Editorial

Han transcurrido ya 76 años desde que el médico noruego Asbjørn Følling observó en 1934 que varios pacientes con retraso mental despedían un olor extraño. Dedujo que lo causaba algo llamado ‘ácido fenilacético’. La orina de los pacientes también presentaba un nivel muy elevado de un compuesto químico denominado ‘fenilcetona’, término del cual derivó el nombre de la enfermedad, es decir, fenilcetonuria (FCU), acuñado por Lionel Sharpless Penrose. Catorce años antes, Pearl Back, conocida sobre todo por su novela *The Good Earth* (La Buena Tierra) ganadora del premio Pulitzer, quedó encantada con el nacimiento de su hija Carol en 1920, alegría que se convirtió en dolor indecible cuando comprobó que la pequeña no podía desarrollarse normalmente. Buck fue incapaz de descubrir cual era el fallo de su hija, que crecía con retraso mental como consecuencia de la FCU. En 1950, la autora publicó *The Child Who Never Grew* (La Niña que Nunca Creció), con la esperanza de que su experiencia pudiera ayudar a otras personas. Sólo un año después, en 1951, Horst Bickel elaboró la primera fórmula para la FCU mientras trabajaba en Birmingham, Reino Unido. La insípida bebida de proteínas proporcionaba numerosos aminoácidos pero no contenía fenilalanina (Phe). Por vez primera, los pacientes con FCU podían obtener la mayor parte de la nutrición necesaria manteniendo al mismo tiempo bajos los niveles hemáticos de Phe. El médico y microbiólogo Robert Guthrie desarrolló una prueba simple de detección sistemática de recién nacidos para determinar el nivel elevado de Phe en la sangre mediante la mundialmente conocida ‘tarjeta de Guthrie’. Con la puesta en práctica de esta prueba, Guthrie franqueó el paso a la detección sistemática masiva internacional en la década de los 60. De este modo, la FCU se incorporó a los programas mundiales de detección sistemática de enfermedades metabólicas. El éxito de la detección sistemática masiva de la FCU y otras enfermedades metabólicas permitió obtener un conocimiento diferente de numerosos trastornos metabólicos por medio de la detección precoz de una alteración genética antes de que la enfermedad pudiera manifestar sus

síntomas. En beneficio del paciente, el genotipo puede evaluarse antes del desarrollo del fenotipo de la FCU, lo cual constituye un desplazamiento fundamental desde la enfermedad como entidad clínica hasta un tratamiento que puede evitar el daño cerebral crónico.

El conocimiento actual sobre este primer trastorno metabólico detectado, la FCU, ha aumentado en el curso de las últimas décadas, tanto que parecía apropiado abordar estos resultados en un número de *Annales Nestlé* y proporcionar una perspectiva general de las técnicas y los métodos actuales para el diagnóstico y las modalidades terapéuticas de la FCU, dado que un importante número de pacientes afectados han alcanzado ahora la edad adulta media.

Johannes Zschocke, de la División de Genética Humana en Innsbruck, Austria, aporta una perspectiva general de la base molecular de la FCU y su relación desde el genotipo hasta el tratamiento clínico. En todo el mundo se han descubierto 556 mutaciones del gen fenilalanina hidroxilasa (FAH). La calidad del análisis de las mutaciones de la FCU es muy importante, dado que se ha llegado a saber que alrededor del 8% de todos los informes de laboratorios que utilizaban métodos exhaustivos de detección de mutaciones, como el orden de sucesión de todos los exones del gen FAH, contenían genotipos incorrectos. También se observaron deficiencias graves en la interpretación de los datos del genotipo. En un caso, varios laboratorios clasificaron erróneamente una mutación de hiperfenilalaninemia leve (asociada a la forma leve de deficiencia de FAH, que no requiere tratamiento), y algunos ofrecieron incluso un diagnóstico prenatal, aunque un niño ‘afectado’ se hallase completamente indemne con respecto a la FCU. Zschocke llegó a la conclusión de que los servicios de diagnóstico molecular debían correr únicamente a cargo de laboratorios familiarizados con las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo en los trastornos respectivos. Aunque los análisis de las mutaciones no son absolutamente esenciales en el tratamiento de pacientes con FCU, contribuyen a conocer las características molecula-

res de la deficiencia de FAH en el paciente individual y ayudar en las decisiones terapéuticas. Son útiles en el tratamiento de todos los pacientes con FCU siempre que se disponga de la aptitud necesaria para interpretar los resultados correctamente y los costes de los estudios de ADN no sean prohibitivos.

