

01421  
205



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

***FENILCETONURIA EN PACIENTES  
PEDIATRICOS***

**T E S I S I N A**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**CIRUJANA DENTISTA**  
**P R E S E N T A:**

**MARIA GUADALUPE MEJORADA SANCHEZ**

**DIRECTORA: C.D. GRACIELA ABE KASHIMA.**

**ASESOR: M.C. JOSE LUIS RUBIO SOTO.**

*Graciela Abe K.*

**MEXICO, D. F.**

**2003**

**A**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**En memoria de mi Hermano.**

**A mi Madre.**

**Por su gran ayuda para superarme.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Nejorada Sánchez  
María Guadalupe

FECHA: 6 - Octubre - 2003

FIRMA: Nejorada Sánchez

**A mis Maestros:**

**Por sus grandes enseñanzas y su apoyo desinteresado.**

.C.D. Graciela Abe.

.C.D.M.O Angel Kameta.

.M.C. José Luis Rubio.

## INDICE.

	Introducción.	
1	Concepto de Fenilcetonuria.....	1
2	Antecedentes históricos. ....	3
3	Etiología. ....	5
	3.1 Sistema de hidroxilación de la fenilalanina. ....	7
4	Patogenia. ....	9
	4.1 Bloqueo metabólico. ....	9
	4.2 Defectos en el transporte.....	10
5	Nivel genético. ....	11
6	Manifestaciones clínicas.....	15
	6.1 Manifestaciones clínicas en cavidad oral.....	19
	6.2 Amelogénesis. ....	20
	6.3 Hipoplasia del esmalte.....	22
7	Incidencia. ....	26
8	Fenilcetonuria materna.....	28
9	Diagnóstico. ....	30
	9.1 Diagnóstico diferencial.....	34
10	Tratamiento ....	35
	10.1 Tratamiento dietético.....	35
	10.2 Tratamiento odontológico. ....	40
	10.2.1 Tratamiento preventivo.....	41
	10.2.2 Tratamiento clínico. ....	42
	10.3 Tratamiento sintomático. ....	44
11	Pronóstico. ....	45
12	Conclusiones. ....	46
13	Glosario. ....	47
	Bibliografía. ....	52

## INTRODUCCION

Los conceptos actuales de las enfermedades metabólicas congénitas, se basan en gran medida en las investigaciones de los trastornos de los aminoácidos. La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica congénita también llamada hiperfenilalaninemia; se debe a una alteración en la conversión del aminoácido fenilalanina a tirosina.

Los antecedentes históricos de la fenilcetonuria, se iniciaron en 1908 cuando Sir Archibald Garriod introduce por primera vez el concepto de "error metabólico congénito", para referirse a trastornos del déficit enzimático parcial o completo.

La fenilcetonuria, se debe a una disminución de la actividad del complejo enzimático denominado fenilalanina hidroxilasa. Este sistema enzimático completo sólo se efectúa en el hígado humano, para lo cual requiere de la enzima 4-Hidroxilasa.

El proceso patológico de la fenilcetonuria, se expresa a través de dos procesos: El bloqueo metabólico y el defecto en el transporte de la fenilalanina.

La fenilcetonuria se hereda en forma autosómica recesiva. Existen seis mutaciones diferentes que producen deficiencia de la enzima fenilalanina 4-hidroxilasa, cuyo locus genético se ha localizado por estudios de mapeo, en el cromosoma 12. Los hijos de mujeres con fenilcetonuria son forzosamente heterocigotos, es decir, portadores asintomáticos. Pero si el padre es heterocigoto, los hijos corren riesgo del 50% de manifestar la enfermedad. Casi el 95% de los hijos de mujeres fenilcetonúricas, presentan anomalías congénitas.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se presentan a nivel neurológico, morfológico, dermatológico y dental; mismo que en el momento del nacimiento no se observan, pero se hacen evidentes a partir del quinto día de vida y se agravan en forma progresiva.

Se estima que la fenilcetonuria se presenta en 1/10 000 recién nacidos. Se han realizado estudios en poblaciones de diversos países, para establecer con más certeza la frecuencia poblacional de la fenilcetonuria.

Más del 90% de los hijos de mujeres con fenilcetonuria presentan retraso mental, causado al parecer no por su propia constitución genética, sino por su desarrollo intrauterino en madres con niveles anormalmente altos de fenilalanina; debido a los efectos teratógenos del aminoácido que atraviesa la placenta y afecta el desarrollo del feto.

En la actualidad se dispone de métodos de diagnóstico para fenilcetonuria bastante seguros, que pueden aplicarse a grandes masas de población, en el período prenatal, y en los recién nacidos. También es posible detectar a los portadores asintomáticos, es decir, los heterocigotos.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento de la fenilcetonuria es fundamentalmente dietético, odontológico y sintomático.

La fenilcetonuria, una enfermedad susceptible de ser controlada a través del diagnóstico y tratamiento oportunos.

## **1- CONCEPTO DE FENILCETONURIA**

La fenilcetonuria pertenece al grupo de los padecimientos denominados "errores metabólicos congénitos". También se llama hiperfenilalaninemia, se debe a una alteración de la conversión del aminoácido fenilalanina a tirosina, y se caracteriza por un aumento en la concentración de fenilalanina en sangre, así como de la excreción de fenilalanina y de sus metabolitos fenilpiruvato, fenilacetato, fenilactato y fenilacetil glutamina en la orina, junto con retraso mental y del desarrollo.

Todos los polipéptidos y proteínas son polímeros de 20 aminoácidos diferentes. Ocho de los aminoácidos se consideran esenciales porque no son sintetizados por el ser humano y se obtienen a partir de la dieta. La fenilalanina es un aminoácido esencial que se encuentra en todas las proteínas naturales, en una proporción que oscila entre 3 y 6%, y cuyos requerimientos medios diarios se sitúan en torno a los 20 mg. En su metabolismo esencialmente hepático y renal, el primer paso es siempre la transformación irreversible a tirosina, por acción de la fenilalanina hidroxilasa.

La mayor parte de los aminoácidos del organismo se hallan integrados dentro de las proteínas, pequeñas acumulaciones intracelulares de aminoácidos libres en equilibrio con los reservorios extracelulares del plasma, líquido cefalorraquídeo y luz del intestino y del riñón. Desde el punto de vista fisiológico algunos aminoácidos como glicina y aminobutírico, actúan como neurotransmisores; mientras que otros como fenilalanina, tirosina, triptófano y glicina, son precursores de hormonas, coenzimas, pigmentos, purinas o pirimidinas.

Cada aminoácido posee una vía de degradación peculiar, utilizándose el nitrógeno y el carbono para la síntesis de otros aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos.

"Los conceptos actuales sobre las enfermedades metabólicas hereditarias se basan en gran medida en las investigaciones de los trastornos de los aminoácidos. Se trata de padecimientos cuya incidencia es de un caso por 10 000 habitantes para cistinuria, alcaptonuria, fenilcetonuria. Habitualmente estos trastornos se denominan según el compuesto que se acumula en mayor concentración en sangre o en la orina. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades se pueden prevenir o mitigar con la prontitud en el diagnóstico y la restricción dietética de la proteína, aminoácido o suplemento vitamínico específico.<sup>1</sup>

En la fenilcetonuria clásica, también llamada enfermedad de Folling que nos ocupa en esta tesina, se presenta deficiencia casi total de la enzima hidroxilasa, necesaria para conversión de fenilalanina en tirosina.

Como veremos más adelante, la fenilcetonuria se hereda en forma autosómica recesiva, distribuyéndose ampliamente entre la raza blanca y la oriental. Este trastorno es raro entre la raza negra.

Por otra parte, la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa en los heterocigotos, es inferior a la de los individuos sanos, pero superior a la de los homocigotos afectados. Y aun cuando los portadores heterocigotos se encuentran clínicamente asintomáticos, muestran un ligero aumento en la concentración plasmática de fenilalanina.

---

<sup>1</sup> Harrison. Principios de Medicina Interna. México. 1991.

## **2- ANTECEDENTES HISTORICOS**

En 1908, Sir Archibald Garriod introdujo por primera vez el concepto de "error metabólico congénito", para referirse a trastornos en los que intuyó debía existir algún déficit enzimático, parcial o completo, que determinase un bloqueo en la correspondiente vía metabólica. En la actualidad se conocen varios centenares de trastornos encuadrables dentro de los errores congénitos del metabolismo.

Las enfermedades causadas por defectos enzimáticos en la vía catabólica de la fenilalanina, han sido muy estudiados y constituyen un modelo inicial para la comprensión general de los errores congénitos del metabolismo. Las hiperfenilalaninemias, descritas por primera vez por Folling en 1934, han sido un punto de referencia constante para otras aminoacidopatías cuando se ha pretendido explicar la eventual multiplicidad patogénica de un mismo trastorno clínico, el mecanismo implicado en el deterioro neurológico o la importancia del diagnóstico precoz y de la restricción dietética en el tratamiento.

En 1937, fue utilizado por primera vez el término "fenilcetonuria" por Penrose y col. Hasta entonces era llamada enfermedad de Folling u Oligofrenia fenilpirúvica.

En 1953, Jervis demostró que la fenilcetonuria ocurre en virtud de la dificultad de los pacientes para convertir la fenilalanina en tirosina a nivel hepático. En ese mismo año demostró que el error metabólico de la fenilcetonuria estaba en el déficit de la enzima fenilalanina-hidroxilasa, y que se encontraba prácticamente inactiva en los pacientes afectados.

En 1954, Bickel dio a conocer que las dietas con bajo contenido de fenilalanina eran favorables para los pacientes, pudiendo evitar la deficiencia mental que provoca la fenilcetonuria. Esto fue comprobado por Amstrong en 1955.

En 1956, Hisia y col. Lograron realizar la detección de heterocigotos, para la fenilcetonuria.

En 1961, Guthrie desarrolló un test de detección de fenilcetonuria en masa. Actualmente es la prueba más utilizada en poblaciones de recién nacidos.

En México, el Doctor en Genética Humana Antonio Velázquez, de la Universidad de Michigan, comenzó a estudiar hace 25 años los errores genéticos del metabolismo en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Con la realización del tamizaje metabólico en recién nacidos y la atención de los enfermos, llegó a una conclusión: " si se conoce la causa de estas enfermedades, porqué no prevenirlas". A pesar de la trascendencia de su trabajo, el primer programa piloto del tamiz neonatal efectuado de 1974 a 1977, tuvo que suspenderse por falta de apoyo. No obstante el doctor Velázquez mantuvo el proyecto en el nivel experimental.

El 6 de octubre de 1980, se estableció en el Instituto Nacional de Pediatría, mediante un convenio entre la UNAM y el DIF, la Unidad de Genética de la Nutrición (UGN). Tiene como funciones investigar el papel del genoma en el control del metabolismo y sus repercusiones sobre la nutrición; impulsar el conocimiento sobre las enfermedades metabólicas hereditarias y aplicarlo para una mejor comprensión clínica de la desnutrición infantil, contribuir a la prevención y en su caso, proporcionar asistencia médica a los niños afectados con estas raras patologías, así como desarrollar e innovar tecnologías útiles para lograr estos objetivos.

