



GUIA PARA LA PRACTICA

LA FENILCETONURIA. PROBLEMAS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

Prof. Joaquin E. Pascual*

Se discuten los problemas más frecuentes en el diagnóstico de la fenilcetonuria. Se hace una breve revisión histórica de los principales descubrimientos y evolución sobre los conceptos de la fenilcetonuria, una de las anomalías congénitas del metabolismo que está siendo pesquisada en masa en nuestro país. A partir de la década del 70 se descubren variantes de la enfermedad, en las cuales los signos neurológicos y el retraso mental persistían y aun empeoraban, a pesar del tratamiento dietético adecuado. Se clasifican todos los casos de fenilcetonuria en 3 grandes grupos:

1. La fenilcetonuria clásica.

2. Las hiperfenilalaninemia.

3. Las variantes por defecto de los cofactores (coenzima).

Se ofrece la clasificación de varias formas de la enfermedad, según Mayer la describió en el año 1986. Para comprender los problemas que plantea el diagnóstico y tratamiento actual de este trastorno metabólico, se presenta un estudio más detallado de los defectos de los cofactores (coenzimas). Se concluye citando al propio Mayer: "Actualmente no es posible hacer un pesquisaje en masa para detectar la fenilcetonuria en el recién nacido e iniciar un tratamiento adecuado basado solamente en los niveles en sangre de la fenilalanina."

"La fenilcetonuria (FCA), enfermedad que está siendo pesquisada en masa actualmente en nuestro país, presenta una serie de problemas para su diagnóstico y tratamiento".

* Doctor en Ciencias.

Algunos de ellos serán tratados en este artículo.

En 1934 Asbjorn Fölling¹ describió por primera vez 2 niños noruegos que mostraban retraso mental y la excreción por la orina de gran cantidad de ácido fenilpirúvico, un metabolito de la fenilalanina. La presencia de este ácido junto a otras fenilcetonas en las orinas de estos pacientes dio origen al nombre de fenilcetonuria.

Veinte años después en 1953, G. A. Jervis² demostró que el defecto era a causa de una deficiencia de la enzima hepática, la hidroxilasa de la fenilalanina.

Ese mismo año, H. Bickel³ descubrió que estos pacientes respondían a una dieta baja en fenilalanina.

En los primeros años de la década del 60 los pesquisajes en masa (screening) para la FCA fueron posibles gracias al desarrollo del ensayo o prueba de inhibición bacteriana realizada por Guthrie en 1964.⁴

Al principio se pensó que todos los casos de FCA eran el resultado de la enzima hidroxilasa de la fenilalanina y que el diagnóstico precoz y la estrecha vigilancia de una ingestión de fenilalanina resultaría en un niño mentalmente normal. Las cosas se complicaron y no resultó tan fácil como originalmente se pensó.

A medida que los pesquisajes en masa se multiplicaron, en todo el mundo se reconoció desde 1975, que la fenilcetonuria no era un trastorno homogéneo, sino más bien un grupo de anomalías congénitas del metabolismo de la fenilalanina, que tienen como carácter común la oxidación defectuosa de este aminoácido y niveles altos de la fenilalanina sérica.

Además, lo que es muy importante, se reconoció también que en las nuevas variantes de la FCA los signos neurológicos y el deterioro mental persistían y aun empeoraban, a pesar de las dietas más restrictivas, más adecuadas y precoces en su inicio.

En general, todos los casos pueden ser clasificados como:

- a) Fenilcetonuria clásica.
- b) Hiperfenilalaninemia.
- c) Variantes por defectos de los cofactores.

Clasificación de las varias formas de FCA e hiperfenilalaninemia, según E. W. Nayer, 1986:

1. Déficit de la hidroxilasa de la fenilalanina:
 - a) Fenilcetonuria clásica.
 - b) Hiperfenilalaninemia (HFA) ligera persistente.
 - c) HFA ligera transitoria.
2. HFA y síndromes tirosinémicos:
 - a) Asociado con ataxia progresiva y convulsiones.
 - b) Tirosinemia neonatal transitoria.
 - c) Tirosinemia hereditaria.
 - déficit p-hidroxifenilpiruvato deshidrogenasa
 - déficit citoplasmictirosina amino-transferasa
 - déficit fumarilacetoacetasa.

