

RESULTADOS DEL MANEJO NUTRICIONAL EN UNA FAMILIA CON FENILCETONURIA, POSTERIOR AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO: DISERTACIONES EN TORNO AL SEGUIMIENTO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Marta L. Tamayo F.¹, Johanna Acosta G.², Nancy Gelvez M.³, Greizy López L.⁴, Juan Carlos Prieto R.⁵, Derly Castro R.⁶, Martha Bermúdez⁷

RESUMEN

Introducción: Aunque ciertamente la Fenilcetonuria (PKU) no sea un desorden metabólico común en Colombia, médicos generales, pediatras y genetistas deben estar alerta de su presencia y, deben propender por un diagnóstico completo que permita iniciar un manejo nutricional adecuado temprano. De manera que no sólo es importante el diagnóstico, sino la asesoría genética apropiada, el manejo y seguimiento. Sólo de esta manera se logran minimizar las secuelas y en especial, el daño neurológico propio de esta alteración metabólica, dado que es una de las pocas patologías genéticas en la que es posible ofrecer algún tipo de manejo que evite daños devastadores y ofrezca así un mejor pronóstico. Es igualmente importante estar atentos a los procesos del sistema de salud colombiano, que impone trabas y demoras en los manejos y tratamientos de estas enfermedades poco frecuentes, pues son causa de baja adherencia, suspensión de tratamientos y empeoramiento clínico de nuestros pacientes, con deterioro irreversible muy negativo en estas familias afectadas vulnerables e indefensas. **Objetivo:** En este trabajo se realizó seguimiento durante un año y medio de evolución bajo manejo nutricional a una familia colombiana con diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de Fenilcetonuria (PKU). **Materiales y Métodos:** A una familia colombiana con diagnóstico de Fenilcetonuria, con 4 individuos afectados, se le hizo el seguimiento clínico de su evolución durante un año y medio, mientras recibían el tratamiento consistente en el manejo nutricional adecuado para su enfermedad de base, la ingesta de preparados de fórmulas comerciales adecuadas y seguimiento de pruebas bioquímicas y de evolución clínica con o sin tratamiento. **Resultados:** Se presentan los resultados de la evolución clínica bajo tratamiento con manejo nutricional adecuado durante un año de observación clínica y su evolución medio año después de haber suspendido el tratamiento y manejo. Se resalta la evolución con y sin el manejo médico recomendado. **Conclusiones:** Se

¹ Médica Genetista. Profesora Titular II, Instituto de Genética Humana (IGH), de la Pontificia Universidad Javeriana

² Médica Genetista. Profesora, Genética Bioquímica, Universidad del Bosque.

³ Bacterióloga, Maestría en Genética. Profesora Asociada del IGH.

⁴ Bacterióloga, Doctora en Genética. Profesora del IGH.

⁵ Médico Genetista. Profesor Asistente del IGH.

⁶ Médica Genetista.

⁷ Bacterióloga, Doctora en Genética. Profesora Asociada del IGH.

enfatisa la importancia de estar atentos a sospechar la enfermedad, del diagnóstico temprano y el manejo dietario adecuado que implique una verdadera prevención de secuelas. Así mismo se discute el manejo en los sistemas de salud del tratamiento de este tipo de enfermedades raras, la falta de mecanismos de adherencia al tratamiento, la ausencia de programas de seguimiento y los efectos deletéreos de suspender un manejo y tratamiento exitoso.

Palabras clave: Fenilcetonuria, Fenilalanina Hidroxilasa, Alteración Neurológica y Cognitiva, Genética, Diagnóstico Temprano, Tratamiento, Nutrición, Manejo, Seguimiento y Adherencia a Tratamiento.

