

# Las Hiperfenilalaninemias

Recomendaciones para el genetista clínico

Laritza Martínez Rey



Editorial Ciencias Médicas

# **Las Hiperfenilalaninemias**

Recomendaciones para el genetista clínico

## *Colaboradores*

- Dra. Ligia M. Marcos Plasencia  
Especialista en Pediatría y Nutrición. Máster en Nutrición.  
Investigadora Auxiliar
- Lic. Rolando Marbot Ramada  
Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Auxiliar.
- Lic. Enna Gutiérrez García  
Investigadora Auxiliar.

# Las Hiperfenilalaninemias

Recomendaciones para el genetista clínico

**Dra. Lariza Martínez Rey**

Especialista de I Grado en Genética Clínica  
Profesora Instructora de Genética Médica



Ciudad de La Habana, 2006

Diseño: Yasmila Valdés  
Composición: Odalys Beltrán Del pino

© Laritza Martínez Rey, 2006  
© Sobre la presente edición:  
Editorial Ciencias Médicas, 2006

Editorial Ciencias Médicas  
Calle I No. 202, esquina a Línea, piso 11, El Vedado, Plaza,  
Ciudad de La Habana, Cuba. C.P. 10400  
Teléfonos: 55 3375 y 832 5338  
Correo electrónico: [ecimed@infomed.sld.cu](mailto:ecimed@infomed.sld.cu)

# Índice

Introducción / 8
Bases genéticas de las hiperfenilalaninemias / 10
<i>Introducción a las Hiperfenilalaninemias / 10</i>
Sistema enzimático involucrado en la hidroxilación de la fenilalanina / 10
Clasificación de las hiperfenilalaninemias / 14
Detección de portadores de hiperfenilalaninemias / 15
Pesquisaje neonatal de hiperfenilalaninemias / 18
<i>Fenilcetonuria clásica / 19</i>
Cuadro clínico de la FC clásica / 19
Diagnóstico / 21
Tratamiento / 22
<i>Hiperfenilalaninemia persistente o benigna / 23</i>
<i>Deficiencia de carbaminolamina deshidratasa / 23</i>
<i>Fenilcetonuria maligna / 24</i>
<i>Deficiencia de dihidropterina reductasa / 24</i>
Tratamiento: 1,2,45 / 25
Defectos en la síntesis de bh4 / 25
Terapia genica e hfa / 26
<i>Hiperfenilalaninemias y embarazo / 26</i>
Embriopatía fenilcetonúrica o síndrome de fc materna / 27
<i>Control de hiperfenilalaninemias / 27</i>
Controles a pacientes hiperfenilalaninémicos / 28
<i>Experiencia cubana / 29</i>
Proyecciones futuras / 32
El genetista clínico en el control a pacientes hiperfenilalaninemicos / 34
<i>Asesoramiento genético en la fenilcetonuria clásica / 35</i>
AG a individuos enfermos / 35
AG a individuos portadores de FC clásica / 37
<i>Recomendaciones a heterocigóticas en edad fértil embarazadas o no / 39</i>
<i>Asesoramiento genético en la hiperfenilalaninemia persistente benigna / 40</i>
Anexo 1 / 42
Anexo 2 / 45
Referencias bibliográficas / 46

## **Siglas utilizadas**

FA: Fenilalanina

HFA: Hiperfenilalaninemias

FAH: Fenilalanina hidroxilasa

BH4: Tetrahidrobiopterina

ARN: Acido ribonucleico

ADN: Acido desoxiribonucleico

FC: Fenilcetonuria

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

GTP: Guadenosín trifosfato

DPN: Diagnóstico prenatal

SNC: Sistema Nervioso Central

RN: Recién nacido

EEG: Electroencefalograma

RMN: Resonancia magnética nuclear

RFLP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción

5HT: 5 hidrotriptófano

DHPR: Enzima dihidropterina reductasa

AG: Asesoramiento genético

RR: Riesgo de recurrencia

EF: Examen físico

CNGM: Centro Nacional de Genética Médica

RM: Retraso mental

## Introducción

Las hiperfenilalaninemias son un grupo de errores innatos del metabolismo del aminoácido fenilalanina, que se caracterizan fundamentalmente por retraso mental severo. <sup>1,2,3</sup>

En 1934 el químico noruego Asbjorn Folling, describe por primera vez una alteración en este metabolismo al reportar pacientes con retraso mental que excretaban ácido fenilpirúvico en la orina, lo que le confería un olor característico a la misma. <sup>4</sup> Este hallazgo marcó la primera demostración de un defecto genético como causa de retraso mental. <sup>3</sup> Ya en 1947 Jervis localiza este bloqueo metabólico específicamente en el proceso de hidroxilación de la fenilalanina <sup>5</sup> y es en 1953 que se demuestra por el propio Jervis la deficiencia de la enzima responsable de esta transformación. <sup>1</sup> Se conoce además, que en este sistema metabólico están involucradas varias enzimas y coenzimas, así como cofactores. <sup>6</sup>

Este grupo de enfermedades heredometabólicas, que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo se caracteriza porque, si no se comienza un tratamiento precoz, además de retraso mental, los pacientes presentan despigmentación de la piel y el cabello, falla en la ganancia de peso, olor característico en la orina, eczema y epilepsia, entre otros. <sup>7</sup>

Desde el año 1963 se inició la detección neonatal de las hiperfenilalaninemias por el norteamericano Robert Guthrie, mediante un procedimiento microbiológico conocido con su propio nombre, que luego fue generalizándose a otros países. <sup>8</sup>

En Cuba, desde el año 1984 se inició el programa nacional de prevención de hiperfenilalaninemias en los recién nacidos de Ciudad de La Habana, utilizando sangre seca en papel de filtro para medir la concentración de fenilalanina por el método de Guthrie Susi, <sup>9</sup> el que se generalizó a todo el país a partir del año 1986. Se han pesquisado con este programa hasta el momento más de dos millones de recién nacidos cubanos. <sup>10</sup>

En el país existen más de 50 pacientes diagnosticados con hiperfenilalaninemia persistente o benigna al nacimiento <sup>11</sup> y 53 individuos han sido diagnosticados con fenilcetonuria, los que

tienen un comportamiento clínico-bioquímico característico de las formas clásica y atípica. De ellos, 29 fueron pesquisados a través de este programa neonatal y el resto, en su mayoría habían nacido antes del comienzo de este pesquiasaje.<sup>12</sup>

Este programa ha permitido el comienzo cada vez más temprano del tratamiento dietético, con lo que se ha disminuido considerablemente la aparición de retraso mental en estos pacientes, favoreciendo además que los mismos arriben a edades reproductivas con un coeficiente de inteligencia que les permite tomar decisiones a favor de tener descendencia. Es por ello que se hace necesaria la información adecuada acerca, no sólo de las características de la enfermedad, y aún más importante de cómo éstas pueden trasmitirse a sus hijos y qué otras complicaciones para la familia pudieran venir aparejadas a esta condición.

El fundamento heredable de este grupo de enfermedades, junto con la posibilidad de presentarse defectos congénitos en la descendencia de los individuos afectados y posiblemente de las mujeres portadoras, hace imprescindible la presencia del genetista clínico en la atención y seguimiento a estos pacientes como pilar importante para el asesoramiento genético a enfermos y familiares.

# Bases genéticas de las hiperfenilalaninemias

## *Introducción a las hiperfenilalaninemias*

La fenilalanina (FA) es uno de los 20 aminoácidos conocidos que constituyen las proteínas de nuestro organismo y es precisamente uno de los aminoácidos esenciales, al ser necesaria su incorporación mediante la dieta para que pueda ser utilizado.<sup>13</sup> A pesar de que las cifras normales del mismo pueden variar discretamente según el origen étnico de la población, internacionalmente se han considerado como normales, niveles por debajo de 2 mg/dL en los Recién Nacidos, alrededor de 1,1 mg/dL en los infantes y 1 ml/dL en la adolescencia.<sup>6</sup>

Las hiperfenilalaninemias (HFA) son un grupo de desórdenes mendelianos que resultan de deficiencias en la conversión de fenilalanina a tirosina,<sup>14,15</sup> relacionadas específicamente con defectos en la hidroxilación de la misma, donde se produce un aumento en los niveles plasmáticos de este aminoácido por encima de los considerados como normales.<sup>1</sup>

La hidroxilación de la fenilalanina a tirosina es un proceso metabólico mediado por la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH), la cual requiere para su normal funcionamiento de la tetrahidrobiopterina (BH4) como cofactor. A pesar de que para la transformación a tirosina de este aminoácido, es necesario solamente de la enzima FAH, la formación y reducción del cofactor se produce por complejas reacciones bioquímicas, donde se involucran varias enzimas, las que conducen de 1 a 3 % de las hiperfenilalaninemias reportadas.<sup>3,7</sup> (Fig. 1).

### **Sistema enzimático involucrado en la hidroxilación de la fenilalanina**

Enzimas que están relacionadas con la hidroxilación de la fenilalanina:<sup>1,7,16,17</sup>

- Enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH): enzima monooxigenasa que cataliza la hidroxilación del aminoácido esencial fenilalanina a tirosina. El sustrato de esta enzima es la fenilalanina y requiere

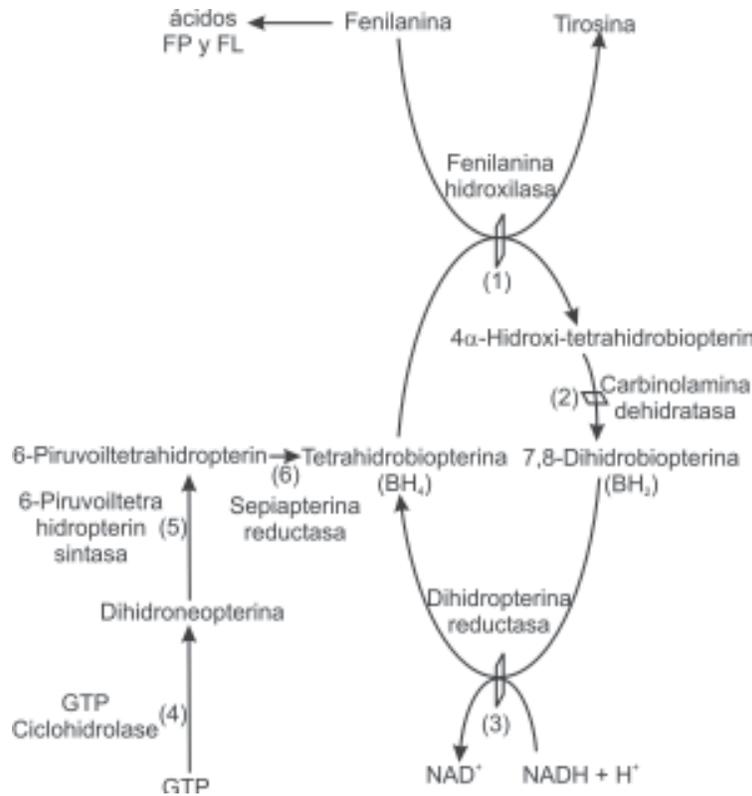


Fig. 1. Vía metabólica de hidroxilación de la fenilalanina.

como cofactor para su normal funcionamiento la L-tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>). Se han reportado dos isoenzimas de la FAH en el hígado humano.