3. Cofactor variantes:

- a) Deficiencias de la reductasa de la dihidropteridina.
- b) Defecto sistémico de la biosíntesis de biopterin.
 - defecto de fosfato-eliminante
 - biosíntesis defectuosa de la biopterina (periférica)
 - defecto transitorio de la biosíntesis de la biopterina.
- c) Defecto de la guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa I.

En la fenilcetonuria clásica, como es bien conocido, los pacientes se presentan clínicamente con retardo mental profundo, complicaciones neurológicas, ataques, eczemas y trastornos de conducta, retardo del crecimiento y frecuentemente pelo rubio, ojos azules y piel delicada. Estos últimos signos no han sido encontrados en nuestros pacientes.

Bioquímicamente se muestran con una marcada disminución o ausencia de la enzima hidroxilasa de la fenilalanina, niveles altos de este aminoácido en sangre, niveles de tirosina disminuida y excreción de fenilalanina y sus metabolitos: fenilpirúvico, fenilacético, fenil-láctico y α -hidroxifenilacético.

En el periodo neonatal inmediato, estos niños son clínicamente y bioquímicamente normales, excepto que son deficientes en la enzima.

Si la dieta adecuada es indicada dentro de las primeras semanas de nacido y mantenida con buena regulación y control, estos niños alcanzan un nivel intelectual normal y conducta adecuada. Según los trabajos más recientes, los pesquisajes en masas de la fenilcetonuria se han centrado en la detección y tratamiento de esta forma clásica, que es sin duda la más frecuente, alrededor de 1 por 10 000 nacidos.

La HFA persistente ha sido bien definida como aquellos casos que son reconocidos por los pesquisajes en masa y en los cuales los niveles séricos de fenilalaninemia permanecen entre 4 y 20 mEq/dL, mientras observan una dieta regular.

Estos casos son asintomáticos, pero si no se les trata pueden presentar algún retardo mental. El nivel sérico de tirosina puede ser normal o bajo y la actividad de la enzima puede estar baja, pero no ausente.

Los casos con HFA transitoria han sido reportados y resultan de un retardo en la maduración de la enzima. Estos niños son normales.

Los síndromes con tirosinemia y HFA se muestran en 3 formas, que se presentan primariamente con niveles de tirosina elevada:

1. La HFA persistente y tirosinemia elevada, asociada con ataxia progresiva y convulsiones.
2. La tirosinemia neonatal transitoria, asociada a bajo peso al nacer e ingestión alta de proteínas.
3. Las tirosinemias hereditarias, que están asociadas a enfermedad crónica del hígado.

Este último grupo de tirosinemias no va ser objeto de más consideraciones en este artículo.

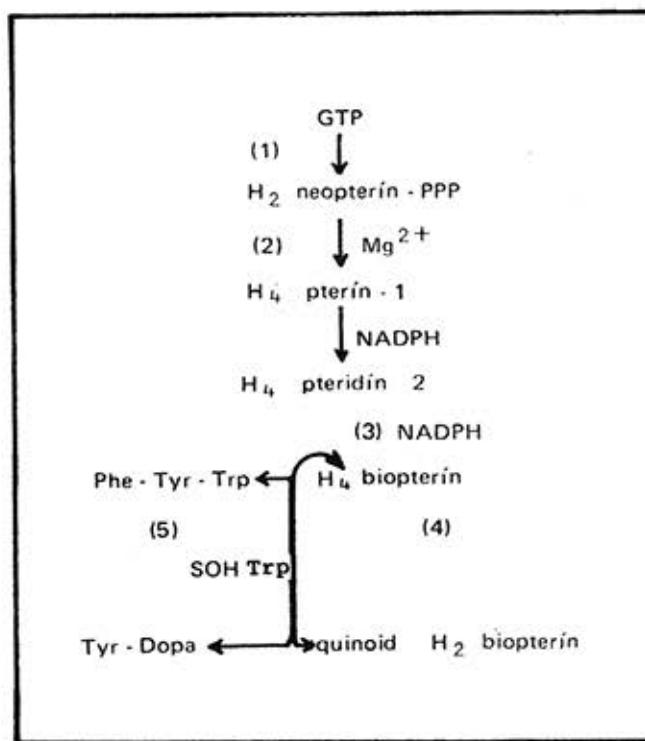
El tercer grupo, o sea, las variantes con defectos de cofactores si merecen un comentario más detallado.

