



GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA **FENILCETONURIA**

María Luz Couce Pico • Domingo González-Lamuño Leguina
Eva Venegas Moreno • María Forga Visa • Montserrat Morales Conejo

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2020 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-17844-74-5
Depósito Legal: M-14114-2020



Autores

Luis Aldámiz-Echevarría Azuara

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario de Cruces (Vizcaya). Instituto de Investigación BioCruces-Bizkaia, GCV CIBERER, MetabERN. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

Fernando Andrade Lodeiro

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario de Cruces (Vizcaya). Instituto de Investigación BioCruces-Bizkaia, GCV CIBERER, MetabERN. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

Francisco J. Arrieta Blanco

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Delia Barrio Carreras

Dietista-nutricionista. Unidad de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Amaya Belánger Quintana

CSUR Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

María Bueno Delgado

Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Jaume Campistol Plana

Unidad Seguimiento PKU. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona.

María Luz Couce Pico

Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. IDIS, CIBERER, MetabERN.

Patricia Correcher Medina

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Elena Dios Fuentes

Unidad de Metabolopatías CSUR. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.



María Forga Visa

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona.

M^a Concepción García Jiménez

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Rosa Gassió Subirachs

Unidad Seguimiento PKU. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona.

Domingo González-Lamuño

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria.

Antonio González-Meneses López

Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Montserrat Gonzalo Marín

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Álvaro Hermida Ameijeiras

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínic Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

Miguel Ángel Martínez Olmos

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (CSUR). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

Cristina Montserrat Carbonell

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona.

Montserrat Morales Conejo

Unidad de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Xavier Valls Rabassa

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona.

Eva Venegas Moreno

Unidad de Metabolopatías CSUR. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Isidro Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.




Presentación

*María Luz Couce Pico, Domingo González-Lamuño,
Eva Venegas, María Forga, Montserrat Morales*

La fenilcetonuria (PKU, OMIM: 261600) es una enfermedad autosómica recesiva secundaria al trastorno del metabolismo hepático de la fenilalanina, lo que provoca un aumento persistente de la concentración plasmática de este aminoácido. Su patogenidad principal es secundaria a que niveles elevados de fenilalanina en el organismo son tóxicos para el sistema nervioso. En la mayoría de los casos, la PKU está causada por una actividad deficiente de la enzima fenilalanina hidroxilasa, ubicada predominantemente en el hígado. Esta enzima convierte la mayor parte de la fenilalanina procedente de la dieta en tirosina, con la excepción de una pequeña parte que es utilizada en la síntesis de proteínas endógenas. En otras ocasiones el defecto se encuentra en la síntesis y reciclaje de BH_4 , que actúa como cofactor de la enzima.

Fue en 1934 cuando Asbjörn Fölling describió por primera vez la enfermedad en dos hermanos con discapacidad intelectual y un olor corporal especial, que dedujo que estaba provocado por la presencia de ácido fenilpirúvico en orina. En 1953, Jervis demostró el defecto de actividad de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa. En el mismo año, Bickel describió la primera posibilidad de terapia, mediante la restricción de la Phe de la dieta, que constituye la base del tratamiento de estos pacientes. La prevalencia de PKU varía ampliamente en todo el mundo entre grupos étnicos. En Europa, la prevalencia estimada es 1:10.000, aunque la prevalencia es mayor en países como Italia (1:3.600) y menos en otros como Francia (1:17.000). En España, la prevalencia es de 1 por 6.500 nacimientos. En Estados Unidos, la prevalencia media es de un caso por cada 15.000 nacimientos.

La clasificación de los diferentes tipos de hiperfenilalaninemia puede hacerse sobre la base de las concentraciones sanguíneas de Phe en el momento del diagnóstico y la tolerancia a la dieta de fenilalanina. Una hiperfenilalaninemia leve se define cuando los individuos tienen concentraciones de Phe en sangre entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$. Cuando las concentraciones son más altas que 360 $\mu\text{mol/L}$, se denota como fenilcetonuria y los individuos deben tratarse para evitar daños neurológicos. Nos referimos como fenilcetonuria clásica cuando las concentraciones de Phe son $> 1.200 \mu\text{mol/L}$ y la tolerancia a las proteínas naturales es muy baja.



