



GERENCIA
PRESTACIONES DE SALUD CRENADECER

UNIDAD DE
ANTENCION AMBULATORIA E INTERNACION

PAUTAS DE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO
PARA
FENILCETONURIA

INDICE

Definición -----	3
Incidencia -----	3
Genética -----	3
Clínica -----	4
<i>Toma de muestra para pesquisa neonatal</i> -----	5
Programa de seguimiento y tratamiento -----	9
<i>Tratamiento Nutricional</i> -----	10
<i>Protocolo de seguimiento</i> -----	10
- Clínico -----	11
- Bioquímica -----	11
- Nutricional -----	11
- Evaluación psicológica -----	12
- Evaluación Neurológica -----	12
Hiperfenilalaninemia no PKU-----	13
Hiperfenilalaninemia y embarazo -----	13
Bibliografía consultada -----	14

1- DEFINICIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad metabólica producida por un déficit en la actividad de la enzima fenilalaninahidroxilasa hepática (FAH) que cataliza la reacción del aminoácido esencial fenilalanina (FA) a tirosina (Tir). Este bloqueo metabólico induce un aumento anormal del aminoácido fenilalanina, generándose varios metabolitos tales como el ácido fenilpirúvico entre otros, el cual es altamente neurotóxico. La deficiencia de FAH está condicionada genéticamente.

2- INCIDENCIA

La PKU afecta aproximadamente a 1/10.000 a 1/25.000 recién nacidos vivos. Existe variabilidad étnica y racial, presentando una incidencia mayor en caucásicos (de regiones como Irlanda 1/4500 y Turquía 1/2600, siendo rara en la población afrodescendiente).

3- GENETICA

El mecanismo de herencia es autosómico recesivo, ambos padres son portadores y el riesgo de recurrencia de la enfermedad es de 25% para cada nuevo embarazo con independencia del sexo fetal. Figura 1. El gen de la enzima FAH se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12.

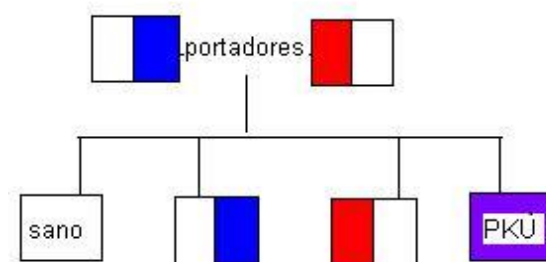


Figura. 1- Herencia Autosómica Recesiva

4- CLÍNICA

La evolución natural de PKU conduce a un retardo mental generalmente profundo e irreversible (CI < 50), si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. Los síntomas aparecen en los primeros meses de vida con falta de interés por el medio, convulsiones, frecuentemente espasmos infantiles, eccema rebelde a tratamiento y olor a humedad o a ratón. Alrededor de los 6 meses se hace evidente el retardo en el desarrollo. En el niño mayor aparecen además graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas y conductas autistas. En el cerebro de pacientes no tratados, se ha visto una reducción en la arborización dendrítica, impedimento en la sinaptogénesis y anomalías de la mielinización.

Existen diferentes formas clínicas de PKU, dependiendo del grado de déficit de FAH hepática y nivel del fenilalanina en sangre cuando el paciente está con una dieta normoproteica:

Hiperfenilalaninemia no PKU: Presentan concentraciones de FA plasmática inferiores a 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl), concentración de Tirosina (Tir) plasmática normal. No requieren de tratamiento nutricional pero si seguimiento clínico y bioquímico, especialmente en pacientes de sexo femenino.

Hiperfenilalaninemia transitoria puede verse en el niño prematuro o hijos de madre con fenilketonuria, esta elevación transitoria de FA no deja secuelas. Presenta niveles de FA hasta 150 $\mu\text{mol/l}$ (2.5mg/dl), sin aumento de tirosina, que puede ser secundaria a prematuridad, inmadurez hepática, drogas y patología renal. Hay situaciones en las que se puede observar hiperfenilalaninemia con hipertirosinemia tales como: prematuridad, alta ingesta proteica, tirosinemia tipo I, galactosemia y patología hepática.

Se define como hiperfenilalaninemia a toda cifra de FA en sangre superior a 120 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) en forma persistente en paciente en dieta normoproteica.

5- DIAGNOSTICO POR PESQUISA NEONATAL

El diagnóstico se basa en la determinación de las concentraciones en sangre de fenilalanina. Todos los valores de FA superiores a 120 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dL) se consideran patológicos y requieren la realización de una segunda muestra para su confirmación. Es de fundamental importancia conocer el valor de Tir dado que una relación FA/Tir >3 $\mu\text{mol/l}$ es patológico.

