

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

FENILCETONURIA

**Autor**

ZAMORA MERO CRISTINA EDITH

**Curso & Paralelo**

4º B

**Asignatura**

FISIOPATOLOGÍA

**Fecha**

13-01-2019

Manta- Manabí - Ecuador



## **RESUMEN**

La enfermedad fenilcetonuria, es una enfermedad congénita de carácter autosómico recesivo, perteneciente a las enfermedades metabólicas del sistema nervioso central que se caracteriza básicamente por la incapacidad del nuestro cuerpo de poder metabolizar la fenilalanina y sus derivados debido a la ausencia de la fenilalanina hidroxilasa. Lo que conlleva a su acumulación en el organismo causando daño cerebral acompañado de múltiples síntomas y signos relacionado como convulsiones, emesis e inclusive trastornos de la conducta y cierta similitud a los pacientes con autismo. También se destaca la ausencia de la producción de tirosina y sus productos como la melanina, condición que se ve reflejada en los pacientes con un claro color de piel, cabello y ojos.

## **PALABRAS CLAVES**

Fenilcetonuria, genético autosómico recesivo, fenilalanina hidroxilasa, daño cerebral, tirosina,...etc.

## SUMMARY

The disease phenylketonuria, is a congenital disease of autosomal recessive character, pertaining to the metabolic diseases of the central nervous system that is basically characterized by the inability of our body to be able to metabolize phenylalanine and its derivatives due to the absence of phenylalanine hydroxylase. What leads to its accumulation in the body causing brain damage accompanied by multiple symptoms and related signs such as seizures, emesis and even behavioral disorders and some similarity to patients with autism. It also highlights the absence of tyrosine production and its products such as melanin, a condition that is reflected in patients with a clear skin, hair and eyes.

## KEYWORDS

Phenylketonuria, autosomal recessive genetics, phenylalanine hydroxylase, brain damage, tyrosine, ... etc.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las proteínas son macromoléculas formadas por múltiples aminoácidos, las cuales desempeñan papeles muy importantes para el correcto funcionamiento del organismo, siendo la principal función la regeneración y reconstrucción de las células del cuerpo que permite la constante renovación de células, además actúa como transportador de sustancias (oxígeno, hierro) e interviene en la regulación formando hormonas, enzimas, vitaminas,...etc y está estrechamente relacionada con la respuesta inmunológica contra antígenos.

En base a lo que se acaba de describir la ausencia de proteína sería nefasto para el organismo, sin embargo de la misma manera el exceso de ella o la incapacidad para descomponer apropiadamente un aminoácido acarrea graves consecuencias, por esta razón a través de este escrito se abordara uno de los principales trastornos metabólicos congénito denominado FENILCETONURIA (PKU) que se presenta como *“un error innato del metabolismo causado por una falta o un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH), la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina”* (publica 2013), por ende en esta patología los niveles de fenilalanina se encuentran elevados en sangre (> 120 micromol/L), orina, tejidos y en el cerebro desencadenando una apoptosis de las células neuronales cuyo porcentaje de gravedad dependerá del desarrollo del cerebro, siendo así, mayor deterioro a menor desarrollo cerebral. También se observa la disminución de la tirosina ya que su síntesis no se lleva a cabo, condición que agrava aún más la disfunción cerebral, debido a que este aminoácido participa de manera activa en la vía de transmisión de señales, actuando como precursor de neurotransmisor. Por último cabe destacar la acumulación de otros compuestos derivados de la fenilalanina, las fenilcetonas que normalmente son eliminados por la orina y dan nombre a esta patología.

## 2. DESARROLLO

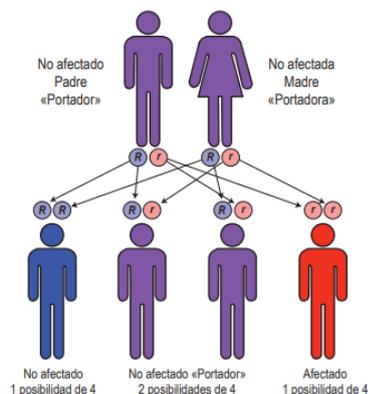
### 2.1 Concepto

La fenilcetonuria es un enfermedad extraña de carácter hereditaria, que se caracteriza por la ausencia de la fenilalanina hidroxilasa lo que causa que no se metabolice de manera idónea el aminoácido fenilalanina y por ende tiende acumularse en el organismo causando afecciones ya sea leves o graves a nivel del sistema nervioso central.

