



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS POR  
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE  
CRÁNEO EN PACIENTES CON FENILCETONURIA  
DE DIAGNÓSTICO TARDÍO EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TESIS  
QUE PRESENTA:

DR. MARIO OSVALDO JIMÉNEZ PÉREZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MARCELA VELA AMIEVA  
TUTORA



México, D.F.

Mayo 2014

**“DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA  
NUCLEAR DE CRÁNEO EN PACIENTES CON FENILCETONURIA DE  
DIAGNÓSTICO TARDÍO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA.”**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS**

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.**



**DRA. MARCELA VELA AMIEVA**

**TUTORA DE TESIS DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.**



**EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLO:  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, LABORATORIO DE ERRORES  
INNATOS DEL METABOLISMO Y TAMIZ**

## INDICE

<b>Título.....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>6</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>6</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>7</b>
<b>Figura 1.....</b>	<b>8</b>
<b>Figura 2.....</b>	<b>9</b>
<b>Figura 3.....</b>	<b>9</b>
<b>Figura 4.....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 5A.....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 5B.....</b>	<b>11</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>11</b>
<b>Cuadro 1.....</b>	<b>13</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>14</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>15</b>

**DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CRÁNEO EN PACIENTES CON FENILCETONURIA DE DIAGNÓSTICO TARDÍO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

Dr. Mario O. Jiménez-Pérez<sup>1</sup>; Dr. Gilberto Gómez-Garza<sup>2</sup> Dra. Matilde Ruíz-García<sup>3</sup>; Q.F.B. Cynthia Fernández-Lainez<sup>4</sup>; M.en C. Isabel Ibarra-González<sup>5</sup> y Dra. Marcela Vela-Amieva<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de subespecialidad de Neurología; <sup>2</sup>Servicio de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>3</sup>Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>4</sup>Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, México; <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

**Correspondencia:** Dra. Marcela Vela-Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría. Av. IMAN#1, piso 9; Col. Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, CP 04510, México, D.F. Tel. 55 56063231; *dravelaamieva@yahoo.com*

## Resumen

**Introducción:** La fenilcetonuria (PKU) clásica es una encefalopatía genética caracterizada por una inhabilidad de los individuos para metabolizar la fenilalanina (Phe), por lo que su concentración plasmática se incrementa a niveles tóxicos  $\geq 1,200$   $\mu\text{M}$ . Clínicamente se manifiesta como irritabilidad, alteración del sueño, indiferencia al medio, crisis convulsivas, retraso del neurodesarrollo, conducta autista, agresividad y discapacidad intelectual. **Objetivo:** Describir los hallazgos y cuantificar el coeficiente de difusión aparente (ADC) en los estudios de imagen de resonancia magnética (IRM) de cráneo en pacientes con PKU clásica con diagnóstico tardío del INP. **Metodología:** Análisis retrospectivo de imágenes cerebrales obtenidas por IRM en pacientes con PKU clásica. Se utilizó un magneto Signa Excite de 1.5 Tesla (General Electric, Milwaukee, WI, USA) con antena cerebral de ocho canales de arreglo en fase. Se midió el ADC en la estación de trabajo Advantage Workstation 4.2p (General Electric, Milwaukee, WI, USA). **Resultados:** En los pacientes se observaron alteraciones en la sustancia blanca y/o gris. En la sustancia blanca, lo más frecuente fueron lesiones hiperintensas en el área peritrigonal. Se encontraron alteraciones bilaterales en la sustancia blanca frontal, temporal, occipital, subcortical y periventricular. Encontramos disminución del ADC en la sustancia blanca peritrigonal, occipital, cuerpo caloso, ganglios basales y cerebelo. Un paciente presentó dos quistes aracnoideos. **Conclusión:** Todos los pacientes estudiados presentaron las anomalías características de la enfermedad en la IRM. Los mecanismos causantes de las lesiones cerebrales en la PKU, su distribución espacial y su evolución son poco conocidos y requieren investigaciones posteriores. **Palabras clave:** Fenilcetonuria, PKU, deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, errores innatos del metabolismo, imagen de resonancia magnética, coeficiente de difusión aparente, ADC, discapacidad intelectual.

