

Fenilcetonuria

Consideraciones sobre un caso. Reporte preliminar^{o*}

Por los Dres.:

ANTONIO DIEZ BETANCOURT,^{o*} JOAQUÍN PASCUAL GISPERT,^{o**}
ERIC MARTÍNEZ TORRES^{o***}

Diez Betancourt, A. et al. *Fenilcetonuria: consideraciones sobre un caso. Reporte preliminar.* Rev Cub Ped 46: 5, 1974.

Se exponen las experiencias preliminares en el manejo del primer caso de fenilcetonuria tratado en nuestro país, precedido de un resumen en la entidad, exhortándose a todos los pediatras a detectar a tiempo este error genético del metabolismo. Los resultados integrales del manejo de este paciente serán objeto de una comunicación posterior.

Entre las patologías que un neuropediatra tiene que afrontar están aquellas producidas por alteraciones o errores del metabolismo que si bien "poseen gran variedad de rasgos clínicos y anatomopatológicos, comparten la propiedad de ser transmitidas genéticamente y obedecen, directa o indirectamente, a un defecto enzimático congénito" (*Menkes*),⁵ incluyen las aminoacidurias, primarias o secundarias, así como alteraciones en los carbohidratos, mucopolisacáridos, lípidos, hormonas, vitaminas y otras de etiología desconocida.

Sabido es que los genes controlan la síntesis de las enzimas, por lo que genes mutantes son capaces de originar una

completa ausencia de una enzima o de alterar su estructura hasta hacerla enzimáticamente inactiva o convertirla en una molécula de menos actividad (Figura 1).¹⁰

Aminoacidopatías: Fenilcetonuria.

De estas enzimopatías, las *aminoacidurias* pueden ser diagnosticadas en forma relativamente sencilla mediante la aplicación de métodos de "screening" utilizando la orina de las pacientes o mediante la cromatografía de aminoácidos en plasma. (figura 2) lo cual ha simplificado su investigación.⁷ Entre ellas, ha sido la *fenilcetonuria* la entidad mejor estudiada.

Descrita por *Felling* en 1934 ha incrementado su diagnóstico en los últimos años, reportándose en otros países una frecuencia de $1 \times 10\ 000$.^{4,5} No obstante, son pocos los casos detectados en nuestra Patria, principalmente en estudios realizados en pacientes internados en instituciones para débiles mentales, siendo ya poco útil el tratamiento de los mismos por motivos de su edad y deterioro.

* Trabajo presentado en la I Jornada Provincial de Pediatría, Isla de Pinos, diciembre de 1973.

** Jefe del servicio de neuropediatría, hospital infantil docente "A. A. Aballí".

*** Jefe del departamento de neuropediatría, hospital infantil docente "W. Soler".

**** Residente de pediatría, hospital infantil docente "A. A. Aballí".

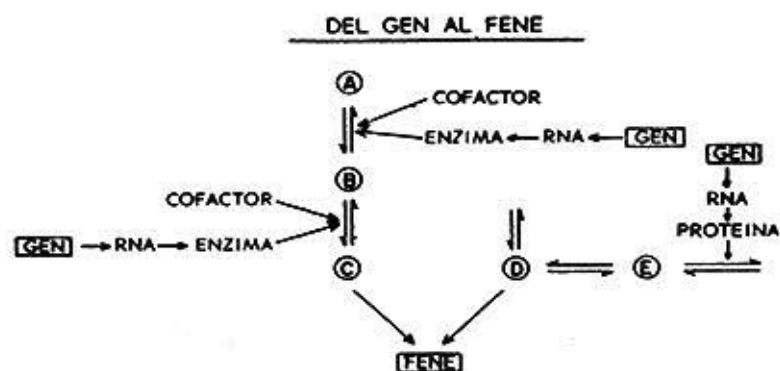


Fig. 1.—Los genes controlan la síntesis de las enzimas. Genes mutantes son capaces de originar una completa ausencia de una enzima o hacerla inactiva (según Ursprung).