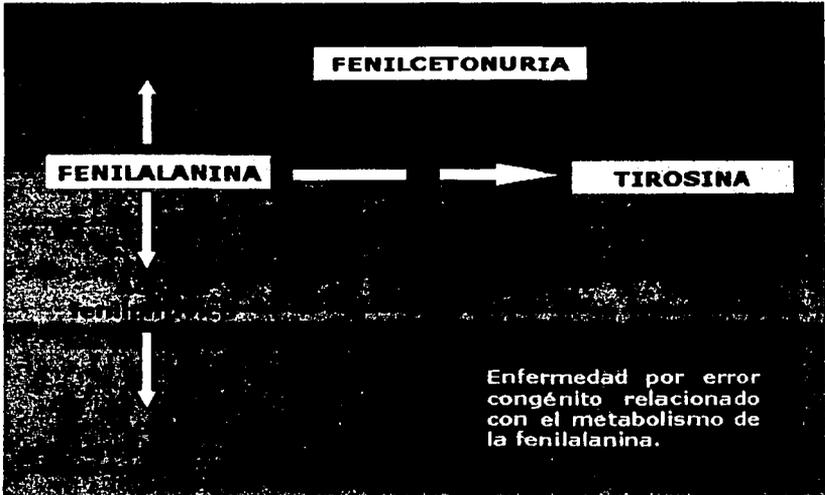
En 1986, la investigación biomédica básica sobre genética de la nutrición, iniciada por el Doctor Antonio Velázquez, deriva en un programa nacional de salud. Durante la administración del Doctor Guillermo Soberon como titular de la Secretaría de Salud, se concretó el programa de detección neonatal consolidado como programa nacional de prevención del retraso mental, en el período del Doctor Jesús Kumate en la misma secretaría.

Actualmente el tamiz metabólico neonatal se aplica obligatoriamente a los recién nacidos en las instituciones del sector salud, a fin de evitar anualmente cerca de mil nuevos casos de retraso mental, a causa del hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria. Cuatro laboratorios especializados, coordinados por la UGN, ubicados en el Distrito Federal, Torreón, Coahuila, Guanajuato y Mérida, cubren por regiones todo el territorio nacional. Las muestras se obtienen después de las 48 horas de vida y antes de que los niños cumplan un mes, son enviadas por correo al igual que los resultados; de existir resultados positivos, se realiza una prueba confirmatoria y si resulta positiva, se inicia de inmediato el tratamiento.

### 3- ETIOLOGÍA

La fenilcetonuria se debe a una disminución de la actividad del complejo enzimático denominado fenilalanina-hidroxilasa, cuyo objetivo es la conversión de fenilalanina a tirosina. Este sistema enzimático sólo se expresa en el hígado humano; para lo cual se requiere de la enzima hidroxilasa cuyo locus genético se localiza en el cromosoma 12.

La fenilcetonuria se caracteriza por el aumento en la concentración de fenilalanina en sangre, debido a que la fenilalanina-hidroxilasa se encuentra casi totalmente desaparecida. (Fig. 1).



La tirosina tiene relación con la síntesis de glucógeno a partir de no carbohidratos y en la transformación del glucógeno en glucosa, aumentando el azúcar sanguíneo; con la tasa de del metabolismo de lípidos, proteínas, carbohidratos agua, vitaminas y minerales; con la regulación del metabolismo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

y las reacciones oxidativas de las células tisulares por lo que influye en el control de la temperatura corporal. Influye en el desarrollo tanto físico como mental en las personas jóvenes, mediante la estimulación del crecimiento y diferenciación de los tejidos, y en las personas adultas estimula los procesos mentales. Incrementa la secreción paratiroidea, la cual, a su vez estimula la reabsorción del calcio en el hueso. Incrementa la actividad osteoblástica (formación de la matriz ósea) más que osteoclástica (crecimiento, reparación, destrucción y resorción del tejido óseo) en los huesos.

### 3.1- SISTEMA DE HIDROXILACIÓN DE LA FENILALANINA.

La fenilalanina es un aminoácido esencial que participa en la síntesis de proteínas en los tejidos y cuya vía metabólica de mayor importancia fisiológica implica su conversión a tirosina, mediante una reacción de hidroxilación catalizada por la enzima fenilalanina-4hidroxilasa (FAH).

Los componentes esenciales del sistema son los siguientes:

- La enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH).
- La tetrahidrobiopterina (BH4).
- La dihidropteridinarreductasa (DHPR).

La conversión de fenilalanina a tirosina se puede alterar por defectos en los tres componentes. Todas las alteraciones en el sistema de hidroxilación de la fenilalanina se denominan en conjunto hiperfenilalaninemias. Algunas no tienen consecuencias clínicas, otras producen retardo mental grave y daño neurológico.

El modo de herencia de las hiperfenilalaninemias por defecto en cualquiera de los tres componentes, es autosómico recesivo.

Los productos de la reacción catalizada por la fenilalanina hidroxilasa son: tirosina, agua y dihidrobiopterina quinonoide (qBH2).

La DHPR (dihidropteridinarreductasa) es la enzima causante de la regeneración de BH4 (tetrahidrobiopterina) a partir de qBH2 (dihidrobiopterina quinonoide), para que sea reutilizado en la reacción de

hidroxilación. La DHPR y el cofactor BH4, también se requieren para las reacciones de hidroxilación de la tirosina y del triptófano. En el humano sólo en el hígado está presente el sistema completo de hidroxilación de la fenilalanina.

## **4 - PATOGENIA**

La anomalía más común en el metabolismo de la fenilalanina es la fenilcetonuria clásica. En este error metabólico congénito la conversión de fenilalanina a tirosina está bloqueada debido a la deficiencia casi total de la enzima FAH en el hígado. Como consecuencia del bloqueo metabólico por la deficiencia de la enzima, se acumula fenilalanina en los tejidos y líquidos corporales, y se vuelven importantes las vías alternas del metabolismo de la fenilalanina originando producción mayor de los ácidos fenilpirúvico, feniláctico y fenilacético, y la excreción de los mismos, los cuales en condiciones normales no se encuentran en la orina. El defecto metabólico en las aminoacidopatías puede incidir en dos tipos de procesos muy distintos que ahora veremos.

### **4.1 BLOQUEO METABÓLICO.**

Cuando una cadena metabólica se interrumpe como resultado de una deficiencia enzimática, se producen varios tipos de consecuencias: acumulación de sustancias que preceden al bloqueo, déficit de compuestos distales al mismo, desarrollo de vías metabólicas colaterales (poco importantes en condiciones normales, pero que aquí tratan de reconducir a los productos bloqueados), inhibición secundaria de otros caminos metabólicos por alguna de las sustancias acumuladas, y finalmente elevación de los niveles plasmáticos y consiguiente aparición en orina de los compuestos anormales o de aminoácidos en exceso.

## 4.2 DEFECTO EN EL TRANSPORTE.

El mecanismo íntimo de transporte de los aminoácidos, a través de la membranas celulares, no es bien conocido, aunque si se han identificado distintos sistemas (difusión activa, facilitada o mediada, pasiva y de intercambio), más o menos específicos para algunos de ellos. Muchos de estos sistemas consumen energía y tienen una capacidad de carga limitada (transporte máximo). Además, pueden ser inhibidos por diversos fármacos o incluso por otros aminoácidos (hiperaminoacidurias acompañantes o por competición).

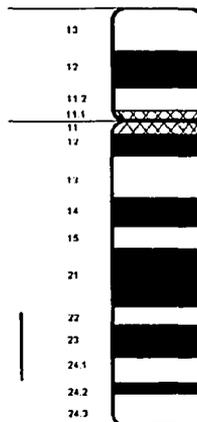
Desde el punto de vista clínico, las aminoacidopatías ocasionan manifestaciones muy variadas, que implican a distintos órganos y sistemas, y que oscilan entre las formas asintomáticas, simple hallazgo de laboratorio, y las extremadamente severas o incompatibles con la vida. Esta variabilidad está relacionada con la importancia biológica de la vía metabólica afectada, el grado de severidad del bloqueo enzimático, la toxicidad de las sustancias acumuladas, la trascendencia orgánica de los productos que se dejan de sintetizar, la posibilidad de desarrollar vías degradativas alternativas que catabolicen los compuestos acumulados, etc.

## 5- NIVEL GENÉTICO.

El sistema enzimático que permite la conversión del aminoácido fenilalanina a tirosina, sólo se realiza en el hígado del ser humano, para lo cual requiere de la enzima fenilalanina-4 hidroxilasa (FAH), cuyo locus genético se ha localizado por estudios de mapeo en el cromosoma 12. Existen seis mutaciones diferentes que producen la deficiencia de FHA o incluso casi su total desaparición, entre las mutaciones se encuentran cambios aleatorios, defectos de empalme y deleciones parciales. (Fig. 2).

CROMOSOMA 12

p



REGION AFECTADA  
POR LA MUTACION

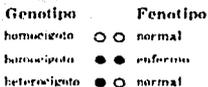
q

La fenilcetonuria es heredada en forma autosómica recesiva. Casi el 95% de los hijos de mujeres homocigotas (fenilcetonúricas) presentan anomalías congénitas. La mayoría son heterocigotos (portadores asintomáticos), hay pocos homocigotos es decir, los hijos de mujeres fenilcetonúricas son forzosamente heterocigotos y no desarrollan la enfermedad, pero si el padre

es heterocigoto, los hijos corren riesgo del 50% de manifestar la enfermedad. (Fig. 3).

Arbol genealógico de una familia con una enfermedad heredada en forma recesiva

Simbolos

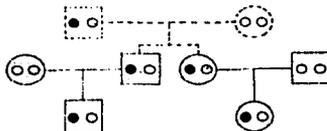


1) Un hombre heterocigoto para el gen defectuoso y una mujer con ambos genes sin defecto tienen, por ejemplo, un hijo y una hija heterocigotos para el gen defectuoso.

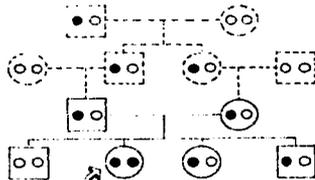


Fig. 3

2) A su vez, cada uno de los hijos de la familia ilustrada en la figura anterior tiene un descendiente heterocigoto.



3) Si estos primos hermanos heterocigotos para el gen defectuoso se casan y llegan a tener, por ejemplo, cuatro hijos...



uno de ellos puede ser heterocigoto para la enfermedad.

