

ESTUDIO DE HIPERFENILALANINEMIAS EN EL OCCIDENTE DE CUBA

CENTRO NACIONAL DE GENETICA MEDICA. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

Dra. Bárbara Barrios García, Dr. Luis Heredero Baute,** Dra. Astrea Damiani Roselli,*** Lic. Enna Gutiérrez García,**** Dr. Gunter Cobet***** y Dr. Gerhart Machile******

Se reporta que dentro del Programa de Detección Precoz de Hiperfenilalaninurias se han estudiado 229 979 recién nacidos desde 1984 hasta mayo de 1987, en 9 provincias del occidente y el municipio especial. Se destaca que fueron detectados 3 casos con fenilcetonuria clásica; 3 con hiperfenilalaninemia persistente y 120 con hiperfenilalaninemia transitoria.

INTRODUCCION

Las hiperfenilalaninurias constituyen un grupo de alteraciones del metabolismo de la fenilalanina, producidas por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa o del cofactor¹ tetrahidrobiopterina que activa esta enzima.

En este grupo existen variantes con importancia clínica, que son la fenilcetonuria clásica (FCU) y la hiperfenilalaninemia maligna (HPAM), pues ambas provocan, como rasgos clínicos principales, retraso mental severo y progresivo y convulsiones. En relación con el tratamiento, en el caso de la FCU la dieta restrictiva en fenilalanina indicada en los primeros 3 meses

* Candidata a Doctora en Ciencias Biológicas. Asistente, Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Director del Centro Nacional de Genética Médica.

*** Especialista de I Grado en Pediatría. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.

**** Licenciada en Ciencias Biológicas. Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

***** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Profesor, Universidad de Humboldt. Berlín. RDA.

***** Doctor en Ciencias Médicas. Profesor. Instituto de Genética Médica. Universidad "Ernest Moritz Arndt." Greifswald, RDA.

de la vida previene los síntomas clínicos, en cambio en el tipo maligno la dieta restrictiva acompañada por dosis altas de 5 hidroxitriptofano u otros neurotransmisores o sus precursores no ha sido tan exitosa.¹

La incidencia de la FCU varía en diferentes poblaciones como: España 1 en 9 900,² Italia 1 en 9 822,³ Hungría 1 en 9 000,⁴ Alemania Democrática 1 en 10 761,⁵ Francia 1 en 17 319,⁶ Japón 1 en 200 000,⁷ Checoslovaquia 1 en 9 746,⁸ en los países con incidencias de 1 en 7 000 a 1 en 15 000 la prevalencia hallada en retrasados mentales es del 1 al 2 %.

En Cuba, según los estudios más recientes realizados en retrasados mentales, la prevalencia obtenida fue de 1 en 303 o 33 %. Anteriormente se habían reportado⁹ casos de niños con esta afección, pero en estudios no sistemáticos.

Un estudio preliminar realizado por Heredero et al. en 52 988 recién nacidos, desde 1981 a octubre de 1984, procedentes de 8 provincias del país, se detectó un caso con fenilcetonuria y un caso con hiperfenilalaninemia persistente (HFP) no necesitada de tratamiento.¹⁰

Dentro del Programa de Diagnóstico y Prevención de Enfermedades Genéticas se decidió en 1984, la extensión de la detección precoz de las hiperfenilalaninemias a todo el país.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el estudio de las regiones occidentales y central de Cuba.

MATERIAL Y METODO

Organización del Programa

La toma de muestra se realiza en todos los niños recién nacidos entre 5 y 15 días, mediante punción del talón por indicación del neonatólogo o del pediatra.

La muestra de sangre seca se deposita en un modelo confeccionado con papel de filtro FN-3 y se envía, por correos, al Centro de Referencia, situado en Ciudad de La Habana; esto es para las provincias de Pinar del Río hasta Camagüey y el municipio especial de Isla de la Juventud, y las 5 provincias restantes enviarán las muestras al Centro de Referencia de Santiago de Cuba (figura 1).

No obstante que el Programa establece una edad óptima para el estudio de los recién nacidos, se analizan todas las muestras enviadas independientemente de la edad, para cubrir todos los nacimientos posibles.

Procedimiento diagnóstico

La técnica usada para la detección masiva es el estudio microbiológico descrito por Guthrie-Susi.¹¹ Esta técnica permite la semicuantificación de las concentraciones de fenilalanina en sangre seca, en papel, con un bajo costo por muestra de 0,035 centavos de pesos cubanos.

