

## Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias

Martínez-Pardo M<sup>1</sup>; Bélanger-Quintana A<sup>1</sup>;  
García Muñoz MJ<sup>2</sup> ; Desviat L<sup>2</sup>; Pérez B<sup>2</sup>; Ugarte M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas.  
Servicio de Pediatría.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup>CEDEM. Centro de Biología Molecular  
"Severo Ochoa" CSIC-UAM.  
U. Autónoma de Madrid. Cantoblanco, Madrid.

### Resumen

Se especifican las recomendaciones que en la actualidad deben efectuarse en todo paciente, independientemente de su edad, con aumento de fenilalanina en sangre y dirigidas a un diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento correctos.

**Palabras clave:** hiperfenilalaninemia, fenilcetonuria PKU, hiperfenilalaninemia benigna HPA, deficiencias de síntesis y/o reciclaje de la tetrahidrobiopterina (BH4), PAH, GTP-CH, PTPS, SR, DHPR y PCD.

### Correspondencia:

Dra. Mercedes Martínez-Pardo Casanova.  
Unidad de Enfermedades Metabólicas.  
Servicio de Pediatría.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra./Colmenar, Km. 9, 1. 28034 Madrid.  
Tfno: 91 336 80 96. Fax: 91 336 84 17.  
e-mail: [mmartinezc.hrc@salud.madrid.org](mailto:mmartinezc.hrc@salud.madrid.org)

## Introducción

El término de hiperfenilalaninemia se refiere a niveles de fenilalanina en sangre superiores de forma persistente a 2,5 mg/dl ( $> 150 \mu\text{mol/L}$ ), y que son secundarios a una alteración en la reacción enzimática de hidroxilación de fenilalanina (1).

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 guanósín trifosfato (GTP) a través de tres reacciones enzimáticas, guanósín trifosfato ciclohidrolasa (GTP - CH: EC 3.5.4.16), 6 piruvoil tetrahidrobiopterina sintasa (PTPS: EC 4.6.1.10) y sepiapterina reductasa (SR: EC 1.1.1.153). La PAH cataliza la hidroxilación 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, a través de la reacción catalizada por la dihidropterina reductasa (DHPR: EC 1.6.99.7). La oxidación de qBH2 a BH4, se facilita "in vivo" con una deshidratasa, carbinolamina deshidratasa (PCD: EC 4.2.1.96) que hace perder una molécula de agua a un compuesto intermedio denominado carbinolamina.

- a) Si el defecto enzimático se encuentra en la PAH, se afecta exclusivamente la hidroxilación hepática de la fenilalanina, dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como *Hiperfenilalaninemias por deficiencia de PAH* en las que la concentración de fenilalanina en fluidos y tejidos, especialmente en el sistema nervioso central, aumenta cuanto menor es la actividad PAH residual hepática. Si la fenilalaninemia es superior a 600 micromoles/L ( $> 10 \text{ mg/dl}$ ), se produce daño cerebral y apoptosis neuronal, que es mayor cuanto mayor es la concentración de fenilalanina, condicionando un fenotipo de retraso mental grave.

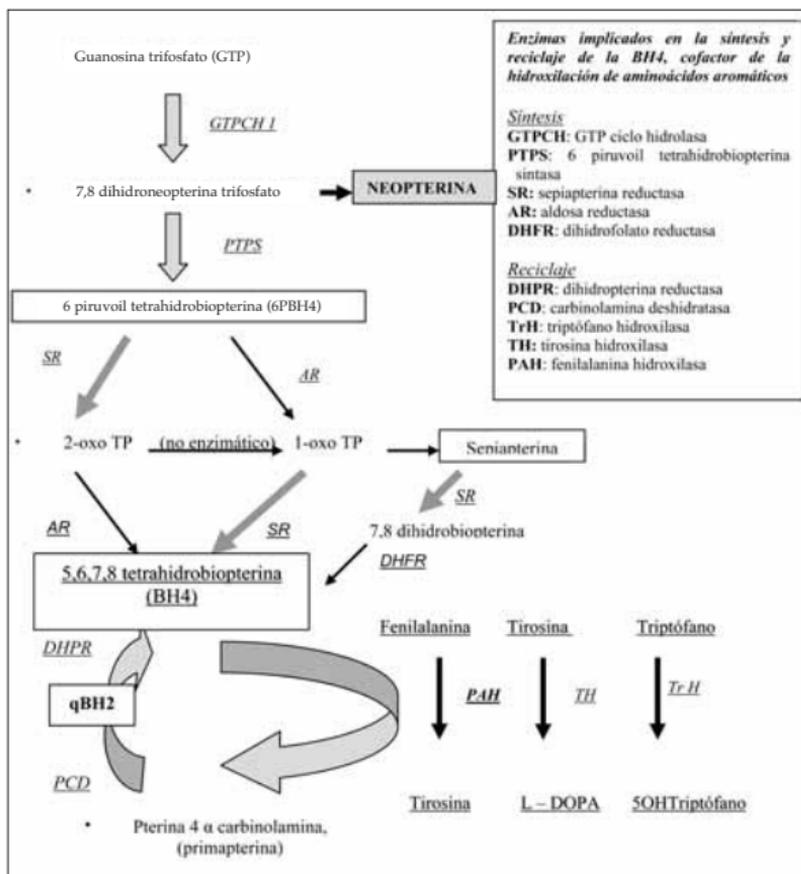
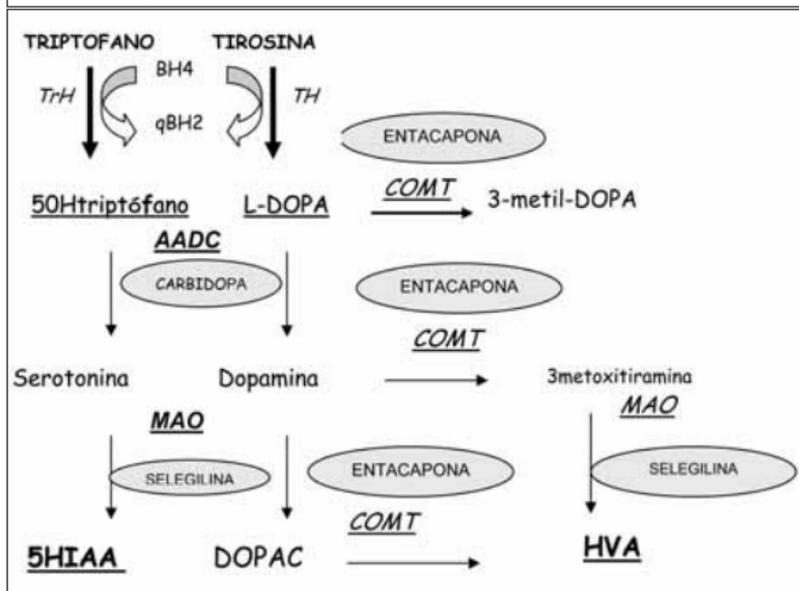


Fig. 1. Metabolismo de la fenilalanina y de la tetrahidrobiopterina.

b) Cuando el defecto enzimático se encuentra en alguna de las enzimas de los sistemas de síntesis y/o de reciclaje de BH4, no sólo se afecta el sistema de hidroxilación de fenilalanina, sino que también lo hace el sistema de hidroxilación de tirosina y de triptófano, dando lugar a un defecto de síntesis de L-DOPA (3-5 dihidroxifenilalanina) y de 5-hidroxitriptófano (5HT) precursor de la serotonina (Figs. 1 y 2). Es decir, se afecta la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como *hiperfenilalaninemias por defecto del cofactor BH4*.

*Síntesis de neurotransmisores dopa y serotoninérgicos a nivel del sistema nervioso central. Inhibición de la MAO con selegilina, de la COMT con entacapona y de la AADC con carbidopa.*



**Fig. 2.** Síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos a nivel del sistema nervioso central, a partir de la oxidación del triptófano y de la tirosina con tetrahydrobiopterina (BH4).

AADC: decarboxilasa de aminoácidos aromáticos; COMT: catecolamina metil transferasa; MAO: monoamino oxidasa; 5HIAA: 5 hidroxí indol acético; HVA: homovanílico. La carbidopa inhibe a la AADC, la selegilina inhibe a la MAO y la entacapona inhibe a la COMT.

