

Caso clínico

Importancia del diagnóstico precoz de fenilcetonuria en la mujer y del control de los niveles de fenilalanina en la gestación

F. Arrieta Blanco^{1,2}, A. Bélanger Quintana^{1,3}, C. Vázquez Martínez² y M. Martínez Pardo^{1,3}

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas/E raras. HU Ramón y Cajal. IRYCIS. ²Departamento de Endocrinología y Nutrición (Unidad Nutrición, Obesidad y Metabolismo) HU Ramón y Cajal. IRYCIS. CIBEROBN. ³Departamento de Pediatría. HU Ramón y Cajal. IRYCIS. CIBERER. Madrid. España.

Resumen

La Fenilalanina Hidroxilasa (PAH) hidroxila a nivel hepático la fenilalanina proveniente de la dieta. Los fetos dependen para la hidroxilación de fenilalanina de la función materna, ya que por inmadurez fetal esta función no se adquiere hasta la semana 26. Los pacientes con deficiencia de PAH (Fenilcetonuria, PKU) no hidroxilan adecuadamente la fenilalanina de la dieta por lo que sus niveles en sangre están elevados. Los niveles de fenilalaninemia se consideran teratogénicos y neurotóxicos por encima de 360 $\mu\text{mol/L}$ ($N < 120$). Las mujeres PKU embarazadas deberán seguir estrictamente un tratamiento dietético y/o farmacológico para mantener niveles de fenilalaninemia $< 180 \mu\text{mol/L}$ y evitar las posibles complicaciones teratogénicas en el feto (Síndrome Fetal de Hiperfenilalaninemia Materna), como el caso que presentamos. Recomendamos descartar Fenilcetonuria en mujeres en quienes no se haya realizado un despistaje neonatal y/o tengan abortos, hijos con microcefalia, cardiopatía o malformaciones renales.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:1658-1661)

DOI:10.3305/nh.2012.27.5.5945

Palabras clave: Fenilcetonuria. Gestación. Dieta. Complicaciones.

Introducción

La Fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva en la que se afecta la hidroxilación hepática de fenilalanina (Phe), con defecto en la actividad Fenilalanina hidroxilasa (PAH) (fig. 1). En los pacientes PKU hay un aumento mantenido de Phe en sangre $> 120 \mu\text{mol/L}$ que en el sistema nervioso central condicionan una apoptosis neu-

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS OF PHENYLKETONURIA IN WOMEN AND CONTROL OF PHENYLALANINE LEVELS DURING PREGNANCY

Abstract

The phenylalanine hydroxylase (PAH) in the liver hydroxylates phenylalanine from the diet. Fetuses depend for the hydroxylation of phenylalanine the maternal metabolism, fetal maturity does not come until week 26. Though the women with PAH deficiency (phenylketonuria, PKU) not adequately hydroxylate phenylalanine diet so their blood levels are high. Fenilalaninemia levels are considered neurotoxic teratogenic and above 360 $\mu\text{mol/L}$ ($N < 120$). Pregnant women should strictly follow PKU dietary treatment and/or drug to maintain levels of fenilalaninemia $< 180 \mu\text{mol/L}$ and avoid the teratogenic complications in the fetus (Hyperphenylalaninaemias Maternal Fetal Syndrome), as the case presented. We recommend discarding Phenylketonuria in women who have not been done a neonatal screening and/or have abortions, children with microcephaly, cardiac or renal malformations.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:1658-1661)

DOI:10.3305/nh.2012.27.5.5945

Key words: Phenilketonuria. Pregnant. Diet. Complications.

ronal tanto mayor cuanto menos desarrollado este el cerebro¹. Se consideran niveles adecuados para el desarrollo cerebral normal en niños aquellos $< 360 \mu\text{mol/L}$, pero se pueden permitir niveles superiores en pacientes mayores. Los niveles de fenilalanina y condiciones personales y ambientales dan lugar a una afectación neurológica variable, desde la normalidad hasta un retraso mental grave, pudiendo pasar en algunos casos completamente desapercibido. El despistaje neonatal permite detectar la mayoría de los pacientes PKU en edades tempranas, pero aquellos con niveles muy bajos al nacer o en los que no se ha realizado este estudio pueden llegar a edades adultas sin diagnóstico.