A la temperatura y presión a las que vive el hombre, casi ninguna reacción bioquímica se llevaría a cabo si no fuese por la existencia de las enzimas, que son catalizadores biológicos que aumentan en muchos órdenes de magnitud la velocidad de las reacciones. La eficiencia de la función catalítica de las enzimas se debe a su estructura, la cual depende a su vez de los genes que las controlan. Una mutación; al alterar la estructura de una enzima, afecta usualmente su funcionamiento como catalizador y en la mayoría de los casos esa alteración constituye un déficit en su actividad catalítica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En un organismo vivo las reacciones químicas están acopladas, constituyendo las diferentes vías metabólicas. Una actividad enzimática deficiente traerá como consecuencia un bloqueo en el flujo de metabolitos en la vía, con una consecuente acumulación del sustrato y formación insuficiente del producto.

La fenilalanina es un aminoácido esencial; toda la fenilalanina que no se utiliza en la síntesis de proteínas, es catabolizada. La fenilalanina hidroxilasa (FAH) es la primera enzima de la vía catabólica, y cataliza la conversión de fenilalanina a tirosina. En la fenilcetonuria hay una actividad deficiente de esta enzima; la fenilalanina se acumula excesivamente en los tejidos y en el líquido cefalorraquídeo, alcanzando hasta más de cincuenta veces su valor normal en sangre, y se excreta en abundancia por la orina.

Otras vías usualmente poco importantes como las que convierten la fenilalanina a sustancias como los ácidos fenilpirúvico, fenil láctico, fenilalanina, ácido fenilacético y fenilacetilglutamina, incrementan mucho su flujo apareciendo estos compuestos en grandes cantidades en la orina.

La acumulación de uno o varios de estos metabolitos, incluyendo la fenilalanina, es responsable del deterioro mental de los pacientes. Aquellos a quienes desde la etapa neonatal se limita la ingesta de fenilalanina y se evita la acumulación excesiva de estos compuestos, se desarrollan en forma normal.

Recientemente se ha hecho evidente que muchas alteraciones metabólicas asociadas con una deficiencia enzimática, son consecuencia de los trastornos producidos por el bloqueo metabólico primario. Así los pacientes con fenilcetonuria, muestran hipopigmentación de la piel y cabello debido a la inhibición de la tirosina, ocasionada por los niveles elevados de fenilalanina.

El nivel genético encuentra su fundamento en la teoría "un gen-una enzima" Las aminoacidopatías se deben a mutaciones, es decir, a las alteraciones en la secuencia de las bases púricas o pirimídicas que integran el DNA y que codifican cada enzima. Estas alteraciones pueden afectar a genes

estructurales, operadores o reguladores. Algunas enzimas, como consecuencia de su carácter polimérico, dependen en su síntesis de varios genes, por lo que mutaciones totalmente distintas pueden conducir a un mismo defecto enzimático y a idéntico trastorno metabólico.

En ocasiones, la anomalía genética puede no tener repercusión funcional alguna sobre la enzima en cuestión, mientras que en otras puede causar una deficiencia cuantitativa en su producción, una ausencia casi total de la misma o incluso, una síntesis normal de una enzima funcionalmente aberrante.

"Es interesante observar que más del 95% de los errores innatos del metabolismo conocidos en la actualidad, son heredados en forma autosómica recesiva. Esto es, los heterocigotos portadores de aquellos genes mutantes, son clínicamente sanos y muestran un fenotipo normal, a pesar de poseer sólo el 50% de la actividad enzimática de individuos normales. Esto significa que para casi todas las reacciones bioquímicas, los organismos diploides cuentan con una importante reserva funcional".<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Velázquez Arellano Antonio. Gaceta Médica de México. El estudio de los Errores innatos del Metabolismo. 1980. -V116(119:503-515.

## 6 - MANIFESTACIONES CLINICAS

El paciente con fenilcetonuria es normal al nacimiento, la fenilalanina aumenta al iniciar la alimentación láctea, pero el ácido fenilpirúvico aparece en la orina hasta el quinto día del nacimiento. Cuando el cuadro clínico queda instalado, inicialmente consta apenas de retardo psicomotor global, después puede haber vómitos constantes o rebeldes, irritabilidad acentuada y llanto persistente, presentan piel clara y delicada. Si no es tratado en forma inmediata, rápidamente se produce importante **deterioro neurológico**, con **retraso mental** (en la gran mayoría el coeficiente intelectual es inferior al 50%). Se considera que la lesión neurológica es ya muy severa y absolutamente irreversible, transcurrido el primer año de vida.

Presentan **retraso del desarrollo psicomotor**. Con movimientos anormales, mioclonías, temblores, distonías, hipertonia muscular y modificaciones de la conducta como irritabilidad e hiperactividad, comportamiento agitado e incontinencia esfinteriana.

También presentan **convulsiones**, que ocurren más o menos hasta los 2 y 3 años de vida, siendo difícilmente controladas por los anticonvulsivantes.

El mecanismo patogénico de la lesión neurológica en la fenilcetonuria no se conoce aún con exactitud, se han sugerido varias posibilidades:

- Toxicidad nerviosa directa de la fenilalanina o de alguno de sus catabolitos
- Carencia cerebral de aminoácidos, imprescindibles para el desarrollo neuronal en las primeras etapas de la vida.
- Inhibición general del transporte a través de la barrera hematoencefálica.
- Formación defectuosa de sustancias situadas más allá del bloqueo en la vía degradativa de la fenilalanina (catecolaminas, dopamina, melanina, etc.)
- Inhibición competitiva del transporte de otros aminoácidos, necesarios para la síntesis de proteínas.

- Alteración de la formación o estabilización de polirribosomas y reducción de la síntesis de mielina.
- Formación inadecuada de noradrenalina y serotonina, (importantes neurotransmisores), que conducen a anomalías electroencefalográficas.

En estudios anatomopatológicos del cerebro de pacientes con fenilcetonuria, se ha observado reducción de la sustancia blanca y desmielinización.

Mediante técnicas histoquímicas aplicadas en cerebro de pacientes con fenilcetonuria, se ha revelado que existe disminución de cerebrósidos, colesterol y lípidos, los cuales son indispensables para la mielinización.

Menkes afirma, que la relativa deficiencia de ácidos grasos no hidroxilados de estructura glicolípida, particularmente no sulfatados, puede representar un defecto en la estructura química de la sustancia blanca.

Mediante neuromiografía, se ha verificado la existencia de atrofas corticales, así como atrofia cerebral difusa en el hemisferio cerebral derecho de los pacientes con fenilcetonuria.

El déficit psicomotor es más acentuado en los primeros años de vida. Los pacientes con fenilcetonuria presentan **movimiento de báscula** del cuerpo y cabeza cuando están sentados (movimientos difícilmente vistos en otras encefalopatías infantiles). El déficit psicomotor decae con el aumento de la edad cronológica, lo cual parece estar en relación con una marcada estabilidad de los niveles de fenilalanina.

Presentan bajo peso y talla al nacer. "Se cree que la deficiencia del crecimiento prenatal y posnatal, ocurre probablemente durante la organogénesis y derivan del efecto tóxico causado por un nivel de fenilalanina anormalmente alto, el cual se concentra en el lado fetal de la placenta en un gradiente de 3:2".<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Kennerh. Atlas de Malformaciones Congénitas. Interamericana. México. 4aed. 1994.

También se observa **microcefalia** leve o moderada en la mayoría de los casos, y en ocasiones, **facies redonda** característica con **glabella prominente** y pliegues epicánticos, **estrabismo**, **philtrum largo** y poco desarrollado, con **labio superior delgado**, **nariz pequeña** y respingada e **hipoplasia maxilar** y **mandibular**. (Fig. 4).



Fig. 4  
Hermanos  
afectados  
madre con  
fenilcetonuria

Frecuentemente presentan **cardiopatía** congénita (bloqueo intra-ventricular). Entre las anomalías ocasionales se encuentran fotosensibilidad, labio y paladar hendido, atresia esofágica, espina bífida, sindactilia y pies planos.

"Desde el punto de vista **dermatológico** se considera característico del paciente fenilcetonúrico: La piel clara, cabellos rubios y ojos azules. Constituyendo signos importantes para el diagnóstico de la enfermedad; no obstante estos pacientes pueden tener cabellos y ojos castaños".<sup>4</sup>

Varios son los mecanismos que explican las alteraciones del color de la piel, cabellos y ojos presentes en el paciente fenilcetonúrico:

- a) Deficiencia de melanina recurrente de la deficiencia subyacente de tirosina.

---

4 Bechara. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. Fenilcetonuria. 1998. V45(2):73-78.<sup>4</sup>

- b) Inhibición de la melanogénesis por inhibición de la actividad de la tirosina, causada por los altos niveles séricos de fenilalanina.
- c) Ausencia o disminución de la enzima tirosinasa.

Esto se explica porque la fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave de la vía de síntesis de la melanina; dando como resultado una deficiente formación de melanina en los melanosomas de los melanocitos. Estas células se encuentran en la piel, las leptomeninges (dos de las capas que cubren a la medula espinal: aracnoides y piamadre), el iris, la retina y la cóclea.

Entre las alteraciones cutáneas asociadas a fenilcetonuria, la más frecuente es la **queratosis pilar** (crecimiento excesivo y engrosamiento del epitelio cornificado), debido a las alteraciones del metabolismo del triptófano, cuyos metabolitos son eliminados por las glándulas sebáceas con acción directa en el folículo piloso.

Presentan **dermatitis** (trastorno inflamatorio de la piel, caracterizado por eritema y prurito), con aspecto pelagroide en áreas expuestas a la luz solar.

También presentan **dermatografismo**, que es la producción de ronchas por el simple rascado o al marcar la piel con un instrumento agudo.

Todos los pacientes con fenilcetonuria presentan **olor a "ratón"** de la piel y la orina; se debe a la acumulación de fenilacetato, un metabolito de la fenilalanina. (Fig. 5).



Fig. 5  
Dermatitis en niño con  
Fenilcetonuria

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los niños afectados que son tratados inmediatamente después del nacimiento, no muestran ninguna alteración. Con una dieta pobre en fenilalanina, se observa disminución gradual del retraso del desarrollo psicomotor. También se observa oscurecimiento gradual del cabello y la capacidad de bronceamiento de la piel, se torna normal.

### 6.1 - MANIFESTACIONES CLINICAS EN CAVIDAD ORAL.

La manifestación más frecuente de fenilcetonuria en cavidad oral es la hipoplasia del esmalte. Afecta la dentición primaria y secundaria, debido a que se altera la formación de la matriz del esmalte durante la amelogénesis. Ocasionalmente presentan hipoplasia maxilar y mandibular, así como philtrum largo y poco desarrollado con labio superior delgado. La mayoría de los defectos estructurales que implican deficiencia del desarrollo y crecimiento, ocurren durante la organogénesis como consecuencia de los altos niveles de fenilalanina. (Fig. 6).