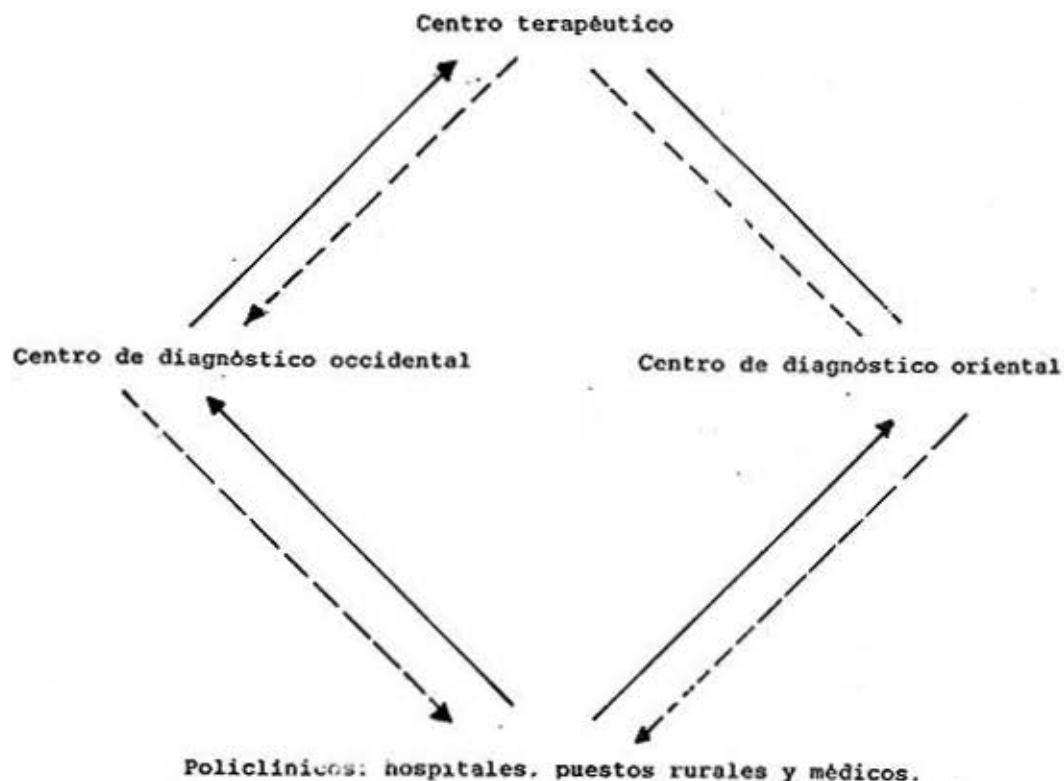


FIGURA 1. Organización del Programa de Prevención de la Fenilcetonuria.

En cada placa se estudian 120 muestras y 5 patrones de sangre seca, con concentraciones de fenilalanina determinadas espectrofluorimétricamente (4,6,8,12 y 20 mg %).

Los casos con valores de fenilalanina superiores a 4 mg % son citados mediante el Area de Salud, para obtener sangre venosa y cuantificar el aminoácido (fenilalanina) y tirosina de suero por las técnicas espectrofluorimétricas descritas por McCaman y Robin y Wong respectivamente^{12,13} (figura 2).

A los casos que continúan presentando concentraciones superiores a 4 mg % del aminoácido en sangre, se les aplican los siguientes criterios diagnósticos:

1. Los niños con concentraciones entre 4 y 8 mg % se continúan estudiando sistemáticamente por estudios cuantitativos en sangre capilar, para evaluar el desarrollo de éstos y la necesidad o no de indicar la dieta restrictiva.
2. Los niños con concentraciones superiores a 10 mg % son remitidos al Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, donde se evalúa el tratamiento dietético que se indicaría según el caso.
3. Las muestras no útiles son devueltas al Area de Salud para su repetición.

