

Importancia de la rehabilitación en el manejo multidisciplinario de niños con fenilcetonuria: a propósito de un caso

María Monserrat Soto-Larracoechea*

RESUMEN

Introducción: La fenilcetonuria es el más frecuente de los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos; si no se diagnostica ni se trata tempranamente, este error produce un retraso mental irreversible. El manejo debe ser multidisciplinario y en él, la rehabilitación juega un papel importante. **Caso clínico:** Paciente femenina que acude al Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Oaxaca por retraso psicomotor. Inició sus terapias a los dos años de edad, con valoración cada dos meses por el servicio de rehabilitación. Se inició un protocolo de estudio (de manera externa al centro) y a los dos años siete meses de edad fue referida al Instituto Nacional de Pediatría, donde se le confirmó el diagnóstico de fenilcetonuria e inició su tratamiento. A un año de recibir el manejo rehabilitador y cinco meses de tratamiento para la fenilcetonuria, presenta cambios favorables en su desarrollo psicomotor y conducta. **Conclusiones:** El diagnóstico y el tratamiento antes del mes de vida pueden prevenir la discapacidad de estos niños. Un programa de rehabilitación oportuno puede mejorar la funcionalidad, independencia y calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Fenilcetonuria, multidisciplinario, rehabilitación, terapia física.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria is the most common inborn disorder of amino acid metabolism; if it is not diagnosed and treated early, irreversible mental retardation will result. Management should be multidisciplinary, in which rehabilitation plays an important role. **Clinic case:** Female patient came to Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Oaxaca due to psychomotor retardation. She began therapies at two years of age, and was evaluated every two months by the rehabilitation service. Study protocol was initiated (in an external medical institution), and at two years and seven months of age she was referred to Instituto Nacional de Pediatría, where diagnosis of phenylketonuria was confirmed and treatment started. After one year of rehabilitation management, and five months of phenylketonuria treatment, she has favorable changes in her psychomotor development and behavior. **Conclusions:** Diagnosis and treatment before one month of age can prevent disability in these children. An optimal rehabilitation program can improve functionality, independence, and quality of life for these patients.

Key words: Phenylketonuria, multidisciplinary, rehabilitation, physical therapy.

La fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) es el más frecuente de los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos; si no es diagnosticada ni tratada tempranamente, antes del mes de vida, produce una encefalopatía irreversible cuya consecuencia es el retraso mental¹.

La fenilalanina (Phe) es un aminoácido esencial; su hidroxilación –llevado a cabo por la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH)– genera tirosina (Tyr) en el hígado, la cual a su vez es precursora de neurotransmisores como la epinefrina, norepinefrina y la dopamina². En la PKU, la Phe no puede ser convertida en Tyr debido a una mutación en el gen de la FAH y como consecuencia se presenta acumulación de Phe y otras sustancias derivadas que son neurotóxicas y ocasionan daño cerebral^{3,4}.

Los pacientes con PKU presentan rasgos físicos característicos, tales como ojos azules, piel blanca, cabello rubio y microcefalia, además de convulsiones, eccema rebelde a tratamiento, olor corporal y en la orina descrito como «humedad o ratón»^{4,5}. Alrededor de los seis meses de edad se hace evidente el retraso en el desarrollo psicomotor⁵, incluso estos pacientes pueden presentar espasticidad o hipotonía generalizada⁶, así como síntomas del espectro autista, hiperactividad, problemas de concentración y trastornos del sueño⁷.

* Especialista en Medicina de Rehabilitación. Subdirectora Médica de Clínica en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) Oaxaca.

Abreviaturas:

CEMS: Cuarto de estimulación multisensorial

FAH: Fenilalanina hidroxilasa

HNO: Hospital de la Niñez Oaxaqueña

Recibido para publicación: septiembre, 2012.

