

A. Baldellou Vázquez, M.P. Ruiz-Echarri
Zalaya, M. I. Salazar García-Blanco

An Esp Pediatr 1999; 51:625-628.

Introducción

No cabe duda que niveles de fenilalanina (Phe) adecuados durante los primeros años de vida aseguran el normal desarrollo intelectual de los pacientes afectos de hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa; y que todas las mujeres afectas deben ser sometidas al adecuado control terapéutico unos meses antes de un embarazo con el fin de evitar la presentación de la hiperfenilalaninemia materna en la descendencia. Parece comprobado también que niveles elevados de Phe a partir de la adolescencia o durante la edad adulta, si bien no producen retroceso evidente del cociente intelectual, pueden dar lugar disfunciones neuropsicológicas y alteraciones transitorias de la mielina cerebral que desaparecen con la normalización de los valores de Phe. Existen, por fin, observaciones clínicas autorizadas que confirman que pacientes afectos de hiperfenilalaninemia, pero con valores de Phe plasmáticos considerados seguros, no precisan tratamiento ya que bajo dieta libre alcanzan un desarrollo intelectual normal⁽¹⁻³⁾.

Sin embargo no existe acuerdo unánime en relación con los valores de Phe deseados en cada caso, ni con la edad durante la que deben ser mantenidos; de tal modo que las distintas recomendaciones que con regularidad se vienen publicando difieren notablemente en estos aspectos; y como consecuencia de ello plantean graves problemas de orden práctico a los pediatras encargados de la asistencia de estos niños, y desconciertan a las asociaciones de familias afectas.

La reciente publicación de las nuevas recomendaciones del grupo de trabajo alemán⁽⁴⁾, que introduce importantes variaciones en relación con las anteriores del grupo de trabajo inglés⁽⁵⁾ (que venían utilizándose casi universalmente en los últimos años), pone en evidencia la necesidad de armonizar los criterios para el tratamiento de estos pacientes.

Situación actual

Debido al desconocimiento que todavía tenemos acerca de la fisiopatología de la enfermedad, no es posible definir exactamente los límites de fenilalanina que no pueden ser sobrepasados en cada individuo sin riesgo para la integridad de su siste-

Recomendaciones para el tratamiento dietético de la fenilcetonuria. Un problema no resuelto

ma nervioso central. Nuestras únicas fuentes de información son los resultados de las revisiones clínicas que regularmente se realizan con grupos de pacientes sometidos a una determinada terapéutica; y aunque cada vez más fiables las muestras no son siempre comparables, y la metodología aplicada no es siempre la misma. Probablemente por ello en todas las recomendaciones publicadas hasta el momento existen lagunas y normas de dudosa interpretación.

A. Valores de fenilalanina en individuos normales

Como consecuencia de los sutiles mecanismos de regulación del *turn-over* de los aminoácidos en el organismo humano, que se hallan ya prácticamente maduros en el recién nacido a término, los niveles máximo y mínimo de Phe son muy constantes dentro de un estrecho rango; y su relación con los otros aminoácidos tiene muy escasa variación a lo largo de la vida de los individuos sanos (Tabla I). No sabemos las consecuencias exactas de pequeñas variaciones de estos niveles, pero mientras no poseamos otras razones científicas que demuestren lo contrario, ellos deberían ser en todo momento el punto de referencia de nuestras actuaciones y objetivos.

B. Valores de fenilalanina en individuos con hiperfenilalaninemia

Lo mismo que en los sanos, los valores plasmáticos de Phe probablemente son un buen exponente del *pool* de este aminoácido en los individuos afectos. Lo aumentan la fenilalanina procedente de la ingesta dietética y la precedente del catabolismo proteico. Lo disminuyen la síntesis proteica, la hidroxilación de la Phe a tirosina y su decarboxilación y transaminación a fenililamina y a fenilpiruvato, respectivamente.

