



Serie de casos de fenilcetonuria clásica en Ecuador

Series of cases of classic phenylketonuria in Ecuador

María Isabel Herrera-Jaramillo,* María Gabriela Tello-Herrera,†
María Belén Tello-Herrera,§ María José Alarcón-Flores¶

* Médico pediatra especialista en nutrición del Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, Ecuador. ORCID: 0000-0001-8776-553X;

† Médico interno de pregrado de la Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador. ORCID: 0000-0002-9134-0419;

§ Médico residente de pediatría del Hospital Pedro de Elizalde. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0001-5972-6787;

¶ Médico pediatra de la Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador. ORCID: 0009-0004-6044-2473.

RESUMEN

Introducción: la fenilcetonuria es un trastorno metabólico innato que provoca retraso global del desarrollo, si no recibe manejo oportuno. **Objetivo:** describir la evolución clínica y el tratamiento de los pacientes pediátricos con fenilcetonuria clásica. **Casos clínicos:** cuatro pacientes menores de 5 años, que presentaron fenilcetonuria clásica, diagnosticados mediante el tamizaje metabólico neonatal y se dio tratamiento oportuno. Tres de los cuatro casos están siguiendo el tratamiento y no presentan sintomatología, mientras que la paciente restante, no se adhiere al tratamiento y sí muestra síntomas. **Conclusiones:** el diagnóstico precoz y el adecuado control metabólico a través del tratamiento dietético-nutricional es crucial para evitar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: fenilalanina, fenilcetonurias, pediatría, tamizaje neonatal, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: phenylketonuria is an inherited metabolic disorder that leads to global developmental delay, if not managed promptly. **Objective:** to describe the clinical progression and treatment of pediatric patients with classic phenylketonuria. **Clinical cases:** four patients younger than 5 years old with classic phenylketonuria were diagnosed through neonatal metabolic screening and received timely treatment. Three of the four cases are following the treatment and show no symptoms, while the remaining patient, who is not adhering to treatment, does exhibit symptoms. **Conclusions:** early diagnosis and a proper metabolic control through dietary and nutritional treatment are crucial to prevent complications and improve the quality of life for these patients.

Keywords: neonatal screening, pediatrics, phenylalanine, phenylketonuria, treatment.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria es un trastorno innato del metabolismo, el cual tiene origen genético, autosómico recesivo. Afecta el metabolismo de los aminoácidos, causado por deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática, provocando daño irreversible de las células

nerviosas y un retraso global del desarrollo por acumulación de proteínas en los tejidos.¹⁻⁵

El diagnóstico de la fenilcetonuria antes del primer mes de vida, preferiblemente entre el tercer y cuarto día, es crucial para poder controlar la elevación de la fenilalanina, con una dieta restringida en este aminoácido.^{6,7}

Correspondencia: María Gabriela Tello-Herrera, E-mail: gabriela.tello28@gmail.com

Citar como: Herrera-Jaramillo MI, Tello-Herrera MG, Tello-Herrera MB, Alarcón-Flores MJ. Serie de casos de fenilcetonuria clásica en Ecuador. Rev Mex Pediatr. 2024; 91(1): 24-27. <https://dx.doi.org/10.35366/118505>

En los primeros meses de vida, los pacientes con fenilcetonuria no presenta signos y síntomas; sin embargo, a partir del sexto mes, la acumulación de proteína genera daño en el sistema nervioso de manera gradual, provocando disminución irreversible en el coeficiente intelectual, en la función verbal, habilidades del control motor y deterioro de la atención, lo que afecta la calidad de vida del niño y de su familia.⁸⁻¹⁰ Las recomendaciones del tratamiento dependen de las concentraciones séricas de fenilcetonuria; así, cuando las concentraciones séricas son < 6 mg/dL el paciente debe recibir leche materna exclusiva. Si incrementa de 6-10 mg/dL se debe restringir al 50%, tanto la leche materna como los sucedáneos, sustituyendo por leche libre de fenilalanina. Mientras que cuando los niveles son > 10 mg/dL solamente se administra leche libre de fenilalanina. Además, se debe suplementar con vitamina D, hierro, zinc y calcio.⁶

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Paciente femenino de 10 meses de edad que fue diagnosticada con fenilcetonuria mediante el tamizaje metabólico con valor de 1,500 $\mu\text{mol/L}$ (normal < 182 $\mu\text{mol/L}$). El diagnóstico molecular reportó fenilcetonuria homocigota para la variante genética de fenilcetonuria pura. Se presenta además antecedentes de epilepsia por parte de la abuela paterna.

Al mes de edad, con los resultados del tamizaje neonatal y un examen neurológico normal, los facultativos decidieron continuar la lactancia materna y asociar a fórmula libre de fenilalanina. Sin embargo, en un control posterior se reportó fenilalanina 2,167 μmol , por lo que se suspende la leche materna y se deja con fórmula especializada libre de fenilalanina, mejorando los niveles de fenilalanina. Al cumplir los seis meses de vida se sumó la dieta complementaria baja en fenilalanina: alimentos a base de hidratos de carbono, frutas vegetales y como fuente de grasa se utiliza aceite de oliva.

