



El Hombre y la Máquina

ISSN: 0121-0777

maquina@uao.edu.co

Universidad Autónoma de Occidente

Colombia

Montoya Villegas, Julio César; Satizábal Soto, José María
Caracterización bioquímica y genética de hiperfenilalaninemias en la ciudad de Cali
El Hombre y la Máquina, núm. 28, enero-junio, 2007, pp. 38-45
Universidad Autónoma de Occidente
Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47802805>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Caracterización bioquímica y genética de hiperfenilalaninemias en la ciudad de Cali

JULIO CÉSAR MONTOYA VILLEGAS M.Sc.*
JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO M.D., M.Sc.**



Archivo Feriva

Resumen

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva causada por desórdenes metabólicos debidos a mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa y afecta a cerca de uno de cada diez mil individuos de la población y si no es tratada oportunamente trae graves consecuencias como el retardo mental.

Se estableció la prevalencia de fenilcetonuria en niños con discapacidad intelectual de la ciudad de Cali determinando la concentración de fenilalanina en sangre seca colectada en papel de filtro mediante la técnica de *microelisa* a 626 infantes de 19 instituciones con edades comprendidas entre 6 meses y 16 años con un promedio de 10.9 años encontrándose una media de concentración de fenilalanina de 1,132 mg/dL pudiéndose detectar un caso de fenilcetonuria por deficiencia de la enzima Dihidropterina reductasa (DHPR OMIM# 261630). Se diseñó un

* Profesor asistente, Universidad Autónoma de Occidente, Universidad del Valle. Estudios de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. jcmontoya@uao.edu.co

** Profesor titular Facultad de Salud, Universidad del Valle y Estudios de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. josemariasatizabal@yahoo.es

programa de Salud Pública que permite la detección temprana y el tratamiento adecuado para estos niños, acorde con la mutación que presentan.

Palabras clave: Fenilcetonuria, enfermedades del metabolismo, retardo mental.

Abstract

The Phenylketonuria (PKU) is an autosomic recessive disease due to metabolic disorders related to gene on phenylalanine hydroxylase. This mutation has a frequency of 1/10.000. Failure in mutation screening on early stages is associated with mental retardation.

We measure the prevalence of PKU on a children population with mental retardation at Cali, Colombia. The methodology in this study is as follow: Blood fixed on paper filter was placed on Elisa plates and Phenylalanine was measured by spectrophotometry. The size population was 626 children from 19 clinical institutions. The age interval varies within 6-16 years old with an average of 10.9 years. The average phenylalanine concentration was 1.132 mg/dL. We reported one case correlated to enzyme disease's Dihydropterine Reductase (DHPR OMIM# 261630). We proposed a public Health Program to early screening and appropriate treatment on children population.

Key words: Phenylketonuria, metabolic disorders, mental retardation.

Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva causada por desórdenes metabólicos debidos a mutaciones en el gen de

la fenilalanina hidroxilasa, enzima indispensable para el normal metabolismo de la fenilalanina, la cual es fundamental para la síntesis de otros compuestos como tirosina, catecolaminas, serotonina, etc., que son requeridos para un adecuado funcionamiento del sistema nervioso central y otros órganos. Afecta a cerca de uno de cada diez mil individuos de la población, y si no es tratada oportunamente trae graves consecuencias como el retardo mental.

El gen de la fenilalanina hidroxilasa se ha clonado y secuenciado, y se han identificado cerca de trescientas mutaciones causantes de la enfermedad con una gran asociación entre el tipo de mutación y la forma fenotípica de la expresión de la enfermedad, lo cual condiciona el tipo de tratamiento que se debe aplicar.

En la presente investigación se estableció la prevalencia de fenilcetonuria en niños con discapacidad intelectual de la ciudad de Cali y se diseñó un programa de Salud Pública que permita la detección temprana y el tratamiento adecuado para estos niños, acorde con la mutación que presentan.

