

XV

ENFERMEDADES METABÓLICAS POR
CONSUMO DE LECHE Y PRODUCTOS
LÁCTEOS: GALACTOSEMIAS Y
FENILCETONURIA

Prof. Dr. BENITO MATEOS-NEVADO ARTERO
Dra. M^a. DOLORES MATEOS-NEVADO ALONSO
Universidad de Sevilla

ENFERMEDADES METABÓLICAS POR CONSUMO DE LECHE Y PRODUCTOS LÁCTEOS: GALACTOSEMIAS Y FENILCETONURIA

Prof. Dr. BENITO MATEOS-NEVADO ARTERO
Dra. M^a. DOLORES MATEOS-NEVADO ALONSO

La leche es uno de los alimentos más básicos y fundamentales, no sólo en el lactante, sino en todos los estadios del desarrollo humano, colaborando muy notablemente a crear y mantener un estado de salud perdurable, y por su gran calidad es considerada en la primera infancia como “alimento completo” ya que sus proteínas tienen un gran equilibrio cuali-cuantitativo en aminoácidos esenciales, siendo consideradas, junto a las de la albúmina del huevo, como “proteína patrón”. Parece paradójico que un alimento de esta significación nutritiva pueda producir, en casos muy concretos, rechazos psicológicos en el consumidor o determinados tipos de estados patológicos. Estos estados patológicos no pueden ser imputados a la leche “per se” sino a alteraciones del metabolismo o alergias de determinadas personas o grupos étnicos o raciales.

Pero antes de entrar en el estudio de los mismos conviene resaltar el que las necesidades en calcio sólo pueden cubrirse con leche y lacticinios, de ahí la gran importancia de seguir consumiendo leche, incluso cuando se padece anomalías metabólicas o alérgicas, si bien naturalmente esta leche ha de estar adaptada para que pueda ser perfectamente tolerada por el paciente.

Dos enfermedades metabólicas pueden presentarse por el consumo de leche y/o productos que la contengan: la galactosemia y la fenilcetonuria. Pero en algunas personas puede darse un tipo de aversión al consumo de determinados alimentos muy concretos, entre los que puede encontrarse la leche. Este rechazo, así como la sintomatología que causan se debe, exclusivamente, a causas psicológicas, no produciéndose estas reacciones cuando los alimentos (en nuestro caso la leche) se administran de forma que no pueden ser reconocidos por el paciente.

Afortunadamente esta aversión suele ser exclusivamente a la leche líquida, con lo que al ingerir todos sus derivados se salva la ingestión de calcio, vitamina D y riboflavina (B2).

Cuando se producen enfermedades metabólicas, defectos o errores congénitos del metabolismo, metabolopatías congénitas o enzimopatías, dan lugar a una amplia gama de enfermedades, relativamente poco frecuentes, que aparecen como consecuencias de deficiencias o carencias hereditarias determinadas proteínas con función enzimática, o también de transporte, estructural, receptores, etc. Las enzimas catalizan reacciones químicas en el metabolismo celular, y cuando existe una alteración genética afecta a la calidad o cantidad de una enzima, se altera el metabolismo en ese punto y puede dar lugar a una enfermedad.

Fue *Garrod*, a principios de siglo, el que postuló la existencia de estos procesos. Hoy se conocen centenares de casos (unos 300), no todos de la misma importancia.

Errores congénitos del metabolismo:

Metabolismo de aminoácidos	30
Metabolismo de glúcidos	30
Metabolismo de lípidos	12
Hemoglobinas anormales	200
Proteínas plasmáticas	10
Varios (porfirinas, purinas, pirimidinas, esteroides y electrolitos) ...	15
Total	297

De todos estos errores o enzimopatías debidas a diferentes nutrientes y otros compuestos, en la leche sólo se producen dos, una motivada por los aminoácidos de la leche y otra por el metabolismo de los glúcidos, luego podemos asegurar que el consumo de leche es uno de los alimentos de los más seguros desde el punto de vista sanitario y desde luego nutritivo.

El genoma humano contiene 3 billones de pares de bases (pb) que se encuentran en los 23 cromosomas de cada célula haploide, teniendo por tanto las células somáticas 46 cromosomas y 6 billones de bases (pb).

Los cambios en la estructura de nuestro ADN son responsables de las enfermedades y se encuentran en algún punto de esos 6 billones de pares de bases (pb) que forman parte de las células diploides de nuestro organismo.

