

PKU ?

Han intervenido en la redacción:

Equipo de Seguimiento de PKU/HPA del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

- Jaume Campistol Plana (Neurología, Unitat Integrada Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu-Clínic)
- Francisco-José Cambra Lasiosa (Pediatria, Unitat Integrada Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu-Clínic)
- Nilo Lambruschini Ferri (Gastroenterología-Nutrición, Unitat Integrada Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu-Clínic)
- M^aAntònia Vilaseca Buscà (Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu)
- M^aEugenia Fusté Rich (Psicología, Hospital Sant Joan de Déu)

- Judit Mallolas Jiménez (Genética, Hospital Clínic Provincial)
- Montserrat Milà Recasens (Genética, Hospital Clínic Provincial)

Ilustraciones:

- Àngels Camprubí Duocastella (Enfermería, Hematología, Hospital Sant Joan de Déu)



H O S P I T A L
Sant Joan de Déu
B A R C E L O N A

Hospital Universitari. U.B.

PKU?

Copyright: Equip de Seguiment de PKU
Hospital Sant Joan de Déu
1997

Imprime:
Editorial-Gráficas Signo, S.A.
Carretera de Cornellà, 140, 2n.
08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Depósito Legal: B-46.801-1997

EL MUNDO DE LA PKU

1.	Introducción	5
2.	El cribaje metabólico neonatal	7
3.	La PKU	11
4.	La hiperfenilalaninemia moderada	17
5.	Alimentación en la PKU	19
6.	Salud en la PKU	27
7.	Complicaciones neurológicas en la PKU	31
8.	Aspectos psicológicos en la PKU	33
9.	PKU materna	35
10.	Genética de la PKU/hiperfenilalaninemia	37
11.	Programa de seguimiento de la PKU/hiperfenilalaninemia	41
12.	Futuro de la PKU	49
13.	Los padres preguntan	51
14.	Informaciones adicionales de interés	57
15.	Bibliografía	59

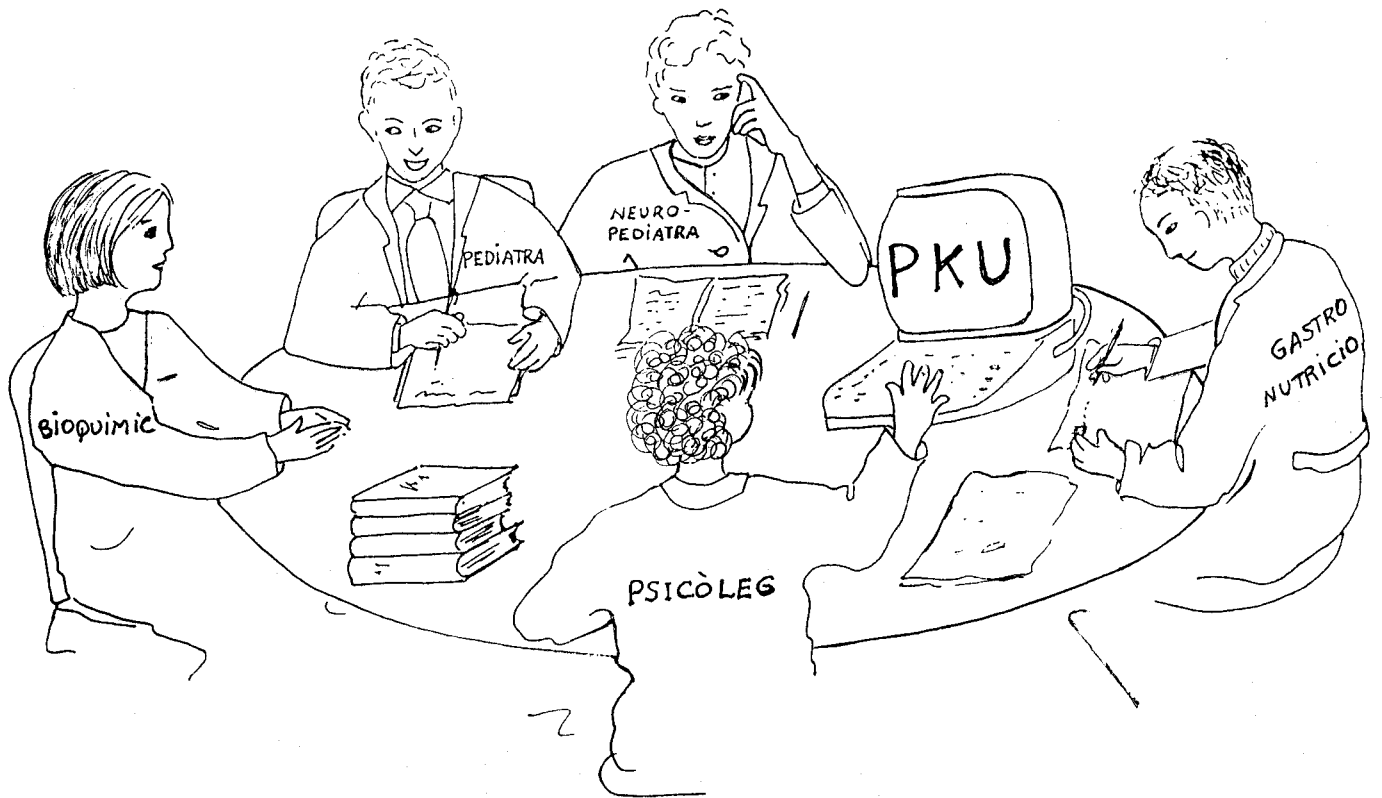
1. EL MUNDO DE LA PKU

PKU? nace con la idea de ser una pequeña guía-manual que nos introduzca en este complejo campo de los errores congénitos del metabolismo. Uno de los más frecuentes y mejor conocidos y que llega a afectar a 1:10.000 recién nacidos es la Fenilcetonuria (PKU) y a ella nos vamos a referir exclusivamente durante todo el manual. Únicamente pretende ser una herramienta sencilla y especialmente útil para padres con hijos afectados de PKU para conocer mejor el enfoque inicial de la enfermedad y los problemas que se nos pueden presentar en todos los campos. También intenta contribuir a difundir más el escaso conocimiento que existe en la población general de esta enfermedad, los últimos avances y las expectativas futuras que nos esperan.

Hemos intentado resumir en este manual los conocimientos de un equipo ya consolidado con más de 12 años de trabajo y experiencia en esta enfermedad. La Unidad de Seguimiento de la PKU del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona se creó en 1985. Se trata de un equipo multidisciplinar formado por un neuropediatra, pediatra, gastroenterólogo, bioquímico y psicólogo. Puntualmente se incorporan al equipo un genetista, neurofisiólogo, oftalmólogo, asistente social y demás profesionales del Hospital en función de las necesidades planteadas. Desde 1986 el Hospital Sant Joan de Déu es el Centro de Referencia en Catalunya para la PKU. En la actualidad se siguen en la Unidad más de 100 pacientes con diferentes formas de hiperfenilalaninemia.

Se ha dividido el manual en diferentes apartados todos ellos de indudable interés para personas no avezadas en el tema pero que tienen una necesidad imperiosa de conocer algo más sobre la enfermedad. Los distintos capítulos han sido escritos por los miembros de la Unidad de Seguimiento de la PKU del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Su único objetivo pretende ser divulgativo y de ayuda para las personas que de alguna manera se han visto inmersas directa o indirectamente en el mundo de la PKU. Si nuestra experiencia y este manual les pueden ser de utilidad, nos sentiremos reconfortados.



2. CRIBAJE METABOLICO NEONATAL

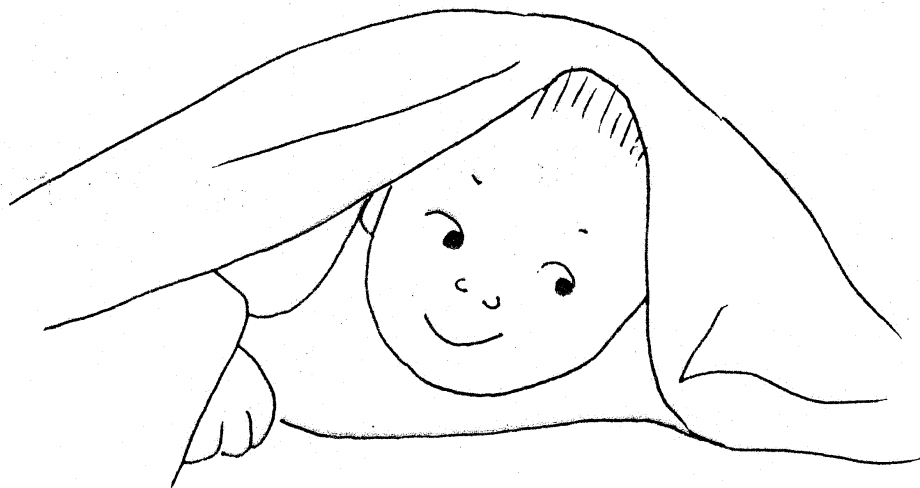
Desde que Fölling (1934) descubrió un trastorno metabólico asociando retraso mental y rasgos fenotípicos especiales, que denominó oligofrenia fenilpirúvica, mucho se ha progresado en el conocimiento de la enfermedad, en el diagnóstico precoz y, especialmente, en el tratamiento de la misma. Fué Bickel (1953) quien demostró por vez primera que los pacientes con oligofrenia fenilpirúvica diagnosticados pronto y tratados con una dieta baja en fenilalanina no presentaban las complicaciones neurológicas propias de la enfermedad y se evitaba el deterioro neurológico hasta entonces irreversible. Estas importantes observaciones motivaron la búsqueda de una prueba sencilla que permitiera el diagnóstico precoz en las primeras semanas de vida para así poder tratar rápidamente el trastorno metabólico y evitar el daño neurológico. A partir de los años 60 aparecieron los primeros programas de detección precoz de la enfermedad mediante la determinación de fenilalanina en la muestra de sangre recogida sobre papel de filtro (Guthrie,1963).

¿Cuándo se inició la detección precoz en España?

En nuestro país la detección neonatal para el despistaje de la hiperfenilalaninemia y el hipotiroidismo congénito se inició a partir del año 1968 en Granada. Posteriormente comenzaron otros programas similares en Barcelona (1970) y Madrid (1973). El Plan Nacional para la Prevención de la Subnormalidad, elaborado bajo los auspicios del Real Patronato de Educación Especial, fué el impulsor de la expansión de los programas de detección en toda España. En la actualidad la cobertura del programa es prácticamente total para todo el territorio español y son pocos los recién nacidos que no son sometidos al cribaje metabólico neonatal mediante la prueba del talón para el despistaje de la hiperfenilalaninemia y del hipotiroidismo.

¿Cuál es actualmente la cobertura del programa?

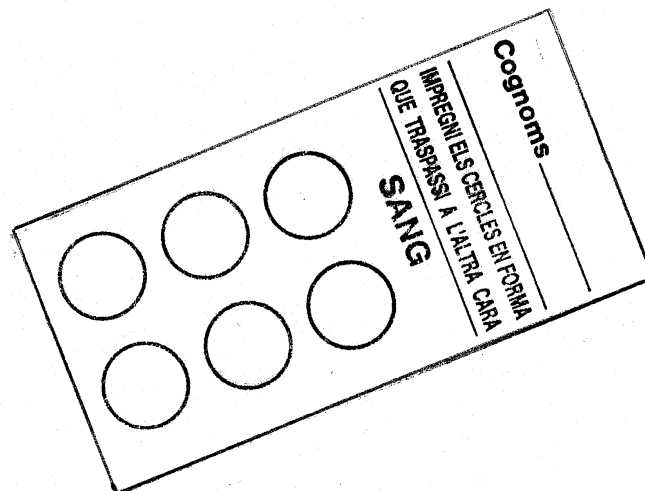
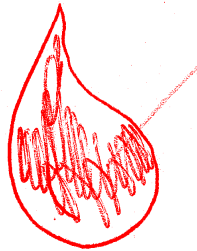
Logicamente la cobertura del programa ha ido en aumento de modo que en 1981 era del 30% de la población de recién nacidos, para pasar al 86% en 1985, y al 98% en 1992. En España desde 1968 se han analizado más de 5 millones de muestras para la detección precoz de metabolopatías con una incidencia para la Fenilcetonuria clásica de 1:17208 recién nacidos y para el hipotiroidismo congénito de 1:2981. En Cataluña, en el Instituto de Bioquímica Clínica de la Corporació Sanitària, se han realizado más de un millón de determinaciones de la Tría Neonatal. La incidencia de Fenilcetonuria es de 1:28993, mientras que de hiperfenilalaninemias 1:14706 y de hipotiroidismo de 1:2033, con una cobertura del 99% de la población de recién nacidos. La frecuencia de PKU en caucásicos varía desde 1:5400 en Irlanda hasta 1:16000 en Suiza, siendo la frecuencia media en Europa y Estados



Unidos de 1:10000. Llama la atención la baja incidencia de casos positivos para la fenilcetonuria comparados con la media europea al tiempo que se incrementa la incidencia de formas más leves de la enfermedad, denominadas hiperfenilalaninurias moderadas, debido a la existencia de mutaciones leves propias del área mediterránea.

¿Cuál es el paso siguiente una vez detectado un nuevo caso?

Cuando el resultado del cribaje metabólico es positivo los pacientes son remitidos a las unidades de tratamiento y seguimiento correspondientes, distribuidas por todo el territorio español. En nuestro Centro, cuando llega el paciente se aplica un protocolo de confirmación diagnóstica, diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento que detallaremos en otro apartado (cap.11).



3. La PKU

La **fenilcetonuria (PKU)** es un error congénito del metabolismo de la fenilalanina.

¿Qué es el metabolismo?