NUTRITIONAL MANAGEMENT RESULTS IN A FAMILY WITH PHENYLKETONURIA FOLLOWING GENETIC DIAGNOSIS: DISSERTATIONS AROUND MONITORING AND ADHERENCE TO TREATMENT

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is not a common metabolic disorder in Colombia indeed, but still general practitioners, pediatricians and geneticists should be aware of its presence and should promote a comprehensive diagnosis, allowing a proper early nutritional management. So not only diagnosing it is important, but the appropriate genetic counseling, management and monitoring as well. Accomplishing all these, we will minimize sequelae and especially neurological damage, since it is one of the few genetic diseases in which it is possible to offer some kind of management that avoid devastating damage, thus leading to a better prognosis. It is equally important to follow carefully all processes of the Colombian Health System, which imposes barriers and delays in handling rare diseases, because these barriers and delays are the cause of low adherence, suspension of treatments and clinical worsening of patients, with very negative irreversible deterioration in affected, vulnerable and helpless patients and their families. **Objective:** To perform a follow-up throughout a year and a half of evolution under nutritional management, to a Colombian family with clinical, biochemical and molecular diagnosis of phenylketonuria (PKU). **Materials and methods:** Treatment consisting of nutritional management suitable for underlying disease, intake of adequate commercial formulas and monitoring of biochemical tests and clinical evolution were given to 4 affected individuals of a Colombian family diagnosed with phenylketonuria, followed-up for a year and a half. **Results:** We present the results of clinical evolution under treatment with suitable nutritional management for a year of clinical observation and its evolution for half a year after treatment withdrawal. Evolution with and without medical management is highlighted. **Conclusions:** We emphasize the importance of being aware of the disease, since early diagnosis and appropriate management involving diet gives a true prevention of sequelae. Likewise we discussed management of health system procedures for treatment of rare diseases, to avoid lack of adherence, absence of monitoring programs and deleterious effects of suspensión of a successful treatment.

Key words: Phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase, neurological and cognitive alterations, early diagnosis, treatment, nutrition, management, monitoring, and adherence to treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad denominada Fenilcetonuria, es una aminoacidopatía heredada de forma autosómica recesiva, caracterizada por una elevación del aminoácido fenilalanina y por consiguiente de sus metabolitos (fenil-lactato, fenil-acetato, fenil-piruvato y fenil-acetilglutamina) (1, 2). Aunque ciertamente esta aminoacidopatía, también denominada PKU, no sea un desorden metabólico común en Colombia, pediatras, médicos generales y genetistas deben estar alerta de su presencia y deben propender por un diagnóstico completo precoz, que permita iniciar un manejo nutricional adecuado temprano (3). Sólo de esta manera se logra minimizar las secuelas y en especial, el daño neurológico propio de esta alteración metabólica, dado que es una de las pocas patologías genéticas en la que es posible ofrecer algún tipo de manejo que evite secuelas y ofrezca así un mejor pronóstico. Es tarea y un deber ético de la medicina y las ciencias de la salud, propender porque los sistemas de salud aseguren el manejo y tratamiento de estas enfermedades raras, ofrezcan programas de seguimiento que garanticen la adherencia del paciente y su familia a estos tratamientos y velen por controles periódicos que eviten el abandono y la fatiga de los pacientes, razones primarias que explican en muchos casos el fracaso de los pocos tratamientos y manejos médico-nutricionales que han probado ser exitosos en estas patologías de alto costo médico y social.

La Fenilcetonuria (MIM#261600), es una patología heterogénea, causada por una mutación en el gen PAH que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa; y dadas sus secuelas, constituye una forma muy severa de las llamadas hiperfenilalaninurias (HPA) (1-5).

El diagnóstico suele ser clínico, pero se confirma bioquímicamente mediante la detección de niveles

elevados de Fenilalanina en plasma resultando en una acumulación tóxica de fenilalanina en cerebro causando un daño neurocognitivo y neuromotor, dificultades psicológicas y comportamentales. La definición diagnóstica confirmatoria se logra mediante la identificación de la mutación en el gen PAH (3,4).