Empezaremos por decir, para una mejor comprensión de este grupo, que la función de la enzima hidroxilasa de la fenilalanina, o sea, la conversión de la fenilalanina a tirosina, no es tan simple como inicialmente se pensó.⁵

En 1971, Kaufman demostró que el sistema de la hidroxilación de la fenilalanina consistía en los siguientes factores:

- La hidroxilasa de la fenilalanina.
- El cofactor no proteico (BH_4) tetrahidrobioptóterina.
- Una segunda enzima la reductasa de la dihidropteridina (DHPR).

Más específicamente la DHPR, ha sido demostrada como la responsable para la regeneración de la tetrabioptóterina (BH_4) de la quinoid dihidropteridina (figura).



Leyenda:

- Guanosina trifosfato ciclohidrolasa I.
- Fosfato elimina enzima.
- Sepiapterin reductasa.
- Dihidropteridina reductasa.
- Hidroxilasa de la fenilalanina, tirosina y triptófano.

Figura. Vía biosintética de la biopterina.

El primer caso de fenilcetonuria o hiperfenilalaninemia causado por una falta demostrada del cofactor activo fue reportado por Kaufman et al.⁶ en

1975. Se trataba de un niño que presentaba una prueba de Guthrie de 8 mg/dL de fenilalanina. A la edad de 10 días era de 53,3 mg/dL y la tirosina, 2,8 mg/dL.

A pesar de una dieta adecuada con buen control, el deterioro neurológico comenzó a aparecer a los 7 meses y medio de edad. A los 14 meses presentaba una actividad mioclónica casi constante de las extremidades, con una desviación tónica hacia arriba de los ojos. Había hipertonia de miembros y tronco, poco control de la cabeza; era incapaz de voltearse o sentarse sin soporte. El electroencefalograma (ECG) mostraba un patrón hipsarrítmico.

La hidroxilasa de la fenilalanina en CCR por punción lumbar presentaba una actividad del 20 % en vez del 1 %, como aparece en la fenilcetonuria clásica y puso en duda este diagnóstico.

Más tarde se comprobó que la enzima reductasa de la dihidropteridina tenía una actividad de menos del 1 % de lo normal. No había cofactor activo en el hígado.

Otros estudios revelaron una producción deficiente de dopamina y serotonina.

Desde este caso inicial se han reportado otros por Rey et al.,⁷ Grobe et al.,⁸ Danks et al.⁹ y otros.

El hecho de que la producción de los transmisores estuviera baja en esta variante de fenilcetonuria se debe a que la tetrahidrobioptерина (BH_4)⁴ es un cofactor esencial, no solamente para la hidroxilasa de la fenilalanina, sino también para la hidroxilasa de la tirosina y del triptófano (véase figura).

La función clave que estas 2 últimas enzimas tienen en el metabolismo de los neurotransmisores puede explicar no sólo el defecto de la síntesis de la dopamina, epinefrina, norepinefrina y serotonina, sino también la resistencia de este defecto a la terapia por las dietas bajas de fenilalanina.

Una segunda variante del cofactor fue descrita 2 años más tarde en 1977 por Bartholomé et al.¹⁰ en que ambas actividades, la hidroxilasa de la fenilalanina y la reductasa de la dihidropteridina, estaban normales; se trataba de un recién nacido con niveles de fenilalanina elevados.

A los 6 meses y medio de edad presentaba una tetraplejia espástica y al año hiperpirexia, ataques mioclónicos constantes e hipersalivación.

Los espasmos oculomotores ocurrían con desviación lateral y hacia arriba de los ojos.

La excreción urinaria de dopamina, epinefrina y norepinefrina era normal, pero el ácido 5-hidroxindolacético no se excretaba.¹¹

Se confirmó un defecto en la síntesis de biopterina. Otros casos adicionales han sido publicados.

En 1985, Niedesnieser et al.¹² probaron que este segundo defecto se debía a la ausencia de actividad de la enzima phosphate-eliminating (PEE) en el hígado y que esta enzima desempeñaba un papel esencial en la biosíntesis de la biopterina. Poco después se encontraron varios casos en los cuales había un defecto periférico con biopterina baja en suero y orina.

pero normal en el líquido cefalorraquídeo (LCR). A esto se le llamó defecto periférico de la biosíntesis de la biopterina y afortunadamente estos niños permanecen asintomáticos.

