

## Neuropatología de la fenilcetonuria (PKU)

Dra. Norma Specola \*

### RESUMEN

La fenilcetonuria (PKU) sin tratamiento temprano, causa deficiencia cognitiva, neuropsicológica y motora, microcefalia y desmielinización. La hiperfenilalaninemia (HPA) persistente produce toxicidad sobre neuronas y células gliales, altera el desarrollo cortical, el crecimiento y densidad de las dendritas. Los niveles cerebrales elevados de fenilalanina y bajos de aminoácidos neutros, alteran la síntesis de neurotransmisores, incrementan el daño oxidativo, reducen las neuronas dopaminérgicas y disminuyen la longitud de las dendritas. Las lesiones de la sustancia blanca no ocurren en todos los pacientes y no hay relación entre éstas y la severidad clínica. Se ha demostrado que un suplemento de selenio y carnitina puede disminuir la peroxidación de lípidos y de proteínas. Hay diversos mecanismos que participan en la neurodegeneración de pacientes con fenilcetonuria; el tratamiento temprano y el control nutricional estricto permiten mejorar significativamente el pronóstico de tales pacientes.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, daño oxidativo, neurodegeneración, peroxidación.

### ABSTRACT

Untreated phenylketonuria (PKU) causes cognitive, neuropsychological and motor skills impairment as well as microcephaly and demyelization. Persistent hyperphenylalaninemia produces toxicity on neurons and glial cells, alters cortical development, growth and dendritic density. High levels of phenylalanine and low levels of neutral aminoacids in the brain disrupt neurotransmitter synthesis, increase oxidative damage, reduce the number of dopaminergic neurons and decrease the length of dendrites. White matter lesions are not present in all patients and there is no relation between these lesions and clinical severity. It has been shown that selenium and carnitine supplementation can decrease lipid and protein peroxidation. There are several mechanisms involved in neurodegeneration of patients with phenylketonuria; early treatment and strict nutritional control significantly improve the prognosis of these patients.

**Key words:** Phenylketonuria, oxidative damage, neurodegeneration, peroxidation.

**L**a fenilcetonuria (PKU) produce consecuencias severas cuando no es tratada en forma temprana, causa deficiencia cognitiva, neuropsicológica y motora, microcefalia y desmielinización, debido a que se acompaña de patología cerebral difusa. Los pacientes tratados en forma temprana pero sin control

adecuado pueden desarrollar lesión de sustancia blanca y alteración de algunas pruebas neuropsicológicas en menor grado.

La hiperfenilalaninemia (HPA) persistente produce toxicidad sobre neuronas y células gliales, y altera el desarrollo cortical, en especial el crecimiento y la densidad de las dendritas; por diferentes mecanismos también afecta la sustancia blanca cortical y subcortical.

La PKU se caracteriza por: alta variabilidad genotípica, alta variabilidad fenotípica (niveles en sangre, tolerancia y estabilidad), alta variabilidad de impacto cognitivo/ conductual, alta variabilidad en la posibilidad de adherencia a determinados tratamientos debido a condicionamientos culturales, ambientales, familiares. Lo anterior permite considerar en su fisiopatología diversos mecanismos; aun siendo una enfermedad monogénica, hay genes modificadores y diferentes influencias del ambiente que modifican el fenotipo.

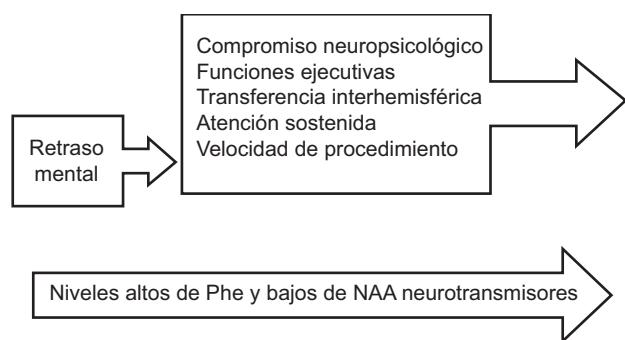
\* Neuróloga Pediátrica. Jefe de Unidad de Metabolismo del Hospital de Niños de La Plata, Argentina

Correspondencia: Dra. Norma Spécola. Unidad de Metabolismo del Hospital de Niños de la Plata, Argentina. Av. 53 N° 834. La Plata (1900) La Plata, Argentina. Tel/Fax: 54 - 221 – 4271816. E-mail: specola@millic.com.ar

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

Este artículo debe citarse como: Specola N. Neuropatología de la fenilcetonuria (PKU). Acta Pediatr Mex 2012;33(6):340-342.

La PKU cursa con elevados niveles cerebrales de fenilalanina (Phe) y bajos de aminoácidos neutros, lo cual altera la síntesis de neurotransmisores. Este desequilibrio produce el compromiso neuropsicológico que afecta las funciones ejecutivas, la transferencia interhemisférica, la atención sostenida y la velocidad de procesamiento, trastornos que repercuten negativamente en las funciones cognitivas (Figura 1).



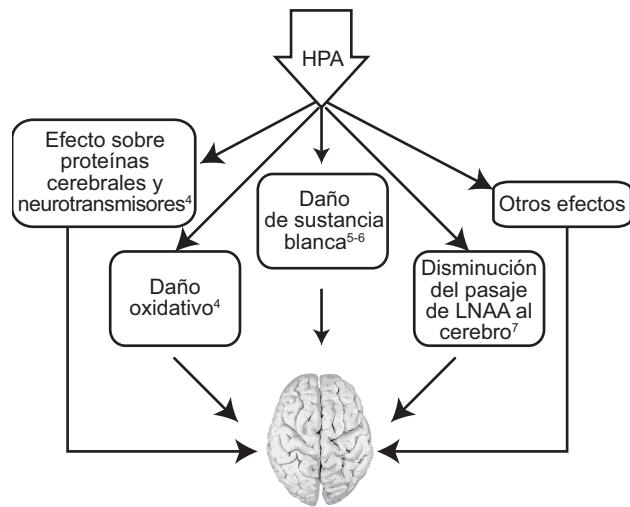
**Figura 1.** Compromiso neuropsicológico en la PKU.