Justificación

En Colombia no se realiza tamizaje neonatal para detectar fenilcetonuria, por lo tanto todos los niños nacidos con esta enfermedad (1/10.000) no han sido detectados y en consecuencia no han recibido un tratamiento adecuado. Presentan todos los síntomas de la enfermedad en forma severa, principalmente retardo mental, deficiencias en el aprendizaje, convulsiones, trastornos de la conducta que les impiden llevar una vida normal, no han desarrollado un adecuado nivel intelectual, un libre desarrollo psicosocial como seres útiles a la sociedad. Por lo cual algunos de ellos deben estar

recibiendo educación especializada en los centros que para tal fin existen en la ciudad de Santiago de Cali y han sido registrados en el primer censo por convocatoria para personas discapacitadas.

Nuestro grupo de investigación ante esta preocupante situación realizó la presente investigación para determinar la prevalencia de fenilcetonuria en niños con discapacidad mental de la ciudad de Cali, a fin de conocer realmente el impacto de esta enfermedad sobre nuestra sociedad y poder así desarrollar un programa de Salud Pública que permita la detección temprana de la enfermedad con el objetivo de instaurar oportunamente un tratamiento adecuado para evitar las graves consecuencias que ella acarrea, particularmente el retardo mental. Concomitantemente esto traerá consigo disminución de los costos a las familias e instituciones de educación al no tener que tratar un número considerable de niños con estas deficiencias. Además el conocer el tipo de mutación presente brinda la oportunidad de establecer con precisión el tratamiento para cada caso específico y ofrecer una adecuada consejería genética para su familia.

Objetivos

Objetivos generales

1. Determinar la prevalencia de fenilcetonuria en niños con discapacidad intelectual de la ciudad de Cali.
2. Tipificar molecularmente la mutación en el gen de la fenilalanina hidroxilasa causante de fenilcetonuria en niños con discapacidad intelectual de la ciudad de Cali.

Objetivos específicos

1. Determinar, mediante la técnica de ultramicroelisa, los niveles

- sanguíneos de la fenilalanina en niños con deficiencia mental en la ciudad de Cali.
- Determinar mediante técnicas de secuenciación de DNA la mutación en el gen de la fenilalanina hidroxilasa causante de fenilcetonuria en niños con discapacidad de la ciudad de Cali.
 - Recomendar para los niños fenilcetonúricos de acuerdo con la mutación detectada un tratamiento adecuado para esta enfermedad.
 - Ofrecer a las familias de los niños detectados como fenilcetonúricos educación y consejería genética.
 - Brindar educación sobre prevención y manejo de pacientes a los centros de educación especial que atiendan niños con fenilcetonuria - PKU.
 - Diseñar un programa de salud pública que permita la detección precoz de la fenilcetonuria y evitar sus graves consecuencias.

Marco teórico

Definición general

Las aminoacidopatías representan una subclase de enfermedades genéticas complejas conocidas como “errores innatos del metabolismo” y afecta absorción, transporte y metabolismo de aminoácidos. La fenilcetonuria (PKU) o hiperfenilalaninemia es caracterizada por la reducción de la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PHA) (EC 1.14.16.1) (menor al 2% de la actividad normal).

La fenilcetonuria es la más común de todas las aminoacidopatías y es causada por una deficiencia autosómica recesiva del sistema PHA hepático que convierte fenilalanina a tirosina.¹

La frecuencia de PKU en los Estados Unidos es considerada actualmente de uno por 10.000 a uno por 20.000 nacidos vivos. La frecuencia varía en diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, es uno en 2.500 nacidos vivos en Turquía y uno por 4.000 nacidos vivos en Irlanda. En los Estados Unidos la frecuencia de PKU es uno por 20.000 nacidos vivos en California comparada con una frecuencia de uno por 12.000 nacidos vivos en Massachusetts. La gran población de americanos de ancestros irlandeses en Massachusetts puede explicar el incremento de la frecuencia en este estado.²