Olaf Bodamer, del Instituto de Enfermedades Metabólicas Congénitas de la Universidad Médica Paracelsus de Salzburgo, Austria, describe los procedimientos actuales de detección sistemática en los recién nacidos. Después del éxito mundial de la prueba de Guthrie, la detección sistemática en los recién nacidos ha sido admitida como una importante medida de salud pública, con beneficios directos para los individuos afectados y sus familias y ventajas indirectas para la sociedad en conjunto. Los trastornos sujetos a la detección sistemática tienen que acatar los criterios elaborados en 1968 por Wilson y Jungner como parte de una iniciativa de la OMS sobre los principios y la práctica de la detección sistemática para enfermedades. Según estos autores, 'la idea primordial de la detección y el tratamiento precoz de enfermedades es esencialmente simple. No obstante, la vía para lograr el éxito (por una parte, administrando tratamiento a las personas con enfermedad no detectada previamente y, por otra, evitando perjudicar a las que no necesitan tratamiento) dista mucho de ser simple, aunque en ocasiones puede aparecer engañosamente fácil'. Aunque estos principios básicos siguen siendo válidos en la actualidad, han sido adaptados a las necesidades de la detección sistemática moderna de recién nacidos. En términos ideales, los trastornos sujetos a detección sistemática deben ser razonablemente frecuentes y constituir un importante problema de salud pública. Debe conocerse el curso natural de la enfermedad y aplicar una modalidad de tratamiento o intervención que altere dicho curso natural para beneficiar al paciente afectado. De muchas formas, la FCU ha mostrado el camino y ha sido el primer trastorno en satisfacer todos los criterios, tal vez con la excepción de los países donde la incidencia de FCU en el nacimiento es baja, como Finlandia y Japón. Actualmente, la prueba de Guthrie ha sido sustituida por la espectrometría de masas en tándem, que fue instaurada en los laboratorios de detección sistemática de recién nacidos durante el final de la década de los 90. La ventaja principal de esta técnica es el análisis simultáneo, plenamente automatizado, de diferentes analitos, como aminoácidos incluyendo Phe y especies de acilcarnitina. La sensibilidad diagnóstica de la espectrometría de masas en tándem para la hiperfenilalaninemia/FCU es superior en comparación con otras técnicas analíticas. La medición del cociente Phe/tirosina puede contribuir a diferenciar entre falsos positivos y casos de hiperfenilalaninemia/FCU.

En su artículo, Erin L. MacLeod y Denise M. Ney, del Departamento de Ciencias Nutricionales de la Universidad de Wisconsin en Madison, EE.UU., cubren el tratamiento nutricional de la FCU. El objetivo del tratamiento nutricional para los pacientes afectados de FCU consiste en mantener concentraciones plasmáticas de Phe que sustenten un crecimiento, un desarrollo y una función mental óptimos, al mismo tiempo que proporcionan una dieta nutricionalmente completa. El creci-

miento y el desarrollo normales constituyen el desenlace positivo observado con el diagnóstico y el tratamiento precoz de lactantes con FCU que reciben una dieta pobre en Phe, nutricionalmente suficiente. La evaluación de las puntuaciones del coeficiente de inteligencia (CI) en individuos con FCU tratados poco tiempo después del nacimiento hasta los 12 años de edad, que mantenían concentraciones plasmáticas de Phe dentro de los márgenes terapéuticos recomendados, muestra una puntuación CI media de 101 ± 11 . El objetivo durante todo el ciclo vital es la adhesión continua, ininterrumpida a la dieta, dado que una vez que la dieta de FCU se interrumpe, es extremadamente difícil reinstaurarla. El cumplimiento con la dieta de FCU y el logro del control metabólico se consigue fácilmente en la lactancia y la primera infancia, antes de que los niños inicien las actividades escolares. No es sorprendente que el cumplimiento llegue a constituir un problema significativo durante la adolescencia. Teniendo en cuenta el deficiente cumplimiento alimentario con la dieta pobre en Phe después de la primera infancia, se precisan nuevos enfoques para reducir la concentración de Phe en el plasma y el cerebro, con el potencial de liberalizar la dieta permitiendo una mayor ingestión diaria de Phe. La administración de H₄-biopterina y aminoácidos neutros de gran tamaño son dos abordajes terapéuticos nuevos que se han introducido recientemente y resultan eficaces en individuos con FCU seleccionados. El problema más importante para vivir con la FCU es la adhesión vitalicia a una dieta que permite sólo una ingestión reducida de alimentos naturales y requiere una ingestión suficiente de una fórmula de aminoácidos para proporcionar la suficiencia nutricional. Entre los nuevos tratamientos que pueden contribuir a liberalizar la dieta estricta para algunos pacientes con FCU destacan la farmacoterapia con H₄-biopterina y el aporte complementario de aminoácidos neutros de gran tamaño.