- Enzima carbinolamina deshidratasa: cataliza la deshidratación de la carbinolamina a dihidropterina quinoide.
- Enzima dihidropterina reductasa (DHPR): responsable de la reducción de dihidropterina (BH<sub>2</sub>) a tetrahidropterina (BH<sub>4</sub>) en el hígado.
- Enzimas que participan en la síntesis de biopterina: son enzimas que participan en la formación de la tetrahidrobiopterina a partir de GTP:

- GTP ciclohídroclasa.
- 6-Piruviloil-tetrahidropterina sintetasa.
- Sepiapterina reductasa.

Desde el punto de vista genético se han descrito evidencias importantes de heterogeneidad alélica y no alélica en este grupo de entidades, de esta manera en la aparición de las hiperfenilalaninemias están implicados varios genes que codifican para enzimas específicas involucradas con este proceso metabólico, y en los mismos además se han reportado numerosas mutaciones.<sup>3,18</sup>

El gen de la FAH, localizado en la posición q22-q24.1 del cromosoma 12, fue aislado en 1986.<sup>3</sup> Consta de 90 Kb de longitud y 13 exones, sobre los que se distribuyen las más de 400 mutaciones descritas hasta el momento.<sup>18,19</sup> La región codificante tiene 22 sitios CpG (ricos en pares citosina-guanina), 5 de los cuales están ubicados en el exón número 7 de este gen.<sup>20</sup>

En el exón 7, se encuentran la mayoría de las mutaciones que están relacionadas con las Hiperfenilalaninemias. La hipótesis más aceptada es que esta región altamente conservada, confiere funciones esenciales para la hidroxilación de la FAH y cualquier variación en el dominio codificado por este exón, altera la función de la enzima produciéndose la elevación de la fenilalanina.<sup>21,22</sup>

Diversas son las mutaciones que se han relacionado con la deficiencia de FAH, donde la sustitución de un aminoácido por otro es de las más frecuentemente encontradas.<sup>3</sup>

#### Tipos de mutaciones vinculadas a las HFA:

• Sustitución de un aminoácido por otro	233
• Deleciones	50
• Mutaciones que alteran el procesamiento del ARN heteronuclear	45
• Mutaciones sin sentido	23
• Inserciones	5

Más de 80 haplotipos de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, Restriction fragment length polymorphism) se han encontrado alrededor del gen de esta enzima, lo que garantiza que un haplotipo determinado esté a menudo asociado con una mutación particular en la población fenilcetonúrica.<sup>3</sup> Esto resulta útil para la realización del diagnóstico molecular indirecto a este grupo de patologías.<sup>23</sup> Se han detectado además, polimorfismos que no causan estado patológico alguno.<sup>24</sup>

Las HFA son enfermedades con alta heterogeneidad fenotípica tanto clínica como bioquímica, secundaria a la heterogeneidad alélica anteriormente referida. Esta variabilidad está estrechamente relacionada además con las múltiples combinaciones que se establecen entre las diferentes mutaciones descritas, que en su mayoría conllevan a individuos enfermos con genotipos heterocigóticos compuestos vistos, con mayor frecuencia que los sujetos homocigóticos.<sup>1</sup> Todas estas HFA tienen un patrón de herencia autosómico recesivo y algunas de estas mutaciones se relacionan con la Fenilcetonuria (FC) clásica y otras con el resto de las HFA conocidas, lo que permite establecer un pronóstico del cuadro metabólico de cada individuo.<sup>2,25</sup> De esta manera se han descrito mutaciones que en homocigosis van a condicionar un fenotipo: FC severo, FC moderado y/o FC ligero y que en heterocigosis con otras mutaciones, pueden condicionar desde un fenotipo FC severo hasta un fenotipo HFA benigno. Otras mutaciones, tanto en homocigosis, como en heterocigosis condicionan siempre un fenotipo de HFAB (A403V, V245 A, D 415 N y V230 I) y por último mutaciones que en homocigosis provocan un fenotipo HFA y en heterocigosis con mutaciones severas o moderadas dan lugar a otro fenotipo que puede tener mayor severidad como la FC clásica.<sup>26</sup> Está claro además, que otras variables biológicas (incluyendo genes modificadores), generan inconsistencia fenotípicas en pacientes con HFA.<sup>3</sup> De esta forma el conocimiento del genotipo de un individuo posiblemente nos permita inferir no sólo el fenotipo, sino también el tratamiento a seguir en una deficiencia de FAH.<sup>26</sup>

El gen que codifica para la enzima dihidropterina reductasa fue ubicado por estudios en híbridos de células somáticas ratón-humano en el cromosoma 4 desde 1979 por Kuhl y colaboradores,<sup>27</sup> pero, no es hasta 1990 que Sumi y sus colaboradores concluyeron que este gen estaba en el brazo corto del cromosoma 4, posición 4p15.31.<sup>28</sup>

La tercera enzima en la hidroxilación de la FA es la carbamilfosfato dehidratasa cuyo gen se encuentra mapeado en 10q22.<sup>7</sup>

En 1994 Ichinose y sus colaboradores, mediante estudios de PCR e hibridación *in situ*, localizan el gen de la enzima GTP-ciclohidrolasa en el cromosoma 14, en la región q22.1-q22.2,<sup>29</sup> y en 1995 este es mapeado también por Thony en 14q21-q22.<sup>30</sup> En esta región además se ha reportado el gen de la Distonía con respuesta al tratamiento con Dopa.<sup>7</sup>

La enzima 6-Piruvil-tetrahidropterina sintetasa es codificada por el gen PTS, localizado en la posición 11q22.3-q23.3 en el año 1994. Varias son las mutaciones relacionadas con este defecto, entre las que se destacan las de cambio de una simple base.<sup>31</sup>

### **Clasificación de las hiperfenilalaninemias**

Este grupo de enfermedades genéticas del metabolismo de la fenilalanina se clasifica de acuerdo con el nivel de fenilalanina en suero, tolerancia a la ingesta de este aminoácido, actividad residual de la enzima y la mutación que la origina en:<sup>2,6,32 8</sup>

- HFA transitoria: se produce secundaria a inmadurez hepática que conlleva a una enzima FAH funcionalmente deficiente de manera transitoria, observándose niveles de FA en suero entre 4 y 10 mg/dL que tienden a normalizarse a los seis meses. Los niveles de tirosina son normales y se detecta una actividad de la enzima de aproximadamente el 50 % de lo normal. Se observa generalmente en los recién nacidos prematuros y/o con íctero, sin traducción genética en la mayoría de los casos, excepto en la que se produce por déficit de la enzima carbamilfosfato dehidratasa (Tab. 1).
- HFA persistente o benigna: se presenta con niveles en suero de FA que pueden ir desde 4 hasta 19 mg/dL, sin presentarse manifestaciones clínicas por lo que de manera general no requieren de tratamiento. Tiene una actividad enzimática entre 3 y 50 % y toleran ingestas de FA por encima de los 50 mg/kg/d. Las cifras de tirosina suelen estar normales.
- Fenilcetonuria o FC clásica: se presenta con niveles de FA por encima de 20 mg/dL y tirosina menor de 1,8 mg/dL (normal o baja). Muestra un cuadro clínico característico con retraso mental severo y fenil-cetonas en orinas, entre otras manifestaciones. La actividad enzimática está por debajo de 5 o 6 % y toleran ingestas del aminoácido inferiores a 20 mg/kg/d.
- FC atípica: los niveles de FA encontrados generalmente están entre 10 y 20mg/dL con un cuadro clínico variable, mucho menos severo que la forma clásica. Generalmente son más tolerantes a la ingestión de FA.

Las hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genista clínico

- FC maligna: se debe a defectos en las enzimas relacionadas con el cofactor y es por ello que a pesar que los niveles altos de FA sean tratados nutricionalmente, no se produce respuesta a dicho tratamiento, desarrollando daño neurológico precoz. Los niveles de FA pueden ser variables y van desde 4 hasta 40 mg/dL.

**Tabla 1.** Relación entre defecto enzimático y tipo de hiperfenilalaninemia.

Enzima	Tipo de hiperfenilalaninemia	Localización cromosómica	Detección de heterocigóticos	DPN
FA Hidroxilasa	FC clásica FC atípica HFA persistente o Benigna	12q22-q24	Posible*	Posible
Enzima	Tipo de hiperfenilalaninemia	Localización cromosómica	Detección de heterocigóticos	DPN
Carbinolamina deshidratasa	HFA Transitoria HFA Benigna	10q22	Posible*	Posible
Dihidropterina reductasa		4p15.3		
GTP-ciclohidrolasa	FC maligna	14q22	Posible*	Posible
6 Piruvoltetra-hidropterina sintetasa		11q22-q23		
Sepiapterina reductasa		2p12-p14		

DPN: Diagnóstico prenatal.

\* Disponible por test de tolerancia a la FA.

### Detección de portadores de hiperfenilalaninemias

El primero en desarrollar un método de la detección de heterocigóticos para este grupo de patologías metabólicas fue Hsia, cuando propuso la administración de una sobrecarga de fenilalanina por vía oral y la detección de sus concentraciones séricas en el tiempo, específicamente en 4 horas luego de la ingestión.<sup>33,34</sup>

La detección de estos individuos portadores es garantizada primariamente por una correcta evaluación de las familias donde existen casos de hiperfenilalaninémicos, que puedan aportar aquellos pacientes en riesgo de portar el defecto, a los que se les aplica el método referido.

Método:

- H0: Hora cero. Primera muestra de suero en ayunas de 10 a 12 h.
- Administración por vía oral de 0,1 g de fenilalanina/kg de peso corporal. Esta FA se diluye con mayor facilidad en jugos de cítricos.
- H1: Hora 1. Segunda muestra de suero luego de una hora de la ingestión de la sobrecarga.
- H2: Hora 2. Tercera muestra a las 2 h de la sobrecarga.
- H3: Hora 3. Cuarta muestra a las 3 h de la sobrecarga.
- Cuantificación de FA por método fluorimétrico. <sup>35</sup>

Los individuos heterocigóticos tienen una actividad catalítica reducida a la mitad, la que les resulta suficiente para la degradación de la fenilalanina que normalmente ingieren en la dieta, pero no lo es para la proporción que de este aminoácido es suministrada mediante el test de tolerancia a la fenilalanina, nombre con el que se conoce este estudio. <sup>36</sup> Es por esta razón que las curvas de degradación de la fenilalanina en heterocigóticos muestran concentraciones mayores en los intervalos de tiempo estudiados, en relación con los individuos normales <sup>35</sup> (Figs. 2 y 3).