### 2.2 Etiología

La fenilcetonuria es una enfermedad de origen genético y progresiva que consta de un patrón de herencia autosómico recesivo, lo que indica que para que la enfermedad se manifieste el gen mutado debe estar presente en ambos progenitores y no solo en uno, en caso de cumplirse la segunda premisa el individuo sería solo un portador asintomático, este patrón de dominancia e individuos recesivos se puede explicar mediante el modelo mendeliano (Fig. 1) que postula tres posibles situaciones clínica:

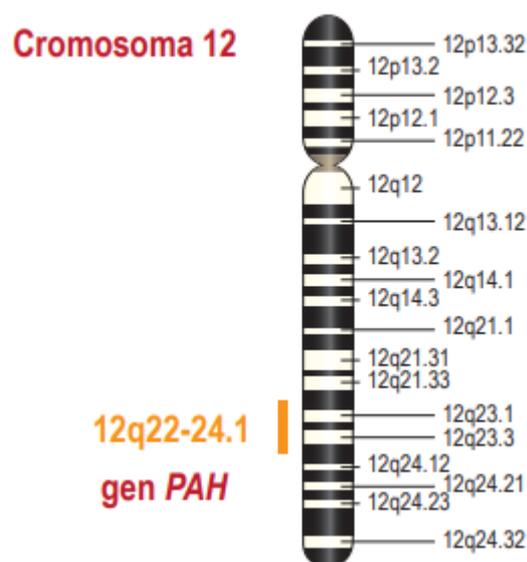
- Ambos progenitores transmitan el gen a su hijo y este nazco con PKU (25%).
- Solo un progenitor transmite el gen anómalo y por lo tanto su hijo solo será portador (50%)
- Ambos progenitores transmitan genes normales y su hijo no presente la enfermedad ni sea portador.



(Fig, 1) Esquema acerca de la herencia autosómica recesiva PKU (publica 2013)

Respecto al espectro mutacional existe una alteración en el gen de la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH) localizada en el cromosoma 12q en la región q22-q24 (Fig 2), se ha logrado identificar alrededor de 500 mutaciones en este gen (TABLA 1) en los cuales existe una alteración de los aminoácidos siendo la más frecuente una sustitución de la arginina por el triptófano en la posición 408 (Arg408Trp o R408W), las mutaciones que impiden la conversión de la tirosina se cataloga como grave presentando altos niveles de fenilalanina más de 20mg/dl (1200  $\mu\text{mol/L}$ ). Aproximadamente 50 de las mutaciones se encasillan como *splice mutations*, que engloban mutaciones de solo una base y ocho mutaciones de empalme, el resto corresponde a *nonsense* que son alteraciones sin sentido.

Varios estudios señala que esta vasta variabilidad genética en esta enfermedad se deriva de los alelos mutantes derivados de uno de los progenitores siendo la madre como el predominante, esto da pie a la hipótesis acerca de los fenotipos discordantes entre hermanos quienes a pesar de compartir el mismo genotipo no todos presenta la enfermedad, lo que señala que el factor genético y el medio influyen en el genotipo clínico.



(Fig 2) “Ilustración de la localización del gen PAH en el cromosoma 12”  
(publica 2013)

Porcentaje de mutaciones	Mecanismo genético
62	Desconocido
13	Deleciones pequeñas
11	Empalme
6	Silientes
5	Sin sentido (no-sense)
2	Inserción
<1	Delección o duplicación de exones o genes

(TABLA 1) Tipos de mutaciones en el gen PAH (publica 2013)

### 2.3 Clasificación

Las hiperfenilalaninemias se clasifican en base a dos parámetros el primero en base al nivel de la fenilalanina en sangre, tomando como referencia 60 micromoles/L (1 mg/dl) (valores normales) y mayores a 150 micromoles/L o 2,5 mg/dl referente a hiperfenilalanemia y el segundo en base a la actividad enzimática residual. Una clasificación general sugiere dividir esta enfermedad en cuatro categorías (TABLA 2), aunque algunos autores señalan la importancia de incluir una quinta subclasificación que amerita nombrarla debido a su importancia clínica (TABLA 3)