Podemos controlar bastante bien los ingresos mediante la dieta y asegurando un balance nitrogenado correcto, pero resulta mucho más problemático el control de los gastos. La utilización de fenilalanina para la síntesis de proteínas que supone la cuarta parte del "gasto" total alcanza su máximo valor en niveles normales de 60 nmol/ml, y no sabemos muy bien qué es lo que ocurre en las hiperfenilalaninemias. Pero, aceptando que sea normal en estos pacientes, y suponiendo que el 5 % de las proteínas sea fenilalanina, la capacidad de "lavado" del plasma está siempre condicionado por la ganancia proteica diaria. El uso de vías metabólicas alternativas (decarboxilación y transaminación) tiene escaso valor cuantitativo y sólo en ni-

Hospital Miguel Servet. Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas.

Correspondencia: A. Baldellou Vázquez. Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Po. Isabel la Católica, 3. 50009 Zaragoza.

Tabla I Valores de aminoácidos plasmáticos (nmol/ml), mediante técnica HPLC, obtenidos en nuestro laboratorio

Edades	< 1 mes n: 100		1 mes – 3 años n: 100		3 – 14 años n: 81		14 – 21 años n: 81	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
Aminoácido								
Fosfoserina	10	3 - 20	10	3-20	10	3-20	8	5-15
Taurina	60	35-150	60	35-150	60	30-100	60	35-125
Fosfoetanolamina	5	0 - 20	10	0-30	20	0-60	25	0-60
Ac. aspártico	10	5 – 30	10	5-30	10	5-20	4	0-10
Hidroxiprolina	55	35-120	30	10-80	25	10-60	5	0-50
Treonina	160	60-300	100	60-200	85	45-180	120	65-250
Serina	110	60-200	120	80-165	90	40-155	95	55-160
Aspargina	38	15-90	36	17-65	30	15-80	33	20-50
Ac. glutámico	60	20-120	50	20-100	30	20-50	35	10-80
Glutamina	630	350-860	520	350-750	450	350-700	485	350-700
Sarcosina	8	0-25	9	0-30	5	0-15	3	0-10
Ac. 2 aminoadípico	10	0-25	5	0-15	5	0-10	6	0-15
Prolina	180	120-300	135	70-250	140	40-220	140	80-200
Glicina	200	160-350	200	100-300	200	160-300	170	110-250
Alanina	260	160-240	250	150-300	240	125-300	250	150-350
Citrulina	15	0-35	25	0-50	25	0-50	23	10-40
Ac.2-aminobutírico	15	0-40	25	0-50	20	0-50	20	10-30
Valina	165	100-300	170	115-300	175	100-300	180	80-250
Cistina	45	5-80	25	5-50	20	5-50	30	15-70
Metionina	30	15-60	25	15-50	25	10-40	22	10-45
Cistationina	3	0-10	3	0-10	3	0-10	2	0-5
Isoleucina	60	30-100	50	30-100	50	35-75	50	30-70
Leucina	100	60-150	100	60-150	90	55-125	90	50-170
Tirosina	70	30-140	65	30-100	50	30-75	50	25-75
Fenilalanina	45	40-90	50	30-90	45	25-65	45	25-70
Beta alanina	1	0-10	3	0-10	3	0-10	3	0-10
Ac.b-aminoisobutírico	1	0-10	5	0-10	3	0-10	3	0-10
Homocistina	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0	0-0
GABA	2	0-10	5	0-15	5	0-15	3	0-10
Triptófano	38	20-65	36	10-60	35	15-50	30	20-50
Etanolamina	15	0-40	5	0-25	5	0-20	3	0-10
Hidroxilisina	3	0-10	3	0-10	3	0-10	2	0-5
Ornitina	85	50-140	60	30-110	60	30-100	60	40-100
Lisina	160	65-250	130	100-240	130	90-190	150	90-250
1 metil histidina	2	0-10	2	0-10	2	0-10	2	0-10
Histidina	80	50-110	80	60-120	70	50-100	70	40-100
3 metil histidina	3	0-10	3	0-10	3	0-10	2	0-10
Anserina	1	0-5	0	0-0	0	0-0	0	0-0
Carnosina	3	0-10	0	0-0	0	0-0	0	0-0
Arginina	55	25-100	55	30-120	55	30-100	75	40-130