Figura 2

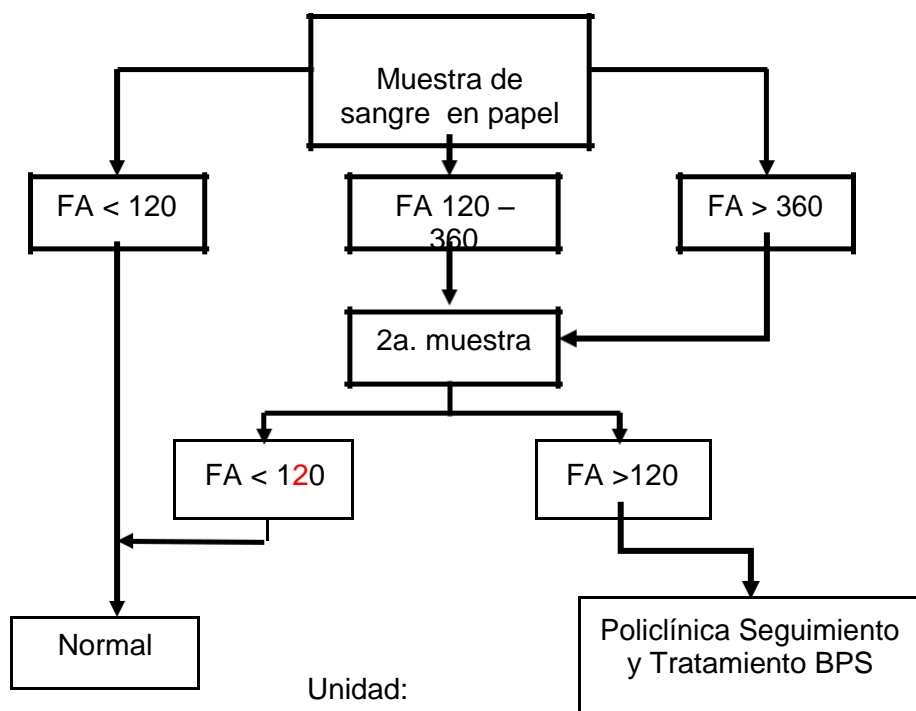


Figura. 2 ALGORITMO DIAGNOSTICO DE HIPERFENILALANINEMIA

5.1- TOMA DE MUESTRA

Para la toma de muestra es importante que el recién nacido haya ingerido alimento que contenga proteína (leche materna, complemento con contenido proteico).

Dicha muestra debe de ser extraída luego de las 40 horas de nacido y antes de la próxima toma de alimento.

Antes de tomar la muestra de sangre de talón debe asegurarse de tener a su alcance todo el material necesario:

- Alcohol
- Algodón
- Guantes
- Lanceta
- Cinta Adherente
- Soporte para secado de muestra
- Tarjeta

Es importante completar todos los datos requeridos en ambas caras de la tarjeta (en forma clara) previamente a la extracción. Figura 3


 SISTEMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL				
Códon	<input type="text"/>	Talón	<input type="text" value="Llenar abajo"/>	
Cobertura		Código de Maternidad		
<input type="text" value="M.S.P."/>	<input type="text" value="S.P.S."/>	<input type="text" value="I.A.M.C."/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DATOS DEL RECIÉN NACIDO				
Edad gestacional Semanas	<input type="text"/>	Único	<input type="text" value="SI"/>	<input type="text" value="NO"/>
Fecha de Nac.	<input type="text"/>	Peso al nacer	<input type="text"/>	Sexo
		grs.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IDENTIFICACIÓN DE LA MADRE				
Nombre y Apellido:			C.I.:	
Domicilio:			Teléfono:	
Localidad:			Departamento:	
Muestras de talón sobre papel				
Fecha de la muestra			Peso actual	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	grs.