Aceptado para publicación: mayo, 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/medicinafisica>

El diagnóstico se debe realizar en la etapa neonatal y se debe iniciar el tratamiento tempranamente y continuarlo durante toda la vida, principalmente limitando la ingesta de la Phe mediante un régimen dietético especial⁸. Sin embargo, el manejo debe ser multidisciplinario, pues en éste, la rehabilitación juega un papel importante, por lo que debe ser considerada por los especialistas a cargo de la atención inicial de los pacientes, para poder referirlos a este servicio de manera temprana; ello puede favorecer su pronóstico funcional. Así mismo, los médicos especialistas en medicina de rehabilitación deben considerar siempre los errores innatos del metabolismo como causa de retraso psicomotor y otros signos de daño neurológico, principalmente en los pacientes sin antecedentes claros de factores de riesgo y que acuden a su servicio aún sin diagnóstico; también los médicos deben ser parte activa de la detección y tratamiento integral de esta entidad. Esto motivó la presentación del siguiente caso.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente femenina con antecedente de padre de 31 años de edad quien tiene trastorno obsesivo compulsivo y quien se encuentra bajo tratamiento psiquiátrico; su madre de 29 años de edad está aparentemente sana. Tía materna con retraso mental, se desconoce la causa.

La paciente es producto de la primera gestación a la edad materna de 26 años. El control prenatal fue regular, con ingesta de ácido fólico y fumarato ferroso; sin embargo, al tercer mes de gestación tuvo una amenaza de aborto, por lo que es manejada con reposo. Al cuarto y séptimo mes se presentó una infección de las vías urinarias, por lo que se manejó con un antibiótico no especificado.

La paciente nació pretérmino a las 36 semanas de gestación, con ruptura prematura de membranas de tres días de evolución, mediante parto eutóxico en medio hospitalario; lloró y respiró al nacer con un peso de 2,500 g, talla 48 cm y Apgar 8/9. Fue dada de alta sin complicaciones aparentes, sólo con un manejo antibiótico por ser producto potencialmente infectado. Se le realizó tamiz neonatal para hipotiroidismo a los 29 días de nacida, el cual fue reportado como normal.

La paciente tiene piel blanca y cabello rubio, sus antecedentes familiares por rama paterna tienen dichas características. Presentó desde el nacimiento movimientos oculares involuntarios (desviación de la mirada hacia arriba), así como extensión tónica sostenida de las extremidades superiores, en promedio una vez al día. A los tres meses de edad éstos remitieron espontáneamente. Evolucionó con retraso en el desarrollo psicomotor.

Hasta los ocho meses de edad la madre se percató de lo anterior, pues la paciente no lograba un sostén cefálico completo ni medios giros y no tomaba cosas con propósito;

además presentaba una deficiente interacción con el medio, movimientos y sonidos estereotipados y actitudes autoagresivas (se mordía y golpeaba la cabeza).

La mamá vio, por casualidad, un reportaje en televisión sobre niños con PKU, encontrando una gran similitud con el cuadro clínico de su hija, por lo que acudió con un médico pediatra sugiriendo el diagnóstico. La paciente fue valorada y clínicamente se le descartó PKU, pero se le diagnosticó únicamente retraso del desarrollo psicomotor. Posteriormente fue referida al Hospital de la Niñez Oaxaqueña (HNO), donde se le realizó tomografía axial computarizada de cráneo, reportada sin alteraciones.

La paciente recibió enseñanza de programa de estimulación temprana en casa y se le dio cita para una valoración por neuropediatria. A los nueve meses de edad presentó nuevamente movimientos involuntarios, de presentación diaria en salvadas, de tipo espasmos flexores; no hubo cambios favorables en su neurodesarrollo. Por este motivo, la madre y la paciente acudieron al Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) Oaxaca, por recomendación de un conocido.

A la edad de un año once meses ingresó con las siguientes características clínicas: edad aparente congruente con la cronológica, íntegra, hiperactiva y con una deficiente interacción con el medio; no respondía a su nombre, ni obedecía órdenes sencillas ni imitaba; emitía gritos repetitivos y movimientos estereotipados de las manos. Sin facies característica.

La paciente es de piel blanca y cabello rubio, con un ligero olor corporal característico. Normocéfalo, cara y ojos simétricos, pares craneales sin alteraciones. El Cuello, tórax, abdomen y genitales son morfológicamente normales. Cardiopulmonar sin compromiso. Sus extremidades están íntegras, simétricas, y presenta trofismo conservado; tono muscular disminuido, arcos de movilidad completos, sin contracturas, reflejos de estiramiento muscular +++, sensibilidad no valorable, control volitivo regular, reflejo palmomentoniano bilateral y reflejo de Babinski derecho.