El **metabolismo** es el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en nuestro organismo, gracias a las cuales se generan todos los compuestos que van a formar nuestros órganos y tejidos, y también la energía necesaria para que nosotros podamos vivir, movernos, crecer, e incluso pensar, es decir, para que funcione todo nuestro cuerpo, especialmente el cerebro. Todas estas reacciones se realizan en cadena, formando vías metabólicas, de manera que cada compuesto tiene su propia vía para formarse y para degradarse convirtiéndose en energía. Así, el metabolismo es un conjunto de vías entrecruzadas que se asemejan a un mapa de carreteras o trenes, en el que cada estación sería una reacción metabólica. Estas reacciones se producen gracias a la acción de unas proteínas, las enzimas, que las facilitan.

¿Qué es la fenilalanina?

La **fenilalanina** es un aminoácido que tiene su propia vía metabólica, por la cual es capaz de formar un compuesto muy parecido a ella, la **tirosina**, gracias a la acción de una enzima, la **fenilalanina hidroxilasa**. Tanto la fenilalanina como la tirosina son **aminoácidos**, es decir, sillares básicos de unos compuestos mucho más grandes y específicos, las **proteínas**. Estas están formadas por una cadena muy larga de aminoácidos, que se enlazan como las perlas de un collar, en un orden especial para cada una de ellas, que determina su forma en el espacio y con ello, su buen funcionamiento. Cuando las proteínas se degradan, se liberan los aminoácidos y estos pueden utilizarse para formar otras proteínas nuevas de nuestro organismo o bien para generar energía.

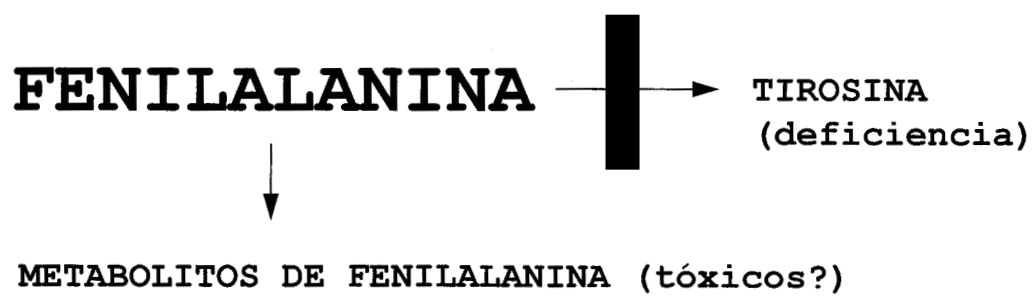
¿Qué significa un error metabólico?

Cuando existe un **error** en el metabolismo puede ser que alguna de estas reacciones no se produzca tan eficazmente como sería de esperar y, lógicamente, los compuestos anteriores a la reacción se acumulen, mientras que los que deberían formarse estén deficitarios. En nuestro caso, la **PKU** es un **error del metabolismo de la fenilalanina**, que no puede convertirse en tirosina porque le falla la enzima que colabora en esta reacción, la fenilalanina hidroxilasa. Esto causa una acumulación de la fenilalanina en todos los tejidos y células del organismo que se traduce en una elevación de su concentración en sangre y orina. No sólo se acu-

METABOLISMO DE LA FENILALANINA

FENILALANINA → TIROSINA

PKU



mula la fenilalanina sino también unos compuestos que se forman a partir de ella, las fenilcetonas, que se eliminan por la orina y son las que dan el nombre a la enfermedad: **fenilcetonuria o PKU**.

¿Por qué decimos que este error es congénito?

Decimos que este error es **congénito**, porque nacemos con él, ya que es hereditario. Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada **genéticamente (codificada)**, es decir, que heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que cada una de las reacciones del metabolismo se realicen sin errores. Si heredamos de ambos padres una información errónea o parcialmente alterada (que es muy habitual en algunos puntos del metabolismo, como el que causa la PKU), aquel punto concreto funcionará mal y se puede llegar a producir una **enfermedad metabólica congénita**.

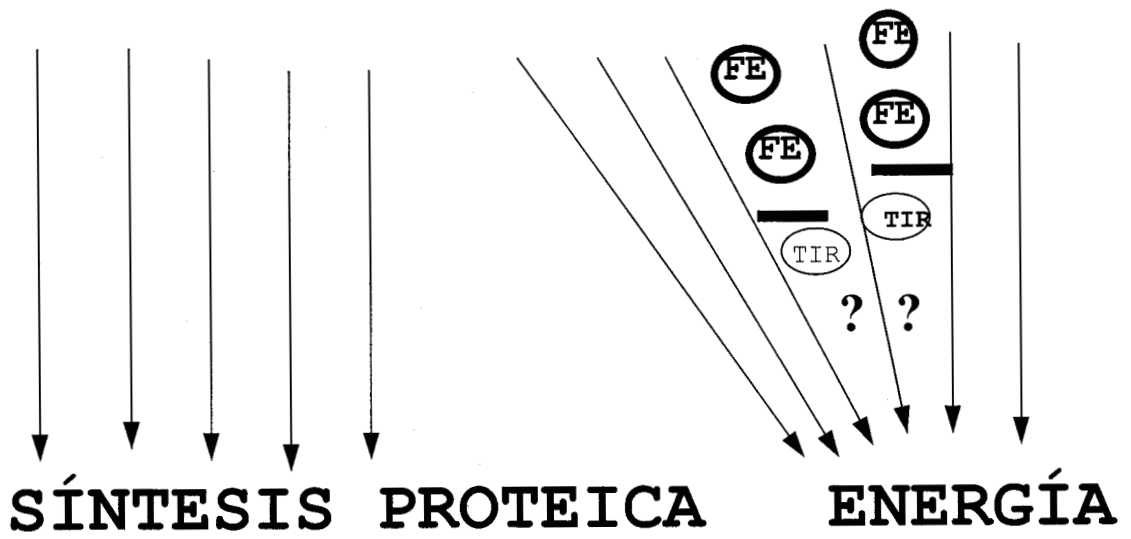
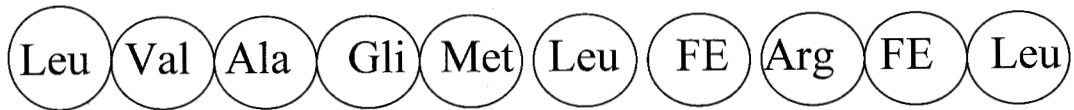
¿Qué ocurre en el caso de un niño/a que nace con la PKU?

El bebé nace totalmente normal, ya que hasta el momento del parto es su madre la que se encarga de metabolizar todos los compuestos y ella lo hace bien, aunque sea portadora de una información errónea (capaz de transmitir la PKU). Cuando el bebé nace y comienza a alimentarse, las proteínas de la leche se degradarán y liberarán todos los aminoácidos, que se metabolizarán correctamente cada uno siguiendo su propia vía. No obstante, la fenilalanina tendrá interferida su vía de transformación en tirosina, ya que la fenilalanina hidroxilasa no se ha formado bien, y comenzará a acumularse, dando las fenilcetonas. La tirosina, en cambio, no se formará en cantidad suficiente para poder utilizarse en la síntesis de otras proteínas que necesita el cuerpo del bebé para crecer. Tendremos un **error metabólico!** Se habrá roto el **equilibrio** que debe haber en el organismo entre todos sus compuestos para que el metabolismo funcione correctamente! Esto puede tener consecuencias malas para el niño, que no se detectarán hasta pasados unos meses.

¿Qué hay que hacer para evitar las consecuencias de la PKU?

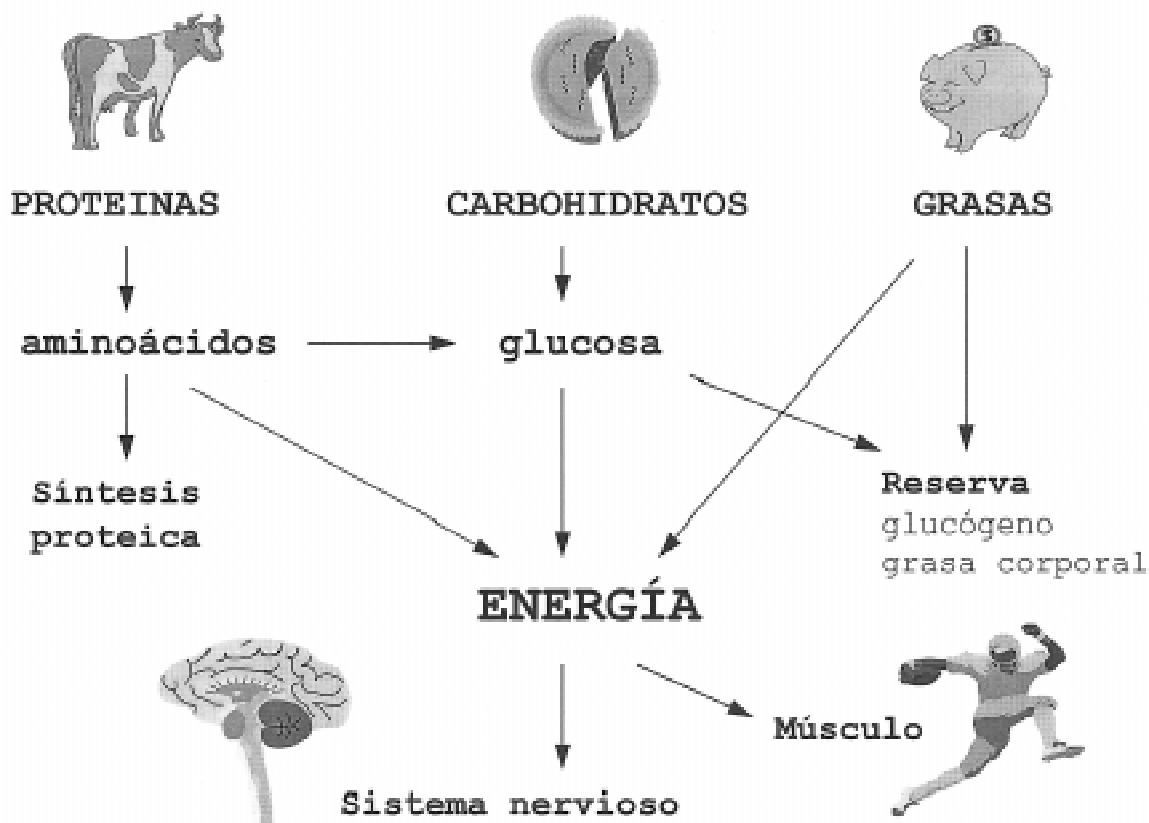
Habrá que actuar lo más rápidamente posible (diagnóstico precoz) e instaurar un **tratamiento**. Éste se basa simplemente en evitar que se acumule en grandes cantidades la fenilalanina, suprimiéndola de la dieta, mientras que se suplementa ésta con tirosina para evitar su deficiencia. De esta forma se vuelve a conseguir **el equilibrio** que se había roto al interrumpir una vía metabólica y todo el metabolismo vuelve a funcionar correctamente. Tanto la fenilalanina como la tirosina son **aminoácidos indispensables** para la formación de proteínas que constituirán el cuerpo del recién nacido, por lo que la restricción de fenilalanina debe ser la adecuada para cada niño, de forma que alcance una concentración en san-

PROTEINAS



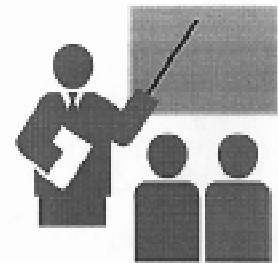
gre y tejidos correcta. Al suprimir algo tan importante como es un aminoácido de la dieta, se pueden ocasionar algunos problemas secundarios, que justifican que esta dieta restringida en fenilalanina deba ser adaptada y suplementada con otros muchos micronutrientes, para que resulte lo más completa posible (ver cap.5).

Aún cuando la PKU es una condición hereditaria que, no tratada, puede conllevar una grave enfermedad, modificando los **factores ambientales: DIETA Y EDUCACIÓN** de padres e hijos (es decir, el **conocimiento de la PKU**), lograremos que nuestros niños puedan llevar una **VIDA NORMAL** en todos los sentidos, con mínimas limitaciones, prácticamente alimentarias.

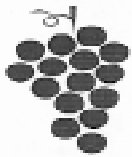




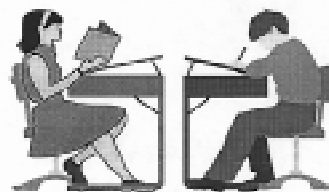
FACTORES AMBIENTALES



DIETA + EDUCACIÓN



VIDA



NORMAL

PKU

4. LA HIPERFENILALANINEMIA MODERADA

Los pacientes con concentraciones plasmáticas de fenilalanina elevadas pero inferiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ (<6 mg/dl) en el diagnóstico inicial y que, a lo largo del seguimiento (con dieta normal), mantienen valores inferiores son considerados hiperfenilalaninemias moderadas que no precisan dieta.

¿Y también deben ser controlados de cerca estos pacientes?

Efectivamente, son seguidos desde el punto de vista bioquímico y clínico para controlar, por un lado, que en algún momento los niveles no asciendan por encima de 360 $\mu\text{mol/L}$ (en nuestra serie nos hemos encontrado con esta eventualidad en dos pacientes y lógicamente en estos casos se debe iniciar un régimen restrictivo), y al mismo tiempo se debe controlar la evolución neuropsicológica. Desde el punto de vista pediátrico su evolución ponderal y somática es totalmente normal. Lógicamente con dieta normal no presentan ningún tipo de déficit carencial. Se deben seguir las normas alimentarias de cualquier niño normal, teniendo la precaución de no abusar de los alimentos más ricos en fenilalanina durante los períodos de descompensación (estrés, intervenciones, infecciones en especial). En estos momentos es conveniente aumentar el aporte de hidratos de carbono y restringir por unos días las proteínas. También se debe tener la precaución de evitar los preparados farmacológicos que contengan Aspartamo (para no aumentar más las concentraciones plasmáticas de fenilalanina).

