

Hiperfenilalaninemias en Asturias, 1983-2012

Cribado y otras fuentes de información

Laura Pruneda González¹
Eva García Fernández²
Mario Margolles Martins²

¹ SpainRDR, Oficina de Investigación Biosanitaria. Asturias. Proyecto de Investigación del FIS, expediente IR11/RDR-XX para 2012-2014

² Consejería de Sanidad, Asturias

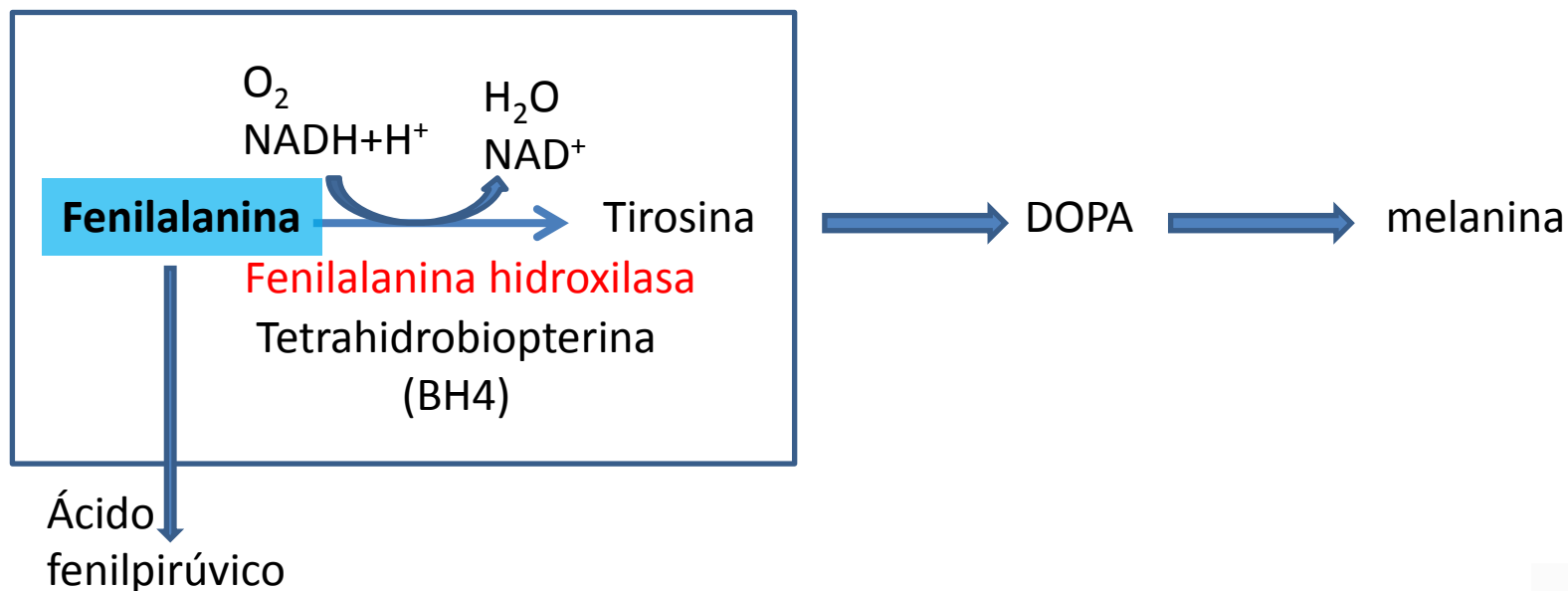
Los autores declaran no tener conflicto de intereses



- ❖ Las **hiperfenilalaninemias (HFA)** son un conjunto de **metaboloopatías hereditarias** caracterizadas por un aumento del aminoácido fenilalanina en la sangre.
- ❖ Debido a su baja prevalencia, estos errores congénitos del metabolismo de aminoácidos pertenecen al grupo de **enfermedades raras**.
- ❖ Las hiperfenilalaninemias (HFA) producen **retraso mental** y **problemas neurológicos** por acúmulo de fenilalanina.