Su neurodesarrollo mostró un control de cuello adecuado, control parcial de tronco (*Figura 1*), con defensas deficientes; la paciente no completa la sedestación activa ni medios giros. En decúbito prono no levanta la cabeza ni se apoya en los antebrazos; no realiza arrastre, ni se mantiene en cuatro puntos. Realiza pinzas gruesas, pero no pinza fina ni transferencias. No reconoce partes de su cuerpo y no controla esfínteres.

Fue valorada inicialmente por un médico especialista en medicina de rehabilitación quien dio las siguientes impresiones diagnósticas clínica al momento de su ingreso: 1. Síndrome hipotónico central de origen no determinado; 2. Retraso global del neurodesarrollo; 3. Rasgos autistas; y 4. Probable epilepsia. Se le realizó WeeFIM⁹ (*Functional Independence Measure for Children* en inglés) para evaluar el nivel de independencia y funcionalidad al ingreso, obteniendo el total

mínimo de 18 puntos (ocho para cuidado personal, cinco para movilidad y cinco para cognición).

Se indicaron los siguientes programa de terapias: 1. Neu-roterapia, que consiste en técnicas para aumentar el tono muscular, estimulación vestibular y propioceptiva, fortalecimiento de músculos abdominales y paravertebrales, ejercicios funcionales de colchón (de acuerdo con su desarrollo motor grueso al ingreso), vendaje neuromuscular (método Kinesio Taping®) para facilitar músculos paravertebrales y mejorar alineación de tronco. 2. Cuarto de estimulación multisensorial (CEMS). 3. Terapia ocupacional: técnicas para aumentar tono muscular y estimular la propiocepción, coordinación viso-motriz y viso-espacial para favorecer la interacción con el medio y control volitivo de extremidades superiores. Recibió 40 sesiones de terapia en el centro (10 de cada tipo) por bimestre, además de realizar terapia en casa dos veces al día.

Inició su manejo multidisciplinario integrado por médicos especialistas en genética, pediatría, ortopedia, urología, nutrición, neuropediatría, paidopsiquiatría y comunicación humana, además de valoraciones hechas por psicología e integración social. Inició su terapia de lenguaje indicada por un médico especialista en comunicación humana.

Fue valorada por neurología pediátrica inicialmente en el HNO, a los dos años un mes de edad (en el CRIT fue valorada posteriormente, con un manejo complementario); se le realizó un electroencefalograma, reportando disfunción leve a moderada y actividad epiléptica focal en la región fronto-central bilateral y resonancia magnética de cráneo; reportó alteraciones en la sustancia blanca en ambos hemisferios; estos datos pueden correlacionarse con alguna alteración de tipo desmielinizante e hipoplasia del cuerpo calloso en su porción del esplenio. Se inició el manejo con ácido valproico

2 mL cada ocho horas y remitieron los espasmos. Se inició el protocolo de estudio por sospecha de enfermedad metabólica.

Se solicitó lo siguiente: 1. Tamiz metabólico ampliado: reporta Phe cuantitativa elevada (14.4 mg/dL) y Tyr menor a 2.1 mg/dL. 2. Determinación cuantitativa de aminoácidos en plasma (método: cromatografía de líquidos de alta resolución) reportando Tyr de 24 µmol/L (rango normal 31-108 µmol/L) y Phe de 1,151 µmol/L (rango normal 38-86 µmol/L). Fue enviada a los dos años siete meses de edad al laboratorio de errores innatos del metabolismo, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), en donde se confirmó el diagnóstico de PKU y se le inició tratamiento a base de dieta restringida en Phe y suplemento oral de Tyr.

No se observaron cambios significativos en su neurodesarrollo y aspecto conductual durante los primeros seis meses que recibió terapias, aunque era valorada cada dos meses por el servicio de rehabilitación. Sin embargo, desde los primeros días que inició el tratamiento con dieta y Tyr suplementaria (siete meses posteriores al inicio de las terapias) presentó cambios favorables, tales como mejoría en el contacto visual, menor irritabilidad, disminución de las autoagresiones e incluso oscurecimiento del cabello.

A un año de recibir manejo rehabilitador y cinco meses de tratamiento para la PKU, la paciente presentó los siguientes avances: logra sedestación activa, con mejores defensas y mejor alineación del tronco (*Figura 2*) y giros completos; en decúbito prono se apoya en antebrazos e intenta arrastre; interactúa más con el medio, presenta disminución de los movimientos estereotipados y tolera más el contacto por terceros. Además realiza gracias infantiles por imitación como aplaudir o decir adiós; también intenta comer sola con cuchara.