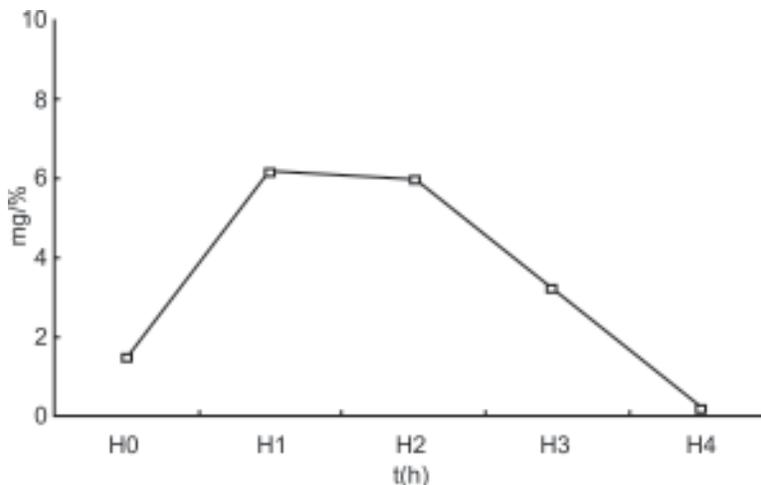


Fig. 2. Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos normales.

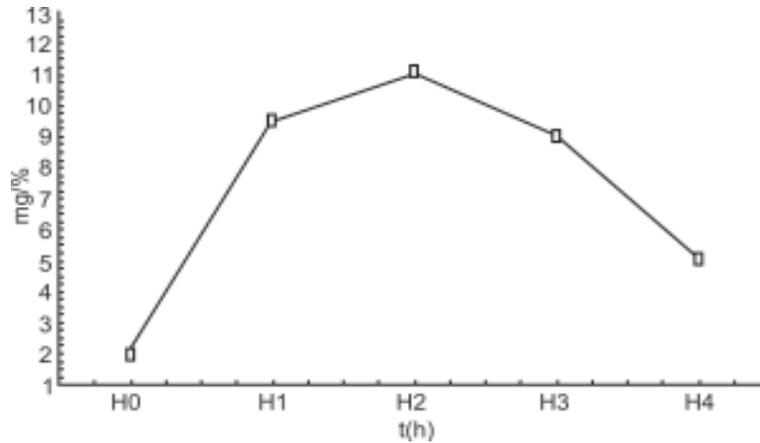


Fig. 3. Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos heterocigóticos.

Las curvas de degradación de la FA obtenidas en individuos hiperfenilalaninémicos, son similares a las de los heterocigóticos, de modo que ambos grupos sólo pueden ser diferenciados por las concentraciones de FA encontradas en la hora cero, o sea en la primera muestra tomada antes de la ingestión de la sobrecarga de este aminoácido. Si estas se encuentran por encima de las cifras ya reconocidas internacionalmente como normales, el individuo analizado es considerado como hiperfenilalaninémico, pero si estas están por debajo son individuos heterocigóticos.<sup>37</sup> (Fig. 4)

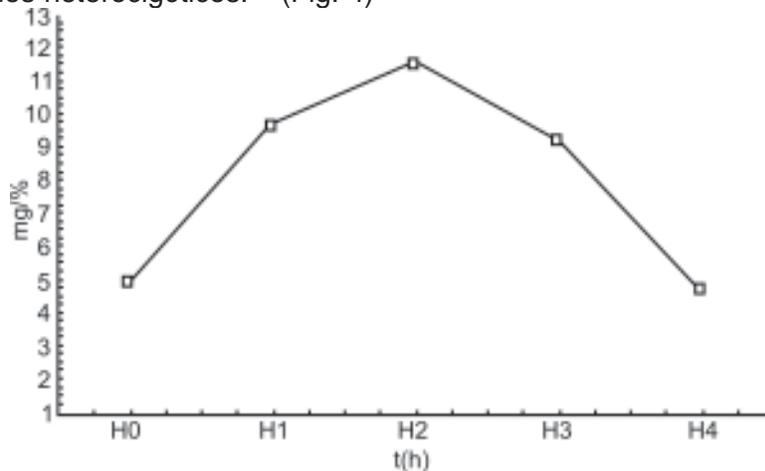


Fig. 4. Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos hiperfenilalaninémicos.

Todas las variantes de HFA, si se les realiza un test de tolerancia, tendrán curvas similares, sólo que las concentraciones de FA alcanzadas en cada hora, así como la amplitud de la curva, variarán en dependencia de la actividad catalítica que tenga la enzima deficiente, lo que estará definido por el defecto genético

### **Pesquisaje neonatal de hiperfenilalaninemias.**

Los programas de detección temprana de enfermedades metabólicas en el recién nacido, constituyen un acto de medicina preventiva dentro de la salud pública, para la identificación precoz de enfermedades que pueden conducir potencialmente a problemas con graves consecuencias para la salud. El pesquisaje clásico para una población de recién nacidos, se lleva a cabo para enfermedades clínicamente no detectables y que sean tratables antes que los efectos sean irreversibles.<sup>38</sup>

El pesquisaje neonatal se inicia con Guthrie a principio de los años 60<sup>39</sup> y los criterios aceptados para incluir una enfermedad en un programa de tamizaje neonatal para errores congénitos del metabolismo son los siguientes:<sup>40</sup>

1. La enfermedad resulta en una morbilidad severa (mental o física) y/o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal.
2. El pesquisaje clínico por un simple examen físico no es totalmente efectivo y no se podría identificar la enfermedad.
3. Existe disponible el tratamiento efectivo.
4. Existe una mejoría significativa con un tratamiento temprano.
5. La enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (no se considera de gran valor actualmente)
6. Existen métodos de pesquisaje simple, confiables y económicos.

La FC es el prototipo de enfermedad genética para la cual los pesquisajes masivos en recién nacidos están justificados.<sup>3</sup> Los siguientes argumentos así lo demuestran:

- Frecuencia: a pesar de que este elemento no tiene gran relevancia en la actualidad, no cabe dudas que dentro de las enfermedades metabólicas, la FC es uno de los desórdenes más comunes en algunas poblaciones.

- Tratamiento: es efectivo si se comienza precozmente, y por tanto evita la aparición de retraso mental severo.
- Test: puede realizarse varios días después del nacimiento, en una muestra de sangre en papel de filtro obtenida con facilidad por punción en el talón del recién nacido. Resultados que generalmente se obtienen de forma rápida.

En la mayoría de los países desarrollados los niños son pesquisados para detectar hiperfenilalaninemias, por medición de la fenilalanina en sangre durante el período neonatal, por medio de técnicas microbiológicas y fluorimétricas. La mayoría de estos programas han usado un valor de corte entre los 2 y 4 mg/% como un indicador de test positivo. <sup>1</sup> El valor de corte considerado para la población cubana es de 3 mg/dL. <sup>10</sup>

Los resultados obtenidos en el país desde el año 1986 con el programa nacional de prevención de hiperfenilalaninemias, ha contribuido considerablemente a disminuir la aparición de retraso mental severo por esta causa en la población cubana, así como establecer estrategias de control y tratamiento a estos pacientes encaminados a garantizar una mejor calidad de vida a los mismos.

### *Fenilcetonuria clásica*

Las hiperfenilalaninemias comprenden varias condiciones que se diferencian entre sí, tanto clínica como bioquímicamente, siendo la fenilcetonuria clásica la entidad más común.<sup>41</sup>

La fenilcetonuria (FC) es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa. <sup>42</sup> Fue la primera alteración hereditaria descrita en los humanos en la que se demostró una deficiencia enzimática específica. <sup>3</sup>

Tienen una frecuencia de aparición que varía en dependencia de cada población, y va desde 1/ 143 000 nacidos vivos en Japón, 1/10 000 en el Norte de Europa, hasta 1/2 600 en Turquía. <sup>1</sup>

En la población cubana, la incidencia de este defecto es de 1/50 000 recién nacidos vivos. <sup>43</sup>

#### **Cuadro clínico de la FC clásica**

Desde el punto de vista clínico, ésta es una entidad que si no se inicia un tratamiento precoz en el período neonatal, en los prime-

ros 6 meses de vida son niños normales con color claro de cabellos y ojos, pero que posteriormente evolucionan con afectación del desarrollo intelectual y retraso mental severo de carácter irreversible.<sup>44</sup> Esta hipopigmentación de la piel y el pelo ocurre por inhibición competitiva de la tirosina hidroxilasa debida al aumento de la concentración de fenilalanina, lo que impide la conversión de tirosina a DOPA y la subsecuente formación de melanina.<sup>1</sup> Si los niveles de fenilalaninemia fueran superiores a 20 mg/dL pueden aparecer además, lesiones dérmicas semejantes a un eczema.<sup>45</sup> Pueden presentarse, a partir de los 2 a 3 años, rasgos psicóticos en forma de hiperactividad, tendencias destructivas, automutilaciones, impulsividad, ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social. El 75 % de los casos no tratados tienen epilepsia generalizada, que en ocasiones se presenta como un Síndrome de West.<sup>44</sup>

No está claro el mecanismo por el que la FA y sus metabolitos producen disfunción cerebral, pero varios estudios realizados *in vivo* e *in vitro*, apuntan a las siguientes causas:<sup>46</sup>

- Mielinización defectuosa, con hipomielinización y gliosis del sistema nervioso central (SNC), alteraciones del transporte de los precursores de los neurotransmisores y disminución de la densidad de los receptores de neurotransmisores y por consiguiente, de la conectividad.
- Otro mecanismo que se ha relacionado con la presencia de RM en esta condición es la competencia que provocan las altas concentraciones de FA en la neurona que no facilita la entrada de tirosina y triptófano, ambos involucrados en la producción de neurotransmisores.

Como en estos casos el bloqueo enzimático es suficientemente importante, se producen metabolitos alternativos, como el ácido fenilacético que confiere a la orina un olor peculiar a moho o ratón, y el ácido fenilpirúvico que reacciona con el cloruro férrico, dando un color verde característico a la orina conocida esta reacción con el nombre de Test de Folling.<sup>1,44</sup>

Para evitar las alteraciones clínicas que caracterizan al paciente fenilcetonúrico, es necesario el diagnóstico temprano y la aplicación de una dieta deficitaria de fenilalanina, con la cantidad

suficiente de este aminoácido que permita el crecimiento y desarrollo normal de este individuo.<sup>47</sup>

### **Diagnóstico**

Se realiza basado en: 1,2,3,6,8,23,44

- Hallazgos clínicos.
- Acido fenilacético y fenilpirúvico aumentado en orina.
- Resonancia magnética nuclear: podemos encontrar imágenes de aumento de señal en T2 por alteraciones en la mielinización con edema en sustancia blanca periventricular, atrofia cerebral y microcefalia.
- Determinación de FA en sangre seca en papel de filtro por método microbiológico (test de Guthrie) o por tecnología SUMA.
- Cuantificación de FA en suero por método fluorimétrico.
- Estudios enzimáticos.
- Estudio molecular indirecto por polimorfismos RFLP. Para ello es necesario estudiar al individuo enfermo y a ambos padres para establecer las fases de ligamiento si es una familia informativa, con vistas a un posible diagnóstico prenatal en el futuro.
- Estudio molecular directo de la mutación.

