

Fenilcetonuria de diagnóstico tardío

Late-diagnosed phenylketonuria

Ana Clara Bernal

Médica, Becaria del servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Hernán Eiroa,

Médico, Jefe del Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/153738

Recepción: 1/11/2016 - Aprobación: 17/3/2017
Primera edición, www.siicsalud.com: 20/3/2017

Enviar correspondencia a: Ana Clara Bernal,
Combate de los Pozos 1880, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
anaclarabv@hotmail.com



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/153738

Abstract

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is the most prevalent disorder caused by an inborn error in amino acid metabolism and it is the first disease that has a successful treatment that prevents intellectual disabilities. It is the first disorder included in neonatal screening programmes in the world, as it also happens in our country. Furthermore, newborn screening is a highly favorable cost-effective test when the screening test is well done, otherwise the cost effectiveness would be unfavorable. Classical PKU is caused by phenylalanine hydroxylase that catalyses the conversion of the essential amino acid L-phenylalanine to L-tyrosine. **Objective:** To identify patients with PKU who have not been diagnosed by means of newborn screening tests. **Description of the clinical presentation of the disease.** Analysis of the causes and potential implications for newborn screening programs. Historical antecedents and regulations: The historical background of PKU and of the disease neonatal screening tests are briefly described. Since 1986 the National Law #23413 establishes the obligation of performing the Neonatal Screening of phenylketonuria in Argentina. Materials and methods: We analyzed patients with PKU admitted and followed up in the Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan from 2000 to 2015. We found a case series of patients with phenylketonuria that have not been diagnosed by means of the newborn screening test and we compared them. **Analysis of Public Health Care policies and the laws that regulate the screening tests in Argentina.** Results and conclusion: Three patients were identified and diagnosed with classic PKU of late diagnosis and presented mental disability. The three cases were from Neuquén province, Argentina. The neonatal screening tests had reported as "negative" and the three samples had been taken early. If the screening programs are to be effective what is needed, in the first place, it is to have uniform health care policies with national coverage with an efficient system of coordination, training, education, evaluation and statistics. It is essential to know the impact that implies not to identify these patients. In this review, we have noticed that the failure of the newborn screening tests resulted in three patients with intellectual disabilities, two of them totally dependent on their families and the health care system.

Key words: phenylketonuria, intellectual disabilities, phenylalanine, newborn screening, early discharge

Resumen

Introducción: La fenilcetonuria es el error congénito del metabolismo más frecuente y es la primera enfermedad del metabolismo con un tratamiento exitoso que evita la discapacidad intelectual. Tanto en el mundo como en la Argentina la fenilcetonuria inauguró la lista de enfermedades del tamizaje neonatal. La prueba de pesquisa neonatal tiene una relación entre el costo y la eficacia altamente favorable cuando la prueba de pesquisa da un resultado correcto; en caso contrario, esta prueba dejaría de ser eficaz. La fenilcetonuria clásica está causada por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, responsable de la conversión de fenilalanina a tirosina. **Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue identificar pacientes con fenilcetonuria que no han sido diagnosticados por medio de la pesquisa neonatal; también, describir la presentación clínica de la enfermedad y analizar las causas de la falta de diagnóstico y de las potenciales repercusiones para los programas de pesquisa en la Argentina. **Antecedentes históricos y de normativas:** Se describen brevemente los antecedentes históricos de la fenilcetonuria y de la prueba de tamizaje neonatal. A partir de 1986, por medio de la Ley 23413, se establece la obligatoriedad de realizar la pesquisa neonatal de fenilcetonuria en la República Argentina. **Materiales y métodos:** Analizamos los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria que se encuentran en seguimiento en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan desde 2000 hasta 2015. Hallamos una serie de casos con diagnóstico de fenilcetonuria que no han sido diagnosticados por la prueba de pesquisa neonatal, y los comparamos. Estudiamos las políticas de Salud Pública que reglamentan las pruebas de pesquisa en la Argentina. **Resultado y conclusiones:** Se identificaron tres pacientes con fenilcetonuria clásica de diagnóstico tardío con discapacidad intelectual. Los tres casos son sujetos oriundos de Neuquén, Argentina, con la prueba de pesquisa informada como "negativa"; en los tres, la muestra fue tomada tempranamente. Para que los programas de pesquisa sean efectivos, en primer lugar deben existir políticas sanitarias unificadas para todas las provincias argentinas, con un sistema de coordinación, formación, educación, evaluación y estadística eficiente. Es fundamental conocer el impacto que causa no detectar a estos pacientes ya que esta revisión demuestra que, ante el fracaso de la prueba de pesquisa neonatal, es posible evitar el resultado de tres personas con discapacidad intelectual, dos de ellas totalmente dependientes de sus familias y del sistema sanitario.

