



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Reporte de Caso

Fenilcetonuria e importancia del tamiz neonatal

Phenylketonuria and the neonatal screening importance

Víctor Sánchez-Reyna,¹ Claudia Quispe-Castañeda²

1 Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray – Essalud. 2 Docente de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Correspondencia.

Víctor Sánchez-Reyna

Calle Flor de la Canela 837. Dto.
301, Urbanización Palmeras del
Golf, Víctor Larco, Trujillo.

Email: vasr0321@hotmail.com

RESUMEN:

Objetivo: Señalar la importancia de realizar tamiz neonatal de forma universal de Fenilcetonuria. **Material y Método:** Revisión de Historia Clínica y literatura. **Resultado:** (Caso Clínico) Recién nacido de sexo femenino, dado de alta como recién nacido sana, con resultado de tamiz neonatal para Fenilcetonuria de 7,789 mg/dl de Fenilalanina en sangre (Valor Normal < 3 mg/dl), valor de segunda muestra: 27,210 mg/dl, paciente es transferida al Hospital Edgardo Rebagliati Martins- Lima-Perú. Se trató con fórmula libre de Fenilalanina y rica en tirosina. **Conclusión.** La FCU puede ser diagnosticada tempranamente por tamiz neonatal, realizado de rutina en ESSALUD; sin embargo, existen niños a los que no se les práctica, por lo que es muy importante reconocer la enfermedad para diagnosticarla previo al daño neurológico, así como incorporar el programa de tamizaje neonatal en toda entidad de salud. **Palabras clave.** Fenilcetonuria, tamizaje neonatal, tirosina (DeCS).

SUMMARY

Objective: To point out the importance of a universal neonatal screening of Phenylketonuria. **Material and Method:** Review of clinical record and literature. **Outcome:** (Clinical Case) Newborn female, discharged as a healthy newborn, who presents a blood value of neonatal screening (for phenylketonuria) 7,789 mg / dl of phenylalanine (Normal Value < 3 mg / dl). After a second positive value, which is reported 27,210 mg / dl, patient is transferred to the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital in Lima -Perú. Patient was treated with free Phenylalanine and tyrosine-rich formula and her serum Phenylalanine levels was controlled. **Conclusion.** The FCU can be diagnosed early by neonatal screening, performed routinely in Peru at ESSALUD; However, there are children that are not performed, so it is very important to know clinical signs turn to diagnose it before there is neurological damage turn irreversible, such as incorporate the neonatal screening program in every health entity. **Keywords:** Phenylketonuria, neonatal screening, tyrosine (MeSH).

Recibido: 06/10/20

Aceptado: 17/11/20

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (FCU) descrita por primera vez en 1934 por el médico y bioquímico noruego Ivar Absjorn Folling; es un error innato del metabolismo producto de la deficiencia hereditaria autosómica recesiva de una enzima hepática, la fenilalanina hidroxilasa. La deficiencia de esta enzima lleva a niveles elevados de fenilalanina (Phe) en sangre y en varios tejidos incluyendo el cerebral llevando a los pacientes a un grave retraso global del desarrollo y de la capacidad intelectual.¹

La PKU está causada por una amplia gama de mutaciones en el gen *PAH* (12q22-q24.2), que codifica la fenilalanina hidroxilasa. Se ha descrito que las mutaciones no *PAH* causan un trastorno conocido como hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4). La frecuencia de la mutación varía entre los diferentes grupos étnicos. Los bajos niveles o la ausencia de fenilalanina hidroxilasa subyacen a las manifestaciones clínicas, como resultado de la acumulación tóxica de fenilalanina en sangre y cerebro.

Su incidencia en caucásicos es aproximadamente 1 en 10000 y Estados Unidos de Norteamérica registra 1 de cada 15000 nacidos vivos.

Su diagnóstico es principalmente realizado por tamiz neonatal; fue la primera enfermedad que se buscó identificar en forma temprana e inicialmente se hacía en orina con Cloruro Férrico; en 1961 Roberth Guthrie realiza el primer diagnóstico en sangre mediante una técnica de inhibición bacteriana, siendo en 1963 cuando se plantea hacerlo a gran escala con un método relativamente económico y simple. Sin embargo, no es hasta en 1975 que se instaura el primer programa de tamizaje en Canadá, pero sin incluir el descarte de Fenilcetonuria (FCU), ya en 1975 USA presenta el programa de tamizaje para tres enfermedades incluyendo FCU.