Diagnóstico prenatal: el diagnóstico prenatal (DPN) es considerado aquel diagnóstico de determinado defecto genético en un feto durante la gestación. Pueden realizarse diferentes métodos diagnósticos que involucran desde técnicas ultrasonográficas y bioquímicas en suero materno (alfafetoproteína), que son procedimientos no invasivos, hasta métodos bioquímicos y moleculares en vellosidades coriónicas, líquido amniótico o sangre del cordón, para los que se utilizan procedimientos ginecoobstétricos que por regla general se consideran invasivos, con determinado riesgo de aborto.

Existe un grupo de entidades genéticas tan severas, que el individuo que la padece tiene o bien una alta mortalidad o una muy mala calidad de vida, pero es posible su diagnóstico por alguno de los métodos no invasivos de DPN; por lo que las embarazadas están incertadas en programas masivos de este tipo de diagnóstico.

Sin embargo,, existe otro grupo de enfermedades como la fenilcetonuria cuyo diagnóstico sólo es posible mediante estudios moleculares con procedimientos invasivos, que a pesar que el riesgo de recurrir el defecto en la familia afectada es alto (25 %), al tener un pronóstico muy favorable con la utilización de tratamiento, no se justifica el uso de programas masivos de detección prenatal de estos defectos. En estos casos es ofrecida la posibilidad de DPN a estas parejas cuando existe un riesgo conocido en la familia para determinada enfermedad de este tipo. En el caso específico de las hiperfenilalaninemias este DPN es posible por:

- Estudio molecular indirecto por polimorfismos RFLP en familias con uno o más hijos afectados que previamente se haya estudiado.
- Estudio directo de la mutación. <sup>1,3,6</sup>

Pronóstico: es favorable si se aplica un tratamiento temprano y oportuno. <sup>23</sup>

### **Tratamiento**

Desde 1953 Bickel reportó la efectividad del diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir el daño cerebral. <sup>48</sup>

Pilares del tratamiento: <sup>2,32,49</sup>

1. Control bioquímico periódico.
2. Dieta: restricción de FA (requerimiento entre 250 y 500 mg/d), que permita mantener los niveles entre 2 y 6 mg/dL en los primeros años de la vida, y hasta 8 mg/dL en niños mayores. Debido a que la FA es un aminoácido esencial, no puede eliminarse completamente de la dieta y es necesario mantener un monitoreo frecuente del mismo para prevenir deficiencias y excesos. Con el objetivo de brindar a estos pacientes un adecuado aporte de calorías y fundamentalmente de proteínas, es necesario ofrecerles un hidrolizado de aminoácidos y otros constituyentes (libre en FA), conocido con diferentes denominaciones, en dependencia de la firma comercial que lo fabrica y la constitución de los mismos.

Las hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genetista clínico

Firma comercial	Lactantes	Escolares	Adolescentes Adultos Mujeres embarazadas Mujeres que lacten
Milupa-Nutricia	PKU1	PKU	2 PKU3
SHS	XP Analog	XP MAXAMAID	XP MAXAMUN

3. Suplementación de tirosina, calcio, hierro y zinc.
4. Evitar estados de hipercatabolismo (infecciones, períodos prolongados de ayuno, etc.).

La mayor parte de los individuos a los que se les detectan niveles elevados de FA a través de pesquisajes, no presentan una FC clásica, es mucho más frecuente encontrar otro de los tipos de hiperfenilalaninemias. Del 30 al 50 % de los niños que nacen pueden confirmarse con un diagnóstico de HFA transitoria del RN o una HFA persistente benigna.<sup>1</sup>

### ***Hiperfenilalaninemia persistente o benigna***

Condición que se produce por mutaciones en el gen que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa, pero que a diferencia de otras HFA suele ser totalmente asintomática con desarrollo intelectual normal aunque en ocasiones se puede evidenciar como única sintomatología, discreta la hiperactividad. Los niveles de FA se mantienen alrededor de 4 a 10 mg/dL. Estas concentraciones no originan excreción urinaria de ácido fenilpirúvico, a no ser que los niveles asciendan por encima de 15 mg/dL. <sup>11</sup> Esta condición benigna no requiere tratamiento dietético a no ser que los niveles de fenilalanina en mujeres antes y durante el embarazo, estén por encima de 5 mg/dL. El seguimiento a estos pacientes desde el punto de vista clínico y fundamentalmente bioquímico es de vital importancia para la identificación de estas mujeres afectadas.<sup>2</sup>

### ***Deficiencia de carbaminolamina deshidratasa***

Es una variante de HFA, también conocida como primapterinuria, caracterizada por la excreción elevada en orina de 7-Biopterina (derivado de la BH4), secundaria a una deficiencia de la enzima carbaminolamina deshidratasa, cuyo gen está mapeado en el

cromosoma 10, brazo largo posición 10q22. Se caracteriza por presentarse como una HFA transitoria neonatal, con desarrollo clínico posterior normal o en muchas ocasiones de manera asintomática, solamente con la presencia de FA elevada en sangre y aumento de la biopterina que la caracteriza.<sup>6,7</sup>

### ***Fenilcetonuria maligna***

Este grupo de entidades se caracterizan por producirse secundariamente a defectos en las enzimas relacionadas con el cofactor BH4 y de manera general se caracterizan por daño neurológico severo y por no haber respuesta al tratamiento dietético.<sup>3</sup>

Los pacientes deficientes de BH4 desarrollan problemas neurológicos en edad temprana, debido a que éste también es el cofactor de otras dos enzimas, las tirosina y triptófano hidroxilasas. Estas enzimas son necesarias para la síntesis de neurotransmisores como la L-DOPA, norepinefrina, epinefrina y serotonina.<sup>3,7</sup>

Dentro de las variantes de FC maligna, es precisamente la deficiencia de la enzima dihidropterina reductasa, la que con mayor frecuencia se presenta.<sup>2</sup>

#### **Deficiencia de dihidropterina reductasa**

Este defecto, también autosómico recesivo, se presenta con crecimiento adecuado para la edad gestacional. Desde los 2 a 3 meses, los individuos afectados pueden presentar sintomatología semejante a la deficiencia de síntesis de BH4 a la que se le añade microcefalia progresiva, parálisis bulbar, alteración de las funciones corticales, crisis convulsivas que en el electroencefalograma (EEG) pueden presentarse como encefalopatía mioclónica o como una hipsarritmia.<sup>45</sup> La resonancia magnética nuclear (RMN) puede presentar una atrofia cortical severa y posteriormente lesiones desmielinizantes difusas y calcificaciones de los ganglios basales.<sup>50</sup>

El diagnóstico se realiza por.<sup>1,3,7</sup>

- Altos niveles de FA en suero.
- Presencia de biopterinas en orina.
- Resistencia a la restricción dietética del mismo.

- El diagnóstico definitivo se realiza a través del estudio enzimático (mediante la determinación de la actividad de la enzima defectuosa en fibroblastos) o el estudio molecular de la mutación.

Diagnóstico prenatal: se realiza por estudio molecular indirecto con polimorfismos RFLP, similar a la FC Clásica. <sup>3</sup>

Tratamiento: <sup>1,2,45</sup>

1. Dieta de bajo contenido en fenilalanina con mantenimiento de niveles del aminoácido en 2,5 mg/dL.
2. Terapia con neurotransmisores: L-DOPA y 5HT (5 hidroxitriptófano). En las deficiencias de DHPR no se da BH4.
3. Tratamiento con ácido fólico: la DHPR actúa en múltiples reacciones de óxidoreducción celular, entre ellas en la reducción de ácido fólico a ácido folínico en las neuronas. La administración de ácido folínico a dosis de 5 a 40 mg/d, repartido en al menos 2 dosis/d es indispensable.

#### **Defectos en la síntesis de bh4**

En los defectos de síntesis de la BH4 no tratadas, en el período neonatal y perinatal, podemos encontrar alta incidencia de cesárea, siendo los recién nacidos “pequeños para la edad gestacional” sin microcefalia respecto a la talla. A los 1 a 2 meses de vida, pueden comenzar con estrabismo alternante pudiendo presentar opsoclonus, irritabilidad, episodios de sudoración profusa e hipertermias de origen desconocido. A los 5 a 7 meses, se evidencia ya un retraso motor severo con hipotonía central e hipertonía periférica que aumenta progresivamente con episodios distónicos, mioclonias, trastornos del sueño e hipertermias más frecuentes. El EEG y la RMN pueden ser normales. <sup>45</sup>

El diagnóstico se realiza similar a la deficiencia de la enzima DHTR. <sup>1</sup>

Tratamiento: <sup>6,45</sup>

1. Restricción de FA en la dieta.
2. Terapia con BH4: dosis entre 3 y 10 mg/kg/d. Forma de administración: entre 1 y 6 veces/d. Tanto la dosis como la forma dependerán de los niveles de fenilalanina que deberán mantenerse alrededor de 2,5 mg/dL.

3. Terapia con neurotransmisores: L-DOPA (+ carbidopa entre 10 y 25 %) 8 a 12 mg/kg/d + 5HT: dosis 5 a 7 mg/kg/d. Ambos repartidos entre 4 y 6 dosis/d, antes de comer y juntos.