Actualmente el paciente está en buen estado general. Al examen físico, con peso y talla en el percentil 50 para la edad y sexo. Desarrollo psicomotriz acorde para la edad, según la prueba de Denver. Examen neurológico normal. Las últimas concentraciones séricas de fenilcetonuria fueron de 55.52 $\mu\text{mol/L}$.

Caso 2

Paciente femenino preescolar de cuatro años siete meses, diagnosticada en el segundo mes de vida me-

dante el tamizaje metabólico neonatal reportando fenilalanina de 2,477.48 $\mu\text{mol/L}$. Antecedente familiar de epilepsia por parte del padre.

Después del diagnóstico, la paciente asiste de manera irregular a las consultas, lo cual dificulta el abordaje y el control, ya que no sigue las indicaciones de dieta libre de proteínas. En la exploración física se observa que la paciente se encuentra irritable, poco colaboradora, con palidez generalizada, sudoración excesiva y un olor característico de la enfermedad (ratón o moho).

La paciente no continuó su seguimiento con nosotros debido a cambio de domicilio; se puede evidenciar al revisar la ficha que ha sido atendida en otro centro de salud y que presentó un valor de fenilalanina de 589.57 $\mu\text{mol/L}$, peso en el límite inferior según las tablas de la OMS y se ingresó a hospitalización por descompensación metabólica. Implementan un nuevo plan nutricional y reeducación al entorno familiar. Se realizó un electroencefalograma en sueño espontáneo que reporta presencia de actividad paroxística anterior bilateral, lo cual se considera anormal.

Caso 3

Paciente femenino de nueve meses de edad. A los dos meses recibe informe de tamizaje metabólico neonatal realizado de manera privada, el cual reporta fenilalanina 317.7 $\mu\text{mol/L}$, y posteriormente se realiza diagnóstico molecular. Antecedente familiar de epilepsia por parte de la abuela materna.

Se decide iniciar leche libre de fenilalanina, disminuyendo notablemente los niveles de fenilalanina en los controles posteriores. A los seis meses inicia ablactación con alimentos libres de fenilalanina adaptándose con éxito a la alimentación complementaria. Al examen físico se evidencia piel clara, cabello claro, característico de la fenilcetonuria. Sin signos neurológicos patológicos, con peso y talla acordes a su edad y desarrollo psicomotriz adecuado. En este caso se indicó control cada 15 días de fenilalanina y cada seis meses de tirosina.

Caso 4

Paciente femenino de un año y un mes de edad, que en el primer mes de vida fue diagnosticada con fenilcetonuria clásica a través de un programa de tamizaje neonatal (fenilalanina de 2,162.51 $\mu\text{mol/L}$). Por Genética se detectaron dos mutaciones: c.754C>T (p.Arg252Trp), catalogada como patogénica, y

c.242C>A (p.Thr31Asn), clasificada como probablemente patogénica.

Se inicia leche libre de fenilalanina y a los seis meses de edad comenzó con dieta complementaria, la cual se diseñó con la exclusión de alimentos ricos en fenilalanina, ofreciendo principalmente frutas, verduras y vegetales. La paciente aceptó la alimentación y ha continuado con esta dieta hasta la actualidad.

Se debe destacar que la paciente presentó dos episodios de COVID-19, lo cual provocó un aumento en los niveles de fenilalanina en su organismo.

Por último, creemos conveniente mencionar que, en nuestro servicio, el protocolo de manejo de los pacientes con fenilcetonuria incluye seguimiento estrecho por el servicio de Pediatría y Nutrición Pediátrica, alimentados con leche de fórmula libre de fenilcetonuria con lactancia materna de acuerdo con los niveles de fenilalanina en sangre, alimentación complementaria a base de frutas y verduras libres de proteína, suplementación con multivitaminas y minerales. Se realiza seguimiento para evaluar la efectividad del tratamiento, ajustar la dieta y el suministro de leche especial para mantener los niveles adecuados de fenilalanina en el organismo.

DISCUSIÓN

En el ámbito mundial, la prevalencia de fenilcetonuria es muy variable entre grupos étnicos y regiones geográficas, según estudios existe predominio en etnia caucásica.¹¹ En América Latina la incidencia se estima que es de 1 en 23,000 nacidos vivos. En Ecuador, desde el inicio del tamizaje neonatal en 2011 hasta marzo de 2023, se tamizaron 2'250,645 niños, de los cuales existen 45 casos confirmados y cinco casos sospechosos. Es importante señalar que, debido a diversos factores externos, no todos los niños han sido sometidos al tamizaje metabólico neonatal.¹²

De manera tradicional, en el tratamiento de la fenilcetonuria se suspende la lactancia materna, ya que esta contiene fenilalanina, por lo que el exceso de la misma puede provocar una descompensación como palidez generalizada, sudoración excesiva y un olor característico de la enfermedad (ratón o moho).^{13,14} Sin embargo, según Kanufre y colaboradores consideran que en los lactantes es fundamental la alimentación con leche materna siempre y cuando existan controles adecuados y recurrentes, ya que fortalece el vínculo emocional madre e hijo.¹⁵