**Abstract**

**Introduction:** Classic phenylketonuria (PKU) is a genetic encephalopathy characterized by impairment of phenylalanine (Phe) metabolism, leading to elevation of blood Phe to toxic levels of 1,200  $\mu\text{M}$  or more. Clinical manifestations include irritability, sleep disturbances, apathy, seizures, language delay, autistic behavior, aggressiveness, being mentally retarded the most severe consequence of the disease. **Objective:** To describe the findings of the cranial nuclear magnetic resonance (NMR) and to quantify the apparent diffusion coefficient (ADC) of Mexican PKU patients diagnosed by clinical manifestations in the National Institute of Pediatrics (INP). **Material and methods:** Retrospective analysis of brain images obtained by NMR from PKU patients. A Signa Excite magnet of 1.5 Tesla (General Electric, Milwaukee, WI, USA) with an 8-channel phased array cerebral antenna was used. ADC was measured on the Advantage Workstation 4.2p (General Electric, Milwaukee, WI, USA). **Results:** Abnormalities on the white and grey matter were observed in all studied patients; bilateral disturbances in frontal, temporal, occipital, subcortical and periventricular white matter were found. ADC was decreased in peritrigonal and occipital white matter; as well as in the corpus callosum, basal ganglia and cerebellum. One patient presented two arachnoid cysts. **Conclusion:** All PKU studied patients presented the characteristic NMR abnormalities. The mechanisms by which the brain damage occurs in PKU patients are poorly understood and require further research.

**Key words:** Classic phenylketonuria, PKU, phenylalanine hydroxylase deficiency, inborn errors of metabolism, magnetic nuclear resonance, apparent diffusion coefficient, ADC, mental retardation.

## Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es una encefalopatía metabólica de origen genético en la que existe una inhabilidad de los individuos para utilizar la fenilalanina (Phe), que es un aminoácido aromático esencial. La PKU ocurre por mutaciones en el gen que codifica a la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), lo que condiciona una actividad enzimática deficiente.<sup>1</sup> El gen de la PAH se localiza en el cromosoma 12q23.2 y consta de 13 exones. A la fecha, se han descrito cerca de 800 mutaciones en *PAH*, las cuales se presentan a lo largo de los 13 exones y las secuencias que los flanquean.<sup>2</sup> En la PKU, la concentración plasmática de Phe se incrementa drásticamente de niveles normales de 50  $\mu\text{M}$  a niveles tóxicos de 1,200  $\mu\text{M}$  ó más, y la actividad deficiente de PAH causa también déficit de tirosina (Tyr), dopamina, epinefrina y norepinefrina.<sup>1</sup>

En la PKU el desarrollo cerebral normal se altera desde etapas tempranas de la vida extrauterina, conduciendo a una serie de síntomas que de manera inicial son sutiles, tales como: irritabilidad, rechazo al alimento, alteración del ciclo de sueño-vigilia e indiferencia al medio, que con la edad se van agravando y se producen anomalías en el tono muscular, temblores, reducción del crecimiento de la circunferencia cefálica, hipereflexia, retraso del desarrollo de lenguaje, conducta autista, agresividad, estereotipias y marcha anormal entre otros; teniendo todo esto como consecuencia final, discapacidad intelectual asociada a síntomas psiquiátricos.<sup>1</sup> Los pacientes crónicamente expuestos a concentraciones elevadas de Phe, pueden desarrollar crisis de tipo espasmos infantiles, tónico-clónicas o mioclónicas. Además, suelen presentar pigmentación más clara (pelo rubio y ojos claros) que el resto de la familia, lo cual es debido a la síntesis reducida de melanina por deficiencia secundaria de tirosina (Tyr).

La PKU produce una encefalopatía crónica generalizada difusa que afecta el crecimiento y densidad de las dendritas,<sup>3</sup> produciendo una reducción del volumen de



las estructuras de la materia gris (corteza, tálamo, hipocampo).<sup>4,5</sup> La PKU también se asocia con patología difusa de la sustancia blanca caracterizada por mielinización anormal y gliosis astrocítica; las lesiones en la sustancia blanca se han evidenciado con estudios de resonancia localizándose en la sustancia blanca periventricular de los lóbulos temporal y occipital, pero pueden extenderse a regiones subcorticales, tales como: cápsula interna, pedúnculos cerebrales, tallo cerebral y cerebelo.<sup>6</sup>