El mapa genético actual está formado por unos 4.000 genes, que representan del 4 % al 8 % del total de genes del genoma humano, que se estima constituido por 50.000 a 100.000 genes.

Todo este grupo de enfermedades congénitas son procesos hereditarios que provocan una "enfermedad" al alterarse el metabolismo normal del sustrato por la pérdida o disminución de la actividad de alguna enzima o cofactor enzimático específico.

Su transmisión se realiza mediante un gen recesivo, normalmente autosómico y a veces ligado al cromosoma X. En algunas enfermedades se conoce cual es el gen deficitario como en el caso de la galactosemia y de la fenilcetonuria. Para que se revele este gen y se produzca la enfermedad es necesario que el individuo sea **homocigoto** en relación con la alteración genética. Los individuos **heterocigotos** son portadores sanos, siendo el riesgo de transmisión a un descendiente de una pareja, los dos heterocigotos, del 25%. En casos de consanguinidad este porcentaje es más alto, siendo habituales los procesos autosómicos recesivos, al ser homocigotos para marcadores que cubren unos 30 centimorgan (CM), conteniendo 1 CM un millón de pares de bases (pb).

Las enzimas catalizan las reacciones que constituyen el metabolismo celular, por eso cuando una alteración genética afecta a la calidad o a la cantidad de una enzima, se altera el metabolismo en ese punto y puede producirse una anormalidad funcional, lo que ocurre sólo cuando la enzima cataliza una etapa importante del metabolismo, sin que se pueda suplir su efecto por una vía alternativa.

Cuando ocurre esto, se produce una acumulación excesiva del sustrato sobre el que la enzima ejerce su acción, dando lugar (esta excesiva presencia del sustrato) a la acumulación de productos tóxicos o de productos que sin ser tóxicos determinan la aparición de sintomatología no deseada, siendo esto lo que sucede en la *galactosemia*, *fenilcetonuria* o en la *intolerancia a la lactosa*.

Si bien hemos dicho que las personas heterocigóticas para el gen alterado son portadores sanos, debemos añadir que a veces, cuando estos individuos abusan del factor desencadenante, pueden presentar la sintomatología específica.

En el momento actual, en los errores congénitos del metabolismo, ni se pueden suministrar las enzimas, ni podemos actuar reparando la lesión genética, por lo que sólo existe una terapia eficaz a base de tratamiento exclusivamente dietético.

GALACTOSEMIA

Es una enfermedad hereditaria causada por un error congénito del metabolismo de la galactosa, de carácter autosómico recesivo, que produce una alteración en la conversión de galactosa en glucosa.

La lactosa o "azúcar de la leche" es un disacárido que, en circunstancias normales, se hidroliza a los monoazúcares, glucosa y galactosa, siendo este último azúcar un componente importante de las membranas celulares y de los galactolípidos y cerebrósidos que constituyen la matriz del tejido nervioso.

Los trastornos se producen por una acumulación alta de galactosa en el plasma lo que determina la galactosemia, continuada con la aparición de galactosa en orina (galactosuria), producido todo ello por dos alteraciones metabólicas, ambas ligadas a la herencia autosómica recesiva como hemos mencionado.

Las alteraciones son:

1.- **Galactosemia por deficiencia en galactocinasa**, enfermedad relativamente débil que provoca la aparición de cataratas juveniles por el metabolito anormal de la galactosa el galacticol, que aparece por la reducción de la galactosa a este alcohol (aldosa reductasa), síndrome éste descrito en 1935. Su prevalencia media es de 1/62.000.

2.- **Galactosemia por deficiencia de galacto-1-fosfato uridil transferasa** que también se le denomina **galactosemia clásica**, que es la más frecuente, trastorno metabólico mucho más fuerte que el anterior que si no se trata convenientemente produce en los individuos que sobreviven retraso mental, hepatopatías y fallo renal.

3.- **Deficiencia de uridin - difosfato galactosa - 4 – epimerasa** que sólo excepcionalmente produce alteración orgánica.

Estas deficiencias causan una acumulación de galactosa, o galactosa y galactosa-1-fosfato en tejidos corporales y cuando esto ocurre en los líquidos intercelulares causan las alteraciones celulares de la galactosemia clásica.

En los **lactantes normales** la lactosa de la leche se transforma mediante la acción de la lactasa en glucosa y galactosa y la galactosa por la acción de la galactocinasa pasa a galacto-1-fosfato que llega al hígado y allí mediante la acción de la galactasa-1-fosfato uridil transferasa se convierte en glucosa.