Estas diferencias en su fisiopatología hacen indispensable el diagnóstico diferencial de la causa de una hiperfenilalaninemia persistente para establecer el tratamiento adecuado. Actualizamos el protocolo descrito en 1998 (2).

## Diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninemias. Fig. 3

Se debe efectuar el diagnóstico diferencial en todo paciente con fenilalaninemia superior a 2,5 mg/dl. Es requisito imprescindible antes de la recogida de muestras para el diagnóstico diferencial *confirmar que el paciente lleva o ha llevado una alimentación durante tres días con*

SANGRE EN PAPEL S & S  
Phe > 150  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , persistente  
Remitir Hospital Referencia

A) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Confirmar alimentación de 3 gr proteínas / kg / día x 3 días previos o ingesta de PAVB entre 10 – 14 g/24 h en neonatos para clasificación de fenotipos, extrayendo para estudio:

PLASMA: aminoácidos	ORINA CONGELADA EN OSCURIDAD Aminoácidos, ácidos orgánicos y pterinas (N y B)	SANGRE TOTAL en papel S&S Actividad DHPR en eritrocitos	SANGRE TOTAL en S&S, padres y hermanos Phe + actividad DHPR si se precisara
<p><i>Deficiencia de Fenilalanina hidroxilasa</i> PKU: Phe &gt; 6 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <i>Fenotipos:</i> severo (&gt; 30 mg/ dl), moderado (&gt; 20 mg/ dl), suave (&gt; 11 mg/ dl). y muy suave (&gt; 6 mg/ dl) HPA: Phe &gt; 2,5 e &lt; 6 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl. PKU y HPA: <b>N ↑↑ y B ↑↑</b>. <b>%B = 20-80</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de GTP-CH</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N ↓↓↓ y B ↓↓↓↓</b>, <b>%B = 20-80</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de PTPS</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N ↑↑↑ y B ↓↓↓↓</b>, <b>%B &lt; 19</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de DHPR</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N normal, B ↑↑↑</b>, <b>%B &gt; 83%</b> <b>DHPR ↓↓↓↓</b></p>
<p><i>Deficiencia de Fenilalanina hidroxilasa</i> PKU: Phe &gt; 6 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <i>Fenotipos:</i> severo (&gt; 30 mg/ dl), moderado (&gt; 20 mg/ dl), suave (&gt; 11 mg/ dl). y muy suave (&gt; 6 mg/ dl) HPA: Phe &gt; 2,5 e &lt; 6 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl. PKU y HPA: <b>N ↑↑ y B ↑↑</b>. <b>%B = 20-80</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de GTP-CH</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N ↓↓↓ y B ↓↓↓↓</b>, <b>%B = 20-80</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de PTPS</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N ↑↑↑ y B ↓↓↓↓</b>, <b>%B &lt; 19</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de DHPR</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N normal, B ↑↑↑</b>, <b>%B &gt; 83%</b> <b>DHPR ↓↓↓↓</b></p>
<p><i>Deficiencia de Fenilalanina hidroxilasa</i> PKU: Phe &gt; 6 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <i>Fenotipos:</i> severo (&gt; 30 mg/ dl), moderado (&gt; 20 mg/ dl), suave (&gt; 11 mg/ dl). y muy suave (&gt; 6 mg/ dl) HPA: Phe &gt; 2,5 e &lt; 6 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl. PKU y HPA: <b>N ↑↑ y B ↑↑</b>. <b>%B = 20-80</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de GTP-CH</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N ↓↓↓ y B ↓↓↓↓</b>, <b>%B = 20-80</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de PTPS</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N ↑↑↑ y B ↓↓↓↓</b>, <b>%B &lt; 19</b> DHPR normal.</p>	<p><i>Deficiencia de DHPR</i> Phe &gt; 2,5 mg/ dl, Tyr &lt; 2,1 mg/ dl <b>N normal, B ↑↑↑</b>, <b>%B &gt; 83%</b> <b>DHPR ↓↓↓↓</b></p>

Remitir a laboratorio especializado

Fig. 3.

B) SOBRECARGA DE BH<sub>4</sub> 20 mg/kg / dosis: extracción de sangre en papel; basal (0h) y a + 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24 h post BH4 + orina basal, de 0 a 8 h y de 8 h a 24 h.

<p>PKU <i>sensible</i>: disminución de Phe &gt; al 29% a las 8 h post BH4, respecto al nivel basal.                  PKU <i>respondedora lenta</i>: si disminución &gt; 29% a las 12-16 h post BH4.</p>	<p>Phe &lt; 2,5 mg/dl a las 4 h de BH4.                  B ↑↑↑ desde las 4 h post BH4.</p>	<p>Phe &lt; 2,5 mg/dl a las 4 h de BH4                  B ↑↑↑ desde 4 h post BH4</p>	<p>Phe no normaliza                  No cambios en pterinas.</p>
---	--	--	--

C) VALORACIÓN PTERINAS Y NEUROTRASMISORES EN LCR: 3ª y 4ª fracción de 0,5 cc del LCR sin luz y congelada, en pacientes con sospecha de alteración del metabolismo de pterinas.

Alteraciones en las pterinas similares a las encontradas en orina. PRESENCIA DE SEPIAPTERINA en LCR, en deficiencia de sepiapterina reductasa. En las alteraciones de la síntesis y de reciclaje de la BH4 encontramos: ↓↓↓↓ de HOMOVANÍLICO (HMV) (< 50 ng/ml) y ↓↓↓↓ de 5HIDROXINDOLACÉTICO (5HIA) (< 20 ng/ml).

**Fig. 3.** Protocolo de estudio para el 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 > 6 mg/ dl. HPA: deficiencia de fenilalanina hidroxilasa con niveles de fenilalanina < a 6 mg/ dl. GTP -CH: GTP ciclohidrolasa. PTPS: 6 piruvil tetrahidro biopterina sintetasa. PCD: carbinolamina dehidratasa. DHPR: dihidrobiopterina reductasa. PAVB = proteínas de alto valor biológico. La explicación en el texto y en la figura 1. Phe 6 mg/dl = Phe 360 μmol/L.  
 Continúa en la figura 3.

aporte de fenilalanina de 150 mg/kg/día (equivalente a 3 g de proteínas naturales de alto valor biológico PAVB/kg/día), o al menos que ingiera, si es un neonato, entre 10 g (500 mg de fenilalanina) –14 g (700 mg de fenilalanina) de PAVB/ día.

Recogida de muestras:

- a) *Plasma o suero para la cuantificación de aminoácidos.*
- b) *Sangre total en papel de filtro para valoración de la actividad DHPR en eritrocitos.*
- c) *Orina de al menos 12 horas congelada y en oscuridad para la cuantificación de aminoácidos, ácidos orgánicos y pterinas.*
- d) *Toma de sangre total en papel a los padres (y hermanos si los hubiere) para determinar fenilalanina y descartar hiperfenilalaninemia en otro miembro familiar.*

*Todo centro de detección precoz de hiperfenilalaninemia deberá tener en un segundo nivel de referencia, un servicio de pediatría hospitalario donde remitirá al paciente y un centro bioquímico altamente especializado, responsables ambos del diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento del paciente en quien se detectó una hiperfenilalaninemia.*

## Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de PAH

**a) Aminoácidos en plasma o en suero:** Dependiendo de los niveles de fenilalaninemia al diagnóstico, podemos distinguir varios fenotipos clínicos:

1. *Fenilcetonuria (PKU):* pacientes con niveles plasmáticos de fenilalanina > 6 mg/dl (> 360  $\mu\text{mol/L}$ ). Precisan tratamiento.

Podemos ver varios subgrupos:

*PKU Severo o grave:* fenilalaninemia > 30 mg/dl (> 1.800  $\mu\text{mol/L}$ ).

*PKU Moderado:* fenilalaninemia entre 20 y 30 mg/dl (1.200 - 1.800  $\mu\text{mol/L}$ ).

*PKU Suave:* fenilalaninemia entre 11 y 20 mg/dl (660 - 1.200  $\mu\text{mol/L}$ ).