A pesar de que la PKU es una enfermedad descrita desde hace 80 años,<sup>7</sup> los mecanismos moleculares por los que dichas alteraciones ocurren no se conocen bien. Se han propuesto diversas hipótesis sobre la patogénesis de la PKU y existe evidencia que explica parcialmente el daño neurológico; se sabe que la deficiencia de la enzima PAH causa acumulación de la Phe en sangre, y en cerebro e interfiere con la producción de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina.<sup>8,9</sup> Se sabe que el exceso de Phe altera el transporte de otros aminoácidos.<sup>10</sup> Algunos autores han propuesto que el exceso de Phe afecta la viabilidad, la morfología y la excitabilidad neuronal.<sup>3,11-14</sup> En modelos animales de PKU se ha demostrado mielogénesis reducida,<sup>15</sup> disminución de la velocidad de conducción axonal, así como disminución de la actividad de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa en membranas sinápticas.<sup>16</sup> Existe evidencia que involucra al estrés oxidativo en la disfunción cerebral de la PKU; de igual forma, se ha demostrado que el exceso de Phe produce daño al DNA en la corteza cerebral de ratas<sup>17-21</sup> y también se han propuesto mecanismos neuropatogénicos relacionados con alteraciones en el proceso apoptótico.<sup>22</sup> En los pacientes con PKU, las imágenes de resonancia magnética (IRM) típicamente muestran señales anormales en la sustancia blanca periventricular con hiperintensidad en T2 y en algunos casos pueden llegar hasta el cuerpo calloso, tallo cerebral y cerebelo.<sup>23</sup> La IRM también muestra signos de mielinización anormal en áreas periatrales y periventriculares de la sustancia blanca y de manera simétricas.<sup>24</sup>

Kono y colaboradores encontraron además del aumento característico de intensidad de la señal en T2 FLAIR y una disminución del coeficiente de difusión aparente, cuando la Phe en sangre de los pacientes era mayor de 8.5mg% (514.5  $\mu$ M).<sup>25</sup>

### **Objetivo**

El objetivo del presente trabajo, es hacer una descripción de los hallazgos en los estudios de IRM de cráneo de pacientes con PKU clásica con diagnóstico tardío del Instituto Nacional de Pediatría (INP), y correlacionar dichos hallazgos con las características clínicas de los pacientes.

### **Metodología**

Análisis retrospectivo de las imágenes cerebrales obtenidas por IRM en pacientes con diagnóstico tardío de PKU. Los estudios fueron solicitados como parte del abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes. Se definió como caso tardío de PKU, a todos aquellos pacientes cuyo diagnóstico se realizó fuera del periodo neonatal (>30 días de vida) y que presentaron sintomatología clínica sugestiva, consistente en retraso en el neurodesarrollo, movimientos anormales ó crisis convulsivas, entre otros. La confirmación de la PKU se realizó mediante cuantificación de aminoácidos en sangre por espectrometría de masas en tándem (MS/MS), tomando como caso a todos aquellos pacientes cuyo valor de Phe fue superior a 360  $\mu$ M, con un cociente Phe/Tyr mayor de 2. Los datos clínicos y bioquímicos fueron obtenidos del registro de casos de PKU del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del INP. Este estudio forma parte del proyecto 30/2010 aprobado en nuestra institución. Para la correlación clínica se consideró el nivel de Phe al momento del diagnóstico, así como la edad en la que se realizó estudio de IRM.

Se utilizó un magneto Signa Excite de 1.5 Tesla (*General Electric*, Milwaukee, WI, USA) con antena cerebral de ocho canales de arreglo en fase. Se realizaron secuencias en T1 (TE=566 ms TR=13 ms), T2 (TE= 4 466.66 ms TR= 100.12 ms), Flair (TE= 9002ms TI=2 200ms TR= 121ms), Difusión (valor b= 1 000), y espectroscopia (TR= 35 ms). Se evaluó el coeficiente de difusión aparente (ADC) en una estación de trabajo Advantage Workstation 4.2p (*General Electric*, Milwaukee, WI, USA).

### **Resultados**

Se analizaron 6 pacientes con PKU, 2 mujeres y 4 varones, con una edad promedio al momento del estudio de 7 años (Rango: 7 meses a 15 años). La edad al diagnóstico fue en promedio de 23 meses (8 meses a 4 años). Todos los pacientes correspondieron a la forma clásica de la enfermedad cuyos niveles de Phe al momento del diagnóstico fueron en promedio 1,625 $\mu$ M (1,217 a 2,258 $\mu$ M).

El cuadro clínico al diagnóstico se caracterizó por retraso global del neurodesarrollo (6/6); crisis convulsivas (6/6); movimientos paroxísticos no epilépticos (3/6); piel clara (4/6) y eccema malar (4/6). Ninguno de los pacientes tuvo antecedente de consanguinidad, fueron casos únicos en la familia.