Si un **lactante no tiene actividad de uridil transferasa-galacto-1-fosfato**, se presenta la galactosemia, enfermedad que suele presentarse a partir del 4º o 5º día de vida, acumulándose productos intermedios del metabolismo de la galactosa en la sangre (galactosemia) y tejidos, y apareciendo en la orina

(galactosuria) con sintomatología de graves alteraciones gastrointestinales, pudiendo sobrevenir la muerte por alteración hepática.

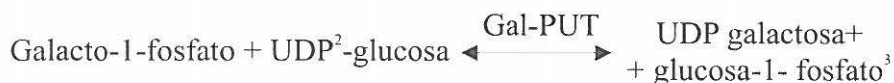
Su frecuencia, como quedó dicho al hablar de su prevalencia, es muy baja, aproximadamente 1 caso por cada 25.000 - 50.000 nacimientos (del 1 por 100.000 nacimientos, como media 1 por millón de niños nacidos en el mundo).

METABOLISMO DE LA GALACTOSA (Galactosemias)

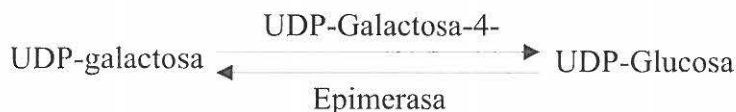
Primer paso.- Fosforilización en el hígado de la galactosa libre por la galactocinasa (gen en zona q21-22, cromosoma 17) produciendo galacto-1-fosfato:



Segundo paso.- La galactosa-1-fosfato resultante, catalizada por la galactosa-1-fosfato uridil transferasa (ruta cuantitativamente secundaria) se transforma en uridil-difosfato galactosa. Catalizado por la Galactosa - PUT¹ (gen zona 9p 13)



Tercer paso: La UDP galactosa formada se isomeriza mediante la UDP-galactosa-4-epimerasa, en UDP-glucosa. (Reacción reversible, cuando la UDP-galactosa se necesita para fines biosintéticos).



1. Galactosa-1-fosfato uridil transferasa. Esta enzima está ausente o en pequeñas cantidades en el momento del nacimiento, pero se hace más activa años después, presentándose en grandes cantidades en los adultos, siendo pues una "enzima activante" que forma UDP-galactosa directamente a partir del 1-fosfato de galactosa, liberándose finalmente 1-fosfato a glucosa.

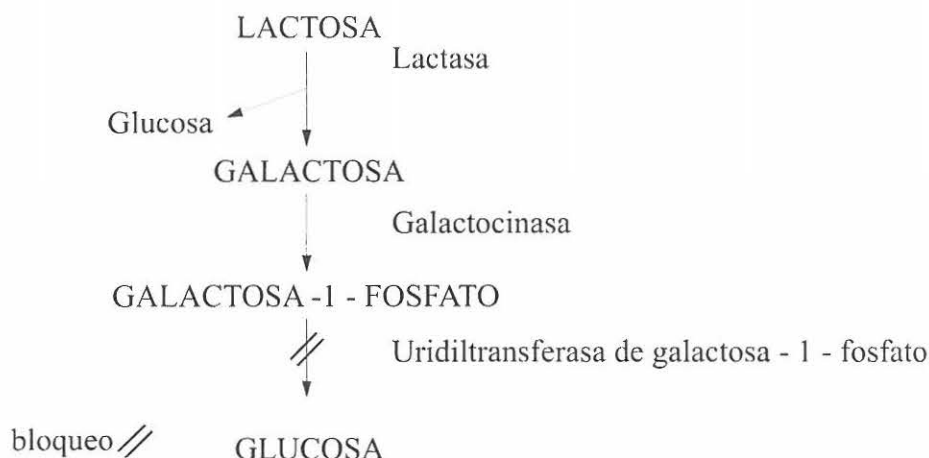
La evolución de esta enzima puede explicar el hecho que los pacientes galactosémicos tiendan a ser resistentes a la galactosa a medida que avanza su edad.