En Europa la fenilcetonuria es el error innato del metabolismo más representado en los programas de tamizaje, aunque en años recientes se ha verificado un creciente interés por ampliar la lista de tamizaje para incluir muchas otras enfermedades. La mayoría de países en Europa cuenta con tamiz neonatal universal para fenilcetonuria y otros errores innatos del metabolismo, algunas regiones de Europa del Este aún tienen dificultades incorporando el tamiz neonatal

En América Latina, Chile, Costa Rica, Cuba y Uruguay cuentan con programas de tamizaje neonatal bien desarrollados, supervisados por las autoridades de salud de los gobiernos respectivos. Con una cobertura superior al 98%, se ocupan tanto del diagnóstico como del tratamiento y seguimiento de los casos detectados. En México se establece un programa en 1986, dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, que aún se encuentra en expansión al igual que en Brasil y Argentina. Otros países como Venezuela, Paraguay, Colombia, Bolivia, Nicaragua, Ecuador y Panamá cuentan ya con normatividad vigente. En América del Sur, somos uno de los pocos países que aún no implementa un programa de manera universal. En el Perú fue el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud (ESSALUD) quien inició en el año 2002 el tamizaje neonatal y recién en el 2008 se extendió a nivel nacional.

En el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional Materno Perinatal en el 2003 crea el Programa desde octubre del 2003 inicialmente con la detección de hipotiroidismo congénito como proyecto piloto y a partir de enero 2008 se incorporó el tamizaje para fenilcetonuria. En el 2007 se implementó el programa de tamizaje en el Hospital Loayza entre otros nosocomios de la capital, sin embargo, en provincias aun no es una realidad.

- **Problema:** Importancia del tamiz neonatal en el diagnóstico de Fenilcetonuria.
- **Objetivo:** Señalar a través de un caso clínico de Fenilcetonuria, la importancia de realizar tamiz neonatal al nacimiento de forma universal.

MATERIAL Y MÉTODO:

Revisión de Historia Clínica según normas internacionales y revisión actualizada de la literatura local, nacional e internacional.

CASO CLÍNICO:

Neonato egresado del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, como recién nacido sano. Alimentado desde el nacimiento con Lactancia Materna Exclusiva. Se le realizó Tamizaje Neonatal el 13 de Julio 2016, el cual informa Fenilalanina 7,789 mg/dl (Valor Normal menos 3 mg/dl). Se repite la muestra por ser positivo el 26 de Agosto 2016, el cual se informa 27,210 mg/dl. La paciente es referida al Hospital Edgardo Rebagliati

Martins - Lima-Perú, para diagnóstico definitivo, tratamiento especializado y seguimiento

Antecedentes Prenatales:

Embarazo controlado, sin factores de riesgo maternos. Padres jóvenes no consanguíneos.

Edad Gestacional: 39 6/7 semanas.

Datos Natales:

Fecha de Nacimiento: 11/07/16 - Sexo: Femenino - Tipo de Parto: eutócico

Apgar 9/10 - PN: 3370 gramos - Talla: 50cm
- PC: 33 cm

Examen Físico: sin alteraciones.

Tratamiento: Se le indica alimentación con fórmula láctea especializada PKU MED, la cual es una fórmula infantil en polvo, libre de fenilalanina y rica en tirosina.

Ante la sospecha clínica se realiza estudios a la hermana de 4 años, la cual presenta resultados de Fenilalanina de 19,860 mg/dl y también fue referida al mismo nosocomio.

Por la importancia neurológica de la enfermedad en HERM ha sido evaluada en el Servicio de neurología pediátrica, se le ha tomado electroencefalograma, resonancia magnética, potenciales auditivos y visuales de tallo cerebral, sin evidenciarse daño secundario a FCU.

Luego se realiza control periódico tanto en Hospital Lazarte como HERM, para toma de tamizaje neonatal y evaluación clínica.

DISCUSIÓN

El caso clínico describe a un paciente neonato completamente asintomático, sin embargo cabe resaltar que el cuadro clínico puede variar desde la ausencia de síntomas con desarrollo neurológico normal como sucede en los pacientes detectados por el tamiz neonatal hasta aquellos con retardo mental profundo, deterioro psicomotor, reflejos hipertónicos, microcefalia, trastornos del habla, temblor de intención, rasgos autistas y de agresividad, hiperactividad, e incluso convulsiones; cabe resaltar que estos pacientes presentan cabello, piel y color de ojos claro debido a la formación disminuida de melanina; presentan un

olor característico debido al ácido fenilacético en el sudor y la orina y al igual que una intoxicación pueden presentar vómitos, irritabilidad e incluso eccema.¹

La FCU es un ejemplo de intoxicación ya que los pacientes no pueden metabolizar el aminoácido fenilalanina (un componente de todas las proteínas de la dieta, empezando por las de la leche materna), que, para estos pacientes, este aminoácido se convierte en un tóxico. El paso limitante de la fenilalanina en la conversión de tirosina es catalizada por la fenilalanina hidroxilasa. La deficiencia de esta enzima conduce a la imagen bioquímica clásica de un exceso de fenilalanina y bajos niveles de tirosina visto en FCU. El exceso de fenilalanina se excreta en la orina como ácido fenilpirúvico y ácido fenil-láctico. El daño neurológico está fuertemente asociado con FCU clásica sin tratar y el pronóstico de los pacientes tratados de forma temprana se ha mejorado considerablemente³.