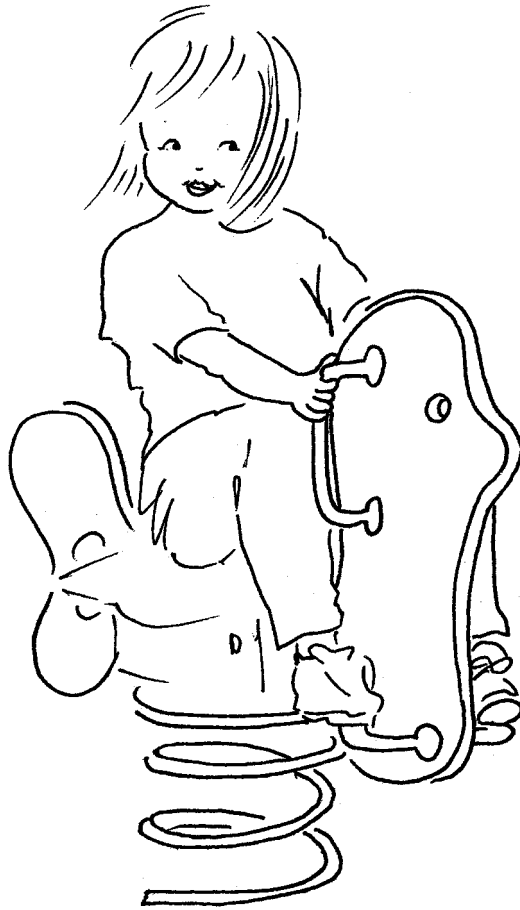
¿Su desarrollo intelectual será normal?

Desde el punto de vista neurológico la evolución de estos niños es también favorable, mantienen un desarrollo psicomotor normal, están bien adaptados a la escuela con un rendimiento escolar adecuado. Algunos presentan una moderada hipercinesia, son nerviosos e intranquilos, se distraen con facilidad y prestan poca atención en clase. Sin embargo con un buen asesoramiento psicopedagógico y trabajo en la escuela la tendencia evolutiva es favorable. Unos pocos manifiestan trastornos del ritmo de sueño, con dificultades para conciliar el sueño o despertar fácil, que tienden a mejorar. Ninguno de ellos ha presentado crisis epilépticas.

En los últimos tiempos hemos tenido tendencia a espaciar los controles de los pacientes con hiperfenilalaninemia moderada que no siguen dieta, especialmente en los niños más mayores. La idea es continuar con un control anual en el hospital y un control semestral bioquímico, mediante sangre seca en papel de filtro. De esta manera se siguen controlando de cerca las concentraciones de fenilalanina. Además se ofrece la posibilidad a las familias de practicar una nueva determinación en papel si observan a su hijo/a más nervioso o intranquilo, o después de cuadros infecciosos, para confirmar que las concentraciones de fenilalanina no se han elevado.

Y ¿cuándo son dados de alta?

La idea actual en los pacientes de sexo masculino a partir de los 9-10 años, si las concentraciones no han variado, es darles de alta. En las niñas hay que proseguir con los controles, si bien más espaciados aún si cabe, para volverlas a seguir más de cerca a partir de la adolescencia ante la posibilidad de embarazo, período en el cual probablemente algunas de ellas deberán seguir una dieta algo restrictiva en fenilalanina, para evitar que los niveles de fenilalanina maternos superen las cifras consideradas peligrosas para producir toxicidad al feto (cap.9).



5. ALIMENTACION EN LA PKU

Los principios básicos que orientan la alimentación en el niño PKU son los mismos que en el resto de los niños. Las necesidades calóricas aportadas por los macronutrientes, deben de ser las apropiadas para cada edad, así como también el reparto calórico es similar al de los otros niños, variando según el período de vida. En el lactante se acepta que el reparto tiene que ser del 10, 35 y 55 % de proteínas, lípidos y hidratos de carbono, respectivamente, variando con la edad, pasando a ser en el niño mayor de 15, 30 y 55 %.

Son también idénticas las necesidades diarias por lo que se refiere a vitaminas y oligoelementos, estando condicionados por las diversas etapas del crecimiento.

El trastorno del niño PKU afecta al metabolismo de las proteínas. Como ya hemos dicho anteriormente (cap.3), las proteínas están compuestas de una cadena de diversos aminoácidos - 20 en total - y uno de ellos es la fenilalanina. La fenilalanina es un nutriente esencial, ya que el organismo lo utiliza para formar las proteínas de los músculos, neurotransmisores, hormonas, enzimas digestivos, anticuerpos, etc. Por lo tanto es importante que nuestro organismo tenga una cierta cantidad de fenilalanina.

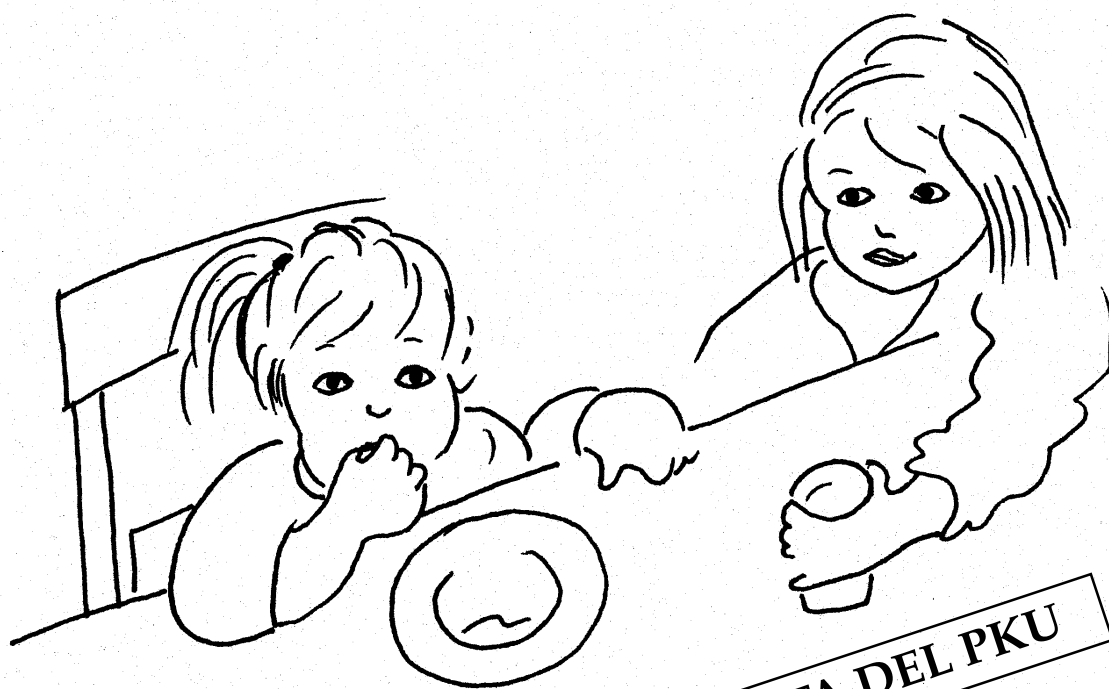
También es importante que no exista un exceso de fenilalanina, ya que este exceso interfiere en la producción de las sustancias químicas que hemos mencionado anteriormente. Por ejemplo: en nuestras neuronas existen sustancias que se denominan neurotransmisores, los cuales llevan los mensajes de célula a célula, siendo necesaria la fenilalanina para su síntesis. Pero un exceso interfiere en la regulación de los neurotransmisores, dando lugar a graves e irreversibles alteraciones neurológicas.

¿Qué produce un aumento de Fenilalanina?

El aumento se produce cuando el metabolismo de este aminoácido se encuentra alterado por un error congénito que afecta su transformación en tirosina, la PKU, y en mucha menor proporción, la hiperfenilalaninemia moderada (ver cap.3).

¿Cómo evitaremos que se acumule la fenilalanina en nuestros niños PKU?

Ya que el organismo de nuestros niños PKU no puede metabolizar bien la fenilalanina, deberemos intentar que ésta no se acumule en exceso pero, por otro lado, exista en la mínima cantidad necesaria para sus requerimientos básicos. Como la fenilalanina forma parte de todas las proteínas deberemos eliminarlas en su mayor parte de la alimentación de nuestros niños PKU.



TODOS PARTICIPAN EN LA DIETA DEL PKU

El organismo funciona como una fábrica química. Los materiales que ingresan son separados en sus diversos componentes (en el caso de las proteínas son los aminoácidos), y a continuación son nuevamente reutilizados para formar nuevas estructuras, siguiendo unas instrucciones que siempre son las mismas y que están genéticamente determinadas. Son las llamadas vías metabólicas. En nuestros niños PKU la vía metabólica de la fenilalanina se encuentra alterada, por lo tanto gran parte de esta fenilalanina no sigue su vía metabólica normal, con lo cual se acumula y produce una concentración elevada en sangre, conduciendo a las alteraciones antes mencionadas.

¿Qué alimentos contienen mayor cantidad de fenilalanina?

Todos los alimentos contienen fenilalanina, aunque algunos contienen mayor cantidad que otros. Por ejemplo son muy ricas en fenilalanina: todas las carnes, aves, pescados, leche y derivados, quesos, huevos; también contienen bastante fenilalanina los cereales y sus derivados; contienen menor cantidad las verduras, hortalizas, frutas y prácticamente no contienen fenilalanina las grasas puras y el azúcar.

Por esto, cuando se insta una dieta para estos niños hay que tener en cuenta el aporte de fenilalanina de los diversos nutrientes, para no sobrepasar su capacidad de metabolizar la fenilalanina. Pero también tendremos en cuenta que es necesaria una cantidad mínima de fenilalanina que debe ser administrada a estos niños para cumplir sus funciones.

¿Qué deben de comer?

Mientras son alimentados exclusivamente con leche, inicialmente se retira la lactancia materna o fórmula adaptada, hasta que la concentración sanguínea de fenilalanina sea correcta. Una vez superada esta fase, se mezclan preparados exentos de fenilalanina con fórmulas adaptadas o con leche materna, según su tolerancia, que viene reflejada en la concentración plasmática de fenilalanina.

Cuando se inicia la alimentación complementaria -beikost- los niños son alimentados además de leche, con cereales, purés de verduras o alimentos sólidos. Normalmente se disminuye la ingesta de leche adaptada o materna, pero continúan con los preparados exentos de fenilalanina.

En los niños mayores y adultos, las dosis de preparados exentos de fenilalanina se adecuarán a sus necesidades y cambios metabólicos propios de la edad, pero siempre será necesario el aporte de preparados exentos de fenilalanina.

Tan pronto como las niñas inician la pubertad y son capaces de tener descendencia hay que informarlas de que la fase preconcepcional y la gestación son períodos muy importantes, en donde las concentraciones de fenilalanina deben de



ser controladas con mucho cuidado, ya que un exceso o un defecto podrían dar lugar a alteraciones irreversibles en el feto.

¿Cuánto tiempo deben tomarse los preparados exentos de fenilalanina?

Los preparados exentos de fenilalanina son imprescindibles durante toda la vida, ya que con una dieta únicamente restrictiva, nunca alcanzaríamos a cubrir las necesidades proteicas del individuo.

¿Existen situaciones que deben preocupar a la familia?

Nuestro organismo necesita, para cumplir su innumerables funciones un aporte energético suficiente. Cuando este aporte no llega del exterior - ayuno, vómitos, rechazo de ingesta - o cuando las necesidades se encuentran aumentadas - enfermedades, crecimiento, excesiva actividad física - nuestro organismo utiliza, entre otros nutrientes, sus propias proteínas, y hemos dicho que esas proteínas contienen fenilalanina, por lo cual, los niveles de fenilalanina aumentan exageradamente. Es lo que se denomina “**hipercatabolismo**”.

Por lo tanto, cuando estas situaciones suceden, tenemos que paliar el aumento de necesidades energéticas ofreciendo nutrientes que no contengan fenilalanina, como son los líquidos azucarados, o preparados especiales (mezclas de grasas e hidratos de carbono).

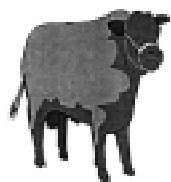
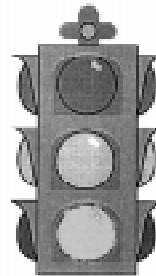
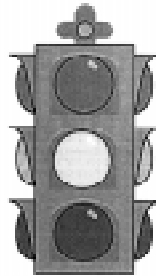
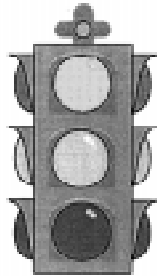
¿Por qué deben de hacerse encuestas dietéticas periódicas?

Es el mejor método que podemos utilizar para saber si nuestro hijo recibe los macro y micronutrientes, calorías y fenilalanina adecuados y poder hacer las modificaciones pertinentes en su dieta, adecuándola a su edad, actividad física y tolerancia a la fenilalanina.

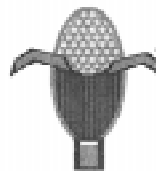
Es importante que toda la familia conozca el tipo de dieta de su hijo, así como en situaciones especiales como puede ser el ámbito escolar, cuando acuda por su edad.