veles de 1.800 nmol/ml alcanza su máxima expresión. La capacidad de hidroxilación de Phe de cada individuo supone en la práctica las 3/4 partes restantes del “gasto”, pero sólo podemos conocerla de un modo indirecto a través de la correlación genotipo-fenotipo⁽⁶⁾. El estudio de la actividad enzimática en hepatocitos o la utilización de marcadores radioactivos para la investigación del flujo de la Phe *in vivo* no resultan asequibles en la actividad clínica diaria.

En realidad, en un paciente con la hidroxilación de la fe-

nilalanina seriamente comprometida, y con un balance nitrogenado positivo, los niveles de Phe plasmática dependerán fundamentalmente del equilibrio entre la Phe aportada por la ingesta, y la utilizada en la síntesis proteica. Aunque podemos calcular *a priori* el incremento proteico diario, y por tanto la cantidad de Phe utilizada en ello, sólo la monitorización de sus niveles plasmáticos permite las oportunas correcciones *a posteriori* de la ingesta diaria de Phe de cada paciente. Se trata de un proceso poco satisfactorio en el que la prescripción dietéti-

ca siempre va a remolque de los niveles obtenidos en cada momento.

C. Recomendaciones terapéuticas

Todo recién nacido que con una ingesta proteica de 2-3 g/kilo/día, tenga niveles plasmáticos de Phe capaces de producir lesiones del S.N.C. debe ser sometido a tratamiento dietético antes de las dos semanas de vida. Desgraciadamente no existe acuerdo unánime acerca de cuáles deben ser estos niveles (Tabla II).

El grupo de trabajo inglés propone iniciar el tratamiento a los 400 nmol/ml, manteniendo los niveles entre 120 y 360 nmol/ml "tanto como sea posible", e indica que "pueden ser aceptables niveles máximos de 460 nmol/ml en la edad escolar". Posteriormente "todo esfuerzo debe ser puesto en práctica" para continuar manteniendo niveles no superiores a 700 nmol/ml; pero los pacientes "deben saber" que su rendimiento en determinadas tareas puede mejorar si los niveles de Phe se reducen. No precisan tratamiento pacientes con Phe plasmática inferior a 400 nmol/ml.

El grupo alemán propone iniciar el tratamiento con valores iguales o superiores a 600 nmol/ml. A partir de ese momento los valores deben mantenerse entre 40 - 240 nmol/ml hasta los 10 años de edad. Entre los 10 y los 15 años, se recomiendan niveles entre 40 - 900 nmol/ml. Después de esta edad "deben mantenerse" iguales o inferiores a 1.200 nmol/ml; pero seguir bajo "estricto control" debe ser ofrecido a los pacientes cuyo tratamiento "no ha sido el ideal, o presentan síntomas patológicos". Pacientes con niveles inferiores a 600 nmol/ml no deben ser tratados.

Comentarios

Mientras no conozcamos con más detalle la fisiopatología del daño cerebral, parece lógico pensar que en toda hiperfenilalaninemia, lo ideal sería conseguir restituir los niveles de fenilalanina plasmáticos de los pacientes a la normalidad.

El problema radica en que, hoy por hoy, mantener niveles estables de 60 nmol/ml de fenilalanina exigiría un control extraordinario de la dieta, y una monitorización de la Phe del tipo de la que se practica con la glucemia en los pacientes diabéticos. En el niño sometido a dieta láctea exclusiva, aunque difícil, ello podría ser posible; pero en el niño de más de 1 ó 2 años, con una dieta en la que intervienen un gran número de alimentos, parece un objetivo casi utópico por el momento.