Palabras clave: fenilcetonuria, discapacidad intelectual, fenilalanina, pesquisa neonatal, alta temprana

Introducción

La fenilcetonuria es una enfermedad del metabolismo de los aminoácidos;¹ de herencia autosómica recesiva, fue clasificada bajo el número #261600 en el Catálogo de Enfermedades de Herencia Mendeliana en el Hombre² y representa el paradigma de las enfermedades metabólicas hereditarias.

El gen que codifica para la proteína fenilalanina hidroxilasa (PAH, por su sigla en inglés) se encuentra localizado en el cromosoma 12q.23.2.

En la Argentina, la fenilcetonuria tiene una incidencia aproximada de 1:12 000 nacidos vivos.³ La reacción de hidroxilación de la fenilalanina es un proceso bioquímico complejo que incluye varios componentes como el oxí-

geno, la PAH, el NADH y el cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). El intervalo de concentraciones normales de fenilalanina es entre 0.83 y 1.83 mg/dl o 50 a 110 $\mu\text{mol/l}$. La enfermedad se clasifica de acuerdo con distintos criterios relacionados con su gravedad; la clasificación que utiliza los valores iniciales de fenilalanina define como fenilcetonuria "clásica" a la que presenta los mayores niveles iniciales de fenilalanina plasmática, mayores de 20 mg/dl; "moderada", con valores iniciales de fenilalanina entre 10 y 20 mg/dl o 600 a 1200 $\mu\text{mol/l}$, y "leve" o hiperfenilalaninemia con valores iniciales entre 2 y 10 mg/dl o 120 a 600 $\mu\text{mol/l}$.⁴

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria presentan un defecto en la PAH.⁵ Las diferentes formas de expresión clínica son consecuencia de la actividad residual de la PAH. Puede existir actividad considerable, puede tener un mínimo de actividad residual o puede estar completamente abolida. Hasta el día de hoy se han hallado 963 variantes del gen de la PAH.⁶ Además, existen deficiencias del cofactor BH4 producidas por alteraciones en las diferentes enzimas que intervienen en la síntesis y reutilización de las tetrahidrobiopterinas, responsable de aproximadamente el 1% al 2% de las hiperfenilalaninemias; en estos casos se produce un cuadro clínico más grave que el de la fenilcetonuria clásica,^{7,8} que antiguamente era denominada "fenilcetonuria maligna".⁹

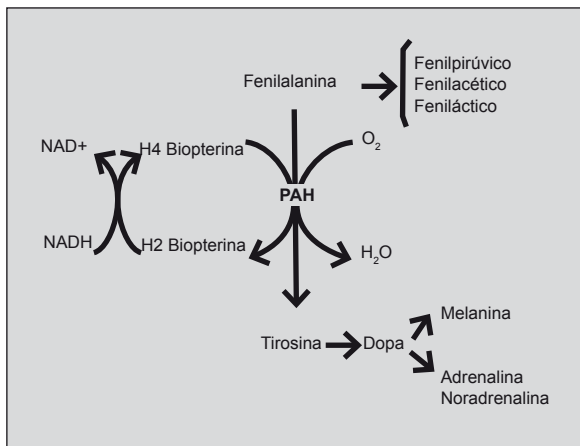


Figura 1. La PAH es la causa de la conversión de fenilalanina a tirosina que, a su vez, es el precursor de las hormonas adrenalina y noradrenalina, del neurotransmisor dopamina y de la melanina.

La acumulación de fenilalanina (sustrato) que produce la enfermedad resulta tóxica para el sistema nervioso central (SNC) por el aumento del estrés oxidativo y de los radicales libres de oxígeno.¹⁰ Cabe mencionar que al competir el exceso de fenilalanina con el transportador de aminoácidos neutros en la barrera hematoencefálica se produce una disminución del ingreso de éstos al SNC. Este hecho trae aparejada una disminución con respecto a la síntesis de proteínas, que se manifiesta como defectos en cuanto a la neurotransmisión. Por otro lado, la disminución del producto de hidroxilación de la fenilalanina, la tirosina, produce la disminución de las concentraciones de dopamina y melanina.