La PKU no tratada causa retraso del desarrollo mental y retardo mental, a menudo severo. El retraso es usualmente sospechoso a los 6 meses de edad y es completamente evidente para el final del primer año. Comportamiento autístico con convulsiones e hiperactividad a menudo ocurren en la niñez temprana. Más tarde el comportamiento agresivo llega a ser evidente y puede ser difícil evitar que la familia sea afectada.³

Manifestaciones clínicas

El lactante afectado por esta enfermedad es normal al nacimiento. El retraso mental puede desarrollarse gradualmente y no ser evidente hasta pasados algunos meses. Se ha estimado que un lactante no tratado pierde unos 50 puntos del coeficiente de inteligencia en el primer año de vida. El retraso mental suele ser grave y algunos pacientes deben ser cuidados en instituciones. Los vómitos, a veces lo bastante graves como para ser erróneamente diagnosticados de estenosis pilórica, pueden ser un síntoma precoz.

A la exploración estos lactantes son más rubios que sus hermanos no afectados, tienen la piel blanca y los ojos azules. Algunos presentan

erupciones cutáneas seborreicas o eczematosas, que son por lo general leves y desaparecen cuando el niño se hace mayor. Estos lactantes tienen olor peculiar a ácido fenilacético, que se ha descrito como parecido al almizcle. La exploración neurológica no revela hallazgos constantes. Sin embargo, muchos de estos lactantes son hipertónicos con reflejos osteotendinosos profundos exaltados. Cerca de una cuarta parte sufre crisis comiciales y más del 50% presentan anomalías electroencefalográficas. Otros hallazgos comunes en niños no tratados son la microencefalia maxilar prominente con dientes separados, hipoplasia de esmalte y retraso del crecimiento. Las manifestaciones clínicas de la fenilcetonuria clásica rara vez se ven en aquellos países en los que se llevan a cabo programas de detección precoz de la enfermedad.⁵

Diagnóstico

Los lactantes con fenilcetonuria son clínicamente normales al nacimiento, y las pruebas de ácidos fenilpirúvico en orina pueden ser negativas durante los primeros días de vida. Por ello el diagnóstico depende de la medición de los niveles sanguíneos de fenilalanina.⁵

Los niveles normales de fenilalanina sanguíneos son 58 ± 15 micromoles/litro en adultos, 60 ± 13 micromoles/litro en adolescentes, y 62 ± 18 micromoles/litro en niños. En recién nacidos el más alto límite normal es de 120 micromoles/litro (2mg/dL).^{4,8}

Algunos recién nacidos tienen transitoriamente elevados los niveles de fenilalanina a más de 6mg/dL ($363 \mu\text{moles/L}$) relacionado con maduración retrasada de enzimas requeridas para el metabolismo de aminoácidos.

Debido a que la fenilcetonuria es un desorden heterogéneo, los niveles de fenilalanina varían gran-

demente en infantes con la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento no es usualmente necesario en infantes, quienes persistentemente demuestran concentraciones de fenilalanina en sangre menores a 10 mg \ dL.

Los criterios para el diagnóstico de la fenilcetonuria clásica son:

1. Un nivel de fenilalanina plasmática mayor a 20 mg \ dL.
2. Un nivel de tirosina plasmática normal.
3. Un aumento de los metabolitos de la fenilalanina en orina (ácido fenilpirúvico y/o OH - fenilacético).
4. La incapacidad para tolerar una sobrecarga oral de fenilalanina.
5. Una concentración normal del cofactor tetrahidrobiopterina.⁵

Etiología y consideraciones bioquímicas

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva causada por un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática, la cual es requerida para convertir fenilalanina a tirosina. También se ha descrito un tipo inusual de fenilcetonuria que afecta la conversión de fenilalanina a tirosina, debido a un desorden del metabolismo de tetrahidrobiopterina BH₄, que activa la fenilalanina hidroxilasa.