Diagnóstico Médico-Genético: Los estudios bioquímicos requeridos para el diagnóstico correcto y ojalá precoz de la Fenilcetonuria, implican diversas pruebas. Por supuesto que en todo el mundo se enfatiza la necesidad de los programas de tamizaje neonatal, los que son de un valor e importancia incalculable. En el caso específico de Fenilcetonuria (PKU), en primer lugar y ante cualquier sospecha, pueden realizarse estudios que den indicios de la presencia de la fenilalanina y sus metabolitos en la orina, iniciando con pruebas cualitativas como las colorimétricas y en seguida, practicar una cromatografía en capa fina. En segundo lugar se procede a la cuantificación de fenilalanina y tirosina en sangre, y se sugiere un examen de HPLC (cromatografía líquida de Alto Rendimiento) como una excelente prueba cuantitativa complementaria. En tercer lugar, está el estudio molecular idealmente mediante secuenciación completa del gen, dado el número y variedad de mutaciones identificadas, lo que permite la identificación de la mutación causal (3, 5).

El PAH es un gen de 13 exones localizado en la región 12q22-24.1 (3,4,5), en el que se han reportado más de 500 mutaciones (<http://www.pahdb.mcgill.ca>) (1-3,4). Las publicaciones científicas muestran que a nivel mundial la mutación p.R408W en el exón 12 es la más frecuente (9,23%) aunque se han observado mutaciones en otros exones, dependiendo de la población y el grupo étnico, dado que la PKU presenta una gran heterogeneidad alélica (1,3,7). El criterio clínico y la confirmación

diagnóstica idealmente debe ser temprana, a fin de iniciar manejo y tratamiento lo antes posible y así evitar las consecuencias neurológicas propias de este trastorno metabólico. Al tratarse de una enfermedad heredada en forma autosómica recesiva, es muy importante enfatizar en la valoración de hermanos u otros familiares que pudieran estar afectados en mayor o menor grado.

Correlación clínico-molecular: Lo interesante en esta enfermedad, es que se ha descrito una importante variabilidad clínica en cerca del 70% de los pacientes con PKU (1). No se tiene muy claro qué alteración básica es la responsable de la mayoría de los síntomas observados, pero el exceso de fenilalanina en sangre es la causa principal. Se ha reportado que en la barrera hematoencefálica ocurre un desbalance en el transporte de fenilalanina y otros aminoácidos como tirosina, valina, triptófano, leucina, isoleucina, metionina, treonina, e histidina, lo que afecta también la síntesis de otras aminas biógenas (dopamina, noradrenalina y serotonina) y esta es justamente la causa de los síntomas observados a nivel neurológico (4-6).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

El proyecto de investigación se basó en una familia colombiana procedente de Tasco, en Boyacá, compuesta por 7 personas, de las cuales 4 estaban afectadas con Fenilcetonuria. La descripción clínica de los afectados se cita a continuación:

Sujeto #1: El propósito era una niña de 4 años de edad, en quien se habían reportado controles prenatales normales y parto eutócico sin complicaciones. Desde los primeros meses de vida se le notó un retardo en el desarrollo psicomotor y posteriormente se documentó retardo en el lenguaje.

La valoración médico-genética inicial reportó bajo peso, baja talla, hipotonía periférica, no lenguaje, piel blanca hipopigmentada, cabello castaño claro y ojos muy claros.

Sujeto #2: La familia refirió que su hermano de 13 años de edad, también había presentado retardo del desarrollo psicomotor y de lenguaje desde los 6 meses de vida, con evidencia adicional de retardo pondero-estatural e inicio de episodios convulsivos tónico clónicos generalizados desde los 4 años de edad, con muy pobre control de las crisis a pesar de recibir medicación. Clínicamente se documentó talla baja, heterocromía parcial del iris, ausencia de lenguaje verbal, hiperreflexia en miembros inferiores, piel blanca hipopigmentada, cabello castaño claro y ojos castaños. Llamaba especialmente la atención en ella su comportamiento autístico, el retardo cognitivo y una epilepsia de difícil manejo.

Sujeto #3: El tercer hermano tenía 14 años de edad al momento de la evaluación, en quien también se reportaba parto eutócico a término sin complicaciones. La madre informó que en la escuela le dijeron que tenía problemas de aprendizaje desde los inicios de la escolarización, con un rendimiento escolar muy malo por lo que tuvo que repetir dos veces cada curso para terminar la primaria. La familia afirmaba que últimamente estaba muy agresivo y ansioso. Al momento del examen físico se encontró una frente muy amplia, raíz nasal alta, pelo, cejas y pestañas de color rojizo muy claro con ojos muy azules. Se observó algo de lenguaje aunque poco expresivo y obedecía órdenes sencillas.