La fenilcetonuria clásica no tratada causa discapacidad intelectual y retraso motor grave y epilepsia. Los pacientes presentan eccema, hiperactividad y rasgos psicóticos que son manifestados con autoagresión, agresión, impulsividad y ataques de agresividad. Tienen rasgos físicos característicos: piel clara, ojos claros y pelo rubio; el olor de su piel es distintivo y el de la orina, fuerte y pecu-

liar, asemeja al de la orina de ratón. El tratamiento se basa en una dieta limitada en fenilalanina mediante la restricción de la proteína natural, y por lo tanto de dicho aminoácido, de acuerdo con los requerimientos diarios establecidos por edad: dietas ricas en frutas y verduras acompañadas de distintas fórmulas alimenticias formadas con proteína sustituta carentes de fenilalanina.¹¹ El aporte de fenilalanina se hará de acuerdo con la tolerancia de cada paciente, con un seguimiento médico y nutricional durante toda la vida. El tratamiento persigue mantener un adecuado progreso de peso y estatura y tener un buen control metabólico, objetivos que implican mantener valores de fenilalanina entre 2 y 6 mg/dl (120 a 360 $\mu\text{M/l}$) en los primeros años de vida; para los niños de 6 a 12 años, el valor máximo se puede extender hasta 8 mg/dl (485 $\mu\text{M/l}$), y en adultos, hasta 10 mg/dl (600 $\mu\text{M/l}$).¹²

Antecedentes históricos y de normativas

En 1934 Asbjörn Fölling, médico, bioquímico y profesor de medicina nutricional de la Universidad de Oslo,¹³ identifica y describe la fenilcetonuria, denominándola inicialmente *imbecilitas phenylpiruvica*.¹⁴ En 1963, Robert Guthrie, por medio de un método de inhibición bacteriana y usando unas pocas gotas de sangre secas en papel de filtro (ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie), crea el tamizaje neonatal¹⁵ como método simple de diagnóstico temprano que permite la rápida incorporación del tratamiento y evita la aparición de fenilcetonuria.¹⁶ Para 1965 esta prueba de pesquisa neonatal ya era obligatoria en los Estados Unidos y muchos países de Europa.¹⁷

Según la Real Academia Española, pesquisa significa "información o indagación que se hace de algo para averiguar la realidad de ello o sus circunstancias".¹⁸ Por lo tanto, gracias a la pesquisa neonatal evitamos la expresión de enfermedades potencialmente graves.

En la Argentina se sanciona, en 1986, la Ley 23413.¹⁹ A través del Ministerio de Salud de la Nación,^{20,21} se establece la obligatoriedad de realizar la pesquisa neonatal de fenilcetonuria "nunca antes de las 24 horas de haberse iniciado la alimentación láctea". En 1996, el Ministerio de Salud y Acción Social de la Argentina realiza cambios significativos a la Ley 23413 al indicar expresamente que el momento ideal para la extracción de la muestra es a las 48 horas de vida del neonato, señalando que si es tomada con anterioridad deberá asentarse con precisión: "cuando la muestra sea obtenida antes de las cuarenta y ocho (48) horas, deberán constar fehacientemente las horas de vida del recién nacido".²²

La Ley 26279, sancionada en 2007 por el Ministerio de Salud de la Nación,²³ establece el régimen para la detección y posterior tratamiento de ciertas enfermedades en el recién nacido: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y biotinidasa; determina las prestaciones obligatorias que se deberán implementar en el país, y constituye una comisión interdisciplinaria de especialistas respecto de la pesquisa neonatal. La ley sanciona que deberán realizarse campañas de educación y prevención, los propósitos que deben perseguir y las funciones que le caben al Ministerio de Salud. El artículo 7 "...invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherir a la presente ley."

El Ministerio de Salud, por medio de la resolución 1612/2006, aprueba el Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas,²¹ el que se destaca que cada provincia agrega su marco legal en el manual operativo local o propio.

Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas

Este emprendimiento específico señala los lineamientos que funcionan como guía para la unificación de criterios en los programas en red de pesquisa neonatal. Detallamos los objetivos prioritarios del programa: a) fortalecer los programas provinciales de pesquisa neonatal de enfermedades congénitas del metabolismo, tanto para aumentar el número de pacientes detectados como para contribuir al seguimiento clínico y tratamiento de aquellos niños con diagnóstico confirmado; b) realizar una evaluación periódica de la cobertura poblacional, de los resultados obtenidos en materia de detección precoz neonatal y del tratamiento a nivel nacional; c) confeccionar un Registro Nacional de las Patologías Endocrinas y Metabólicas.

Según su Manual de Procedimientos, en el Programa de Pesquisa Neonatal participan diversos actores, a saber: coordinadores de los programas provinciales cuya misión es regular, supervisar y hacer cumplir las leyes; obstetras, neonatólogos, endocrinólogos, especialistas en enfermedades metabólicas, pediatras y genetistas; bioquímicos que supervisan en el centro asistencial la toma de la muestra en apoyo a neonatología y enfermería; enfermeros profesionales que supervisarán la toma o tomarán la muestra, en apoyo a neonatología y al laboratorio; asistentes sociales que participarán activamente en la citación de los recién nacidos a los que el laboratorio solicita una segunda muestra; administrativos, nutricionistas y comunicadores sociales.