*PKU Muy suave:* fenilalaninemia entre 6 y 11 mg/dl (360 – 660  $\mu\text{mol/L}$ )

2. *Hiperfenilalaninemia Benigna* (HPA, MHP, NON-PKU) fenilalaninemia entre 2,5 y 6 mg/dl (entre 150 y 360  $\mu\text{mol/L}$ ); no precisan ningún tipo de tratamiento siempre que mantengan niveles de fenilalaninemia < de 360  $\mu\text{mol/L}$  (< 6 mg/dl).

b) *Actividad DHPR:* normal.

c) *Metabolitos en la orina:* aminoácidos normales, con aumento exclusivo de fenilalanina. Si la fenilalanina en plasma es superior a 10 mg/dl (> 600  $\mu\text{mol/L}$ ), 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 neopterina, biopterina, estando el % de biopterina en el rango de 31 – 83.

## Hiperfenilalaninemia Transitoria

Se han descrito casos con fenilalaninemia > 2,5 mg/dl, sin aumento de tirosina, secundaria a inmadurez hepática transitoria, prematuridad, drogas (trimetoprim) y patología renal. En otras ocasiones se puede observar hiperfenilalaninemia con hipertirosinemia (con o sin hipermetioninemia) en las que tendremos que descartar como causas: prematuridad, alta ingesta proteica, tirosinemia, galactosemia y/o patología hepática de diferente etiología.

## Diagnóstico bioquímico de los defectos del cofactor BH4 (Fig. 3)

a) *Niveles de fenilalanina y tirosina en plasma o suero:* la fenilalanina es > a 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 está disminuida  $< 10\%$  de la de los controles, en las deficiencias de DHPR. En las deficiencias de GTP - CH, PTPS y SR 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 disminuidas.  $\% B 20-80$ , habitualmente del  $50\%$ .
3. Deficiencia en PTPS: N muy aumentada, B muy disminuida,  $\% B < 19\%$ .
4. Deficiencia de sepiapterina reductasa: las pterinas en orina son normales, siendo necesario el estudio de pterinas en líquido cefalorraquídeo (LCR) para poder evidenciar la presencia de sepiapterina.
5. Deficiencia de PCD: en el estudio de pterinas se observa la presencia de primapterina

Ante la sospecha de una deficiencia en la síntesis y/o en el reciclaje de la BH<sub>4</sub>, deberemos efectuar además otras pruebas:

**d) Valoración de pterinas y neurotransmisores en LCR.** El estudio de pterinas y de neurotransmisores ha de efectuarse en el LCR más central, por lo que el 1º cc del LCR (en caso de neonatos hasta 24 meses) o los primeros 2 cc (en niños mayores de 2 años) no son válidos para el estudio. Al hacer la punción lumbar utilizaremos el 1º y/o 2º cc para otros estudios y posteriormente fraccionaremos el LCR en 2 porciones de 0,5 cc (neonatos – 2 años) y de 1cc (mayores de 2 años) congeladas y aisladas de la luz para pterinas y neurotransmisores (3,4).

En todas las alteraciones del metabolismo de la BH<sub>4</sub>, 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 Hidroxiindolacético (5HIA). En la defi-

ciencia de PTPS podemos encontrar una forma de presentación denominada “periférica o atípica” en la que no hay afectación de neurotransmisores en LCR (5).

e) **Valoración de prolactina en suero:** en las deficiencias de síntesis de L-Dopa a nivel de sistema nervioso central, hay un estímulo de síntesis de prolactina que se refleja en los niveles séricos de ésta, siendo superior a 24 ng/ml. La valoración de prolactina va a servir posteriormente como control en el tratamiento de los pacientes con defectos en la síntesis del cofactor.

## Sobrecarga oral con tetrahidrobiopterina (BH4) (Fig. 4)

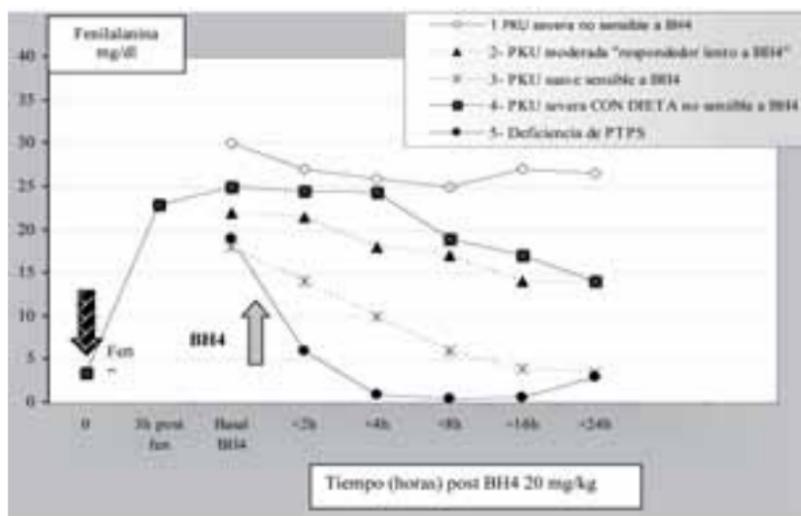


Fig. 4. Ejemplos de Sobrecargas de BH4 en pacientes con hiperfenilalaninemia.

### A) En las deficiencias de PAH

En toda PKU y/o HPA se debe efectuar sobrecarga con BH4 en dosis única de 20 mg/kg, bien en el momento de la toma de muestras al diagnóstico o en un momento posterior, una vez confirmada la deficiencia de PAH, para averiguar si ésta es sensible a tratamiento con BH4.

Desde 1999 en que Kure confirmó que algunos pacientes PKU responden a la sobrecarga de BH4 a dosis de 20 mg/kg, disminuyendo los niveles de fenilalanina en sangre más de un 30% a las 8 h post BH4, denominándolos "PKU sensible a tetrahidrobiopterina" (6). Algunos pacientes disminuyen más de un 30% los niveles de fenilalanina basales, a partir de las 12 horas de la sobrecarga de BH4, denominándolos "lentos respondedores". En la experiencia mundial se ha confirmado estas respuestas en varios grupos de trabajo (7-13).

#### **Prueba de sobrecarga de BH4;**

- I. *Al efectuar el diagnóstico diferencial, en el período neonatal o en el diagnóstico tardío pero siempre, con fenilalanina alta y con alimentación previa normal, al menos, desde 3 días antes.*

**Día (-1):** alimentación normal.

1. Orina de 12 horas congelada y sin luz para aminoácidos y pterinas.
2. 12 horas antes tomar sangre en papel (S&S) para fenilalanina/tirosina.
3. LCR para pterinas y neurotransmisores si se sospecha una deficiencia de cofactor (BH4).

**Día 0:** alimentación normal a lo largo de toda la prueba.

- 0 h: extraer 3 cc de sangre total en heparina de litio, en hielo y en oscuridad, para estudio de aminoácidos y pterinas. Centrifugar, separar el plasma y guardarlo congelado, en oscuridad hasta que se procese.
- Impregnar 4 gotas de sangre en papel S&S para fenilalanina/tirosina y actividad DHPR.

Dar por boca dosis única de BH4 (20 mg/kg) al 10% en agua ó fórmula adaptada.

- + 2 h: sangre en papel S&S para fenilalanina/tirosina.
- + 4 h: sangre 2 cc en heparina de litio, procesar como a 0 h, para pterinas (para

confirmar que la BH4 se ha absorbido adecuadamente).

sangre en papel S&S para fenilalanina/tirosina.

- + 6 h, + 8 h, +12 h, + 16 h + 20 h y + 24 h. sangre en papel para fenilalanina/tirosina.

Orina: si se sospecha deficiencias de cofactor BH4: fracciones de 0 a +4 h, de +4 a +8 h, y de +8 a +24 h, congeladas y aisladas de la luz.

- II. En caso de postponer la sobrecarga de BH4 hasta tener el diagnóstico de deficiencia de PAH, se recomienda, partir de unos niveles basales de fenilalanina  $> 6$  mg/dl para poder observar o no su disminución. Si el paciente, parte de niveles menores de 6 mg/dl, los resultados pueden confundir.

Para aumentar la fenilalaninemia basal, podemos hacer dos cosas:

*II 1.* Dar al paciente una alimentación normal durante 3 días, controlando niveles de fenilalanina en papel a - 48 h, -24 h, -12 h y al comienzo del 3º día lo consideramos como día 0 y lo procesamos como día 0 del apartado I.