La FCU se clasifica dependiendo de los niveles de Phe sérica al diagnóstico. La clasificación consiste en: Hiperfenilalaninemia benigna, Hiperfenilalaninemia clínicamente significativa, FCU moderada y FCU clásica (Cuadro 1)⁵, la paciente aún se encuentra en estudio.

Cuadro 1. clasificación para pacientes mexicanos con HFA por deficiencia de FAH

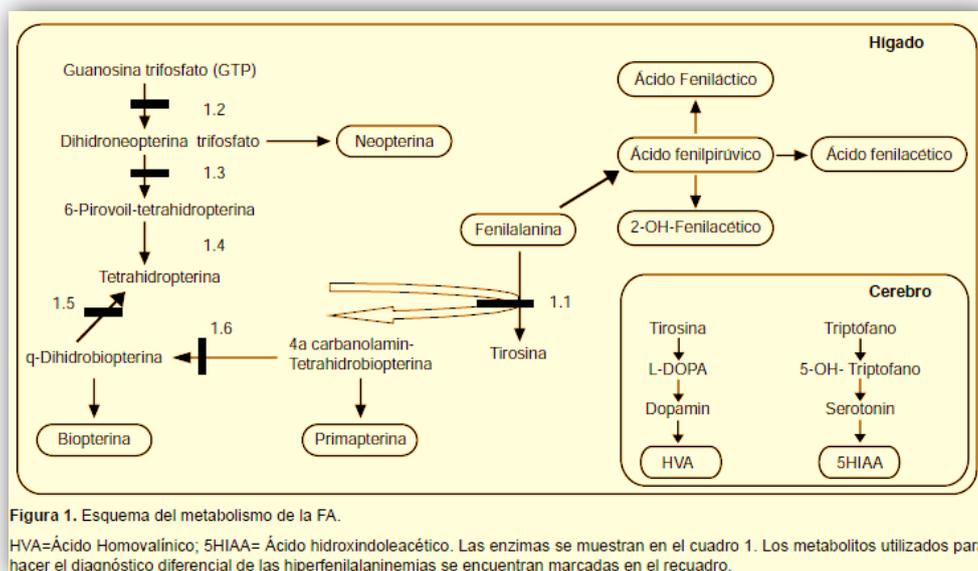
Clasificación	mg/dl	µM
HFA benigna	2 - 4	120 - 240
HFA clínicamente significativa	> 4 - 10	> 240 - 600
FCU moderada	> 10-16.6	> 600 - 1,000
FCU clásica	>16.6	> 1,000

Fuente: Ramírez FC. et al⁵. Controversia en la clasificación de las hiperfenilalaninemias.

Como medida principal de tratamiento de la paciente se suspendió la Lactancia materna y el aporte de cualquier otra fórmula maternizada e indicándose una fórmula llamada PKU MED, la cual es una fórmula infantil en polvo, libre de fenilalanina y rica en tirosina, que contiene una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y oligoelementos, suplementada con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; debido a que el

tratamiento consiste en restricción dietética estricta de Phe y proteínas así como aporte extra de tirosina ya que estos pacientes no pueden convertir la Phe a

tirosina, y por tanto son deficientes en este aminoácido, volviéndose un aminoácido esencial (Figura 1)^{4,5}.



La tirosina es necesaria para la formación de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos en el cerebro, esta es la principal teoría del daño neurológico⁵. Estos pacientes requieren un control estricto de valores de Phe sérica hasta estabilizar al paciente y posteriormente cada 15 días durante el primer año de vida, mensualmente desde los dos a seis años y trimestralmente durante el resto de su vida, el rango terapéutico de fenilalanina recomendado según las guías actuales es de 2-6mg/dl o 120-360 μM/L^{6,13}

Es muy importante que los pacientes establezcan cuidado con un centro especializado que incluye generalmente un médico y dietista entrenados en el cuidado de pacientes con FCU.

