

## Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento

Dra. Leticia Belmont-Martínez, \* Q.F.B. Cynthia Fernández-Lainez, \* M.en C. Isabel Ibarra-González, \*\* L.N.C.P. Sara Guillén-López, \* Dra. Susana Monroy-Santoyo, \* Dra. Marcela Vela-Amieva \*

### RESUMEN

La fenilcetonuria (PKU) no tratada, tiene consecuencias graves como retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual, acompañados por síntomas como eczema eritematoso, piel y cabello claros, convulsiones, rasgos autistas y comportamiento agresivo

El diagnóstico bioquímico presintomático consiste en identificar a los pacientes con la cuantificación sanguínea de fenilalanina mediante el tamiz neonatal. La confirmación del diagnóstico se realiza con la determinación de fenilalanina y tirosina séricas.

Existe un amplio espectro de presentación clínica de la hiperfenilalaninemia, que va desde las formas más leves que no requieren tratamiento, hasta la forma más severa de la enfermedad conocida como la PKU clásica.

El objetivo del tratamiento es evitar el daño neurológico irreversible manteniendo los valores sanguíneos de fenilalanina dentro de los límites de concentración terapéutica.

Una vez establecido el diagnóstico, existen diversos criterios sobre el tratamiento de los pacientes. Nosotros lo iniciamos en pacientes cuando la fenilalanina es mayor o igual a 360  $\mu\text{mol/L}$  (6 mg/dL).

El control bioquímico requiere además, vigilar los niveles de fenilalanina y tirosina, la estabilización de otros elementos como selenio, zinc, vitamina B12, nivel de folatos, hierro, y los ácidos grasos de cadena larga, entre otros. También se deben tomar en cuenta todos los elementos nutricionales necesarios para garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados así como el contexto clínico. El seguimiento debe incluir la evaluación periódica de los aspectos nutricionales, médicos, psicológicos y sociales.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria (PKU), tirosina sérica, hiperfenilalaninemia, fenilalanina, control bioquímico.

### ABSTRACT

Non treated phenylketonuria (PKU) has serious consequences such as growth retardation and intellectual impairment along with symptoms like erythematous eczema, fair skin and hair, seizures, autistic conduct and aggressive behavior.

Pre-symptomatic biochemical diagnosis consists of identifying patients by blood phenylalanine (Phe) quantification through newborn screening. The confirmation is based on determining serum Phe and tyrosine levels.

There is a wide spectrum of hyperphenylalaninemia clinical presentation, which ranges from mild forms which do not require nutritional treatment to the most severe form of the disease known as classic PKU.

The aim of treatment is to avoid irreversible neurological impairment by stabilizing blood Phe level and keeping it within therapeutic concentration range.

Once PKU diagnosis has been established, there are several criteria to decide when it is necessary to initiate treatment, we start it if Phe level is  $\geq 360$  micromol/L (6 mg/L).

Besides periodical Phe and Tyr testing, biochemical follow-up includes the measurement of necessary elements that guarantee normal physical and intellectual development such as selenium, zinc, B12 vitamin, folates, iron and long chain fatty acids. Clinical context is as important as biochemical status so periodic evaluation of nutritional, medical, social and psychological aspects should be included.

**Key words:** Phenylketonuria (PKU), tyrosine levels, hyperphenylalaninemia, phenylalanine, biochemical control.

\* Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, SSA.

\*\* Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán No. 1-piso 9, Col. Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, CP 04530, México DF. Tel. 56-06-32-31

e-mail: dravelaamieva@yahoo.com.

Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Guillén-López S y col. Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):296-300.

**L**a fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo debido a la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), la cual convierte la fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). La pérdida de actividad enzimática de la PAH causa una concentración sanguínea de Phe mayor a la de la población sana, fenómeno conocido como hiperfenilalaninemia (HPA). Las concentraciones elevadas de Phe son neurotóxicas. La HPA ocurre en el 98% de los casos por mutaciones en el gen que codifica para la PAH y en el 1 a 2% restante por mutaciones en alguna de las enzimas involucradas en la síntesis o regeneración de la tetrahidrobiopterina ( $BH_4$ ) la cual es el cofactor natural de la PAH.

Si no es tratada, la PKU tiene consecuencias graves como retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual, acompañados por síntomas adicionales como eczema eritematoso, piel y cabello claros, convulsiones, rasgos autistas y comportamiento agresivo, así como diversos síntomas psiquiátricos a medida que el paciente crece. Estas alteraciones se pueden prevenir cuando las personas afectadas se descubren en forma temprana mediante el tamiz neonatal (TN) y reciben tratamiento oportuno. Por esta razón, el TN para PKU es una estrategia preventiva de salud pública de gran beneficio que en la actualidad se realiza en todos los países desarrollados.

### DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE LA FENILCETONURIA

El diagnóstico bioquímico presintomático consiste en identificar a los pacientes mediante la cuantificación sanguínea de Phe de todos los recién nacidos aparentemente sanos. En los programas de TN para PKU, los valores de corte para distinguir entre sanos y enfermos varían dependiendo del método analítico empleado; el criterio más unificado es un valor de Phe  $\geq 2\text{mg/dL}$  ( $\geq 120\ \mu\text{mol/L}$ ); por lo tanto todo neonato cuya Phe se encuentre en dicho valor, debe considerarse como caso probable de PKU y debe someterse a estudios que confirmen o descarten la enfermedad.

La confirmación del caso se realiza con la determinación de Phe y Tyr séricas mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o con ambos estudios. Si los niveles de Phe son  $>120\ \mu\text{M}$ , la concentración sérica de Tyr es normal o  $<118\ \mu\text{M}$  y la relación Phe/Tyr es  $\geq 2$ , se confirma el diagnóstico de HPA (Figura 1).

Existe un amplio espectro de presentación clínica de la HPA, que va desde las formas más leves que no requieren tratamiento, hasta la forma más severa de la enfermedad conocida como PKU clásica.

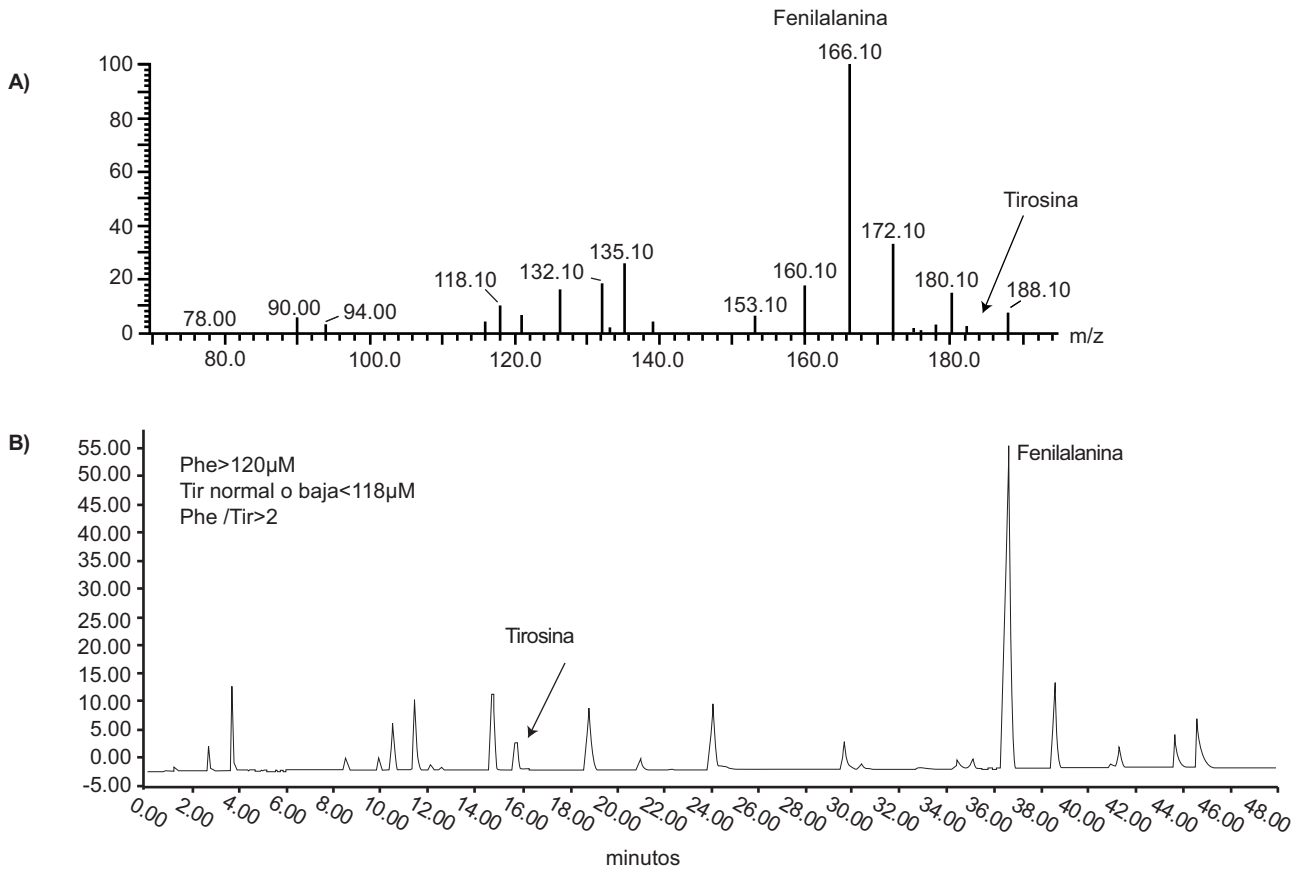
Es muy importante hacer el diagnóstico diferencial del tipo de HPA, pues de ello depende el tipo de tratamiento correcto. En la literatura se han descrito distintos criterios de clasificación de la HPA; el Cuadro 1 muestra los que actualmente se utilizan en el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz (LEIMyT) del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