Todos los pacientes tuvieron estudios anormales de IRM, y se observaron alteraciones en la sustancia blanca simétrica, caracterizadas por hiperintensidad del área peritrigonal (figura 1). Se encontraron alteraciones en la sustancia blanca frontal, temporal, occipital, subcortical y periventricular. En 3/6 pacientes se evidenció discreta atrofia cerebral de predominio subcortical.

Tres de seis pacientes presentaron afección de ganglios basales caracterizadas por hiperintensidad en T2, en globos pálidos y regiones hipotalámicas (figura 2). En 2/6 pacientes se encontró afectado el cerebelo (figura 3).

En un caso se documentó la presencia de quistes, uno frontotemporal derecho y otro temporal izquierdo (figura 4).

Dos de seis pacientes presentaron disminución del ADC en la sustancia blanca peritrigonal y 3/6 en la sustancia blanca occipital. En la figura 5 se muestran los valores del ADC de los pacientes analizados en la sustancia blanca (A) y gris (B) de las distintas áreas cerebrales.

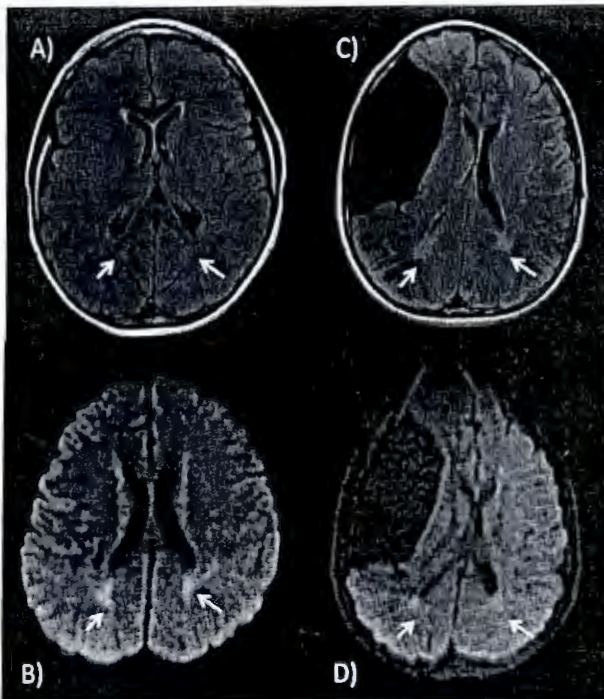
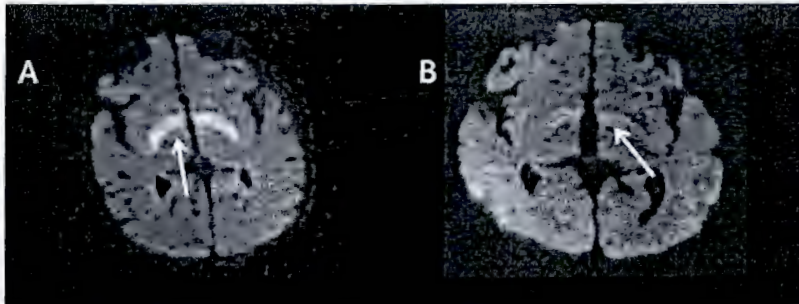
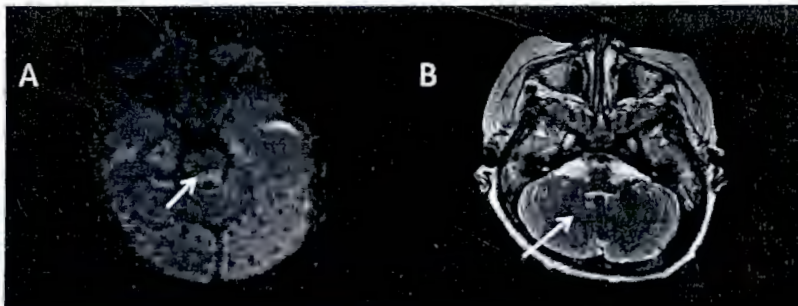