Todos los profesionales tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del Programa de Pesquisa Neonatal.²¹

Las características de la toma de la muestra, según el programa de pesquisa neonatal, son precisas y definen el eslabón inicial para un adecuado funcionamiento del programa. Asimismo, la muestra deberá ser tomada idealmente mediante la punción del talón a todo niño recién nacido, entre las 48 horas y el quinto día de vida. Si la muestra es tomada a las 24 horas de nacer, se pierde el 10% de los casos, y entre las 24 y 48 horas queda sin diagnóstico el 2.4% de los casos positivos.¹⁶ Se colocan en un papel de filtro cinco gotas de sangre y se cuantifica el valor de fenilalanina por medio de un método fluorimétrico. Existen excepciones: a los niños nacidos con menos de 37 semanas de gestación se les deberá repetir la toma de muestra a los 15 días de vida, y cuando el peso del recién nacido sea inferior a los 1500 gramos se tomará la muestra en el momento correspondiente y luego cada 15 días hasta que haya alcanzado los 2000 gramos. En caso de que el neonato deba ser sometido a una plasmáferesis o transfusión sanguínea, se tomará la muestra para la pesquisa antes de realizarse este procedimiento. Si ya había sido sometido a dichos procedimientos se debe tomar una segunda muestra después del séptimo día de haber sido realizados. Por otra parte, para que la muestra sea representativa debe haber sido suficiente y el neonato deberá haber sido expuesto al posible tóxico. En este caso, la fenilalanina proveniente de la leche materna o de la fórmula maternizada. Además, la muestra debe estar adecuadamente rotulada.

Materiales y métodos

Serie de casos con fenilcetonuria que no han sido diagnosticados por medio de la pesquisa neonatal entre los años 2000 y 2015. Comparación de los casos hallados. Análisis de las políticas de salud pública que reglamentan las pruebas de tamizaje en la Argentina.

Primer caso

Una niña de nueve meses de edad oriunda de Neuquén, nacida a término y con peso adecuado para la edad gestacional, fue llevada a la consulta pediátrica por sospechar retraso madurativo. Su perímetro cefálico estaba dentro de los límites normales y había presentado un puntaje de Apgar vigoroso. La pesquisa neonatal había sido informada como negativa y la muestra había sido tomada antes de las 48 horas de vida. A partir de los cinco meses de edad la niña comenzó a tener convulsiones, espasmos en flexión con predominio nocturno, no tenía sostén cefálico, ni se sentaba, además de la escasa conexión visual. A los nueve meses de edad se le realiza fondo de ojo y potenciales evocados auditivos, que fueron normales, así como potenciales evocados visuales que hacían referencia a un discreto compromiso de la retina de manera bilateral; también se efectuaron distintos electroencefalogramas (EEG) de sueño, el primero de ellos informaba paroxismos de ondas theta y ondas delta, mientras que los otros dos fueron normales. A los dos años de edad se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) que mostró áreas hiperintensas en T2 y *flair* e hipointensas en T1 rodeando la sustancia blanca adyacente a ambas prolongaciones frontales y occipitales de los ventrículos laterales, que podían corresponder a formas de sufrimiento vascular en regiones limítrofes; además, presentaba un tenue retraso en la mielinización de ambos brazos anteriores de cápsula interna.

Con estos antecedentes y con la sospecha diagnóstica de síndrome de Rett es derivada al Hospital Juan P. Garrahan de la Ciudad de Buenos Aires²⁴ para profundizar los estudios. A los 2 años y 11 meses de edad es evaluada inicialmente en el Servicio de Neurología, donde se define el cuadro clínico como una encefalopatía crónica evolutiva que asociaba pérdida de pautas madurativas, ausencia de lenguaje y microcefalia adquirida. Los hitos madurativos tuvieron el siguiente orden de aparición: sostén cefálico a los 12 meses, se sentó a los 14-15 meses, bipedestación: 18 meses, y adquisición de la marcha a los 19 meses. Se observó, además, ausencia de lenguaje, uso voluntario de las manos, escasa conexión visual y conductas de autoagresión y heteroagresión. Presentaba microcefalia adquirida a partir de los seis meses de edad, con un examen motor dentro de los parámetros normales. A los 5 años y 10 meses nuevamente concurre a control; al recabarse más información clínica se agrega un nuevo dato característico de la enfermedad que es el olor a orina de ratón en la piel y en la orina y se confirma al ver el resultado de la pesquisa neonatal que había sido informado normal: "fenilcetonuria negativo". Se repite la determinación de los niveles de aminoácidos, fenilalanina aumentada (162 $\mu\text{mol/dl}$) y tirosina dentro de límites normales (4 $\mu\text{mol/dl}$), relación fenilalanina-tirosina: 40.5.