### CONTROL BIOQUÍMICO DE LA FENILCETONURIA

El objetivo del tratamiento es evitar el daño neurológico irreversible estabilizando los valores sanguíneos de Phe y manteniéndolos dentro del intervalo de concentración terapéutico; para ello, se requiere de la medición periódica de los niveles de Phe sanguínea (Cuadro 2).

Existen varios equipos y metodologías analíticas para cuantificar la Phe: Un equipo de fluorimetría tiene una sensibilidad analítica de  $30\ \mu\text{M}$ , pero sólo cuantifica Phe (no la Tyr), el tiempo de procesamiento es de 2.5 h y se pueden procesar 300 muestras por día. El HPLC tiene una sensibilidad analítica de  $1\ \mu\text{mol/L}$ ; puede medir simultáneamente la Tyr en una hora y se pueden procesar 16 muestras por día. La MS/MS, tiene una sensibilidad analítica de  $0.3\ \mu\text{mol/L}$ ; mide simultáneamente la Tyr. La duración de procesamiento es de cuatro horas, con un volumen de 300 muestras por día. Es importante mencionar que se puede realizar la cuantificación de Phe tanto en muestras de sangre en papel filtro como en muestras de suero mediante cualquiera de las tres metodologías mencionadas.

Los valores séricos de Phe son constantes en la población sana y oscilan entre 19 y  $95\ \mu\text{mol/L}$  con pequeñas variaciones dependiendo de la edad y el momento en que se toma la muestra. Un paciente con PKU se considera en control si la Phe se encuentra entre 120 y  $360\ \mu\text{mol/L}$ . Sin embargo, existe controversia para definir cuáles son los niveles de Phe deseables. En Europa los niveles óptimos de control van de  $42\ \mu\text{mol/L}$  a  $400\ \mu\text{mol/L}$  para pacientes de uno a tres años de edad; en España, hasta  $480\ \mu\text{mol/L}$  en niños de cuatro a 16 años y en algunos centros médicos de Alemania, de 42 a  $1,200\ \mu\text{mol/L}$  en pacientes mayores de 16 años. En EE.UU. los niveles óptimos para pacientes



**Figura 1.** A) Espectro de masas de un perfil de aminoácidos característico de PKU en una muestra de sangre en papel filtro determinado mediante MS/MS. B) Cromatograma de un perfil de aminoácidos característico de PKU en una muestra de suero determinado mediante HPLC

**Cuadro 1.** Clasificación de las hiperfenilalaninemias de acuerdo a la concentración de Phe al momento del diagnóstico.

Clasificación	Phe (mg/dL)	Phe (μM)
HPA benigna	2-6	120-360
HPA clínicamente significativa	>6-10	>360-600
PKU moderada	>10-16.6	>600-1000
PKU clásica	>16.6	>1000

**Cuadro 2.** Control bioquímico adecuado para pacientes con PKU.

Etapas	Concentración terapéutica de Phe (μM)	Frecuencia del control bioquímico
Primer año de vida	360	Semanalmente
1 año - fin de la infancia	600	Mensualmente
Adolescencia	600	Semanalmente
Adultez	900	Mensualmente
Mujeres antes y durante el embarazo	<360	2 veces por semana

de uno a 12 años de edad son de 2 a 6 mg/dL (120 a 360 mmol/L) y en los mayores de 12 años, 2 a 15 mg/dL (120 a 900 mmol/L). El LEIMyT tiene sus propios criterios de control bioquímico (Cuadro 2).

Por otro lado, se recomienda que las muestras de sangre para el control de los pacientes con HPA-PKU, se tomen preferentemente por la mañana, siempre a la misma hora y en ayuno.

Un aspecto importante en la actualidad es determinar los niveles óptimos de control para mujeres en edad reproductiva (antes y durante el embarazo). En el consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos se recomiendan menos de 10 mg/dL (600mmol/L). Un estudio colaborativo de PKU materna en los Estados Unidos recomienda 2 a 6 mg/dL (120 a 360 mmol/L); países como Alemania y Reino Unido señalan de 1 a 4 mg/dL (60 a 240 mmol/L).