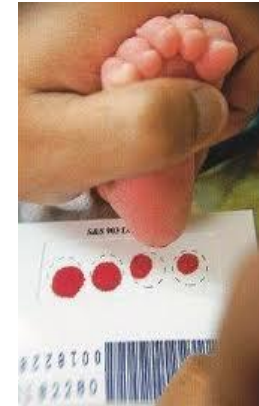
1934 Asbjörn Fölling puso de manifiesto la presencia de ácido fenilpirúvico en la orina de dos hermanos con profundo **retraso mental**.

1947 Jervis localiza el defecto enzimático causante de la enfermedad, la **fenilalanina hidroxilasa**, componente principal del sistema hidroxilante que convierte el aminoácido fenilalanina en tirosina.



1953 Woolf y Bickel: **restricción** del aminoácido **fenilalanina** en la **dieta** para prevenir el profundo daño neurológico.

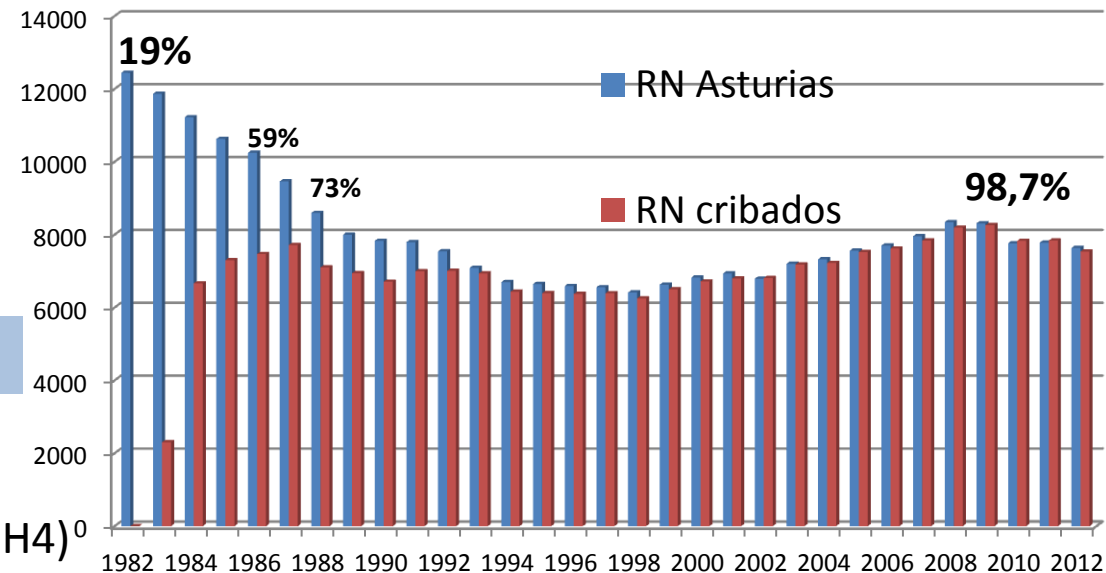
1961 Robert Guthrie: método que permitía la determinación de la concentración de fenilalanina en sangre.



1968 En **España** se inicia la detección neonatal para la hiperfenilalaninemia en **Granada**, extendiéndose posteriormente la cobertura del programa al resto de la población

1983

1994 Dihidrocloruro de sapropterina (BH4)⁰



En Asturias... desde 1983, Programa de detección de PKU



MUESTRA (48- 72 horas de vida)

FENILALANINA EN SANGRE

< 2mg/dl
NEGATIVO

>2mg/dl
DUDOSO
PETICIÓN 2ª MUESTRA

NORMAL

<2mg/dl

HIPERFENILALANEMIA

Entre 2- 6mg/dl

> 6mg/dl
FENILCETONURIA
CLÁSICA

deficiencia completa
o casi completa de
fenilalanina-
hidroxilasa

❖ Según el nivel de Phe se distingue entre

- ❖ fenilcetonuria (**PKU**),
- ❖ HFA benignas (**HPA**)

❖ formas atípicas por defectos del cofactor tetrahydrobiopterina (**BH4**)

Objetivos y metodología

Estudio descriptivo de cálculo de la **prevalencia e incidencia al nacimiento** de las HFA y de la **calidad de las fuentes de información** consultadas