La hidroxilación de fenilalanina a tirosina en condiciones normales es medida por la fenilalanina hidroxilasa PAH. En el caso de la PKU clásica esta vía se encuentra alterada, ya sea por ausencia total de la actividad enzimática o por su disminución, lo que ocasiona la acumulación de fenilalanina en la sangre y la aparición de altas concentraciones de metabolitos como el ácido fenil - pirúvico, fenil - láctico, ácido hidroxifenil - acético, como resultado de vías

metabólicas alternas que toma la fenilalanina.⁸ Borden y Mc Arthur en 1972 encontraron que el ácido fenilpirúvico inhibía la enzima piruvato decarboxilasa en el cerebro, pero no en el hígado. Ellos sugirieron que esto podía explicar el defecto en la formación de mielina y el retardo mental en esta enfermedad.⁸

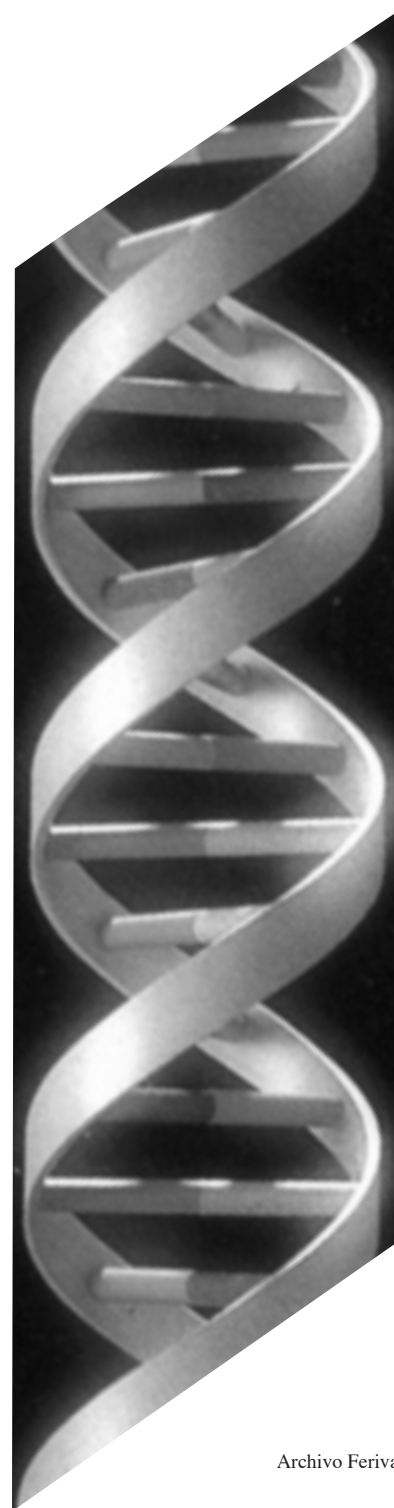
Joachim Prietz y colaboradores establecieron que el transporte de fenilalanina en el cerebro está mediado por un mecanismo acarreador compartido con otros aminoácidos neutros de cadena larga, por lo que las elevadas concentraciones de fenilalanina pueden inhibir el transporte de estos otros aminoácidos al interior del cerebro, especialmente tirosina y triptofano, precursores de neurotransmisores; esta es una de las principales causas de los disturbios en el desarrollo y funcionamiento cerebral en pacientes con PKU.⁸

La PKU no clásica o maligna resulta de la deficiencia del cofactor BH₄, necesario para la hidroxilación de aminoácidos aromáticos, pero también para la hidroxilación de tirosina y triptofano. Así, estos individuos con deficiencia en el cofactor tienen reducidas cantidades de neurotransmisores monoamínicos, tales como dopamina, noradrenalina y serotonina.

Se conocen defectos metabólicos en tres enzimas que regulan la vía de regeneración y síntesis de BH₄, y producen una deficiencia del mismo: Dihidrobiopterina reductasa, 6-piruvoil-tetrahidropterina sintetasa y GTP ciclohidroxilasa.

