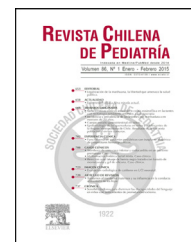




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ARTÍCULO ESPECIAL

¿Qué debe saber el pediatra de las hiperfenilalaninemias?



Paulina Bravo*, Erna Raimann, Juan Francisco Cabello, Carolina Arias, Pilar Peredo, Gabriela Castro, Valerie Hamilton, Karen Campo y Verónica Cornejo

Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas (LabGEM), Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 8 de enero de 2015; aceptado el 4 de mayo de 2015
Disponible en Internet el 6 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Hiperfenilalaninemia;
Fenilalaninahidroxilasa;
Retardo mental;
Pesquisa

KEYWORDS

Hyperphenylalaninaemia;
Phenylalanine hydroxylase;
Mental retardation;
Screening

Resumen Las hiperfenilalaninemias se definen por un nivel sanguíneo de fenilalanina sobre 2 mg/dl. La principal causa es una mutación en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa que cataliza la reacción que transforma la fenilalanina en tirosina. Las hiperfenilalaninemias se clasifican en benignas o leves, y las fenilcetonurias en leves, moderadas y clásicas. Debido a que su detección más allá del periodo neonatal causa retardo mental severo, desde 1992 en Chile su detección, junto con la del hipotirodismo congénito, es parte del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal. Este artículo pretende responder las preguntas más comunes que se puede hacer el pediatra cuando enfrenta a un paciente con hiperfenilalaninemias.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

What should the paediatrician know about hyperphenylalaninaemia?

Abstract Hyperphenylalaninaemias are defined by a blood phenylalanine over 2 mg/dl. The main cause is due to a mutation in the gene that codes the phenylalanine hydroxylase that catalyses the reaction that converts phenylalanine into tyrosine. The hyperphenylalaninaemias are classified into benign or mild hyperphenylalaninaemias, or mild, moderate or classic phenylketonurias. Due to its delayed detection outside the neonatal period it causes severe mental retardation. Its detection along with congenital hypothyroidism has been part of the National Neonatal Screening Program since 1992 in Chile. This article aims to answer the most common questions asked by the paediatrician when faced with a patient with hyperphenylalaninaemias. © 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pbravo@inta.uchile.cl (P. Bravo).

Introducción

Las hiperfenilalaninemias (HFA) se definen por los niveles sanguíneos del aminoácido esencial fenilalanina (FA) superiores a 2 mg/dL.

En 1984 se inició en Chile un plan piloto de pesquisa neonatal de HFA demostrando que era factible implementarlo. En 1992, el Ministerio de Salud comenzó un Programa Nacional de Pesquisa de HFA e hipotiroidismo congénito, extendiéndose a todo el país en 1996. Actualmente cubre el 98,7% de todos los recién nacidos (RN), estableciendo una incidencia de 1:18,916 RN para fenilcetonuria clásica, siendo diagnosticados a los $18,6 \pm 9$ días¹. Para HFA la incidencia es de 1:10,198 RN. Desde 2005 este examen es obligatorio (Ley 19.966 sobre garantías explícitas en salud)¹.

El tratamiento nutricional debe iniciarse oportunamente antes de los 30 días de vida para prevenir el retardo mental, y debe mantenerse a lo largo de toda la vida, consistiendo en la restricción del aminoácido FA de la dieta y el uso de una fórmula especial, subvencionada por el Ministerio de Salud hasta los 18 años.

El objetivo de este artículo es responder las preguntas que podría hacerse un pediatra cuando se enfrenta a un niño que ha sido diagnosticado con una HFA en su práctica diaria.

Definición

Las HFA corresponden a un conjunto de condiciones caracterizadas por una elevación del aminoácido FA en la sangre definida por un valor > 2 mg/dL y se definen por una relación entre los aminoácidos FA y tirosina (TIR) persistentemente mayor a 3, utilizándose este valor en la confirmación diagnóstica².