### **Terapia génica e HFA**

En la actualidad, como en muchas otras enfermedades genéticas, la esperanza futura está centrada en la posibilidad del desarrollo de tratamiento génico para eliminar la alteración hereditaria. Hasta el momento no se ha logrado una solución definitiva para la transportación del material hereditario normal hasta el lugar o tejido donde se requiere. Se han utilizado vectores víricos con este objetivo, pero sin obtenerse aún resultados totalmente satisfactorios.<sup>3,7</sup>

### ***Hiperfenilalaninemias y embarazo***

El tratamiento dietético de la FC ha dado extraordinarios resultados, pero paradójicamente ha surgido una nueva condición anormal.<sup>51</sup>

Las mujeres con niveles de fenilalanina superiores a 5 mg/dL, aun siendo asintomáticas tienen un riesgo incrementado de abortos, y sus hijos (aunque no hereden la enfermedad), pueden presentar retardo del crecimiento intrauterino, entre otras alteraciones que persisten postnatalmente. Esto se debe a que el nivel de FA en el feto es mayor, debido al gradiente trans-placentario positivo, conocido como efecto de bomba de la placenta. Estas condiciones requieren de un manejo nutricional estricto, donde idealmente se recomienda mantener con una dieta preconcepcional y durante todo el embarazo, los niveles del aminoácido en un rango seguro para el feto.<sup>52</sup>

Las mujeres heterocigóticas, por su actividad enzimática son capaces de metabolizar la ingestión de FA que normalmente consumen en su dieta. Sin embargo, cuando estas portadoras se someten a una sobrecarga proteica, como ocurre durante el embarazo, es posible que en dependencia de la mutación que ellas porten, su enzima no sea capaz de degradar estas concentraciones de FA con igual rapidez que un individuo normal.<sup>11,35</sup> Secundariamente, va a haber un período más o menos variable según la actividad de dicha enzima, donde el feto puede exponerse a niveles elevados de FA con efecto teratogénico sobre el mismo, produciéndose defectos congénitos como malformaciones del SNC, cardiopatías congénitas y/o retraso mental.<sup>53</sup>

En la actualidad en el Centro Nacional de Genética Médica se llevan a cabo varias investigaciones con el objetivo de correlacionar estos defectos en hijos de portadoras cubanas con la condición genética de las mismas, con vistas a brindar elementos a favor de las referencias internacionales. Esta hipótesis será finalmente demostrada o rechazada definitivamente mediante el estudio de las mutaciones específicas que porten estas mujeres.

### **Embriopatía fenilcetonúrica o síndrome de FC materna**

La embriología fenilcetonúrica es una condición descrita en fetos hijos de madres hiperfenilalaninémicas. Se presenta cuando estas madres mantienen niveles séricos de FA por encima de 5 a 6mg/dL, que permite que al feto lleguen 2,5 veces las concentraciones de FA que tiene la madre.<sup>2</sup> Estos elevados niveles del aminoácido producen defectos congénitos diversos.<sup>7</sup>

La severidad de los hallazgos clínicos encontrados en estos pacientes está en dependencia del periodo de la embriogénesis en que estas cifras estén elevadas y se caracterizan por presentarse en menor o mayor medida:<sup>6</sup>

- Malformaciones del SNC: agenesia de cuerpo calloso, microcefalia, etc.
- Cardiopatías congénitas: coartación de la aorta.
- Defectos faciales como puente nasal ancho y orificios nasales en anteversión.
- Despigmentación de piel y mucosas.
- Convulsiones.
- CIUR.

En 1987, Rohr y colaboradores concluyeron que el daño fetal secundario a HFA materna, puede ser prevenido mediante terapia dietética con restricción de FA, que mantenga los niveles en suero materno por debajo de los valores considerados teratogénicos. Este control dietético debe iniciarse antes de la concepción y durante todo el embarazo, para garantizar el desarrollo de un niño normal.<sup>3,7</sup>

### ***Control de hiperfenilalaninemias***

El seguimiento a este grupo de defectos metabólicos debe ser multidisciplinario, de manera que se integren todas las especialidades directamente involucradas con el diagnóstico y tratamiento de los mismos, estableciendo estrategias que permitan al

paciente y a su familia una calidad de vida satisfactoria. Debe incluir fundamentalmente:

- Especialista en nutrición.
- Dietista.
- Genetista.
- Psicólogo.
- Antropometrista.
- Trabajadora social.

Desde 1993 el Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria <sup>55</sup> recomienda que todo paciente con fenilalaninemia superior a 6 mg/dL (360 mol/L) y con tirosina en plasma inferior a 120 mol/L (2,1 mg/dL), debe iniciar una alimentación especial de «bajo contenido en fenilalanina» capaz de mantener unos niveles de fenilalanina en sangre:

1. En pacientes menores de 6 años, de 6 mg/dL (?360 mol/L).
2. En pacientes de 6 a 12 años, de 8 mg/dL (480 mol/L).
3. En pacientes con más de 12 años (varones y mujeres que no estén embarazadas), de 10 mg/dL (600 mol/L).
4. En mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo, de 4 mg/dL (240 mol/L).

### **Controles a pacientes hiperfenilalaninémicos**

Controles de fenilalanina en sangre en pacientes FC y HFA: Internacionalmente se considera que los controles de fenilalaninemia deberán efectuarse, tanto en pacientes FC, como HFA periódicamente, siendo las recomendaciones actuales: <sup>45</sup>

- Edad de 0 a 6 meses: semanalmente.
- Edad de 6 a 24 meses: quincenalmente.
- Edad superior a 2 años: 1 / mes
- En mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo, los controles de fenilalaninemia deberán hacerse semanalmente.

Estos controles pueden variar en función de la evolución de cada paciente, y en el caso de hiperfenilalaninemias benignas pueden no ser tan estrictos.

- Controles analíticos (hemoglobina, funciones hepáticas y renales, proteinograma, etc.): al menos 1 vez por año. Edad ósea según crecimiento.
- Controles clínicos: incluye examen físico con evaluación ponderoestatural. En el 1er. año de la vida al menos 1 vez / mes. Hasta los 24 meses, control cada 3 meses. Hasta los 5 años, control cada 4 meses. De 5 a 10 años dependerá de cómo siga la dieta y la evolución cada 4 a 6 meses. En la adolescencia es posible que los controles tengan que ser más frecuentes, pues muchos pacientes hacen múltiples transgresiones descontrolando los niveles de fenilalaninemia. Es recomendable un mínimo de 2 veces/año.
- Controles neurológicos y psicológicos: los pacientes con hiperfenilalaninemia deberán ser controlados neurológicamente cada 2 años y deberán seguir valoraciones periódicas psicológicas para evaluar el desarrollo psicomotor e intelectual. Se recomienda en la adolescencia control de RMN pues se han visto alteraciones con hiperintensidad en sustancia blanca en T2 en adolescentes con niveles de fenilalanina 10 a 12 mg/dL (600 a 700 mol/L).

### *Experiencia cubana*

El seguimiento a pacientes hiperfenilalaninémicos comienza en nuestro país desde el año 1986 con el inicio del programa nacional de pesquisaje de estos pacientes.<sup>55</sup>

El programa nacional de prevención de hiperfenilalaninemias es un programa del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) que pertenece al Programa Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública. Consiste en la toma de una muestra de sangre en papel de filtro a todos los niños recién nacidos para realizar el test de Guthrie en el Centro Nacional de Genética Médica y el Centro Provincial de Genética de Santiago de Cuba.

En la actualidad varias son las provincias donde se realiza este pesquisaje utilizándose para la determinación en papel de filtro una técnica del sistema ultramicroanalítico, conocida como UMTEST-PKU, diseñada por el Centro de Inmunoensayo.<sup>56</sup> Un

resultado positivo de cualquiera de estas dos técnicas, o sea por encima de 3 mg/dL (que es la cifra de referencia de nuestra población), obliga a repetir el estudio, si este nuevamente es positivo se envía una muestra de suero en ayunas de 10 a 12 h, congelado al CNGM para la confirmación del diagnóstico por cuantificación fluorimétrica de la fenilalanina. En caso de ser un lactante debe garantizarse un período, como mínimo, de aproximadamente 4 horas antes de tomar la muestra, pero este no debe ser mucho mayor para evitar la hipoglicemia (Fig. 5).

De encontrarse el valor elevado, el paciente es enviado a la consulta de atención a estos individuos afectados donde se recomienda:

1. Ingreso: debe ser inmediato en servicio de nutrición, donde se inicia la restricción dietética de la FA, en correspondencia con los niveles del aminoácido en sangre que tenga el paciente. Durante este ingreso se establecen controles bioquímicos semanalmente (servicio de nutrición del Hospital Pediátrico de Centro Habana para las provincias centrales y occidentales, y servicio de nutrición del Hospital Pediátrico de Holguín para las provincias orientales). En esta etapa se comienza un trabajo orientador y educativo a los padres, en relación con las características de la enfermedad y cómo ejecutar esta conducta dietética. Esta actividad es regida por el Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. El paciente es mantenido bajo estas condiciones hasta lograr el control metabólico, que generalmente toma de uno a dos meses, según la respuesta al tratamiento del afectado. Una vez logrado este control bioquímico, se orienta el seguimiento periódico en la consulta de seguimiento a los pacientes con hiperfenilalaninemias.
2. Consultas de seguimiento:
  - Ubicación: actualmente las consultas de seguimiento a estos individuos afectados se realizan en dos puntos fundamentales de nuestro territorio nacional: el Hospital Pediátrico de Centro Habana y el Hospital Pediátrico de Holguín, mediante la ya mencionada consulta multidisciplinaria.
  - Frecuencia: la frecuencia de seguimiento a estos pacientes es mensual para fenilcetonúricos e hipernilalaninémicos, independientemente de la edad, excepto a mujeres enfermas o portadoras embarazadas, que son evaluadas semanalmente.

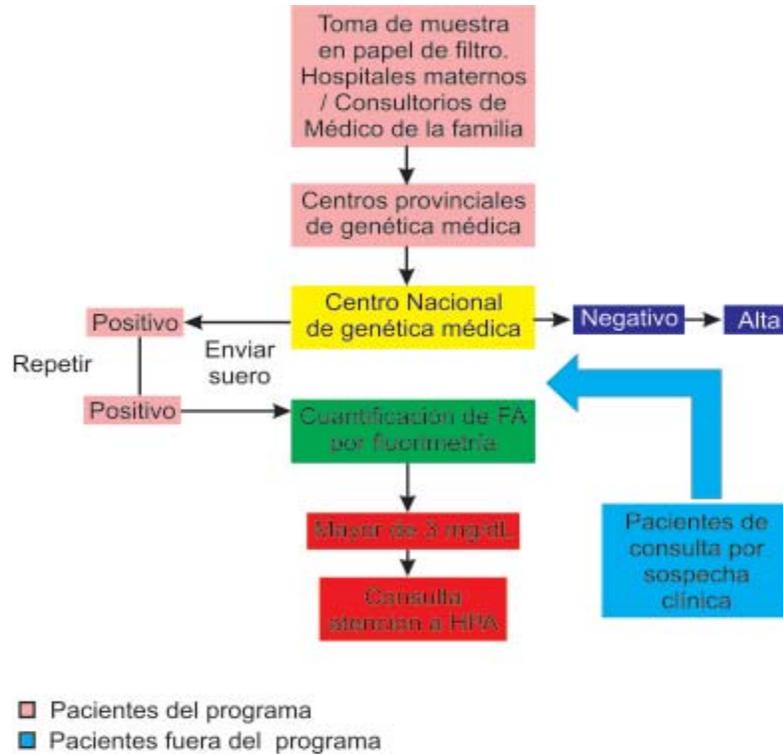


Fig. 5. Programa nacional de detección de hiperfenilalaninemias.