La niña es evaluada y se diagnostica fenilcetonuria clásica, habiendo descartado un defecto en el metabolismo de las HB4.²⁵ Durante los primeros años del seguimiento realizado por el servicio de la especialidad, la paciente presentó mala adhesión al tratamiento, hecho que requirió numerosas intervenciones de los profesionales de la salud y del servicio social. Desde los 7 a los 12 años mantuvo valores elevados de fenilalanina. Hasta su escolarización a los 10 años, la niña sólo emitía algunas palabras sueltas.

Segundo caso

Por mal rendimiento escolar y agresividad, la hermana menor de la niña del caso anterior es llevada a la consulta por primera vez; contaba con 9 años y 7 meses de edad.

La paciente también realizó el examen de pesquisa neonatal en Neuquén, que se informó como negativo. La muestra había sido tomada antes de las 48 horas de vida. Al evaluarla se pone de manifiesto su discapacidad intelectual: no sabe leer e ignora las operaciones matemáticas básicas. Además, es agresiva, con baja tolerancia a la frustración. Los hitos madurativos fueron adquiridos normalmente.

Como consecuencia del antecedente de la hermana, al realizarse la pesquisa de fenilcetonuria se obtiene un valor de fenilalanina patológico (13 mg/dl), se confirma el diagnóstico con otro valor elevado de fenilalanina (92.7 mg/dl) y disminuido respecto de la tirosina (6.8 mg/dl) en los aminoácidos plasmáticos. La relación fenilalanina/tirosina resultó de 13.63. De ese modo, se la diagnostica con fenilcetonuria. Cabe destacar que esta niña, gracias a la implementación del tratamiento médico y dietario, mejoró el rendimiento escolar y disminuyó la agresividad.

Tercer caso

Es llevada a la consulta una niña de 13 meses de edad oriunda de Neuquén, nacida por cesárea de urgencia por un trabajo de parto prolongado, con Doppler fetal patológico y puntaje de Apgar de 6/8. La paciente nace en término y con peso adecuado para la edad gestacional. Se le tomó la muestra de gotas de sangre para la pesquisa neonatal a las 30 horas de vida. El resultado fue informado como normal, pese al valor numérico de 2.5 mg/dl. La niña tuvo retraso en la adquisición de pautas madurativas; no logró el sostén cefálico ni tampoco sentarse, además de escaso contacto visual, con alteración del ritmo sueño-vigilia.

A continuación del seguimiento por neurología iniciado a partir de los cuatro meses de edad, comenzó a presentar espasmos en flexión, motivo por el cual se realizó el primer EEG, que comprobó hipsiarritmia, por lo que fue diagnosticada con síndrome de West.

Recibió distintos tratamientos farmacológicos: metilprednisona, ácido valproico, vigabatrín, piridoxina, con escasa respuesta. Al realizarse una RMN, ésta informó hiperintensidad simétrica en secuencia *flair* y difusión de núcleos dentados de cerebelo y extensas hiperintensidades periventriculares en ambos hemisferios cerebrales, tálamo y núcleo dentado, disgenesia y aspecto hipoplásico del cuerpo caloso.

Con estos hallazgos en la RMN, sumados al complejo cuadro clínico con convulsiones de difícil tratamiento, se efectúa la consulta al servicio de neurología del Hospital Garrahan por medio del servicio de comunicación a distancia. Desde este servicio fue solicitada una serie de estudios, entre ellos, determinaciones de ácidos orgánicos urinarios que demostraron un pronunciado aumento de 2-hidroxifenil acético, para-hidroxifeniláctico y fenilpirúvico con aumento de para-hidroxifeniláctico. Con estos resultados a la vista, desde el servicio de errores congénitos del metabolismo se solicitó una muestra de aminoácidos que arroja los siguientes índices: fenilalanina 20.6 $\mu\text{mol/dl}$ (valor normal hasta 2.6 a 9.8 $\mu\text{mol/dl}$), tirosina 5.5 $\mu\text{mol/dl}$ (1.9 a 11.9 $\mu\text{mol/dl}$).

Desde el hospital Garrahan se contactó telefónicamente con el médico de referencia de la ciudad de origen y éste informó que el resultado numérico de la determinación de los niveles de fenilalanina de la pesquisa neonatal que había sido informada como normal fue de 2.5 mg/dl. La paciente fue derivada a los 13 meses de edad para que se comience el tratamiento médico-nutricional, se instruya a la familia y se realice el diagnóstico diferencial entre

hiperfenilalaninemia secundaria al déficit de la actividad enzimática de la enzima PAH o por defecto en el metabolismo de las HB4.²⁶

Se trataba de una niña caucásica, rubia, de ojos celestes, con piel seca y *rash* generalizado, con escaso seguimiento visual, risa inmotivada, sin sostén cefálico, hipotonía axial y que se hallaba espontáneamente en posición de rana; su orina tenía un olor peculiar. Además, durante la evaluación se verificaron episodios de hiperextensión de miembros y posición en opistótonos de manera intermitente, así como alteración de la deglución por medio de dos estudios de videodeglución. Se colocó una sonda nasogástrica para alimentarla. A las cinco semanas de haber iniciado el tratamiento, los niveles de fenilalanina ya se encontraban dentro de los valores normales; paralelamente, y en forma progresiva, se hallaron mejoras clínicas: mayor conexión visual, sostén cefálico, sonrisa social, balbuceo; también, la niña comenzó a disfrutar la compañía de sus padres y el baño; además, se suspendió la administración de ácido valproico. También evolucionó favorablemente respecto de los espasmos en flexión y la alteración del ritmo sueño-vigilia.