Sujeto # 4: La cuarta hermana evaluada tenía 21 años de edad, en quien se reportó parto podálico. La madre era enfática en afirmar que también presentó muchas dificultades para el aprendizaje desde el inicio de su escolarización y que los médicos le habían diagnosticado déficit de atención

y ansiedad. La valoración médico-genética mostró un peso, talla y PC dentro de lo normal, con frente amplia, raíz nasal alta e hipoplasia de alas nasales. El pelo, cejas y pestañas rubias, los ojos muy azules, dientes hiperpigmentados y neurologicamente fue evidente que aunque había abstracción normal, había bradipsiquia y bradilalia.

A esta familia en un estudio previo se le realizaron todas las pruebas bioquímicas y moleculares que permitieron definir el diagnóstico definitivo de una Fenilcetonuria clásica (PKU). Éstas fueron: Cloruro Férrico, Dinitrofenilhidrazina (DNFH) las que fueron positivas, Nitrosonaftol y Nitroprusiato y muestra de sangre para la cromatografía de capa fina y el HPLC, donde se evidenció la presencia de una banda de fenilalanina. Para las pruebas moleculares se realizó extracción de DNA con el método de fenol cloroformo, amplificación por PCR convencional y secuenciación de los 13 exones del gen PAH para todos los miembros de la familia. Se les aportó el manejo nutricional indicado, se contactaron con su respectivo servicio de salud y se les hizo seguimiento durante un año y medio para observar su evolución.

El diagnóstico de PKU se realizó con los siguientes resultados en los 4 individuos afectados: positivos en el Cloruro Férrico y DNFH. Cromatografía de aminoácidos (aa) en plasma y orina, en donde se identificó una banda que migraba a la altura de fenilalanina. Cuantificación de aminoácidos por HPLC y el resultado mostró fenilalanina >1200 mmol/L confirmando la PKU clásica. Mediante secuenciación automática se identificó una delección de 4pb, c.398_401delATCA, en estado homocigoto en los 4 hijos afectados y en estado heterocigoto en ambos padres. Dicha mutación no se identificó en el hermano sano, con lo que se comprobó que no era portador.

Tratamiento-Manejo Médico:

Una vez confirmado el diagnóstico en los cuatro afectados de la familia, se dio inicio al tratamiento y al manejo dietario requerido, el cual se basó en una restricción de proteínas de alto valor biológico; es decir, restricción de aquellas proteínas de origen animal con cuantificación diataria de proteínas de origen vegetal para no superar los mínimos permitidos por edad, de fenilalanina.

Se instauró suplementación de otros aminoácidos mediante la fórmula nutricional de preparados comerciales libres de fenilalanina. Inicialmente el manejo se hizo con donaciones obtenidas y recursos de voluntarios, para de esta manera garantizar la restricción proteica inicial de origen animal y aumento en la ingesta de verduras y frutas. Simultáneamente se empezó el trámite correspondiente de contactar su servicio de salud en Boyacá (EPS a la que fue necesario poner una tutela para el tratamiento de los 4 hijos) para que dicha EPS continuara y garantizara el manejo, seguimiento y terapias. El programa de seguimiento se hizo mediante visitas mensuales al lugar de residencia (vereda rural Tasco, del municipio de Sogamoso, Boyacá), de modo que unos controles se hicieran en el hospital de Sogamoso y otros en Tasco. Nuestro seguimiento contempló evaluación médico-genética y controles de pruebas bioquímicas específicas periódicas. Se creó un programa de pedagogía a toda la familia, apoyados en un plan nutricional dirigido por una nutricionista especializada en errores innatos del metabolismo quien donó su tiempo; de esta manera se les explicó y se reforzó en cada visita, el impacto e importancia del manejo médico y nutricional de esa patología.

