

## Aspectos neuropsicológicos en pacientes con fenilcetonuria (PKU)

Dra. Carmen Sánchez, \* M. en C. Sheribeth Rodríguez-Ríos \*\*

### RESUMEN

La evaluación del desarrollo neuropsicológico del paciente con fenilcetonuria es un punto que siempre debe ser considerado en el seguimiento integral. Dicha evaluación debe incluir todos los aspectos del desarrollo saludable, incluyendo la conducta motriz. En el presente artículo se señalan los resultados de un estudio cuyo objetivo fue mostrar la relación entre la edad de inicio del tratamiento dietético y el apego al tratamiento, y la conducta motriz de niños menores de nueve años con hiperfenilalaninemia (HFA), provenientes de la cohorte de seguimiento del Laboratorio de Errores del Metabolismo y Tamiz.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, PKU, neurodesarrollo, conducta motriz.

### ABSTRACT

The evaluation of neuropsychological development in phenylketonuria patients must be considered in a comprehensive follow-up. This assessment should include all aspects of healthy development, including motor skills. This article outlines the results of a study whose objective was to show the relationship between age at onset of dietary treatment and adherence to the treatment, and the motor behavior of hyperphenylalaninemic children under nine years.

**Key words:** Phenylketonuria, PKU, neurodevelopment, motor skills.

**E**n la fenilcetonuria (PKU), las concentraciones elevadas de fenilalanina (Phe) disminuyen la síntesis de proteínas cerebrales, alteran la función de los componentes del sistema antioxidante y reducen la concentración de los niveles de tirosina y otros aminoácidos precursores de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina. Los datos clínicos de la hiperfenilalaninemia (HFA) comprenden alteraciones neurológicas progresivas e irreversibles. En pacientes no tratados se producen manifestaciones neurológicas seve-

ras como microcefalia, epilepsia, tremor, tics, datos de parkinsonismo, espasticidad, signos piramidales y datos anormales en el EEG. A nivel mental la repercusión es un coeficiente intelectual (CI) menor de 50 y datos anormales de comportamiento: hiperactividad, estereotipias, ansiedad, agresividad y retraimiento social.

La corteza prefrontal es un centro de integración sensorial y motor importante y se le relaciona directamente con funciones receptivas, memoria, planeación de la actividad motriz y ejecutivas; posee eferencias y aferencias principales con el tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado y cerebelo; es muy susceptible a la disminución de neurotransmisores y se ha encontrado en niños con HFA debido a la alteración que ocurre en diversos neurotransmisores (especialmente la dopamina); causando una menor capacidad de atención, torpeza motora y coeficientes intelectuales anormales. Los elementos a considerar para construir un modelo de abordaje en el seguimiento del neurodesarrollo en los niños con PKU deben contemplar todos los aspectos que se encuentran en el sujeto afectado con PKU y deben ser relacionados con su potencial de desarrollo motriz, cognitivo, emocional, así como con la gravedad de la afección, el apego al tratamiento y la condición nutricional.

\* Jefe del Laboratorio de Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría

\*\* Maestra en Rehabilitación Neurológica, Universidad Autónoma de México, Unidad Xochimilco

Correspondencia: Dra. Carmen Sánchez. Laboratorio de Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes #3300, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán. C.P. 04530. 10 84 09 00 ext. 1438. carmens@att.net.mx

Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Sánchez C, Rodríguez-Ríos S. Aspectos neuropsicológicos en pacientes con fenilcetonuria (PKU). Acta Pediatr Mex 2012;33(6):293-295.

Es importante considerar en este contexto que la vía dopaminérgica dependiente del metabolismo de la tirosina, se origina en las neuronas de la sustancia negra compacta y el área tegmentaria ventral, la cual tiene proyecciones hacia el núcleo estriado y la corteza prefrontal y contribuye al control, coordinación y planeación motriz. Las alteraciones en los sujetos con PKU se manifiestan con trastornos motores hipoquinéticos, hipertonía, dificultad en la iniciación y en la ejecución de movimientos voluntarios.

La relevancia de los comportamientos motrices en la infancia se refiere a que en esta etapa el desarrollo de los movimientos corporales y su relación con el espacio son esenciales; tienen un carácter rápidamente progresivo y permiten realizar intercambios con el medio físico y social facilitando la organización de actividades directamente relacionadas con las funciones cognitivas superiores.