LA DIETA DE UN AFECTO DE PKU ES PARA TODA LA VIDA

ALIMENTOS PROHIBIDOS, PERMITIDOS Y RECOMENDADOS



leche y derivados

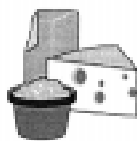


patatas
arroz



cebolla
champiñón
tomate

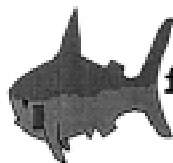
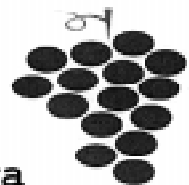
carnes



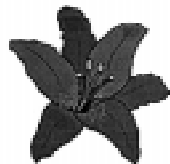
cereales
palomitas

frutas

aceite
de oliva



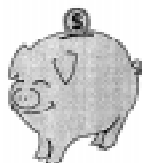
frutos secos



espinacas
brócoli
espárrago



coliflor
judías verdes
lechuga



aves

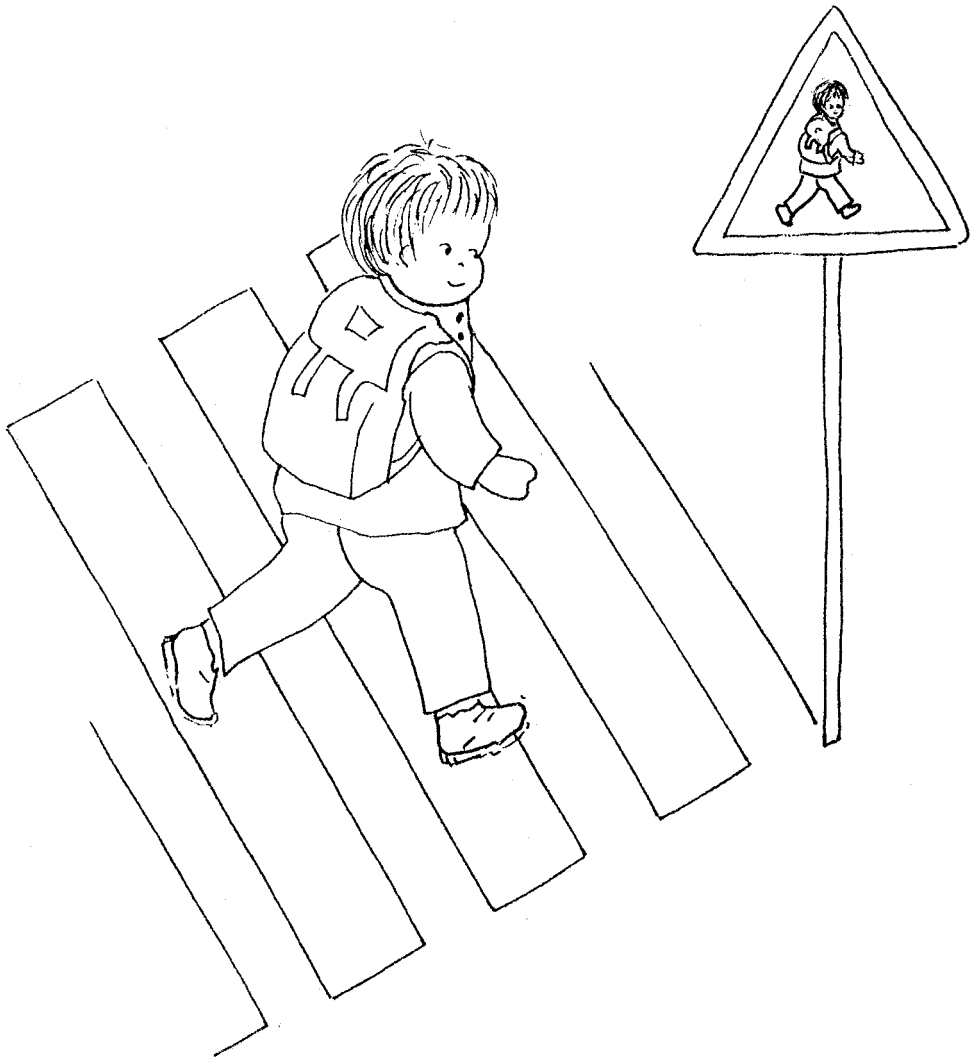
plátano
aguacate



embutidos

Consejos para los padres

- **Toda la familia y círculo de amigos tiene que estar informada de la dieta de su hijo.**
- **Siempre tenga un remanente de los productos dietéticos que utiliza su hijo.**
- **No cambie demasiados alimentos a la vez en la dieta de su hijo.**
- **Recuerde que durante enfermedades o si tienen fiebre, las concentraciones de fenilalanina aumentan.**
- **Cuando el niño sea mayor, hágalo participe de la preparación de su dieta.**
- **Sea muy estricta con la dieta.**
- **No permita que su hijo pruebe alimentos no permitidos.**
- **Nunca diga a su hijo que su alimento tiene mal olor o sabor.**



6. LA SALUD EN LA PKU

Una vez su hijo ha sido diagnosticado de fenilcetonuria o de hiperfenilalaninemia será controlado en nuestro centro, donde realizaremos todas aquellas pruebas complementarias y visitas que sean necesarias para obtener su máximo bienestar.

Desde el punto de vista médico, haremos unos controles analíticos exhaustivos y unos controles clínicos periódicos, en los que vigilaremos primordialmente su desarrollo pondoestatural y controlaremos las diversas alteraciones que puedan propiciar una descompensación de su equilibrio metabólico, fundamentalmente procesos infecciosos, por otra parte muy frecuentes en todos los niños durante sus primeros años.

En relación con el control nutricional, tema que nos preocupa primordialmente y para asegurar un crecimiento correcto, además de otros estudios analizaremos cuidadosamente el metabolismo a nivel óseo. Para ello realizaremos algunas exploraciones como las comentadas a continuación.

Mineralización ósea. Densitometría.

El proceso de mineralización ósea se inicia unas semanas antes del parto y alcanza su grado máximo de evolución durante la tercera década de la vida.

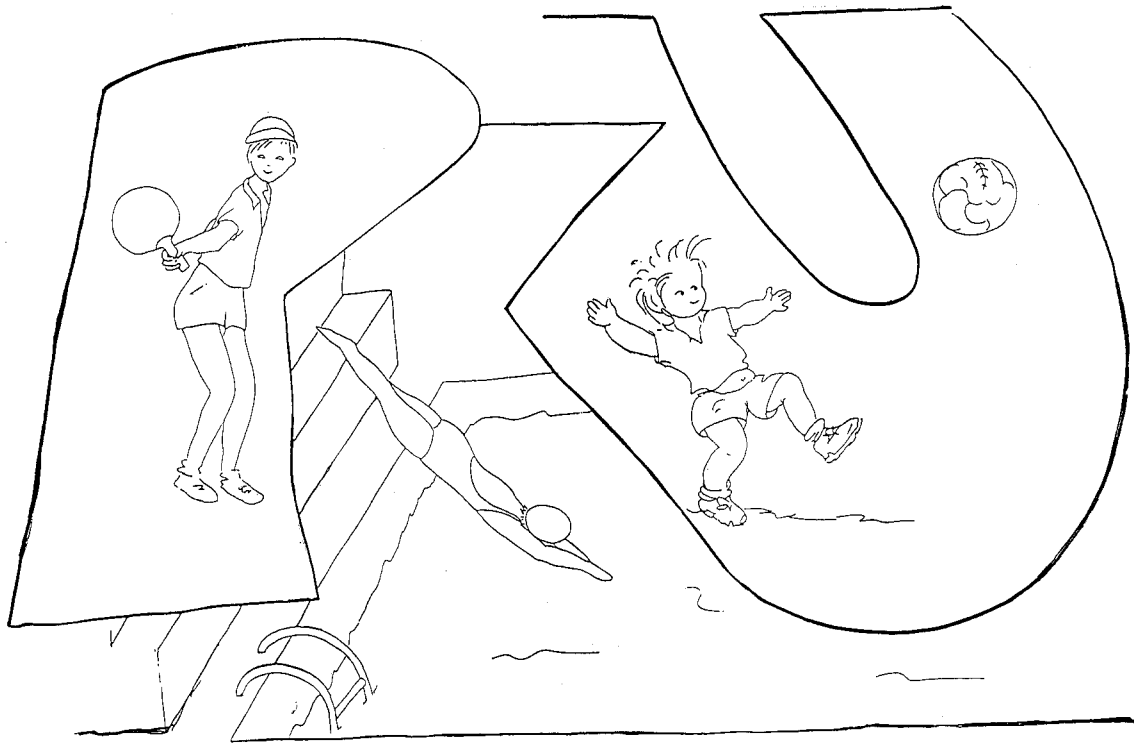
Esta mineralización disminuye después de los 45 años, pudiendo ocasionar osteoporosis, presentándose en estos casos una mayor facilidad para las fracturas.

En algunos niños se ha observado un nivel de mineralización ósea disminuido, lo que nos indica que es un problema que debemos investigar sistemáticamente para iniciar un tratamiento ante las primeras evidencias de disminución de la masa ósea.

¿Cómo podemos estudiar la masa ósea de estos huesos?

Podemos utilizar la radiología habitual para descartar la posibilidad de anomalías en el tejido óseo, pero es un método tardío, es decir, cuando existen alteraciones en la radiografía simple se ha podido perder entre un 30% y un 40% de la masa ósea.

Actualmente la prueba más interesante en esta situación es la Densitometría ósea, muy utilizada en adultos. Se trata de una técnica incruenta, que exige inmovilidad durante la exploración, fácil de conseguir mediante la colaboración de los



niños. La radiación recibida por el niño es prácticamente nula, unas 30 veces inferior a la producida con la práctica de una radiografía de tórax.

Realizamos el estudio densitométrico alrededor de los 11-12 años.

Para completar el estudio del metabolismo óseo realizamos determinaciones en sangre y orina de diversos componentes que intervienen en el metabolismo del hueso.

Todos estos controles estarán encaminados a prevenir complicaciones y, como decíamos al principio, a lograr el máximo bienestar de su hijo, objetivo que sin duda podemos entre todos conseguir.

En referencia al régimen de vida que su hijo puede seguir, comentaremos a continuación algunos aspectos que pueden suscitar algunas dudas y que enfocamos en forma de preguntas planteadas.

Dieta

Ahora es pequeño y nosotros le preparamos la dieta pero **¿cuando sea más mayor tendremos problemas?**

Indudablemente en los niños pequeños es más fácil imponer la dieta que en otras edades, pero lo importante es una educación progresiva que lleve al convencimiento de la necesidad de realizar un tratamiento dietético de por vida. Así el niño cuando tenga capacidad de decidir por sí mismo con más facilidad conseguirá mantener una disciplina en relación con su alimentación.

¿Le puede pasar algo si un día come alimentos no permitidos?

La fenilcetonuria requiere un control estrecho de la ingesta de fenilalanina, por lo tanto no debe transgredirse la dieta, pero como un hecho aislado si un día se come un alimento no permitido no ocurrirá nada y no hay que pensar en que se ha intoxicado o que puede ser peligroso.

Controles Médicos

¿Tendremos que venir mucho al hospital?

Logicamente serán necesarios una serie de controles periódicos, más frecuentes en los primeros meses de vida y que luego serán más espaciados, en los que investigaremos los niveles de fenilalanina en sangre, el desarrollo físico y psíquico de su hijo y algunas exploraciones complementarias. En la inmensa mayoría de los casos, dado que efectuaremos las determinaciones de fenilalanina en sangre seca remitida por correo, serán suficientes unas dos visitas al año.

¿Puede ser controlado por su médico?

Por supuesto que sí, es además aconsejable que un pediatra conozca y vaya controlando a su hijo, deberá tratarlo como a otro niño cualquiera y prescribir cualquier medicación como vitaminas, antibióticos etc. con la única precaución de no prescribir fármacos en los que figure el aspartamo en su composición, pudiendo encontrarse este detalle en un vademecum convencional en la gran mayoría de casos. Además nosotros le facilitaremos una lista con los medicamentos que incluyan este compuesto.

Debemos tener en cuenta que este producto se utiliza como edulcorante por lo que puede estar incluido en la composición de algunos tipos de caramelos o golosinas.

¿Puede vacunarse mi hijo?

Su hijo debe seguir el calendario vacunal normal sin ningún tipo de restricción pudiendo presentar los mismos efectos secundarios (dolor, fiebre, etc) que cualquier otro niño y debe recibir el mismo tratamiento que los demás, con la única precaución de evitar el hipercatabolismo.

Actividades

¿Puede llevar vida normal, deporte, salir con amigos...?

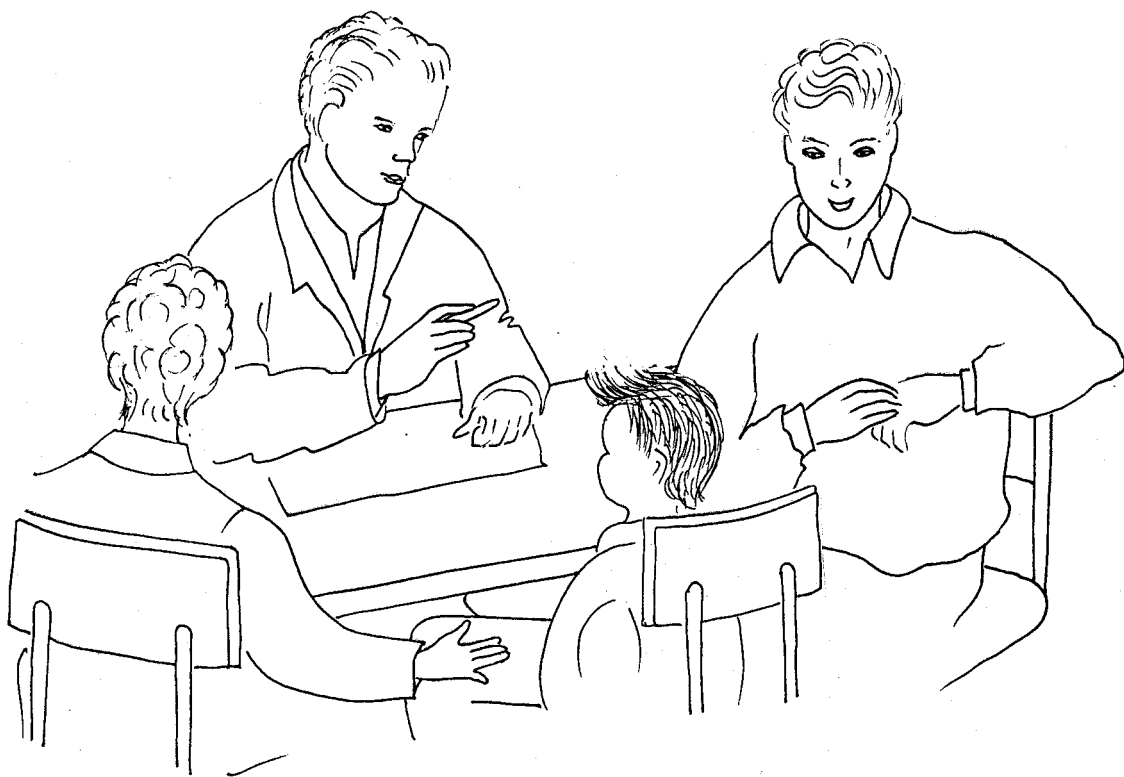
No es que pueda, es que debe hacer una vida normal, como la de cualquier niño de su edad, debe pensar que su hijo es una persona sana y debe tratarlo como tal, intentando no sobreprotegerlo, por lo que puede hacer deporte, viajar etc. con la única precaución de controlar su dieta y mantener las concentraciones plasmáticas de fenilalanina estables.