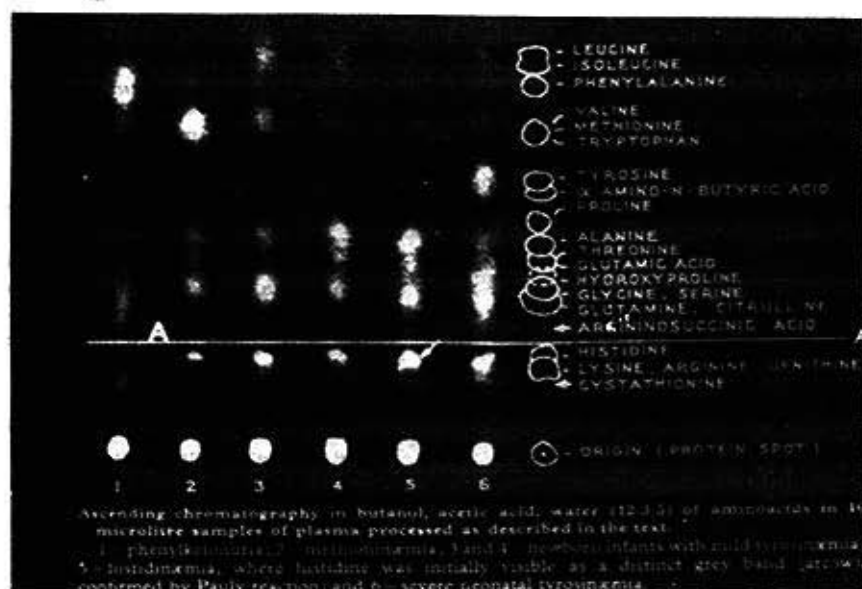


Fig. 2.—Cromatografía de aminoácidos en el plasma, por el método de Schriver.

Es por eso que presentamos este caso de una niña de un año de edad en la cual se ha ensayado tratamiento por primera vez en Cuba. Revisemos primero, a grandes rasgos la entidad.

Es producida por un gen autosómico recesivo raro, que es portado aproximadamente por 1 ó 2 de cada 100 personas, siendo éstos heterocigóticos clínicamente sanos (figura 3). Este estado puede determinarse cuantificando la fenilalanina en su sangre, habiéndose intentado descubrir los portadores mediante la sobrecarga de fenilalanina y su determinación horas des-

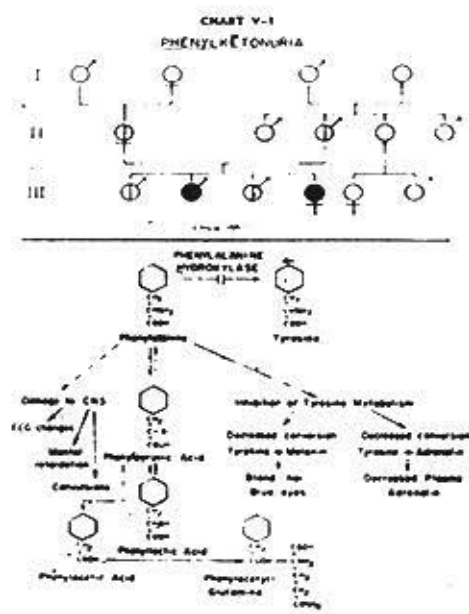


Fig. 3.—Ver explicación en el texto (cuadro tomado de Hsia).

pues (Hsia). El responsable de la enfermedad es un déficit de fenilalanin-hidroxilasa, la enzima que convierte la fenilalanina en tirosina. Para que pueda realizarse la hidroxilación, se necesitan dos fracciones enzimáticas, una termoestable y la otra termolábil, que es un derivado de la

tetrahidropteridina y trifosfopiridin nucleótido reducido (TPNH) (Figura 4). En los individuos fenilcetonúricos sólo falta la fracción termolábil y, como consecuencia, se eleva la concentración de fenilalanina en el suero, líquido cefalorraquídeo, tejidos y orina, eliminándose a las pocas semanas de vida grandes cantidades de derivados de este A.A. (ácido fenil-pirúvico y otros).^{2,4,8}

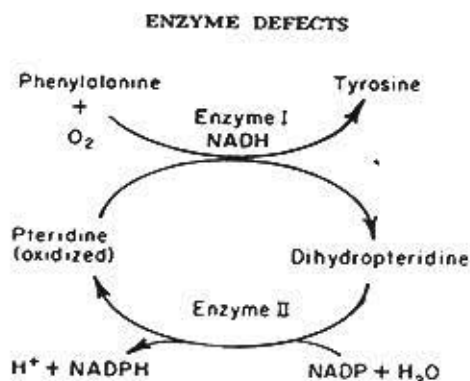


Fig. 4.—Ver explicación en el texto.