Tipo	Actividad de la enzima PAH	Concentración Phe en sangre antes del tratamiento	Tolerancia a la Phe de la dieta	Tx
<b>PKU clásica</b>	< 1%	> 1200 $\mu\text{mol/L}$	< 350 mg/día	sí
<b>PKU moderada</b>	< 1%	600-1200 $\mu\text{mol/L}$	350-400 mg/día	sí
<b>PKU leve</b>	< 10 %	360-600 $\mu\text{mol/L}$	400-600 mg/día	sí
<b>HPA leve</b>	10-35%	< 360 $\mu\text{mol/L}$	> 600 mg/día n	no

(TABLA 2) clasificación tradicional de PKU (Plana, y otros 2013)

PKU clásica	Deficiencia completa o casi completa de la actividad hepática de PAH en el paciente acompañada por una tolerancia dietética de PHE <250 a 350 mg/día, para mantener la concentración plasmática de PHE en un nivel seguro de no más de 300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL). Sin tratamiento dietético, la mayoría de las personas desarrollan una discapacidad intelectual profunda irreversible
PKU moderada	Se caracteriza por una tolerancia dietética de PHE de 350 a 400 mg/día.
PKU leve	Se caracteriza por una tolerancia dietética de PHE de 400 a 600 mg/día.
Hiperfenilalaninemia media	Una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de PHE <605 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) en una dieta normal.
.Hiperfenilalaninemia leve	Una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de fenilalanina inferiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) en una dieta normal.

(TABLA 3) Clasificación de la enfermedad de fenilcetonuria (publica 2013)

## 2.4 Epidemiología

Basado en varios estudios se observó que la incidencia de la enfermedad de fenilcetonuria se rige en base a una variable de naturaleza cualitativa que son los grupos étnicos, de esta manera es más frecuente que se presente en individuos caucásicos (1 en 10.000) y en nativos amerindios, que en personas afroamericanos ( 1 en 200.000), asiáticos y mestizos. Además se ha observado que también se encuentra en mayor proporción en individuos que cuentan con antepasados de Europa específicamente del norte. (TABLA 4)

Otros estudios señalan una gran incidencia en individuos latinos, basados en la propuesta por Zerjav y cols que indica que en si bien es cierto de manera general la incidencia es de 1 de cada 10.000 personas,

la incidencia se va a acentuar en los países en vías de desarrollo debido a tres factores el primero el matrimonio entre familiares, en donde la consanguinidad juega un papel muy importante en el presentación clínica de PKU ya que se presentan como factores de riesgo aumentando las probabilidades de manifestar la enfermedad, el segundo factor es la falta de aplicación de la prueba de tamizaje que no supera el 10% realización y en países más desfavorecidos como Haití esta prueba se asemeja a un vano espejismo y el tercer factor que va de la mano con el anterior es la incapacidad de detectar precozmente la enfermedad lo que agrava aún más su presentación clínica aumentando la tasa de incidencia y mortalidad. (García N 2018)

<b>Población</b>	<b>Deficiencia de PAH en RN vivos</b>	<b>Proporción de portadores</b>
<b>Filandia y judíos</b>	1:200.000	1/225
<b>Japón</b>	1:143.000	1/200
<b>África</b>	~1:100.000	
<b>China</b>	1/15.000	
<b>Norte de Europa y Este de Asia</b>	1:10.000	1/50
<b>Argentina</b>	1/10.000	
<b>Polonia</b>	1/7.000	
<b>Irlanda</b>	1:4.500	1/33
<b>Turquía</b>	1:2.600	1/26

(TABLA 4) Epidemiología de la enfermedad de Fenilcetonuria (publica 2013)