Los problemas de alimentación son comunes en los niños con fenilcetonuria, lo que genera dificultades en la implementación de la dieta libre de fenilalanina,

además se menciona la importancia de contar con un manual dietético, que brinde información práctica a los profesionales de la salud para facilitar la gestión de la dieta.¹⁶⁻¹⁹ Coskun y colaboradores identificaron que el mal apego al tratamiento está relacionado con un nivel socioeconómico bajo, así como factores culturales de la familia.⁴

Se ha identificado un principio activo denominado “sapropterina”, con resultados benéficos en pacientes con fenilcetonuria, al disminuir las concentraciones séricas de fenilalanina;²⁰ sin embargo, los estudios no son suficientes y algunos resultados controvertidos, por lo que se requiere realizar estudios que determinen su eficacia a largo plazo.

Los pacientes con fenilcetonuria que siguen de manera adecuada las pautas nutricionales y farmacológicas no muestran inmunodepresión. Por este motivo, no se justifica la adopción de medidas especiales.¹⁶ Está indicado que pacientes con fenilcetonuria requieren una dieta balanceada y suplementación de vitamina A, B6, B12, C, D, E, folato, oligoelementos y ácidos grasos esenciales.^{20,21}

Se considera indispensable orientar al personal de salud en la toma de decisiones clínicas, sustentadas con las guías latinoamericanas,²² con la finalidad de limitar la falla terapéutica y alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes y evitar complicaciones.⁶

CONCLUSIONES

En la presente serie de casos, el diagnóstico precoz y el adecuado control metabólico a través del tratamiento dietético-nutricional fueron cruciales para retrasar las posibles complicaciones neurológicas. Se resalta la necesidad de ampliar la atención y el conocimiento sobre la enfermedad, así como implementar una campaña educativa, con el fin de prevenir complicaciones graves y promover la salud pública.

REFERENCIAS

1. Pessoa ALS, Martins AM, Ribeiro EM, Specola N, Chiesa A, Vilela D et al. Burden of phenylketonuria in Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 17(1): 302.
2. Manzaba R, Montero J. Prevalencia de fenilcetonuria en neonatos en Ecuador, mediante tamizaje metabólico en el periodo Marzo 2018 a Febrero 2021 [Tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2022. Disponible en: www.fcq.ug.edu.ec
3. Shoraka HR, Haghdoust AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(2): 34-43.

4. Coskun T, Coker M, Mungan NO, Ozel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2022; 64(3): 413-434.
5. Tenorio Z, Alejandro D, Msc Guzmán B, Variña C. Fenilcetonuria: una actualización de la teoría [Tesis]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato; 2022.
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2013. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Gu%C3%ADa-de-fenilcetonuria.pdf>
7. Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 36.
8. Morawska K, Starostecka E, Bak-Romaniszyn L. Difficulties in maintaining diet in patients with phenylketonuria. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*. 2018; 14(1): 54-60.
9. Pinto A, Adams S, Ahring K, Allen H, Almeida MF, Garcia-Arenas D et al. Early feeding practices in infants with phenylketonuria across Europe. *Mol Genet Metab Rep*. 2018; 16: 82-89.
10. Herenger Y, Maes E, Francois L, Pasco J, Bouchereau J, Pichard S et al. Determining factors of the cognitive outcome in early treated PKU: a study of 39 pediatric patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2019; 20: 100498.
11. Foreman PK, Margulis AV, Alexander K, Shediak R, Calingaert B, Harding A et al. Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1): 253.
12. Gobierno de la República del Ecuador. MSP fortalece el tamizaje metabólico neonatal, un procedimiento preventivo en recién nacidos - Ministerio de Salud Pública. Quito; 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-fortalece-el-tamizaje-metabolico-neonatal-un-procedimiento-preventivo-en-recien-nacidos/>
13. Lamônica DA, Stump MV, Pedro KP, Rolim-Liporacci MC, Caldeira AC, Anastácio-Pessan FL et al. Breastfeeding follow-up in the treatment of children with phenylketonuria. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2012; 24(4): 386-389.
14. Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo. Recomendaciones de las sociedades Aecom y Seeim para la escolarización de niños con Errores Innatos del Metabolismo durante la pandemia Covid-19. *AECOM*; 2020.
15. Kanufre VC, Starling ALP, Leao E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5): 447-452.
16. Erdol S, Bilgin H. Evaluation of patients with phenylalanine metabolism disorder: a single center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(4): 463-467.
17. MacDonald A, Van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1): 1-21.
18. Opladen T, López-Laso E, Cortes-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1): 1-30.
19. Ministerio de Salud. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible fenilcetonuria. Santiago: MINSAL; 2017.
20. Rocha ADFD, Martínez CC, Refosco LF, Tonon T, Schwartz IVD, Almeida ST. Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria. *Codas*. 2023; 35(6): e20210292.
21. Rocha JC, Calhau C, MacDonald A. Reply to Jakovac: severity of COVID-19 infection in patients with phenylketonuria: is vitamin D status protective? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 318(6): E890-E891.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Práctica Clínica Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3er nivel de atención. México: 2016. Disponible en: <https://imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/554GRR.pdf>

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen