

# PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

M. Martínez-Pardo<sup>1</sup>, C. Marchante<sup>2</sup>, J. Dalmau<sup>3</sup>, M. Pérez<sup>4</sup>, J. Bellón<sup>5</sup>

## Resumen

Se especifican las recomendaciones que en la actualidad deben efectuarse en todo paciente, recién nacido o no, con aumento de fenilalanina en sangre dirigidas a un diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento correctos.

## Palabras clave

Hiperfenilalaninemia: PKU; Deficiencias de síntesis y/o reciclaje de la tetrahidrobiopterina (BH4): PAH, GTP-CH, PTPS, DHPR, PCD.

## Introducción

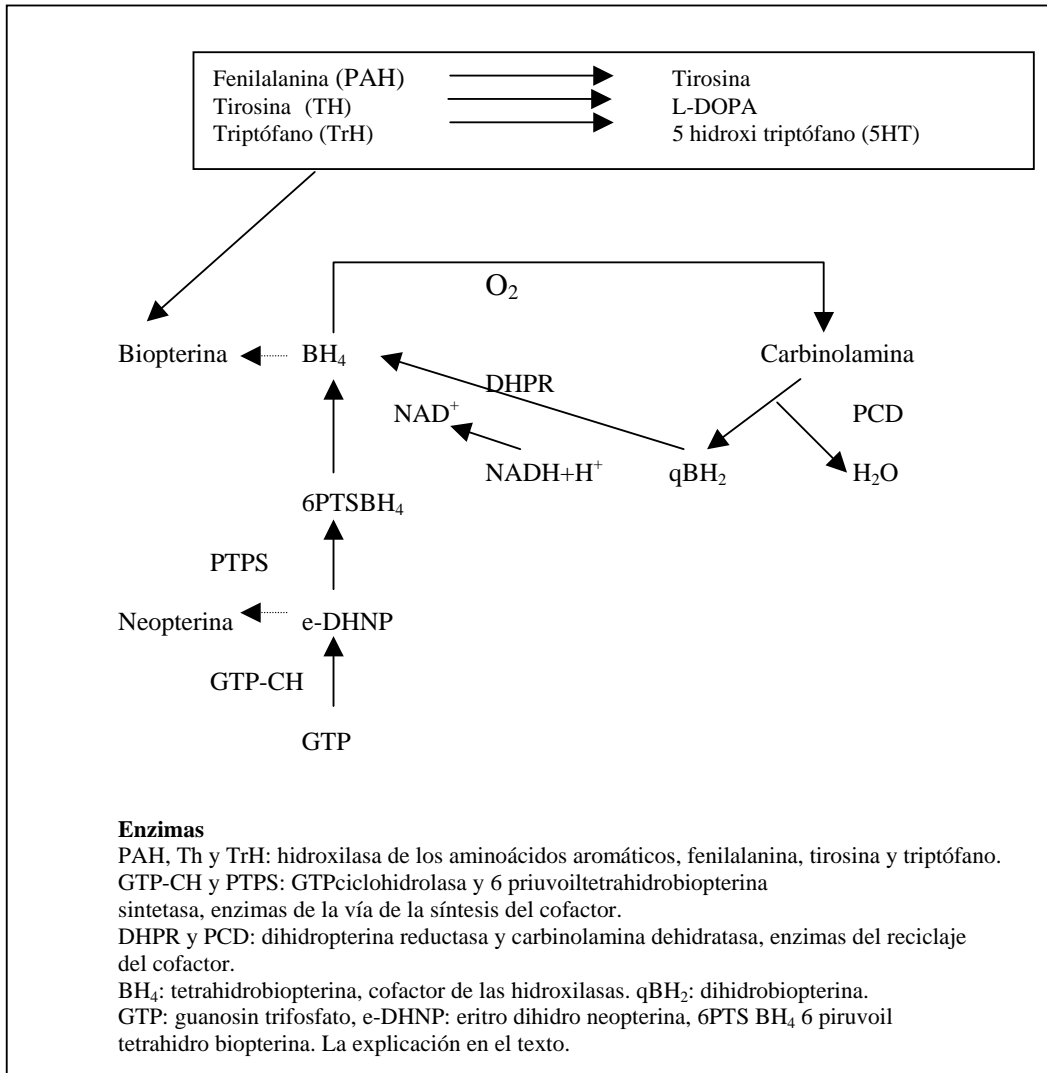
Desde 1973 en todo recién nacido, a partir de los 3-5 días del nacimiento (es decir cuando lleve unos días con ingesta oral, se le efectúa una extracción de sangre del talón en papel Schleicher & Schüell (S & S) para la valoración de fenilalanina. Tanto las maternidades como los pediatras deben promover la información suficiente a las familias, para conseguir este objetivo en el 100 % de los recién nacidos. Asimismo se debe agilizar el envío de dicha muestra a los laboratorios de detección precoz, para llegar a un diagnóstico correcto e iniciar el tratamiento adecuado, si fuera posible antes de los 15 días de vida.

Desde entonces, han pasado veinticinco años, se han detectado más de seiscientos niños con aumento de fenilalanina en sangre, y creemos indispensable la actualización del protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades que cursan con aumento de fenilalanina en sangre y que conocemos con el nombre genérico de hiperfenilalaninemias.

Definición de hiperfenilalaninemia: niveles de fenilalanina en sangre total depositada en papel S & S, superiores de forma persistente a 2,5 mg/dl ( $>150 \mu\text{mol/L}$ ) y debidos a una alteración en la reacción enzimática de hidroxilación de fenilalanina.

El sistema de hidroxilación de fenilalanina (Fig. 1) consta de dos enzimas, fenilalanina hidroxilasa (PAH: EC 1.14.16.1) y dihidropterina reductasa (DHPR: EC 1.6.99.10) y un cofactor no proteico llamado tetrahidrobiopterina (BH4). La BH4 se sintetiza a partir de guanosín trifosfato (GTP) por acción de dos enzimas, guanosín trifosfato ciclohidrolasa (GTP-CH: EC 3.5.4.16) y 6 piruviloil tetrahidrobiopterina sintetasa (PTPS: EC 4.6.1.10). La PAH reduce el oxígeno de la molécula de fenilalanina convirtiéndola en tirosina; siendo el donador de electrones la BH4 que, a su vez, se oxida convirtiéndose en dihidrobiopterina (qBH2). La qBH2 se reduce de nuevo a BH4, por acción de la DHPR, reciclándose BH4 momento a momento. La oxidación de BH4 a qBH2 se facilita "in vivo" con una dehidratasa, carbinolamina dehidratasa (PCD: EC 4.2.1.96) que hace perder una molécula de agua a un compuesto intermedio denominado carbinolamina<sup>(1)</sup>.

Si el defecto enzimático se encuentra en la PAH, se afecta exclusivamente la hidroxilación de fenilalanina, dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como hiperfenilalaninemias por deficiencia de PAH.



**Figura 1.** Sistema de hidroxilación de los aminoácidos aromáticos. Sistema de síntesis y reciclaje del cofactor, la tetrahidrobiopterina, de las hidroxilaciones de los aminoácidos aromáticos.

Cuando el defecto enzimático se encuentra en alguna de las enzimas de los sistemas de síntesis y/o reciclaje de BH<sub>4</sub>, no sólo se afecta el sistema de hidroxilación de fenilalanina, sino también lo hace el sistema de hidroxilación de tirosina, dando lugar a un defecto de síntesis de L-DOPA, y el de triptófano que da lugar a un defecto de síntesis de 5-hidroxitriptófano (5HT) precursor de la serotonina: es decir se afecta la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como hiperfenilalaninurias por defecto del cofactor BH<sub>4</sub>.

### **Diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninurias (Fig. 2)**

El diagnóstico diferencial entre las distintas deficiencias enzimáticas que pueden dar lugar a una hiperfenilalaninuria se debe efectuar en todo paciente con fenilalaninuria superior a 2,5 mg/dl. Para ello, confirmaremos que el paciente lleva una alimentación durante tres días que le aporte una fenilalanina de 150 mg/kg/día (equivalente a 3 g de proteínas naturales/kg/día) durante el 3er día tomaremos las siguientes muestras:

- a. Plasma o suero para la cuantificación de aminoácidos
- b. Sangre total en papel filtro S & S para valoración de la actividad DHPR en eritrocitos, según el método de Arai y cols <sup>(2)</sup>, cuyos valores normales =  $2,1 \pm 0,8$  (rango de 1,1 a 3,9) nmoles de Ferri C reducido/min/disco <sup>(3)</sup>.
- c. Orina de al menos 12 horas congelada y en oscuridad para la cuantificación e identificación de aminoácidos, ácidos orgánicos por cromatografía de gases/espectrografía de masas y pterinas (neopterina (N) y biopterina (B)). Las pterinas N y B se expresan en mmol/mol de creatinina, en  $\%B = (B/(B+N)) \times 100$  y en BNCR (“razón biopterina, neopterina, creatinina (C)”) =  $B/C \times B (B+N) \times 100$   
*Valores normales de pterinas en orina <sup>(3,4)</sup>:*  
B: rango de 0,6 – 4,1 mmol / mol de creatinina  
N: rango de 0,5 – 4,5 mmol / mol de creatinina  
%B: rango de 19 – 54  
BNCR: rango de 8,2 – 159
- d. Toma de sangre total en papel S & S a los padres (y hermanos si los hubiere), para determinar fenilalanina y descartar hiperfenilalaninuria en otro familiar.

Las muestras se remitirán a un laboratorio bioquímico de segundo nivel y altamente especializado en la determinación de los parámetros referidos.