Existen nuevos tratamientos alternativos que se han empleado, como es el Kuvan (copia sintética del tetrahidrobiopterina o cofactor BH4); sin embargo, los pacientes han mostrado diferentes resultados con su uso, por lo que no se ha remplazado el tratamiento dietético, su uso puede ser complementario y requiere una valoración para cada paciente. Existen otros tratamientos emergentes como la Phe amonio-liasas aprobada solamente en adultos y la terapia genética a aun en vías de investigación.^{5,7}

Durante los 18 años que lleva trabajando el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, EsSALUD-Trujillo-Perú, es el primer

caso reportado y diagnosticado. Los reportes epidemiológicos de Fenilcetonuria en América Latina hasta el 2010 muestran rangos de incidencia bastante amplios señalando en Perú es de 1 por 48,928 recién nacidos², otras bibliografías señalan cifras similares a reportes internacionales, el INMP al 2011 reporta una incidencia de 1/17990; ante cualquier cifra el diagnóstico por tamizaje de esta enfermedad representa una oportunidad única para estos recién nacidos de tener una buena calidad de vida. Es además probable que existan muchos casos no diagnosticados.

El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves e irreversibles como la Fenilcetonuria. En Essalud se realiza a las 48 horas de nacido para cuatro enfermedades Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Hiperplasia Suprarrenal y Galactosemia, pero muchas veces ante las altas maternas tempranas no es posible realizar el tamizaje por lo que son citados en 24 horas lo cual disminuye la cobertura sobre todo cuando no existe una buena concientización por parte de los padres. En el caso descrito gracias al tamiz del recién nacido se sospechó y se detectó un segundo caso, la hermana del paciente (no nacida en Essalud y en la actualidad de 4 años de edad). El objetivo del tamiz neonatal es identificar la patología antes de que ésta

se manifieste, con la finalidad de tratarla, evitando o aminorando sus consecuencias².

Esta enfermedad se puede confundir clínicamente con otros trastornos metabólicos como la deficiencia de BH4 que causa de defectos en la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos que pueden o no acompañarse de hiperfenilalaninemia (HPA).

Con todo lo descrito se demuestra que es una enfermedad en la que es imperante su diagnóstico temprano tanto para evitar el daño neurológico irreversible como para evitar la carga económica que representa para el país un ciudadano incapacitado.

CONCLUSIONES

- La FCU puede ser diagnosticada tempranamente por tamiz neonatal, realizado de rutina en Perú en ESSALUD; sin embargo, existen niños a los que no se les realiza, por lo que es muy importante conocer la enfermedad para diagnosticarla previo a que exista daño neurológico.
- Incorporar el programa de tamizaje neonatal en toda entidad de salud a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chen H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. 1ª Ed. New Jersey, USA. Humana Press Inc. 2006

2. Borrajo G. Panorama epidemiológico de la fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. *Acta Pediatr Méx.* 2012;33(6):279-287.
3. Barba J. Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin.* 2004;51(3):130-144
4. HanleyWB. Adult phenylketonuria. *Am J Med.* 2004;117:590-595.
5. Ramírez FC, Pérez AMA, Ibarra GI, Vela AM. Controversia en la clasificación de las hiperfenilalaninemias. Propuesta de clasificación. *Act Pediatr Mex* 2007(1); 28: 261-9.
6. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29(1): 31-41.
7. Baulny HO, Abadie V, Feillet F, Parscau L. Management of phenilketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutri* 2007(6 Suppl 1);137:1561s-63s.
8. Pey AL, Ying M, Cremades N, et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria. *J Clinic Invest* 2008;118(8):2858-67.
9. Programa De Desarrollo Del Centro Nacional De Tamizaje Neonatal Para Hipotiroidismo Congenito, Hiperplasia Suprarrenal Congenita Y Fenilcetonuria. Instituto Nacional Materno Perinatal. Dirección de Investigación, docencia y Atención en Neonatología – Comité de Tamizaje Neonatal. Lima 2011.
10. Kanufre VC, Starling ALP, Aguiar MA, Santos JS, Soares RD, Silveria M. Breast feeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;83(5): 447-52.
11. Vela-Amieva M. Reflexiones sobre la fenilcetonuria. Medio siglo después del inicio de su tratamiento exitoso. *Act Pediatr Mex* 2003; 24(6): 373-4.
12. Pey AL, Ying M, Cremades N, et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria. *J Clinic Invest* 2008;118(8):2858-67.
13. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al; for the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200.

Citar como: Sánchez-Reyna V, Quispe-Castañeda C. Fenilcetonuria e importancia del tamiz neonatal. *Rev méd Trujillo* 2020;15(4):185-9