## 2.5 Fisiopatología

El sistema de hidroxilación de la fenilalanina está formado por tres componentes de los cuales dos son enzimas fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la dihidropterina reductasa y un cofactor no proteico denominado tetrahidrobiopterina (BH4). La enzima fenilalanina hidroxilasa se encarga de catalizar la fenilalanina transformándola en tirosina mientras que el BH4 sirve de fuente de suministro de electrones, induciendo su oxidación y transformándose en dihidrobiopterina, que finaliza su ciclo en BH4 mismo por medio de la acción de la dihidropterina reductasa; este complejo sistema cesa su correcto funcionamiento en el caso de producirse un error en el cofactor o en el PAH, en este último caso, es decir la afectación de un defecto enzimático localizado en el PAH, únicamente se ve alterada la hidroxilación hepática de la fenilalanina conduciendo a un aumento de los niveles de fenilalanina en tejidos mayoritariamente cerebral y en fluidos, si estos niveles ascienden a más de 600 micromoles/L (> 10 mg/dl) sobrelleva a un deterioro del órgano cerebral conllevando a destrucción de las neuronas (apoptosis neuronal), siendo estas afecciones directamente proporcional a las concentraciones de fenilalanina, es decir a mayor concentración de fenilalanina mayor será el daño cerebral *“condicionando un fenotipo de retraso mental grave”* (García N 2018).

La incapacidad metabólica de PAH da lugar que se formen caminos metabólicos alternos con la consiguiente generación masiva de ciertos metabolitos asociados con neurotoxicidad, entre ellos el Ac. fenil-lactico, fenilpirúvico y fenil-acético el cual es responsable de producir el olor a moho característico de estos pacientes. Si bien es cierto a lo largo de este escrito se ha reiterado en continuas ocasiones la premisa del daño cerebral causado por este enfermedad, aun no se sabe de manera exacta como se produce, sin embargo se cree que está relacionado con a la via de transporte que utilizan las fenilalaninas y sus metabolitos, debido a que es la misma por la que circulan otros aminoácidos neutros que se dirigen hacia la barrera hematoencefálica, es así como estos impiden su paso dando lugar a los consecuentes daños cerebrales.

## 2.6 Manifestaciones clínicas

De manera característica la principal manifestación clínica en pacientes no diagnosticados en neonatos es el retardo en el desarrollo psicomotor y en los adultos se presenta una discapacidad intelectual franca (García N 2018). Además debido al acumulo de metabolitos tóxicos derivados de la ingesta de fenilalanina, los signos y síntomas tardan en manifestarse algunos meses, en los cuales el neonato que no se ha hecho una prueba de tamizaje puede parecer sano, asintomático y entre los 4 a 8 meses de edad, recién empieza a mostrar indicios de fenilcetonuria.

Otro signo característico es emesis producto de la neurotoxicidad provocada por algunos ácidos (fenil-láctico, fenilpirúvico y fenil-acético) y en menor proporción se presenta crisis convulsivas (tónico-clónicas o mioclónicas). Respecto a los patrones y conductas a consecuencia del daño cerebral resalta los cambios de actitud, sobresaliendo los ataques de agresividad, y una semejanza con los pacientes autistas, además los niveles disminuidos de dopamina producen temblores de diferente grados y el daño a nivel de la neurona motora superior *“como lo es el aumento del tono muscular con mayor predominio en miembros inferiores, la hiperreflexia y signo de Babinski positivo”* (García N 2018)

La fenilcetonuria suele venir acompañada de eczema, y además debido a la inhibición de la síntesis de la tirosina y sus productos (melanina) los pacientes suelen tener tonos de piel, ojos y cabello claro, sin embargo este dato como se explicara más adelante no sirve para hacer diagnóstico diferencial ya que con el pasar del tiempo el cabello tiende a tornarse más oscuro y por último se distingue un olor característico a ratón o humedad (moho) por el acumulo del ácido fenil-acético.

## 2.7 Diagnostico

Un certero diagnostico condiciona un buen pronóstico de los pacientes con fenilcetonuria, por ende lo más importante es detectar la enfermedad precozmente, esto se ha conseguido gracias a la prueba de tamizaje que se realiza en los neonatos después de su nacimiento sin embargo existen más pruebas por medio de las cuales se puede diagnosticar esta enfermedad.