Las anomalías se limitan al cerebro, aunque algunos autores han encontrado signos histológicos de lesión hepática. La sustancia blanca muestra áreas múltiples de *mielinización defectuosa*, encontrándose aquí los lípidos (colesterol, lipid-hexosas, cerebrosidos) en el límite inferior de la normalidad o por debajo de éste, así como anomalías en los ácidos grasos mayores y aumento relativo de los sulfátidos conteniendo hidroxiácidos.^{5,6}

Se discute el efecto "tóxico" a nivel cerebral de la fenilalanina, habiendo varias hipótesis; pero el nacimiento de niños retrasados mentales sin fenilcetonuria, de madres fenilcetonúricas hace pensar que la alteración cerebral puede ser producida en el útero, debiéndose por tanto mantener los cuidados dietéticos también durante el embarazo.⁷

Clinicamente, los pacientes pueden parecer normales al nacer o presentar irritabilidad, vómitos y convulsiones en las primeras semanas de la vida.⁵ Sus cabellos son rubios y claros y en la mayoría de los casos, los ojos son azules. La piel la describen con un olor característico a moho o "a ratones". (Cuadro) El eczema está presente en el 25% de los casos. No existe en realidad un fenotipo característico de esta entidad, a excepción de la falta de pigmento, adoptando los pacientes de mayor edad una actitud "pitecoide".⁸

El déficit mental es evidente entre los 1 y 6 meses de edad, evolucionando los niños no tratados hacia un retraso mental grave.^{2,4} Se describen convulsiones en la mitad de los casos, presentándose por lo general en el segundo año de la vida, siendo del tipo Motor Menor en los años

pequeños y de Gran mal en los mayores. Se aprecia en ellos microcefalia, actividades características de la mano y movimientos sin propósitos, así como temblor de las manos, con hiperreflexia.²

Resumen de nuestro caso

Se trata de una niña de 13 meses de edad que ingresa en nuestro servicio por presentar retraso psicomotor y ataques. (Figuras 5 y 6). Antecedentes familiares asmáticos y dos primos ambliopes de nacimiento, uno de ellos con subnormalidad mental.

Embarazo: infección urinaria e hipotensión. Parto eutócico con llanto inmediato y todo el resto normal.

No se precisa con exactitud la fecha en que sostuvo la cabeza y se mantuvo sentada, señalándose que esto último fue alrededor de los 9 meses de edad (al ingreso no se sentaba ni paraba por ella misma). Se mantiene de pies, sujetándose. Comenzó a decir algunas palabras



Figs. 5 y 6.—La paciente durante su primer ingreso. Edad: 14 meses.

después de los 7 meses de edad, perdiendo ul-
teriormente esta capacidad, de modo que al
ingreso no habla, aunque oye y conoce a los
familiares. La madre refiere encontrarla "más
blandita" que en meses anteriores.

Descripción de los ataques: cuatro meses an-
tes del ingreso comenzó a presentar movimientos
súbitos en los ojos dirigidos hacia arriba y algo
hacia la izquierda, en salvas de 3 ó 4 acompa-
ñados de movimientos laterales de la cabeza y
de movimientos masticatorios seguidamente. Exis-
te un pequeño componente motor en extremida-
des superiores.

Al examen físico: no estigmas. Actitud no
característica, con tendencia a tener la cabeza
inclinada sobre el hombro izquierdo. Piel de
consistencia normal, con algunas manchas hi-
percrómicas difusas. Cabellos rubios. No se
aprecia olor especial. Se constata la cicatriz de
eczema anterior en el cuello.