Aspectos genéticos

La PKU clásica es una enfermedad hereditaria que se transmite de manera autosómica recesiva, y es el resultado de mutaciones en el gen estructural que codifica la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (PAH) (EC 1.14.16.1).



Lidsky mostró que el locus de la PAH está ubicado en el cromosoma 12 y presumiblemente en la parte distal de 12q, tiene una longitud de 90 kb y codifica para un mRNA de 2.4 kb. El defecto genético no se debe a ausencia del gen, sino a la heterogeneidad de los alelos mutantes.

La primera mutación identificada se debe a un cambio de una sola base, GT por AT en el proceso de remoción de intrones en el sitio del intrón 12.

Se han encontrado más de 300 tipos diferentes de mutación del gen que codifica la PAH.¹ Algunos estudios han establecido relaciones entre el genotipo y el fenotipo metabólico, permitiendo determinar el grado de severidad de acuerdo con la actividad de la enzima mutada, y de esta forma indirectamente también se puede afectar el desarrollo cognitivo.¹³

Ugarte y colaboradores han analizado las bases genéticas de la fenilcetonuria en América Latina y encontraron una alta incidencia de la mutación IVS10 en pacientes de Chile, Argentina y México similar a la hallada en España y otros países mediterráneos, lo que sugiere que dicha mutación puede ser la lesión molecular prevalente causante de fenilcetonuria en Latinoamérica por migraciones históricas desde países del sur de Europa.¹³

En la PKU no clásica o maligna el defecto metabólico no reside en la PAH sino en otros puntos del mismo sistema enzimático (BH4), por lo cual su localización cromosómica es diferente y corresponde probablemente al sitio 4q15.31.

Importancia del tamizaje neonatal

En países desarrollados como Estados Unidos, Canadá y del norte de Europa, donde la frecuencia de

PKU es muy alta, el tamizaje neonatal es obligatorio para todos los recién nacidos vivos; lo que permite tener un registro de la incidencia de PKU, así como el establecimiento de un manejo oportuno para los niños afectados, permitiéndoles el desarrollo de una vida normal.

Además se ha encontrado evidencia de esta enfermedad en países como Japón, Polinesia, Argentina, Venezuela, Chile, Brasil y México, por lo tanto Colombia no está exenta de tener entre sus habitantes mutaciones de este gen. La falta de tamizaje neonatal en recién nacidos imposibilita establecer su frecuencia y esto impide que los niños con PKU reciban el tratamiento oportuno al no ser detectados y pierden la posibilidad de tener un desarrollo normal.

Metodología

Población

Se incluyeron en la presente investigación todos los niños que asistían a centros de educación especial en la ciudad de Cali seleccionados a partir del primer censo por convocatoria para personas con discapacidad.^{14,15} Se excluyeron los niños con cromosopatía ya diagnosticada.

El análisis del grupo control se realizó en un centro de adopciones de la ciudad.

Obtención de la muestra

Previamente a la toma de muestra se realizó la socialización del proyecto con los directivos de la institución a fin de obtener el permiso respectivo y posteriormente con los padres de familia, en donde los que voluntariamente accedieron a participar de la investigación firmaron el consentimiento informado.

Con el fin de utilizar el método menos invasivo posible se tomaron

muestras de sangre venosa periférica mediante punción digital con *microtainer* así:

- En primer lugar se desinfectó la cara lateral del tercer dedo de la mano izquierda con alcohol al 70% y posteriormente se secó.
- Se puncionó con el *microtainer*, se dejó que se formara espontáneamente la primera gota de sangre, la cual se retiró con una gasa estéril.
- Después de formarse una nueva gota de sangre se dejó caer sobre la tira de papel filtro S&S903 hasta que empapó toda la superficie destinada para ello. La mancha de sangre llenó todo el círculo dibujado en el papel y empapó bien ambos lados, de modo que la mancha fuera igual por el anverso y por el reverso.
- Se recolectaron cuatro gotas de sangre, se limpió la piel con gasa estéril aplicada con alcohol al 70% y se presionó hasta que se logró hemostasis.