*II. 2.* Estando el paciente con dieta limitada en fenilalanina, efectuamos a tiempo (- 3 h), tras toma de sangre en papel para fenilalanina, sobrecarga oral de L-fenilalanina 100 mg/kg/dosis (14) y de nuevo a las 0 h tras tomar sangre líquida y sangre en papel, según día 0 del apartado I, damos la sobrecarga de BH4 y seguimos protocolo I.

- III. Sobrecarga de BH4 a dosis de 20 mg/kg/día, durante 7 días seguidos (15). Hay pacientes PKU que responden a la BH4 progresivamente. Si el genotipo o el comportamiento metabólico del paciente nos hicieran sospechar

esta posibilidad, se debería efectuar esta prueba diagnóstica y de tratamiento.

Partiendo con el paciente en tratamiento con dieta limitada en fenilalanina y niveles de fenilalanina entre 6 – 8 mg/dl (360 – 480  $\mu\text{mol/L}$ ), daremos BH4 en una dosis diaria de 20 mg/kg/día durante 7 días sin variar a lo largo de los mismos la alimentación. Controlar diariamente, antes de la dosis de BH4, fenilalanina en sangre, depositada en papel S&S, para observar si los niveles de fenilalaninemia fueran disminuyendo. Al cabo de los 7 días de la prueba, si los niveles de fenilalaninemia hubieran disminuido respecto al basal más de un 70%, y fueran inferiores a 3 mg/dl, este paciente será susceptible de ser tratado con BH4 y muy posiblemente precise además aporte controlado de fenilalanina. Precisaré controlar los niveles de fenilalaninemia (diario o semanal) hasta saber cuál es el límite.

De la forma de responder a BH4, podemos añadir un nuevo FENOTIPO en pacientes con deficiencia en PAH, “sensible” o “no sensible” a BH4, y el tratamiento a seguir con o sin BH4, dependerá de esta respuesta.

### ***B) En las deficiencias de síntesis o reciclaje de Tetrahidrobiopterina***

Actualmente la sobrecarga de BH4 es común para todas las hiperfenilalaninemias según el método descrito para las deficiencias de PAH (ver apartados I y II de la sección anterior).

Las deficiencias en la síntesis de BH4 normalizan la fenilalaninemia a las 4 horas post BH4 y la mantienen normal en sangre durante 24 horas. Las deficiencias de DHPR, disminuyen la fenilalaninemia basal un 30 – 40% entre las 4 y 8 horas, pero posteriormente vuelve a aumentar hasta los niveles basales.

## 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 de mayor o menor severidad. Si los niveles de fenilalaninemia son superiores a 20 mg/dl pueden aparecer lesiones dérmicas semejantes a un eczema y, la orina y el sudor, pueden tener un “olor a ratones” (por la presencia de fenilacético). A partir de los 2 - 3 años, es posible encontrar retraso mental moderado o grave, trastorno general del desarrollo, con o sin episodios convulsivos, hiperactividad, auto mutilaciones y trastornos psiquiátricos semejantes a la esquizofrenia. En la Resonancia Magnética Cerebral (RMI) se pueden encontrar imágenes de hiperintensidad en sustancia blanca periventricular en T2, si la fenilalaninemia se ha mantenido  $> 11$  mg/dl en los 6 meses anteriores a la prueba.
- b) **En HPA:** son pacientes totalmente asintomáticos, con desarrollo intelectual normal. En ocasiones se puede evidenciar una cierta hiperactividad sin otros síntomas.
- c) **En feto de madre con hiperfenilalaninemia  $> 3$  mg/dl** (en mujeres PKU embarazadas sin tratamiento adecuado). El feto dobla los niveles de fenilalanina de la madre. Cualquier feto, sin ser PKU, no comienza a tener actividad PAH hasta las 28 semanas de gestación, y la fenilalanina es un potente teratógeno. Por todo ello, y dependiendo de los niveles de fenilalanina en sangre materna, el feto puede presentar alteraciones morfológicas y neurológicas:

- Si fenilalaninemia materna  $> 15$  mg/dl: en el 70% de los fetos, retraso mental grave, microcefalia y malformaciones renales y cardíacas.
- Si fenilalaninemia materna  $> 10$  mg/dl: retraso mental en el 30% de los fetos, y malformaciones en el 13% de ellos.
- Si fenilalaninemia materna  $> 5$  mg/dl: retraso mental en el 10% de los fetos y malformaciones en el 2%.

Se recomienda mantener fenilalaninemia materna  $< 3$  mg/dl ( $< 180$   $\mu$ mol/L) desde 3 meses antes de quedarse embarazada.

**B) En los Defectos de síntesis de la BH4 (deficiencias de GTP-CH, PTPS, DHPR), (no tratadas) (5)**

En el período neo y perinatal es posible encontrar alta incidencia de cesárea, siendo los recién nacidos “pequeños edad gestacional” sin microcefalia. Se han descrito episodios de hipoglucemia secundaria a deficiencia de síntesis de adrenalina (producto final del metabolismo de la L-DOPA periférica). 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 por deficiencia de serotonina (pueden coincidir con temperaturas ambientales altas). A los 5-7 meses, se evidencia ya un retraso motor grave con hipotonía central e hipertonía periférica que aumenta progresivamente, con episodios distónicos, mioclonías, piramidalismo, trastornos del sueño e hipertermias. El EEG y la RMI pueden ser normales, pero en otras ocasiones no(16).

**C) En las deficiencias de SR**

Los primeros pacientes con esta deficiencia se publicaron en 2001 por Bonafe y cols.(17). Se trataba de dos pacientes con retraso psicomotor, distonías y grave deficiencia de neurotransmi-

sores en LCR. Presentaban una excreción normal de pterinas y *no tenían hiperfenilalaninemia*. En ambos se detectó sepiapterina en LCR (18). Investigaciones en fibroblastos de piel demostraron una ausencia de actividad SR. La RMC puede presentar una atrofia cortical y posteriormente lesiones desmielinizantes difusas y calcificaciones de los ganglios basales. Posteriormente Neville et al (19) han presentado varios pacientes de la isla de Malta con deficiencia en SR que tenían retraso psicomotor, hipotonía central con hipertonía periférica, distonías fluctuantes, opsoclonus y temblor de tipo Parkinson, con fenilalaninemia normal.

### Del fenotipo al genotipo

Todos los defectos se heredan con carácter autosómico recesivo.

#### A) Deficiencia de PAH

La PAH tiene su gen codificante en el brazo largo del cromosoma 12. Actualmente se han descrito más de 450 mutaciones en su cDNA, 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 (20) describieron los primeros genotipos de 88 pacientes españoles con deficiencia en PAH.

Las Mutaciones "sensibles a tratamiento con BH4" son aquellas que condicionan que el paciente responda a tratamiento exclusivo con BH4, como la Y414C. En este grupo puede haber varias combinaciones: mutaciones que en homocigosis no son sensibles (V388M/V388M), que tampoco lo son en heterocigosis con mutaciones severas (V388M/IVS 10 nt546), pero con mutaciones suaves pueden responder a BH4 (V388M/I65T). Las posibilidades son múltiples ya que se han descrito más de 450 mutaciones en el gen de

pacientes con deficiencia en PAH que se actualizan continuamente en <http://www.pahdb.mcgill.ca>

*B) Defectos de la síntesis del cofactor*

Se han descrito mutaciones en todos los genes correspondientes, y la información se encuentra actualizada en (21) y en la base de datos: <http://www.bh4.org>

## Tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias

### I) DEFICIENCIAS DE PAH

En 1993 el Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria y en 1998 el protocolo español (2) recomendaban 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 10 años,  $< 8 \text{ mg/dl}$  ( $< 480 \mu\text{mol/L}$ ).
- 3.- en pacientes con más de 10 años (varones y mujeres que no estén embarazadas),  $< 10 \text{ mg/dl}$  ( $< 600 \mu\text{mol/L}$ ).
- 4.- en mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo,  $< 3 \text{ mg/dl}$  ( $< 180 \mu\text{mol/L}$ ).