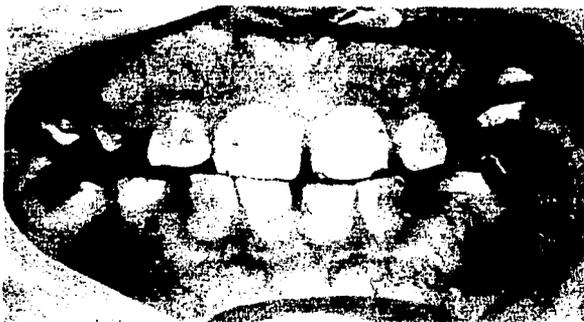


Fig. 6.  
Hipoplasia del  
esmalte

En forma rara se presenta labio leporino y fisura palatina. A los 35 días de vida uterina el labio suele fundirse, cuando esto no sucede, impide que las placas del paladar se cierren posteriormente, las cuales no se funden del

todo hasta la octava o novena semana. Así el paladar hendido esta asociado al labio hendido. Aunque investigaciones recientes demuestran que los individuos con labio hendido no necesariamente presentan paladar fisurado. Ambas alteraciones se relacionan además con defectos en el desarrollo dental en las zonas afectadas. (Figs. 7 y 8).



Fig. 7 Labio Hendido



Fig. 8 Hendidura Palatina

### 6.1.1 - AMELOGÉNESIS.

El esmalte o tejido adamantino, es una cubierta de gran dureza que cubre la corona de las piezas dentarias. Es extremadamente delgado a nivel del cuello, donde tiene relación inmediata o mediata con el cemento que cubre la raíz; su espesor aumenta hacia las cúspides, donde alcanza máximo 2 a 2.5 mm de espesor en premolares, molares y canino superior, zonas de mayor actividad masticatoria. A nivel de surcos intercuspideos y fositas es sumamente delgado y en ocasiones puede faltar totalmente, por lo que son zonas altamente susceptibles a la caries.

En el desarrollo del esmalte intervienen dos procesos: La formación de la matriz orgánica y la mineralización.

1.- FORMACIÓN DE LA MATRIZ ORGÁNICA. Los ameloblastos comienzan su actividad secretora cuando se ha depositado una pequeña cantidad de

dentina por acción inductora de ésta. A medida que avanza el depósito de esmalte, se forma una capa delgada y continúa de esmalte a lo largo de la dentina; esta capa se ha denominado "membrana amelodentinaria" y su presencia explica el hecho de que los extremos distales de los prismas del esmalte no estén en contacto directo con la dentina. La superficie de los ameloblastos que enfrentan al esmalte en desarrollo no son lisas, existe una interdigitación de las células y de los prismas del esmalte que producen. Las proyecciones de los ameloblastos en la matriz del esmalte se denominan procesos de Tomes, en el momento que estos comienzan a formarse, aparecen barras terminales o uniones intermedias en los extremos distales de los ameloblastos, que separan los procesos de Tomes de la célula propiamente dicha; estas barras son condensaciones localizadas de sustancia citoplasmática íntimamente asociadas con membranas celulares engrosadas, se observan durante el período de producción del esmalte aunque no se conoce su función exacta.

## 2.- MINERALIZACIÓN Y MADURACIÓN DE LA MATRIZ DEL ESMALTE.

La mineralización y maduración de la matriz del esmalte se efectúa en dos etapas:

1ª. Aparece la mineralización parcial inmediata de los segmentos de matriz y la sustancia interprismática conforme se depositan. Se ha demostrado por microscopio electrónico y la difracción, que el primer mineral está en forma de apatita cristalina.

2ª. Corresponde a la maduración. Se caracteriza por la mineralización gradual hasta el final. Comienza a partir del borde de la corona y progresa hacia el cuello. Cada prisma madura desde la profundidad hacia la superficie, y la secuencia de los prismas en maduración se realiza desde la cúspide o borde incisivo hacia la línea cervical.

La maduración comienza antes de que la matriz haya alcanzado su espesor total. Así se está efectuando la matriz interna (formada primero) y al mismo

tiempo, la mineralización inicial se realiza en la matriz externa formada recientemente. La mineralización y maduración del esmalte está dispuesta paralelamente a la unión dentinoesmalítica, y después, a la superficie externa del esmalte: Las regiones incisivas y oclusales alcanzan la madurez antes que las regiones cervicales.

#### 6.1.2 - HIPOPLASIA DEL ESMALTE.

El interés clínico en la amelogénesis se enfoca principalmente en la perfección de la formación del esmalte, la expresión principal de la amelogénesis patológica es la HIPOPLASIA, manifestada por depresiones múltiples, arrugamiento o aun ausencia total del esmalte e hipocalcificación, en forma de zonas opacas o como yeso, sobre superficies de esmalte contorneadas normalmente.

“Como el desarrollo del esmalte se realiza en dos fases; formación de la matriz y maduración, si se afecta la formación de la matriz, se producirá hipoplasia del esmalte. Si la maduración falta o es incompleta, se origina la hipocalcificación del esmalte”.<sup>5</sup>

Las causas de la formación defectuosa del esmalte son las siguientes:

##### a) SISTÉMICAS.

- Los más comunes son los defectos nutritivos, carencias de vitaminas A, C, D, Calcio y fósforo.
- Las enfermedades febriles ocasionan "hipoplasia febril" del esmalte, cuya distribución varía en los distintos dientes en función de estadio de formación de la corona.
- Las enfermedades exantemáticas como la rubéola en el embarazo (embriopatía rubeólica) tienen efectos teratogénicos. Se observa una

gran correlación con la hipoplasia del esmalte prenatal, que afecta la dentición primaria.

- Los niños que presentan asma, muestran con frecuencia hipoplasia del esmalte en forma generalizada.
- Los defectos neurológicos como la parálisis cerebral, se asocian frecuentemente con la hipoplasia del esmalte generalizada.
- La hipoxia perinatal también se asocia con frecuencia a hipoplasia del esmalte en dentición primaria.
- La eritroblastosis o incompatibilidad de Rh materno infantil, muestra gran relación con trastornos en la mineralización de los dientes primarios.
- En la diabetes, existe la posibilidad de que los hijos de madres con esta enfermedad presenten hipoplasia del esmalte en dientes primarios. La prevalencia disminuye si las madres llevan un control adecuado de la diabetes durante el embarazo.
- La medicación con tetraciclinas a dosis elevadas, también puede inducir hipoplasia del esmalte.
- La fluorosis es una alteración del desarrollo dental, producido por la ingesta excesiva de flúor durante el desarrollo dentario, en su forma más severa ocasiona hipoplasia del esmalte.

Esta hipoplasia se llama hipoplasia cronológica, porque la lesión se encuentra en las zonas de aquellos dientes donde se formó el esmalte durante el trastorno sistémico. Las influencias sistémicas que causan la hipoplasia del esmalte, son activas durante el primer año de vida en la mayoría de los casos. Por lo tanto los dientes más afectados son los incisivos, caninos y primeros molares primarios.

## **b) LOCALES**

- Generalmente afectan un solo diente.

---

5 Orhan. Histología y Embriología Bucales. El Ateneo. Argentina. 9ª ed. 1986.<sup>5</sup>

- Las infecciones locales que generalmente afectan un solo diente pueden inducir desde un cambio de color pardo amarillento en el esmalte, hasta una hipoplasia, dependiendo del grado de lesión y del momento de desarrollo dental.
- Los traumatismos que provocan desplazamiento apical pueden interferir en la formación de la matriz o calcificación del diente secundario subyacente.
- La anquilosis en la dentición temporal, también se relaciona con la hipoplasia del esmalte. Es una anomalía de la erupción en la que se produce fusión anatómica entre el cemento radicular y el hueso alveolar, con desaparición del espacio periodontal. De esta forma el diente queda unido directamente al hueso alveolar, lo que conlleva al bloqueo en su erupción.
- La cirugía reparadora del labio hendido y fisura palatina es considerada responsable de una alta tasa de hipoplasia del esmalte en dientes anteriores superiores primarios sobre todo, por encontrarse su estadio de desarrollo más temprano en el momento del acto quirúrgico, por lo que son más susceptibles de ser dañados.
- La ventilación mecánica es otro factor local que ocasiona afección de los dientes incisivos superiores primarios, como consecuencia del traumatismo constante en la zona, en los niños que tras el nacimiento reciben respiración asistida.

### **c) GENÉTICAS.**

Se presenta en errores genéticos del metabolismo como la fenilcetonuria y el hipotiroidismo. También en el síndrome de Down o trisomía 21, que presenta entre otras características hipotonía, facies plana, fisuras palpebrales inclinadas, orejas pequeñas y deficiencia mental. En el síndrome de displasia distrófica o enanismo distrófico, presenta entre otras características huesos tubulares cortos (especialmente el metacarpo), limitación de la flexión de las articulaciones y cartílago auricular hipertrofiado.

En el síndrome espondíleoepifisario congénito, presenta entre otras características tronco pequeño, retraso en la mineralización de las epífisis y miopía. En el síndrome mucopolisacáridosis de Maruteaux-Lamy, presenta entre otras características facies toscas, articulaciones rígidas, córneas opacas.

En la hipoplasia congénita del esmalte, se produce un déficit en la formación de la matriz orgánica, por eso se ve afectado todo el esmalte de todos los dientes tanto primarios como secundarios.

La cantidad de esmalte está reducida o incluso ausente, por una formación insuficiente del mismo, debido a la presencia de áreas vacías del epitelio interno del esmalte, causando pérdida de diferenciación de las células en ameloblastos. El esmalte existente es liso y duro pero su delgadez deja transparentar la coloración amarillenta de la dentina. Por esto, las coronas de los dientes son de color café amarillento, de superficie lisa, brillante y dura. Como la matriz del esmalte es delgada, se desgasta por la masticación o se desprende fácilmente formando fositas o estrías, por lo que la superficie se torna irregular y rugosa.

"Generalmente estos dientes son de forma cónica o cilíndrica, con puntos de contacto abiertos. Cuando se pierde todo el esmalte, los dientes son pequeños y de color café, la dentina expuesta los hace sumamente sensibles. Por la delgadez del esmalte hay excesiva atrición, incluso en niños".<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> Varela. Problemas Bucodentales en Pediatría. Ergon. España. 1999.

## 7 - INCIDENCIA

La incidencia poblacional de la fenilcetonuria es variable, en general su frecuencia es de 1/10 000 habitantes. Actualmente con la realización de varios estudios basados en test de selección en masa, en poblaciones de recién nacidos, se ha logrado establecer con más certeza la frecuencia en diversas poblaciones del mundo.

La frecuencia varía de 1/10 000 a 1/20 000 recién nacidos en América del Norte. Por lo cual la incidencia de portadores es aproximadamente de 1:50. Se estima que en Estados Unidos de Norteamérica, la frecuencia es de 4/100 000 habitantes, es decir, 1/25 000. En México la incidencia es de 1/100 000 habitantes.

En Argentina la incidencia es de 2 a 3/100 000 habitantes.

"En Brasil, la frecuencia es del orden del 1.6%. Los dos primeros casos fueron detectados por Nóbrega, y fueron de raza blanca. En 1966, Esperon describe tres casos en una familia de raza negra. En ese mismo año, Diamond describe seis casos más de fenilcetonuria; en su investigación incluye estudios con biopsia cerebral".<sup>7</sup>

En Inglaterra, se estima que la frecuencia es de 2 a 6/10 000 habitantes.