Almacenamiento y análisis de la muestra

La tarjeta de papel de filtro con la muestra de sangre se secó al aire durante tres horas en posición horizontal, sin colocar nada encima. La muestra se empacó en bolsas plásticas y se almacenó a 2-8°C hasta su análisis.

Las muestras colectadas se analizaron con la técnica de ultramicroelisa (Biorad®) para determinar los niveles de fenilalanina, para lo cual se perforaron discos de 5 mm de diámetro de la zona central de las manchas de sangre y se depositaron en un pozo de la placa de reacción. Se incubaron toda la noche con el búffer de elución. Al día siguiente se lavaron los pozos y se desecharon los discos.

Se adicionaron cien microlitros de la enzima y se incubaron durante una hora, al cabo de la cual se lavó nuevamente el pozo y se adicionó el sustrato de color para luego leer la absorbancia en el espectro fluorométrico computarizado CODA®.

A los pacientes positivos se les hizo evaluación genética para la determinación de la mutación presente en el gen de la fenilalanina hidroxilasa, mediante técnicas de aislamiento de DNA en fenol, amplificación por PCR y secuenciación automatizada por el método ALF en el laboratorio de enfermedades moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid en España.

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados y procesados con ayuda del programa epinfo 6.0. Se realizó determinación de la media, desviación estándar y la dispersión y tendencia central.

Resultados

La población objeto del estudio consistió en 626 infantes de 19 instituciones correspondientes a 376 de sexo masculino y 250 de sexo femenino, con edades comprendidas entre 6 meses y 16 años, con un promedio de 10.9 años. En la Tabla 1 se presentan los resultados de la concentración de fenilalanina en sangre total obtenidas de esta población.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de la concentración de fenilalanina en sangre total obtenidos para el grupo control, que consistió en 285 niños de una institución de adopción.

En la Tabla 3 se presenta el consolidado de todas las muestras analizadas durante el estudio.

Tabla 1. Concentración de fenilalanina en pacientes (mg/dL)

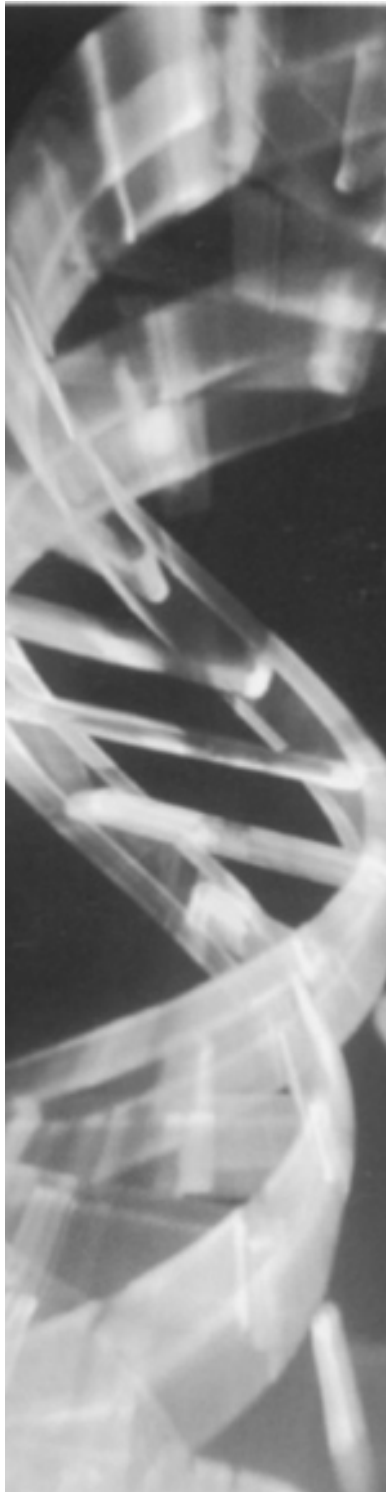
Media	1,210
Error típico	0,061
Mediana	0,8
Moda	0,1
Desviación estándar	1,420
Varianza de la muestra	2,018
Curtosis	23,808
Coefficiente de asimetría	3,477
Rango	15,4
Mínimo	0,1
Máximo	15,5
Cuenta	626
Diagnosticados	0