7. COMPLICACIONES NEUROLOGICAS DE LOS PACIENTES CON PKU

Es conocido que los pacientes PKU diagnosticados y tratados adecuadamente tienen una evolución y desarrollo normales. Sin embargo recientes estudios han revelado que aún a pesar de un correcto diagnóstico, tratamiento dietético y control bioquímico adecuado, algunos pacientes manifiestan problemas intelectuales, neuropsicológicos, dificultades en los aprendizajes y en el desarrollo psicomotor. Al mismo tiempo se reportan anomalías en los exámenes neurofisiológicos (EEG y potenciales evocados visuales) y en la neuroimagen (resonancia magnética craneal) en algunos pacientes. También se ha demostrado en algún paciente una disfunción del lóbulo frontal mediante tomografía por emisión de positrones durante la realización de pruebas de atención. Se atribuyen estos problemas neurológicos menores a una alteración en el balance del metabolismo de los neurotransmisores, con disminución de las concentraciones de dopamina y serotonina, que pueden llegar a producir estos pequeños déficits funcionales. De hecho, una elevación importante en la concentración plasmática de fenilalanina interfiere en el transporte de los aminoácidos precursores, tirosina y triptófano y, con ello, en la síntesis de los neurotransmisores derivados de ellos.

Desde el punto de vista neuropsicológico ¿qué se debe controlar en los pacientes PKU?

Lo más importante es el diagnóstico y tratamiento instaurados precozmente, seguidos de un buen control dietético, bioquímico y nutricional. Logicamente debemos controlar el desarrollo psicomotor, la evolución del lenguaje, el desarrollo intelectual, el rendimiento escolar, con especial énfasis en los trastornos por déficit de atención (ya de por sí frecuentes en la población normal, pero mucho más en el PKU). Estos trastornos de atención pueden repercutir negativamente en los aprendizajes y en la integración escolar. En caso que se presenten será conveniente un soporte psicoterapéutico y pedagógico y en algunos casos complementarlo con algún fármaco.



8. ASPECTOS PSICOLÓGICOS

La detección de la PKU, como cualquier enfermedad crónica, produce un impacto familiar y numerosos interrogantes asaltan a la familia ¿por qué esta enfermedad? ¿se desarrollará el niño con normalidad? ¿tendrá un retraso? ¿cómo reaccionará ante la dieta?

Al recibir el diagnóstico afloran en los padres múltiples sentimientos que van desde la sorpresa, la incertidumbre, la inseguridad, hasta lograr hacer frente a la enfermedad con una actitud de aceptación y confianza.

Una respuesta madura y serena por parte de los padres es **el mejor apoyo** para un niño con PKU, cuya educación tendrá características propias dada la atención especial que requiere.

El desarrollo psíquico del niño afecto de PKU no presentará problemas especiales si la detección ha sido precoz y la dieta correcta. Sin embargo, si la detección ha sido tardía y/o el seguimiento de la dieta incorrecto puede presentar retraso mental y problemas de carácter, pues los estudios revelan que niveles altos de fenilalanina van asociados a retraso y alteraciones de carácter.

A pesar de ello, aún en el caso de seguir un buen control, los niños afectados de PKU tratados tienen un mayor riesgo, respecto a la población general, de presentar disfunciones, principalmente en las áreas perceptivo-motrices y consecuentemente, futuras dificultades de aprendizaje. Asimismo presentan también un mayor riesgo de alteraciones de conducta como hipercinesia, trastornos de comportamiento, déficit de atención, etc...

Por todo ello **es conveniente un seguimiento psicológico para prevenir posibles dificultades.** El examen psicológico, que se realiza mediante entrevistas y técnicas psicométricas, deberá valorar tanto las disfunciones cognitivas como posibles alteraciones de carácter y, en el caso de confirmarse algún problema, orientar el tratamiento adecuado, bien sea psicopedagógico para las disfunciones cognitivas, o psicoterapéutico para las alteraciones del carácter.

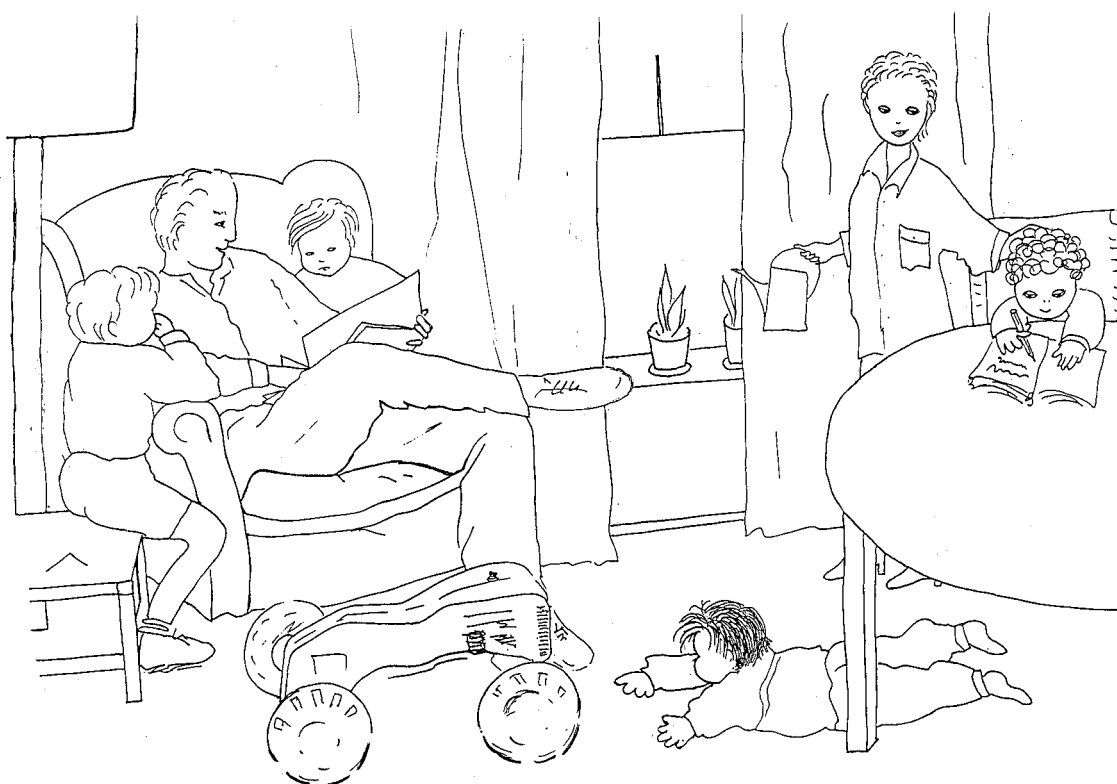
Asimismo, las características especiales de estos niños (control de la dieta, visitas médicas, análisis periódicos, etc...) pueden dar lugar a fluctuaciones en la dinámica familiar y conflictos sobreañadidos. Por ello, el seguimiento psicológico puede orientar los problemas derivados de esta situación, ya que los niños pueden presentar conductas negativistas, opositoristas o de rechazo, tanto a la dieta como a los controles médicos y pueden utilizar su enfermedad para manipular a los adultos.

El proceso educativo tendrá un papel determinante en el éxito del tratamiento. Por ello es imprescindible en primer lugar que los padres dispongan de una **adecuada información acerca de la enfermedad.**

Los padres deben seguir unas **normas educativas coherentes**, como para cualquier niño de esa edad, y evitar actitudes de sobreprotección, ansiosas o ambivalentes, que puedan perjudicar el futuro desarrollo psíquico del niño.

Uno de los objetivos educativos será ir aumentando paulatinamente la **independencia y responsabilidad** del niño, implicándole progresivamente según su edad en la enfermedad, informándole de la misma, de los cuidados que requiere, dejándole que seleccione su dieta y lleve un papel activo en la misma y que, finalmente, lleve un control responsable de su vida, dieta y controles médicos.

El buen desarrollo psíquico y mental del niño afecto de PKU depende tanto de los cuidados médicos como de los valores, actitudes y responsabilidad que los padres puedan transmitirle.



9. PKU MATERNA

El feto de una madre con fenilcetonuria o hiperfenilalaninemia está expuesto a concentraciones de fenilalanina más elevadas que las de la sangre materna (1,7 veces aproximadamente).

Las concentraciones plasmáticas altas de fenilalanina de la madre ¿son peligrosas para el feto?

La concentración elevada de fenilalanina es tóxica para el feto y el riesgo de daño fetal puede traducirse en aborto, retardo del desarrollo intrauterino y diferentes anomalías estructurales, hasta alcanzar un 80% en la fenilcetonuria clásica y algo inferior en las hiperfenilalaninemias moderadas.

¿Por qué siguen habiendo mujeres PKU que no reciben dieta?

En la actualidad aún existe el problema de las mujeres afectas de hiperfenilalaninemia moderada o PKU que, sin conocer su enfermedad, pues no fueron sometidas al cribaje metabólico neonatal, que aún no se realizaba cuando nacieron, puedan engendrar hijos con la embriofetopatía por hiperfenilalaninemia.

¿Qué medidas pueden tomarse para prevenir la embriopatía por PKU materna?

Las pacientes de sexo femenino con fenilcetonuria o hiperfenilalaninemia deben ser convenientemente informadas y aconsejadas de la necesidad de seguir una dieta muy estricta, baja en fenilalanina (4-6 meses) antes de la concepción y durante todo el embarazo. El control bioquímico/nutricional debe incluir no solamente la fenilalanina, que debe mantenerse en un margen estricto de 120-250 $\mu\text{mol/L}$, sino también periódicamente otros nutrientes, vitaminas, elementos traza, aminoácidos, carnitina y ácidos grasos esenciales. Con estas medidas se podrá lograr el nacimiento de un hijo sano.



10. GENÉTICA DE LA FENILCETONURIA E HIPERFENILALANINEMIA

¿Cómo se hereda la fenilcetonuria?

La fenilcetonuria (PKU) es una condición genética heredada de los dos padres, en la cual el organismo no es capaz de usar uno de los constituyentes de la dieta normal, un aminoácido llamado fenilalanina.

Cada célula de nuestro organismo tiene un conjunto de pequeñas estructuras llamadas cromosomas, los cuales contienen miles de genes responsables del desarrollo físico y mental del individuo. Estos genes están compuestos de ADN. El óvulo materno contiene 23 cromosomas y el espermatozoide paterno otros 23 cromosomas. Recibimos así 23 pares (46 en total) de cromosomas que contienen los genes procedentes la mitad del padre y la otra mitad de la madre. Por lo tanto, todas las células de nuestro organismo tienen los 23 pares de cromosomas, lo que supone entre 50.000 y 100.000 pares de genes. En uno de estos cromosomas (cromosoma 12) hay un gen llamado *PAH*, que cuando está alterado en ambos cromosomas es responsable de la fenilcetonuria o de la hiperfenilalaninemia.

Se estima que cada uno de nosotros porta al menos 10 genes que han sido seriamente alterados como resultado de algún "accidente" celular. En la mayoría de los casos el resultado de estas alteraciones no se observa, porque tenemos todavía el otro cromosoma que lleva una copia del gen sin alterar. La gente que recibe de uno de los padres un gen alterado y el otro normal se denominan "portadores". En cambio cuando ambos padres son portadores y el hijo recibe los dos cromosomas con el gen alterado, este niño manifestará la enfermedad. Así pues, un doble portador presenta la enfermedad.

Cada vez que dos portadores conciben un hijo, la probabilidad de que éste reciba los dos cromosomas con el gen alterado es de uno en cuatro (25%). La probabilidad de que el niño sea sano pero portador es de dos en cuatro (50%), y finalmente la probabilidad de que sea sano y no portador es de uno en cuatro (25%). Este tipo de herencia se denomina *Herencia Autosómica Recesiva* y es la que presenta la fenilcetonuria.

La fenilcetonuria tiene una incidencia de 1 cada 10.000 recién nacidos vivos aunque hay variación según la zona geográfica. La frecuencia de portadores es del 2% en la población general.

¿Podemos estudiar la fenilcetonuria?

Actualmente podemos estudiar el gen *PAH*, aunque debido a la gran cantidad de mutaciones (alteraciones) distintas existentes resulta difícil y lento. Es necesario estudiar el ADN del individuo enfermo y el de sus padres. Combinando diferentes técnicas de biología molecular podemos llegar a conocer la alteración genética en el 95% de los casos.

Ante el embarazo de una pareja que ambos sean portadores y se conozca la alteración en ambos casos podemos realizar el estudio en vellosidad corial (semana 8-11 de embarazo) o en líquido amniótico (semana 16 de embarazo) y conocer si se trata de un feto sano, portador o afecto.

¿Quién debe estudiarse para la fenilcetonuria?

- los niños afectados
- sus padres
- sus hermanos sanos o afectados
- cualquier familiar a riesgo que se determinará tras la historia familiar

¿Qué utilidad tienen estos estudios para las familias PKU?