Paniculo adiposo conservado: pesa 20 libras.
El resto del examen físico no presenta altera-
ciones, presentando al examen neurológico: hi-
potonía muscular, tetraparesia flácida más osten-
sible en extremidades inferiores. Pobre uso de
la mano. A veces se observan movimientos sin
propósito cerca y junto a los ojos. Reflejos
osteotendinosos algo vivos. Reflejos de madu-

ración retrasados para su edad. Fondo de ojo:
normal.

Diagnóstico

La prueba del cloruro férrico resultó posi-
tiva (Figura 7), mostrando un color verde esme-
ralda característico que desapareció una media
hora después.⁹ El cromatograma (Scriber) rea-
lizado mostró un aumento del A.A. fenilalanina
demostrando valores superiores a 8 mg % en
sangre. (Figura 8). Cifras obtenidas después de
iniciado el tratamiento mediante *Autoanalizador
electrónico* (doctor Illnait, CNIC) han dado
valores entre 2 y 4 mg% y cantidades en la
sangre de los padres que demostraron su con-
dición de heterocigóticos.

Aunque no existe un electroencefalograma
típico para la fenilcetonuria, se describe un
patrón de hipsarritmia en los pacientes más
jóvenes y polipuntas o punta-ondas atípicas en
los mayorcitos.² El EEG de nuestro caso fue in-
formado como anormal paroxístico, con trazado
de base desorganizado y lento generalizado.
Caída de voltaje en occipital izquierdo. Nume-
rosas descargas de puntas, polipuntas y ondas
en ambos hemisferios, en distintas localizacio-
nes y generalizadas. Trazado multifocal. (Doctor
D. Pozo, hospital "William Soler"). (Figura 9).

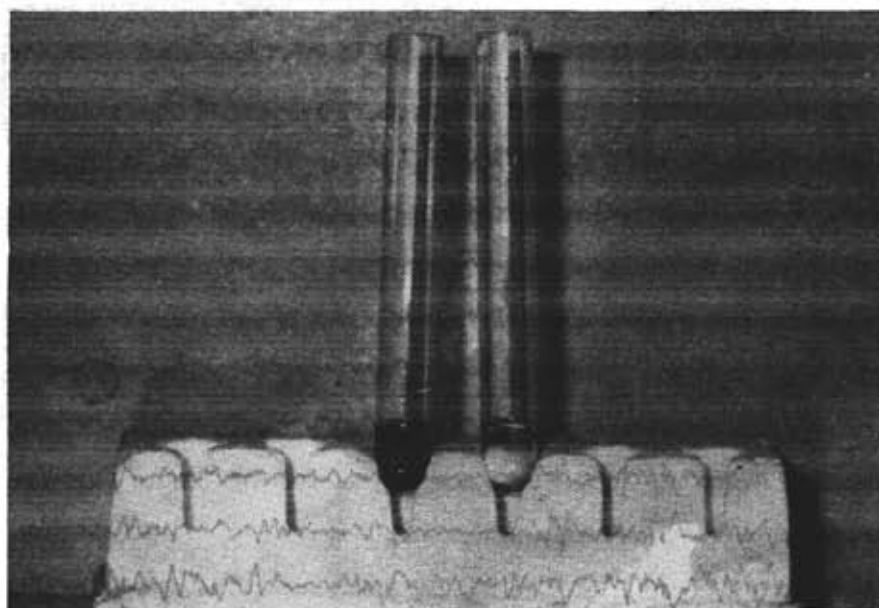


Fig. 7.—Prueba del cloruro férrico en orina. Nótese el color verde esmeralda intenso del tubo de la izquierda, que contiene orina de la paciente.