#### **I, A) Pacientes PKU: Dieta de bajo contenido en fenilalanina (2, 22, 23)**

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; **1 g de proteínas naturales contiene un 5% de fenilalanina (50 mg de fenilala-**

*nina). Todo paciente con fenilalaninemia > 6 mg/dl deberá llevar una alimentación limitada en proteínas naturales, que limite el contenido de la ingesta en fenilalanina, y suplementada con aminoácidos esenciales exentos de fenilalanina y enriquecidos en tirosina, con aporte de nutrientes adecuados a la edad.*

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.

#### **A. Ingesta proteica, de fenilalanina y de otros aminoácidos**

##### **1. Ingesta de aminoácidos totales (aa)**

(1 g de aminoácidos = 0,83 g de proteínas).

Pacientes menores de 2 años: 3 g de aa/kg/día = 2,8 (2,5 - 3) g de prot/kg/día.

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

Estos aminoácidos (proteínas) se recomiendan que se den como preparados especiales que contengan todos los aminoácidos esenciales, excepto fenilalanina, y alto contenido en tirosina, siendo el resto de su composición semejante a las fórmulas adaptadas, entre 13 y 16 g de proteínas/100 g de producto en polvo, para la edad del neonato y lactante. El contenido en proteínas en preparados especiales sin fenilalanina para posteriores edades, puede ser mucho mayor, entre 25 y 60 g de proteínas sin fenilalanina/100 g de producto en polvo.

2. **Necesidades de fenilalanina:** aquella cantidad de fenilalanina suficiente y necesaria para mantener niveles de fenilalaninemia adecuados a cada edad y capaz de mantener un crecimiento correcto. Existe una gran variabilidad de tolerancia a la ingesta de fenilalanina y que está en relación con: el fenotipo del paciente PKU, la ingesta espontánea del niño, la velocidad de crecimiento y las enfermedades intercurrentes (la fiebre, infecciones, alergias etc... aumentan los niveles de fenilalaninemia por lo que durante estos episodios deben ingerirla en menor cuantía). Como base práctica haremos las siguientes aproximaciones (ver tabla I):

**De 0 - 3 meses de edad:** 50 - 35 mg de fenilalanina/kg/día = 1,0 - 0,7 g de proteínas naturales/kg/día en forma de leche materna o de fórmula adaptada (proteínas de alto valor biológico, PAVB), 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). Los fenotipos severos y moderados pueden necesitar menor cantidad para mantener niveles de fenilalaninemia adecuados. Repartir las proteínas sin fenilalanina en 6-8 tomas.

**De 3 - 6 meses de edad:** 35- 28 mg de fenilalanina/kg/día. La ingesta total de fenilalanina sigue entre 250 - 280 mg/día, equivalente a 5 - 5,9 gr de proteínas naturales/día, para los fenotipos severos y moderados, pero algunos

**Tabla I. Aproximación teórica a la alimentación en pacientes con deficiencia de PAH. PAVB = proteínas de alto valor biológico contenidas en: carnes-pescados-cereales-legumbres-secos-leche y derivados. PrXPhe= proteínas contenidas en preparados especiales exentas de fenilalanina y enriquecidas en tirosina. PBVB= proteínas de bajo valor biológico contenidas en: hortalizas-frutas-patatas sin piel y alimentos especiales de bajo contenido en proteínas. Cada paciente debe ser valorado individualmente. Fen = fenilalanina.**

Fenotipos (Fenilalanina al diagnóstico: mg/dl)	De 0 a 3 m	De 3 a 6 m	De 6 a 12 m	De 1 a 3 años	De 3 a 6 años	De 6 a 10 años	De 10 a 15 años	Adultos
<b>SEVERO (&gt; 30)</b> PAVB g/24 h (Fen mg/kg/día) PrXPhe g/kg/día PBVB/24 h Fenilalanina en sangre (mg/dl) máxima	Máximo 5 (50 - 35) 2,5 - 3 NO < 6	Máximo 5 (35 - 28) 2,5 - 3 NO < 6	Máximo 5-6 (28 - 20) 2,5 - 3 Libres < 6	Máximo 5-6 (20 - 15) 2,5 - 3 Libres < 6	Máximo 5-6 (< 10) 2 Libres < 6	Máximo 5-6 2 Libres < 8	Máximo 5-6 1,7 - 2 Libres < 10	Máximo 5 1,5 - 1,7 Libres < 10
<b>MODERADO (&gt; 21)</b> PAVB g/24 h (Fen mg/kg/día) PrXPhe g/kg/día PBVB/24 h Fen en sangre mg/dl	Máximo 5 (50 - 35) 2,5 - 3 NO < 6	Máximo 5 (35 - 28) 2,5 - 3 NO < 6	Máximo 5-6 (28 - 20) 2,5 - 3 Libres < 6	Máximo 6-7 (20 - 15) 2,5 - 3 Libres < 6	Máximo 7-8 (< 15) 2 Libres < 6	Máximo 8-9 (< 10) 2 Libres < 8	Máximo 8-10 (< 10) 1,7 - 2 Libres < 10	Máximo 8-10 (< 10) 1,5 - 1,7 Libres < 10

Fenotipos (Fenilalanina al diagnóstico: mg/dl)	De 0 a 3 m	De 3 a 6 m	De 6 a 12 m	De 1 a 3 años	De 3 a 6 años	De 6 a 10 años	De 10 a 15 años	Adultos
<b>SUAVE (11-21)</b> PAVB g/24 h (Fen mg/kg/día)	Máximo 5 (50 - 35)	Máximo 6-7 (50 - 40)	Máximo 7-8 (40 - 35)	Máximo 9-12 (40 - 50)	Máximo 12-20	Máximo 12-20	Máximo 12-20	Máximo 12-20
PrXPhe g/kg/día	2,5 - 3	2,5 - 3	2 - 2,5	2	2	2	1,7-2	1,7-2
PBVB/24 h	NO	Libres	Libres	Libres	Libres	Libres	Libres	Libres
Fen en sangre mg/dl	< 6	< 6	< 6	6	< 6	< 8	< 10	< 10
<b>MUY SUAVE (6-10)</b> PAVB g/24 h (Fen mg/kg/día)	1,5 g/Kg/ día	1,5 g/Kg/ día	1,5 g/Kg/ día	1,5 g/Kg/ día	30 g máximo	El máximo que tolere, 40 g	El máximo que tolere, 40 g	El máximo que tolere, 40-50 g
PrXPhe g/kg/día	1,5 g/kg/ día	1,5 g/kg/ día	1,5 g/kg/ día	1,5 g/kg/ día	1,5 g/kg/ día	1 g /kg / día	1 g /kg / día	0,7 g / kg / día
PBVB/24 h	NO	Libres	Libres	Libres	Libres	Libres	Libres	Libres
Fen en sangre mg/dl	< 6 mg/dl	< 6	< 6	< 6	< 6	< 8	< 10	< 10
<b>HPA, (&lt; 6)</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continuación de la tabla I

pacientes con fenotipos suaves y muy suaves pueden tolerar mayor cantidad de PAVB, si mantuvieran niveles  $< 6$  mg/dl. Estas proteínas naturales se darán como fórmula adaptada. Se pueden añadir a partir del 5º mes almidón de maíz (maizena = 0 mg de fenilalanina), frutas, hortalizas y patata para mejorar la palatabilidad y el aporte calórico siempre que NO se alteren los niveles de fenilalanina en sangre. Recomendamos que las proteínas exentas de fenilalanina se repartan en 5 – 6 tomas/día.

**De 6 - 12 meses de edad:** alrededor de 28 mg de fenilalanina/kg/día en los fenotipos severos y moderados (5 – 6 g de PAVB/día), los suaves y muy suaves suelen tolerar a esta edad entre 8 y 9 g de PAVB/día equivalentes a 40 – 50 mg de fenilalanina/kg/día. Las PAVB se darán como: fórmula adaptada y/o yogurt o cereales y se deberán repartir a lo largo de las tomas. Las frutas, patata, verduras, maizena y las harinas especiales de bajo contenido proteico, aportan proteínas que denominaremos “de bajo valor biológico: PBVB”, se pueden no contabilizar como aporte de fenilalanina si el paciente mantiene niveles de fenilalaninemia  $< 360$  micromoles/L, al añadirlos en la alimentación. Recomendamos dar las proteínas sin fenilalanina en 4-5 tomas.