- Organización: para los pacientes de las provincias centrales y occidentales (Hospital Pediátrico de Centro Habana):

- Consulta de hiperfenilalaninemias: segundo miércoles de cada mes.
- Consulta de féminas hiperfenilalaninélicas o portadoras: los cuartos miércoles de cada mes (además debe sumarse a la consulta un ginecoobstetra infante juvenil).

Para los pacientes de las provincias orientales (Hospital Pediátrico de Holguín):

- Consulta de hiperfenilalaninemias: segundo miércoles de cada mes.

Para lograr una armonía indispensable entre las pesquisas del programa nacional y la instauración precoz del tratamiento, es de vital importancia la acción de los profesionales de la atención primaria, que constituyen el primer eslabón que garantiza que la muestra de sangre del talón sea tomada adecuadamente, en el tiempo estipulado y en caso de ser positiva que de inmediato sea contactado el paciente y enviado a estas consultas referidas.

### **Proyecciones futuras**

En la actualidad con las posibilidades futuras que nos ofrece el uso de la técnica ultramicroanalítica UMTEST- PKU en sangre en papel de filtro, no solo podrá realizarse la descentralización del pesquijaje, sino también (luego de su validación para otros rangos de edades), será posible la descentralización de las consultas de seguimiento a los pacientes hiperfenilalaninémicos, al poder realizar el seguimiento bioquímico a estos pacientes en sus propias provincias. Esto estará garantizado por la presencia en cada una de las provincias de nuestro país de la Comisión Provincial de Atención Integral a Errores Innatos del Metabolismo, la que luego de una serie de orientaciones y entrenamientos estarán en condiciones de asumir la alta responsabilidad que el tratamiento y seguimiento de estos pacientes requieren.

Desde el punto de vista genético, además del genetista destinado a esta comisión provincial por parte del Centro de Genética Médica de cada provincia, jugarán un papel fundamental los Máster en Asesoramiento Genético de cada municipio, no solo apoyando en el asesoramiento genético a estos pacientes y a su familia, sino que realizarán un trabajo comunitario que permitirá un acercamiento estrecho a esta familia, que garantice junto con el médico especialista en Medicina General Integral, que los pilares básicos del tratamiento sean cumplidos, así como que la atención integral a estos pacientes se extienda no sólo al campo médico, sino también al apoyo emocional y social que puedan necesitar los mismos, con vista a minimizar las dificultades en su integración que ya se encuentra limitada por su situación genética.

## **El genetista clínico en el control a pacientes hiperfenilalaninémicos**

Inicialmente el genetista está estrechamente relacionado con el diagnóstico del paciente, ya sea a través del pesquijaje por el Programa Nacional de Prevención de HFA o por aquellos pacientes, que llegan a las consultas de genética clínica, con rasgos y signos clínicos sospechosos de una HFA. Ambos grupos son tributarios de la cuantificación de FA para confirmación del defecto, que se realiza en el laboratorio de errores innatos del metabolismo del Centro Nacional de Genética Médica (Fig. 5). Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente es captado por la consulta multidisciplinaria de seguimiento, y en dependencia de los niveles de FA encontrados y su evolución clínica se clasifica en el tipo de HFA que este presenta.

Ya clasificado el paciente, el genetista clínico debe orientar sus acciones de la siguiente manera:

### I. Evaluación clínico-genética del paciente:

1. Confección de la historia clínica genética: permite caracterizar clínicamente al paciente con una HFA:
  - Interrogatorio: debe ser detallado de manera que permita la elaboración de una anamnesis cronológicamente exhaustiva.
  - Examen físico: completo y minucioso, que incluya cada uno de los sistemas del organismo, fundamentalmente un buen examen físico (EF) neurológico.
  - Confección del árbol genealógico: debe incluir no menos de 3 generaciones y en ellas el mayor número posible de familiares que permita, según el grado de parentesco con el afectado, definir cuáles pueden ser individuos portadores, haciendo énfasis en la ubicación de las mujeres posibles portadoras, fundamentalmente antes y durante su edad reproductiva.

Es importante además, integrar todos los elementos de valor aportados por el resto de las especialidades involucradas en el seguimiento a estos pacientes, así como los complementarios realizados a los mismos por parte de estas otras especialidades.

2. Evaluación clínica periódica: incluye la realización del examen físico de forma periódica y en las diferentes etapas de la enfermedad, como indicador fundamental de la respuesta del paciente al tratamiento. Tendrá una frecuencia mensual, de conjunto con la evaluación nutricional independientemente de la edad del paciente.
- II. Evaluación bioquímica: Una vez confirmado el diagnóstico y captado el paciente, es de vital importancia el seguimiento, también mensual, de los niveles de FA en suero, pues estos permiten correlacionar el estado bioquímico del mismo con su evolución clínica, lo que ayuda a una mejor caracterización clínica del paciente, a evaluar cómo esta fluctúa o se modifica con los cambios bioquímicos, así como que nos permite establecer un pronóstico más preciso en cada caso.
- III. Asesoramiento Genético (AG): es un proceso de comunicación que se establece entre el asesor genético y el individuo asesorado, en relación con todos los elementos concernientes a una determinada condición genética. Se basa fundamentalmente en la comunicación acerca de la ocurrencia y riesgo de recurrencia (RR) del defecto en la familia. Su objetivo es proporcionar a los pacientes y familiares un conocimiento lo más completo y comprensible posible acerca de su condición, así como las opciones disponibles para vivir con la mejor calidad de vida que sea posible.<sup>57</sup>

Este puede variar en dependencia de si el individuo asesorado dentro de una familia con una entidad hereditaria del tipo de las hiperfenilalaninemias, es enfermo o portador, ya que los riesgos de que recurra la enfermedad pueden modificarse según cada caso y además, hay que tener en cuenta si este individuo es del sexo femenino o masculino, pues a pesar de no ser ésta de las enfermedades genéticas cuya herencia se relaciona con el cromosoma X, hay particularidades para las mujeres con este defecto que no pueden olvidarse por la repercusión negativa que podría traerle a la familia.

### ***Asesoramiento genético en la fenilcetonuria clásica***

#### **AG a individuos enfermos**

Enfermo masculino:

1. Elementos generales: de inicio es necesario aportarle al asesorado todos los elementos generales de la enfermedad, correspondiente a causas, cuadro clínico, diagnóstico,

con o sin posibilidades de diagnóstico prenatal, pronóstico, tratamiento y seguimiento.

2. Cálculo de riesgo de recurrencia: va a depender del modo en que se herede la enfermedad y el genotipo de la pareja con la que éste individuo enfermo tenga su descendencia.

Recordemos que la FC sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que para que aparezca un afectado requiere que la mutación esté en doble dosis (Fig. 6).

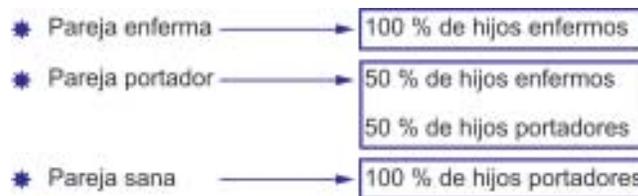


Fig. 6. RR según la pareja del enfermo.

Enfermo femenino: los elementos generales y el cálculo del riesgo de recurrencia son similares a lo descrito para el sexo masculino (Figs. 7 y 8).

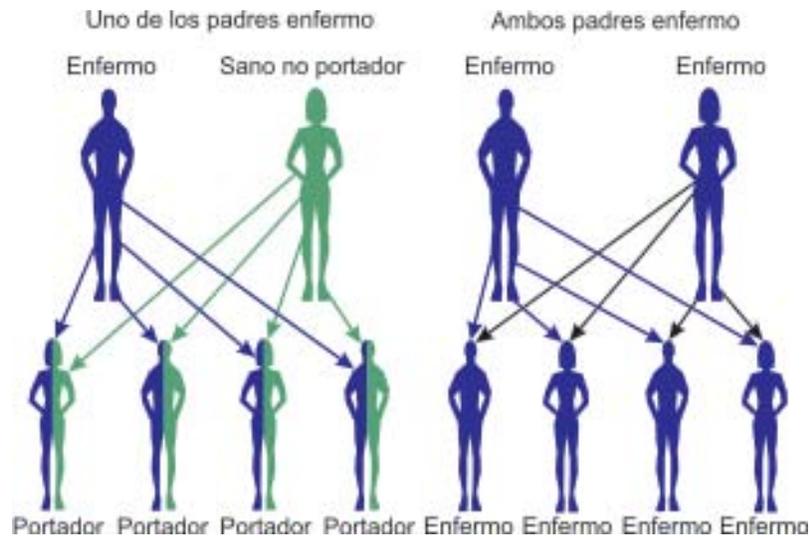


Fig. 7.

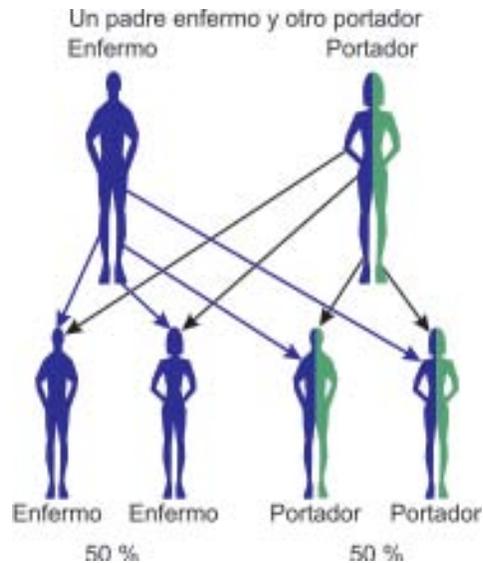


Fig. 8.

3. Efecto materno: en el caso de la paciente femenina fenilcetonúrica, como ya sabemos, no es suficiente para evitar una descendencia genéticamente afectada aportarle información acerca del riesgo del 25 % que tiene de presentar descendencia con la enfermedad, pues estaríamos olvidando el efecto teratogénico que puede tener para el feto los altos niveles de FA maternos.

### AG a individuos portadores de FC clásica

Detección de portadores:

1. Estudio familiar: se realiza a partir de la confección del árbol genealógico. Permite sospechar según la relación familiar con el enfermo cuáles en una familia son los posibles portadores.
2. Confirmación de la sospecha: se puede realizar a través del test de sobrecarga de FA, que permite comprobar que estos pacientes tienen un tiempo de degradación de este aminoácido más lento que en individuos normales y a su vez estos casos de degradación lenta diferenciarlos en si son hiperfenilalaninémicos o portadores de una condición de este tipo.