En Australia la incidencia es de 1/10 000 recién nacidos.

En Suecia, Larson estima que la incidencia es de 3.5/100 000 habitantes. Y evidencia que el 12.5% de fenilcetonúricos corresponde a casamientos consanguíneos entre primos en primer grado.

---

<sup>7</sup> Schmidt. Revista Brasileira de DM. Hiperfenilalaninemia e fenilcetonuria. 1981. V.16(819):7-53.

Parece que la fenilcetonuria es más común entre las poblaciones del Norte de Europa, con una incidencia de 50/1000 000. Se presenta con mayor amplitud en raza caucásica, y menos frecuentemente entre judíos y negros. La fenilcetonuria ha sido encontrada en pocos negros de Estados Unidos de Norteamérica, Brasil y poblaciones africanas.

Se han realizado estudios para conocer la incidencia de fenilcetonuria en poblaciones de Hungría, Checoslovaquia, Medio Oriente y América del Norte. Encontrando solamente en una población de Finlandia, una incidencia de 1/4000 habitantes.

En varias regiones del mundo, se han realizado estudios de detección de fenilcetonuria en los pacientes que se encuentran en instituciones para deficientes mentales, revelando que el 1 a 2% de ellos corresponde a pacientes con fenilcetonuria.

Es difícil establecer la relación entre la edad y la incidencia de fenilcetonuria, pues depende de la existencia de la misma en determinadas regiones o países. Diversas investigaciones publicadas señalan que la relación varía entre los 5 y 35 años.

## **8 - FENILCETONURIA MATERNA.**

Las mujeres con fenilcetonuria tratadas desde la primera infancia, logran alcanzar la vida adulta y quedar embarazadas. Las consecuencias de la fenilcetonuria materna, se reducen comenzando la restricción dietética de fenilalanina desde la infancia, antes de la concepción y durante la gestación. Esto significa que las mujeres con fenilcetonuria deben mantener una dieta con restricción de fenilalanina, desde el nacimiento hasta los años de la reproducción.

Casi todos los hijos de las mujeres con fenilcetonuria presentan retraso mental (más del 90%), causado al parecer no por su propia constitución genética, sino por su desarrollo intrauterino en madres con niveles anormalmente altos de fenilalanina, debido a los efectos teratógenos del aminoácido que atraviesa la placenta y afecta el desarrollo del feto, aun cuando el nivel de fenilalanina materna sea tan bajo como 4 a 10 mg/día. Por ello, el control de los niveles plasmáticos de fenilalanina y el suplemento de aminoácidos, son importantes durante la gestación.

Los hijos de mujeres homocigotas, son forzosamente heterocigotos, es decir, son portadores asintomáticos, y no desarrollan la enfermedad. Pero si el padre es un portador de fenilcetonuria, los hijos corren riesgo del 50% de manifestar fenilcetonuria.

Existen evidencias de que en la fenilcetonuria materna el factor teratogénico puede ser prevenido o modificado por la dietoterapia, que controla los niveles de fenilalanina plasmática, especialmente cuando se inicia el tratamiento en las primeras semanas de gestación. Sin embargo el embarazo de una mujer fenilcetonurica es una experiencia estresante, difícil de enfrentar. Los niveles de fenilalanina suelen ser más altos en el primer

trimestre en el cual, la tolerancia a la dieta es menor debido a las náuseas y vómitos que son frecuentes.

El inicio del tratamiento a partir del segundo o tercer trimestre de gestación, puede no tener el efecto esperado, alrededor del 25% de estos recién nacidos presentan además de retraso mental, malformaciones congénitas diversas: retraso del crecimiento, cardiopatías, microcefalia, hipoplasia maxilar y mandibular. Ocasionalmente pueden presentar labio hendido, fisura palatina y atresia esofágica. (Fig.9).



Fig. 9 Madre con fenilcetonuria y sus tres hijos afectados

## 9 - DIAGNÓSTICO

En la actualidad se dispone de métodos de detección de fenilketonuria simples y bastante seguros, que pueden aplicarse a grandes grupos de población: recién nacidos y grupos con factores de riesgo como consanguinidad, antecedentes familiares, etc. Con la detección, se pretende alcanzar un diagnóstico prenatal lo más precoz posible y detectar a los individuos heterocigotos que son asintomáticos, pero cuya descendencia tiene probabilidades de ser afectada por la enfermedad.

La concentración plasmática de fenilalanina es normal en el nacimiento (0.3 -1 mg/dl), pero se eleva rápidamente después de que el niño inicia la alimentación proteica (leche materna o fórmula artificial) y suele ser patológica hacia el 5° día. El diagnóstico y el inicio del tratamiento dietético de la fenilketonuria, se deben efectuar antes de los 30 días de vida, si se desea limitar el retraso mental y prevenir el retraso del desarrollo.

Las pruebas que se realizan para detectar fenilketonuria son las siguientes:

### 1- PRUEBA DE GUTHRIE.

Consiste en el análisis de la concentración de fenilalanina en sangre, por medio de inhibición bacteriana. El principio del test de Guthrie, consiste en la capacidad de la fenilalanina para neutralizar o inhibir el crecimiento bacteriano de una cepa de *Bacillus Subtilis*.

Como el crecimiento del bacilo es proporcional a la concentración de fenilalanina, es posible medir la tasa sanguínea de este aminoácido, comparando el diámetro de la zona de crecimiento, observada alrededor de un disco de papel filtro impregnada con sangre en estudio. La sangre se obtiene por punción con lanceta en el área del tobillo, previa asepsia. Se aplica la sangre sobre el papel filtro que tiene tres círculos de 5 mm. de diámetro. Para leer los resultados, se examinan las zonas de crecimiento alrededor de los círculos, a fin de obtener la concentración aproximada de

fenilalanina en sangre. La presencia de una zona de crecimiento alrededor del círculo, puede contener 4 mg de fenilalanina o más; ante un resultado positivo presuntivo, debe ser confirmado usando una segunda muestra y si la segunda muestra ofrece resultado similar, es esencial determinar la concentración de fenilalanina en suero. (Fig. 10).

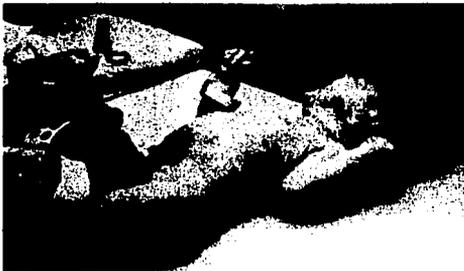


Fig. 10  
Prueba de Guthrie, para  
fenilcetonuria

"Esta prueba NO se realiza en muestras de recién nacidos prematuros o a término, inmediatamente después del nacimiento, porque frecuentemente se obtienen resultados falsos positivos, debido a la inmadurez del hígado. Las muestras deben obtenerse mínimo 48 horas después que el niño ha realizado la primera toma de leche".<sup>8</sup>

## 2- CUANTIFICACIÓN URINARIA.

Consiste en la cuantificación de la excreción urinaria de fenilalanina y sus catabolitos, ácido fenilpirúvico, fenil láctico y fenilacético. La excreción renal de fenilácidos, confiere a la orina un olor a "ratón" y también la propiedad de colorearse en verde al agregar unas gotas de cloruro férrico. El resultado debe leerse de inmediato, porque en pocos minutos el color cambia a tonos pardos.

<sup>8</sup> Cauduro. Revista AMERIGS. Test de Guthrie para detección de fenilcetonuria.

El nivel de fenilalanina aumenta a partir de la primera semana de vida y puede alcanzar hasta 20 mg/dL.

### 3- DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.

El diagnóstico de fenilcetonuria puede confirmarse cuando sea posible, mediante la determinación de la actividad enzimática pertinente. Si se consigue esto en fases tempranas de la enfermedad, será posible en muchos casos, instaurar un tratamiento preventivo que impedirá el desarrollo de lesiones sobre todo neurológicas, de carácter irreversible.

El estudio enzimático sólo puede completarse, pese a que todas las células tienen en teoría la misma dotación genética, a partir de muestras biológicas muy determinadas como hígado, riñón, leucocitos, células de líquido amniótico, fibroblastos cutáneos, etc.

### 4- ANALISIS EN EL ADN.

El diagnóstico de fenilcetonuria puede efectuarse mediante la sustitución o inserción de aminoácidos en el ADN, en las células frescas o cultivadas del líquido amniótico.

Actualmente es posible caracterizar la alteración genética y su localización cromosómica, mediante el análisis con DNA recombinante. Este tipo de técnicas, permite la interrupción selectiva de los embarazos de alto riesgo y además posibilitan mejorar el tratamiento posnatal.

### 5- DETECCION DE HETEROCIGOTOS.

El diagnóstico de los heterocigotos, es decir, de los portadores asintomáticos en los familiares de personas afectadas, tiene gran interés, ya que permite ofrecer un adecuado consejo genético; proceso por el cual se ayuda a los pacientes y sus familiares, a enfrentarse a un problema creado

por la aparición o la ocurrencia potencial de un trastorno con fundamento genético, detectando la enfermedad en el período prenatal y neonatal.

La identificación de heterocigotos, es útil por su contribución al conocimiento de los errores del metabolismo. Por ejemplo, para corroborar el tipo de herencia, pues el heterocigoto al tener un gen mutado y uno normal, el producto del primero puede distinguirse del gen normal, de manera cualitativa y cuantitativa.

En genética humana, el término TAMIZ DE HOMOCIGOTOS tiene un significado principalmente aplicado a los procedimientos encaminados al descubrimiento de niños, sobre todo recién nacidos afectados por algún (EIM) Error Innato del Metabolismo. Dichos procedimientos tienen dos aplicaciones:

- 1) Cuando ya se ha identificado a los progenitores como heterocigotos para el mismo alelo anormal y se trata de prevenir el nacimiento de un hijo afectado.
- 2) En el estudio de población abierta para encontrar homocigotos o bien, en subpoblaciones seleccionadas donde por diversas razones, entre otras un alto índice de endogamia, exista mayor frecuencia de algún error metabólicos.

En diversos lugares del mundo, desde hace tiempo existen programas para la detección sistemática de los EIM, sobre todo de aquéllos más frecuentes como hipotiroidismo y fenilcetonuria.

En México y Estados Unidos, por ejemplo, se recomienda de manera preferencial, la investigación obligatoria durante la primera semana de vida de dos padecimientos: fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. De esta manera se facilita al personal médico que atiende niños, sospechar en forma temprana la presencia de un trastorno hereditario del metabolismo, indicando

las pruebas de laboratorio necesarias para confirmar o descartar la sospecha diagnóstica.

### **9.1 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Frecuentemente la fenilcetonuria suele confundirse en un inicio con el diagnóstico de estenosis pilórica, en vista de ser la causa más frecuente de vómitos posnatales, que ocurren en los primeros 2 a 3 meses. Pero se descarta al observar el cuadro clínico característico de fenilcetonuria y al realizar el análisis de sangre u orina del niño.