Todo centro de detección precoz de hiperfenilalaninuria deberá tener en un segundo nivel de referencia, un servicio de pediatría hospitalario al que remitirá el paciente y un centro bioquímico altamente especializado, responsables ambos del diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninurias detectadas.

### **Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de PAH**

En la deficiencia de PAH encontramos los siguientes hallazgos:

#### **a. Aminoácidos en plasma o en suero:**

Aumento de fenilalanina > 150 µmol/L (>2,5 mg/dl) con tirosina normal < a 120 µmol/L (< 2,1 mg/dl) o muy discretamente disminuida. Dependiendo de los niveles de fenilalaninuria podemos distinguir varios fenotipos clínicos:

- A. Fenilcetonuria (PKU): precisan alimentación limitada en fenilalanina y los niveles plasmáticos de fenilalanina son siempre > 6 mg/dl (>360 µmol/L)
  1. PKU severo: fenilalaninuria > 30 mg/dl (> 1.800 µmol/L).

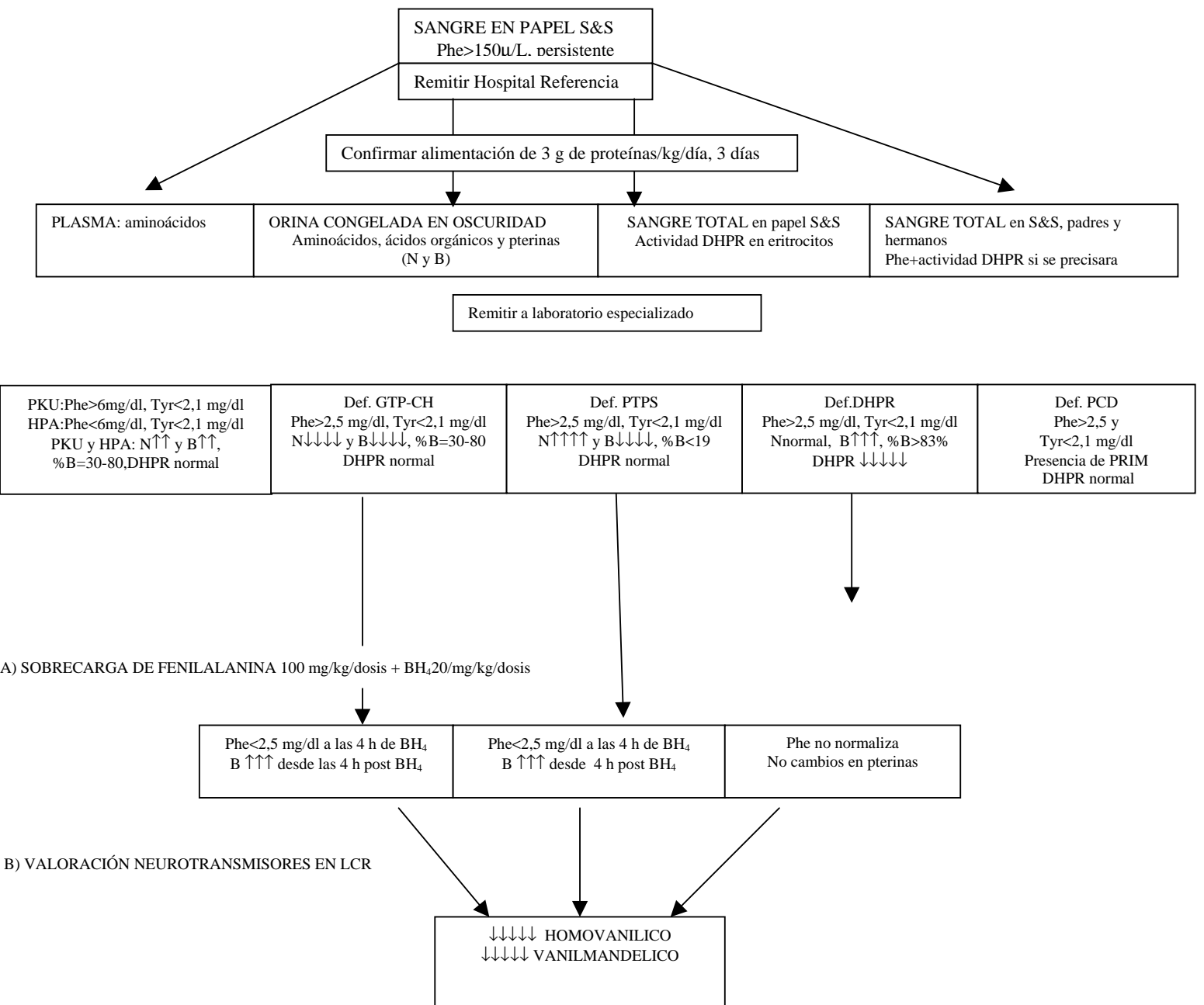


Figura 2. Diagnóstico diferencial bioquímico de las hiperfenilalaninemias. Phe=fenilalanina. Tyr=tirosina. BH<sub>4</sub>=tetrahidrobiopterina. DHPR=Dihidrobiopterina reductasa. N=neopterina. B=biopterina. PRIM=Primapterina. PKU: deficiencia de fenilalanina hidroxilasa con niveles de fenilalanina > 6mg/dl. HPA: deficiencia de fenilalanina hidroxilasa con niveles de fenilalanina < a 6 mg/dl. Def GTP – CH: deficiencia de GTP ciclohidrolasa. Def PTPS: deficiencia de 6 piruvoil tetrahydro biopterina sintetasa. Def. PCD: deficiencia de carbinolamina deshidratasa. Def. DHPR: deficiencia de dihidrobiopterina reductasa. La explicación en el texto.

2. PKU moderado: fenilalaninemia entre 20 y 30 mg/dl (1.200 – 1.800  $\mu$ mol/L).
  3. PKU suave: fenilalaninemia entre 7 y 20 mg/dl (420 – 1.200  $\mu$ mol/L).
- B. Hiperfenilalaninemia benigna (HPA) otros autores la denominan “NON-PKU”: fenilalaninemia entre 2,5 y 6 mg/dl (entre 150 y 360  $\mu$ mol/L); no precisan alimentación limitada en fenilalanina siempre que mantengan niveles de fenilalaninemia < de 6 mg/dl).
- C. Hiperfenilalaninemia transitoria: fenilalaninemia > 2,5 mg/dl, sin aumento de tirosina, secundaria a inmadurez hepática transitoria, prematuridad, drogas (trimetoprim) y patología renal. Si los niveles de fenilalanina fueran > 6 mg/dl deberán llevar dieta limitada en fenilalanina hasta su normalización. En otras ocasiones podemos observar hiperfenilalaninemias con hipertirosinemia (e hipermetioninemia) en las que tendremos que descartar como causas: prematuridad, alta ingesta proteica, tirosinemia, galactosemia y/o patología hepática de diferente etiología.