3. Diagnóstico a la pareja: una vez identificado un individuo portador en la familia, debe realizársele el test de tolerancia a la fenilalanina a la pareja, para identificar el posible estado genotípico del mismo y de esta manera precisar aún más el acto de asesoramiento genético.
4. Diagnóstico molecular: en caso de ser una pareja donde ambos son portadores y ya han tenido un hijo afectado, debe indicárseles (previa coordinación con el laboratorio de biología molecular del Centro Nacional de Genética Médica) estudios moleculares de ligamiento por RFLP para establecer la posibilidad de DPN en un futuro embarazo, si la pareja así lo desea y además constituyen una familia informativa para los marcadores moleculares utilizados.

Portador masculino:

1. Elementos generales de la enfermedad: similar a AG en enfermo FC.
2. Cálculo de riesgo de ocurrencia o recurrencia (Fig. 9).

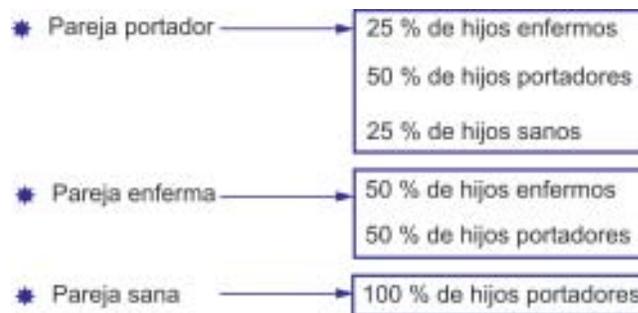


Fig. 9. RR según la pareja del portador.

Portador femenino:

1. Elementos generales de la enfermedad: similar a lo descrito para el sexo masculino.
2. Cálculo de riesgo de recurrencia u ocurrencia: similar a lo descrito en el sexo masculino (Fig. 10).

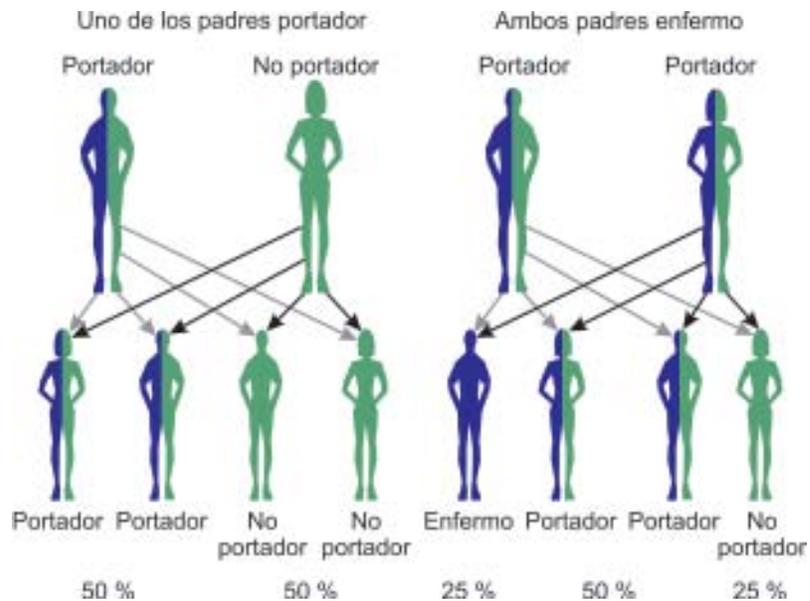


Fig. 10.

3. Efecto materno: en relación con las mujeres portadoras y el efecto materno se ha encontrado que en algunos casos, y dependiendo de la mutación que porte la misma, han aparecido niños afectados con algunos de los defectos que se le atribuyen al conocido Síndrome de FC materna, especialmente se han relacionado con malformaciones del SNC y retraso mental.

### ***Recomendaciones a heterocigóticas en edad fértil embarazadas o no***

- Preconcepcionalmente debe haberse estudiado y asesorado a la pareja, de manera tal que se garantice que estos inicien su seguimiento desde aproximadamente seis meses antes de la concepción del embarazo.
- Debe realizarse cuantificación de FA semanalmente. Si estas concentraciones se mantienen en un rango no teratogénico para el feto, no es recomendable tomar ninguna conducta de intervención dieté-

tica. Esta solamente será iniciada si los controles periódicos a estas mujeres arrojan cifras por encima de 5mg/dl.

- Es importante recordar que las restricciones de proteína en la dieta pueden secundariamente traer aparejadas otras condiciones patológicas durante el embarazo, como por ejemplo la anemia o falla en el crecimiento fetal. Es por ello que este control dietético, en caso de ser necesario debe ser estrictamente indicado y controlado por el especialista en Nutrición y debe iniciarse desde los 3 a 6 meses antes del embarazo y durante todo el período que dure este.
- En caso de ser posible, sería recomendable la realización de estudios moleculares, también preconceptionalmente a estas mujeres, con el objetivo de correlacionar la mutación que porte, con la posibilidad de daño fetal en su producto y de esta manera poder realizar un asesoramiento genético más específico, llevando a cabo medidas más estrictas en el caso de las mutaciones más teratogénicas y liberando ansiedad en la pareja en el caso de otras mutaciones con menor probabilidad de daño fetal.

Es imprescindible concluir el proceso complejo que constituye el asesoramiento genético, con la entrega a enfermos y a familiares de un material escrito, conocido actualmente como Hoja Informativa-Educativa que resuma los elementos fundamentales de este asesoramiento, que les sirva en cierta medida de orientación teórica inicial al conocimiento y aceptación de su problema (Anexos 1 y 2).

### ***Asesoramiento genético en la hiperfenilalaninemia persistente benigna***

Los pacientes con esta condición benigna, deben ser seguidos y asesorados por la consulta independientemente de su sexo, pero para las hembras con esta patología es de una importancia mayor, pues el hecho de comportarse con un fenotipo benigno, hace que estas mujeres se reproduzcan normalmente con el consiguiente riesgo que para la descendencia esto produce.

Las hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genenista clínico

Al heredarse de igual forma a la FC, los riesgos para estos individuos se comportan de manera similar a los descritos en la fenilcetonuria clásica, al igual que el asesoramiento genético con relación a la embriopatía fenilcetonúrica.

## Anexo 1

### *Hoja Informativa sobre fenilcetonuria*

#### **¿Qué es la fenilalanina?**

La Fenilalanina forma parte de las proteínas. Es una sustancia esencial para nuestro organismo y la obtenemos de los alimentos.

#### **¿Qué es la fenilcetonuria?**

Es una enfermedad metabólica hereditaria que se produce por la acumulación de la Fenilalanina en la sangre, debido a un defecto en una enzima, la Fenilalanina hidroxilasa.

#### **¿Cómo se hereda?**

Tiene una herencia Autosómica Recesiva (AR), lo que significa que puede heredarse tanto en hembras como varones y para que aparezca una persona enferma, ambos padres deberán ser portadores de la misma. Los individuos portadores son personas sanas pero que pueden transmitir la enfermedad a su descendencia. Si dos portadores se unen para formar pareja, en cada embarazo tienen 1 de 4 oportunidades que su hijo herede el gen de la FC de cada padre y padezca la enfermedad. Hay 1 de 4 oportunidades que el niño herede el gen normal de cada padre y sea sano para esa afección. Hay 2 de 4 oportunidades que el niño herede uno de los genes afectados y sea un portador sano como los padres. Si sólo un padre es portador, ninguno de sus hijos puede tener la enfermedad, pero cada niño tiene un 50 % de riesgo de heredar el gen de la fenilcetonuria y ser portador.

#### **¿Cómo pueden detectarse los individuos portadores?**

A través de la realización del test de sobrecarga de la fenilalanina, podemos confirmar aquellos individuos con altas posibilidades de ser portadores de la enfermedad. Este consiste en varias determinaciones de los niveles de fenilalanina en suero antes y después de tomar una cantidad de esta sustancia.

#### **¿Cuál es la frecuencia de aparición de la enfermedad?**

Es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes, aparece en 1 de cada 80 000 nacimientos, sin embargo en nuestro país su frecuencia es mucho más baja (1 de cada 50 000)

#### **¿Cuáles son sus principales manifestaciones?**

Si no es tratada, aparece fundamentalmente daño cerebral severo con retraso mental, convulsiones, parálisis espásticas, lesiones en piel y coloración clara de piel y pelo. Con el paso del

tiempo puede evolucionar con microcefalia y prominencia del maxilar superior.

**¿Cuál es el pronóstico de la enfermedad?**

En la mayoría de los casos es favorable si se realiza un diagnóstico y tratamiento temprano, impidiendo que aparezcan las manifestaciones ya mencionadas.

**¿Cómo se puede diagnosticar?**

Existen pruebas de laboratorio confiables que permiten determinar la presencia de niveles elevados de fenilalanina en sangre. En nuestro país está establecido el pesquiasaje neonatal para detectar entre todos los recién nacidos, los posibles individuos afectados a través de la prueba del talón.

**¿Existe tratamiento para estos casos?**

Sí, el tratamiento efectivo para la mayor parte de los pacientes es la utilización desde las primeras etapas de la vida de una dieta baja en productos ricos en fenilalanina, incluyendo la utilización de preparados con bajas concentraciones de esta sustancia. Ello requiere de una atención y seguimiento especializado en consulta multidisciplinaria que funciona en el Hospital Pediátrico de Centro Habana.

**¿Puede ser diagnosticada la enfermedad antes del nacimiento?**

Sí, es posible el diagnóstico prenatal (DPN) de esta enfermedad, con la condición de que en la familia exista al menos un individuo afectado que se haya estudiado genéticamente. Este DPN se realiza entre las semanas 15 y 19 de embarazo, mediante un proceder llamado Amniocentesis. Para ello es importante la atención y seguimiento del embarazo por el servicio de genética.

**¿Qué opciones reproductivas están disponibles?**

Las parejas con un riesgo aumentado en su descendencia para presentar esta enfermedad (cuando ambos padres son portadores) pueden asumir diferentes conductas reproductivas:

- Embarazo con DPN y opción de aborto en caso de feto con esta enfermedad.
- Embarazo sin DPN, conociendo la posibilidad de hijo afectado
- Abstenerse de tener hijos.
- Adopción.

Laritz Martínez Rey

- Inseminación artificial heteróloga con un donante hombre o mujer, no portador de fenilcetonuria.

Datos generales del asesor genético: \_\_\_\_\_

Localización del asesor: \_\_\_\_\_

## Anexo 2

### *Hoja Informativa sobre hiperfenilalaninemias y embarazo.*

#### **¿Qué es la fenilalanina?**

La fenilalanina es un constituyente de las proteínas, es una sustancia esencial para nuestro organismo y la obtenemos de la dieta.

#### **¿Qué es la hiperfenilalaninemia?**

Es el aumento de los niveles de fenilalanina en sangre por encima de 3mg/dL.

#### **¿Por qué se produce?**

Se produce secundaria al defecto de una de las enzimas relacionadas con la transformación del aminoácido fenilalanina.