## **10 - TRATAMIENTO.**

El tratamiento inicial de la fenilcetonuria es esencialmente dietético. Consiste en la restricción del consumo de proteínas, control específico de la ingesta de fenilalanina y una fórmula especial de aminoácidos con concentración mínima de fenilalanina, para completar el aporte calórico proteico necesario para las actividades orgánicas del individuo. La dieta debe ser establecida para cada paciente por un nutriólogo, de acuerdo a los niveles de fenilalanina en sangre, edad y peso.

El tratamiento para las manifestaciones clínicas en cavidad oral es de tipo preventivo, restaurativo y de ser necesario quirúrgico, de acuerdo a la severidad de las mismas. En la fenilcetonuria se ven afectadas ambas denticiones, por lo que es importante iniciar la atención dental en forma temprana, prolongándola hasta la adolescencia y posteriormente para mantener un adecuado cuidado bucodental.

El tratamiento médico es importante en los pacientes con fenilcetonuria. Inicialmente es fundamental la valoración neurológica para establecer el grado de deficiencia mental, así como la evaluación de las alteraciones del desarrollo y crecimiento. El médico indica el tratamiento farmacológico para las convulsiones, hiperactividad, irritabilidad, etc. las terapias físicas adecuadas para el paciente, da tratamiento a las deficiencias vitamínicas y otras patologías que pudieran presentarse, evitando sus complicaciones.

### **10.1 - TRATAMIENTO DIETÉTICO.**

Los seres humanos continuamente estamos produciendo nuevas proteínas; los niños en particular las elaboran a mayor velocidad debido a las necesidades que impone su crecimiento. Como la fenilalanina es un componente de casi todas ellas, al carecer de ese aminoácido se detendría la síntesis de proteínas y en poco tiempo sobrevendrían consecuencias severas.

Una dieta normal provee al organismo de una cantidad de aminoácidos mayor de la necesaria y, en particular, de fenilalanina (180 mg/kg/día). En los individuos sanos, los aminoácidos que no se utilizan, sufren un proceso de transformación que los convierte en glucosa o ácidos grasos o bien, en bióxido de carbono y agua, los cuales son eliminados a través de la respiración y de la orina. En cambio en los pacientes con fenilcetonuria, esa transformación no se realiza y al cabo de los días y los meses, la fenilalanina se va acumulando en el organismo dañando el cerebro.

El metabolismo, es el conjunto de reacciones químicas que se llevan a cabo en un organismo. Mediante ellas, se obtiene energía durante la combustión de nutrientes como los azúcares y los ácidos grasos. Cada una de las miles de transformaciones debe ocurrir a gran velocidad, generalmente en fracciones de segundo y esto no sucede de manera espontánea; las transformaciones metabólicas deben ser aceleradas, es decir, catalizadas. Los catalizadores utilizados por los seres vivos son las enzimas. La información sobre cómo fabricar las enzimas se encuentra en los genes. De ahí que un defecto genético pueda ocasionar un bloqueo metabólico; si están defectuosas las instrucciones para hacer una enzima, ésta no acelerará bien una de las transformaciones químicas en un camino metabólico, que en consecuencia se detendrá.

La fenilcetonuria es la primera enfermedad metabólica genética, en la que se demostró que la prevención de la acumulación del metabolito nocivo, impedía las dramáticas consecuencias clínicas. Para ello se requiere de una dieta especial, en la que la mayor parte de proteínas sean sustituidas por una mezcla artificial de aminoácidos, pobre en fenilalanina. El aporte de esta fórmula con una pequeña cantidad de alimentos naturales permite que la cuantía de fenilalanina sea suficiente para fomentar el crecimiento normal, pero insuficiente para provocar un aumento en la concentración sanguínea.

“Resulta en extremo difícil mantener la concentración de fenilalanina en el suero, a un nivel suficientemente alto para proporcionar un crecimiento y desarrollo normales, pero lo bastante bajo para que no ocasione lesiones cerebrales a los pacientes. Frecuentemente es necesaria la administración de suplementos de tirosina, por que los niveles bajos de este aminoácido, pueden ser factor coadyuvante de la fisiopatología del retraso mental”.<sup>9</sup>

Respecto al tratamiento dietético, para que sea totalmente eficaz, debe instaurarse durante el primer mes de vida. Algunos autores opinan que la dieta no tiene que ser mantenida en forma rígida a partir de los 3 años de edad, cuando el cerebro ha madurado bastante. Otros sostienen que la dieta debe mantenerse hasta los 6 años, porque es el período de mayor mielinización del cerebro. Pero la mayoría coincide en que, aun iniciando el tratamiento correctamente, es frecuente la disfunción discreta del sistema nervioso, por lo que la restricción dietética debe mantenerse de manera indefinida, sobre todo en mujeres que desean procrear, y para prevenir la disfunción del sistema nervioso en el adulto.

Alimentos prohibidos en la dieta de los pacientes con fenilcetonuria son:

- Carnes.
- Leche y derivados.
- Huevo.
- Aceite de soya.
- Almendras.
- Lentejas.
- Harina de trigo.

---

<sup>9</sup> Kanufrc. Revista Médica de Mina Gerais. Abordagem dietética para Fenilcetonuri9a. 2001. V11(3):129-134.

### Alimentos que deben ser controlados:

- Legumbres: berenjena, brocoli, chicharo, col.
- Vegetales: acelgas, espinacas, pepino, cebolla, pimienta, tomate, alfalfa.
- Grasas: mayonesa, mantequilla, margarina (1/2 cucharada sopera).
- Conservas: aceitunas, pepinos, coliflor.

### Alimentos permitidos:

- Algunas frutas: plátano, coco, jícama, kiwi, naranja, pera, mango, melón y uva.
- Algunos cereales: arroz cocido, papa cocida, harina de arroz, macarrones.
- 

La cantidad de alimento, la forma de introducir poco a poco alimentos a la dieta del niño, así como la cantidad de fenilalanina en la dieta, dependerá de la tolerancia individual del niño, y debe ser estipulado por el nutriólogo.

- a) Primer mes de vida: a pesar de que la leche materna tiene menos concentración de fenilalanina en comparación con otras leches, no es posible mantener exclusivamente la alimentación materna, en los niños con fenilcetonuria, se necesita una fórmula especial de leche baja en fenilalanina y una mezcla de aminoácidos.
- b) Segundo mes de vida: se inicia el consumo de jugo de frutas dos veces al día, entre los intervalos de alimentación artificial.
- c) Tercer mes de vida: el azúcar se puede integrar o no a la dieta, de acuerdo a las necesidades calóricas del lactante.
- d) Cuarto mes de vida: iniciar con papillas de fruta, una vez al día, en general por la tarde, sustituyendo un horario de la fórmula artificial. Es importante dar el mismo tipo de fruta por tres días, para que el niño se acostumbre al sabor y olor de cada fruta.
- e) Quinto mes de vida: introducir papillas de legumbres, una vez al día, inicialmente no se deben ofrecer con sal. Dar el mismo tipo de legumbre durante tres días, para que se acostumbre al sabor de cada legumbre.

- f) Sexto mes de vida y hasta los doce meses: se inicia el consumo de sal en las papillas de legumbres, así como el consumo de cereales.
- g) A partir de los doce meses, el biberón con fórmula artificial debe ser sustituido poco a poco, ofreciéndola en vaso o tasa. Las legumbres se ofrecen picadas, para estimular la masticación. Se debe estimular al niño a utilizar la cuchara, debe comer junto con los familiares, para que se acostumbre poco a poco a las diferencias de alimentación.

La baja ingesta de proteínas de alto valor biológico y el predominio de alimentos de origen vegetal conteniendo fibras, entre otros factores, repercute directamente en la biodisponibilidad de nutrientes como el Hierro, Zinc, Calcio, Selenio, Vitaminas A, B, D, entre otras. Los niños con fenilcetonuria presentan riesgo elevado de anemia ferropriva, porque no ingieren alimentos con buen contenido del mineral; por eso es necesario que consuman complemento de Hierro, que será ofrecido en la fórmula de alimentación especial.

Los niños con fenilcetonuria, necesitan de exposición solar regular y suficiente para estimular la producción de vitamina D y como profilaxis del raquitismo. Esta exposición deberá ser por la mañana, entre las 7 y 9 horas durante 30 minutos, sin exceder las dos horas por semana.

Otros productos que son utilizados para el tratamiento dietético de los pacientes con fenilcetonuria, son los hidrolizados proteicos, designados para uso nutricional de individuos que presentan necesidades nutricionales o fisiológicas no cubiertas por la alimentación convencional. Generalmente son destinados a tres grandes grupos.

- 1) Fórmulas infantiles, para niños que presentan alergias a proteínas naturales o con errores metabólicos, como fenilcetonuria y fibrosis quística.
- 2) Formulaciones especiales, para adultos con disfunción gastrointestinal.
- 3) Suplementos nutricionales, para facilitar la asimilación de nitrógeno.

Las fórmulas alimenticias para el tratamiento de fenilcetonuria no se fabrican en México, por lo que es necesario importarlas.

Para intentar disminuir los problemas relacionados con el alto costo de estos productos, los doctores Amanda Gálvez y Agustín López Munguía de la Facultad de Química y del Instituto de Biotecnología, desarrollaron un alimento especial sin fenilalanina (un sustituto de la leche materna), para los niños con fenilcetonuria atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, donde está anexa la Unidad de Genética de la Nutrición (UGN). Por esa fórmula especial recibieron el Premio Nacional de Ciencia y Tecnología de Alimentos.

## 10.2 - TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

Al alterarse la estructura del esmalte, los dientes desarrollan caries con más facilidad. Las piezas dentales con amplias zonas de hipoplasia pueden ser sensibles tan pronto como erupcionan; por ello es conveniente la aplicación de fluoruros para minimizar la sensibilidad.

Dado que el esmalte es delgado, se desgasta por la masticación o se desprende con fácilmente, haciendo la superficie irregular, la dentina queda expuesta y los dientes se tornan pequeños y de color café. Entonces es necesario el empleo de restauraciones con composites, ionómero de vidrio, amalgama, coronas de acero cromo, coronas de porcelana, etc. de acuerdo a la dentición del paciente; es fundamental la consulta odontológica periódica para dar continuidad al tratamiento.

Si se requiere tratamiento quirúrgico para labio hendido y fisura palatina, para corregir las alteraciones de fonación, deglución y estéticas, se verán implicados, el cirujano maxilo facial, el cirujano plástico, el odontopediatra y el ortodoncista, para brindar un adecuado tratamiento integral.

### 10.2.1- TRATAMIENTO PREVENTIVO.

**FLUORUROS:** Fisiológicamente el fluoruro tiene afinidad por los tejidos mineralizados como el hueso o los dientes en formación, y se acumula preferentemente en el esqueleto.