Independientemente de las recomendaciones que existen en los diferentes países, lo más importante es evitar

valores altos de Phe, y tener presente que un paciente con valores por debajo de lo normal, también es indicio de descontrol nutricional. En la práctica cotidiana es difícil lograr que los pacientes siempre estén en niveles óptimos y a medida que crecen, suele disminuir el apego al tratamiento, lo cual es un gran reto.

## INICIO DEL TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de HPA-PKU, existen diversos criterios acerca del tratamiento de los pacientes. El Consejo de Investigación en PKU del Reino Unido considera que todo paciente cuyos valores de Phe al momento del diagnóstico sean  $>400$   $\mu\text{M}$  y con una concentración de Tyr normal o baja, debe empezar a recibir tratamiento; en cambio, países como Estados Unidos, Alemania y Francia consideran iniciar el tratamiento en pacientes con valores de Phe al momento del diagnóstico, mayores a  $600$   $\mu\text{M}$ . En el LEIMyT, el criterio para iniciar el tratamiento de un paciente con HPA es cuando la Phe es  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$  ( $6$   $\text{mg/dL}$ ).

El control bioquímico adecuado de la PKU necesita además vigilar los niveles de Phe y Tyr, la estabilización simultánea de otros elementos como selenio, zinc, vitamina B12, nivel de folatos, hierro, y los ácidos grasos de cadena larga, entre otros. También se debe tomar en cuenta todos los elementos nutricionales necesarios para garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados.

En el LEIMyT somos estrictos y tomamos en cuenta todo el contexto clínico, y además del control bioquímico, el seguimiento de la enfermedad también debe incluir la evaluación periódica de aspectos nutricionales, médicos, psicológicos y sociales.

Finalmente enfatizamos que los pacientes con PKU cuyo diagnóstico se establece de manera tardía y que ya desarrollaron datos clínicos de la enfermedad tales como retraso del desarrollo, crisis convulsivas y trastornos conductuales, deben recibir tratamiento inmediato para tratar de atenuar la expresión del fenotipo.

## PERSPECTIVAS

El futuro se encamina hacia la elaboración de nuevas guías de tratamiento, que incluyan a los adolescentes y adultos, ampliando los objetivos de la terapia más allá del control de la Phe en sangre; considerando las necesidades nutri-

cionales y los factores neuropsicológicos y psicosociales. Cada paciente –niño o adulto–, tiene derecho a ser tratado en centros que cuenten con profesionales especialistas en metabolismo, médicos, dietistas/nutriólogos, bioquímicos, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos, entre otros.

Uno de los principales objetivos del segundo Foro Latinoamericano de PKU fue plantear la necesidad de elaborar consensos latinoamericanos de tratamiento de la HPA-PKU, así como la conformación de la RED de expertos latinoamericanos en PKU formada por un grupo multidisciplinario de discusión sobre los desarrollos presentes y futuros en el área de la PKU y actualización en los nuevos abordajes terapéuticos.

La condición “*sine qua non*” del control adecuado de la PKU es que sea llevado a cabo por un equipo interdisciplinario, integral y en centros de referencia manejados por equipos de expertos.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Scriver's OMMBID, 2011.
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet 2010;376:1417-27.
3. Blau N, Burton BK, Thöny, van Spronsen FJ, Waisbren S. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. Bremen, UNI-MED Verlag, 2010.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. Pediatrics 2001;108:972-82.
5. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. Pediatrics 2010;126:333-41.
6. Acosta PB, Malaton MK. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In: Acosta Pb (Ed). Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. Atlanta, USA: Jones & Bartlett Inc.; 2010. p. 119-74.
7. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. J Inherit Metab Dis 2008;31:673-9.
8. Cotugno G, Nicolo R, Cappelletti S, Goffredo BM, Vici CD, Giommo VD. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. Acta Paediatr 2011;100(8):1144-9.
9. ten Hoedt AE, de Sonnevile LMJ, Francois B, ter Horst NM, Janssen MCH, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double blind, placebo-controlled, crossover trial. J Inherit Metab Dis 2011;34:165-71.
10. Burton BK, Bausell H, Katz R, Laduca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). Mol Genet Metab 2010;101:110-4.

11. Singh RH, Quirk ME, Douglas TD, Brauchla MC. BH4 therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:689-95.
12. Camfield CS, Joseph M, Hurley T, Campbell K, Sanderson S, Camfield PR. Optimal management of PKU: a centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. *J Pediatr* 2004;145:53-7.