El Síndrome Fetal por Hiperfenilalaninemia Materna (SFM) se debe al efecto teratogénico de la fenilalanina en el feto durante el embarazo, aunque este aumento sólo se haya producido en las primeras semanas del

Correspondencia: Francisco Arrieta Blanco.
Hospital Ramon y Cajal.
C/ Colmenar km 7,2.
Madrid. España.
E-mail: arri68@hotmail.com

Recibido: 3-V-2012.

Aceptado: 20-VI-2012.

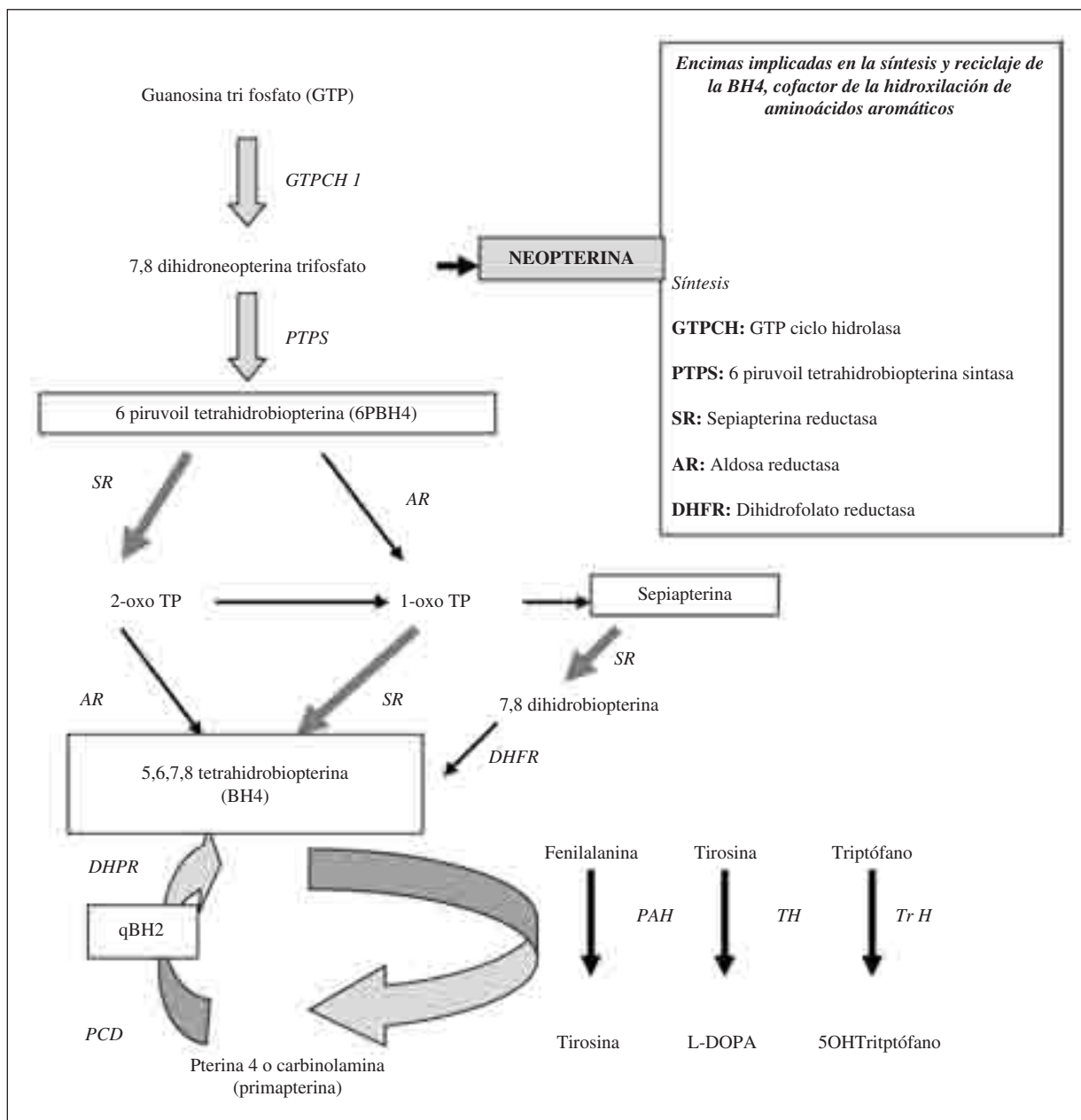


Fig. 1.—Metabolismo de la fenilalanina y de la tetrahydrobiopterina.