La forma transitoria de la síntesis de la biopterina parece ser por una demora en la maduración de la enzima.

El tercer defecto del cofactor fue descrito en 1984 por Niederwieser et al.¹³ e involucra el primer paso en la biosíntesis del cofactor.

En estos casos la enzima GTP ciclohidrolasa, que es responsable de la conversión de la guanosina trifosfato (GTP) a dihidroneoplerin trifosfato está en falta (véase figura).

Desde el punto de vista bioquímico, estos casos presentan un nivel de neopterina y biopterina casi en cero en sangre, orina y LCR.

Clinicamente son muy similares a los otros defectos.

La tetrahidrobiopterina (BH₄) es una coenzima como ya se dijo, esencial no sólo para la hidroxilasa de la fenilalanina, sino también para las hidroxilasas de la tirosina y triptófano, y por tanto el defecto de este cofactor tiene un efecto amplio que en la fenilcetonuria clásica.

Estos pacientes presentan como rasgo característico una síntesis deficiente de los transmisores dopamina, norepinefrina, epinefrina y serotonina.

Lo que es más importante en estos niños las dietas bajas en fenilalanina no impiden el desarrollo progresivo de signos neurológicos.

El tratamiento de estas 3 variantes incluye la administración de los precursores de las catecolaminas (dopa) y 5-hidroxitriptofan en combinación con la carbidopa, un inhibidor del aminoácido aromático periférico decarboxilasa.

También se ha intentado suplementar el tratamiento con BH₄, ácido fólico, y una dieta baja en fenilalanina.

Debe tenerse en cuenta que el uso de los precursores de los transmisores no es tan simple ni exento de problemas.

Para evitar efectos adversos los niveles iniciales de los precursores deben mantenerse bajos y aumentan gradualmente. Es importante también el monitoreo rutinario de los niveles en LCR, en los estadios iniciales, pues los niveles séricos y urinarios no reflejan con seguridad los niveles en el cerebro.

Para el buen desarrollo de los programas de pesquisa en masa de la fenilcetonuria, estas variantes deben ser identificadas lo más temprano posible y con la mayor seguridad.

Varios métodos han sido utilizados por diferentes autores, pero el consenso actual es que la metodología por la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) es la más fácil e informativa.¹⁴

En general, las distintas variantes pueden ser distinguidas bioquímica-
mente de las normales y de los casos de fenilcetonuria clásica; como de las
distintas variantes, por los valores urinarios de biopterina y neopterina y
su relación.

En la síntesis defectuosa de biopterina se encuentra un nivel extremadamente bajo de biopterina en relación con la neopterina.

En la deficiencia de DHPR se encuentra exactamente lo contrario. En la deficiencia de GTP ciclohidrolasa la relación biopterina/neopterina es esencialmente normal, pero la cantidad real de las 2 pteridina es extremadamente baja.

Según E. W. Naylor, para tener la seguridad de que algún caso de las variantes pueda ser dejado de diagnosticar, es esencial que un protocolo adicional de pesquisaje sea establecido para aquellos recién nacidos que son detectados con un nivel de fenilalanina elevada en el pesquisaje primario.

El autor citado recomienda el siguiente programa de pesquisaje secundario:

1. Un papel de filtro impregnado en orina puede ser usado para el ensayo de la biopterina y neopterina por el método de la HPLC.
2. Esto combinado con otro papel de filtro impregnado en sangre para el ensayo de la actividad de la DHPR.

Esta metodología tiene la ventaja de la colección fácil de la muestra, el bajo costo para el envío de la misma y un alto grado de seguridad en el diagnóstico.

En conclusión:

Queremos terminar con las palabras de E. W. Naylor, publicadas en Seminario, en Perinatología 9: 232-234, 1985.

"No es posible actualmente hacer un pesquisaje en masa de recién nacidos para la fenilcetonuria, conformar el diagnóstico, e iniciar el tratamiento basados solamente en los niveles de fenilalanina."