- b. Actividad DHPR: normal en eritrocitos.*
- c. Hallazgos en la orina:* aminoácidos normales, con aumento exclusivo de fenilalanina. Si hay aumento de fenilalanina en plasma superior a 6 mg/dl, en el estudio de ácidos orgánicos se observa aumento de ácido fenilpirúvico y derivados (fenilacético, fenil-láctico etc...). El estudio de pterinas en orina muestra un aumento de N = rango de 4 – 30 mmol/mol creat., un aumento de B = rango de 4,8 – 14 mmol/mol de creatinina y un aumento de BNCR = rango de 193 – 714, siendo el %B = rango de 31 – 83 <sup>(3,4)</sup>.

#### **Diagnóstico bioquímico de los defectos del cofactor BH4**

- a. Niveles de fenilalanina y tirosina en plasma o suero: la fenilalanina es > 2,5 mg/dl (puede llegar a ser incluso de 60 mg/dl) siendo extraordinariamente variables.
- b. Valoración de la actividad DHPR en eritrocitos: sólo en las deficiencias de DHPR se encuentra disminuida y < 10 % de la de los controles. En las deficiencias de GTP-CH y PTPS, la actividad DHPR es normal.
- c. Valoración de excreción de pterinas en orina:
  1. Deficiencia de DHPR: N normal, B muy aumentada, %B > 84 %.
  2. Deficiencia de GTP-CH: N y B muy disminuidas. Porcentaje B 50 %.
  3. Deficiencia en PTPS: N muy aumentada, B muy disminuida, %B < 12 %.
  4. Deficiencia de PCD: en el estudio de pterinas se observa la presencia de primapterina (“7 – biopterina”), no existente en otras deficiencias. La presencia de fenilalanina y de fenilpirúvico y derivados en orina, dependerá de los niveles de fenilalanina en sangre. Ante la sospecha de una deficiencia en la síntesis y/o en el reciclaje de la BH4, deberemos efectuar dos pruebas más:
- d. Valoración de neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo (LCR): en todas ellas, se altera la síntesis de L-DOPA y sus metabolitos especialmente el ácido homovanílico (HMV), así como la de 5HT y su metabolito final el ácido 5 hidroxindolacético (5HIA). Los niveles de HMV y 5HIA en LCR (3ª y 4ª fracciones de 0,5 cc) están muy disminuidos y menores del 10% de los valores control (según edad) siendo los niveles normales de HMV = 95  $\pm$  38 ng/ml y de 5HIA = 40  $\pm$  14 ng/ml, según método de MA. Mena y cols <sup>(5)</sup>. En la deficiencia de

PTPS podemos encontrar una forma de presentación denominada “periférica o atípica” en la que no hay afectación de neurotransmisores en LCR.