## MECANISMOS DE NEUROTOXICIDAD

Los mecanismos de neurotoxicidad de la PKU no han sido totalmente descifrados, pero se sabe que la hiperfenilalaninemia y la consecuente disminución del transporte de aminoácidos neutros al cerebro disminuye la síntesis de las proteínas cerebrales y neurotransmisores, afecta la sustancia blanca e incrementa el daño oxidativo, entre otros (Figura 2).

La comparación de pacientes PKU sin tratamiento con individuos normales de la misma edad muestra reducción del volumen cerebral y de la sustancia gris de manera significativa; también da lugar a una reducción de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. De igual manera, en cultivos de neuronas corticales expuestas a niveles elevados de Phe, se ha observado una disminución de la longitud de las dendritas.

Al evaluar la afectación de la sustancia gris hay que considerar el período crítico del desarrollo cerebral que va desde el nacimiento hasta la adolescencia, especialmente de las áreas prefrontales, durante el cual se forma el 80% de las sinapsis corticales (crecimiento lineal y arborización de dendritas, remodelación de sinapsis corticales), que si se expone a la HPA, sufre cambios complejos cualitativos



**Figura 2.** Mecanismos de neurotoxicidad de la fenilalanina. LNAAs: Aminoácidos neutros.

y cuantitativos, no visibles por los métodos neuropatológicos clásicos.

El daño oxidativo ocurre aún en pacientes bien tratados, sobre todo con reducción de selenio, glutatión, CoQ10 y carnitina. Se ha demostrado que un suplemento de selenio y carnitina pueden disminuir la peroxidación de lípidos y de proteínas e incrementar la actividad de la glutatión peroxidasa.

En la PKU las lesiones de la sustancia blanca no están presentes en todos los pacientes y no hay relación entre la lesión de la sustancia blanca y la severidad clínica. Por otro lado los signos de la PKU no tratados, como retraso mental y epilepsia no corresponden a una lesión de la sustancia blanca; sin embargo, estos son signos de afección del neocórtex, cuyo desarrollo es más tardío (área prefrontal). Las alteraciones de la sustancia blanca observadas en los estudios de imágenes pueden representar hipomielinización, edema/vacuolización de la mielina, dis/desmielinización.

Se describen dos mecanismos en todo este proceso, el efecto tóxico de la Phe sobre oligodendroglía y disminución del número de axones mielinizados por menor crecimiento de fibras de las neuronas corticales. No siempre tienen correlación clínica (con déficit motor y bajo CI) e incluso algunas son asintomáticas. En los pacientes en tratamiento pueden ser reversibles pero requieren al menos dos meses de tratamiento estricto; son de aparición tardía, cuando se ha completado parte de la mielinización

y corresponden a desmielinización por edema intramиеílico. En pacientes PKU no tratados y de larga duración son irreversibles, debido a que se ha detenido el proceso de mielinización (hipomielinización) y se acompañan de gliosis y dismielinización.

En conclusión, los mecanismos que participan en la neurodegeneración de la PKU son variados y aún no completamente elucidados. Hay nuevas líneas de investigación que muestran otras vías de agresión cerebral, como el gen *L1-CAM* (L1-cell adhesion molecule) y el sistema *PPAR* (peroxisome proliferator-activated receptor).

Sin embargo, podemos establecer que el diagnóstico y el tratamiento temprano, el control nutricional estricto con un abordaje multidisciplinario y nuevas modalidades terapéuticas, basadas en un concepto más fisiológico del sistema enzimático, permiten mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes afectados de esta enfermedad.

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Embury JE, Charron CE, Martynyuk A, Zori AG, Liu B, Ali SF, Rowland NE, Laipis PJ. PKU is a reversible neurodegenerative process within the nigrostriatum that begins as early as 4 weeks of age in Pah(enu2) mice. *Brain Res* 2007;1127:136-50.
2. Kaufman S. A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(6):3160-4.
3. Puglisi-Allegra S, Cabib S, Pasucci T, Ventura R, Cali F, Romano V. Dramatic brain aminergic deficit in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Neuroreport* 2000;11:1361-4.
4. Sirtori LR, Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D, Sitta A, Haeser A, Barschak AG, Wajner M, Coelho DM, Llesuy S, Belló-Klein A, Giugliani R, Deon M, Vargas CR. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochem Biophys Acta* 2005;1740:68-73.
5. Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S102-6.
6. Sirrs SM, Laule C, Mädler B, Brief EE, Tahir SA, Bishop C, MacKay AL. Normal-appearing white matter in patients with phenylketonuria: water content, myelin water fraction, and metabolite concentrations. *Radiology* 2007;242:236-43.
7. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis* 2009;32:46-51.
8. Pérez-Dueñas B, Pujol J, Soriano-Mas C, Ortiz H, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. Global and regional volume changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology* 2006;66:1074-8.
9. Li D, Gu X, Lu L, Liang L. Effects of phenylalanine on the survival and neurite outgrowth of rat cortical neurons in primary cultures: possible involvement of brain-derived neurotrophic factor. *Mol Cell Biochem* 2010;339:1-7.
10. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl):S3-S9.