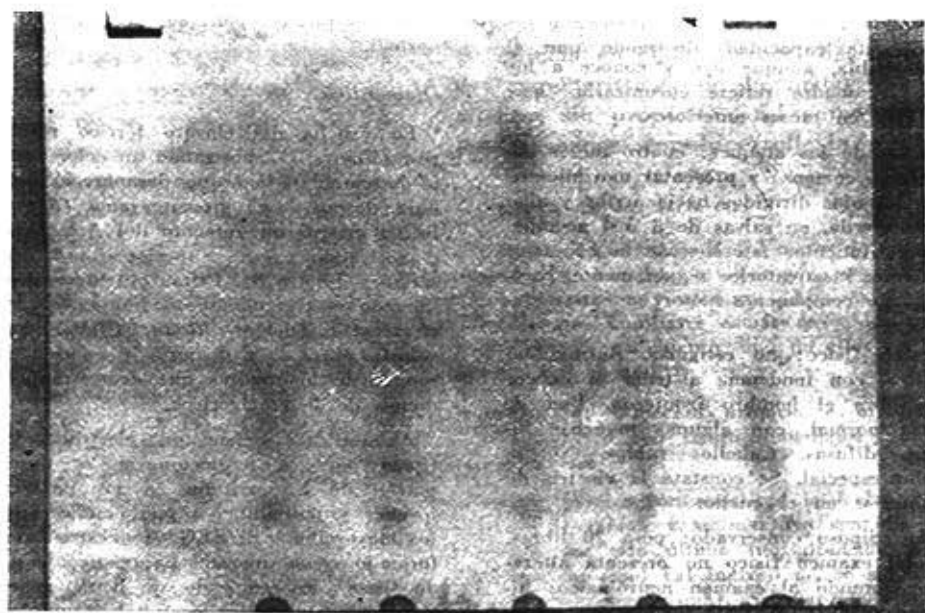


Fig. 8.—Cromatograma de aminoácidos en plasma, mostrando aumento de la fenilalanina

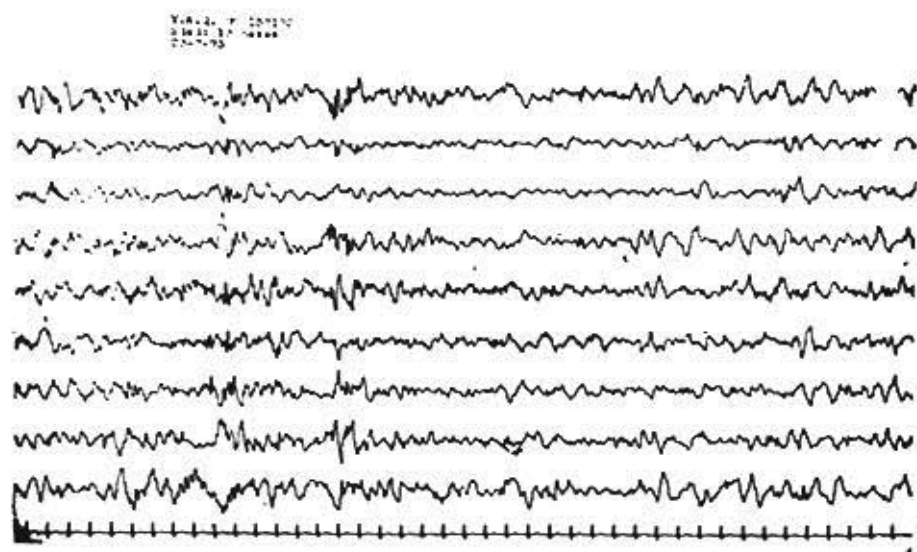


Fig. 9.—EEG realizado a su ingreso.

Por la presencia de piodermitis frecuente se indicó una electroforesis de proteínas, arrojando un déficit de gammaglobulina (8 g %). La inmunoelectroforesis mostró discreta disminución de las Ig G (Doctor J. M. Ballester, Instituto de Hematología e Inmunología), manteniéndose un estudio.

Tratamiento

La niña mejoró de sus crisis convulsivas con tratamiento a base de nitrazepán y fenobarbital, aunque posteriormente requirió además, ACTH y piridoxina para yugular su epilepsia clasificada como motor menor.

El tratamiento dietético estuvo orientado desde el primer momento por el Departamento de Nutrición y Dietética del Instituto Nacional de Higiene (Doctor J. Gay y col.). Los objetivos de la dieta son: permitir balance nitrogenado positivo y desarrollo corporal dentro de lo normal, sin permitir el ascenso de la fenilalanina a valores excesivos y sin suprimir este a.a. totalmente de la dieta, pues se trata de un componente esencial de la misma.^{2,3}

Se utilizó el *bestophen*, hidrolizado de caseína con bajo contenido en fenilalanina, procedente de Alemania Democrática. Los cálculos cubrían sus requerimientos calóricos agregando azúcares, frutas y grasas según prescripción, dando suplementos vitamínicos y minerales. Con la ayuda de las dietistas, se trató de hacer apetecible este nutriente, la niña lo aceptó bien tras unos días de adaptación, creando nuevos hábitos alimentarios y manteniendo los incrementos normales de peso, etc.