RESULTADOS

Posterior al diagnóstico de los 4 hijos afectados y como ya se ha explicado, se inició manejo

dietario apropiado específico para Fenilcetonuria, consistente en restricción absoluta de la ingesta de proteína de origen animal. Además se adicionó una suplementación de fórmula nutricional especializada de aminoácidos libre de fenilalanina.

Tras el manejo durante 6 meses, se comprobó una marcada mejoría en los sujetos # 1 y 3 con respecto al retardo del desarrollo psicomotor (RDSM), y en el retardo del lenguaje y en el control de las convulsiones en el sujeto # 2, aunque jamás se controlaron del todo al igual que sus síntomas de compromiso cognitivo, pues lastimosamente era una paciente de muy difícil manejo por el severo compromiso que ya tenía. Por otra parte, pudimos documentar que el sujeto # 3 mejoró en atención, rendimiento académico y comportamiento; mientras que el sujeto # 4 evidenció una mejoría significativa de los síntomas de ansiedad y de su estado de agresividad, aunque su compromiso cognitivo también era severo y difícil de controlar.

Los controles de los 6 y 12 meses confirmaron en los 4 hijos afectados una importante disminución en la cuantificación de Fenilalanina por HPLC, aunque desafortunadamente jamás se lograron niveles bajos ideales. Continuó observándose una mejoría al iniciar restricción de la ingesta proteica y una suplementación de otros aminoácidos, pero con el tiempo empezó a detectarse que la adherencia al tratamiento se veía comprometida por el manejo que hacía la abuela de los jóvenes, quien jamás comprendió la importancia del tratamiento y decidió darles proteínas a libre demanda cuando los tenía bajo su cuidado. Como era de esperarse, la mejoría se hizo más notoria cuando se incentivó la ingesta de vegetales, frutas y otros derivados proteicos de origen vegetal.

Dado que se había dejado una conexión funcional entre la familia, los 4 afectados y el servicio

médico de su región, a los 12 meses se suspendió la supervisión directa por parte del grupo de investigación y se entregó el manejo a la EPS que atendía la familia. Se hizo una llamada telefónica tres meses después (15 meses de iniciado el manejo) y la madre dio alguna información general no muy específica, por lo que se planeó otra visita y se contactaron 3 meses después de la llamada anterior, para revaloración de la situación cuando se suponía estaban cumpliendo 18 meses de haber iniciado el manejo y el estudio observacional.

Lo primero que se encontró fue que los problemas de manejo y mantenimiento de la dieta eran mayores de lo que parecía, según datos obtenidos por información indirecta o telefónica. Fue evidente que realmente la familia no había logrado mantener una adecuada adherencia al tratamiento en esos últimos 6 meses y que las cosas habían empeorado en el último trimestre, puesto que se les dificultó la adquisición de las frutas y verduras indicadas, por sus muy escasos recursos económicos, sumado a que su alimentación era escasa y basada prácticamente en harinas o tubérculos y al sabor de las fórmulas nutricionales especializadas. Dicha situación empeoró cuando los padres vieron una pobre respuesta en el sujeto #2 y la EPS empezó a imponer muchos obstáculos para la entrega de la fórmula de preparados de suplementación de otros aminoácidos; por lo tanto, rápidamente hubo un abandono total del manejo nutricional y del tratamiento que se había dejado instaurado.

Si bien el equipo de investigación había recomendado continuar con el mismo manejo de manera indefinida, claramente no hubo un seguimiento o control médico y global adecuado por parte de su empresa prestadora de salud y la familia quedó al margen del sistema de salud. Los 4 hijos abandonaron todo manejo, se retiraron nuevamente de la

escuela, reaparecieron los síntomas neurológicos y el retroceso cognitivo y comportamental de la hermana mayor fue totalmente evidente; situación que ya ha sido reportada otras veces en la literatura científica en variados casos de abandono del tratamiento nutricional estricto (5). Las secuelas y el deterioro volvieron a evidenciarse desde el primer mes de haber suspendido todo el manejo adecuado que habían llevado durante el primer año de observación y control. El equipo médico del estudio intentó contactos con su EPS, pero todo esfuerzo fue infructuoso. Se trató de que los padres retomaran los manejos nutricionales, pero tampoco se logró la respuesta necesaria dada su situación de grandes dificultades económicas, los problemas de localización geográfica, los aspectos logísticos para ellos y el abandono social crónico al que esta familia venía siendo sometida.