- e. Sobrecarga con BH4 oral: J.L. Dhondt <sup>(6)</sup> describe la prueba de sobrecarga oral de BH4 a dosis de 7,5 mg/kg, que en las deficiencias de la síntesis de la BH4 (deficiencias de GTP-CH y de PTPS) normaliza la fenilalaninemia a las 4 horas de la toma. Posteriormente Ponzzone y cols. describen una nueva prueba de sobrecarga con fenilalanina 100 mg/kg + BH4 20 mg/kg <sup>(7)</sup> para el diagnóstico diferencial de todas las hiperfenilalaninemias.

## **Síntomas clínicos en las hiperfenilalaninemias**

### **A) En las deficiencias de PAH (no tratadas)**

- a. *En PKU*: en el período perinatal y en los primeros 6 meses de vida son niños normales. Posteriormente, su expresión clínica fundamental es un retraso psicomotor con afectación del desarrollo intelectual y retraso mental severo. Si los niveles de fenilalaninemia fueran superiores a 20 mg/dl pueden aparecer lesiones dérmicas semejantes a un eczema y la orina puede tener un “olor a ratones” (por la presencia de fenilacético). A partir de los 2-3 años, podemos encontrar episodios convulsivos, hiperactividad, automutilaciones y trastornos psiquiátricos semejantes a la esquizofrenia. En la resonancia magnética cerebral (RM) podemos encontrar imágenes de hiperintensidad en sustancia blanca periventricular en T2.
- b. *En HPA*: totalmente asintomáticas, con desarrollo intelectual normal. En ocasiones podemos evidenciar una cierta hiperactividad sin otros síntomas.

### **B) En los defectos de síntesis de la BH4 (deficiencias de GTP-CH y/o de PTPS) (no tratadas)**

En el período neo 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 1-2 meses de vida pueden comenzar con estrabismo alternante pudiendo presentar opsoclonus, irritabilidad, episodios de sudoración profusa e hipertermias de origen desconocido (pueden coincidir con temperaturas ambientales altas). A los 5-7 meses, se evidencia ya un retraso motor severo con hipotonía central e hipertonia periférica que aumenta progresivamente con episodios distónicos, mioclonias, trastornos del sueño e hipertermias más frecuentes. El EEG y la RM pueden ser normales.

### **C) En las deficiencias de DHPR**

Embarazo normal a término y parto normal con crecimiento adecuado para la edad gestacional. La fenilalaninemia puede estar entre 2,5 y 6 mg/dl. Desde los 2-3 meses 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 EEG pueden presentarse como encefalopatía mioclónica o como una hipsarritmia. La RM puede presentar una atrofia cortical severa y posteriormente lesiones desmielinizantes difusas y calcificaciones de los ganglios basales.

## Del fenotipo al genotipo en las deficiencias de PAH

La PAH tiene su gen codificante en el brazo largo del cromosoma 12. Actualmente se han descrito más de 300 mutaciones del gen, que en diferentes combinaciones, pueden dar cuenta de la gran variedad clínica y bioquímica que presentan los pacientes con deficiencia en PAH. En España L.R. Desviat y cols. en 1997<sup>(8)</sup> describen 88 pacientes con deficiencia en PAH y con genotipo efectuado, 68 de los cuales han podido reagruparse en cuatro grupos con los siguientes fenotipos: 14 pacientes con fenotipo PKU severo, 12 pacientes con fenotipo PKU moderado, 22 pacientes con fenotipo PKU suave y 20 pacientes con fenotipo HPA. Asimismo, se han encontrado:

1. Mutaciones que en homocigosis van a condicionar un fenotipo PKU severo, moderado y/o suave, en heterocigosis con otras mutaciones, pueden condicionar desde un fenotipo severo hasta un fenotipo HPA.
2. Mutaciones que, tanto en homocigosis, como en heterocigosis condicionan siempre un fenotipo HPA (A 403 V, V245 A, D 415 N y V 230 I).
3. Mutaciones que en homocigosis condicionan un fenotipo HPA, en heterocigosis con mutaciones severas o moderadas dan lugar a otro fenotipo.

Todo lo cual confirma genéticamente, lo que clínicamente se había comprobado. Del estudio de genotipo, con una buena base de datos, podremos inferir no sólo el fenotipo, sino también el tratamiento a seguir en una deficiencia de PAH.

## Tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias

### I) De las deficiencias de PAH

En 1993 el Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria<sup>(9)</sup> recomienda que todo paciente con fenilalaninemia superior a 6 mg/dl ( $> 360 \mu\text{mol/L}$ ) y con tirosina en plasma inferior a 120  $\mu\text{mol/L}$  ( $< 2,1 \text{ mg/dl}$ ), 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,  $< 6 \text{ mg/dl}$  ( $< 360 \mu\text{mol/L}$ )
2. En pacientes de 6 a 12 años,  $< 8 \text{ mg/dl}$  ( $< 480 \mu\text{mol/L}$ )
3. En pacientes con más de 12 años (varones y mujeres que no estén embarazadas),  $< 10 \text{ mg/dl}$  ( $< 600 \mu\text{mol/L}$ )
4. En mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo,  $< 4 \text{ mg/dl}$  ( $< 240 \mu\text{mol/L}$ )

### A) Pacientes PKU: dieta de bajo contenido en fenilalanina<sup>(10,11)</sup>

La fenilalanina es un aminoácido esencial e indispensable como nutriente. Se encuentra en los alimentos en una concentración aproximada del 4-6 % del contenido proteico de los mismos; 1g de proteínas naturales contiene un 5 % de fenilalanina (50 mg de fenilalanina). Todo paciente con fenilalaninemia  $> 6 \text{ mg/dl}$  deberá llevar una alimentación limitada en proteínas naturales, de bajo contenido en fenilalanina, y suplementada con aminoácidos esenciales exentos de fenilalanina y enriquecidos en tirosina, con aporte de nutrientes adecuados a la edad según RDI<sup>(12)</sup> y ESPGAN<sup>(13)</sup>.

A) *Necesidades de nutrientes*: los requerimientos en energía, principios inmediatos y especialmente en fenilalanina pueden diferir en pacientes PKU con respecto a la población normal e incluso entre ellos mismos, dependiendo del fenotipo que presenten.

Las recomendaciones actuales son las siguientes<sup>(9,14)</sup>:

- a. Ingesta de aminoácidos (aa) totales (1 g de aminoácidos = 0,83 g de proteínas).

Pacientes menores de 2 años: 3 g de aa/kg/día = 2,8 g de prot/kg/día

Pacientes mayores de 2 años: 2 g de aa/kg/día = 1,7 g de prot/kg/día

- b. Ingesta del resto de nutrientes de acuerdo con las recomendaciones de la RDA, aunque probablemente las necesidades energéticas sean superiores, especialmente en períodos febriles.
- c. Durante la adolescencia, se desconocen las necesidades de nutrientes en pacientes PKU. Se necesitan estudios antropométricos, bioquímicos y de composición corporal que definan dichas necesidades.
- d. En el último lustro se ha podido demostrar que en algunos pacientes PKU, sometidos a dieta de bajo contenido en fenilalanina (bajo contenido en proteínas naturales), existen deficiencias de nutrientes como: ácidos grasos esenciales (linolénico y derivados) <sup>(15)</sup> y oligoelementos (selenio). Estas deficiencias deberán ser corregidas en un futuro próximo aportando los nutrientes de los que son deficitarios.

*B. Necesidades de fenilalanina:* aquellas que son suficientes y necesarias para mantener niveles de fenilalaninemia controlados. Existe una gran variabilidad de tolerancia a la ingesta de fenilalanina y que está en relación con: fenotipo PKU, ingesta espontánea del niño, velocidad de crecimiento (en menores de 12 meses está más en relación con la ingesta, en mayores de 18 meses está en relación con la hormona de crecimiento), enfermedades intercurrentes (la fiebre, infecciones, etc... aumentan los niveles de fenilalaninemia, por lo que durante estos episodios deben ingerirla en menor cuantía) etc... Como base práctica haremos las siguientes aproximaciones:

- 0-3 meses de edad: 55-34 mg de fenilalanina/kg/día (= 1,1-0,7 gr de proteínas naturales en forma de leche materna o de fórmula adaptada/kg/día, que proporcionarán la fenilalanina). La ingesta total de fenilalanina oscila alrededor de 250-280 mg de fenilalanina /día (entre 5-5,9 g de proteínas naturales/día).
- 3-6 meses de edad: 31-28 mg de fenilalanina/kg/día. La ingesta de fenilalanina sigue entre 250-280 mg/día, equivalente a 5-5,9 g de proteínas naturales/día. Estas proteínas naturales se darán como fórmula adaptada. Se podrán dar frutas y harinas especiales de bajo contenido proteico para mejorar la palatabilidad y aumentar las Kcal <sup>(11,14)</sup>.
- 6-12 meses de edad: alrededor de 28 mg de fenilalanina/kg/día. La ingesta total tiene pocas variaciones. Las proteínas naturales se darán como: fórmula adaptada y/o yogur o cereales. Las frutas y las harinas especiales de bajo contenido proteico se pueden no contabilizar como aporte de fenilalanina si el paciente mantiene niveles adecuados de fenilalaninemia al añadirlos en la alimentación. Se añadirán hortalizas que, dependiendo de los controles de fenilalaninemia, se contabilizarán como aporte de fenilalanina (proteínas naturales) o no <sup>(11,14)</sup>.
- 1 año – 5 años: vienen a tolerar 10-30 mg/kg/día dependiendo del fenotipo. A los 5 años, volvemos a clasificar los fenotipos y podemos encontrar una gran variabilidad en cuanto a la tolerancia a fenilalanina, por lo que la dieta de bajo contenido en fenilalanina deberá ser totalmente individualizada no sólo en relación con el fenotipo del paciente, sino también en las diferentes situaciones clínicas en las que éstos puedan encontrarse. A partir del año de vida se pueden añadir alimentos especiales de bajo contenido proteico, ≤ 0,5 g de proteínas/100g de producto (spaghetti especiales, galletas especiales, pan especial, arroz especial, bombones especiales...) fabricados para este tipo de pacientes. Estos alimentos mejoran la

palatabilidad de las comidas, aumentan la ingesta calórica y proporcionan por cada 100 g de peso en fresco menos de 25 mg de fenilalanina, por lo que algunos PKU pueden tomarlos libremente <sup>(1)</sup>.