### 2.7.1 Prueba de Guthrie:

En esta prueba “*el crecimiento de Bacillus subtilis es inhibido por la  $\beta$ -fenilalanina colocada en agar*” (publica 2013). La fenilalanina, el ácido fenilacético y el ácido fenilpirúvico en altos índices compiten con el inhibidor y permite que el bacilo en el cultivo pueda proliferar. La deficiencia de PAH se puede diagnosticar en un teóricamente sin ningún sesgo en un 100% de los casos en los neonatos mediante el implemento de la tarjeta de Guthrie, sin embargo para confirmar el diagnóstico se realiza otra prueba que reafirme la patología, como el análisis de la transformación de fenilalanina a tirosina, disminuye los falsos positivos. Es importante repetir la prueba inicial debido a que varios factores condicionan falsos positivos (TABLA 5)

Heterocigosidad
Inmadurez hepática
Sobrecarga de proteínas (por ejemplo, en RN alimentados con leche de vaca)
Deficiencia de PAH en recién nacidos prematuros

(TABLA 5) Factores que condicionan falsos positivos en PKU (publica 2013)

### 2.7.1 Cuantificación de aminoácidos

**Determinación fluorométrica de fenilalanina:** es un método en el cual hay producción de fluorescencia cuando la fenilalanina reacciona con cobre y ninhidrina en presencia de L-leucil-L-alanina

**Determinación de tirosina:** basada en la formación de un compuesto fluorescente cuando la tirosina reacciona con 1-nitroso-2-naftol

**Cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución:** tienen la ventaja de poder determinar la concentración de cada aminoácido presente en la sangre. La espectrometría de masas puede utilizarse además para identificar numerosos trastornos metabólicos en la misma muestra

(TABLA 6) *Pruebas complementarias para diagnóstico de PKU* (publica 2013)

### 2.7.2 Biopsia hepática

La PHA al ser una enzima hepática se la puede analizar en el tejido del hígado. La dihidrobiopterina reductasa también se puede medir en el tejido renal, amniocitos, leucocitos, plaquetas, eritrocitos y fibroplastos.

### 2.7.3 Otras pruebas de laboratorio

Se destacan tres estudios que se procederán a nombrar:

- La carga oral o intravenosa de fenilalanina
- La carga de BH4
- El metabolitos de Pterinas.

#### 2.7.4 Análisis molecular

El estudio genético también es útil para confirmar la enfermedad (TABLA 7)

Método	Mutación detectada	Frecuencia de mutación detectada por método de detección
<b>Análisis de mutación dirigida</b>	1-15 mutaciones comunes	30%-50%
<b>Secuenciación directa de exones seleccionados</b>	Exones 7, 8, 11, 12	100% para las variantes en exones seleccionados
<b>Secuencia, análisis y escaneo de mutaciones</b>	Variantes de secuencias comunes	99%
<b>Análisis de deleción-duplicación</b>	Genes exónicos, duplicados o delecionados	3%
<b>Análisis de ligamiento</b>	No aplicable	No aplicable

(TABLA 8) Análisis molecular

#### 2.8 Tratamiento

A los neonatos con PKU a través de la ingesta de leche materna se les administra la cantidad de fenilalanina que su organismo amerite y sea capaz de metabolizar. El tratamiento inicial se suministra en base a los valores obtenidos de fenilalanina en sangre y se deben complementar con minerales y vitaminas (D) además de un constante osmosis de hierro, calcio y zinc.

- PHE <6 mg/dL → leche materna y controles de PHE semanalmente

-PHE de 6-10 mg/L → *“restricción de proteínas al 50%, leche materna o sucedáneos de leche materna 50% y leche libre de PHE (50%), con controles de PHE semanal”* (publica 2013)

-PHE >10 mg/Dl → *“suspender la leche materna o sucedáneo de leche materna y administrar leche libre de PHE, con controles semanales de PHE”* (García N 2018)

En caso de niños de edad más avanzada ( más de dos años) es necesario un consumo total de 2 g/kg/día de aminoácidos, incluyendo la tirosina 25 mg/kg/ día. Además de la complementación con la ingesta de frutas y verduras