2. UDP: Uridin difosfato.

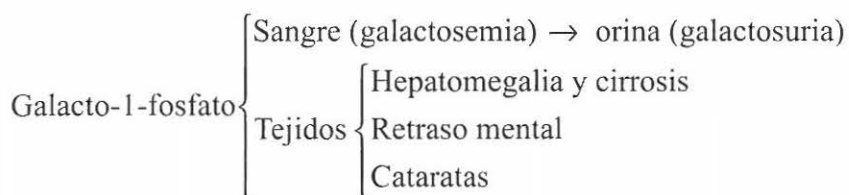
3. La enzima gal-1-PUT transforma el galacto-1-fosfato en UDP galactosa por desplazamiento de la glucosa-1-fosfato de la UDP-glucosa.

Estas reacciones posibilitan que el resto de galactosa penetre en las rutas principales del metabolismo de la glucosa.

O más esquemáticamente:



es decir, que en circunstancias normales al actuar en el hígado la galacto-1-fosfato uridil - transferasa se produciría glucosa, pero cuando no existe la enzima queda bloqueada esta secuencia y la galacto - 1 - fosfato se acumularía en sangre (galactosemia) y otros tejidos, produciendo hepatomegalia con cirrosis, retraso mental y cataratas, eliminándose parte por vía renal (galactosuria).



Se han identificado enfermos que presentan deficiencia de la transferasa y pueden metabolizar la galactosa en cierto grado; ello sólo es posible admitiendo que en estas personas la galactosa se metaboliza mediante una serie de reacciones hasta ahora desconocidas, con lo que la sintomatología en estos casos es más leve que los que se presentan en las galactosemias clásicas.

También se han identificado personas que carecen de epimerasa que cataliza reversivamente la conversión de UDP – galactosa en UDP – glucosa, pero que no padecen manifestaciones patológicas.



La enzima galactosa-1-PUT está presente en el hígado fetal normal, pero no aparece en los niños aquejados de una de las formas de galactosemia y por tanto estos niños son incapaces de utilizar la galactosa por ninguna de las dos rutas.

SINTOMATOLOGÍA

La enfermedad se manifiesta durante la lactancia a partir del 4º o 5º día de vida, por **ictericia, anorexia, letargo, hepatomegalia, edema y ascitis**, que suelen llevar a la muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis, normalmente por *E. coli*.

Los que no mueren, presentan:

- Desnutrición, vómitos, a veces diarrea.
- Cirrosis hepática.
- Albuminuria.
- Galactosemia.
- Galactosuria.

Los lactantes pueden presentar además **hipoglucemia** y son susceptibles a **infecciones por gram-negativos**. Si no se trata el trastorno puede causar la muerte por septicemia.

Si se retrasa el diagnóstico y el tratamiento, puede producirse retraso mental, que tiene lugar por la gran vulnerabilidad del cerebro de los recién nacidos hasta la finalización de la mielinización, lo que tarda varios años.

Algunas de las sustancias acumuladas pueden atravesar la barrera hematoenfática y lesionar las estructuras cerebrales, cosa que no ocurrirá en niños mayores ni en los adultos.

Si el tratamiento no es correcto al tener más edad se presentan cataratas, retraso en el crecimiento (talla baja), retraso mental, ascitis, hepatomegalia acentuada con cirrosis y esplenomegalia. La evolución puede ser lenta o bien sobrevenir la muerte al originarse el metabolito tóxico, galactitol.

Las cataratas en ambos tipos de galactosemia se establecen debido al agente causante de la opacidad del cristalino (el galactitol, forma alcohólica de la galactosa) que se produce por acción de la aldosa reductasa sobre la galactosa.



La catarata se forma por el efecto osmótico del alcohol. Es importante señalar que con la administración de dietas exentas de galactosa, las cataratas, pueden revertir, y volver la transparencia del cristalino al estado normal.

En la galactosemia por deficiencia en tranferasa las lesiones hepáticas, renales y cerebrales, pueden deberse a la acumulación de galactitol y también al galactonato y otros metabolitos de la galactosa aún desconocidos.

DIAGNÓSTICO

Debe realizarse precozmente para evitar el deterioro neurológico irreversible. Por eso deben realizarse programas de diagnóstico precoz en centros públicos. El diagnóstico de galactosemia clásica se establece de forma escalonada. Primero se realiza en los recién nacidos una determinación de azúcares no reductores de la glucosa. A continuación se hace la prueba de Bentler para determinar la actividad de las enzimas galactocinasa, así como de la tranferasa (galacto-1-PO₄ - UT) y la acumulación de galacto-1-fosfato que pueden medirse en los eritrocitos.