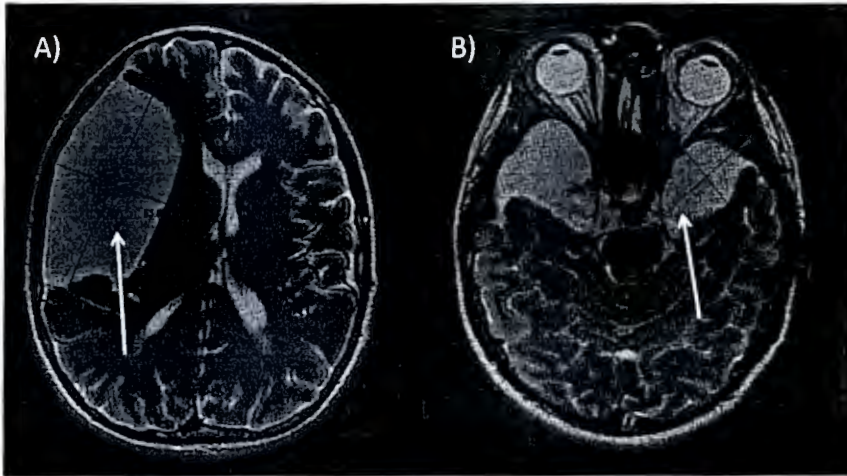
Figura 1. IRM cerebral, corte Axial en T2-Flair y Difusión, de pacientes con PKU clásica .A) Femenino 12 años de edad, en corte axial T2- Flair. Se muestra en flechas rojas hiperintensidad de la sustancia blanca peritrigonal simétrica. B) Mismo paciente en corte axial en secuencia Difusión, donde se observa restricción a la difusión de lesiones . C) Masculino de 15 años de edad, con hiperintensidad en sustancia blanca peritrigonal en T2- Flair. D) Se de demuestra la restricción a la Difusión en las lesiones.



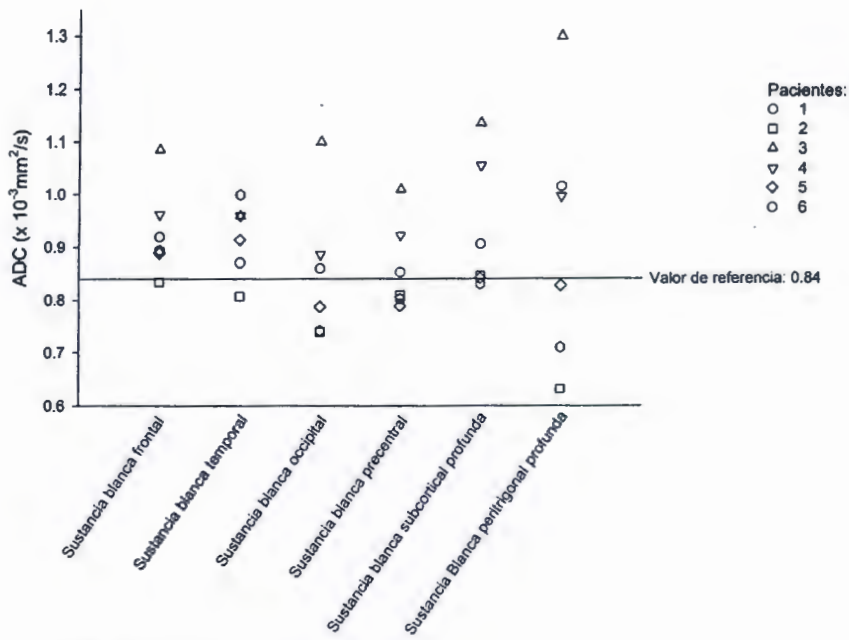
**Figura 2.** IRM cerebral en Difusión de pacientes con diagnóstico de PKU clásica. (A) Femenino 7 meses de edad con afección bilateral de ganglios basales. (B) Masculino de 1 año de edad con afección de núcleos basales. Las lesiones se señalan con flechas.



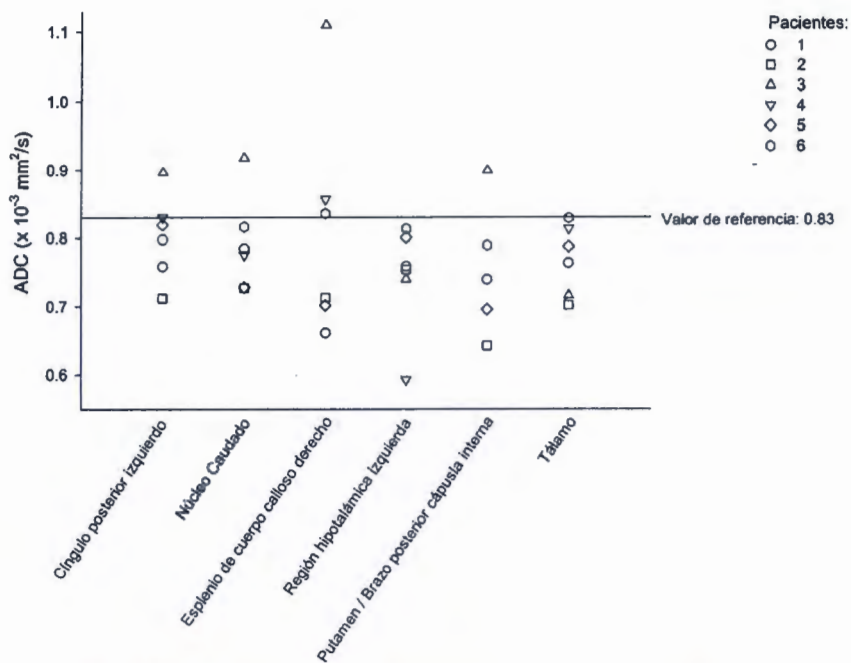
**Figura 3.** IRM cerebral de pacientes con diagnóstico de PKU clásica. (A) Corte axial en Difusión, se observa afección de tallo cerebral a nivel de pedúnculos cerebrales, en femenino de 7 meses de edad (B) Paciente masculino de 5 años de edad, con alteración en la señal en el cerebelo.



**Figura 4.** IRM cerebral, corte axial, T2- Flair. Paciente masculino 15 años de edad, con PKU clásica. Se observa Quiste fronto-temporal derecho de 9.1cm x 5.3 cm en sus diámetros mayores. Dicha lesión requirió tratamiento quirúrgico por efecto de masa. (B) Mismo paciente con Quiste temporal derecho de 4.3 x 3 cm en sus diámetros mayores.



**Figura 5A.** Coeficiente de difusión en sustancia blanca de pacientes con PKU.



**Figura 5B.** Coeficiente de difusión en sustancia gris de pacientes con PKU.

## Discusión

La neuropatología de los pacientes con PKU clásica no tratados ha sido previamente analizada por IRM por diversos investigadores (cuadro 1),<sup>23,25-27</sup> sin embargo, en este artículo presentamos por primera vez los hallazgos de neuroimagen en pacientes mexicanos con esta enfermedad (figuras 1-3). Cabe mencionar que este grupo estudiado, corresponde a la forma más grave de la enfermedad (PKU clásica) y que todos ellos tuvieron un diagnóstico y una intervención terapéutica muy tardía, por lo que el tiempo de exposición a la toxicidad de la Phe fue muy prolongado.

En la PKU, la IRM típicamente muestra señales anormales en la sustancia blanca periventricular y cerebral profunda, hallazgos que fueron corroborados en todos los pacientes mexicanos analizados.

Si bien la afección de estructuras tales como el cuerpo caloso, el tallo cerebral y el cerebelo son aparentemente raras en la PKU, estas han sido reportadas por diversos autores como hallazgos en pacientes con la forma clásica de la enfermedad,<sup>23</sup> siendo especialmente notables en aquellos pacientes de diagnóstico tardío o en aquellos cuyo control bioquímico terapéutico no es adecuado (es decir, aquellos cuyos niveles sanguíneos de Phe no se mantienen por debajo de  $360\mu\text{M}$ ).

Hasta el momento no se sabe con exactitud cómo y cuando ocurren las lesiones cerebrales en la PKU, sin embargo; se puede asumir que el daño inicial ocurre en la mielinización postnatal, y las estructuras cerebrales periventriculares y cerebrales profundas son recurrentes, pero se desconoce si la afección de estructuras tales como: cuerpo caloso, ganglios basales, tallo cerebral y cerebelo se presentan por el tiempo de exposición prolongado a la Phe, por los elevados niveles que alcanza dicho aminoácido y/o por una combinación de estos dos factores o más. Lo que encontramos en este estudio, es que todos los pacientes con PKU diagnosticada y tratada de manera tardía, presentaron lesiones cerebrales, y que existe una correlación clínica entre pacientes que presentaron movimientos paroxísticos no epilépticos (distonia, temblor), con la presencia de afección de ganglios basales, tallo cerebral y cerebelo.