Tabla 1. Comparación entre los tres casos registrados.

Origen	Caso 1 Neuquén	Caso 2 Neuquén	Caso 3 Neuquén
Presentación clínica	Microcefalia adquirida Retraso madurativo Convulsiones Olor peculiar	Trastornos de conducta Agresividad Retraso madurativo Mal rendimiento escolar	Escaso contacto visual Sin sostén cefálico (SC) Alteración sueño-vigilia Convulsiones Olor peculiar
Pesquisa: PKU	"Negativa"	"Negativa"	"Negativa"
Tiempo de toma de muestra	Menor de 48 horas	Menor de 48 horas	30 horas
Valor	Sin número	Sin número	2.5
Motivo de consulta al Hospital Garrahan	Sospecha de síndrome de Rett	Hermana del caso 1. Cuadro clínico	Síndrome de West Convulsiones refractarias Sospecha enfermedad metabólica
Edad al diagnóstico	5 años y 10 meses	9 años y 7 meses	11 meses
Valor inicial de PHE	162 $\mu\text{mol/dl}$ (VN: 3.5 - 12.5)	92.7 $\mu\text{mol/dl}$ (VN: 3 - 12.5)	1491 $\mu\text{mol/dl}$ (VN: 20 - 93)
Valor inicial de TYR	4 $\mu\text{mol/dl}$ (VN: 3 - 13)	6.8 $\mu\text{mol/dl}$ (C)	43 $\mu\text{mol/dl}$ (VN: 20 - 146)
Relación PHE/TYR (VN: menor de 3)	40.5	13.63	34.67
Evolución con el tratamiento	Escolarizada a los 10 años Mejóro el lenguaje y la conducta.	Dejó de tener trastornos de conducta y mejoró el rendimiento escolar	Inicialmente: adquirió SC, mayor conexión visual, risa con intención. Mejóro el ritmo sueño-vigilia

Resultados y conclusiones

La fenilcetonuria²⁷ es una enfermedad que puede ser fácilmente detectada por medio de un método de tamizaje que tiene una relación costo-efectividad^{28,29} favorable y que se encuentra implementado en nuestro país desde 1986. Es de vital importancia conocer el impacto que causa no detectar a estos pacientes, ya que en esta revisión notamos que el fracaso de la prueba de pesquisa

neonatal dio como resultado tres personas con compromiso neurológico con discapacidad intelectual, dos de ellas totalmente dependientes de sus familias y del sistema sanitario.

En estos tres pacientes, la muestra fue tomada tempranamente y el resultado de la pesquisa neonatal fue considerado normal. Por lo tanto, un resultado negativo en la pesquisa neonatal no descarta la enfermedad. Notamos que ya en las modificatorias de la primera ley de pesquisa neonatal generada en la Argentina se enfatiza el momento respecto de la toma de muestra. Define que el momento ideal para la extracción de la muestra es a las 48 horas de vida, y que, si la muestra es tomada con anterioridad, este hecho deberá quedar asentado con precisión. Finalmente, por medio del Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas se profundiza este aspecto en relación con la correcta toma de muestra y el tiempo. Además, resulta fundamental analizar las variables potencialmente implicadas en los defectos de la determinación de la prueba de pesquisa.

Para que los programas de tamizaje sean efectivos se requiere, además de la correcta y precisa toma de la muestra para la adecuada identificación de la sospecha clínica, disponibilidad de métodos diagnósticos confirmatorios, conocimiento adecuado por parte del personal de salud respecto de las enfermedades buscadas, conocimiento de las primeras medidas que deben tomarse, existencia de un centro de referencia donde consultar rápidamente y un tratamiento exitoso al alcance del paciente. Por supuesto que todo eso debe formar parte de una política de salud pública. Sabemos que la Ley 26279 determina, entre otras cosas, la obligatoriedad del tratamiento para evitar las manifestaciones clínicas de la fenilcetonuria. A pesar de ello, existe escaso conocimiento por parte de los médicos, tanto de las enfermedades incluidas en la pesquisa neonatal como sobre las denominadas "enfermedades raras",³⁰ entre las que se incluyen los errores congénitos del metabolismo.³¹ Estas enfermedades tienen muy poca o nula carga horaria en los programas de