Los fluoruros están presentes en el agua dulce, el agua salada, el pescado, las verduras, la leche y los compuestos orgánicos. El medio más efectivo para el control masivo de la caries dental, ha sido la fluoración del agua de consumo en 1:1000 000.

Los fluoruros con de gran utilidad en el tratamiento de los dientes con hipoplasia, pues ayudan ha hacerlos más resistentes ante la caries y a revertirla en una fase inicial, pueden prevenir la pérdida de mineral en las superficies cristalinas, favoreciendo la remineralización por parte de los grupos de Calcio y Fosfato.

Las presentaciones de los fluoruros son las siguientes:

#### a) DENTRIFICOS FLUORADOS.

Contienen entre 1000 y 1 100 ppm de fluoruro. Su empleo ha permitido reducir en un 25% la prevalencia de la caries. Se utilizan mezclas que contienen fluoruro estanoso, fluoruro de sodio y fluoruro fosfato acidulado.

#### b) BARNICEZ FLUORADOS.

Originalmente fueron desarrollados para prolongar el tiempo de contacto entre los fluoruros y el esmalte, con el propósito de incrementar la formación de fluoroapatita. Aunque se unen fielmente al esmalte, más que otros preparados tópicos, la reducción de la caries es muy parecida, aproximadamente de un 30%.

#### c) FLUORURO DE SODIO.

El fluoruro de sodio neutro, se utiliza porque tiene gran estabilidad química y un sabor aceptable, no irrita las encías y no pigmenta los dientes ni restauraciones de composite o porcelana.

d) **FLUORURO ESTANOSO.**

Se emplea al 10%, para tratar superficies locales "de riesgo" de los dientes, como fosetas y fisuras profundas. Tiene rápida penetración en el esmalte y forma una cubierta compleja de estaño-fluoruro-fosfato, muy insoluble sobre el esmalte. Pero el fluoruro estanoso suele pigmentar los dientes y manchar los márgenes de las restauraciones de composite o porcelana, especialmente en zonas hipocalcificadas.

e) **FLUORURO EN GEL.**

Contienen 1.23% de fluoruro. Están formados por una mezcla de fluoruro de fosfato acidulado, fluoruro de sodio, y ácido ortofosfórico. Son de aplicación profesional. No se recetan para uso domiciliario. La incorporación de un polímero hidrosoluble, carboximetilcelulosa sódica, al fluoruro de fosfato acidulado acuoso, produce una solución viscosa que facilita la aplicación mediante cucharillas.

La dosis tóxica probable estimada es de 5 mg de fluoruro por kilogramo de peso corporal; se han observado síntomas gastrointestinales tras la ingestión de 3 a 5 mg F/kg en niños pequeños. Para un niño de 10 kg esto equivale al contenido de un tubo de dentífrico de 45g.

## 10.2.2- TRATAMIENTO CLÍNICO.

Existen diferentes tratamientos empleados en la restauración de los dientes con hipoplasia del esmalte:

a) **RESINAS COMPUESTAS.**

Es una de las técnicas más recientes en operatoria dental. Ha sido demostrada su efectividad en el tratamiento de defectos hipoplásicos localizados, en dientes primarios y secundarios. En dientes anteriores con defectos hipoplásicos en la mitad incisal de la corona; también se utilizan para hacer restauraciones provisionales en molares secundarios

hipoplásicos, dado que su tercio oclusal frecuentemente muestra claras evidencias de hipoplasia, antes de que erupcionen lo suficiente para colocar una incrustación o una corona, además permiten formar restauraciones bien afiladas, y para evitar lesiones gingivales producidas por las coronas de acero. Estos materiales son fijados mecánicamente a la superficie del esmalte, las zonas defectuosas se excavan y toda la dentina expuesta se protege con hidróxido de calcio de manera habitual, pero no se hace casi ninguna preparación adicional.

b) IONÓMERO DE VIDRIO.

Los dientes hipoplásicos son muy sensibles y el tratamiento plantea muchas dificultades, debido a que es casi imposible aislar bien los dientes parcialmente erupcionados. Se emplea el ionómero de vidrio provisionalmente para restaurar los dientes con defectos oclusales y para prevenir las caries.

c) AMALGAMA.

En los dientes hipoplásicos las caries se desarrollan en los defectos del esmalte y en las zonas de la corona clínica, donde la dentina está expuesta. Las caries pequeñas y las zonas precariosas, se pueden restaurar con amalgama o resinas. Por lo general, la restauración se limita al área afectada.

d) CORONAS DE ACERO CROMO.

A menudo las piezas dentales con hipoplasia son tan defectuosas, que requieren restauración inmediata, aun en estadio temprano de la erupción. Muchas de esas piezas pueden ser salvadas con coronas de acero como procedimiento provisorio. Se debe tener cuidado al probar las coronas, ya que el esmalte defectuoso se desprende fácilmente del diente. Sin embargo su colocación puede ser necesaria, para mantener el soporte posterior, restaurando los molares muy hipoplásicos.

**e) CORONAS.**

La pulpa coronaria de los dientes hipoplásicos se retrae más rápido, la preparación para una corona funda o una corona colada, si fuera necesaria, por lo común es posible a temprana edad. Aunque muchos autores recomiendan postergar el tratamiento definitivo con onlays y coronas de porcelana, hasta la adolescencia.

Se puede recurrir a las placas estéticas y a las sobredentaduras, en el caso de los dientes hipoplásicos con severa atrición.

**10.3 - TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.**

En los pacientes con fenilcetonuria, es fundamental la interconsulta en el servicio de neurología, para evaluar el grado de deficiencia mental en el caso que el diagnóstico y tratamiento no hayan sido en forma oportuna para evitar daño. Dado que la mayoría de los niños requieren ingreso hospitalario crónico a los pocos años del nacimiento, como consecuencia de la hiperactividad y de las convulsiones asociadas al retraso mental.

En algunos casos, son posibles medidas inespecíficas, meramente sintomáticas como el tratamiento con sedantes, anticonvulsivantes, analgésicos, ansiolíticos, etc. El médico puede indicar fisioterapias para el tratamiento de contracturas y dificultades de movimiento. Es fundamental la medición del nivel de fenilalanina en sangre de los pacientes, para realizar las modificaciones necesarias a la dieta, bajo supervisión del nutriólogo a cargo del paciente.

La vitamínoterapia a dosis farmacológicas es útil para prevenir complicaciones por deficiencias vitamínicas como tiamina, piridoxina, cianocobalamina, etc.

## **11 - PRONÓSTICO.**

**Actualmente, con la realización del tamiz metabólico en las instituciones del sector salud de nuestro país, se ha logrado establecer con más certeza la frecuencia de la fenilcetonuria y brindar el tratamiento oportuno, a los afectados, evitando que desarrollen la enfermedad. También continúan las investigaciones y la elaboración de un alimento especial para fenilcetonúricos.**

**En países del continente americano, Europa y Medio Oriente se realiza el test para el diagnóstico de fenilcetonuria, lo cual permite el diagnóstico y tratamiento oportuno de los individuos propensos a desarrollar fenilcetonuria. Esto es de gran importancia si tomamos en cuenta, que una vez que se ha instalado el cuadro clínico, aún con el inicio del tratamiento dietético, el deterioro mental es irreversible, en cuyo caso la mayoría de los pacientes requieren de ingreso hospitalario como consecuencia del retraso mental, las convulsiones y la hiperactividad.**

**Podemos decir, que la fenilcetonuria es una enfermedad metabólica que se puede prevenir y controlar, toda vez que se realice el diagnóstico precoz y se proporcione el tratamiento oportuno.**

## **12 - CONCLUSIONES.**

La fenilcetonuria se caracteriza por el aumento de la concentración de fenilalanina en sangre, así como de fenilalanina y sus metabolitos en la orina, lo cual produce retraso mental, convulsiones, retraso del desarrollo, piel con olor a ratón y eccema, orina con olor a ratón.

Esta enfermedad se hereda en forma autosómica recesiva, es decir, que los heterocigotos son asintomáticos, en tanto que, los homocigotos desarrollan la enfermedad.

Los niños con fenilcetonuria son normales al nacimiento, pero después de la primera ingesta de leche, aproximadamente a las 48 horas, los niveles de fenilalanina se elevan, tornándose patológicos hacia el 5° día de vida. Por ello es importante realizar el diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento dietético con mezclas artificiales de aminoácidos, que fomenten un adecuado desarrollo y crecimiento, evitando así mismo la sintomatología de la enfermedad.

Es posible detectar mediante análisis de ADN, a los individuos heterocigotos que tienen probabilidades de heredar la información genética para fenilcetonuria a sus descendientes. Es importante realizar el diagnóstico de la enfermedad en el período de gestación y dar tratamiento a las mujeres, protegiendo al producto para que no presente malformaciones congénitas ni desarrolle la enfermedad.

La fenilcetonuria, se puede prevenir mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. Sin embargo aún cuando sea diagnosticada en pacientes que ya sufren los estragos de la enfermedad, mientras más pronto se proporcione tratamiento, es posible limitarlos y en algunos casos evitarlos, exceptuando el retraso mental y las manifestaciones en cavidad oral. Es importante que el paciente sea evaluado periódicamente por su médico, nutriólogo y odontólogo, para que vigilen que el tratamiento sea adecuado a las distintas etapas de su crecimiento y desarrollo, para prevenir complicaciones.

## GLOSARIO.

**Aberración cromosómica.** Anormalidad de los cromosomas en número o estructura.

**Alcaptonuria.** Presencia de alcaptona (ácido homogéntísico) en la orina, por la oxidación parcial de la fenilalanina y la tirosina. La orina se torna negra, en los pañales o cuando se deja en reposo.

**Alelos.** Formas alternativas de un gen, que pueden ocupar el mismo locus (posición) determinada.

**Atresia.** Falta de perforación o cierre de una abertura o conducto normal.

**Atrición.** Desgaste de las superficies incisivas y oclusales de los dientes, producto del proceso de la masticación.

**Autosómico recesivo.** Carácter que sólo se manifiesta en una persona que recibe el gen recesivo de ambos progenitores.

**Catabolismo.** Serie de reacciones químicas en el organismo vivo en las que se desdoblana una serie de sustancias complejas, ingeridas como alimentos, en otras más simples, acompañadas de la liberación de energía.

**Catalítica** (actividad enzimática). Aumento de la rapidez con que se realiza una acción química. Se equilibra por medio de un catalizador.

**Cistinuria.** Trastorno metabólico en el que aparece cistina (aminoácido que contiene azufre, producido por el desdoblamiento de las proteínas durante el proceso digestivo) en la orina. Es causa de cálculos renales.

**Coenzimas.** Sustancias no proteicas termoestables que se combinan con apoenzimas para activar las enzimas.

**Deleción.** Anomalía congénita debida a la pérdida de material genético cromosómico o rotura de una cromátide durante la división celular.

**Dermatografismo.** Producción de ronchas por simple presión, rascado o al marcar la piel con la uña del dedo o con algún instrumento agudo.