Tabla 2. Concentración de fenilalanina en grupo control (mg/dL)

Media	1,053
Error típico	0,085
Mediana	0,6
Moda	0,1
Desviación estándar	1,118
Varianza de la muestra	1,250
Curtosis	35,246
Coefficiente de asimetría	4,585
Rango	10,66
Mínimo	0,04
Máximo	10,7
Cuenta	285
Diagnosticados	1

Tabla 3. Concentración de fenilalanina total (mg/dL)

Media	1,132
Error típico	0,073
Mediana	0,7
Moda	0,1
Desviación estándar	1,269
Varianza de la muestra	1,634
Curtosis	29,527
Coefficiente de asimetría	4,031
Mínimo	0,04
Máximo	15,5
Cuenta	911
Diagnosticados	1
Incidencia	1/911



Archivo Feriva

El paciente diagnosticado presentó las siguientes características:

- Edad: 4 meses
- Sexo: Femenino
- Origen y procedencia: Santiago de Cali
- Signos: Ninguno
- Síntomas: Ninguno
- Desarrollo psicomotor: Moderadamente retardado
- Peso y talla: Adecuados para la edad
- Hemograma y otros: Normales

Pruebas realizadas:

- Fenilalanina: 218.52 $\mu\text{mol} / \text{L}$. (66.59+-21.19)

Tamizaje Metabólico

- Cloruro férrico: **Positivo**
- Dinitrofenilhidracina: **Positivo**

Cromatografía en Capa Fina de Aminoácidos en Sangre:

- Aumento de fenilalanina

Cromatografía en Capa Fina de Aminoácidos en Orina:

- Aumento de fenilalanina

Otros Metabolitos:

Tirosina: 18.48 mmol/molcreat . (53,06+-14,98)

Neopterinina: 1,57 mmol/molcreat .

Biopterina: 3.29 mmol/molcreat .

Primapterina. 0.14 mmol/molcreat .

% biopterina 67.6

Análisis Molecular

- Aislamiento de DNA de sangre completa colectada en papel de filtro.
- Determinación de mutaciones para el gen de la PAH mediante la técnica DGGE e hibridación

con sondas ASO: **No detectadas mutaciones**

Actividad de Dihidropterina Reductasa:

- Paciente: **No detectable**
- Control: 1.4 $\text{nmolFerri C red /min/disco}$
Valor normal: **0,9-3.7** $\text{nmolFerri C red /min/disco}$

Conclusiones

Los niveles de fenilalanina encontrados tanto en pacientes como en el grupo control son semejantes a los reportados en la literatura mundial y se halló una incidencia de 1/911, concordante con las ya reportadas. En Chile la detección neonatal de la fenilcetonuria comenzó en 1983, y desde 1998 hay un programa nacional de diagnóstico de hiperfenilalaninemia que abarca a todos los recién nacidos en hospitales públicos. Hasta 2002 se habían diagnosticado 152 casos, de los cuales 61 corresponden a fenilcetonuria clásica. La incidencia de hiperfenilalaninemia en Chile es de uno por cada 8.630, y si se considera sólo la fenilcetonuria clásica, es de 1 por 18.000 niños. Este programa ha permitido evitar el retardo mental en 152 niños.

No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de fenilalanina en sangre seca colectada en papel de filtro de las muestras de los sujetos objeto del estudio y de los controles.