Estos análisis se aplican frecuentemente a los recién nacidos y en el seguimiento del curso de los enfermos (análisis cada 2-3 meses). Es frecuente en estos pacientes la presencia de galactosa en sangre (galactosemia) y en orina (galactosuria).

El diagnóstico de portadores es muy conveniente sobre todo en grupos de alto riesgo. Unas veces se determina la enzima en los eritrocitos, otras mediante biopsia tisular o identificación de metabolitos en el plasma y/o en orina. El diagnóstico prenatal es posible valorando el galactitol en líquido amniótico o la actividad de la transferasa en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados.

TRATAMIENTO

Debido a los efectos tan severos que produce esta enfermedad sobre el organismo, especialmente en el cerebro, el tratamiento debe establecerse muy precozmente.

Al no poder suministrar las enzimas que le faltan ni reparar la lesión genética, el tratamiento es exclusivamente dietético y consiste en administrar al recién nacido una dieta sin lactosa y sin galactosa o con mínimas concentraciones durante toda la vida.

Los objetivos del tratamiento nutricional consisten en dar una dieta libre de galactosa, conservar el equilibrio bioquímico de la vía metabólica afectada, aportar una cantidad adecuada de nutrientes para permitir el crecimiento y desarrollo adecuado y proporcionar apoyo para el desarrollo social y emocional.

Los padres de niños enfermos deben ser orientados convenientemente para que utilicen alimentos sin galactosa. Se omitirá la leche, los sustitutivos suelen tener un olor y sabor fuerte a los que hay que acostumbrarse. Deben darse zumos de frutas (k) y suplementos vitamínicos y, a veces de Ca.

El paciente que logra sobrevivir sin ser diagnosticado y en aquellos en que el tratamiento dietético no es adecuado la galactosemia continúa y conduce a ceguera, cirrosis hepática y retraso mental.

Si una madre es portadora del gen recesivo que determina la ausencia de la enzima, es conveniente su identificación (bajo contenido de la enzima en los eritrocitos) y durante el embarazo debe seguir una dieta libre de galactosa, pues el feto puede recibir galactosa y otros metabolitos que le provocarían daño mental.

Como la fuente más importante de galactosa y lactosa es la leche, y fundamentalmente la leche humana⁴, debe suprimirse esta ingestión lo más tempranamente posible.

En el síndrome leve a la intolerancia de lactosa o de galactosa, hay que limitar toda fuente de aporte de lactosa: leche, leche en polvo, productos derivados de la leche como quesos, yogur, helados, nata, etc. o de productos que lleven leche: pudding, cremas, ciertos productos de repostería, sopas y salsas. Cuando el contenido en calcio de estos enfermos es inadecuado es necesario un aporte complementario del mismo en la forma farmacéutica.

Las fórmulas líquidas de leches sintéticas para lactantes pequeños se hacen a base de hidrolizados de caseína o de carne, caseinato cálcico, o partir de vegetales como la soja, si bien la soja contiene estaquiosa, tetrasacárido con dos moléculas de galactosa, por lo que su utilización tiene detractores y debe evitarse en caso de duda. También puede utilizarse el QUORN.

4. Lactosa en leche humana (6-7 %), en leche de vaca 4-5.5 %

Conviene vigilar los medicamentos, pues la lactosa se utiliza frecuentemente como excipiente con el fin de dar volumen o para recubrir tabletas o en tinturas, etc. por lo que es necesario reseñar en los prospectos los ingredientes inactivos de los medicamentos. Ya hemos dicho que hay que evitar de forma rígida toda la leche y productos lácteos y alimentos que contengan lactosa, porque se hidroliza en galactosa y glucosa. Datos recientes sugieren la restricción adicional de frutas y vegetales que contienen cantidades importantes de galactosa. Los dátiles, papayas, algunos pimientos, nísperos, tomates y sandía contienen más de 10 mg. de galactosa/100 g. de peso fresco del producto. Para una restricción eficaz de galactosa es esencial leer con cuidado las etiquetas de todos los productos alimenticios. En muchos de ellos se añade leche.