**Diploide.** Se refiere al complemento cromosómico de los organismos. En el caso del hombre, cada cromosoma es doble. La unión de los pares es durante la fecundación, y se deriva un cromosoma del padre y uno de la madre. La especie humana tiene un número diploide de 46 cromosomas (23) pares.

**Distonía.** Trastorno de la tensión normal (tonicidad) muscular.

**Encefalopatía.** Cualquier trastorno de la estructura o función de los tejidos cerebrales. Este término se refiere principalmente a las enfermedades crónicas, destructivas o degenerativas.

**Epicanto.** Presencia congénita de un pliegue de piel que cubre el ángulo interno del ojo.

**Eritema.** Enrojecimiento o inflamación de la piel o las membranas mucosas, como resultado de la dilatación y congestión de los capilares superficiales.

**Eritroblastosis fetal.** Trastorno patológico en el niño recién nacido, por incompatibilidad del Rh entre su sangre y la de la madre, la destrucción de glóbulos rojos se acompaña de anemia, a menudo ictericia y exceso de eritroblastos o glóbulos rudimentarios en la sangre circulante.

**Espina bífida.** Defecto congénito en el que no cierran los arcos neurales vertebrales, de tal forma que se expone el contenido del conducto raquídeo de la parte posterior. La fistula suele ocurrir en la región lumbosacra.

**Estrabismo.** Acción incoordinada de los músculos del globo ocular, de tal forma que los ejes visuales de los ojos no convergen en el mismo punto del objetivo.

**Fibrosis quística.** Trastorno hereditario en el cual las glándulas exocrinas producen secreciones o moco excesivamente espesos. Las glándulas que se suelen afectar con frecuencia son las del páncreas, del aparato respiratorio y las del sudor. Afecta sobre todo en la lactancia o en la primera infancia; sobre todo en la raza blanca.

**Fenotipo.** Conjunto de características observables de un organismo, incluidos los rasgos anatómicos, fisiológicos y bioquímicos.

**Fotosensibilidad.** Respuesta anormal frente a la exposición a la luz, que pueden ser reacciones cutáneas.

**Galactosemia.** Exceso de galactosa en la sangre y otros tejidos. Se debe a una deficiencia en la conversión de lactosa a galactosa en el intestino, y de galactosa a glucosa en el hígado. Es una causa de subnormalidad mental.

**Glicina.** Aminoácido no esencial.

**Heterocigoto.** Posee diferentes genes o alelos en el mismo sitio, en ambos cromosomas de un par; uno de origen materno y otro paterno.

**Hiperactividad.** Excesiva actividad y distractibilidad.

**Hipertonía muscular.** Aumento del tono (tensión normal) en una estructura muscular.

**Hipotiroidismo.** Estado que se caracteriza por el descenso de la actividad de la glándula tiroidea. Se presenta aumento de peso, debilidad, sequedad de la piel y estreñimiento.

**Histidinemia.** Aumento de la histidina (aminoácido esencial que se encuentra en la hemoglobina, precursor de la histamina) en la sangre, es de origen genético. Causa defectos del habla, sin retraso mental.

**Homocigoto.** Posee los mismos genes en los locus en uno de los pares de cromosomas, uno de origen materno y uno de origen paterno.

**Homocistinuria.** Es un error metabólico congénito, se hereda en forma recesiva. Se caracteriza por la excreción de homocistina (aminoácido que contiene sulfuro, homólogo a la cistina) por la orina. Provoca retraso mental, anomalías del cristalino y episodios de trombosis con frecuente mortalidad infantil.

**Incontinencia.** Incapacidad de controlar la expulsión urinaria o de heces.

**Locus.** Posición determinada que ocupa un gen a lo largo de un cromosoma.

**Mapa genético.** Representación gráfica de la posición y el orden de los genes a lo largo de los cromosomas.

**Mioclonías.** Serie de contracciones y relajaciones intermitentes, de músculos individuales o en grupos.

**Mutación.** Cualquier modificación súbita de la herencia en el DNA, respecto al DNA del que procede.

**Neumoencefalografía.** Exploración radiológica de los ventrículos cerebrales, por la inyección de aire mediante punción lumbar y cisternal (espacio subaracnoideo, en la hendidura entre el cerebelo y el bulbo raquídeo).

**Neurotransmisor.** Sustancia química que modifica o provoca impulsos nerviosos en una sinápsis.

**Oligofrenia.** Deficiencia o debilidad mental.

**Pelagride.** Descamación de la piel en áreas expuestas al sol.

**Philtrum.** Depresión del labio superior inmediatamente por debajo del tabique nasal.

**Pirimidina.** Compuesto orgánico de nitrógeno, que se encuentra en ácidos nucleicos, y en medicamentos antivíricos como aciclovir, rebavirin y trifluridina.

**Prurito.** Molestia sensación de picor en la piel, que hace desear rascarse, puede ser ocasionada por dermatitis, picadura de mosquito o reacciones alérgicas. Adjetivos: Escozor o comezón.

**Purinas.** Constituyentes de las nucleoproteínas de las que deriva el ácido úrico.

**Raquitismo.** Estado patológico producido por deficiencia de vitamina D. Calcio y fósforo. Aparece sobre todo en la infancia, dando lugar a la anómala formación del hueso. El tratamiento consiste en una dieta rica en calcio, vitamina D y fósforo, así como abundante exposición al sol.

**Recesivo.** Característica hereditaria que se expresa cuando el alelo específico que lo determina está presente en ambos pares de cromosomas (esto es, en dosis doble).

**Roncha.** Edema transitorio de la dermis, que produce un levantamiento de tamaño y forma variable, tiene aspecto de piel de naranja. Las ronchas aparecen y desaparecen en horas, se acompañan de prurito. Es la lesión dermatológica que dura menos tiempo y no deja cicatriz, también se llama habón.

**Sindactilia.** Anomalia congénita caracterizada por la fusión de los dedos de las manos o los pies. Se presenta una membrana entre los dedos.

**Tamiz metabólico.** Conjunto de análisis que consiste en buscar en muestras de sangre y orina, el estado de los aminoácidos, carbohidratos y otras moléculas, cuyo desequilibrio origina diversos trastornos del metabolismo.

**Tembler.** Respuesta involuntaria que aparece después de una lesión, cirugía o infección.

**Transición.** Defecto genético que ocurre como consecuencia de la sustitución en el DNA de una purina por otra purina, y una pirimidina por otra pirimidina, alterando la información genética.

**Transversión.** Defecto genético que ocurre cuando en el DNA una purina se sustituye por una pirimidina y una pirimidina por otra purina, alterándose la información.

**Triptófano.** Uno de los aminoácidos esenciales, necesario para el crecimiento. Es un precursor de la serotonina (producto del metabolismo celular. Se libera por las plaquetas después de una lesión, se encuentra en muchos tejidos orgánicos y en el SNC).

## **BIBLIOGRAFIA**

- Bechara, Mota. Boletín Médico del hospital Infantil de México. Fenilcetonuria. Contribución al estudio de los aspectos Dermatológicos e histopatológicos. 1998. V45 (2); 73-78.
- Borrajo. Acta Bioquímica clínica latinoamericana. Estudio de un método. Para aplicar en control masivo de fenilcetonuria 1989.V 23(3):289-302.
- Cameron. R. Widmer. Manual de Odontología Pediátrica. Harcourt. España. 1990. pp. 39-53, 201-206.
- Cano. UNAM HOY. Revierten el destino de niños condenados al retraso Mental. 1995. V.4(17):5-12.
- Cauduro. Revista AMRIGS. Test de Guthrie para deteccion Fenilcetonuria. 1996. V 30(4):284-288.
- Domarus. Medicina Interna. Doyma. España. Duodécima edición. 1991pp.1823-1827.
- Dutra. Wermer. Revista brasileira de genética. Heterosigote detection in. Hiperpenylalaninemia 1986. V 9(1):123-131.
- Guizar Vázquez. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de enfermedades Hereditarias. Manual Moderno. México. 2ª edición. 1994. pp 263-268.
- González Quiroga. Revista medica del instituto mexicano del seguro Social. Hiperfenilalaninemia. 1981. V 19(3):319-323.

Fisberg. Fernández. Sao Paulo medical journal. Nutritional evaluation for Children with phenylketonuria. 1999. V117(5):185-191.

Harrison. Principios de Medicina Interna. Interamericana Mc Graw-Hill. México. 12ª edición. 1991. Pp165 -168, 2170-2174.

Holtzman. Publicación científica -organización panamericana de la salud- Genética. 1991. V 32:561.568.

J.S.Thompson. Genética Médica. Salvat. Aguiar, España. 2ª edición.1980. Pp 114-120.

Kanufre. Santos, Soares. Revista Médica de Nina Gerais. Abordagem Dietética para fenilcetonuria. 2001. V 11(3):129-134.

Kenneth. L. Jones. Atlas de Malformaciones congénitas. Interamericana México. 4ª edición. 1994. Pp 581-585.

Kimber, Gray. Manuel de anatomía y fisiología. La prensa Medica Mexicana. México. 2ª edición. 2896. Pp 563-568, 663-666.

Mira, Márquez. Revista de saude publica. Importancia do diagnóstico e Tratamiento da fenilcetonuria. 2000. V34(1):86-96.

Montante Ruiz. Patología buco-dental. Universidad Nacional Autónoma de México. 2ª edición. 1980, pp 185-189.

Orban. Histología y embriología bucales. El ateneo. Argentina. 9ª edición. 1986. pp 82-110.

Papendieck, Chiesa. Prieto. Boletín de la Academia Nacional de Medicina De Buenos Aires. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo y Fenilcetonuria. 1996. V 74:283-289.

Ralph. E. Mc Donald. Odontología pediátrica y del adolescente. Panamericana. Argentina. 1990. pp136-138, 3996-3940.

Saúl Amado. Lecciones de dermatología. 9ª edición. México. 1980. pp. 21-27, 200-206, 295-306.

Schmidt. Diament, Krynski. Revista Brasileira de deficiencia Mental. Hiperfenilalaninemias e fenilcetonuria. 1984. V 16(1):7-53.

Seider. Widhalm. Miranda. Alimentos e Nutricao. Nutricional Kowedge in Penylketonuria. 1994. V 5:135-144.

Starlinh, Kanufre, Soares. Revista Médica de Mina Gerais. Fenilcetonuria. 1999. V 9(3):106-110.

Varela Margarita. Problemas bucodentales en pediatria. Ergón. España. 1999. pp50-55.

Vela. Cruz, Pérez. Archives of medical research. Molecular analysis of Phenylalanine Hidroxilasa gene in Mexican penylketonuric patients. 1995. V26 (1):53-59.

Velásquez Arellano Antonio. Gaceta Médica de México. El estudio de los Errores innatos del metabolismo. 1980. V 116(11):503-515.

Cuadernos de Nutrición. La Herencia en la Nutrición. A propósito de los Errores innatos del metabolismo. 1987. V10(3):17-32.