Periodo de estudio: 1983-2012

Población: residentes en Asturias

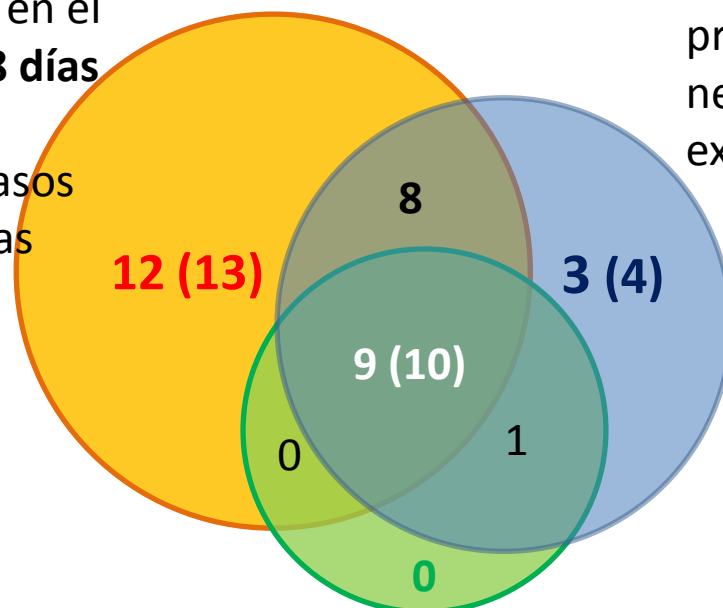
Fuentes de información:

- ❖ Registros del CMBD (1996-2012),
 - ❖ Registro del Laboratorio de Detección Neonatal de Enfermedades Metabólicas de la Universidad de Oviedo (1983-2012),
 - ❖ Registro de los servicios de Farmacia Hospitalaria (2011)
 - ❖ Historias clínicas de los casos con diagnóstico de PKU (CIE9MC: 270.1)
-
- ❖ Identificar falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y
 - ❖ Estimar la incidencia y prevalencia de las distintas HFA
 - ❖ Conocer el uso de medicación huérfana en Asturias

En total revisamos **36 casos posibles**

El laboratorio de cribado neonatal

- registró 27 casos positivos (Phe entre 2 y 23,9 mg/dl) en el periodo neonatal ($9,3 \pm 3,8$ días de vida)
- realizó seguimiento a 2 casos detectados fuera de Asturias



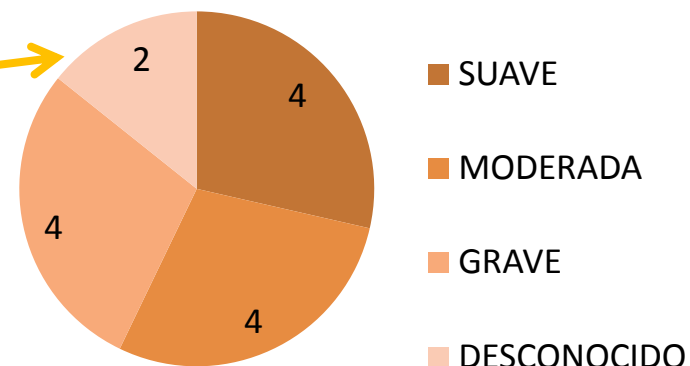
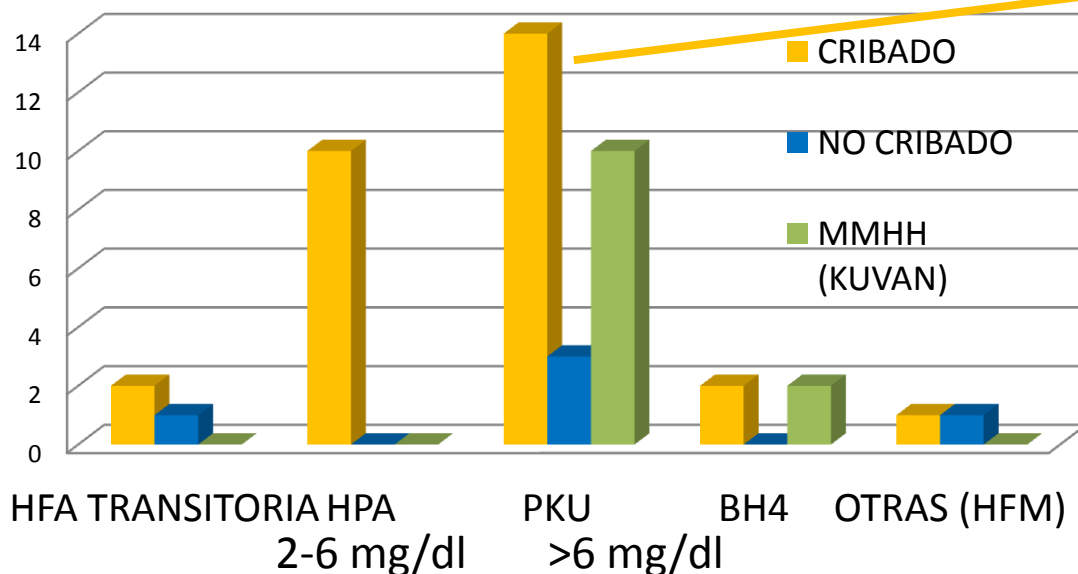
Un 10% casos son exclusivos del **CMBD** (3 pacientes nacidos antes de la implantación del programa de cribado neonatal, 1 nacido en el extranjero)