DISCUSIÓN

La frecuencia de Fenilcetonuria (PKU) y la morbilidad que conlleva, ha disminuido de manera importante, gracias a la detección temprana en neonatos, mediante diversos programas de tamizaje que se han establecido en muchos países; el enorme impacto de esa detección temprana de la enfermedad, es el hecho de que permite iniciar a tiempo una adecuada restricción dietaria y complementar esto con preparados de aminoácidos libres de fenilalanina desde el momento en que el bebé nace sin necesidad de suspender lactancia materna (3,6,15-19).

Un niño afectado que no reciba tratamiento y manejo oportuno, desarrollará la sintomatología clásica de la PKU. Principalmente se evidencian anomalías en el EEG debido al daño del sistema nervioso central, como por ejemplo alteración de la mielinización cerebral y síntesis alterada de neurotransmisores. Suele encontrarse al examen físico

de estos niños una variedad de signos neurológicos llamativos, tales como microcefalia, epilepsia, temblor, retardo mental con coeficientes menores o iguales a 50, en las extremidades es evidente la espasticidad y signos extrapiramidales, acompañado todo el cuadro de anomalías comportamentales del tipo ansiedad, comportamiento autístico, hiperactividad y agresividad (1,3,5). Adicionalmente suele notarse eczema cutáneo debido a la excreción aumentada de fenilalanina y sus metabolitos, con una clásica hipopigmentación cutánea, pelo e iris, debido principalmente a la inhibición secundaria de la tirosina (3,4,5).

Ahora bien, la sintomatología clínica disminuye sustancialmente en los casos manejados con restricción dietaria adecuada y oportuna, lo cual es sumamente importante para una enfermedad cuya incidencia en la población caucásica es de 1:4.000 a 21.000 RN con un promedio de 1:10.000 NV, según la región (1, 4).

El manejo dietario en PKU, busca primordialmente reducir niveles sanguíneos de fenilalanina, pues de esta manera se previene el daño cerebral propio de esta patología (1,4,5, 17-19). Las recomendaciones nutricionales en estos casos, se centran en una ingesta lo más reducida posible de proteínas de alto valor biológico y el grado de esa restricción, dependerá de los niveles sanguíneos de fenilalanina que hubiese tenido el paciente al momento del diagnóstico; deben realizarse controles específicos según edad del paciente y durante el primer mes de edad por ejemplo, controles cada semana hasta lograr los niveles óptimos según la edad (6,8). El otro pilar clave del tratamiento en esta patología, es la utilización de fórmulas nutricionales especializadas de aminoácidos libres de fenilalanina, las cuales ya cuentan con registro Invima en Colombia; aunque han mostrado sus bondades, se sabe que en la práctica muchos niños tienen serias

dificultades para que sus entidades prestadoras de salud se los suministren (1,4,5,9,10).

Las siguientes son disertaciones y consideraciones médico-socio-bioéticas que este caso permite hacer y que ameritan un análisis puntual:

1. En primer lugar, enfatizamos el hecho aberrante de que en nuestros días se haya encontrado una familia con 4 hijos tan severamente afectados, cuando en el mundo entero hace mucho tiempo se trabaja en evitar que este tipo de pacientes con enfermedades metabólicas genéticas prevenibles, lleguen a estos niveles de compromiso tan severos. Los tamizajes neonatales empezaron desde los años 60 y con ellos se puede hacer la identificación y tratamiento oportuno de este y otros errores innatos del metabolismo. Resulta casi surrealista pensar que, en pleno siglo XXI, pasen desapercibidas para un sistema de salud cuatro personas de una misma familia que van mostrando un deterioro físico y mental progresivo y que no se tomen acciones oportunas para evitar estas secuelas tan lamentables. Se preguntan los autores ¿dónde están las autoridades responsables de definir programas de tamizajes neonatales, con los que se hubiera podido hacer una detección temprana de una enfermedad devastadora como esta?. La tarea médica es muy sencilla: se trata de prevenir la instauración de secuelas irreversibles de este tipo de patologías que pueden ser tratadas, manejadas y controladas si se diagnostican en el periodo neonatal (11, 12, 13, 14).
2. El segundo punto a discutir es el hecho de que una vez iniciado un manejo y tratamiento adecuado, el sistema de salud rural que le correspondía atender esta familia, no haya sido capaz de continuar el tratamiento, e impunemente, haya negado recursos y hubiese