embarazo. Este síndrome fue descrito por Dont en 1956, y se caracteriza clínicamente por microcefalia desde nacimiento con o sin retraso mental, abortos de repetición, cardiopatía (especialmente malformaciones de cavidades izquierdas) y malformaciones renales. El feto dobla los niveles de Phe maternos ya que la actividad PAH hepática del feto no está desarrollada hasta la 26 semana de embarazo y la madre es el único filtro metabólico para la fenilalanina. Dado que el efecto teratogénico y neurotóxico de la fenilalanina es de 360 $\mu\text{mol/L}$, las mujeres embarazadas deben mantener niveles de fenilalanina en sangre por debajo de 180 $\mu\text{mol/L}$ para evitarlo. Las mujeres adultas PKU, incluso aquellas en tratamiento y bien controladas, tie-

nen habitualmente niveles de fenilalanina en sangre entre 200 y 800 $\mu\text{mol/L}$, es decir, superiores a los adecuados para evitar el riesgo de SFM. Por este motivo las mujeres PKU deben seguir un tratamiento estricto durante el embarazo que permita reducir dichos niveles a los adecuados para el correcto desarrollo fetal^{2,3}.

En España, a muchas de las mujeres en edad fértil se les ha realizado el despistaje neonatal para PKU⁴. Sin embargo, sigue existiendo una población de riesgo para SFM. Se trata de aquellas mujeres nacidas antes del despistaje o provenientes de países donde no se realiza. El SFM debemos sospecharlo tanto si la madre tiene un diagnóstico previo de PKU como en toda madre con retraso mental de mayor o menor grado, inteligencia

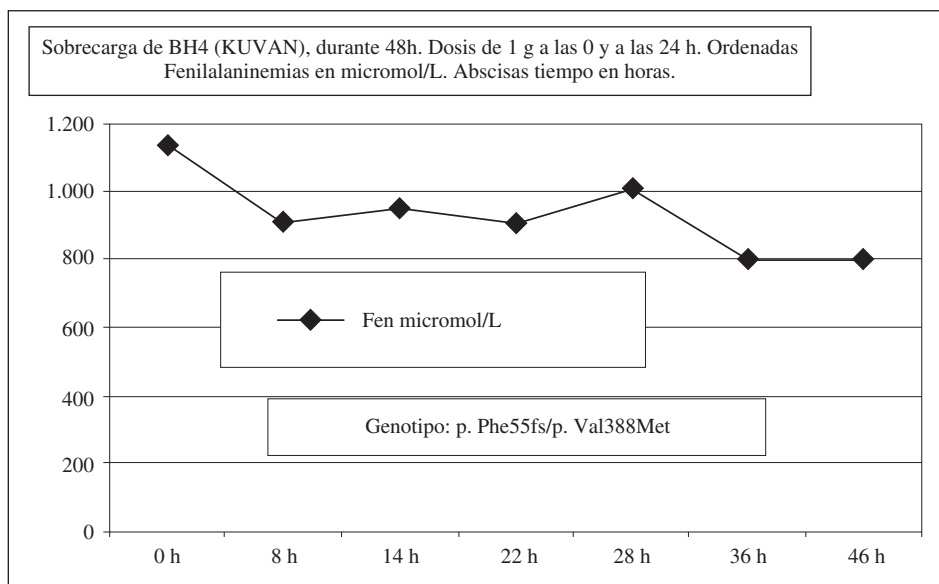


Fig. 2.—Sobrecarga de Tetrahidrobiopterina (BH4) en forma de Clorhidrato de Sapropterina (KUVAN®) durante 48 h. Dosis 1 g de BH4 a las 0 h (basal del 1º día) y a las 24 h (basal del 2º día). La disminución de la fenilalanina basal del 1º día es un máximo del 22% a las 22 h. La disminución de la fenilalanina basal del 2º día es un 21% a las 22 h post BH4. Fenotipo: PKU suave (fenilalanina al diagnóstico se 1.140 micromol/L, < 1.200), No sensible a BH4.

límite sin diagnóstico, y/o en aquellas que sin tener retraso mental, tengan o hayan tenido abortos de repetición, hijos previos con microcefalia desde el nacimiento con o sin retraso mental, cardiopatía y malformaciones renales.