Ronen Eavri y Haya Lorberboum-Galski, del Instituto Picower para Aprendizaje y Memoria, MIT, Cambridge, Mass., EE.UU. y el Departamento de Biología Molecular, Facultad de Medicina, IMRIC, Universidad Hebrea de Jerusalén, Israel, se centran en enfoques novedosos del tratamiento de la FCU. Estos autores analizan el aporte complementario de H₄-biopterina y aminoácidos neutros de gran tamaño en la dieta de FCU estándar de pacientes afectados de FCU, así como el abordaje potencial de soluciones de enzimas y la posibilidad de la terapéutica génica. El enfoque terapéutico sustitutivo de enzimas resultó ser prometedor utilizando Phe-amoniaco liasa (PAL) derivado de hongos, plantas y cianobacterias. No obstante, la PAL ha tropezado con algunos obstáculos en el curso de su aprobación para el tratamiento de la FCU, debido al hecho de que la enzima es degradada en el intestino o atacada por el sistema inmunitario y, en consecuencia, resulta incapaz de reducir la Phe hemática hasta los niveles requeridos. Se han realizado esfuerzos para proteger a la enzima de la degradación, recurriendo a la mutagénesis dirigida a la zona activa y a la modificación química con polietilenglicol, manteniendo al mismo tiempo su actividad específica. Hasta la fecha se ha con-

firmado que estos intentos han sido parcialmente beneficiosos. Recientemente, se han evaluado adicionalmente diferentes variantes de polietilenglicol-PAL diseñado en un modelo de ratones con FCU y se ha observado una reducción de los niveles hemáticos de Phe durante un periodo experimental de 90 días en ratones tratados con una de las variantes examinadas. Si bien estos resultados son alentadores, la evaluación ulterior de este tratamiento potencial revelará si la PAL podría actuar en el tratamiento a largo plazo de la FCU. Por otra parte, el uso de proteínas de fusión de FAH unidas al transactivador de transcripción del VIH podría constituir un modo prometedor de introducir la enzima ausente dentro del hígado. Estas proteínas conservan todas las características de la enzima FAH, como la afinidad de fijación al sustrato Phe, la conversión dosis-dependiente de Phe en tirosina y la capacidad para formar complejos multiméricos. Sin embargo, por la fusión de estas enzimas con diferentes dominios efectores obtienen una importante característica adicional, es decir, la aptitud para ser liberadas dentro de células efectoras. Se ha confirmado que estas proteínas se internalizan en células diferentes y, una vez en su interior, reducen las concentraciones de Phe convirtiendo este aminoácido en tirosina.

La observación de la función neuropsicológica en la FCU tratada precozmente es descrita pormenorizadamente por Louise H. Crossley y Peter J. Anderson del Royal Children's Hospital de Parkville, Vic., Australia. Las observaciones de aptitudes cognitivas específicas, función motora, elaboración de información, lenguaje, así como memoria, aprendizaje, atención y conducta, son parámetros importantes para la evaluación neuropsicológica de los pacientes con FCU. En esta revisión se demuestra que si bien los niños tratados por FCU precoz y continuamente se libran de un deterioro intelectual grave, presentan un mayor riesgo con respecto a toda una gama de deterioros neuropsicológicos. Aunque se hayan rea-

lizado numerosos estudios neurofisiológicos, los resultados obtenidos no han sido coherentes. La función ejecutiva ha atraído el máximo interés y, si bien en el grueso de los estudios se han descrito deficiencias en este dominio, también existe una investigación contradictoria. El retraso en la velocidad de elaboración parece ser un motivo de preocupación muy importante con respecto a los pacientes afectados de FCU, dado que puede tener implicaciones para la memoria y el aprendizaje, así como para la función ejecutiva. También se han observado deterioros en otras áreas, entre los que destacan el control motor fino, la atención, la memoria y el aprendizaje. Teniendo en cuenta estas dificultades, no es sorprendente que en cohortes de FCU se hayan descrito mayores tasas de problemas escolares y conductuales. En suma, la investigación realizada hasta la fecha daría a entender que la FCU no se asocia a una pauta específica de deficiencias, si bien la velocidad de elaboración y la disfunción ejecutiva son dos ámbitos de preocupación fundamentales.

Los descubrimientos realizados en esta enfermedad metabólica individual, la FCU, durante los últimos 76 años, han permitido el conocimiento fundamental de una detección sistemática masiva neonatal general en todo el mundo y, en consecuencia, la prevención de fenotipos de numerosas enfermedades metabólicas. Además, se han desarrollado nuevos fármacos y compuestos como aportes complementarios a la dieta de FCU y, tal vez, se han abierto vías para nuevas pautas terapéuticas que podrían superar la carga que representa una dieta vitalicia, no muy sabrosa.

Michael J. Lentze, Bonn

Olle Hernell, Umeå

Maria Makrides, Adelaida

Frank Ruemmele, París

Noel W. Solomons, Ciudad de Guatemala

Hania Szajewska, Varsovia