Figura 3. Tarjeta recolectora









<p>1. El área rayada indica la zona adecuada para la punción</p>	
<p>2. Solicitar a la madre que coloque al bebe en posición vertical con uno de los pies descubiertos (Mantener el pie abrigado hasta último momento)</p>	
<p>3. Masajear suavemente el talón para facilitar la punción. Desinfectar con alcohol el talón.</p>	
<p>4. Puncionar el talón con la lanceta y descartar la primera gota.</p>	
<p>5. Presionar suavemente el talón para dejar formar la gota de sangre completamente.</p>	
<p>6. Apoyar el papel en la punta del al gota de sangre y permitirle difundir. Asegurarse de que la gota atravesó ambos lados. Repetir el procedimiento para obtener al menos cuatro gotas.</p>	
<p>7. Dejar secar la muestra al menos cuatro horas en los soportes adecuados, en posición horizontal, lejos de fuentes de calor.</p>	
<p>8. Completar los sobres de envío de la muestra con los datos de la madre y de la maternidad. Enviarlos al Programa, por el Correo Nacional</p>	

Figura 4. Técnica de toma de muestra, secado y envío al LPN

Todas las tarjetas que entren dentro del criterio “MUESTRAS NO VALIDAS”, serán rechazadas y se solicitará nueva muestra al centro. Ver figura 5.








MUESTRA VALIDA		
MUESTRAS NO VALIDAS	Sobresaturada.	
	Muestra sin secar antes del envío.	
	La muestra exhibe anillos de suero.	
	Aparenta tener coágulos o capas sucesivas.	
	Muestra insuficiente	
	Muestra diluida, desteñida o contaminada.	

Figura 5. Calidad de las muestras de sangre de talón

Restos de alcohol pueden diluir la muestra y afectar indirectamente los resultados.

Apretar o exprimir la punción puede causar hemólisis y pasaje de fluido tisular a la muestra.

Si la muestra entra en contacto con agua, fórmulas alimenticias, soluciones antisépticas, etc. debe ser descartada y repetirse.

No guardar la tarjeta en el sobre antes de que el papel de filtro esté completamente seco.

Un secado insuficiente o en condiciones inadecuadas afecta el resultado de la determinación.



Figura 6. Secador de Tarjeta

5.2- CONSIDERACIONES IMPORTANTES

- Si al niño se le realiza una punción venosa para otro examen, se pueden descargar desde la jeringa 4 gotas en la tarjeta sin necesidad de puncionar luego el talón. Una vez que se descargó la sangre en el tubo para muestra no se puede usar la sangre para la pesquisa porque los anticoagulantes alteran el resultado del examen.
- Hasta los 12 meses de vida la toma de muestra se hace por punción de talón, luego se realiza por punción digital.
- El tratamiento con ciertos fármacos pueden interferir en el análisis de las distintas enfermedades pesquisadas, por esto es muy importante indicar la medicación que recibió o recibe la madre y el bebé.
- Siempre que se solicite una segunda toma de muestra es esencial que el recién nacido esté en ayunas.

6 - PROGRAMA DE SEGUIMIENTO y TRATAMIENTO

El Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal cuenta con un Equipo Interdisciplinario de Tratamiento y Seguimiento de Errores Innatos del Metabolismo, que funciona en el Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (CRENADECER). El mismo está integrado por psicólogo, licenciado en nutrición, neuropediatra, genetista, pediatra, licenciado en trabajo social, licenciado en enfermería, el cual realiza el tratamiento y seguimiento de los pacientes detectados.

Cuando se confirma en la segunda muestra un valor de FA patológico, se coordina inmediatamente consulta con dicho equipo, iniciándose el tratamiento y seguimiento

específico. Cada paciente continúa a su vez los controles en salud con pediatra tratante realizándose contrarreferencias periódicas.

En la primera entrevista, los padres son informados respecto a la enfermedad, su tratamiento y se realiza asesoramiento genético. Se indica estudio sistemático de niveles de FA en papel filtro en hermanos y padres del/la paciente. Se solicita estudio molecular para detectar mutaciones involucradas previo consentimiento informado que se lleva a cabo en el laboratorio de PNN

6.1 - TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El tratamiento de esta enfermedad es nutricional y de por vida.

El objetivo del tratamiento nutricional es lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, mantener el nivel plasmático de FA dentro de los rangos de seguridad, nivel plasmático de Tir en valores de normalidad y promover el anabolismo.

El tratamiento se basa en la reducción del aporte de alimentos que contienen fenilalanina. Debido a que la fenilalanina es un aminoácido esencial no se debe suprimir totalmente. Los requerimientos de este varían según la edad, manteniendo niveles de FA en sangre entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) durante toda infancia y adolescencia.

Se considera que el tratamiento nutricional es más efectivo si se inicia en el primer mes de vida. El esquema inicial de tratamiento, está condicionado al valor de FA en sangre en el momento del diagnóstico.

En general se indica fórmula sin FA en conjunto con pecho directo, individualizando la técnica de acuerdo a cada binomio madre-hijo.