Desde hace algunos años, se ha demostrado mediante el ADC, que la difusión de moléculas de agua está disminuida en las áreas lesionadas de los pacientes con PKU.<sup>26</sup>



**Cuadro 1.** Comparación de los hallazgos de IRM de pacientes con PKU en diversos estudios.

AUTOR	CASOS (Grupo estudiado)	HALLAZGOS
<i>Kono y cols, 2005.</i> <sup>25</sup>	21 pacientes de 3-44 años de edad. (9 hombres, 12 mujeres)	Hiperintensidad en T2, Flair de sustancia blanca. Restricción a la difusión en sustancia blanca profunda y disminución en el coeficiente de difusión aparente en aquellos con pobre apego al tratamiento (Phe >8.5 mg% en sangre).
<i>Manara y cols, 2009.</i> <sup>26</sup>	20 pacientes tratados tempranamente, edad promedio de 21.1 años (12 hombres, 8 mujeres)	Mejor sensibilidad en IRM con secuencias en Difusión, para la detección y clasificación de lesiones en sustancia blanca.
<i>Bodner y cols, 2012.</i> <sup>27</sup>	13 pacientes entre 8 y 33 años de edad, tratados tempranamente. (7 hombres, 6 mujeres)	Disminución del volumen cerebral total. Incremento de volumen de putámen.
<i>Medici y cols, 2012.</i> <sup>23</sup>	1 paciente de 10 meses de edad, con retraso global del neurodesarrollo y Síndrome de West.	Afección supra-infratentorial con afección de ganglios basales. Restricción a la Difusión en sustancia blanca, ganglios basales, cerebelo y tallo cerebral.
<i>Presente estudio</i>	6 pacientes de diagnóstico tardío, entre 7 meses a 15 años de edad. (4 hombres y 2 mujeres)	Hiperintensidad en T2 Flair, sustancia blanca peritrigonal. Restricción en Difusión en putámen, tallo cerebral, cerebelo. Quistes aracnoideos temporo-frontal derecho y temporal izquierdo.

Kono y colaboradores encontraron que los pacientes con pobre control metabólico tienen ADCs significativamente menores que los pacientes bien controlados.<sup>25</sup>

Se sabe que las concentraciones elevadas de sustancias peptídicas que aumentan la viscosidad, causan una restricción en la difusión (ADC↓)<sup>28</sup> y otros autores han propuesto que el ADC↓ puede relacionarse con la presencia de vacuolas tales como las observadas en las encefalopatías espongiiformes (por ejemplo en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob,<sup>29</sup> por lo que se puede sugerir que la disminución del ADC en los pacientes con PKU puede reflejar la presencia de espongiosis en la materia blanca.

Al igual que otros autores,<sup>25</sup> encontramos una disminución significativa del ADC en la sustancia blanca profunda, que en las áreas frontales y temporales más superficiales (figura 5 A y B), sin embargo los mecanismos que expliquen esta distribución espacial preferencial no han sido dilucidados.

Finalmente, llama la atención el caso de un paciente (figura 4) que presentó dos quistes aracnoideos, uno temporal izquierdo y otro fronto-temporal derecho; éste último por su tamaño requirió manejo quirúrgico. Si bien la presencia de quistes cerebrales puede ser fortuita, ya que hasta el 3% de población puede presentar dicha anomalía,<sup>30</sup> No pudimos en este caso definir, si dichos quistes son casuales o incrementaron su tamaño por cambios osmóticos relacionados con los niveles crónicamente tóxicos de Phe.

### **Conclusión**

Los pacientes con PKU clásica no detectados ni controlados de manera temprana, presentan estudios de IRM anormales, caracterizados por lesiones tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris, siendo predominantes en las áreas peritrigonales. Algunos pacientes tienen afección del cuerpo calloso, ganglios basales e incluso el cerebelo, estos hallazgos se relacionan con la presencia de cuadros clínicos más severos que incluyen la presencia de movimientos anormales paroxísticos. Los mecanismos por los cuales ocurren las lesiones evidenciadas en la IRM, su distribución espacial y su evolución son poco conocidos, por lo que requieren investigaciones posteriores. Las IRM son útiles para observar una disminución o desaparición de las lesiones, así también, cuando existe un control metabólico de la PKU por medio de la espectroscopía. El ADC puede ser herramienta de estabilidad de la enfermedad; por lo que sugerimos la realización de IRM en todos los pacientes con diagnóstico de PKU.