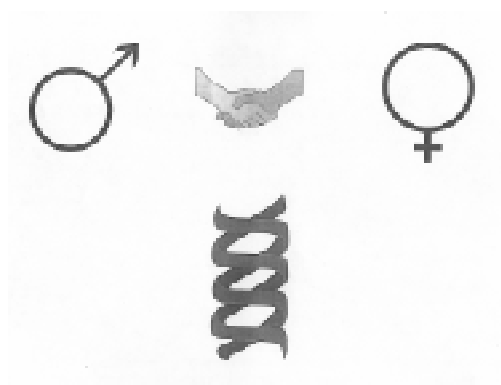
Como ya hemos dicho, la PKU está causada por mutaciones, es decir, alteraciones en el gen *PAH*. Estas alteraciones no son siempre las mismas, sino que se han descrito más de 250 cambios distintos. Según la mutación o mutaciones que tenga, el paciente presentará una forma más leve o una forma más severa de la enfermedad, lo que hace que alteraciones en el mismo gen causen en ocasiones PKU (fenilcetonuria) y en otras HPA (hiperfenilalaninemia). El conocer qué mutaciones tienen nuestros pacientes nos puede ayudar a relacionar el genotipo, es decir, las mutaciones en el gen *PAH*, con el fenotipo, es decir, con las manifestaciones clínicas. Esto, nos ayudará a predecir la gravedad de la enfermedad y orientará el tratamiento dietético del paciente PKU.

Una vez conocidas las mutaciones en la familia PKU o HPA y tras realizar el estudio familiar podremos ofrecer consejo genético (el riesgo para la descendencia), tanto al paciente como a sus familiares (padres, hermanos, etc.).

El hecho de conocer las mutaciones resulta imprescindible para poder ofrecer un diagnóstico prenatal.

Consejo genético.

La PKU es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Esto significa que ambos padres han de ser *portadores* de un gen alterado el cual han pasado a su hijo.



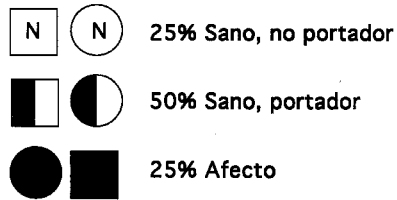
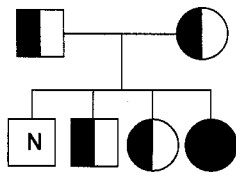


Fig. 1

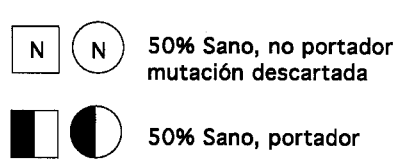
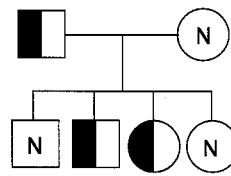


Fig. 2

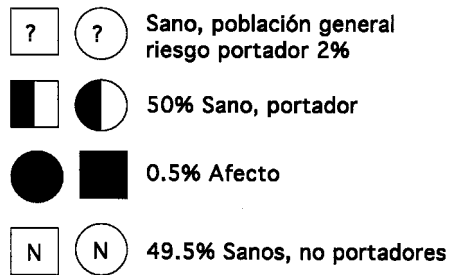
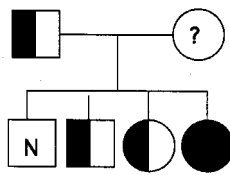
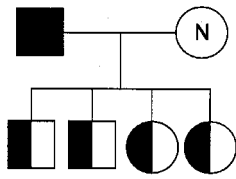


Fig. 3

Fig. 1 Ambos padres son portadores de una mutación en el gen *PAH*. Al tratarse de una enfermedad de herencia autosómica recesiva el riesgo para su descendencia será en cada embarazo del 50% de tener un hijo sano y portador de una de las mutaciones, el 25% de que sea portador de las dos mutaciones y por tanto afecto de PKU o HPA y del 25% de que sea sano y no portador de ninguna mutación.

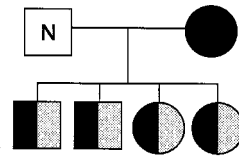
Fig. 2 Si uno de los padres es portador de una mutación y el otro no porta ninguna mutación en el gen (mutación descartada) el riesgo para su descendencia en cada embarazo es del 50% de probabilidad de ser sano no portador de la mutación y 50% de que sea sano y portador de la mutación.

Fig. 3 Si uno de los padres es portador y el otro pertenece a la población general sin estudiar (el riesgo de portadores en la población general es del 2%), el riesgo para su descendencia en cada embarazo será de 50% de sanos portadores de la mutación, 0.5% de heredar las dos mutaciones y ser afecto y 49.5% de ser sano no portador de ninguna mutación.



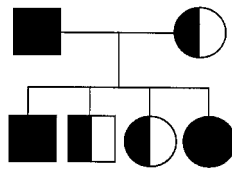
Sano, no portador
 mutación descartada
 Afecto
 100% Sano, portador

Fig. 4



Sano, no portador
 mutación descartada
 Afecta
 100% Sano, portador con posible
 embriopatía debida a niveles
 altos de fenilalanina

Fig. 5



50% afectados
 50% Sano, portador

Fig.6

Fig. 4 Si el padre es afecto de PKU o HPA y la madre no es portadora (mutación descartada) todos sus hijos serán portadores sanos y ninguno afecto.

Fig. 5 Si la madre es afectada de PKU o HPA y el padre es no portador (mutación descartada) todos sus hijos serán portadores y no presentarán PKU ni HPA, pero existe riesgo para el feto en el caso en que los niveles de fenilalanina en la madre no estén muy bien controlados. Por lo tanto, se hace imprescindible consultar con el médico responsable antes del embarazo.

Fig. 6 Si uno de los padres es PKU o HPA y el otro es portador de una mutación, el riesgo en cada embarazo es el 50% de que sea afecto y el 50% de ser portador sano de una de las mutaciones presentes en sus padres.

11.PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LA PKU-HIPERFENILALANINEMIA MODERADA

En 1986 se creó en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona la comisión para el tratamiento y seguimiento de la Fenilcetonuria, que posteriormente fué aprobada por el Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya, que la incluyó en el Plan de Detección Precoz Neonatal. La Unidad de Seguimiento de la PKU del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona está formada por un equipo multidisciplinar constituido por un bioquímico, un pediatra, un gastroenterólogo experto en nutrición, un neuropediatra y un psicólogo. Puntualmente se incorporan al equipo, en función de las necesidades un genetista, una asistente social y un neurofisiólogo. El equipo se reúne quincenalmente para evaluar los resultados globales y analizar los casos problema. Semestralmente tiene lugar una reunión con los responsables del Plan de Detección Precoz para controlar el buen funcionamiento del programa.

Todos los recién nacidos con diagnóstico positivo para la hiperfenilalaninemia son remitidos a nuestro centro para completar su diagnóstico y proceder al tratamiento dietético inmediato si fuera preciso.

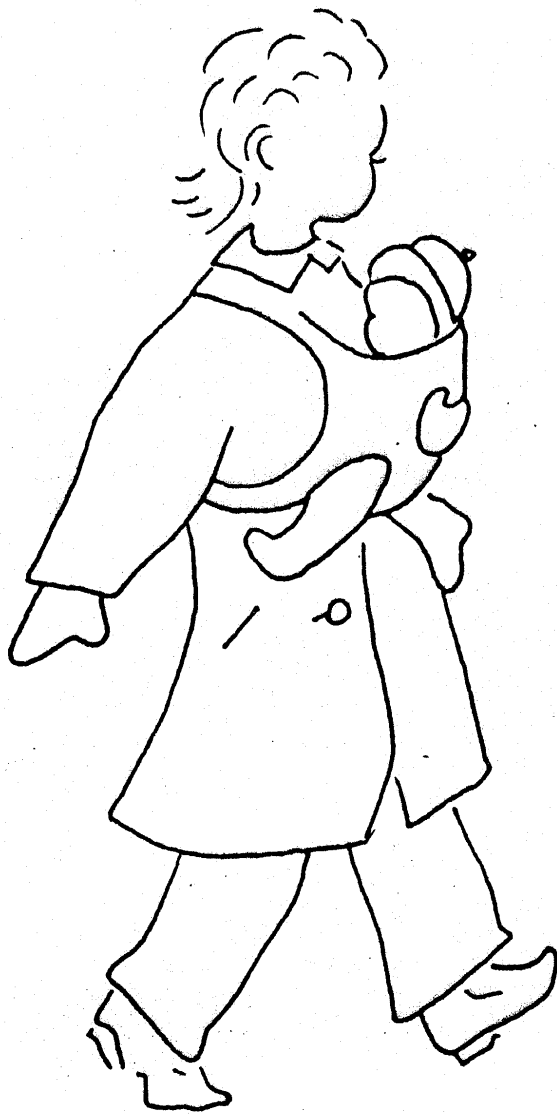
Una vez demostrado el carácter primario de la hiperfenilalaninemia, mediante el análisis cuantitativo de aminoácidos plasmáticos (que muestra una hiperfenilalaninemia con hipotirosinemia), su **diagnóstico diferencial** se basa en:

- el análisis de **pteridinas en orina** (excluye un defecto en la síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina).
- la determinación sanguínea de **dihidropteridina reductasa** (excluye un defecto de la regeneración de dicho cofactor).
- el análisis de la fenilalanina y tirosina plasmáticas tras una **sobrecarga oral de tetrahidrobiopterina** confirmará y orientará el punto de bloqueo en el caso de un defecto de la síntesis del cofactor.
- la cuantificación de aminoácidos y metabolitos de fenilalanina en orina, son estudios complementarios.

En función de la concentración plasmática de fenilalanina y una vez descartado el defecto de cofactor nos podemos encontrar con dos situaciones:

A) CONCENTRACION PLASMATICA DE FENILALANINA $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 6 \text{ mg/dl}$). Se trata de una PKU.

B) CONCENTRACION PLASMATICA DE FENILALANINA $< 360 \mu\text{mol/L}$ ($< 6 \text{ mg/dl}$). Se trata de una hiperfenilalaninemia moderada que no requiere dieta (Ver capítulo 4).



A) Concentración plasmática de Fenilalanina $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 6 \text{ mg/dl}$): se considera el **INGRESO** en función de la concentración plasmática de fenilalanina y de la situación de la familia y del bebé. **SE INSTAURA DE INMEDIATO UNA DIETA RESTRINGIDA EN FENILALANINA**, adaptada a cada niño, complementada con lactancia materna o artificial si fuera preciso.

Los distintos miembros de la Unidad de Seguimiento de la PKU proceden a una exploración completa del niño y a la monitorización diaria de la concentración sanguínea de fenilalanina mediante determinación de este aminoácido en plasma o sangre seca impregnada en papel de filtro. Dicha concentración debe mantenerse entre $120\text{-}360 \mu\text{mol/L}$ ($4 \pm 2 \text{ mg/dl}$). La dieta restringida debe adaptarse para cada niño según su tolerancia (habitualmente de $60\text{-}110 \text{ mg/kg/día}$ en el neonato con PKU), con objeto de mantener la concentración sanguínea de fenilalanina ideal. Una vez estabilizados los valores de fenilalanina se da de alta al niño.

En caso de que el paciente no precisara ingreso, se adecuará la dieta para mantener la concentración plasmática de fenilalanina entre $120\text{-}360 \mu\text{mol/L}$, programándose ambulatoriamente el control analítico general y los controles sucesivos.

La punción se realiza en el domicilio siempre a la misma hora y en ayunas. Las muestras de sangre seca se envían por correo urgente, adjuntando el impreso relleno convenientemente. El análisis bioquímico de dichas muestras se realiza una vez por semana de forma que las familias acudan o se ponen en contacto con Gastroenterología para el ajuste de la dieta. Cuando la concentración plasmática de fenilalanina no esté dentro de los límites recomendados para la edad y se requieran modificaciones en la dieta se contacta telefónicamente con las familias, con objeto de que acudan con el niño para realizar los cambios pertinentes. Se establece, para cada niño, la tolerancia a la fenilalanina mediante la monitorización de sus concentraciones sanguíneas en relación con la ingesta de este aminoácido a lo largo del primer año de vida, evitándose así la realización de las pruebas de sobrecarga en fenilalanina. Tanto la tolerancia como el control del manejo de la dieta se representan en gráficas que se incluyen en la historia clínica de cada paciente y en las que se puede apreciar fácilmente la evolución de los valores de fenilalanina sérica a lo largo de su vida.

Una vez dado de alta cada cuando deberá acudir al Hospital?

Los controles variarán en función de la edad. Lógicamente los más pequeños y sometidos a cambios frecuentes de alimentación precisarán controles más frecuentes, mientras que los mayores podrán espaciar los controles clínico-bioquímico-nutricionales. A partir de los 12 meses los controles son mucho más espaciados. Cada 6 meses se procede a un control bioquímico completo, para evaluar no solamente los niveles séricos de fenilalanina, sino también el estado nutricional de los pacientes sometidos a dieta restringida en fenilalanina. El uso de las distintas relaciones entre aminoácidos ha logrado aumentar la información sobre el estado nutricional y el balance proteico-energético de los pacientes PKU.

UNIDAD DE SEGUIMIENTO PKU

BIOQUÍMICA
GASTROENTEROLOGÍA-NUTRICIÓN
NEUROPEDIATRÍA
PEDIATRÍA
PSICOLOGÍA

- ASOCIACIÓN SOCIAL
- GENÉTICA
 - NEUROPSICOLÓGICA
 - OFTALMOLOGÍA

HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU

DETECCIÓN PRECOZ

HIPERFENILALANINEMIA

Concentración plasmática de Phe >150 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 mg/dl)

<360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl)

HPA moderada

No precisa ingreso

No precisa dieta

Evitar aspartamo

Precisa seguimiento
clínico/bioquímico/nutricional
(poco frecuente)

>360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl)

PKU

Probable ingreso hospitalario

Precisa dieta

Controles muy estrictos

Precisa seguimiento
clínico/bioquímico/nutricional
(muy frecuente, especialmente
en los primeros 24 meses).