Figura 1. Se observa la piel blanca y el cabello rubio, así como el control parcial de tronco con semiflexión por hipotonía axial.



Figura 2. Se observa mejor la alineación del tronco en sedestación con el método Kinesio Taping® facilitando los músculos paravertebrales.

Se realizó WeeFIM subsecuente, obteniendo un total de 21 puntos (mejoría de tres puntos con respecto a su ingreso) a expensas de cuidado personal y cognición.

DISCUSIÓN

La PKU es una enfermedad genética descrita por primera vez en 1934 por el noruego Ivar Asbjörn Fölling. En México se desconoce su incidencia, sin embargo, estudios realizados por la Secretaría de Salud reportan 1:50,000 nacidos vivos. La PKU se manifiesta por igual en ambos sexos¹⁰.

El diagnóstico y tratamiento tempranos (antes del mes de vida) son muy importantes para prevenir la discapacidad en estos niños. El análisis cuantitativo de la concentración de Phe y de Tyr en la sangre por medio de la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución es el estándar de referencia para realizar el diagnóstico confirmatorio. Los niveles de Phe mayores de 7 mg/dL ($> 420 \mu\text{mol/L}$) y Tyr baja son base suficiente para fundamentar el diagnóstico de PKU clásica^{10,11}.

El tamiz metabólico ampliado (mediante gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas del talón y recolectadas en un papel filtro, la llamada «tarjeta de Guthrie») realizado preferentemente durante la primera semana de vida es un método útil para la detección temprana de PKU^{11,12}.

En esta paciente el diagnóstico se confirmó de manera tardía por varios motivos. El tamiz que se le realizó al final de la etapa neonatal fue para detectar hipotiroidismo únicamente. Posteriormente, el médico pediatra descartó clínicamente el diagnóstico. A su ingreso al CRIT la mamá refirió que ya se había valorado y descartado el diagnóstico de PKU. Esta información en definitiva retrasó aún más la búsqueda intencionada de esta patología.

Existen evidencias sólidas de que los pacientes con enfermedades raras, como la PKU, tienen mejor evolución y pronóstico cuando son atendidos en centros de referencia que cuenten con experiencia para diagnosticar, hacer seguimiento y tratar a los pacientes¹¹. Tomando en cuenta esto, la paciente fue enviada al INP, designado por la Secretaría de Salud como Centro Nacional de Referencia de Errores Innatos del Metabolismo, siendo por ende el lugar con mayor experiencia en esta área en México^{11,12}, donde finalmente se le confirmó el diagnóstico y se inició el tratamiento. Desafortunadamente, para este momento las secuelas del daño neurológico que presenta son irreversibles.

El programa de rehabilitación lo inició a los dos años de edad cumplidos; los cambios clínicos favorables que presentó, valorados a un año de haber recibido terapias se hicieron evidentes posteriormente al inicio de su tratamiento de PKU. Esta mejoría, sin embargo, es poco significativa en cuanto a la funcionalidad e independencia (mejoría de tres puntos en el WeeFIM subsecuente con respecto al inicial), debido

principalmente al daño neurológico irreversible y al inicio tardío del proceso de rehabilitación. Todo esto apunta hacia un pronóstico funcional poco favorable; sin embargo, se ha demostrado que una vez iniciado el tratamiento (limitando la ingestión de Phe) los pacientes pueden lograr ciertas habilidades motoras y presentar cambios benéficos en su función neurológica^{13,14}.

En esta paciente, el objetivo principal de la rehabilitación es limitar la estructuración de secuelas neurológicas, mejorar en lo posible la funcionalidad y sobre todo la calidad de vida. Una dieta adecuada, junto con un programa de terapia física, ocupacional y conductual como parte del manejo de los pacientes con PKU pueden reducir los costos de salud asociados con la necesidad de cuidados especiales¹⁴.