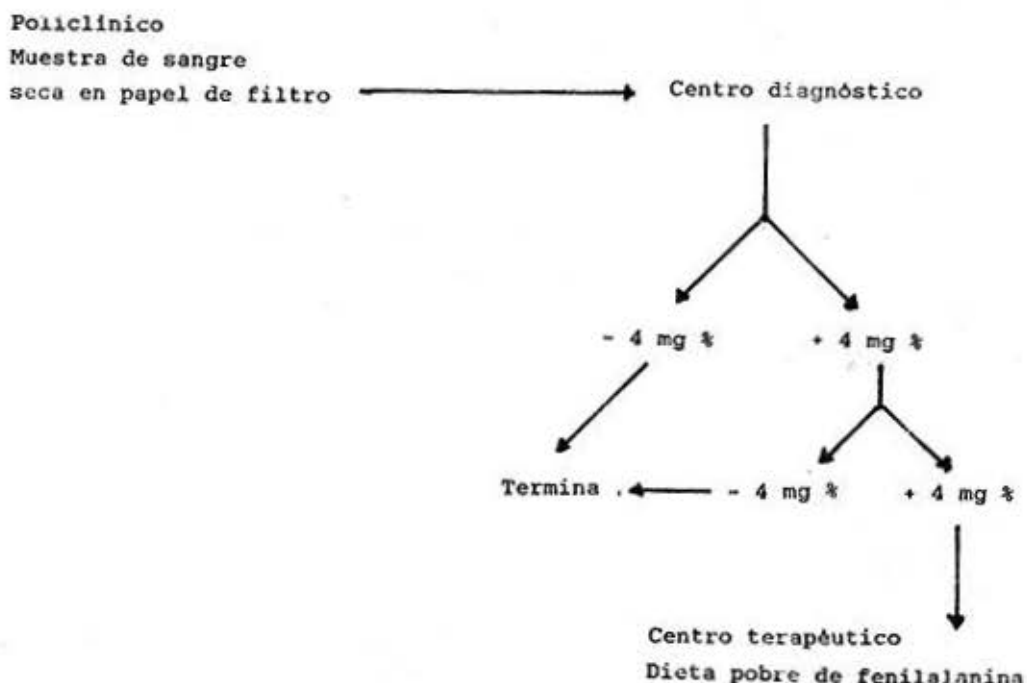


FIGURA 2. Procedimiento diagnóstico de las muestras de recién nacidos, para detectar concentraciones de fenilalanina en sangre seca.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético básico de estos pacientes se compone de: Bellopher (hidrolizado de proteínas confeccionado en la RDA), maicina, dextrosa, dactosa, vitaminas, minerales y grasas que garantizan el contenido calórico apropiado para el mejor desarrollo nutricional de cada paciente.

Mensualmente se realiza la determinación cuantitativa de fenilalanina en sangre capilar, para regular la adecuación de la dieta de estos pacientes. Los niveles de fenilalanina admitidos para un desarrollo normal de éstos, deben estar entre 6 y 8 mg %.

Cuando analizamos el costo de los componentes básicos de la dieta éste es de 77,50 pesos cubanos por paciente por año.

La evaluación del desarrollo general de estos pacientes se hace mediante el método de Brunet-Lezine, que mide control postural, óculo-manual, socialización y lenguaje, y son los valores normales de 91 a 110.

RESULTADOS

En el período que se analiza se estudiaron 229 recién nacidos; la captación global en los 2 años y 5 meses del Programa fue de 78,20 %. La captación anual se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Captación de recién nacidos en 3 años del programa. (Centro Diagnóstico Occidental)

Año	Muestras	Nacidos vivos	% captación
1984	50 217	73 629	68.2
1985	74 183	93 205	79.5
1986	74 486	89 495	83.2
1987 (hasta mayo)	31 093	37 749	82.4

Se han detectado 120 niños con hiperfenilalaninemia transitoria (HFT), 3 con FCU y 3 con HFP. Hasta el momento no se ha detectado ningún caso con HPAM, ni ningún niño falso negativo. La incidencia calculada en este período fue de 1 en 76 923, tanto para la FCU como la HFP (tabla 2).

TABLA 2. Distribución de hiperfenilalaninemias en los recién nacidos estudiados

	Número de casos
FCU	3
HFP	3
HFT	120

Incidencia

FCU: 1 en 76 923

HFP: 1 en 76 923

Las posibles causas de las HFT se presentan en la tabla 3.

La indicación de la dieta se realizó en nuestros casos a los 60 ± 15 días después del nacimiento; la adaptación y adecuación de la dieta se ha logrado en un período de 20 ± 10 días; la adaptación a tomar de 4 a 6 onzas de leche por día se alcanza entre 15 ± 5 días.