**De 1 año - 5 años:** los pacientes con fenotipo severo toleran un máximo de 6 g de PAVB/día, equivalentes a 300 mg de fenilalanina/día. Aquéllos con fenotipo moderado prácticamente

llegan a tolerar hasta un máximo de 9-10 g de PAVB/día dadas como leche, cereales, legumbres, yema de huevo y/o yogourt (calculando cantidades según contenido proteico), equivalente a 450-500 mg de fenilalanina. Los fenotipos suaves pueden llegar a tolerar entre 10 – 20 g PAVB/día y los muy suaves hasta 40 g de PAVB/día, siendo la tolerancia muy individual.

*A partir de los 5 años:* los pacientes habitualmente mantienen igual tolerancia a PAVB, pero los niveles “controlados” de fenilalanina son discretamente superiores con igual aporte, pero siempre están en niveles “adecuados” según edad. Es decir, un PKU moderado con 7 g PAVB/día (= 350 mg de fenilalanina/día) a los 5 años mantiene niveles < 360 micromoles/L; este mismo paciente con igual dieta, a los 8 años puede tener niveles de fenilalanina < 360 micromoles/L y otros < 480 micromoles/L (< 8 mg/dl) y a los 18 años, con igual ingesta, los puede tener < 600 micromoles/L; todos los niveles son correctos para cada edad.

Cualquier patología intercurrente, especialmente la fiebre y los procesos alérgicos, obligan a dar un aporte de 0 mg de fenilalanina/día, procedente de las PAVB de la dieta, mientras dura la fiebre o el proceso intercurrente. Sin embargo, podemos mantener el aporte de frutas, verduras y patata sin empeorar los niveles de fenilalanina en sangre. En mujeres PKU embarazadas es preciso mantener los niveles de fenilalanina < 3 mg/dl para asegurar un feto

normal. Por ello, desde 3 meses antes del embarazo se debe tantear la alimentación a seguir a lo largo del mismo, asegurando una ingesta y unos niveles adecuados.

Por todo ello, el aporte de fenilalanina deberá ser *totalmente individualizada no sólo en relación al fenotipo del paciente, sino también en las diferentes situaciones clínicas en las que, éstos, puedan encontrarse.*

**3. Necesidades de otros aminoácidos esenciales:** en pacientes PKU, precisan el resto de los aminoácidos esenciales (la tirosina se convierte en aminoácido esencial e indispensable como nutriente), y no esenciales en su alimentación, para vivir, nutrirse etc.... De ahí que se empleen unos preparados especiales en cuya composición se incluye: hidratos de carbono, grasas, oligoelementos, vitaminas y todos los aminoácidos (esenciales y no esenciales) excepto fenilalanina (PrXFen: proteínas sin fenilalanina).

Estas "fórmulas especiales" sin fenilalanina se darán en cantidad suficiente y necesaria para mantener un aporte mínimo de proteínas sin fenilalanina de:

- En menores de 2 años: 2,8 g de PrXFen/kg/día.
- En mayores de 2 años: 1,7 - 2 g de PrXFen/kg/día.
- En mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo: 2 - 2,5 g PrXFen/ kg/día.

*Recomendamos administrar la " fórmula especial " en el mayor nº de tomas posibles a lo largo del día y en todo caso en un nº mínimo de 4 veces/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. Durante la adolescencia, se desconocen las necesidades de nutrientes en pacientes PKU, pero en la experiencia de todos los grupos de tratamiento, los pacientes PKU llegan a talla final dentro de talla media familiar si se mantiene aporte de proteínas sin fenilalanina de 1,7 – 2 g/kg/día a lo largo de la adolescencia.

**C. Necesidades de ácidos grasos esenciales.** En la última década se ha podido demostrar que en pacientes PKU, sometidos a dieta de bajo contenido en fenilalanina, existen deficiencias de nutrientes como: ácidos grasos esenciales (linolénico y derivados) (24) y oligoelementos (selenio). Estos nutrientes se están sustituyendo en los nuevos preparados especiales para la alimentación de pacientes PKU. La deficiencia en carnitina no se ha evidenciado en todas las series estudiadas.

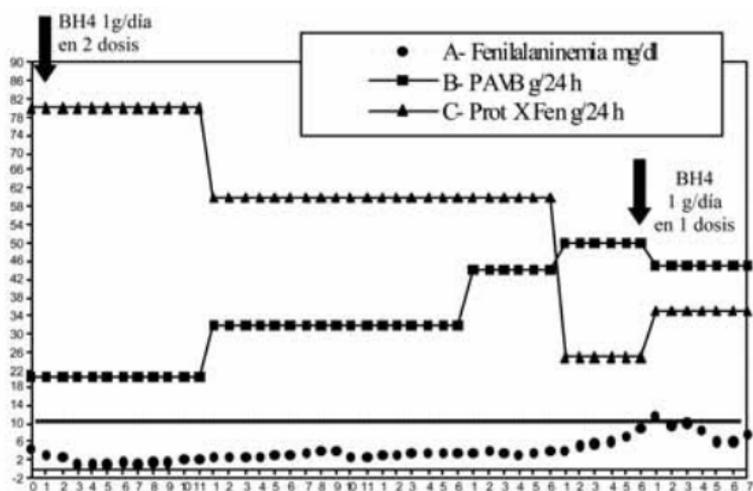
**B) Pacientes HPA: alimentación a seguir.**

Mientras mantengan niveles de fenilalaninemia < 6 mg/dl o < de 3 mg/dl en mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo, deberán seguir alimentación normal. En momentos puntuales (fiebre, alergia...) pueden llegar a tener niveles en sangre de fenilalanina de hasta 19 – 20 mg/dl. Por ello, en dichas situaciones recomendamos remitan sangre en papel para control, eviten ingesta de alimentos con alto contenido en PAVB (carnes y pescados) y utilicen alimentos ricos en hidratos de carbono (cereales) - verduras – frutas y zumos azucarados.

Si el paciente mantuviera procesos intercurrentes muy frecuentes con aumento de fenilalanina, recomendamos iniciar aporte de proteínas especiales sin fenilalanina a dosis de 1g/kg/día y disminuir la ingesta de PAVB.

**C) Fenilcetonuria sensible a BH4: Tratamiento a seguir**

Dependiendo de la respuesta a la sobrecarga con BH4, los pacientes con deficiencia en PAH pueden ser tratados exclusivamente con BH4 y alimentación normal o con tratamiento combinado con BH4 y alimentación limitada en fenilalanina. Cada paciente precisará un tratamiento según su respuesta a la sobrecarga con BH4, pudiéndose cambiar tanto la dosis de BH4 como la dieta, y de ésta, tanto el aporte de fenilalanina como el de las proteínas sin fenilalanina (PrXPhe). Ver Fig. 5 como ejemplo.



**Fig. 5.** Tratamiento combinado (BH4 + PrXFen): PKU suave V388M/I65T. Sobrecarga con BH4 1g, "respondero lento". Iniciamos tratamiento con BH4 (16 mg/kg/día: 1 g/24 h). Controles de fenilalanina (mg/dl) antes de la toma de BH4 de la mañana. Ingesta de Proteínas de alto valor biológico (PAVB) (g/24 h) e ingesta de Proteínas sin fenilalanina (ProtXFen,) g/24 h. Ordenadas: mg/dl de fenilalanina o g/24 h de proteínas indistintamente. Abcisas: nº de determinaciones de fenilalanina en sangre (en valle de BH4). (Fen 10 mg/dl) nivel máximo de fenilalaninemia adecuado a edad del paciente (13 años).

#### **D) 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.*

#### **E) Controles analíticos**

Análítica general (recuento, fórmula, hemoglobina, funciones hepática y renal, proteinograma y aminograma) al menos 1 vez/año. Edad ósea según crecimiento.

#### **F) Controles Clínicos**

En el 1º 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 como 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.

#### **G) Controles neurológicos y psicológicos**

Los pacientes con hiperfenilalaninemia deberán ser controlados neurológicamente cada 2-3 años y deberán seguir valoraciones periódicas psicológicas para evaluar el desarrollo psicomotor e intelectual. Recomendamos los siguientes protocolos de se-

guimiento 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 RMC pues se han visto alteraciones con hiperintensidad en sustancia blanca en T2 en adolescentes con niveles de fenilalanina > 11 -12 mg/dl (660- 720 micromol/L).