SUMMARY

The most frequent problems in the diagnosis of phenylketonuria are discussed. A brief historical review of the main discoveries and evolution of concepts on phenylketonuria, one of the congenital anomalies of the metabolism, which is being massively searched in our country, is carried out. Since the 70's decade variants of the disease are discovered, in which neurologic signs and mental retardation persisted and even became worse, despite an adequate dietetic treatment. All the cases of phenylketonuria are classified into three large groups:

1. Classic phenylketonuria.
2. Hyperphenylalaninemias.
3. Variants by defect of cofactors. (coenzyme)

The classification of several forms of the disease, according to the description of Mayer (1986), is offered. A more specific study of defects of cofactors (coenzymes) is presented in order to understand the problems stated by the diagnosis and present treatment of this metabolic disorder. It is concluded quoting Mayer:

"At the present time it is not possible to carry out a massive searching to detect phenylketonuria in the newborn and to initiate an adequate treatment only based on phenylalanine blood levels."

RESUME

On discute les problèmes les plus fréquents dans le diagnostic de la phénylcétonurie. On fait un rappel historique des principales découvertes et de l'évolution des concepts de la phénylcétonurie, l'une des anomalies congénitales du métabolisme qui est soumise à un dépistage en masse à notre pays. A partir des années 70, on a découvert des variantes de la maladie, dans lesquelles les signes neurologiques et l'arriération mentale persistaient, voire s'aggravaient, malgré le traitement diététique adéquat. On classe tous les cas de phénylcétonurie en trois groupes fondamentaux:

1. La phénylcétonurie classique.
2. Les hyperphénylalaninémies.
3. Les variantes par déficit des cofacteurs (coenzymes).

On offre la classification de plusieurs formes de la maladie, suivant la description de Mayer de 1986. Afin de comprendre les problèmes posés par le diagnostic et le traitement actuel de ce trouble métabolique, on présente une étude en détail des déficits des cofacteurs (coenzymes). L'auteur de ce travail conclut par une citation du propre Mayer:

"Il n'est pas possible à l'heure actuelle de mener un dépistage en masse de la phénylcétonurie chez le nouveau-né et d'instaurer un traitement adéquat sur la seule base des taux sanguins de phénylalanine."

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. FOLLING, A.: Hope Leyler, Z Physiol Chem 227: 169-176, 1934.
2. JERVIS, G. A.: Studies on Khenylpyruvic oligophrenia. The position of the metabolic error. J Biol Chem 169: 651-656, 1947.
3. BICKEL, H. ET AL.: Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet Li: 812-813, 1953.
4. GUTHRIE, R. ET AL.: A simple phenyl alanine method for detecting phenyl ketonuria in large population of newborn infants. Pediatrics 32: 338-343, 1963.
5. KAUFMAN, S.: The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. Engymol 32: 245-319, 1971.
6. KAUFMAN, S. ET AL.: Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase. N Engl J Med 293: 785-790, 1976.
7. REY, R. ET AL.: Les hyperphenylalaninemias avec activité normal de la phenylalanine-hydroxylase. Le déficit en tetrahydrobiopterine. Arch Franc Ped (suppl) 34: 109-120.
8. GROBE, H. ET AL.: Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency. Europ J Pediatric 129: 93-98, 1978.
9. DANK, D. M. ET AL.: Malignant hyperphenylalaninemia. Pediat Res 13 (10): 1150-1155, 1979.
10. BARTHOLOME, K. ET AL.: Atypical phenylketonuria with normal phenylalanine hydroxylase and dihydropteridina reductase activity in vitro. Pediatrics 59: 757-761, 1977.
11. SHAUB, J. ET AL.: Tetrahydrobiopterina therapy of atypical phenylketonuria due to defective dihydrobiopterine biosynthesis. Arch Dis Child 53: 674-675, 1978.
12. NIEDERWIESER, A. ET AL.: Atypical phenylketonuria with dihydrobiopterin synthetase deficiency: absence of phosphate-clininating enzyme activity demonstrated on liver. Europ J Pediatrics 144: 13-16, 1985.
13. NIEDERWIESER, A. ET AL.: GTP cyclohydrolase I deficiency, a new enzyme defect causing hyperphenylalaninemia with neopterin, biopterin, dopa-

mine and serotonin deficiency and muscular hypotonia. *Europ J Pediatr* rics 141: 208-214, 1984.

14. MILSTIEN, S. ET AL.: Diagnosis by measurement of oxidized and reduced pterin on urine. 1980.

Recibido: 22 de junio. Aprobado: 11 de julio de 1988.

Prof. Joaquin E. Pascual. Instituto de Neurologia y Neurocirugia. Calle 29 y D. La Habana, 10400, Cuba.