Resumen de alimentos permitidos y prohibidos:

ALIMENTOS PERMITIDOS	ALIMENTOS PROHIBIDOS
— Leche y sustitutivos de leche, que no contengan lactosa ni galactosa	Leche materna
— Frutas: todas las frescas, congeladas, de lata o secas, excepto las procesadas con ingredientes no seguros*	Todas las formas de leche animal
— Vegetales: todos los frescos, congelados, de lata o secos, excepto los procesados con ingredientes no seguros,* sazonados con mantequilla o margarina, empañados o con crema	Imitación de leche preparada
— Carnes, aves, pescado, huevos, nueces: carnes de vacuno, cordero, ternera, cerdo, jamón, pescado, pavo, pollo, aves de caza y gallina, salchichas de Frankfurt, huevos, mantequillas de nuez, nueces	Crema, mantequilla, algunas margarinas
— Cereales: panes y cereales, cereales cocidos y secos, pan o galletas sin leche o ingredientes no seguros*, macarrón, espagueti, fideos, arroz, tortillas	Quesos cottage y crema
— Grasas: todos los aceites vegetales, todas las pastas con mantequilla u otras grasas, manteca, margarinas, aderezos para ensaladas, excepto los elaborados con ingredientes no seguros*, mayonesa, aceitunas	Quesos duros
	Yogur
	Mantecado, leche helada, sorbete
	Dátiles, papaya, pimiento en campaña, níspero, tomate y sandía: contienen > 10 mg de galactosa/100 g de fruto fresco. Es necesario vigilar con cuidado la ingestión de frutas y vegetales que contienen galactosa

* Los ingredientes no seguros son leche, mantequilla, suero de leche, crema, lactosa, galactosa, caféina, cafeinato, suero, sólidos de leche seca o natillas. Es necesario revisar con regularidad y cuidado las etiquetas, porque las formulaciones de los productos cambian con frecuencia.

Con el diagnóstico y tratamiento precoz, el crecimiento debe ser el adecuado resolviéndose problemas de falta de crecimiento y, en ocasiones incluso las cataratas. El desarrollo mental suele ser un poco menor de lo esperado; con frecuencia los pacientes tienen un coeficiente mental 85 a 100, y son frecuentes dificultades visuales y de la percepción.

Algunas mujeres tratadas de galactosemia se han quedado embarazadas y tenido niños sanos, si bien en estas mujeres existe un problema de insuficiencia ovárica.

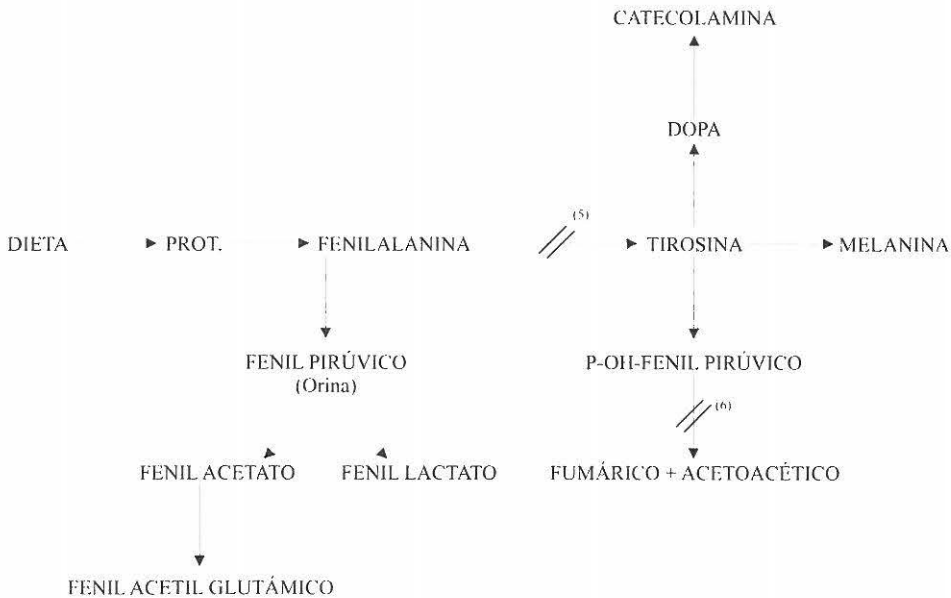
La deficiencia de galactocinasa requiere el mismo régimen de restricción de galactosa que la galactosemia. Se forman cataratas, pero no se han descrito las otras secuelas de la galactosemia.