## II) TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS DEL COFACTOR BH4

### Generalidades

El pronóstico y la gravedad de las deficiencias de la síntesis o del reciclaje de la BH4 vienen condicionados por el grado de hiperfenilalaninemia, el defecto de síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos y la deficiencia de tetrahidrofolato.

El tratamiento irá encaminado a:

#### 1. Mantener los niveles de fenilalanina en plasma, a ser posible normales (< 120 $\mu\text{mol/L}$ ).

- a) Alimentación limitada en fenilalanina en las deficiencias de PCD y DHPR.
- b) Tratamiento con BH4 oral: sólo en las deficiencias de GTPCH y PTPS. La BH4 que se utiliza es la 5,6,7,8 tetrahidrobiopterina cuyas dosis necesarias para mantener fenilalaninemia normal oscilan entre 5-10 mg/kg/día.

La BH4 se consigue en los laboratorios Shircks 8645 Jona, Switzerland y en Suntory Ltd. Tokyo 102, Japan. Los laboratorios Biomarin Farma (USA) lo harán en un futuro próximo.

**2. Mantener los niveles de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos adecuados en el sistema nervioso central (SNC).** La monoterapia con BH4 en deficiencias de GTP-CH y PTPS no es suficiente para mantener niveles adecuados de neurotransmisores en el SNC. Por ello, en aquéllas y en la deficiencia de DHPR, es necesario añadir al tratamiento: L-dopa y 5OH triptófano.

La L-dopa deberá administrarse con carbidopa (10% en niños pequeños y 25% en adultos, para inhibir la actividad de la L-dopa descarboxilasa periférica) siendo la dosis de L-dopa + carbidopa (10-25%) de 8 a 12 mg/kg/día.

El 5OH triptófano, precursor de la serotonina, se deberá administrar a dosis de 5-8 mg/kg/día.

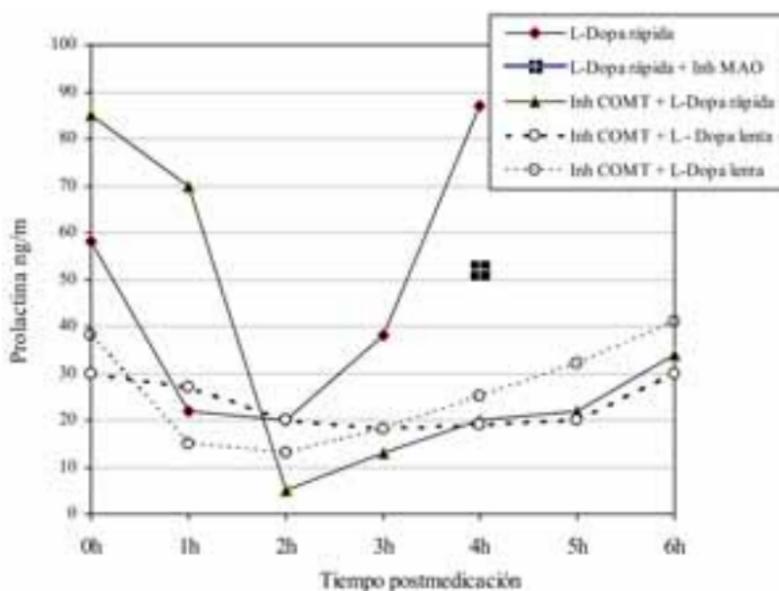
Si queremos mantener niveles adecuados de neurotransmisores en el SNC, éstos, especialmente la L-dopa, han de administrarse cada 3-4 horas. Con el objetivo de mantener una concentración de L-dopa el mayor tiempo posible en el SNC, se han utilizado inhibidores de la MAO-B, como la selegilina (L-deprenyl, Plurimen a dosis de 0,25 mg/kg/día v.o. repartidos cada 8-12 horas y desde 2003 se utiliza un inhibidor de la COMT, la entacapona (COMTAN®) a dosis de 5 mg/kg/dosis que se puede repetir a las 6 horas. La COMT oximetila en gran parte la L-dopa y la convierte en 3-oxi-metildopa, 3OMD (Fig. 2), que no es efectiva a nivel del SNC.

Para controlar si las dosis de BH4-L-dopa y 5OH triptófano, y los intervalos entre ellas son las adecuadas **para cada paciente**, ya que es totalmente individual, se deberían valorar los siguientes parámetros:

- Neurotransmisores dopa y serotoninérgicos en LCR.

- Niveles de pterinas en plasma y LCR.
- Prolactinemia (niveles adecuados de L-dopa = prolactinemia < 24 nanogramos/ml).
- Fenilalaninemia y fenilalaninorraquia.

Todos ellos se deberían hacer en pico (1 hora post dosis oral) y en valle (inmediatamente antes de la siguiente dosis), para poderlos evaluar en su conjunto y no separadamente. Esto es muy agresivo para el paciente, por lo que recomendamos la valoración de prolactinemia (a diferentes intervalos de tiempo entre dos dosis del tratamiento, Fig. 6) como marcador de niveles adecuados de L-dopa en el SNC (a mayor prolactina en plasma, menor L-dopa en SNC). Las dosis de los medicamentos y el intervalo que deberían ser administrados, nos sería indicado en el tiempo en el que la prolactinemia comenzara a aumentar por encima de niveles máximos.



**Fig 6.** Prolactina en sangre en paciente con deficiencia en PTPS y en tratamiento con BH4 10 mg/kg/día repartida en 4 dosis (1 c/6 h) + 50 H triptófano 6 mg/kg/día repartida en 4 dosis:  
 + L-Dopa 10 mg/kg/día de absorción rápida (+ Inhibidor de la MAO o + Inhibidor de la COMT).  
 + L-Dopa de absorción lenta a 10 mg/kg/día (+ Inhibidor de la COMT).

*Por todo ello recomendamos la administración de BH4, L-dopa y 5OH triptófano con intervalos de 4 horas como máximo si se dan sin inhibidores, y de 6 horas como máximo en el caso de utilizar entacapona como inhibidor de la COMT. En el caso de utilizar un inhibidor de la MAO-B controlar estrechamente los niveles de prolactina en plasma para saber el intervalo adecuado entre las dosis de medicación. NO SE DEBEN UTILIZAR conjuntamente, inhibidores de la MAO-B y de la COMT.*

- 3. Restaurar niveles adecuados de tetrahidrofolato.** En las deficiencias de DHPR, la administración de ácido fólico (5-formil-tetrahidrofolato) a dosis de 15 – 45 mg /día, restablece los niveles de folatos en LCR. En pacientes con deficiencia de DHPR y tratados con folínico se ha podido comprobar no sólo la mejoría clínica, sino también la desaparición radiológica de las calcificaciones de núcleos centrales y la normalización de lesiones desmielinizantes. El seguimiento de estos pacientes es indispensable hacerlo de la siguiente forma:

1. **Clínicamente:** cada mes en los 6 primeros meses de tratamiento, valorando las adquisiciones psicomotoras, los posibles episodios de desconexión (“ON-OFF”) que pueden presentar al tener alteraciones en la síntesis de la L-dopa, comprobar clínicamente que las dosis de neurotransmisores son las adecuadas, e ir enseñando a los padres cómo se pueden ir controlando. En las deficiencias de PTPS graves se suele observar un crecimiento estatura-ponderal en percentiles bajos (- 4SD hasta p10), mientras que en las PTPS leves el crecimiento es normal. Las deficiencias de GTPCH y de DHPR no tratadas, suelen presentar un crecimiento normal y una microcefalia, la cual puede llegar a normalizarse si el tratamiento se inicia en

los primeros meses de vida. Una vez controlado clínicamente y estabilizado bioquímicamente, el paciente puede ser controlado cada 3 meses de acuerdo, sobre todo, a los cambios de dosis de medicación dependientes del peso y del control bioquímico.