La edad de introducción de alimentación complementaria es igual que en los niños sanos variando el tipo de alimentos permitidos. Se realiza en forma individualizada a partir de los registros del consumo de alimentos y el valor de FA, el cálculo de tolerancia alimentaria de fenilalanina. Se entrega plan de alimentación de acuerdo al mismo, cubriendo requerimientos de macro y micronutrientes.

Como parte del programa de seguimiento y tratamiento el BPS brinda en forma gratuita sustituto proteico lácteo y harina exento de fenilalanina.

6.2 - SEGUIMIENTO

El esquema de seguimiento clínico y bioquímico que se detalla a continuación, es una guía que se ajustará en forma individualizada a cada paciente, según la evolución.

Clínico y nutricional

- Se realizará cada 15 días los primeros 12 meses, cada dos meses hasta los 24 meses y posteriormente cada 4 meses. Considerando la jerarquía del tratamiento nutricional los controles nutricionales pueden ser más frecuentes.

Bioquímica

a- El seguimiento bioquímico se realiza en muestra de sangre en papel filtro mediante dosificación de fenilalanina y tirosina por espectrometría de Masa en Tandem. La toma de muestra de sangre se realiza con ayuno, que variará según la edad del paciente. En caso de lactantes 2 o 3 horas, en niños mayores 4 horas, realizando la extracción de preferencia a la misma hora del día.

La misma se efectúa según el siguiente esquema, el cual podrá variar dependiendo de la adherencia a la dieta y valores de FA.

- Semanalmente los primeros 12 meses.
- Cada 15 días hasta los 18 años.

b- Exámenes generales anuales: aminoácidos en plasma, hemograma, metabolismo de hierro y metilmalónico en orina. Otros estudios se podrán solicitar según adherencia y evolución.

Prescripción para Ajustes de FA durante episodios de estrés fisiológico

- La administración de vacunas induce catabolismo proteico determinando aumento de los niveles de FA por lo que se sugiere administrarlas de preferencia cuando el valor de FA se encuentran próximos a 120 $\mu\text{mol/l}$. Si el valor de FA es mayor a 120 $\mu\text{mol/l}$, reducir ingesta de FA entre un 15-25% y después de una semana reevaluar nivel de FA.
- En presencia de episodios infecciosos o cirugías, reducir la ingesta de FA un 15-25%. Aumentar el aporte de energía en un 10% sobre la ingesta habitual (a partir de maltodextrina y aceite vegetal) para evitar catabolismo. Mantener la indicación de fórmula libre de FA en todo momento; si existe menor tolerancia fraccionar en volúmenes no mayores a 50-100 ml hora

Suplementación de minerales y vitaminas

- Desde el primer mes de vida se debe suplementar con vitamina D 400 IU/día hasta los dos años.
- Iniciar suplementación de hierro a los dos meses de vida a 1-2 mg/kg/día hasta los dos años y posteriormente según resultado de estudios.

Acompañamiento Psicosocial

- Desde el punto de vista psicológico, se aplicara la prueba de Bayley semestralmente los primeros tres años de vida. Luego una vez por año test psicométricos acordes a la edad.
- Abordaje familiar de enfermedad crónica, apoyo para mejorar adherencia a la aceptación del diagnóstico y de las prescripciones.
- Acompañamiento social de las trayectorias vitales y en etapas de incorporación a los espacios educativos, donde se coordina interinstitucionalmente apuntando a la difusión a nivel de los equipos docentes de las características de la patología, necesidades y cuidados a nivel individual y en espacios colectivos.

Evaluación Neurológica

- Examen clínico por neuropediatra: se realizará a los 4--12-18-y 36 meses. Luego 1 vez al año o según la evolución del paciente.
- Otros exámenes (Electroencefalograma, Ecografía transfontanelar, Resonancia Nuclear Magnética y potenciales visuales y auditivos) serán considerados eventualmente en forma individualizada.

7- ACTIVIDADES CON LA FAMILIA

- Educación sobre la enfermedad, con especial énfasis en el tratamiento nutricional y técnica de toma de muestra de sangre en papel filtro.
- Se aportan herramientas a los padres para la incorporación de alimentos de bajo contenido de FA para evitar hábitos que no puedan ser mantenidos en el tiempo.

· Estimular el autocontrol de los pacientes desde temprana infancia, tanto en lo referente a la toma de muestra así como favorecer la autonomía para el consumo de alimentos permitidos.

8- HIPERFENILALANINEMIA NO PKU

Cuando los niveles de FA se encuentran entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ el tratamiento nutricional no está recomendado. Sin embargo es necesario el seguimiento de estos pacientes regularmente los dos primeros años de vida asegurando que los niveles de FA no suban con el inicio de ingesta de proteínas.