*C) Necesidades de otros aminoácidos esenciales:* en pacientes PKU, la tirosina se convierte en aminoácido esencial e indispensable como nutriente. Además, al dar una dieta de bajo contenido de fenilalanina, limitamos la ingesta de proteínas naturales y con ello la de otros aminoácidos esenciales, por lo cual, los pacientes PKU tendrían que presentar unas severas deficiencias nutricionales. De ahí que se empleen unos preparados especiales, enriquecidos en tirosina, y en cuya composición se incluyen: hidratos de carbono, grasas, oligoelementos, vitaminas y todos los aminoácidos esenciales, excepto fenilalanina.

Estas “fórmulas especiales” sin fenilalanina se darán en cantidad suficiente y necesaria para mantener un aporte mínimo de proteínas sin fenilalanina de <sup>(9)</sup>:

- En menores de 2 años: 2,8 g de proteínas “especiales”/kg/día.
- En mayores de 2 años: 1,8 g de proteínas “especiales”/kg/día
- En mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo: > 2,5 g de proteínas “especiales”/kg/día.

Recomendamos administrar la “fórmula especial” en el mayor nº de tomas posibles a lo largo del día y en todo caso un nº mínimo de 4 veces/día.

La dieta de bajo contenido en fenilalanina deberá individualizarse en función de la respuesta de cada paciente, recomendamos mantenerla durante toda la vida, y es indispensable para mujeres con hiperfenilalaninemia > 4 mg/dl y embarazo.

#### ***B) Pacientes HPA: alimentación a seguir***

Mientras mantengan niveles de fenilalaninemia < 6 mg/dl o < de 4 mg/dl en mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo, deberán seguir alimentación normal.

#### ***C) Controles de fenilalanina en sangre en pacientes PKU y HPA***

Los controles de fenilalaninemia deberán efectuarse, tanto en pacientes PKU, como HPA periódicamente, siendo las recomendaciones actuales:

- 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 variarse en función de la evolución de cada paciente, y en el caso de hiperfenilalaninemias benignas pueden no ser tan estrictos.

#### ***D) Controles analíticos***

Analítica general (recuento, fórmula, hemoglobina, funciones hepáticas y renales, proteinograma y aminograma) al menos 1 vez / año. Edad ósea según crecimiento.

#### ***E) Controles clínicos***

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 4-6 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.

#### ***F) 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. Recomendamos los siguientes protocolos de seguimiento psicológico de pacientes con hiperfenilalaninemia:

Brunnet-Lezine (18 meses), Mc Carthy, Bender y Goodenough ( a los 3 años cumplidos) y WISC y WISC-R a los 6-9-12 y 15 años. Cada grupo de trabajo deberá tener un Gabinete de Psicólogos que valoren a los pacientes con hiperfenilalaninemia, periódicamente.

Recomendamos en la adolescencia control de RM pues se han visto alteraciones con hiperintensidad en sustancia blanca en T2 en adolescentes con niveles de fenilalanina > 10-12 mg/dl (600-700  $\mu\text{mol/L}$ ).

## **II) Tratamiento de los defectos del cofactor, BH4**

**A) Las deficiencias de síntesis de BH4 (deficiencias de GTP-CH y PTPS)** deberán seguir el siguiente tratamiento <sup>(11,16)</sup>:

1. Alimentación normal.
2. Terapia con BH4: dosis entre 3-10 mg/kg/día. Forma de administración: entre 1-6 veces/día. Tanto la dosis como la forma dependerán de los niveles de fenilalanina que deberán mantenerse < 2,5 mg/dl.
3. Terapia con neurotransmisores: L-DOPA (+ carbidopa entre el 10-25 %) 8-12 mg/kg/día + 5HT: dosis 5-7 mg/kg/día. Ambos repartidos entre 4-6 dosis/día, antes de comer y juntos. La dosis de BH4, L-Dopa y 5HT vendrán condicionados por los niveles de neurotransmisores (en valle) en LCR, que deberán ser normales. Los controles de neurotransmisores en LCR dependerán de la evolución clínica y neurológica de los pacientes. El tratamiento no se debe suspender bruscamente por ningún motivo pues puede aparecer el efecto "ON-OFF". Los controles clínicos, analíticos y psicológicos seguirán las mismas pautas que en los pacientes PKU. Los controles neurológicos dependerán de la evolución de cada paciente.