El análisis de la Escala de Desarrollo General del Niño en estos casos proporcionó una media de 101 en nuestros pacientes.

TABLA 3. Algunas causas de aparición de hiperfenilalaninemias transitorias

Causa	Número de casos
Ictero del recién nacido	10
Prematuros	6
Dieta artificial	15
Dieta hiperproteica	12
Malformaciones congénitas del sistema renal	1
Muestras tomadas antes de 72 horas del nacimiento	15
Contaminación	10
Altas concentraciones de sangre en el papel	20
Causas desconocidas	31
Total	120

Tanto por ciento de falsos positivos $\longrightarrow$ 0,005 %.

DISCUSION

La captación obtenida durante 2 años y 5 meses del Programa fue de 78,20 %; ya en los últimos 17 meses se ha incrementado ésta hasta 82,97 %. No obstante, al comparar nuestra captación con la alcanzada por otros países como Alemania Democrática y Hungría con 98 y 95 % respectivamente, la nuestra resulta baja. Una posible explicación a esta diferencia puede ser que en estos países la toma de muestra se hace al 5to. día del nacimiento, antes del alta hospitalaria; pero en Cuba existe una dispersión en la toma de la muestra por áreas de salud y no se puede realizar esto antes del alta posparto, pues ésta es muy temprana y está establecido que la toma de la muestra antes del 5to. día provoca una elevación del número de falsos positivos por la alta frecuencia de niños con inmadurez en la enzimas hepáticas.^{4,5}

La incidencia observada por nosotros en este periodo es de 1 en 76 923; pero si incorporamos los datos del Centro de Referencia de Santiago de Cuba, vemos que la incidencia en todo el país es de aproximadamente 1 en 45 000 a 1 en 50 000 nacidos vivos. Con esta incidencia debemos esperar el nacimiento de 3 a 4 niños afectados por año y esta incidencia baja nos obliga a incrementar la captación, ya que pudiéramos no detectar los afectados y esto disminuiría la eficiencia del Programa.

Nuestro Programa se complementa con el de detección de hemoglobinas anormales en el recién nacido, pues ambos utilizan la misma organización y muestra, aunque los procedimientos posteriores sean distintos.

Esto sin duda justifica aún más el desarrollo del Programa de Detección Precoz de la Fenilcetonuria, el cual por la baja incidencia de esta enfermedad pudiera no justificarse.

Otro elemento a favor de la realización de dicho Programa, es el análisis del costo-beneficio en cuanto a costo del Programa contra costo de la permanencia de estos niños en hogares de impedidos físicos y mentales, así como los beneficios a la sociedad y a la familia de estos pacientes en particular.

En los casos que presentan HFT, el 30.33 % se debió a dietas hiperproteicas en recién nacidos: hemos comprobado una tendencia de algunas madres, que le proporcionan a niños menores de 20 días de nacido la leche materna y después de 2 a 4 onzas de leche fresca de vaca, por lo que entendemos que la carga proteica en estos niños resulta alta y las enzimas hepáticas pueden sufrir un enlentecimiento en el metabolismo de este aminoácido y producir esta afección temporal. Otro factor que ha influido en la detección de HFT es una incorrecta toma de la muestra, a causa de altas concentraciones de sangre en las manchas secas en papel.

Otras causas más frecuentes son la presencia de ictero del recién nacido y la prematuridad, factores éstos ya descritos en la literatura médica internacional como causas de elevación temporal de la concentración de fenilalanina en sangre. El tanto por ciento de falsos positivos resultó bajo (0.005 %).^{14,15}

CONCLUSIONES

Las ventajas de este tipo de estudio en la población de recién nacidos y retrasados mentales pudiéramos definir las como:

1. Conocer la incidencia de estas afecciones en la región occidental y central de Cuba, que fue de 1 en 76 923 nacidos vivos. La incidencia aproximada en el país fue de 1 en 45 450. Esto proporciona que se detecten al año 3 ó 4 niños con estas afecciones y prevenirles el retraso mental.
2. La detección tardía de la enfermedad permite con la indicación de la dieta nutricional mejorar el estado clínico del paciente.
3. La organización establecida en este Programa conlleva a que se incluya la detección de otros trastornos congénitos del metabolismo que puedan ser tratables.
4. El costo-beneficio definido por este Programa justifica su continuación en favor de una mejor atención médica a nuestro pueblo.