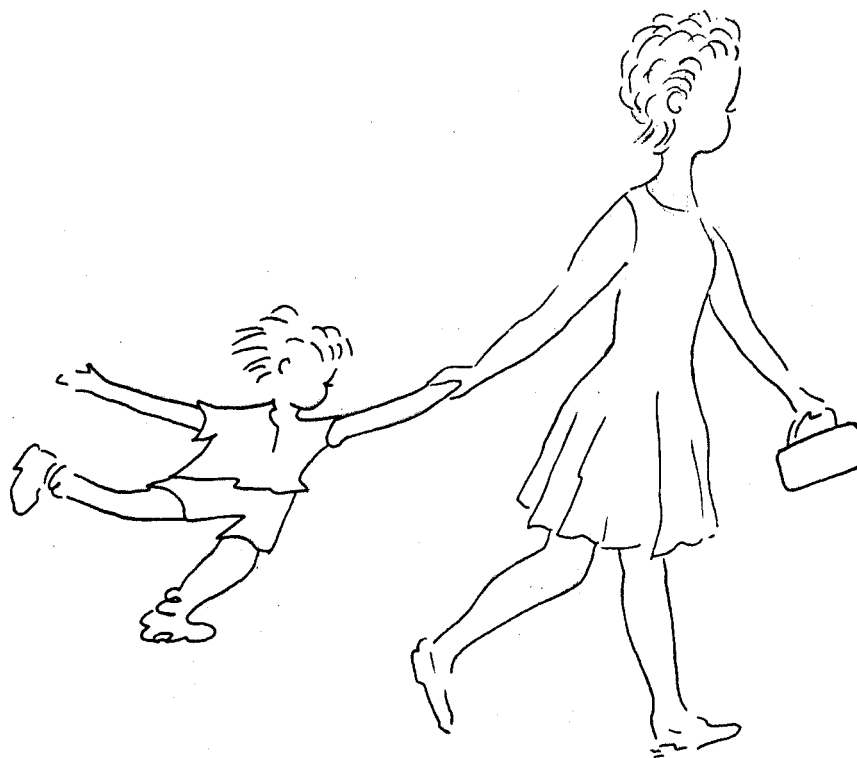
En los pacientes mayores de 2 años el control bioquímico es mensual (sangre seca) y en caso de descompensación se procede a un control semanal hasta lograr las concentraciones adecuadas.

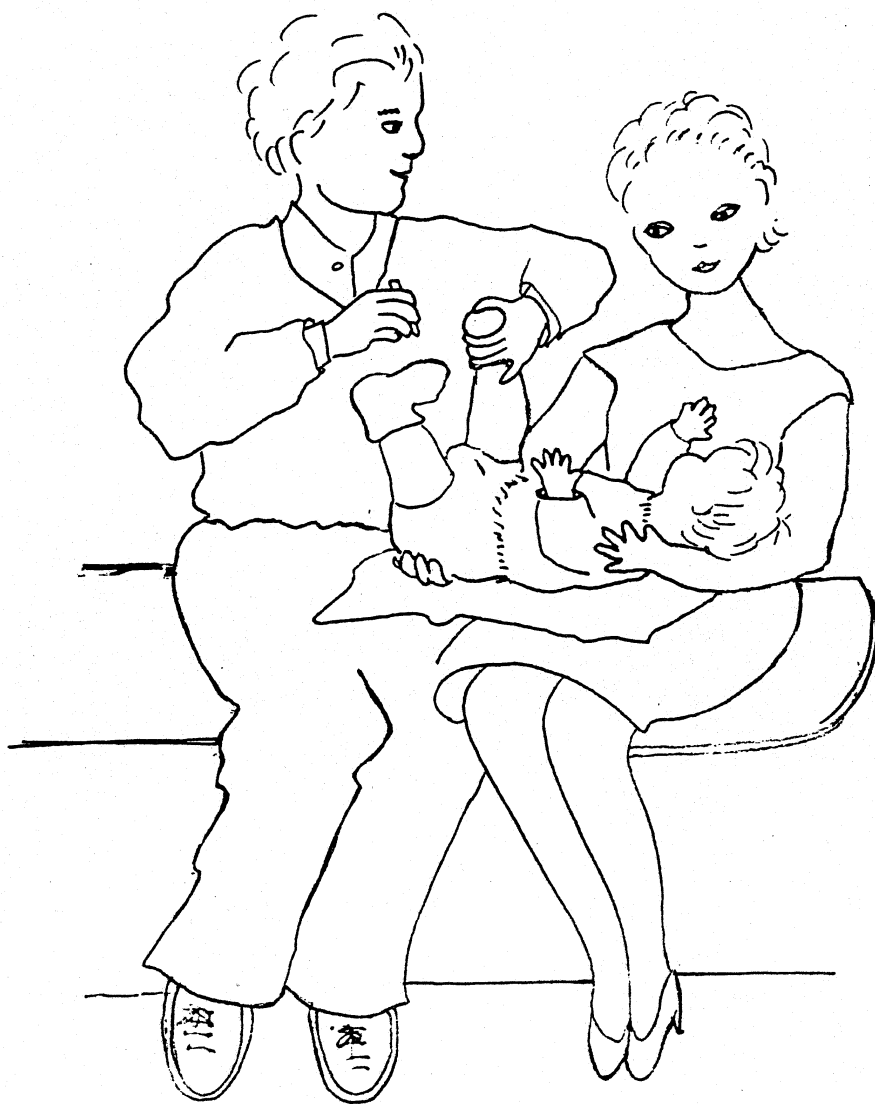
En condiciones normales precisan de un control bioquímico bimensual. Durante el mismo acude el paciente y los padres para revisar la tolerancia y la nutrición.

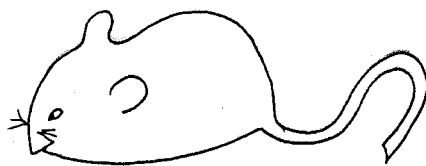
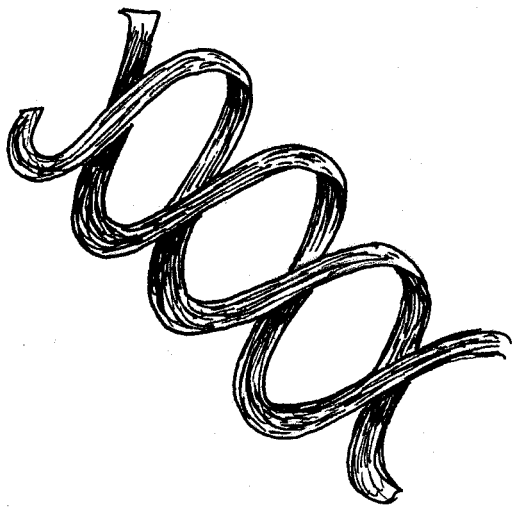
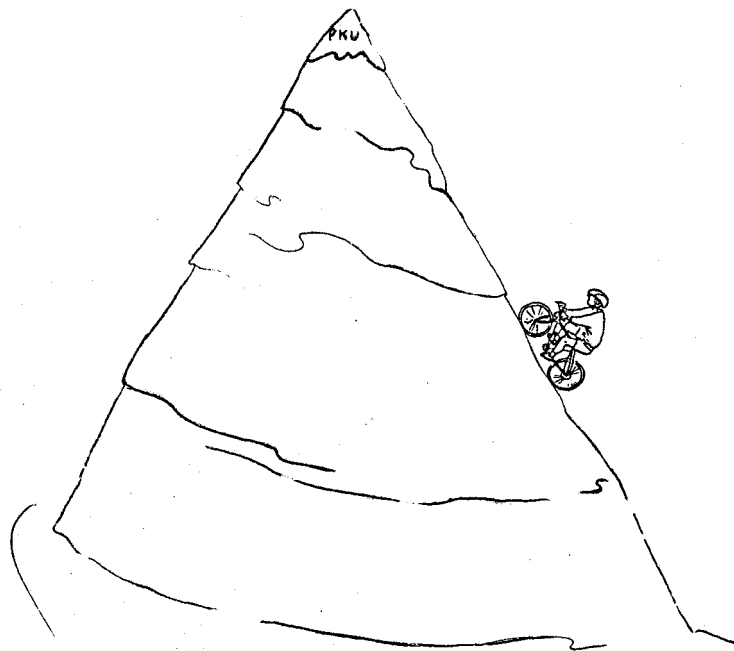
Con un buen control clínico-bioquímico ¿el desarrollo será normal?

Aún a pesar de seguir un buen control clínico-bioquímico-nutricional es conocido que estos pacientes pueden presentar problemas de desarrollo en áreas muy específicas. Por ello es conveniente valorar la evolución del lenguaje a los 3 años con una exploración logopédica y a los 4 años con un examen neuro-psicológico que se repite cada 2 años. También presentan con relativa frecuencia problemas de carácter y personalidad, que se identifican fácilmente con los controles periódicos y responden bien a las medidas habituales.

En nuestro centro se tiende, en los niños menores de 10 años, a mantener la concentración plasmática de fenilalanina en un rango ideal de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (4 ± 2 mg/dl), para asegurar el desarrollo intelectual y psicológico correcto. Por contra, en los niños mayores de 10 años se procede a un control mensual (sangre seca) y trimestral en el hospital, manteniendo la concentración de fenilalanina en un rango 120-480 $\mu\text{mol/L}$ (5 ± 3 mg/dl) a lo largo de toda la vida del paciente.







12. FUTURO DE LA PKU

El futuro de este trastorno se basa en el **CONOCIMIENTO** cada vez mayor de la enfermedad.

- El conocimiento de los **mecanismos de patogenia** nos permitirá actuar efectivamente para evitar sus consecuencias patogénicas.
- En cuanto a la **dieta restrictiva en fenilalanina**, se pueden conseguir productos cada vez con mejor sabor y olor y más variados, de manera que la alimentación de los niños PKU mejore al máximo.
- Por otra parte, un mejor conocimiento de las **deficiencias nutricionales** causadas por la dieta de bajo contenido en proteínas naturales nos permitirá cubrir adecuadamente todas las necesidades de micronutrientes, etc...
- Además, el conocimiento del **origen genético de la PKU** nos permitirá correlacionar el fenotipo clínico-bioquímico con la información genética, que es diferente para cada paciente. Con ello, la aplicación del **tratamiento adecuado individualizado** y la **prevención del posible daño neurológico** causado por la enfermedad se podrán realizar con la máxima eficacia.
- Los enormes progresos realizados en biología molecular en los últimos años han abierto nuevas posibilidades para el tratamiento de numerosas enfermedades.

Uno de los nuevos campos es el de la **terapia génica**. Esta técnica básicamente consiste en introducir un gen sano en células del paciente afecto, de manera que sea capaz de realizar la función que el gen alterado del paciente no puede realizar. Las enfermedades candidatas a este tipo de tratamiento son aquellas cuyo defecto se basa en la alteración de un solo gen, como es el caso de la fenilcetonuria. Sabemos que la enfermedad se debe a que el gen *PAH* está alterado en los dos cromosomas y por lo tanto no hay síntesis de fenilalanina hidroxilasa. Si introducimos un gen *PAH* normal lograremos "**curar**" al paciente. El problema está en conseguir introducir el gen y que éste se exprese en el paciente.

Para ello se utilizan ciertos virus como vectores. Por el momento y en el caso concreto de la PKU se ha conseguido realizar con éxito en modelos animales, y aunque aún quedan algunos problemas por solucionar, se espera que en un **futuro no lejano** sea posible su aplicación a los pacientes.

13. LOS PADRES PREGUNTAN

1. ¿Cómo se contrae la PKU?

Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, es decir, que se hereda de los dos padres.

2. ¿Quién la contrae?

La PKU la pueden contraer los hijos cuando el padre y la madre son portadores de una mutación en el gen de la fenilalanina hidroxilasa.

3. ¿Cuántas personas son portadoras de la enfermedad?

La frecuencia de portadores en la población general es de un 2%.

4. ¿Qué tratamiento tiene la PKU?

El tratamiento es dietético, restringiendo la ingesta de fenilalanina.

5. ¿Cómo afecta la PKU si no es tratada?

El exceso de fenilalanina y la falta de tirosina afecta diferentes tejidos del organismo, en especial el cerebro, interfiriendo con el proceso normal de maduración. Todo ello se traduce en una disfunción neurológica grave en forma de retardo del desarrollo psicomotor y mental en el futuro.



6. ¿Es detectable precozmente?

Mediante el cribaje metabólico neonatal (prueba del talón) se detecta precozmente la hiperfenilalaninemia.

7. ¿Tiene algún tipo de tratamiento a nivel fetal?

En la actualidad no existe tratamiento para la PKU intraútero.

8. ¿Todos los pacientes PKU tienen el mismo grado de afectación?

El grado de afectación depende de la mutación genética, del diagnóstico rápido, de la instauración precoz de la dieta y del buen control dietético, bioquímico y clínico.

9. ¿Afecta del mismo modo a hombres y a mujeres, así como a los diferentes grupos étnicos?

La PKU afecta por igual a hombres y a mujeres, ya que no es una enfermedad ligada al sexo, pero sí existen variaciones raciales y geográficas. Así pues, la frecuencia en caucásicos varía desde 1/5.400 en Irlanda hasta 1/16.000 en Suiza, siendo la frecuencia general en Europa y Estados Unidos de 1/10.000.

10. ¿Qué posibilidad de tener un niño afecto de PKU tienen dos padres portadores?

La probabilidad de tener un hijo PKU para dos portadores es del 25% en cada embarazo.

11. ¿Qué implicaciones tiene en la descendencia del afecto?

Todos los hijos de un afecto de PKU serán portadores de la enfermedad, aunque sólo presentarán la enfermedad dependiendo del estado de portador del otro progenitor.

12. ¿Afecta de alguna manera a las personas portadoras?

No. Clínicamente son indistinguibles de un no portador.

13. ¿Qué dieta se ha de seguir?

Es una dieta vegetariana estricta, suplementada con fórmulas que aporten los aminoácidos esenciales y otros nutrientes.

