

## Inquietudes y reflexiones

# Reflexiones sobre la fenilcetonuria. Medio siglo después del inicio de su tratamiento exitoso

Dra. Marcela Vela-Amieva

*"No se puede practicar bien una ciencia,  
si no se conoce su historia"*

AUGUSTO COMTE

Este año 2003, se cumple medio siglo de la brillante publicación de Horst Bickel (1918-2000) en *Lancet*, quien describió por primera vez el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria (FCU) (Bickel y cols., 1953). Esta contribución representa un hito en la prevención de la discapacidad intelectual de los niños con este problema y debe ser conocida por todos los pediatras.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Folling en Noruega en 1934 y en su tiempo representó la primera explicación bioquímica del retraso mental (Folling, 1934). La FCU es un error innato del metabolismo (EIM) que pertenece a un grupo heterogéneo de enfermedades denominadas hiperfenilalaninemias, que pueden deberse a distintas deficiencias enzimáticas y de cofactores (Scriver y cols., 2001) y cuya resultante bioquímica es la elevación del aminoácido fenilalanina (FEN). La consecuencia clínica más grave de estos trastornos es el retraso mental.

La FCU clásica se debe a la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y se hereda en forma autosómica recesiva. Afecta a 1 de cada 10,000 recién nacidos; sin embargo, la frecuencia varía considerablemente dependiendo de la población estudiada; por ejemplo en Turquía se encuentra un caso por cada 2,597 nacimientos (Ozalp y cols., 1986).

Bickel nació en Hamburgo, Alemania en 1918, realizó sus estudios de Pediatría en el Hospital Infantil Universitario de Hamburgo. Posteriormente se trasladó a Zurich para integrarse al equipo del Dr. Fanconi, con quien describió por primera vez el síndrome Bickel-Fanconi. Otras de sus contribuciones fueron ser pionero del uso de la cromatografía en papel de aminoácidos para la investigación pediátrica y el realizar estudios sobre cistinosis y enfermedad de Wilson. Posteriormente trabajó en el Hospital Universitario Infantil de Birmingham, Inglaterra, bajo la tutela de Sir Leonard Parsons y los profesores Smellie y Squire. Durante su estancia en esta última institución Bickel desarrolló el tratamiento para la FCU.

En 1996 publicó un artículo denominado "El primer tratamiento de la fenilcetonuria" en el que narra la historia de Sheila, una paciente de dos años, con gran retraso mental, que no podía ni sentarse y era indiferente al medio externo. Tenía el pelo rubio, eccema importante y despedía un olor peculiar a ratón. La niña había resultado positiva a la prueba del cloruro férrico (reactivo utilizado para la detección de fenilcetonas). Bickel le practicó una cromatografía de aminoácidos, que mostró acentuada elevación de la FEN, lo que confirmó el diagnóstico de FCU. La madre de Sheila no estuvo conforme con que "no había tratamiento para la enfermedad" y comenzó a presionarlo para que le ofrecieran alguna alternativa. Esto motivó a Bickel, quien con Gerrard y Hickmans razonaron que disminuir la ingesta de FEN sería bueno para su paciente. La idea de usar un hidrolizado de caseína, bajo en dicho aminoácido, fue sugerida por Woolf, pero el producto fue manufacturado y probado terapéuticamente por Bickel y sus colaboradores. La mejoría de la paciente con la dieta especial fue notable. En pocos meses comenzó a sentarse, a ponerse de pie y a caminar sin ayuda. Mejoró también su interacción con la madre y con otras personas; su pelo se oscureció y el eccema y su olor peculiar desaparecieron. El beneficio del tratamiento en esta paciente fue parcial puesto que el daño neurológico ya era irreversible; sin embargo, la demostración bioquímica de la disminución de los niveles sanguíneos de FEN,

Unidad de Genética de la Nutrición. INP. Dirección General de Salud Reproductiva SSA

Correspondencia: Dra. Marcela Vela Amieva. Unidad de Genética de la Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. correo electrónico: amieva@servidor.unam.mx  
Recibido: agosto, 2003. Aceptado: octubre, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

dependientes del contenido de la dieta especial, dieron el sustento para que este tratamiento se empezara a utilizar en todos los niños afectados, con el lema de "mientras más temprano, mejor".

Diez años después de la descripción del tratamiento, Guthrie publicó los resultados de la detección a gran escala de la FCU en la población de neonatos de los Estados Unidos, lo cual permitía iniciar el tratamiento oportuno en todos los enfermos detectados antes de que presentaran secuelas neurológicas (Guthrie y cols., 1963). El trabajo de Guthrie encontró eco inmediato en Bickel y éste fundó el primer programa de tamiz neonatal para FCU en Europa.

En los países desarrollados gracias al tamiz neonatal, la FCU ya no se considera como una enfermedad, excepto en aquellos desafortunados que escapan a la detección neonatal. Actualmente tiende a considerarse más como una condición que puede ser modificada por la nutrición (la dieta), de manera similar a como la vitamina C ha prevenido el escorbuto (Cederbaum, 2002).

Desgraciadamente en los países menos desarrollados, como el nuestro, los programas de tamiz neonatal para FCU no son obligatorios y seguimos detectando y tratando a estos pacientes, igual que a Sheila cuando ya no hay posibilidad de actuar en forma preventiva. Como prueba de ello, en la Unidad de Genética de la Nutrición del INP se han diagnosticado 53 pacientes con esta enfermedad, pero únicamente 15 de ellos se detectaron mediante tamiz neonatal; a diez de ellos se les realizó la prueba de tamiz en México y al resto en el extranjero. Es fácil concluir que tuvimos 38 pacientes con grave discapacidad motora e intelectual y ¡sólo 15 sin daño neurológico!

El tratamiento actual de la FCU, se ha enriquecido con la adición de tirosina, selenio, ácidos grasos y otras sustancias, pero sigue siendo fundamentalmente igual al que utilizó Bickel hace cincuenta años.

El primero de diciembre del 2000 falleció en la Isla de Rugen, Alemania el profesor Bickel. Sirva este pequeño escrito como motivación para quienes fervientemente queremos que el tamiz neonatal para fenilcetonuria sea realizado en todos los recién nacidos mexicanos. Que sea asimismo un homenaje al hombre que estudió estas complejas enfermedades hereditarias y que cambió el destino de muchos niños que ahora son personas sanas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;11:812-13
2. Föling A. Excretion of phenylpyruvic acid in urine as a metabolic anomaly in connection with imbecility. *Nord Med Tidskr* 1934;8: 1054-9
3. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill New York 2001;pp1667-724
4. Ozalp I, Coskun T, Ceyhan M, et al. Incidence of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in a sample of the newborn population. *J Inherit Metab Dis* 1986;9(suppl2):237-40
5. Bickel H. The first treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(suppl1):S2-S3
6. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in a large population of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43
7. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Op Pediatr* 2002;14:702-6

**Consulte *Acta Pediátrica de México* en Internet:**

[www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx)

[www.actapediatrmed.entornomedico.org](http://www.actapediatrmed.entornomedico.org)

[www.intramed.net](http://www.intramed.net)

E-mail:

[actapediatrmed@entornomedico.org](mailto:actapediatrmed@entornomedico.org)