Etiología

Las HFA son condiciones genéticas de herencia autosómica recesiva, donde se asume que ambos padres son portadores. El riesgo de recurrencia de la enfermedad es de un 25% en futuros embarazos. Aproximadamente en un 98% de los casos, las HFA se producen por el déficit o ausencia de la enzima FA hidroxilasa codificada en el gen 12q22-q24.1, que cataliza la reacción de FA a TIR. En el 1-2% de los casos la causa es un defecto en el sistema cofactor de esta enzima, tetrahidrobiopterina^{3,4}.

Clasificación

¿Hay diferentes tipos de hiperfenilalaninemias?

¿Son todas igual en severidad?

Dentro de las HFA existen diferentes grados de severidad, fenómeno debido a la gran cantidad de mutaciones que afectan en diferente medida la actividad de la enzima FA hidroxilasa. Es así como las HFA se pueden clasificar, de acuerdo con el nivel de FA plasmática, la tolerancia a la ingesta de este aminoácido, la actividad enzimática residual y las mutaciones que la originan, en⁵:

- Fenilcetonuria (PKU) clásica (OMIM 261600)

Es la más severa, definiéndose por niveles de FA plasmática sobre 20 mg/dL, con TIR menor de 2 mg/dL, fenilcetonas en orina, actividad de FA hidroxilasa inferior a un 1% y tolerancia a ingestas de FA menor a 20 mg/kg/día (entre 250 y 350 mg/día).

- PKU moderada

Presentan FA plasmática entre 6 y 19 mg/dL, TIR normal, actividad de FA hidroxilasa entre 3 y 50% y tolerancia a ingestas de FA entre 20-25 mg/kg/día (350-400 mg/día).

- PKU leve

Con niveles entre 4 y 6 mg/dL, tolerancia a ingestas de FA mayores, entre 25 y 50 mg/kg/día (400-600 mg/día).

- HFA leve

Presentan niveles de FA plasmática entre 2 y 4 mg/dL y nivel de TIR normal, actividad de FA hidroxilasa del 50%. Puede normalizar niveles a los 6 meses, recomendándose una dieta normal con supervisión regular de los niveles.

Fisiopatología

Debido a la deficiente actividad de la enzima FA hidroxilasa, se produce acumulación de FA y, por consiguiente, disminución de la producción del aminoácido TIR (fig. 1).

El aumento de FA en la sangre produce una inhibición competitiva del transporte de otros aminoácidos a través de las membranas celulares, incluyendo el paso por la barrera hematoencefálica, aumentando más la concentración de FA en el cerebro. Lo anterior reduce las concentraciones de aminoácidos intraneuronales e inhibe también competitivamente la hidroxilación de TIR y triptófano, causando una disminución de la síntesis proteica con afección de la proliferación dendrítica, la mielinización e inhibiendo la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina⁵. Por otro lado, la deficiencia de TIR explica la afección del crecimiento pondoestatural y los signos de hipopigmentación.

Cuadro clínico

¿Cuál es el cuadro clínico de las hiperfenilalaninemias?

Afortunadamente, y gracias al programa de pesquisa neonatal, es cada vez más difícil que nos encontremos con un cuadro completo de PKU clásico tal y como fue descrito por primera vez en 1934 por Asbjörn Folling, en que los niños sin tratamiento iniciaban durante los primeros meses de vida desinterés por el medio, convulsiones (frecuentemente espasmos masivos), eczema rebelde al tratamiento y olor a humedad. En casos no tratados oportunamente el retardo del desarrollo se hace evidente en el segundo trimestre de la vida, seguido en la etapa preescolar y escolar por graves trastornos de la conducta, agresividad, hiperactividad, comportamientos autoagresivos y rasgos autistas. En adultos se observaba retardo mental profundo y convulsiones de difícil tratamiento⁵.

Hoy en día, luego de instaurado el programa de pesquisa, los niños PKU con buen control metabólico son indistinguibles de aquellos que no presentan la enfermedad tanto a nivel intelectual como antropométrico y psicosocial.

Los pacientes con HFA leve o benigna, clásicamente se describen como asintomáticos independientemente del

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4175905>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4175905>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)