14. ¿Cuáles son los alimentos prohibidos en la dieta?

Los muy ricos en proteínas.

15. ¿De qué manera se puede calcular la cantidad de fenilalanina incluida en los diferentes alimentos?

Conociendo las cantidades de fenilalanina en dichos alimentos, que son proporcionadas por las tablas de composición de alimentos.

16. Cuando se sigue una misma dieta y la concentración plasmática de fenilalanina varía, ¿a qué es debido?

Puede ser debido a muchos factores, fases de crecimiento, alteraciones del metabolismo por ayuno, enfermedad, ejercicio, lo cual no implica una mayor o menor tolerancia, sino que exige aportar una ingesta calórica adecuada.

17. ¿Es aconsejable que el niño utilice el comedor escolar?

Tenemos que intentar siempre normalizar la vida del niño PKU el máximo posible. El hecho de comer en el colegio es positivo, lógicamente controlando la cantidad y tipo de alimentación por un cuidador, cuando el niño es pequeño, y por el propio niño, cuando éste sea más mayor y capaz de hacerlo.

18. ¿Pueden comer golosinas, helados, productos "light"?

Cuando las golosinas son edulcoradas con azúcar, sí pueden comerlas. Si son edulcoradas con aspartamo o puedan contener ingredientes ricos en fenilalanina, su consumo está prohibido.

19. ¿Es una dieta cara?

Los suplementos son caros, por lo que la administración tiene que otorgar una ayuda familiar y cubrir todas las necesidades alimentarias de estos niños.

20. ¿Se puede amamantar a un niño PKU?

Sí se puede, vigilando la concentración sanguínea de fenilalanina, lo cual exige combinar la lactancia materna con los preparados exentos de fenilalanina.

21. Cuando esté enfermo ¿debe de comer lo mismo?

En principio sí, pero si existe un rechazo de la ingesta, hay que insistir en que tome bebidas azucaradas o preparados energéticos, que eviten el catabolismo propio de esta situación.

22. ¿Qué puede ocurrir si un niño fenilcetonúrico vomita o no quiere comer?

Como cualquier otro niño, ocasionalmente puede vomitar o perder el apetito por encontrarse mal. El hecho de que el niño ayune durante muchas horas no es aconsejable. Si la situación persiste por un tiempo superior a 24 horas deberían consultar con el pediatra.

23. Si practica algún deporte, ¿hay que tomar precauciones?

Sí, ofrecer un aporte energético extra a base de líquidos azucarados con electrolitos.

24. ¿En cuantas tomas han de recibir los suplementos?

Como mínimo deben ser repartidas en 3 tomas al día.

25. ¿Tiene alguna relación la constitución física con la dieta a seguir?

No tiene relación alguna, siempre y cuando se adecuen a su propio metabolismo.

26. Los niños con fenilcetonuria ¿tienen alguna diferencia física con las personas que no la tienen?

No existe ninguna diferencia física entre un niño fenilcetonúrico y otro que no lo es.

27. ¿Se puede sustituir o complementar la dieta con alguna sustancia o medicamento?

No existe tratamiento sustitutivo para paliar el déficit de fenilalanina hidroxilasa.

28. ¿Las comidas han de estar distribuidas de alguna manera a lo largo del día?

El reparto total de la ingesta es aconsejable que sea:

20% desayuno

30% comida

20% merienda

30% cena

29. ¿Hay diferentes criterios de tratamiento de la PKU a nivel mundial?

Los criterios básicamente son los mismos a nivel mundial.

30. ¿Cuáles son los síntomas de una PKU mal tratada?

Inicialmente no observaremos síntomas, sin embargo en poco tiempo aparecerán irritabilidad, insomnio o incluso postración en algunos, dificultades relacionales, falta de atención y a la larga un deterioro neurológico progresivo.

31. ¿Qué efectos puede tener el iniciar la dieta antes o después del primer mes de vida?

Logicamente, cuanto antes se inicia la dieta mejor. Sin embargo no hemos observado diferencias notables en el desarrollo, siempre que la dieta se inicie antes del tercer mes de vida.

32. ¿Qué consecuencias puede tener el dejar la dieta a determinadas edades (10a,20a,30a, etc)?

La capacidad intelectual, los problemas de conducta, relación y atención, y los logros académicos pueden verse afectados negativamente cuando las concentraciones de fenilalanina se elevan. Por ello se aconseja mantener la dieta del PKU toda la vida.

33. ¿Qué periodicidad tienen los controles neurológicos (potenciales evocados, electroencefalograma etc)? y ¿a qué es debido?

A pesar de una correcta dieta algunos pacientes PKU pueden manifestar anomalías neurológicas menores. Los exámenes complementarios que se solicitan según el protocolo, tienen por objetivo detectar precozmente estas anomalías para intentar corregirlas.

34. ¿En qué momento es adecuado explicar la PKU a un niño?

Un niño entre 3-4 años ya puede comprender que no puede comer, algunos alimentos. Primero será una mera prohibición, indicándole que algunos alimentos le perjudican, y posteriormente se irán ampliando las explicaciones, hasta llegar a la noción de enfermedad hacia los 6 años.

35. ¿De qué manera se puede dar una explicación sobre la enfermedad?

La información debe ser progresiva e individualizada adecuándose a la evolución mental del niño. Las explicaciones se irán ampliando de acuerdo a las preguntas del niño y a las situaciones familiares específicas que aparezcan sin adelantar respuestas. Hay que tener en cuenta que la actitud que adoptará el niño ante su enfermedad dependerá esencialmente de la significación que tiene la PKU para los propios padres.

36. ¿Necesitará algún soporte por parte del profesorado durante la vida escolar?

Un niño afecto de PKU puede seguir su escolaridad en una escuela normal, pero deberá realizar un seguimiento psicopedagógico por tener más riesgo de presentar dificultades de aprendizaje, debiendo estar alertado de ello el profesorado.

37. ¿Se puede operar un niño PKU?

Sí, siempre que no mantenga un ayuno pre y postoperatorio muy prolongado.

38. ¿Cómo se hace la analítica para determinar la fenilalanina?

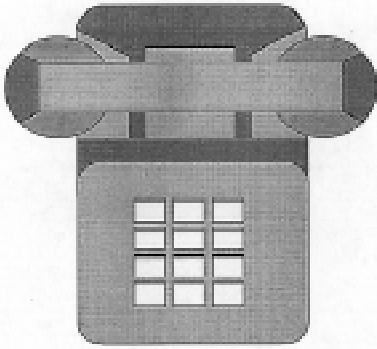
Se puede determinar la fenilalanina en plasma o en sangre seca impregnada en papel de filtro. La determinación se realiza mediante una reacción muy específica para este aminoácido. Los resultados son muy fiables con ambos tipos de muestra, siempre que el papel de filtro esté bien impregnado.

39. Existe la posibilidad de que en un futuro se pueda hacer el análisis de la concentración de fenilalanina en sangre de forma doméstica (tira reactiva u otro procedimiento similar)?

En un futuro no muy lejano, es muy probable que se pueda valorar la fenilalanina, en sangre seca o capilar, mediante algún instrumento en el propio domicilio.

40. El equipo médico del Hospital Sant Joan de Déu comparte conocimientos y experiencias con algún otro centro hospitalario?

Sí, con todos los centros españoles de tratamiento revisando protocolos y conocimientos; comentando resultados y experiencias. Al mismo tiempo asiste a reuniones nacionales e internacionales sobre enfermedades metabólicas en especial la PKU y publica artículos científicos sobre el tema en diferentes revistas para difundir nuestra experiencia y los resultados obtenidos a lo largo del seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia (ver bibliografía).



3

14. INFORMACIONES ADICIONALES DE INTERÉS

ASOCIACIÓN PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE CATALUÑA

RAMBLA SANT JORDI, 97-99-4º-1ª

08291-RIPOLLET (BARCELONA)

TF: 93/692.51.81

ASOCIACIÓN PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE ANDALUCIA

C/ AVIÓN CUATRO VIENTOS Nº17-2º2ª

41013-SEVILLA

TF: 95/423.57.24 - 95/495.06.01

FAX: 95/461.31.75

ASOCIACIÓN PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE GALICIA

C/PORTUGAL, 1,1º.

27004-LUGO.

Tlf:982/37.72.22

Fax:982/37.72.22

ASOCIACION PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE ARAGON

C/CONDES DE ARAGON, 8,9ºB

50009-ZARAGOZA

Tlf:976/56.92.65

ASOCIACION DE JARABE DE ARCE Y OTRAS METABOLOPATIAS DE LA REGION DE MURCIA

AVDA. CARLOS I,68,6ºA,EDIF. PARIS

30800-LORCA (MURCIA)

Tlf:968/44.35.85

ASOCIACION PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PAIS VALENCIA

C/FERROCARRIL DE ALCOY,80-11.

46700-GANDIA (VALENCIA)

Tlf:96/286.60.37

ASOCIACION PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PAIS VASCO

C/JOAQUIN ACHUCARRO,26,4º IZQ.

LEJONA (VIZCAYA)

Tlf:94/460.82.51

Fax:94/460.15.52

**ASOCIACION PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA
COMUNIDAD DE MADRID**

C/ELFO 59 4ª-B
28006-MADRID.
Tlf:91/403.96.39

**ASOCIACION PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE
BALEARES**

C/APTDO. CORREOS 1098
07008-IBIZA
Tlf:971/39.69.26

**ASOCIACION DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y PKU DE EXTRE-
MADURA**

C/BAILEN,11,2º
06200-ALMENDRALEJO (BADAJOZ)
Tlf:924/66.28.75

**ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PKU Y OTROS TRASTORNOS DEL METABO-
LISMO**

C/ AVIÓN CUATRO VIENTOS Nº17-2º2ª
41013-SEVILLA
TF: 95/423.57.24 - 95/495.06.01
FAX: 95/461.31.75

COORDINADORES NACIONALES DE OTRAS METABOLOPATIAS

ASÍS EIZMENDI
C/DUQUE DE MANDAS Nº30 9ºA
20012-SAN SEBASTIAN
TF: 943/27.10.97

JOAQUIN ARQUÉ
C/SAN MIGUEL Nº60 2º
08911-BADALONA
TF: 93/384.33.22

15.BIBLIOGRAFIA

1. Folling A. Uber Aussereichung von Phenylbronztrauben mit Imbecilitat. Zeitschrift Physiologische Chemie 1934;227:169-174.
2. Bickel H, Genard J, Hickmans E. Influence of Phenylalanine intake on Phenylketonuria. Lancet 1953;2:812.
3. Kaufman S. The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. J Biol Chem 1957;226:511-515.
4. Maya A. El cribatge precoç neonatal a Catalunya. Seminari de salut Pública "El cribatge de la Fenilcetonuria i l'hipotiroidisme congènit a Catalunya: un milió de nadons analitzats". Barcelona, Gener, 1994.
5. Alvarez L, Campistol J, Riverola A, Castillo P. Pauta de tratamiento y seguimiento de pacientes con Fenilcetonuria. An Esp Pediatr 1992;36(5):371-374.
6. Campistol J, Alvarez L, Riverola A, Castillo P, Giner P. Hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria. Interés del diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro referencial. An Esp Pediatr 1991;34(1):51-56.
7. Taylor RP, Smith IC, Standing SJ. Rapid automatized enzymatic measurement of phenylalanine in plasma and blood spots. Clinica Chimica Acta 1993;218:207-214.
8. Platt LD, Koch R, Azen C y cols. Maternal phenylketonuria collaborative study, obstetric aspects and outcome: the first 6 years. Am J Obstet Gynecol 1992;166(4):1150-1160.
9. Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P, Ramon F. Controlled diet in PKU may cause serum carnitine deficiency. J Inher Metab Dis 1993;16:101-104.
10. Smith I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. Acta Paediatr Suppl 1994;407:60-65.
11. Campistol J. Neuropsychological problems in Hyperphenylalaninemic patients. 60 Th Anniversary of Follings Discovery of PKU. Elsinore.DK.1994.
12. Desviat LR, Perez B, Garcia MJ, Martinez-Pardo M, Baldellou A, Arena J, Sanjurjo P, Campistol J, Couce ML, Fernandez A, Cardesa J, Ugarte M. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish population. Eur J Human Genet 1997;5:196-202.

13. Riverola A. Valoración del estado nutricional y evolución en pacientes con hiperfenilalaninemia en Cataluña. Tesis Doctoral. Barcelona, 1995.
14. Baldellou A, Campistol J, Colón C, García MJ, Gómez V, Salazar MI, Vilaseca MA. El pediatra y la detección precoz de la hiperfenilalaninemia. *An Esp Pediatr* 1993;38(5):477.
15. Vilaseca MA, Farré C, Ramón F. Phenylalanine determined in plasma with use of phenylalanine dehydrogenase and a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1993;39:129-131.
16. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodríguez-Soriano J, Vilaseca MA, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1994;17:704-709.
17. Sierra C, Vilaseca MA, Brandi N, Mira A, Moyano D, Artuch R. Antioxidant status in phenylketonuria. XVI International Congress of Clinical Chemistry. 1996, London.
18. Mallolas J, Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Estivill X, Milà M. Two Novel mutations in Exon 11 of the PAH Gene (1163/1164 del TG and P362T) associated with classic Phenylketonuria and mild Phenylketonuria. *Human Mutation* (1997). Aceptado, en prensa.
19. Campistol J, Vilaseca MA, Alvarez L, Riverola A, Cambra JF, Castillo P. La fenilcetonúria a Catalunya. Experiència en un Centre de Referència. *But Soc Cat Pediatr* 1995;192-195.
20. Vilaseca MA, Campistol J, Cambra FJ, Lambruschini N. Index of dietary control of PKU patients. VI International Congress on Automation and New Technology in Clinical Laboratory. Sitges, 1995.
21. Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J. Biochemical Follow-up in PKU: its relevance in nutrition. 34th Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, 1996 Cardiff.

La edición de este Manual ha sido posible gracias a la colaboración de:

MeadJohnson*