formación de grado, se conocen durante el posgrado como enfermedades aisladas pero sin saber la importancia que representa la pesquisa neonatal y que forma parte de un programa de salud pública. Asimismo, la Ley 26279 también hace referencia en su artículo 5 a que se deberán realizar actividades de difusión, educativas y preventivas. Por otra parte, en su artículo 7 "se invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherir a la presente ley".²¹ Paralelamente, el Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas indica que "cada provincia debe agregar el marco legal provincial en el manual operativo provincial",²¹ y al finalizar el manual detalla algunas de las normativas provinciales. La provincia de Neuquén adhiere a la Ley 23413 y sus modificatorias, 23874 y 24438.

Una de las deficiencias de este estudio es que no podemos conocer sobre qué cantidad de recién nacidos se detectaron estos tres casos, desconocemos si hay más pacientes diagnosticados tardíamente en otros centros y tampoco conocemos la población total estudiada. Por lo anteriormente expuesto, creemos que la situación descrita requiere atención en relación con la fenilcetonuria, ya que se trata de la primera enfermedad de tamizaje obligatorio en la Argentina, la primera identificada como causa de discapacidad intelectual, y que, además, cuenta con tratamiento, que, si es puesto en práctica a tiempo, evita daños irreparables en los pacientes pediátricos y también mayores costos al sistema de salud y a las familias afectadas.

Estos tres pacientes fueron sometidos a diversos estudios (RMN, EEG, determinaciones de laboratorio) que no hubieran sido necesarios si la pesquisa se hubiera realizado correctamente. Por lo tanto, consideramos que deben llevarse a cabo controles periódicos más frecuentes y cambios en las políticas públicas y el sistema sanitario que garanticen el éxito del programa. Un sistema sanitario centralizado o normativas uniformes en todo el territorio nacional contribuirían a optimizar la coordinación, la dirección, la capacitación y evaluación puestas en juego en la ejecución del programa.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The Metabolic and Molecular bases of inherited Disease. 8ª Edición. Volumen 2. The McGraw-Hill Companies; 2001.
2. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man; A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. The Johns Hopkins University Press. ISBN 0-8018-5742-<http://www.omim.org/entry/261600>. Baltimore: National Center for Biotechnology Information (NCBI).
3. Chiesa A, Prieto L, Fraga C, et al. Modelo de atención de pacientes con fenilcetonuria (PKU) en Argentina. Acta Pediatric Mex 33(6):308-310, 2012.
4. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. Lancet 376:1417-1427, 2010.
5. Guldberg P, Rey F, Zschocke J. A European Multicenter Study of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency: Classification of 105 Mutations and a General System for Genotype-Based

Prediction of Metabolic Phenotype. Am J Hum Genet 63:71-79, 1998.

6. www.biopku.org, consulta efectuada 21 Noviembre 2016.

7. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Hum Mutat 37(6):508-515, 2016.

8. Friedman J, Roze E, Eiroa HD. Sepiapterin reductase deficiency: A Treatable Mimic of Cerebral Palsy. Ann Neurol 71(4):520-530, 2012.

9. Cohen BE, Szeinberg A, Quint J, et al. Malignant phenylketonuria due to defective synthesis of dihydrobiopterin. J Med Sci 21(6):520-525, 1985.

10. Embury EJ, Charrone CE, Martynyuk A, et al. PKU is a reversible neurodegenerative process within the nigrostriatum that begins as early as 4 weeks of age in Pah enu2 mice. Brain Res 136-150, 2007.