**B) La deficiencia de DHPR deberá seguir el siguiente tratamiento**

1. Dieta de bajo contenido en fenilalanina con mantenimiento de niveles de fenilalaninemia < 2,5 mg/dl (< 150  $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>(11)</sup>.
2. Terapia con neurotransmisores: L-DOPA y 5HT: las dosis se deberán ajustar para mantener niveles normales en valle, en LCR. El nº de tomas y la forma de administración será igual que en las anteriores. En las deficiencias de DHPR no se da BH4.
3. Tratamiento con ácido folínico: la DHPR actúa en múltiples reacciones de óxido-reducción celular, entre ellas en la reducción de ácido fólico a ácido folínico en las neuronas. La administración de ácido folínico a dosis de 5-40 mg/día, repartido en al menos 2 dosis/día es indispensable.

C) *En las deficiencias de PCD* se mantendrá dieta de bajo contenido en fenilalanina como en los PKU

### **Situación legal en España de estos tratamientos**

- A. Las “fórmulas especiales” para la dieta de bajo contenido en fenilalanina están reguladas en el BOE del 14 de mayo de 1997, en la orden ministerial de M° de Sanidad nº 10.409. En ella se contempla la posibilidad de utilizar todas las fórmulas existentes en el mercado sin determinación expresa de nombres comerciales. Actualmente hay varias casas comerciales Mead-Johnson, Milupa S.A., Nutricia S.A. y Scientific Hospital Supplies (SHS) que disponen para quien los precise de una gama comercial de fórmulas especiales para pacientes PKU de distintas edades.
- B. La BH4 se presenta en forma de comprimidos de 10 y 50 mg, y se fabrica por los laboratorios B. Schircks de Jona (Suiza). Legalmente no está registrada en España, motivo por el cual hay que darla a través de un Centro Hospitalario como medicamento de uso compasivo. Se pide bien directamente a los Laboratorios Schircks o a Milupa Internacional S.A. que la comercializa en Europa.

### **Bibliografía**

1. Scriver Chr, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7ª ed. McGraw-Hill. New York 1995:1015-1075.
2. Arai N, Narisaya K, Hayakawa H, Tada K, Hyperphenylalaninemia due to dihydropterine reductase deficiency: diagnosis by enzyme assay on dried blood spots. *Pediatrics* 1982;**98**:426-430.
3. García Muñoz MJ, *Estudio bioquímico de las hiperfenilalaninemias*. Tesis Doctoral. Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, 1989.
4. Blau N, Blaskovics ME. Hyperphenylalaninemia. En: Nenad Blau, Marinus Duran, Milan E, Blaskovics (eds). *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. 1ª ed. Chapman & Hall Medical 1996:65-78.
5. Mena MA, Aguado EG, Yébenes JG. Monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. HPLC/ED method. *Acta Neurol Scand* 1984; **69**: 218-225.
6. Dhont JL. Tetrahydrobiopterin deficiencies: Preliminary analysis from an International Survey. *J Pediatr* 1984;**104**:501-508.
7. Ponzzone A, Guardamagna O, Spada M y cols. Differential diagnosis of hyperphenylalaninemia by a combined phenylalanine-tetrahydrobiopterine loading test. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 655-661.
8. Desviat LR, Pérez B, García MJ y cols. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogenous spanish phenylketonuria population. *Eur J Hum Genet* 1997; **5**: 196-202.
9. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993; **68**: 426-427.
10. Dalmau Serra J, Genovés Terol I. Tratamiento nutricional de la Fenilcetonuria e Hiperfenilalaninemia. *An Esp Pediatr* 1995; Sup **69**:49-53.

11. Smith I, Brenton DP. Hyperphenylalaninaemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van Der Berghe G. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 2ª Ed. Springer 1996: 146-160.
12. *Recommended Dietary Allowances. National Research Council*. 10ª ed. National Academy Press, Washington D.C. 1989.
13. ESPGAN. Comité de Nutrición. Recomendaciones para la composición de una fórmula adaptada. *Acta Paediat Scand* 1977; Sup. 262.
14. Buist NRM, Prince AP, Huntington L y cols. Approaches to the dietary management of hyperphenylalaninemia. En: Desnick RJ (ed). *Treatment of genetic diseases*. 1ª es. Churchill Livingstone Inc., 1991:23-44.
15. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodríguez-Soriano J, Vilaseca A, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1994; **17**: 704-709.
16. Martínez-Pardo M, García Muñoz MJ, Mena MA. Hiperfenilalaninemia por deficiencia en la síntesis o en reciclaje del cofactor de las hidroxilasas: la tetrahidrobiopterina (BH4). *An Esp Pediat* 1995; Sup 69: 43-48.