Este hecho, y la evidencia clínica de que niveles de Phe más elevados son compatibles con un desarrollo aparentemente normal de los individuos con hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa, justifican probablemente por el momento, aceptar niveles de Phe plasmática 4 ó 5 veces superiores a lo normal, incluso en las primeras semanas de la vida.

Desde esta perspectiva, y en relación con los niveles máximos permitidos, las recomendaciones inglesas son coherentes, ya que el nivel máximo de Phe tolerado sin tratamiento (400 nmol/ml) en el recién nacido es prácticamente el mismo que se establece para los primeros 10 años de la vida. Sin embargo

Tabla II Recomendaciones para el tratamiento dietético de la hiperfenilalaninemia, excluida la materna. Unidades en nmol/ml.

Recomendaciones	Grupo Inglés, 1993	Grupo Alemán, 1999
Inicio del tratamiento	Phe>400	Phe>600
No requieren dieta	Phe<400	Phe>600
Niveles de Phe deseados	<10 años: 120-360 Escolar: 120-460 Adulto: 120-700	<10 años: 40-240 10 a. - 15 a.: 40 - 900 >15 años: <1.200

las recomendaciones del grupo alemán son más difíciles de asumir en este punto concreto, ya que proponen iniciar el tratamiento del recién nacido en niveles mucho más elevados de Phe (600 nmol/ml), pero establecen posteriormente unos límites mucho más bajos para los primeros 10 años de vida (240 nmol/ml), sin aclarar el motivo de esta diferencia.

En relación con los niveles mínimos tolerados, los objetivos del grupo alemán (40 nmol/ml) parecen por el contrario más razonables, de acuerdo con la idea de acercar los valores de Phe lo más cerca posible de la normalidad.

Finalmente, mientras las recomendaciones alemanas definen claramente las edades en las que deben aplicarse las distintas normativas, las inglesas, por el contrario, resultan muy ambiguas en este punto.

Es evidente que en el momento actual el tratamiento de la hiperfenilalaninemia se basa en el control lo más estricto posible de la dieta (especialmente durante los primeros 10 años de vida) y en el mantenimiento de unos valores plasmáticos de Phe lo más cercanos posible a la normalidad; y en este sentido parece lógico el nuevo rango de 40 - 240 nmol/ml propuesto por el grupo de trabajo alemán para estas edades.

Como consecuencia de ello, es urgente definir con mayor claridad cuáles son los niveles máximos y mínimos que deben aceptarse universalmente en cada una de las edades del niño. La utilización de los mismos protocolos terapéuticos permitirá valorar mejor los resultados obtenidos; pero, además, será una ayuda muy valiosa para los familiares de los pacientes que con frecuencia se ven desorientados por informaciones contradictorias.

Simultáneamente, es imprescindible destinar más tiempo y más recursos en la investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad con el fin de obtener los conocimientos necesarios para abordar con mayores y mejores garantías el tratamiento de la hiperfenilalaninemia.

Bibliografía

- 1 Scriver ChR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The Hyperphenylalaninemias. En: Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular bases of Inherited Diseases. McGraw-Hill Inc. New York, 1995; pp 1015-1075.
- 2 Smith I, Arenton DP. Hyperphenylalaninemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berge G, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag. Berlin 1995; pp 147-

- 160.
- 3 Martínez-Pardo M, Marchante C, Dalmau J, Pérez M, Bellón J. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. *An Esp Pediatr* 1998; **114** (sup);3-8.
 - 4 Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, Trefz FK, Ullrich K. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999; **158**:46-54
 - 5 Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993; **68**:426-427.
 - 6 Desviat LR, Pérez B, Gámez A, Sánchez A, García MJ, Martínez-Pardo M, et al. Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions. *Eur J Hum Genet* 1999; **7**:386-392.