En el Laboratorio de Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría se realizó un estudio cuyo objetivo fue demostrar la relación entre la edad de inicio del tratamiento dietético y el apego al tratamiento, con la conducta motriz de niños menores de nueve años con diagnóstico de hiperfenilalaninemia (HFA), provenientes de la cohorte de seguimiento del Laboratorio de Errores del Metabolismo y Tamiz. Las variables consideradas fueron: *género, edad cronológica al diagnóstico y de inicio al tratamiento, considerando inicio temprano el realizado antes de los primeros 30 días de vida y tardío el realizado después de esta edad*. Para clasificar la *severidad de PKU se consideró el nivel inicial de fenilalanina definiendo como leve Phe >120-600  $\mu$ M, moderado 600 - 1200  $\mu$ M y grave >1200*

*$\mu$ M*. El *apego al tratamiento se definió cuando el nivel de Phe se registró < de 240  $\mu$ M en tres tomas previas al estudio*. A los pacientes se les aplicó el examen Evolutivo de la Conducta (Gesell & Amatruda, 2006) que valora el desarrollo del niño desde las cuatro semanas hasta los 42 meses de edad, en cuatro áreas: motora, adaptativa, lenguaje y personal social.

De tres niñas y seis niños, con un intervalo de edad de un mes a 23.7 meses (*media*=5.35), sólo un caso recibió tratamiento temprano y ocho, tardío con *media* para el total de casos de 5.38 meses. El resto de los resultados se muestran en el Cuadro 1; son datos que orientan sobre las relaciones no concluyentes entre la gravedad e inicio del tratamiento y su impacto en el desarrollo motriz. Consideramos que en base a estos resultados se deriva la necesidad de elaborar un plan de seguimiento de neurodesarrollo a partir no sólo de la detección de PKU mediante la prueba tamiz, la estricta clasificación de la HFA, el inicio de dieta temprana y apego al tratamiento. Debieran establecerse además, controles sobre el tratamiento farmacológico que se incluirá para casos nuevos y de manera relevante, determinar la evolución de los comportamientos alimentarios no sólo de los niños, sino de la familia ya que la madre es un factor determinante para establecer hábitos en la dieta familiar con la selección y preparación de los alimentos y la construcción de hábitos de interrelación en su descendencia.

Es necesario profundizar el análisis del comportamiento alimenticio en y fuera de la casa, no sólo en cuanto a sus preferencias y gustos específicos, sino a su frecuencia.

**Cuadro 1.** Características de los nueve casos con HFA

No. de caso según ingreso	Nivel inicial Phe ( $\mu$ M)	Gravedad de la HFA	Edad al inicio del tratamiento	Media de HFA ( $\mu$ M)	Apego	Edad en meses a la fecha de evaluación	CD Motriz (Gesell)	Estado de nutrición
1	388	L	0.4	78	bueno	36.3	85	eutrófico
2	354	L	1.5	30	bueno	1.7	49	eutrófico
3	566	L	1.8	202	bueno	30.9	108	eutrófico
4	851	M	23.7	619	malo	23.7	25	eutrófico
5	1446	G	1.5	101	bueno	1.5	66	eutrófico
6	1363	G	2.1	16	bueno	6.5	80	riesgo
7	3591	G	2.3	379	malo	25.0	82	eutrófico
8	1346	G	7.0	864	malo	9.6	65	eutrófico
9	1654	G	9.0	39	bueno	11.3	39	eutrófico

Los casos se clasificaron por niveles iniciales de Phe, gravedad del padecimiento, edad en meses al inicio de tratamiento dietético, promedio de Phe en tres últimos controles, apego al tratamiento, edad en meses a la evaluación de desarrollo, cociente de desarrollo motriz y apreciación del estado nutricional por peso para la edad y para la talla. CD: Cociente de desarrollo.

Poco se sabe en estos casos sobre los estilos de interacción madre-niño, por lo que será necesario establecer los criterios para la evaluación y seguimiento de estos factores en las primeras etapas de la vida y datos más extensos sobre las condiciones económica y social familiar, el entorno escolar, cultural y social y las características socio-afectivas de todos los que intervienen en sus cuidados.

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Christ SE, Huijbregts S, de Sonnevile L, White D. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99:S22–32.
2. Diamond A, Baddeley A. Evidence of Importance of Dopamine for prefrontal cortex functions early in life. *Phil Trans R Soc Lond B* 1996;351:1483–94.
3. Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997;62:1–208
4. Diamond Adele. Close Interrelation of Motor Development and Cognitive Development and of the Cerebellum and Prefrontal Cortex. *Child Develop* 2000;71(1):44-56.
5. Embury J, Charron C, Martynyuk A, Liu B, Ali S, Rowland N, Laipis P. PKU is a reversible neurodegenerative process within the nigrostriatum that begins as early as 4 weeks of age in PAH<sup>enu2</sup> mice. *Brain Res* 2007;1127(1):136–50.
6. Gesell A, Amatruda C. Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño. Distrito Federal: Editorial Paidós; 2006. p. 42-4.
7. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:115–25.