permitido la reversión de toda la mejoría lograda en un año de tratamiento. Es una omisión imperdonable, que raya en negligencia, con lo que claramente se vulneran todos los derechos que esta familia tiene.

3. De lo anterior surge el tercer punto de análisis en este caso. Nuestro sistema de salud colombiano, no sólo es responsable del diagnóstico, el manejo y el tratamiento, sino que también debe responder por programas de educación, pedagogía, prevención y promoción de salud en afectados y familiares, para lograr una verdadera adherencia a los tratamientos. Más aún, le corresponde y es un deber médico y ético, propender por capacitar al personal de atención primaria y secundaria de todo el territorio nacional, en el tema de enfermedades raras que suelen ser de alto costo y con consecuencias devastadoras. No en vano se han llamado también enfermedades huérfanas, ultra-raras, olvidadas y otros apelativos similares, que por sí solos ya describen el drama que significa padecerlas.

La situación reportada en nuestro estudio actual, habla del atropello social crónico al que nuestra población puede estar siendo sometida, y demuestra cómo su bajo nivel socioeconómico, educativo y cultural los pone en una clara situación de vulnerabilidad, empeorada por la triste realidad de la ineficiencia de un sistema de salud que no actúa como debe ser. Se plantea la pregunta de si realmente lo que pasa es que estamos enfrentados a la pérdida del “deber ser” de la medicina actual. No se encuentra explicación para que haya daño neurológico irreversible en 4 hijos de una misma familia, y no hay explicación para la ausencia de un diagnóstico temprano y la falta de un manejo y tratamiento oportuno. ¿Se puede simplemente culpar al hecho de que viven en una zona rural muy apartada? ¿Puede decirse que su bajo nivel educativo explica y disculpa esa situación? ¿O

acaso que su falta de recursos económicos fueron los responsables de lo que ocurrió? ¿Quizá que la familia tuvo la culpa al no mantener adherencia al manejo nutricional? ¿Qué pasa con un sistema de salud que no ofrece facilidad para obtener tratamientos de enfermedades raras?

La Fenilcetonuria (PKU) es una de las pocas enfermedades genéticas que puede llegar a tener un tratamiento exitoso y verdaderamente preventivo de las graves secuelas que implica esa alteración metabólica (2,11,12,16). Es esa la principal razón para que la PKU amerite una discusión de fondo y un planteamiento claro sobre cómo debe ser manejada dentro del sistema de salud de nuestro país. Es imperioso que el personal del área de la salud, médico y paramédico de todo el territorio nacional, esté alerta a identificar y diagnosticar tempranamente este tipo de enfermedades, para instaurar de inmediato todas las acciones médicas correspondientes que tiendan a minimizar el impacto de este tipo de patologías.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Pontificia Universidad Javeriana (Acta No.02-2011). Se obtuvo la firma del consentimiento informado en cada uno de los sujetos que entraron al estudio.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Derecho a la Desventaja (Fundalde) por la colaboración global en el proyecto; al Instituto de Genética Humana (IGH) de la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ) por la financiación recibida; al Laboratorio de Genética del Hospital de La Victoria por la colaboración en unas pruebas de laboratorio, y a Metabólica SAS por el tratamiento que le donó a los pacientes durante un año.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los coautores declaran no tener conflicto de interés alguno con entidades privadas o públicas para la presente publicación.