## Bibliografía

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376:1417-27.
2. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th edn. New York, NY: McGraw-Hill Inc, 2001:1667-724.
3. Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 2:S102-6.
4. Pérez-Dueñas B, Pujol J, Soriano-Mas C, Ortiz H, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Global and regional volumetric changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology* 2006; 66:1074-1078.
5. Pfaendner NH, Reuner G, Pietz J, Jost G, Rating D, Magnotta VA, et al. MR imaging-based volumetry in patients with early-treated phenylketonuria. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1681-5.
6. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;99 Suppl 1:S3-9.
7. Følling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harnals Stoffwechsellanomale in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler's Z PhysiolChem* 1934; 227: 169-76.
8. Aragón MC, Giménez C, Valdivieso F. Inhibition by L-phenylalanine of tyrosine transport by synaptosomal plasmamembrane vesicles: implications in the pathogenesis of phenylketonuria. *J Neurochem*. 1982;39:1185-7.
9. Herrero E, Aragón MC, Giménez C, Valdivieso F. Tryptophan transport into plasma membrane vesicles derived from rat brain synaptosomes. *J Neurochem*. 1983;40:332-7.

10. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inher Metab Dis.* 2009;32:46-51.
11. Bauman ML, Kemper TL. Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathol.* 1982;58:55-63.
12. Cordero ME, Trejo M, Colombo M, Aranda V. Histological maturation of the neocortex in phenylketonuric rats. *Early Hum Dev.* 1983;8:157-73.
13. Gazit V, Ben-Abraham R, Rudin M, Katz Y. Glucose-lowering effect of beta-phenylpyruvate in neonatal mice: a possible mechanism for phenylketonuria-related neurodegenerative changes. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003;141:137-40.
14. Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okun JG, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res.* 2006;59:544-8.
15. Burri R, Steffen C, Stieger S, Brodbeck U, Colombo JP, Herschkowitz N. Reduced myelinogenesis and recovery in hyperphenylalaninemic rats. Correlation between brain phenylalanine levels, characteristic brain enzymes for myelination, and brain development. *MolChemNeuropathol.* 1990;13:57-69.
16. Wyse AT, Sarkis JJ, Cunha-Filho JS, Teixeira MV, Schetinger MR, Wajner M et al. Effect of phenylalanine and its metabolites on ATP diphosphohydrolase activity in synaptosomes from rat cerebral cortex. *Neurochem Res.* 1994;19:1175-80.
17. Martinez-Cruz F, Pozo D, Osuna C, Espinar A, Marchante C, Guerrero JM. Oxidative stress induced by phenylketonuria in the rat: Prevention by melatonin, vitamin E, and vitamin C. *J Neurosci Res.* 2002;69:550-8.

18. Sitta A, Barschak AG, Deon M, Terroso T, Pires R, Giugliani R, et al. Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients. *Metab Brain Dis.* 2006;21:287-96.
19. Sitta A, Manfredini V, Biasi L, Treméa R, Schwartz IV, Wajner M, et al. Evidence that DNA damage is associated to phenylalanine blood levels in leukocytes from phenylketonuric patients. *Mutat Res.* 2009;679:13-6.
20. Ribas GS, Sitta A, Wajner M, Vargas CR. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31:653-62.
21. Simon KR, Dos Santos RM, Scaini G, Leffa DD, Damiani AP, Furlanetto CB, et al. DNA damage induced by phenylalanine and its analogue p-chlorophenylalanine in blood and brain of rats subjected to a model of hyperphenylalaninemia. *Biochem Cell Biol.* 2013;91:319-24.
22. Huang X, Lu Z, Lv Z, Yu T, Yang P, Shen Y, et al. The Fas/Fas ligand death receptor pathway contributes to phenylalanine-induced apoptosis in cortical neurons. *PLoS One.* 2013;8(8):e71553. doi: 10.1371/journal.pone.0071553.
23. Medici C, Varacchi C, González G. Unusual case of phenylketonuria with atypical brain magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2012;28:1496-1499.
24. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 1994;344:87-90.
25. Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, et al. Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology.* 2005;236:630-636.

26. Manara R, Burlina AP, Citton V, Ermani M, Vespignani F, Carollo C, et al. Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. *Neuroradiology*. 2009;51:803-12.
27. Bodner KE, Aldridge K, Moffitt AJ, Peck D, White DA, Christ SE. A volumetric study of basal ganglia structures in individuals with early-treated phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;107:302-7.
28. Phillips MD, McGraw P, Lowe MJ, Mathews VP, Hainline BE. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:1583-6.
29. Bahn MM, Kido DK, Lin W, Pearlman AL. Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1997;54:1411-5.
30. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2007;22(2):E7.