

CASO CLÍNICO

Fenilcetonuria clásica en un paciente neonatal

José Alberto Hernández Martínez,* Paola Morales Gómez,* Susana Martínez Nava*

Resumen

Introducción. La fenilcetonuria (FCU) es un error innato del metabolismo debido a deficiencia hereditaria de la enzima fenilalanina hidroxilasa causando acúmulo de fenilalanina (Phe) en los tejidos, ocasionando retraso global del desarrollo. Su incidencia en México es de 1:10,000 recién nacidos. **Objetivo.** Señalar a través de un caso clínico la importancia de realizar tamiz neonatal al nacimiento de forma universal. **Caso clínico.** Masculino que inicia a las 48 h de vida con vómito postprandial, constipación intestinal, regurgitación, cólico, con resultado de tamiz neonatal de Phe de 1624.37 μM , a la exploración física muy irritable, pupilas normales, piel blanca, dermatitis del pañal; resto, normal. Se toma nuevo tamiz haciéndose diagnóstico de FCU clásica, tratándose con fórmula libre de Phe y rica en tirosina, se toma control de niveles de Phe séricos en forma seriada con disminución rápida del aminoácido. **Conclusión.** La FCU puede ser diagnosticada tempranamente por tamiz neonatal, realizado de rutina en México; sin embargo, aún 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.

Palabras clave. Fenilcetonurias, fenilalanina, tamiz neonatal, error innato del metabolismo.

Abstract

Introduction. Phenylketonuria (FCU) is an inborn error of metabolism due to hereditary deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase causing accumulation of phenylalanine (Phe) in the tissues, causing global developmental delay. Its incidence in Mexico is 1:10,000 infants. **Objective.** To draw through a case the importance of neonatal screening for universal birth. **Case report.** Male that begins after 48 hours of life with postprandial vomiting, intestinal constipation, spitting up, colic and diaper rash, resulting in neonatal screening for Phe in 1624.37 μM , physical examination demonstrated very irritable, normal eyes, white skin, diaper rash, rest normal. It takes getting new neonatal screening with classic FCU diagnosis, treating with Phe free formula rich in tyrosine, take control of serum levels of Phe in a serial manner with rapid decrease of amino acid. **Conclusion.** FCU can be diagnosed early through neonatal screening, it is carried routinely in Mexico, however there are still children who are not done so is very important to know how to diagnose disease before there is neurological damage.

Key words. Phenylketonurias, phenylalanine, neonatal screening, metabolism inborn error.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (FCU) es un error innato del metabolismo resultado de la deficiencia hereditaria de la enzima fenilalanina hidroxilasa causando acúmulo de fenilalanina (Phe) en los tejidos y llevando a los pacientes a un grave retraso global del desarrollo y de la discapacidad intelectual. Su diagnóstico es principalmente realizado por tamiz neonatal.^{1,2} Su incidencia en México es de 1 en 10,000 recién nacidos vivos;^{3,4} durante los 16 años que lleva trabajando la unidad de neonatología del Hospital Médica Sur, es el primer caso reportado, diagnosticado y tratado en la unidad.

OBJETIVO

Señalar a través de un caso clínico la importancia de realizar, al nacimiento, el tamiz neonatal de forma universal.

CASO CLÍNICO

Masculino de 22 días de vida, con antecedentes de embarazo normo-evolutivo, Apgar 8/9, egresado como binomio sano. Inicia su sintomatología al ser egresado, con vómito postprandial tardío, constipación intestinal, regurgitación, cólico y dermatitis del pañal, motivo que ocasionó cambio de fórmula láctea y manejo médico con múltiples medicamentos sin mejoría. Se le realizó al nacimiento un tamiz neonatal con resultado de Phe de 1624.37 μM , motivo por el que la madre acude a la unidad. A la exploración física se encontró muy irritable, cráneo normo-céfalo, perímetro cefálico conservado, pupilas normo-reflectivas, de color café, sin alteraciones, piel blanca, dermatitis del pañal importante, resto de la exploración normal.

Se toma a su ingreso nuevo tamiz neonatal con resultado con Phe de 1449 μM , por lo que se decide intercon-

* Servicio de Neonatología, Hospital Médica Sur.

sultar al experto en errores innatos del metabolismo, realizándose nuevamente confirmación por tamiz neonatal y medición de Phe y tirosina en sangre y orina, haciéndose diagnóstico de FCU clásica por valor de Phe de 2396 μM . Se inicia tratamiento con fórmula libre de Phe y rica en tirosina, se toman niveles de Phe séricos seriados (Cuadro 1),

Cuadro 1. Valores seriados de fenilalanina en el paciente durante su hospitalización en Médica Sur.

| Fecha | Valor de fenilalanina en sangre (μmol) |
|----------|---|
| 01.03.10 | 2,396 |
| 02.03.10 | 1,644 |
| 03.03.10 | 1,408 |
| 05.03.10 | 287 |
| 08.03.10 | 95 |
| 10.03.10 | 20 |
| Actual | 65 |

Cuadro 2. Clasificación de la fenilcetonuria.

| Clasificación | Valor de Fenilalanina (μM) |
|--------------------------------|---|
| HFA benigna | 120-240 |
| HFA clínicamente significativa | 240-600 |
| FCU moderada | 600-1000 |
| FCU clásica | > 1000 |

HFA: Hiperfenilalaninemia. FCU: Fenilcetonuria.

con lo que se observa disminución importante y rápida del aminoácido, llegando hasta 97 μM , cuando se decide reiniciar proteínas en la dieta, de forma controlada. Por la importancia neurológica de la enfermedad se decide realizar interconsulta a neurología, tomar electroencefalograma, resonancia magnética y potenciales auditivos y visuales de tallo cerebral, sin evidenciarse daño secundario a FCU. Se decide egreso del paciente con manejo establecido y vigilancia posterior; actualmente el paciente se encuentra con niveles de 65 μM y con buen desarrollo psicomotor y global del neurodesarrollo.