En este trabajo describimos una paciente de 34 años de edad, con retraso mental leve, quien nos fue remitida para estudio, por haber tenido dos hijos de 12 y 9 años de edad con retraso mental y microcefalia y otro hijo fallecido por cardiopatía congénita.

Caso clínico

Mujer de 34 años de edad, de nacionalidad Argentina, remitida desde Neuropediatria a la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Ramón y Cajal, con el fin de descartar enfermedad metabólica, por tener 2 hijos de 12 y 9 años, de diferente padre, con microcefalia y retraso mental severo. La paciente refería haber tenido otro hijo que, por malformación cardiaca, falleció a los 3 meses de edad. Estaba casada, hablaba normal y realizaba las actividades de la vida diaria. Tenía a veces problemas con el cambio del dinero y no había podido completar sus estudios pero sabía leer, escribir, sumar, restar, multiplicar y dividir (sólo por 1 cifra). Se le estimó un coeficiente intelectual de 70-75, correspondiente con un retraso mental leve-moderado. No realizaba ningún tratamiento ni refería enfermedades conocidas y no tenía antecedentes familiares de interés.

En ambos hijos los niveles de Phe fueron normales, de 70 y 92 micromol/L. Pero se determinaron los niveles de Phe en la paciente, siendo de 1.140 micromol/L (normal < 120 micromol/L). Los niveles de Phe al diagnóstico, entre 660 y 1.200 micromol/L condicionan una clasificación de fenotipo PKU suave-mo-

derado. Se efectuó el diagnóstico diferencial con trastornos en el metabolismo de las pterinas, cuyo estudio fue normal. Se encontraron los siguientes cambios mutacionales en el gen PAH: c.165delT (p.Phe55fs) / c.q62G > A (p.Val388Met), siendo ambos hijos únicamente portadores de la mutación p.Phe55fs.

Tras el diagnóstico de Fenilcetonuria en la madre se realizó una sobrecarga de Tetrahidrobiopterina (BH4) para descartar una posible respuesta a este tratamiento farmacológico, ya que en algunos pacientes PKU es posible mejorar la actividad PAH al dar dosis farmacológicas de su cofactor (fig. 2), pero en esta paciente los niveles de fenilalanina no experimentaron cambios significativos y por lo tanto se la consideró no respondedora.

Se inició tratamiento con dieta limitada en fenilalanina con el fin de mantener niveles de fenilalanina menores de 660 micromol/L (niveles máximos permitidos en adultos sin embarazo) y control semanal de fenilalanina en sangre. Para ello ajustamos la alimentación a 20-25 g de proteínas de alto valor biológico/día (PAVB: leche, huevos, carnes, pescados, quesos, cereales y legumbres) repartidas en desayuno, comida y cena (5-10 y 10 g), con libertad en verduras, hortalizas, frutas naturales, patata pelada, aceitunas, azúcar, aceites, mantequilla, almidón de maíz (Maizena®), especias y alimentos de bajo contenido proteico Loprofin®, Aglutella® y Aprotin® comprados a través de la Asociación de enfermos PKU de Madrid.

A las PAVB se le añadieron 60 g de proteínas especiales sin fenilalanina (PrXPhe) repartidas en 4 tomas/día, en forma de preparados especiales que contienen aminoácidos esenciales sin fenilalanina con hidratos de carbono, ácidos grasos esenciales, iones, oligoelementos y vitaminas.

La evolución semanal de las Phe a lo largo de los primeros 3 meses de seguimiento mostraron niveles de 498

± 15 micromoles/L. Posteriormente la familia volvió a Argentina donde sigue tratamiento en la actualidad.

Discusión

La Phe es un aminoácido esencial e indispensable como nutriente. Se ingiere en forma de proteínas, se absorbe a nivel intestinal y se hidroxila en el hepatocito sintetizando tirosina, utilizando como cofactor la tetrahidrobiopterina (BH4) (fig. 1). Una parte que oscila entre el 10 y el 40% según las distintas etapas de crecimiento se utiliza para la síntesis proteica endógena¹.