#### **¿Existe alguna relación entre hiperfenilalaninemia y embarazo?**

Sí, en condiciones normales de embarazo, la placenta se comporta con un efecto de bomba y a nivel de la sangre del feto se obtienen niveles de fenilalanina 2,5 veces los encontrados en la sangre de sus madres. En caso de una embarazada tener niveles elevados en sangre de este metabolito (por encima de 5 mg/dL), los encontrados en el feto pueden ser extraordinariamente altos, ocasionándose un efecto tóxico en el feto que afecta fundamentalmente el Sistema Nervioso Central. Se ha encontrado gran asociación de estos episodios con alteraciones como retraso mental, microcefalia y otras malformaciones en el feto, como malformaciones cerebrales y cardiovasculares.

#### **¿Es posible evitar estos eventos?**

Sí, con un control dietético estricto que involucre restricción de fenilalanina en la dieta desde un período de 3 a 6 meses antes del comienzo del embarazo y durante el mismo.

## Referencias bibliográficas

1. Wilcox WR, Cederbaum SD. Amino acid metabolism. In Emery and Rimoin's. Principles and Practice of Medical Genetics. 4<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2002.p.2405-40.
2. Arriman BE, Cornejo EV. Una primera aproximación al diagnóstico y tratamiento de errores innatos del metabolismo. En: Colombo CM, Cornejo EV, Arriman BE, editoras. Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago de Chile: editorial Universitaria; 1999.p.45-6.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. The Molecular and Biochemical Bases of Genetic Disease. In: Schmitt W, Lewis Grigg L, editors. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;2001.p. 203-53.
4. Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 5th ed. t 1. Barcelona: ESPAXS;1983.
5. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia. The position of the metabolic error. J Biol Chem. 1947;169:651-56.
6. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The Hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995.p. 1015-76.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponible en: <http://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim>.
8. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963; 32: 338-43.
9. Heredero L, Atencio G, Vega JL, Gutiérrez E, Damiani A. Diagnóstico precóz de Fenilcetonuria en Cuba (Informe preliminar). Rev Cubana Ped. 1986;58(1):27-33.
10. Barrios B. Centro Nacional de Genética Médica, Ciudad de la Habana. Cuba. Comunicación personal 2003.
11. Gutiérrez E, Barrios B, Tabeada N. Valoración clínica, psicológica y de laboratorio a niños con Hiperfenilalaninemia benigna al nacimiento. Rev Cubana Ped 2002; 74. (Publicación electrónica) Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revista/ped/vol7-4-02/ped02402.html>.
12. Datos recogidos de Historias Clínicas. Consulta de Fenilcetonuria. Hospital Pediátrico de Centro Habana. Ciudad de la Habana. Cuba.
13. Cardellá RL, Hernández FR, Upmann Ponce de León C, Vicedo TA, Pérez DA, Sierra FS y col. Aminoácidos. En: Remedios Hernández ME, editora. Biomoléculas. Bioquímica Especializada. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999.p. 85-104.

14. Sarkissian CN, Boulais DM, McDonald JD, Scriver CR. A Heteroallelic mutant mouse model: A new orthologue for human hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab.* 2000; 69(3):188-94.
15. Jennings IG, Cotton RG, Kobe B. Structural interpretation of mutations in phenylalanine hydroxylase protein aids in identifying genotype-phenotype correlations in Phenylketonuria. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(9):683-96.
16. Kaufman S, Holtzman NA, Milstein S, Butler IJ, Krumholz A. Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropterine reductase. *New England J Med.* 1975;293:785-90.
17. Kiere S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1999; 375-78.
18. Gjetting T, Petersen M, Gulberg P, Guttler F. Missense mutations in the N-terminal domain of human phenylalanine hydroxylase interfere with binding of regulatory phenylalanine. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1353-1360.
19. Gulberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998;63:71-9.
20. Scriver CR, Huttubise M, Konecki D, Phommavanh M, Prevost I, Erlandsen H, et al. FAH db 2003: what a locus specific knowledgebase can do. *Hum Mutat.* 2003;21:333-44.
21. Guttler F, Gulberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in Phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;150-3.
22. Dworniczak B, Kalaydjieva L, Pankoke S, Aulehla-Scholz C, Allen G, Horst J. Analysis of exon 7 of the human phenylalanine hydroxylase gene: a mutation hot spot. *Hum Mut.* 1992;1(2):138-46.
23. Zschocke J, Marburg GF, Marburg H. Amino acid metabolism: Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism. In: *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatric;* 1999.p. 37-39.
24. Svensson E, Wang Y, Eisensmith RC, Hagenfeldt L, Woo SLC. Three polymorphisms but no disease-causing mutations in the proximal part of the promoter of the phenylalanine hydroxylase gene. *Eur J Hum Genet.* 1993;1:306-13.
25. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowarcki P, Scriver CR. Human phenylalanine human mutations and hyperphenylalaninemia phenotype: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1309-17.
26. Desviat LR, Pérez B, García MJ, Martínez-Pardo M, Baldellou A, Arena J, et al. Relationship between mutation genotype

- and bioquimical FAnotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(4):196-202.
27. Kuhl P, Olek K, Wandenbach P, Grzeschik KH. Assignment of a gene for human quinoid-dihydropteridine reductase (QDPR, EC 1.6.5.1) to chromosome 4. *Hum Genet.* 1979;53:47-9.
  28. Sumi S, Ishikawa T, Ito Y, Oishi H, Asai K, Wada Y. Probable assignment of the dihydropteridine reductase gene to 4p15.31. *Tohoku J Exp Med.* 1990;160:93-4.
  29. Ichinose H, Ohye T.; Matsuda, Y; Hori, T; Blau, N; Burlina, A; et al. Characterization of mouse and human GTP cyclohydrolase I genes: mutations in patients with GTP cyclohydrolase I deficiency. *J Biol Chem.* 1995;270:10062-71.
  30. Thony B, Heizmann CW, Mattei MG. Chromosomal location of two human genes encoding tetrahydrobiopterin-metabolizing enzymes: 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase maps to 11q22.3-q23.3, and pterin-4- $\alpha$ -carbinolamine dihydratase maps to 10q22. *Genomics* 1994;19:365-68.
  31. Thony B, Leimbacher W, Blau N, Harvie A, Heizmann CW. Hyperphenylalaninemia due to defects in tetrahydrobiopterin metabolism: molecular characterization of mutations in 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase. *Am J Hum Genet* 1994;54:782-792.
  32. Marcos Plasencia LM. Perfeccionamiento del tratamiento dietético de Fenilcetonuria en Cuba. Tesis para optar por el título de Máster en Nutrición en Salud Pública. 2002. Instituto de Nutrición e Higiene de los alimentos. Ciudad Habana. Cuba.
  33. Hsia DYY. The laboratory detection of Phenylketonuria. *Clin Chem Acta* 1960;5:471- 4.
  34. Perry TL. A simple test for heterozygote for FC. *Clin Chem Acta* 1967;15:426-30.
  35. Gutiérrez E, Barrios B, Mar Josefa, Echevarría P, Daniani A, Alonso F. Estudio de portadores de Fenilcetonuria y otras Hiperfenilalaninemias por prueba de tolerancia a la Fenilalanina. *Rev Cubana Ped.* 1993;65(2):88-92.
  36. Harris H. *Partial enzymes deficiencies in heterozygotes: the principles of human biochemical genetics.* Amsterdam: Elsevier;1980:247-9.
  37. Gutiérrez E. Centro Nacional de Genética Médica, Ciudad de la Habana. Cuba. Comunicación personal 2003.
  38. Marrero N, Frómata A, Coto R, Villegas L. Medición de TSH, TA y FA en muestras de sangre de cordón umbilical en papel de filtro: impacto en el tamisaje neonatal. *Biomed Colombia.* 2000;20:30-41.
  39. Guthrie R. The introduction of newborn screening for Phenylketonuria: a personal history. *Europe J Pediat.* 1996;155(1):4-5.

40. Buist NR, Tuerck JM. The practitioner's role in newborn screening. *Pediatr Clin Nor Am.* 1992; 39(2):199-211.
41. Gámez A, Pérez B, Ugarte M, Desviat LR. Expression analysis of phenylketonuria mutations. Effect on folding and stability of the phenylalanine hydroxylase protein. *J Biol Chem.* 2000; 275(38):29737-42.
42. Blau N, Blaskovics ME. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editors. *Physician's guide to the Laboratory diagnosis of metabolic diseases.* London: Chapman & Hall Medical;1996.p. 65-78.
43. Gutiérrez García E, Barrios García B, Damiani Rosell A. Estudio de prevalencia de la Fenilcetonuria en una muestra de niños con Retraso Mental. *Rev Cubana Ped.* 1989; 61(1):94-8.
44. Campistol J. Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol.* 2000;30(1):60-74.
45. Martínez-Pardo M, Marchante C, Dalmau J, Pérez M, Bellón J. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. (publicación electrónica). Disponible en: <http://WW.docencia.med.uchilecVpos/Obstetricia/Textos/012htm>
46. Hommes FA, Eller GA, Taylor EH. Turnover of the fast component of myelin and myelin proteins in experimental hyperphenylalaninemia. Relevance to termination of dietary treatment. *J Inher Metab Dis.* 1982;21:95-102.
47. Campistol J, Vilaseca MA, Cambra FJ, Lambruschini N. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las Hiperfenilalaninemias. *Act Nutr.* 1998;24:22-9.
48. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on Phenylketonuria. *Lancet.* 1953;2:812-14.
49. Raimann E, Cornejo V, Perales CG, Barros T, Moraga M, Colombo M. Diagnóstico precoz de Fenilcetonuria. Seguimiento de 2 casos. *Rev Med Chile.* 1992;120:1022-26.
50. Woody RC, Brewster MA, Glasier C. Progressive intracranial calcification in dihydropterine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. *Neurology.* 1989;39: 673-75.
51. Solari AJ. Genética bioquímica. Errores Congénitos del metabolismo. En su: *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina.* 2<sup>nd</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1999.p. 213-30.
52. Brenton DP, Lilburn M. Maternal phenylketonuria: a study from the United Kingdom. *Europ J Pediat.* 1996;155(1):177-80.
53. Magee AC, Ryan K, Moore A, Trimble ER. Follow up of fetal outcome in cases of maternal phenylketonuria in Northern Ireland. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed.* 2002; 87:141-43.
54. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of Phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1993; 68:426-7.

Laritz Martínez Rey

55. Marcos Plasencia L. Comunicación Personal. Instituto nacional de Nutrición. Ciudad de la Habana. Cuba 2003.
56. Robaina Castellanos MS. Centro de Inmunoensayo, Ciudad de la Habana. Cuba. Comunicación personal 2004.
57. Harper PS. General aspects of genetic counselling. In su: Practical Genetic Counselling. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann 1998.p.1-148.