Evolución y pronóstico

Después de 3 meses de tratamiento la niña muestra mejoría: está libre de los ataques que presentaba, aunque a veces deja caer la cabeza sobre el lado izquierdo con la vista algo lejana (lo que pudiera sugerir crisis no típicas) notando los familiares progresos en su desarrollo. Da pasos sin sujetarse y ha comenzado nuevamente a decir algunas palabras. La piel va tomando el color trigueño de su familia y sus cabellos dejan de ser rubios (figuras 10 y 11). Los niveles de F.A. en plasma se controlan periódicamente. El EEG evolutivo presenta nota-



Figs. 10 y 11.—La paciente a los 3 y medio meses de tratamiento. Edad: 17 meses.

ble mejoría en relación al anterior, observándose discreta caída de voltaje en occipital izquierdo y algunas puntas en región frontal izquierda (figura 12).

Se describe que las dietas pobres en F.A. a partir de los primeros meses previenen el desarrollo de retraso mental en cierto número de casos.^{1,7,9,10,11} La iniciación del tratamiento en fecha posterior, pero antes de los dos o tres años puede detener el progreso de la alteración cerebral, pero no logra la reversión total del proceso.

CONCLUSIONES

I. Debemos tener presente los criterios de Menkes² para la indicación de investigaciones metabólicas a:

- 1) Toda enfermedad difusa, inexplicable y no lateralizada del S.N.
- 2) Una historia familiar de enfermedad neurológica similar.
- 3) Signos de alteración metabólica, como una acidosis injustificada, inanición precoz o hipoglucemia, vómitos, o depresión de consciencia episódicas.

1) Existencia de espasmos infantiles y un cuadro electroencefalográfico de hipsarritmia u otros ataques menores.

II. Resulta de capital importancia el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria, debiéndose preconizar la aplicación de la prueba de Guthrie a los recién nacidos en nuestros centros hospitalarios, o en su defecto la prueba del cloruro férrico en orina después de la primera semana de vida.^{1,4}

III. Los casos diagnosticados deben ser manejados por un equipo de trabajo que incluya neuropediatras, bioquímicos, nutriólogos, dietistas, psicólogos, electroencefalografistas y enfermeras de terreno entrenadas para este fin.³

IV. Con esta preocupación y estos cuidados haremos el diagnóstico y tratamiento adecuados de esta entidad, con la consiguiente disminución del retraso mental en nuestro país.

Vol. 2, N.º 87100
Enero 1974
27-12-73

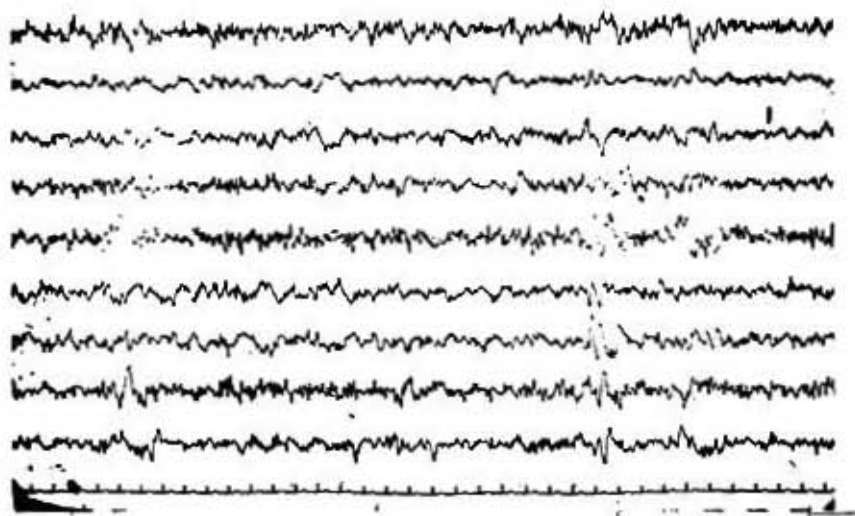


Fig. 12.—EEG evolutivo. Tomado tres meses después del anterior.