SUMMARY

It is reported that within the Programme for the Early Detection of Hyperphenylalaninemia, 229 979 newborns have been studied from 1984 to May 1987, in nine of the western provinces and in a special municipality. Detection of three cases with classic phenylketonuria; three with persistent hyperphenylalaninemia and 120 with transitory hyperphenylalaninemia, is pointed out.

RESUME

Les auteurs rapportent que dans le Programme de Dépistage Précoce des Hyperphénylalaninémies on a étudié 229 979 nouveau-nés entre 1984 et mai 1987 dans 9 provinces occidentales et dans une municipalité spéciale. On a détecté 3 cas de phénylcétonurie classique, 3 cas d'hyperphénylalaninémie persistante et 120 cas d'hyperphénylalaninémie transitoire.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. KAUFMAN, S.; N. A. HOLTZMANN: Phenylketonuria. N Eng J Med 293: 785-90, 1975.
2. UGARTE, M.: Neonatal Screening Program for Amino acid Disorders and Congenital Hypotiroidism in Spain. Resumen del Simposio Internacional de Pesquisas Neonatales para Errores Congénitos del Metabolismo, Tokio, 1982.
3. ROMANO, C.; R. CERONE; M. PERFUMO; S. SCALISI; V. VARUSO: 1960-1985 - 25 ans d' experience in Ligure (Italie) sur la phenylketonurie. Despistage Diagnostico, traitement. Reunión Europea de estudios masivos neonatales. Evian, Francia, 1986.
4. SZABO, L.; C. SOMOGY; M. MATE: Experienced based on 800 000 newborn screening test of the Budapest. Phenylketonuria Centre. Acta Paediatr Hung 26 (2): 113-125, 1985.
5. MACHILL, G.; A. KNAPP: Organization and Cost-Benefit Analysis of Screening for metabolic Disorders in GDR. Resumen del Simposio Internacional de Pesquisas Neonatales de Errores Congénitos del Metabolismo, Tokio, 1982.
6. ASOCIACION FRANCESA PARA EL ESTUDIO Y PREVENCION DE ENFERMEDADES METABOLICAS Y RETRASO EN LA INFANCIA.: Despistage Neonatal de la phenylketonurie el de l' hypothyroidie en France. Reunión Europea de Estudios Neonatales. Evian, Francia, 1986.
7. NOZUE, G. ET AL.: Propagation and Results of a Neonatal Screening Program Concerning Inborn Error of Metabolism in Japan. Reunión Europea de Estudios Neonatales. Evian, Francia, 1986.
8. BLEHOVA, B. ET AL.: PKU Screening in CSSR: Resumen del Simposio Internacional de Pesquisas Neonatales de Errores Congénitos del Metabolismo, Tokio, 1982.
9. DIEZ BETANCOURT, A.: Comunicación personal.
10. HEREDERO, L.; G. ATENCIO; J. L. VEGA; E. GUTIERREZ; A. DAMIANI: Diagnóstico Precoz de Fenilcetonuria en Cuba (estudio preliminar). Rev Cubana Pediatr 58 (1): ene-feb, 1986.
11. GUTHRIE, R.; A. SUSI: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 32 (3): 338, 1963.
12. Mc CAMAN, M. W.; E. ROBIN: Fluorimetric method for determination of Phenylalanine in Serum' J Lab Clin Med 59: 885, 1962.
13. WONG, P. N. K.; M. E. O'FENN; J. INOUE: Micro methods for measuring Phenylalanine and tyrosine in Serum. Clin Chem 10 (12): 1098, 1964.
14. MAC CREADY, R. A.; M. G. HASSY: Newborn phenylketonuria detection program in Massachusetts. Am J Public Health 54: 2075-2081, 1964.
15. MERYASH, D. L.; H. L. LEOY; R. GUTHRIE: Prospective Studies of early neonatal screening of phenylketonuria. N Eng J Med 304: 294-96, 1981.

Recibido: 6 de marzo de 1988. Aprobado: 11 de abril de 1988.
Dra. Bárbara Barrios García. Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Calle 146 y avenida 31, municipio Playa. Ciudad de La Habana, Cuba.