría tiene CI entre 110 y 109.

Respecto a la experiencia de la PKU y embarazo, en tres pacientes con diagnóstico temprano, el perímetrocefálico de los neonatos fue menor a la porcentil 3, uno de ellos tuvo además malformaciones renales y el nivel de fenilalanina al nacimiento fue de 1,800 umol/L; el padre era portador de una mutación grave que también heredó el hijo. Seis pacientes con HFA Benigna y embarazo, tuvieron hijos normales.

En conclusión el 12.7% de los adultos con PKU (11 de 86 PKU) ha dejado el control; el 6.3% de los adultos con PKU controlados (cuatro de 63) mantiene niveles de Phe de 900 a 1200 umol/L; el 31% de los adultos con PKU controlados (20 de 63) sigue dieta con niveles entre 660 y 900 umol/L, sin repercusión neurosiquiátrica y el 62% de los adultos con PKU controlados (39 de 63) sigue tratamiento (dieta, BH4 o ambos) y controles de Phe adecuados y < 600 umol/L.

La Comunidad Autónoma de Madrid apoya el control de Phe y dieta en HPA en el embarazo así como el tamiz de Phe en embarazadas y en las mujeres en edad de concebir (estudiantes de Universidad); el esquema de vacunación indica la inmunización contra rubeola en las niñas a los 11 años de edad; se propone utilizar este mismo momento para la realización del tamiz para hiperfenilalaninemia. En

cuanto a la BH₄, hasta el momento ninguna mujer con HPA ha aceptado BH4 en el embarazo; ninguna mujer con PKU que responde a BH₄ ha quedado embarazada hasta ahora.

El tratamiento con BH₄ mejora el control de pacientes con PKU que responden de forma extraordinaria y de momento, no se han observado efectos secundarios.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: A retrospective study. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):480-4
2. Bélanger-Quintana A, García MJ, Castro M, Desviat LR, Pérez B, Mejía B, Ugarte M, Martínez-Pardo M. Spanish BH4-responsive phenylalanine hydroxylase-deficient patients: evolution of seven patients on long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005; Suppl 1:S61-6.