CUADRO
SINTOMAS INICIALES DE LA FENILKETONURIA

(Según Menke en el texto de Cooke)

Síntoma	Porcentaje de pacientes en los que se encuentra dicho síntoma	Edad habitual en que aparece
Vómitos	17	Nacimiento - 2 meses
Irritabilidad	12	Nacimiento - 3 meses
Eczema	17	1-4 meses
Convulsiones	36	5 meses - 1 año: 19% 1 año - 11 años: 17%
Olor corporal peculiar	31	Antes de los 6 meses
Déficit mental	39	1 meses - 2 años.

SUMMARY

Díaz Betancourt, A. et al. *Phenylketonuria. Considerations on one case. A preliminary report.* Rev Cub Ped 46: 5, 1974.

Preliminary experiences in the management of the first patient with phenylketonuria seen in our country are exposed in this paper, which is preceded by a summary of the entity. It is indicated that pediatricians should detect in time this genetic error of metabolism. Integral results of the management of this patient will be further reported.

RESUME

Díaz Betancourt, A. et al. *Phénylcétonurie. Considération d'un cas. Rapport préliminaire.* Rev Cub Ped 46: 5, 1974.

Les expériences préliminaires dans le maniement d'un malade présentant phénylcétonurie sont exposées. Il s'agit du premier cas traité à Cuba. Les auteurs ont fait un révisión à propos de cette entité soulignant l'importance de détecter brièvement cette erreur génétique du métabolisme. Les résultats seront montrés postérieurement.

РЕЗЮМЕ

Дíаз Бетанкур А., и др. *Комментарии по поводу одного случая фенилкетонурии. Предварительное сообщение.* Rev Cub Ped 46: 5, 1974.

Представляется предварительный опыт лечения первого случая фенилкетонурии в нашей стране. Описывается коротко заболевание. Результаты лечения этого больного будут отражены в будущем сообщении.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Holtzman, N. A.* Prevention of retardation of genetic origin. *Pediat Clin North Am* 20: 1, Feb. 1973.
- 2.—*Hsia, D. Y.* Inborn errors of metabolism. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1966.
- 3.—*Koch, J. P.* An approach to management of phenylketonuria. *J Pediat* 76: 6, June 1970.
- 4.—*Linnewech, F.* Patología del metabolismo de las proteínas en: *Tratado de Pediatría. Fanconi, G. y A. Wulfgren* (editores) 8va. edición. Tomo I, pág. 280. Morata, Madrid, 1967.
- 5.—*Menkes, J. H.* Trastornos metabólicos en bases biológicas en: *Práctica Pediátrica. Cooke, R. E. y S. Levin* (ed) Tomo II, pág. 1701. Salvat, Barcelona, 1970.
- 6.—*Menkes, J. H., J. Alberhard.* Maternal phenylketonuria. *J Pediat* 74: 924, June, 1969.
- 7.—*Normas de Pediatría. Tomo II, pág. 158-160.* Ministerio de Salud Pública, La Habana, 1970.
- 8.—*Schreier, K.* Fenilacetonuria en: *Enciclopedia Pediátrica. Opitz, H. y F. Schmid.* (ed) Tomo IV, pág. 99-109. Morata, Madrid, 1967.
- 9.—*Thomas, G., Ch. I. Scott.* Laboratory diagnosis of genetic disorders. *Pediat Clin North Am* 20: 1, Feb. 1973.
- 10.—*Ursprung, H.* Genética del desarrollo en bases biológicas en: *Práctica Pediátrica. Cooke, R. E. y S. Levin* (ed) Tomo II, pág. 1701. Salvat, Barcelona, 1970.
- 11.—*Yannet, J. H.* Trastornos metabólicos en: *Tratado de Pediatría, Nelson, W. E.* (ed) 5ta. ed. española. Tomo II, pág. 1455, ediciones revolucionarias. La Habana, 1966.

Recibido el trabajo: marzo 18, 1974.