FINANCIACIÓN

El proyecto “*Caracterización clínica, bioquímica y genética de una familia con Fenilcetonuria (PKU) procedente del departamento de Boyacá*” ID # 00004472, fue financiado por el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

REFERENCIAS

1. Vilarinho Laura, Queirós Ana, Leandro Paula, Tavares de Almeida Isabel, Rivera Isabel. Fenilcetonúria Revisitada. ARQUIVES DE MEDICINA, 2006; 20(5-6):161-72. ArquiMed, 2006.
2. Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Januário JN, Aguiar MJ, Peixoto MG, Carvalho MR. Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients. Genet. Mol. Res., 2010; 9 (1): 1-8.
3. Scriver C, The PAH Gene, Phenylketonuria, and a Paradigm Shift, HUMAN MUTATION 28(9): 831-45, 2007
4. Hagedorn T, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotáková M, Pasqual Saludes R, Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective, Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:191 - <http://www.ajrd.com/content/8/1/191>
5. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina A, Celato A, Massa P, Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. BMC Public Health 2014, 14:1243
6. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th Ed McGraw Hill, New York 2001; pp 1667-1724.

7. Walter John H., Lee Philip J., Burgard Peter. Hyperphenylalaninaemia. In: Fernandes John, Saudubray Jean-Marie, van den Berghe Georges, Walter John H. (eds). *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. 4th Ed Springer, 2006; pp 226-31.
8. De Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. *Mol Genet Metab*. 2010; 99 Suppl 1:S86-9.
9. Scriver CR, Prevost L, Hurtubise M, Konecki D, Dobrowolski SF. Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase. 2002 [updated 2002; cited 2014]; Disponible en: http://www.pahdb.mcgill.ca/cgi-bin/pahdb/mutation_statistics-1.cgi
10. Desviat LR, Pérez B, De Lucca M, Cornejo V, Schmidt B, Ugarte M. Evidence in Latin America of Recurrence of V388M, a Phenylketonuria Mutation with High In Vitro Residual Activity. *Am J Hum Genet*. 1995; Aug;57(2):337-42.
11. Santos LL, Magalhães Mde C, Reis Ade O, Starling AL, Januário JN, Fonseca CG, Aguiar MJ, Carvalho MR. Frequencies of phenylalanine hydroxylase mutations I65T, R252W, R261Q, R261X, IVS10nt11, V388M, R408W, Y414C, and IVS12nt1 in Minas Gerais, Brazil. *Genet Mol Res*. 2006; Mar 31;5(1):16-23.
12. Acosta AX, Silva WA Jr, Carvalho TM, Zago MA. Ten Novel Mutations in the Phenylalanine Hydroxylase Gene (PAH) Observed in Brazilian Patients With Phenylketonuria. *Hum Mutat*. 2001; 17(1):77.
13. Langenbeck U, Burgard P, Wendel U, Lindner M, Zschocke J; German Collaborative Study on Phenylketonuria (PKU) / Hyperphenylalaninemia (HPA). Metabolic phenotypes of phenylketonuria. Kinetic and molecular evaluation of the Blaskovics protein loading test. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32:506–13.
14. Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, Furtado LV, Longo N. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2011; Aug;34(4):963-71.
15. Sarkissian C. N. & Ga´mez A. & Scriver C. R., What we know that could influence future treatment of phenylketonuria, *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32:3–9.
16. Van Spronsen FJ. & Hoeksma Marieke & Dirk-Jan Reijngoud, Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32:46–51.
17. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, Benmedjahed K, Regnault A. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jun 18;10:80. doi: 10.1186/s13023-015-0294-x
18. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, Bosch AM. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 59. doi: 10.1186/s13023-015-0261-6.
19. Van der Vaart T, Overwater IE, Oostenbrink R, Moll HA, Elgersma Y. Treatment of Cognitive Deficits in Genetic Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials of Diet and Drug Treatments. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1052-1060. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0443.

Recibido: Junio 20, 2015
Aprobado: Agosto 31, 2015

Correspondencia
Marta L. Tamayo
mtamayo@javeriana.edu.co