RESUMEN GALACTOSEMIA

<i>Enfermedad</i>	<i>Alteraciones del metabolismo</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultados</i>
A) Deficiencia de galactosa-1PO4-uridil tranferasa	Fallo hepático, cataratas, retraso mental	Dieta exenta de galactosa	Buenos
B) Deficiencia en galactocinasa	Cataratas	Dieta exenta de galactosa	Buenos
C) Deficiencia uridin difosfato galactosa-4-epimerasa	Ninguna	Dieta exenta de galactosa	Buenos

FENILCETONURIA

Es un error innato del metabolismo de las proteínas. En nuestro caso proteínas de la leche. Son procesos autosómicos recesivos debido a mutaciones en el gen codificante de la enzima hepática fenilalanina-hidroxilasa (PAH) lo que afecta a uno de cada 10.000 individuos de raza blanca y una persona de cada 50 es portadora de fenilcetonuria. El gen que produce la enzima está en la zona 22 q 24.1, del cromosoma 12 y comprende 96 Kb de ADN genómico, con 13 exones que soportan un mRNA (mensajero) de 2,4 Kb y que provoca la ausencia o deficiencia de la enzima fenilalanina-hidroxilasa, con lo que se impide la hidroxilación de la fenilalanina y no se puede formar tirosina, dando lugar a un aumento de fenilalanina en sangre y a una disminución de tirosina y por tanto de melanina.

FENILCETONURIA

Si no se diagnostica y trata precozmente se producirá un retraso mental severo. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico inmediatamente después del nacimiento.

Al no hidrolizarse la fenilalanina por falta de la enzima fenilhidroxilasa se excreta por la orina ácido fenilpirúvico y otros metabolitos de la fenilalanina (fenilcetonuria). La excesiva acumulación de fenilalanina y de sus metabolitos anormales impiden el desarrollo normal del cerebro y del sistema nervioso central.

Se cree que el lactante con fenilcetonuria es normal al nacer, excepto cuando la madre padece la enfermedad. Una vez establecido, el proceso puede detenerse con un buen tratamiento, pero no es reversible, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz, y el suministro de una dieta adecuada para impedir que se produzcan las lesiones irreversibles en el cerebro. No se dispone de otra terapia satisfactoria, si bien existe la posibilidad futura de encontrar la forma de suministrar las enzimas que falten o bien de efectuar “cirugía genética”, gracias a los constantes avances de la bioquímica médica.

5. Bloqueo enzimático a la fenilalanina-hidroxilasa (fenilcetonuria)

6. Bloqueo enzimático en la tirosinosis.

SÍNTOMAS

Los niños están afebriles y sin ninguna razón aparente, aletargados, vomitan, tienen convulsiones e insuficiencia respiratoria. Los signos clínicos (durante la lactancia) son:

- Retardo mental grave⁷
- Aclaramiento de la piel, pelo y ojos (niños muy blancos, rubios y ojos azules: "niños azules") al no poderse formar melanina.
- Olor intenso aromático (mohoso) en orina
- Vómitos
- Eccema

DIAGNÓSTICO

Se hará inmediatamente después del nacimiento, con una valoración de la inhibición bacteriana de Gathrie (1961), en sangre. La enfermedad puede detectarse desde el momento de nacer, determinando la concentración elevada de ácido fenilpirúvico en la orina o bien valores elevados de fenilalanina en el suero.

Criterios de diagnóstico en sangre:

- Fenilalanina en sangre > 16-20 mg/ 100 ml
- Tirosina < de 3 mg/ 100 ml
- Presencia de ácido fenilpirúvico y/o hidroxifenilacético en orina

Esto permite el rápido tratamiento de los niños afectados, con fórmulas lácteas pobres en fenilalanina, impidiendo el desarrollo de lesiones neurológicas, características de la enfermedad.

Si se retrasa el diagnóstico puede presentarse retraso mental y daños neurológicos graves. En el seguimiento del control de fenilalanina en sangre es necesario valorar los niveles de fenilalanina con frecuencia para conservarlos dentro de los límites de 2 a 10 mg/100 ml. Mejor 2-6 mg/100 ml.

7. Se presenta durante el primer año de vida

Datos históricos del diagnóstico y tratamiento

1961.- Se desarrollan métodos microbiológicos para la valoración en sangre de la fenilalanina. Simultáneamente se desarrollan fórmulas comerciales con restricción en alanina.

1967-70.- Se identifican los efectos perjudiciales de la fenilcetonuria materna como un problema importante.

1983.- Se comienza a estudiar los resultados del tratamiento en embarazadas que padecen fenilcetonuria

1987.- Se desarrollan técnicas de detección y diagnóstico perinatal de la fenilcetonuria.