11. Spronsen van FJ, van Rijn M, van M, Bekhof J. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted

- diets. *Am J Clin Nutr* 73(2):153-157, 2001.
12. Cockburn F, Clark BJ. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients. *Eur J Pediatr* 155[Suppl 1]:125-129, 1996.
13. Vela Amieva M, Ibarra González I, Belmont Martínez L, et al. Historia de la Fenilcetonuria. *Acta Pediatr de Méx* 32(5):281-286, 2011.
14. Følling A, Mohr OL, Ruud L. Oligophrenia phenylpyrouvica. A recessive syndrome in man. *Mat Naturv Klasse* 13:1-44, 1945.
15. Blumfednfeld C, Wallace J, Anderson R. Phenylketonuria-The Guthrie Screening Test a Method of Quantitation, Observations on Reliability and Suggestions for Improvement. *Cal Med* 105(6):429-434, 1966.
17. Hanley WB, Demsharb H, Prestonb MA, et al. Newborn phenylketonuria (PKU) Guthrie (BIA) screening and early hospital discharge. *Early Hum Dev* 47:87-96, 1997.
18. Real Academia Española. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=SoDdzov> (consulta efectuada enero, 2016).
19. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación. Ley 23413, 1986. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do;jsessionid=9D8B7566B0B87C8C49A595ECEBFA1F09?id=22294>.
20. Programa de Pesquisa Neonatal. Hospital Juan P. Garrahan. Enero de 2007. Disponible en: <http://pesquisaneonatal-garrahan.blogspot.com.ar/2007/01/marco-legal-nacional.html> (último acceso: 3 de Diciembre de 2016).
21. Liceda ME, Albreck A, Bay L, et al. Manual de procedimiento del Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas. Ministerio de Salud de la Nación; 2011. Pp. 138. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000068cnt-p01-manual-de-procedimiento.pdf>
22. Resolución número 508/1996, Ley 23.413; Ministerio de Salud y Acción Social; 1996. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=811>
23. Ministerio de Salud de la Nación. Ley 26279 de Pesquisa neonatal. *msal.gov.ar*. 8 de agosto de 2007. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/chagas/index.php/institucional/ley-26279> (último acceso: 10 de Noviembre de 2016).
24. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C "Juan P. Garrahan".
25. Anjema K, RijnVan M, Hofstede F, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. *Orphanet J Rare Dis* 8(103):2-9, 2013.
26. Hennerman JB, Buhner C, Blau N, et al. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increase phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 86:86-90, 2005.
27. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev Mol Diagn* 14(6):655-671, 2014.
28. Pandor A, Eastham J, Beverley C. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review, *Health Technology Assessment*, Volumen: 8, Capítulo: 12; 2004. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3310/hta8120>
29. Scriver C. PKU and Beyond: When Do Costs Exceed Benefits? *Pediatrics* 54(5):1974.
30. Bueno E, García M. Conocimientos médicos sobre enfermedades raras por parte de los profesionales de la salud. *Salud(i)Ciencia (En línea)* 21(6):604-609, 2015.
31. Bay L, Eiroa HD, Antón I, et al. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. *Arch Argent Pediatr* 105(3):262-270, 2007.

Información relevante**Fenilcetonuria de diagnóstico tardío****Respecto a la autora**

Ana Clara Bernal. Médica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina (2011). Residencia de Pediatría, Hospital San Isidro, San Isidro, Argentina (2012-2015). Curso superior de la Universidad de Buenos Aires (2013-2015). Examen certificación de pediatra, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), Ciudad de Buenos Aires, Argentina (mayo 2016). Actualmente realiza el segundo año de una beca de formación *Errores congénitos del Metabolismo*, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

**Respecto al artículo**

La fenilcetonuria es el error congénito del metabolismo más frecuente y es la primera enfermedad del metabolismo con un tratamiento exitoso que evita la discapacidad intelectual. Tanto en el mundo como en la Argentina la fenilcetonuria inauguró la lista de enfermedades del tamizaje neonatal. La prueba de pesquisa neonatal tiene una relación entre el costo y la eficacia altamente favorable cuando la prueba de pesquisa da un resultado correcto; en caso contrario, esta prueba dejaría de ser eficaz.

La autora pregunta

La fenilcetonuria se detecta por medio de la prueba de pesquisa neonatal ya desde 1986 en la Argentina. Es una enfermedad hereditaria, grave, que de no ser tratada a tiempo produce discapacidad intelectual grave. Fue la primera causa de retraso mental identificada. Pesquisarla es el paso inicial para diagnosticarla, tratarla y evitar el daño neurológico.

¿Qué representa la prueba de pesquisa neonatal en la Argentina?

- A** Una prueba de tamizaje neonatal obligatoria.
- B** Una prueba de tamizaje neonatal electiva.
- C** Un estudio diagnóstico.
- D** Un estudio que se realiza en determinada población de riesgo.
- E** Un estudio que se realiza frente a una sospecha clínica.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153738

Palabras clave

fenilcetonuria, discapacidad intelectual, fenilalanina, pesquisa neonatal, alta temprana

Key words

phenylketonuria, intellectual disabilities, phenylalanine, newborn screening, early discharge

Lista de abreviaturas y siglas

PAH, fenilalanina hidroxilasa; BH4, tetrahidrobiopterina; SNC, sistema nervioso central; EEG, electroencefalograma; RMN, resonancia magnética nuclear.

Cómo citar

Bernal AC, Eirola H. Fenilcetonuria de diagnóstico tardío. *Salud i Ciencia* 22(6):518-24, Ago-Sep 2017.

How to cite

Bernal AC, Eirola H. Late-diagnosed phenylketonuria. Salud i Ciencia 22(6):518-24, Ago-Sep 2017.

Orientación

Clínica, Diagnóstico, Tratamiento

Conexiones temáticas

Pediatría, Neurología, Salud Mental, Salud Pública