No existe cura para la PKU; sin embargo, existen opciones complementarias al régimen dietético; además, actualmente se están evaluando nuevas terapias alternativas para su manejo¹⁵. Es importante recordar que esta patología debe tener siempre un manejo multidisciplinario e integral, tal y como lo ha recibido la paciente en el CRIT. Los avances favorables en su desarrollo psicomotor no pueden atribuirse únicamente al proceso de rehabilitación, ya que los cambios se observaron principalmente una vez que inició el tratamiento para PKU.

En México, la PKU todavía es una causa importante de retraso mental en los niños, pues a pesar de la clara evidencia del beneficio de su detección temprana, el tamiz neonatal para esta enfermedad no se practica de manera obligatoria en todos los recién nacidos. Afortunadamente, algunas instituciones de salud han incorporado en su tamiz neonatal a la PKU y otros errores innatos del metabolismo¹⁶. Existen muy pocos estudios que incluyen a la rehabilitación como parte del manejo de los pacientes con PKU, mucho menos en los pacientes pediátricos, por lo que es importante considerar esta especialidad desde el inicio del tratamiento de estos niños para poder mejorar su pronóstico a largo plazo.

CONCLUSIONES

Un programa de rehabilitación es parte importante del tratamiento de los niños con PKU para mejorar, en lo posible, su funcionalidad, independencia y calidad de vida; sin embargo, no sustituye en lo absoluto el tratamiento a base de dieta libre de Phe y demás alternativas terapéuticas. El éxito de un programa de rehabilitación dependerá, en gran medida, de que el diagnóstico y tratamiento de la PKU sea oportuno, así como el inicio temprano de dicho programa.

REFERENCIAS

1. Guillén-López S, Vela-Amieva M. Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32(2): 107-114.
2. Widaman KF. Phenylketonuria in children and mothers: genes, environments, behavior. *Curr Dir Psychol Sci*. 2009; 18(1): 48-52.

3. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008; 29: 31-41.
4. Alderete MS, Méndez RM, Monzón MF, Méndez GA. Avances terapéuticos en fenilcetonuria. *Rev Postgrado Vía Cátedra Med.* 2006; 154: 21-23.
5. Becerra FC. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. *Rev Chil Pediatr.* 2008; 79(Supl. 1): 96-102.
6. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. *J Child Neurol.* 2006; 21: 987-990.
7. da Silva GK, Lamônica DA. Performance of children with phenylketonuria in the developmental screening test-denver II (original title: Desempenho de crianças com fenilcetonúria no teste de screening de desenvolvimento denver-II). *Pró-Fono R Atual Cient.* 2010; 22(3): 345-350.
8. Harding CO, Blau N. Advances and challenges in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 645-648.
9. Segovia LS, Ortiz OE. Evaluación del desempeño funcional de pacientes con parálisis cerebral severa con el instrumento WeeFIM en el CRIT Estado de México. *Rev Mex Med Fis Rehab.* 2005; 17(2): 54-59.
10. Pereda-Torales L, Calcáneo-García JA, Enríquez-Torrecilla R, Badillo-Báez EM, Soler-Huerta E. Identificación de un caso de fenilcetonuria a través del tamizaje neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008; 65: 290-296.
11. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Monroy-Santoyo S, Fernández-Lainéz C et al. Modelo de atención inicial de la fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2010; 31(6): 297-303.
12. Velázquez A, Vela-Amieva M, Naylor EW, Chace DH. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr.* 2000; 67(5): 206-213.
13. Soyukek F, Koyuncuoglu H, Cindas A, Ilgun E, Tak R. The rehabilitation programme of an adult phenylketonuria with upper motor neuron involvement. *J Back Musculoskelet.* 2009; 22: 49-53.
14. Mazur A, Jarochowicz S, Ołtarzewski M, Sykut-Cegielska J, Kwielek A, O'Malley G. Measurement of functional independence level and falls-risk in individuals with undiagnosed phenylketonuria. *Acta Biochim Polon.* 2009; 56(4): 613-618.
15. Targum SD, Lang W. Neurobehavioral problems associated with phenylketonuria. *Psychiatry.* 2009; 7(12): 29-32.
16. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainéz C et al. Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex.* 2011; 32(5): 281-286.

Dirección para correspondencia:

María Monserrat Soto-Larracoechea
Av. Del Bosque Núm. 25,
Col. Del Valle, 76190,
Querétaro, Qro. México.
Tel: (442) 2 16-1679, Cel: 951-203-90-32
E-mail: moshe_1981@hotmail.com