Necesidades fenilalanina (mg/k):

Lactantes y niños

0 - 2 meses	2 - 5 meses	6 - 12 meses	1 - 10 años
47-90	47-90	25-12	200-500

TRATAMIENTO

Las enzimas no pueden suministrarse. La lesión genética no puede repararse. El tratamiento es, pues, exclusivamente dietético, como en la galactosemia. Consiste en restringir el sustrato, es decir limitar el aminoácido fenilalanina a las necesidades mínimas, al mismo tiempo que se suministra la energía y los nutrientes, adecuados para promover un crecimiento y desarrollo normales.

El tratamiento dietético es complicado porque este aminoácido no puede eliminarse totalmente de la dieta, para no interferir con la síntesis proteica, pero teniendo siempre presente que no debe existir excesos en sangre, ni se metabolice por otras vías. Debe suprimirse la leche de la madre o la leche de vaca, sustituyéndola por leches con bajo contenido en fenilalanina.

Tanto la fenilcetonuria o hiperfenilalaninuria clásica, como la fenilcetonuria maligna, no responden en absoluto al tratamiento dietético con teniendo poca o ninguna fenilalanina y por tanto no puede evitarse el deterioro neurológico una vez establecido.

8. Cuando no existe tirosina 800 mg/Kg

La fenilalanina en el suero debe restringirse a niveles seguros de 2-6 mg/100 ml o al menos 2-10 mg/100ml. La base de la dieta para lactantes con fenilcetonuria es un sustitutivo proteico preparado con un hidrolizado de proteínas (sin un 95% de fenilalanina).

Para niños, 3-8 años, y adolescentes se fabrican fórmulas con una restricción del 100% de fenilalanina. Debe cuidarse los otros aminoácidos, vitaminas y minerales.

En el comercio existen muchas fórmulas con restricción de fenilalanina, que deben proporcionar el 90% de los requerimientos proteicos y el 80% de las necesidades energéticas, para lactantes y niños de corta edad. El tratamiento debe continuar después de los 4 - 6 años con fenilalanina reducida. Conviene vigilar el índice de crecimiento y desarrollo mental del niño.

Los alimentos con restricción en fenilalanina tienen normalmente mal sabor y olor, por lo que debe facilitarse a los niños y a los padres un apoyo psicológico adecuado.

Los alimentos con un contenido moderado o bajo en fenilalanina se utilizan como suplementos a las fórmulas. El azúcar, las mermeladas, los dulces y los aceites vegetales contienen cantidades muy bajas de fenilalanina y pueden utilizarse sin restricciones. Las frutas y las verduras varían en su contenido en este aminoácido y deberá tenerse cuidado con las patatas y las coles de bruselas que entran en la dieta en pequeña proporción. Conviene cuidar la ingesta de pan, cereales en general y desde luego leche que no esté modificada. Deben evitarse los alimentos de origen animal, por ser ricos en proteínas. Tendrán que darse complementos proteicos sin fenilalanina.

A los 5 - 10 meses pueden introducirse alimentos en puré e ir progresando en la textura., pero no debe perderse de vista que la dieta especial debe durar toda la vida del paciente, siendo particularmente importante durante la gestación y la lactancia.

Cuidado nutricional en la fenilcetonuria materna

Una embarazada con valores sanguíneos elevados en fenilalanina pone en peligro el feto por un aumento de transporte de aminoácidos a través de la placenta. El feto se expone casi al doble del valor de la fenilalanina sanguínea de una madre normal.

Frecuencia de anormalidades en niños nacidos de madres con fenilcetonuria

VALORES MATERNOS EN FENILALANINA (mg/ 100 ml)

Complicación	20	16-19	11-15	3-10	madre sin PKU
Retraso mental	92	72	22	21	5,0
Microcefalia	73	68	25	24	4,8
Cardiopatía congénita	12	15	6	0	0,8
Peso bajo al nacer	40	52	56	13	9,6

Consumo en España de leches especiales (1995)

Leche sin lactosa (SL)	277.541 Kg/año
Leches antialérgicas (FG)	249.242 Kg/año
Fórmulas soja (prot. vegetales)	173.987 Kg/año
Fórmulas antigénicas (HA)	142.606 Kg/año

Las proteínas transportadoras plantean problemas. Muchos sustratos necesitan unirse a proteínas para poder atravesar la membrana celular y metabolizarse. El fallo en el transporte puede causar una alteración metabólica, como sucede en las células de la mucosa intestinal y del riñón.