Los genes y las variantes responsables de esta patología son cada vez más y mejor conocidos y, aunque no es posible establecer en todos los casos una exacta correlación entre el genotipo y el fenotipo bioquímico o clínico de la enfermedad, la información que poseemos acerca del significado funcional de cada una de las variantes identificadas es cada vez mayor.

Las manifestaciones clínicas propias de la fenilcetonuria han desaparecido en todos los países con los programas de cribado neonatal y de seguimiento de los recién nacidos afectos. Sin embargo, aún existen riesgos por afrontar, como es el tratamiento a largo plazo de esta enfermedad, la atención a las comorbilidades, el manejo de la paciente PKU embarazada y el advenimiento de nuevas terapias. Desde esta perspectiva, ha parecido razonable actualizar la *Guía Clínica para el diagnóstico, tratamiento y registro de pacientes con hiperfenilalaninemia en España*, escrita y publicada por buena parte de los autores de la primera edición en el año 2011.

En esta ocasión, se ha realizado una minuciosa actualización de los temas tratados en la edición anterior, así como una adaptación de los mismos a la nueva realidad de esta enfermedad, especialmente a las comorbilidades y manejo del paciente PKU en situaciones especiales.


Fiel reflejo de la incorporación de médicos de adultos al manejo de esta patología en Unidades de Errores Congénitos del Metabolismo, esta nueva edición del manual recoge la autoría de profesionales procedentes de Unidades de adultos.

Es el propósito del Comité científico que esta Guía clínica resulte un instrumento útil para el manejo de la fenilcetonuria en nuestro país.



Índice

1	Cribado de fenilcetonuria	1
	<i>María Luz Couce Pico</i>	
2	Diagnóstico bioquímico y genético molecular	9
	<i>Domínguez González-Lamuño, Amaya Belánger Quintana</i>	
3	Tratamiento dietético del recién nacido y el niño	21
	<i>Isidro Vitoria Miñana, Patricia Correcher Medina</i>	
4	Tratamiento dietético del paciente adulto con fenilcetonuria	33
	<i>Montserrat Morales Conejo, Delia Barrio Carreras</i>	
5	Tratamiento farmacológico con BH4 en pacientes con déficit de fenilalanina hidroxilasa	45
	<i>María Bueno Delgado, Antonio González-Meneses López, Elena Dios Fuentes, Eva Venegas Moreno</i>	
6	Transición del paciente a la consulta de adultos	59
	<i>Miguel Ángel Martínez Olmos</i>	
7	Seguimiento neurológico y neuropsicológico de los pacientes con PKU	67
	<i>Jaume Campistol Plana, Rosa Gassió Subirachs</i>	
8	Afectación ósea	77
	<i>Francisco J. Arrieta Blanco</i>	
9	Tratamiento del adolescente/adulto con diagnóstico tardío	89
	<i>Montserrat Gonzalo Marín</i>	
10	Cuidado de la embarazada	95
	<i>Eva Venegas Moreno, Elena Dios Fuentes</i>	



11	Fenilcetonuria y deporte	103
	<i>María Forga Visa, Cristina Montserrat Carbonell, Xavier Valls Rabassa</i>	
12	Patología asociada a la edad en paciente PKU	111
	<i>Álvaro Hermida Ameijeiras</i>	
13	PKU en situaciones especiales	117
	<i>Luis Aldámiz-Echevarría Azuara, Fernando Andrade Lodeiro</i>	
14	Investigación en el tratamiento de la PKU	125
	<i>M^a Concepción García Jiménez</i>	
15	Situación actual de la fenilcetonuria en España	135
	<i>María Luz Couce Pico, Domingo González-Lamuño, Eva Venegas Moreno, María Forga Visa, Montserrat Morales Conejo</i>	

ISBN 978-84-17844-74-5



9 7884 17 844745