DISCUSIÓN

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 2), el paciente fue diagnosticado con FCU clásica. La cual se caracteriza por inicio temprano de vómito, piel, cabello y ojos de color más claro al resto de la familia, dermatitis del pañal, seborreica o eccema, irritabilidad, microcefalia, falla en el crecimiento, crisis convulsivas, alteraciones neurológicas, así como un olor característico a ratón.^{1,3,5}

El tratamiento consistió en restricción dietética estricta de Phe y proteínas, así como aporte extra de tirosina debido a que estos pacientes no pueden convertir la Phe a

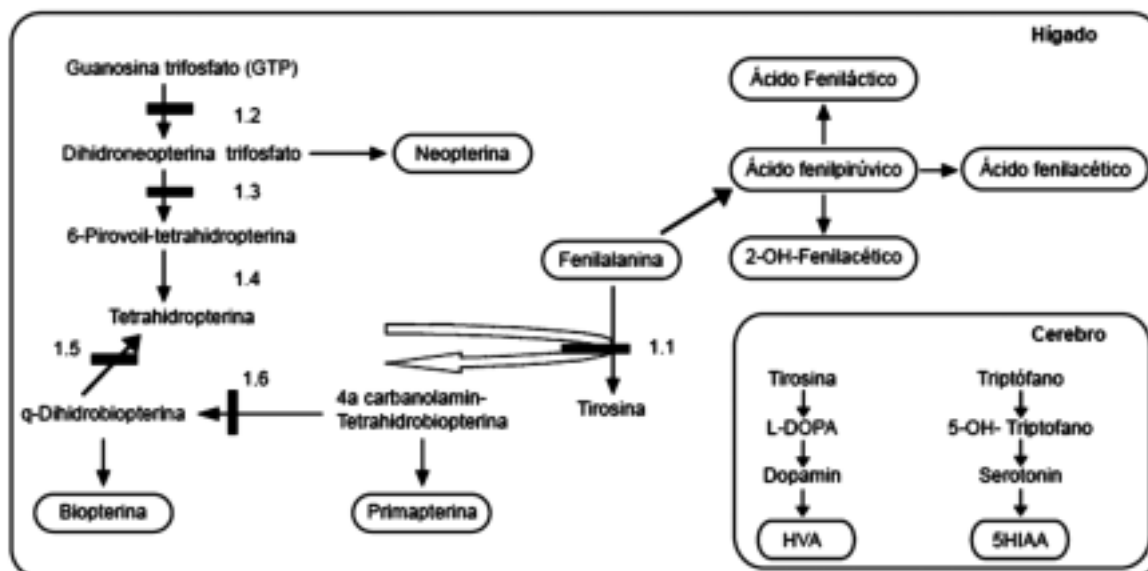


Figura 1. Metabolismo de la fenilalanina.

tirosina y son deficientes en este aminoácido, volviéndose un aminoácido esencial^{1,3} (Figura 1).

La tirosina es necesaria para la formación de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos en el cerebro, principal teoría del daño neurológico.¹ 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, cada mes de dos a seis años y cada tres meses durante el resto de su vida, manteniendo siempre niveles inferiores a $< 240 \mu\text{M}$.⁵

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 establecido totalmente su aplicación y utilizarlo requiere una valoración para cada paciente, otros tratamientos en vías de investigación son la Phe amonio liasa y la terapia génica, no se ha determinado su seguridad y eficacia en niños.^{1,6}

CONCLUSIONES

Es obligación de todos los médicos hacer énfasis en los padres para la realización del tamiz neonatal, debido a que en algunos casos se realiza a las 48 h de egresado el paciente y sólo un porcentaje de los que son citados regresan a realizarse la prueba dejando sin estudio a un importante número de niños mexicanos.

REFERENCIAS

1. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An in-born error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 31-41.
2. Kanufre VC, Starling ALP, Aguiar MA, Santos JS, Soares RD, Silveria AM. Breast feeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007; 5: 447-52.
3. Ramírez FC, Pérez AMA, Ibarra GI, Vela AM. Controversia en la clasificación de las hiperfenilalaninemias. Propuesta de clasificación. *Act Pediatr Mex* 2007; 28: 261-9.
4. Vela-Amieva M. Reflexiones sobre la fenilcetonuria. Medio siglo después del inicio de su tratamiento exitoso. *Act Pediatr Mex* 2003; 24: 373-4.
5. Baulny HO, Abadie V, Feillet F, Parscau L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutri* 2007; 137: 1561s-63s.
6. Pey AL, Ying M, Cremades N, et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria. *J Clin Invest* 2008; 8: 2858-67.

Correspondencia:

José Alberto Hernández Martínez
Jefe del Servicio de Neonatología
Servicio de Neonatología
Hospital Médica Sur
Puente de Piedra No. 150
Col. Toriello Guerra
C.P 14050 México D. F.
Tel.: 5424-7269
Correo electrónico: jhernandez@medicasur.org.mx