## 2.9 Conclusión

La fenilcetonuria se presenta como el trastorno genético metabólico que afecta al sistema nervioso con una prevalencia de manera general de 1 por cada 10.000 individuos a pesar de que varios estudios indican su incidencia por etnia es interesante analizar el factor socio-económico del país en particular que vincula el desarrollo de la PKU en países en vías desarrollo en donde no cuentan con los medios necesarios para detectar esta enfermedad a diferencia de los países Europeos, es por esta razón que aunque estadísticamente en Latinoamérica no sea nicho de esta enfermedad sus cifras de incidencia son altas por la carencia de un diagnóstico precoz, por otra parte cabe destacar la especificidad de las pruebas para detectar esta enfermedad que prácticamente tienen una fidelidad del 100% lo que es absolutamente grandioso porque se puede determinar de manera más precisa la presencia de la enfermedad en los pacientes, ya que esta posee una manifestación clínica patológica muy heterogénea ya que concuerda y sugiere varias anomalías con las cuales es posible realizar diagnóstico diferencial, el tratamiento debe ser incorporado en lo más pronto en la medida de la posible para poder contrarrestar la enfermedad y devolver la calidad de vida al enfermo.

## Bibliografía

- Alberto, Raúl. «ERRORES CONGÉNITOS EN EL METABOLISMO: FENILCETONURIA.» *Invenio*, 2003: 147-156.
- Belmont-Martínez, Dra. Leticia. «Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento.» *Acta Pediatr Mex*, 2012: 296-300.
- BENÍTEZ, DRES. VERÓNICA. «Fenilcetonuria. A propósito de dos pacientes.» *Pediatr Urug*, 2001: 293-297.
- García N, Hernández J, Londoño ML, Muriel R. « Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: espectro clínico y estado actual del diagnóstico en Colombia.» *Revista Biosalud*, 2018: 49-64.
- Goás, Silvia Canto. «LA FENILCETONURIA.» 2016. <https://www.metabolicos.es/wp-content/uploads/2014/01/trabajosilvia20131.pdf> (último acceso: 13 de enero de 2019).
- José Alberto Hernández Martínez, \* Paola Morales Gómez, \* Susana Martínez Nava. «Fenilcetonuria clásica en un paciente neonatal.» *medsur*, 2010: 193-195.
- metabolismo, sociedad española de errores innatos del. «protocolo-pku.» 28 de abril de 2004. <file:///C:/Users/Tania/Downloads/protocolo-pku.pdf> (último acceso: 13 de enero de 2019).
- Nancy Gélvez, Johanna Acosta, Greizy López, Derly Castro, Juan Carlos Prieto, Martha Bermúdez, Marta L. Tamayo. «Caracterización fenotípica y molecular de una familia colombiana con fenilcetonuria.» *Biomedica*, Nancy Gélvez, Johanna Acosta, Greizy López, Derly Castro, Juan Carlos Prieto, : 390-396.
- Pardo, F. Arrieta Blanco A. Bélanger Quintana C. Vázquez Martínez y M. Martínez. «Importancia del diagnóstico precoz de fenilcetonuria en la mujer y del control de los niveles de fenilalanina en la gestación.» *Nutr Hosp.*, 2012: 1658-1661.
- Pereda-Torales, Luis, Jesús Alfonso Calcáneo-García<sup>1</sup>, Rosaura Enríquez-Torrecilla, Elva Miriam, y Elizabeth Soler-Huerta. «Identificación de un caso de fenilcetonuria a través del tamizaje neonatal.» *Medigraphic*, 2014: 290-296.
- Plana, Jaume Campistol, M<sup>a</sup>Antònia Vilaseca Buscà, Francisco-José Cambra Lasasosa, Nilo Lambruschini Ferri, y M<sup>a</sup>Eugenia Fusté Rich. «Sant Joan de Déu.» 2013. [https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/PKU\\_E\\_130531.pdf](https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/PKU_E_130531.pdf) (último acceso: 13 de enero de 2019).
- publica, Ministerio de salud. «Instituciones.msp.gob.» 2013. <http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/fenilcetonuria.pdf> (último acceso: 13 de ENERO de 2019).
- rasner, maria. «pediatr .» *Elizabeth Soler-Huerta*, 2014: 28-33.

rivas, Maria, Aglae caceres, natacha mora, y gladis rivas. «FENILCETONURIA: BASES MOLECULARES E IMPLICACIONES SOCIALES .» 89-99, 2003: MEDISAN .

Verónica Cornejo E., Erna Raimann B. «DIAGNÓSTICO, CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA FENILQUETONURIA (PKU).» *Rev Chil Nutr*, 2003: 25-30.