Los pacientes con mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa, y dependiendo de la actividad residual de ésta, acumulan fenilalanina en sangre y otros tejidos. Para clasificar a los pacientes en distintos grupos de gravedad se tienen en cuenta las mutaciones, los niveles de fenilalanina al diagnóstico y cuánta fenilalanina son capaces de ingerir sin sobrepasar niveles de riesgo una vez inician el tratamiento (tolerancia)¹.

La acumulación de fenilalanina actúa como tóxico directo, así como interfiriendo en el transporte y metabolismo de otros aminoácidos neutros. A nivel del sistema nervioso central da lugar a distintos grados de afectación, llegando a un retraso mental profundo. En adultos que dejan la dieta se ha observado una regresión de sus capacidades mentales y la aparición de síntomas neuropsicológicos como depresión, ansiedad e incluso síntomas esquizoideos. Por este motivo hoy en día se recomienda mantener el tratamiento de por vida¹.

El tratamiento habitual de la fenilcetonuria consiste en una dieta limitada en fenilalanina, para lo cual se limita la ingesta de proteínas naturales de alto valor biológico (PAVB) en mayor o menor grado según la tolerancia del paciente. Aquellos con formas benignas podrán seguir una dieta normal (80-100 g PNVB/d), mientras que aquellos con las formas más graves no podrán sobrepasar los 2-6 g PAVB/d. La restricción en proteínas naturales debe compensarse con la ingesta de productos proteicos sin fenilalanina enriquecidos en tirosina, grasas, vitaminas y micronutrientes^{5,6}. Las frutas y verduras se pueden administrar libremente⁷. Con esta dieta el desarrollo psicosomático es normal⁸.

En los últimos 10 años se ha observado que algunos pacientes PKU, sobre todo aquellos con formas suaves de la enfermedad, aumentan su tolerancia a proteínas al ser tratados con dosis farmacológicas de la tetrahidrobiopterina. Los pacientes respondedores pueden doblar o incluso normalizar su ingesta proteica⁹. A falta de estudios de seguridad, su uso no está autorizado durante el embarazo pero sus ventajas hacen que ya se utilice de forma esporádica en esta situación¹⁰.

Menos conocidos son los mecanismos teratogénicos de la fenilalanina. Hacer el diagnóstico es crucial para evitar que estas pacientes, como nuestro caso, tengan varios hijos afectados. A pesar de que muchas mujeres en edad fértil en nuestro país habrán sido estudiadas en periodo neonatal, siguen existiendo una importante cantidad de mujeres que se beneficiarían de realizar un despistaje de fenilcetonuria en edad adulta.

Conclusión

La determinación de fenilalanina en sangre en embarazadas y en mujeres fértiles a quienes no se le haya efectuado el cribado neonatal, debe ser obligatoria para detectar mujeres PKU, cuyos hijos pueden beneficiarse de un tratamiento dietético efectuado a la madre durante el embarazo.

Referencias

1. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC: The hyperphenylalaninemias. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th edition. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw-Hill, New York; 1995: 1015-75.
2. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 374-82
3. Hanley WB, Azen C, Koch R, Michals-Matalon K, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Waisbren S, de la Cruz F. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS)—the “outliers”. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (6): 711-23.
4. Dulín E, Cortés E, Chamorro F, Eguileor I, Espada M, Pámpols T et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. *Acta Pediatr Esp* 2001; 59: 467-78.
5. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL: Phenylketonuria. *Lancet* 2010; 376: 1417-27.
5. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011; 104 (Suppl.): S10-8.
6. Martínez-Pardo M, Bélanger-Quintana A, García Muñoz MJ, Desviat L, Pérez B, Ugarte M. Fenilcetonuria. Protocolo de Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. Libro: Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Protocolos oficiales de la AECOM. Editor: P. Sanjurjo. Ediciones Mead-Johnson. 2007.
7. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2003; 26 (4): 327-38.
8. Bélanger-Quintana A, García MJ, Castro M, Desviat LR, Pérez B, Mejía B, Ugarte M, Martínez-Pardo M Spanish BH4-responsive phenylalanine hydroxylase-deficient patients: evolution of seven patients on long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005; 86: S61-6.
9. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 480-4.
10. Trefz FK, Belanger-Quintana A Sapropterin dihydrochloride: a new drug and a new concept in the management of phenylketonuria. *Drugs Today (Barc)* 2010; 46: 589-600.