Ante todos los estudios practicados se pudo determinar que la fenilcetonuria del paciente diagnosticado corresponde a una deficiencia de la enzima Dihidropterina reductasa (DHPR OMIM# 261630), la cual fue descrita por distintos autores que observaron algunos pacientes afectados de fenilcetonuria que no respondían al tratamiento dietético.^{2,19}

La mayoría de los pacientes tienen una actividad residual de la enzima prácticamente indetectable. Existen dos formas de deficiencia, en una de ellas hay ausencia de proteína (DHPR - CRM-) y en la otra hay proteína inmunológicamente reactiva pero enzimáticamente inactiva (DHPR - CRM+). Por razones que aún se desconocen los pacientes con la forma más severa de la enfermedad presentan la proteína mutante (DHPR - CRM+).

La forma quinoloide de la dihidrobiopterina (q-BH₂), formada a partir de la BH₄ como resultado de la reacción de hidroxilación, es muy inestable y se tautomeriza a BH₂ que no es el sustrato de la DHPR, motivo por el que los pacientes con esta deficiencia excretan grandes cantidades de biopterina. La mayoría de los pacientes tienen un porcentaje superior al 80%.

Aunque la mayoría de los pacientes pueden ser detectados por la determinación de pterinas en orina, existen algunos casos con resultados normales. Por lo tanto es indispensable determinar la actividad enzimática para comprobar la deficiencia en DHPR.

El pronóstico y la severidad de las deficiencias de la síntesis o de reciclaje de la BH₄ vienen condicionados por el grado de hiperfenilalaninemia, el efecto de la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos

y serotoninérgicos y la deficiencia de tetrahidrolatos. La deficiencia de la enzima DHPR es la de peor pronóstico, la que menos responde al tratamiento y la que presenta mayor índice de mortalidad.

A la paciente que resultó positiva se le instauró, inmediatamente después del diagnóstico, tratamiento integral multidisciplinario. ❁

Bibliografía

- Freitas O., Izumi C.G. Lara M., Lewis y Grenne. New Approaches to the treatment of phenylketonuria. *Nutrition Reviews* 1999; 57: 65-70.
- Koch K. R. Issues in newborn screening for phenylketonuria. *American family physician* oct 1999; 60: 1462-1466.
- Avery M.E., First R.L. Hereditary metabolic disease. 1989; 925.
- HTTP:// www.omin.org/
- Nelson. Tratado de pediatría. Vol. I Edición 13. 1989; 292-293.
- Smith M.L., Hanley B.W., Clarke Tr. J., Klin P. Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Archives of Disease in childhood*. London. Feb 1998; 78: 116.
- Mahan L.K., Arlin M. Krauses food nutrition and Diet therapy. 8 edition. 1992.
- Scriver R.C., A simple Phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants. 1998; 102: 236-237.
- Penrosels. Phenylketonuria. A problem in eugenics. *Lancet*. 1946; 1: 946 -953.
- Bickel H., Gerrard J., Hickman EM. Influence of phenylketonuria intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta paediatrica*. 1954; 43: 64-77.
- Woolf L.I., Griffiths R., Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria. With a diet low in phenylalanine. *Br Med J*. 1955: 57-64.
- Armstrong MD., Tyler FH. Estudios on phenylketonuria. 1. Restriction of phenylalanine intake in phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1955; 34:565-580.
- Pérez B., Desviat L.R., Dié M., Cornejo V., Chamoles NA., Nicolini H. y Ugarte M. Presence of the mediterranean PKU mutation IV10 in Latin América. *Human Molecular Genetics*. 1993, 2.8 pp. 1.289-1.290.
- Corporación Regional de Rehabilitación del Valle. Primer censo por convocatoria para personas con discapacidad en Cali. 199.
- Secretaría de Salud Pública Municipal de Cali. Ubicación geográfica de las personas con discapacidad en Cali. 2000.
- X. Gu, J. Wang, J. Ye, and X. Cheng. A cost-benefit evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, May 2000; 34 (3): 147-9.
- J. Lord, M.J., Thomson, P. Littlejohns, R.A., Chalmers, MD. Bain. GM. Addison, AH. Wilcox and CA. Seymour, *Journal of epidemiology and community Health*, 1999; Vol 53, 179-186.