2. *Seguimiento bioquímico*: en primer lugar, habrá que precisar la dosis idónea de medicación y los intervalos horarios a seguir. Si el paciente es menor de 5 años, se recomienda dar la medicación cada 4 horas sin inhibidores de MAO-B ni de COMPT, a ser posible. Al diagnóstico y pasada una semana desde el inicio de la medicación, se debe hacer el primer control bioquímico en pico y en valle. En ambas ocasiones haremos las siguientes determinaciones:

- En plasma: *fenilalanina, pterinas y prolactina*.
- En LCR *aminoácidos, pterinas y neurotransmisores dopa y serotoninérgicos*. Suele valorarse sólo homovanílico (HVA) y 5OH indolacético (5HIAA) como marcadores de un buen control, pero pueden ser informativos otros valores de L-dopa, metoxipropilenglicol, dopac, etc. Cuanto menor es el niño los niveles normales de HVA y de 5HIAA son mayores y así el HVA oscila entre,  $107 \pm 48$  ng/ml (465-1.186 micromol/L) en LCR en menores de 6 meses hasta  $79 \pm 26$  ng/ml (156-336 micromol/L) en adultos (25), mientras que el 5HIAA suele tener un valor del 30-60% de los valores del HVA en ng/ml o micromol/L en LCR a cualquier edad.
- En orina de al menos 12 h: *aminoácidos y pterinas*.

Si los niveles de fenilalanina, prolactina, neurotransmisores están dentro de los valores normales el paciente está bien contro-

lado. Si el HVA y el 5HIAA en LCR en valle a la 4ª hora post-medicación, estuvieran por encima del rango control se podría dar las medicaciones cada 5-6 horas.

Una vez hayamos sentado las bases del tratamiento, éste se puede controlar bioquímicamente valorando niveles, en valle, de: prolactina, pterinas y fenilalanina en plasma, una semana después de cada cambio de dosis en la medicación. En período de lactante, los cambios serán más frecuentes que en períodos posteriores. Recomendamos controles en LCR, al menos, 1 vez/año o si hubiera algún cambio en la evolución que lo justificase, ya que se han descrito pacientes que se salen de los controles habituales.

Complicaciones: se han descrito prolactinomas en pacientes con deficiencia en PTPS (25); en estos casos, al tener que utilizar la bromocriptina en el tratamiento, la prolactinemia no se puede utilizar como patrón de buena/mala concentración de L-dopa a nivel del SNC.

La valoración de neurotransmisores en LCR puede efectuarse en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, Servicio de Investigación, planta (-1) derecha, Dra. Mª Ángeles MENA, c/ Ctra. Colmenar Km 9,1. 28034 Madrid, Tfno: 913368384, y el de Pterinas en plasma y LCR, así como, neurotransmisores en LCR puede efectuarse en el CEDEM, Dra. M.J. García, CX Facultad de Ciencias UAM. Cantoblanco, 28049 Madrid, Tfno: 914974589 y en el Laboratorio de Metabolopatías del Hospital San Joan de Déu, Dra. Mª Antonia Vilaseca c/ Passeig Sant Joan de Deu, 2; 08950 Espluges, Barcelona Tfno: 932806169.

## 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<sup>o</sup> de Sanidad n<sup>o</sup> 10.409, sin detrimento económico alguno para los pacientes. 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: Cassen, Mead - Johnson, Milupa, S.A., Nutricia S.A., Scientific Hospital Supplies (S.H.S.) y Vitaflor España que disponen para quien lo 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. 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.

### Direcciones páginas web de interés:

OMIM: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

Database mutaciones en el gen PAH: [www.pahdb.mcgill.ca](http://www.pahdb.mcgill.ca)

Database of tetrahydropterin deficiencias: [www.bh4.org](http://www.bh4.org)

### Referencias

1. Scriver CR, Kaufman S. 2001. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS (eds). The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease. McGraw-Hill., pp 1667-1724.
2. Martínez-Pardo M, Marchante C. et al: 1998. “Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias”. An. Esp. Pediatría suplemento 114: 3-8.

3. Belanger-Quintana A, Morais A, Mena MA, Martínez-Pardo M. 2004. Niveles de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos en líquido cefalorraquídeo en niños. *An Esp Pediatr* 60:82.
4. Omarzábal A, Artuch R, García-Cazorla A, Fernández E, Campistol J. 2004. Neurotransmisores, pterinas y 5-metil-tetrahidrofolato en LCR, valores de referencia en una población pediátrica. *An Pediatr*; 60 (supl 6): 81.
5. Martínez-Pardo M, García M. 2006. Hiperfenilalaninemia por déficit del cofactor BH4. In P Sanjurjo ABaldellou (ed) *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias*. Ergón, Madrid, pp 319-327.
6. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K. 1999. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 135:375-378.
7. Lambruschini N, Pérez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassio R, Gómez L, Gutiérrez A, Campistol J. 2005. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1:S54-60.
8. Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. 2005. Incidence of BH4-responsiveness in phenylalanine-hydroxylase-deficient Italian patients. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1:S67-74.
9. Matalon R, Koch R, Michals-Matalon K, Moseley K, Surendran S, Tyring S, Erlandsen H, Gamez A, Stevens RC, Romstad A, Moller LB, Guttler F. 2004. Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 6:27-32.
10. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. 2005. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1:S75-80.
11. Trefz FK, Blau N. 2003. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 112:1566-1569.
12. Desviat LR, Pérez B, Belanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, García MJ, Martínez-Pardo M, Ugarte M. 2004. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 83:157-162.
13. Belanger-Quintana A, García MJ, Castro M, Desviat LR, Pérez B, Mejía B, Ugarte M, Martínez-Pardo M. 2005. Spanish BH4-responsive phenylalanine hydroxylase-deficient

- patients: evolution of seven patients on long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1: S61-66.
14. Ponzone A, Guardamagna O, Spada M, Ferraris S, Ponzone R, Kierat L, Blau N. 1993. Differential diagnosis of hyperphenylalaninaemia by a combined phenylalanine-tetrahydrobiopterin loading test. *Eur J Pediatr* 152:655-661.
  15. Mitchell JJ, Wilcken B, Alexander I, Ellaway C, O'Grady H, Wiley V, Earl J, Christodoulou J. 2005. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria: the New South Wales experience. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1:S81-85.
  16. Wang L, Yu WM, He C, Chang M, Shen M, Zhou Z, Zhang Z, Shen S, Liu TT, Hsiao KJ. 2006. Long-term outcome and neuroradiological findings of 31 patients with 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 29:127-134.
  17. Bonafe L, Thony B, Leimbacher W, Kierat L, Blau N. 2001. Diagnosis of dopa-responsive dystonia and other tetrahydrobiopterin disorders by the study of biopterin metabolism in fibroblasts. *Clin Chem* 47:477-485.
  18. Zorzi G, Redweik U, Trippe H, Penzien JM, Thony B, Blau N. 2002. Detection of sepiapterin in CSF patients with sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab*; 75: 174-7.
  19. Neville BG, Parascandalo R, Farrugia R, Felice A. 2005. Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 128:2291-2296.
  20. Desviat LR, B. P, García MJ, Martínez-Pardo M, Baldellou A, Arena J, Sanjurjo P, Campistol J, Couce ML, Fernández A, Cardesa J, Ugarte M. 1997. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. *Eur. J. Hum. Genet.* 5:196-202.
  21. Thony B, Blau N. 2006. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat* 27: 870-878.
  22. Dalmau J, Genovés I. 1995. Tratamiento nutricional de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemias. *An Esp Pediatr*: 49-53.
  23. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Pérez-Dueñas B, Fusté E, Gómez L. 2006. Hiperfenilalaninemia.

- In P Sanjurjo AB (ed) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergón, Madrid, pp 306-318.
24. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodríguez Soriano J, Vilaseca A, Campistol J 1994 Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 17: 704-709.
  25. Morais A, Belanger-Quintana A, García Muñoz MJ, Mena MA, Martínez-Pardo M. 2004. Deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa (PTS). Tratamiento y evolución de tres pacientes. *An Esp Pediatr* 60:72.

# LÍNEA PHENYL-FREE\*

SIN FENILALANINA



## LACTANTES

- 16,2 g de proteína / 100 g
- 500 Kcal / 100 g



## NIÑOS

- 22 g de proteína / 100 g
- 410 Kcal / 100 g



## NIÑOS Y ADULTOS

- 40 g de proteína / 100 g
- 390 Kcal / 100 g