Si no se requiere tratamiento luego de los dos años de edad, el seguimiento se realizara anualmente.

9- HIPERFENILALANINEMIA Y EMBARAZO

Toda mujer con fenilalanina en sangre mayor a 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) que desea embarazarse, debe realizar dieta estricta para lograr niveles de FA seguros (<360 $\mu\text{mol/l}$) por lo menos 3 meses previo a la concepción y mantenerse con ese límite durante toda la gestación.

Se desconocen aún los mecanismos por los cuales la HFA materna afecta el desarrollo fetal. Está claramente descrito por Lenke y Levy el síndrome de PKU materna. El mismo se caracteriza por dismorfias faciales (que recuerdan al síndrome de alcohol fetal), microcefalia, retraso del desarrollo, dificultades del aprendizaje y malformación cardiaca.

Es entonces, fundamental la planificación del embarazo en toda mujer hiperfenilalaninémica y su estricto control.

Esta enfermedad está incluida dentro de la vigilancia de defectos congénitos y enfermedades raras por lo que debe notificarse al Ministerio de Salud Pública.

Puede obtenerse información o asesoramiento a través del teléfono 0800 1767

10- BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Pediatrics 1989; 83(3):449-464.
- Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editorial Ergon, España. 2010: 423-439.
- Committee on Genetics. Maternal phenylketonuria. Pediatrics 2008. 122: 445-9
- Geelhoed EA, Lewis B, Hounsom D, O'leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. J Paediatr Child Health. 2005 Nov; 41(11):575-9.
- Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. Pediatrics. 2006 Jun;117(6):1915-21.
- Lenke W, Levy H. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalanaemia. An International survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. 1980 N. Engl. Med 303:1202-1208.
- Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, et al Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. Pediatrics 2003. 112(6 Pt2):1548-1552
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Pediatrics 2001;108;972-982
- Normas para el óptimo desarrollo de Programa de Búsqueda Masiva de Fenilquetonuria e Hipotiroidismo congénito y otros Errores Innatos del Metabolismo. Ministerio de Salud Chile 2007.
- Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. Martínez Pardo M, Bélanger-Quintana A, García Muñoz MJ, Desviat L, Pérez B, Ugarte M. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Jerry Vockley, MD, PhD, Hans C. Andersson, MD3, Kevin M. Antshel, PhD, Nancy E. Braverman, MD, Barbara K. Burton, MD, Dianne M. Frazier, PhD, MPH, John Mitchell, MD, Wendy E. Smith, MD, Barry H. Thompson, MD and Susan A. Berry, MD; For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Genetics in medicine | Volume 16 | Number 2 | February 2014
- The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment – Review.
- M. J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, J. Campistol, F. Feillet, M. Giżewska, S. C. Huijbregts, S.

Kearney, V. Leuzzi, F. Maillot¹⁵, A. C. Muntau, M. van Rijn, F. Trefz, J. H. Walterx and F. J. van Spronsen. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017 12:162

- Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. K. M. Camp, M. A. Parisi, P. B. Acosta, G. T. Berry, D. A. Bilder, N. Blau, O. A. Bodamer, J. P. Brosco, Ch. S. Brownj, A. B. Burlina, B. K. Burton, C. S. Chang, P.M. Coates, A. C. Cunninghamm, S. F. Dobrowolski o, J. H. Fergusonp, T. D. Franklin j, D. M. Frazier, D. K. Grange r, C. L. Greene, S. C. Groft, C. O. Harding, R. R. Howell, K. L. Huntington, H. D. Hyatt-Knorr, I. P. Jevaji, H L. Levy, U Lichter-Konecki , M. Lindegrenw, M. A. Lloyd-Puryear, K. Matalon, A. MacDonald y, M. L. McPheeters, J. J. Mitchell, S. Mofidi, K. D.Moseleyac, Ch. M. Mueller, A. E. Mulbergae, L. S. Nerurkar, B N. Ogata, A. R. Pariser, S. Prasad, G. Pridjian, S. A. Rasmussen, U. M. Reddy, F.J. Rohr , R. H. Singhc, S. M. Sirrsj, S. E. Stremer, D. A. Taglel, S. M. Thompson, T. K. Urvb, J. R. Utz , F. van Spronsen, J. Vockley, S. E.Waisbren, L. S. Weglicki, D. A.White, Ch. B. Whitley, B. S.Wilfond, S. Yannicelli, Justin M. Young. *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2014) 87–122
- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (ed). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Mc Graw Hill, New York. 2001, pp 1667 – 1724.
- Walter J.H. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000 (23); 229-236