Los **servicios de Farmacia** aportaron 10 casos tratados con Kuvan[®] (BH4) que representan el 33% casos en un solo año de registro.

Distribución HFA cribadas positivas (P50 edad resultado: 13 días (6 a 25))

1 Hiperfenilalaninemia materna (HFM),
2 Hiperfenilalaninemias (HFA) transitorias (reevaluadas antes del año de vida con resultado negativo, suponen 7,4% FP),
14 fenilcetonurias (PKU) —4 grave, 4 moderada, 4 suave, 2 de gravedad desconocida—,
10 Hiperfenilalaninemias benignas (HPA) y
2 Hiperfenilalaninemias por deficiencia de BH4.

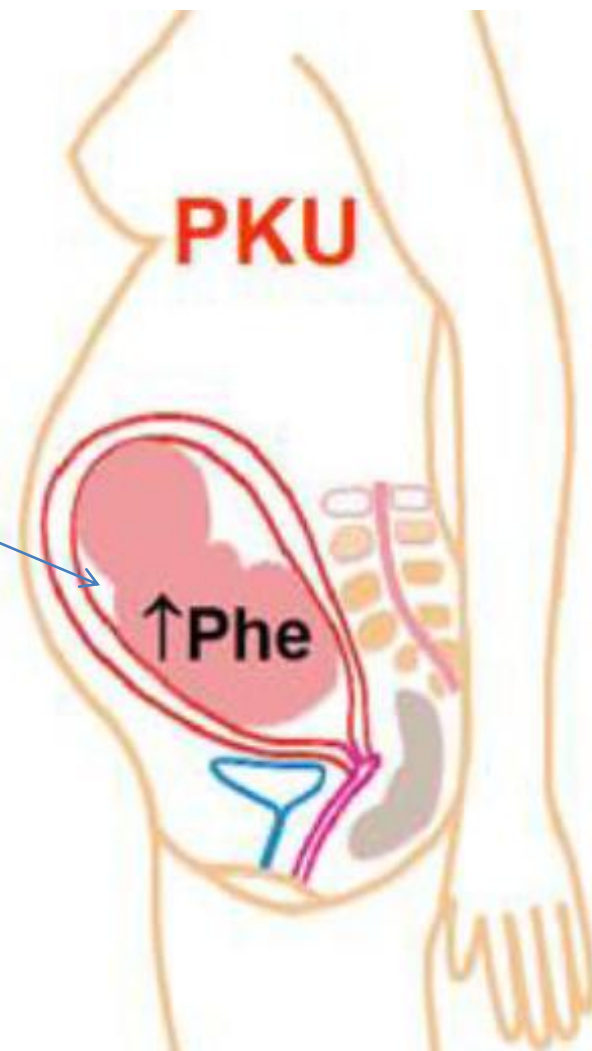
Hiperfenilalaninemias en Asturias, 1982-2013



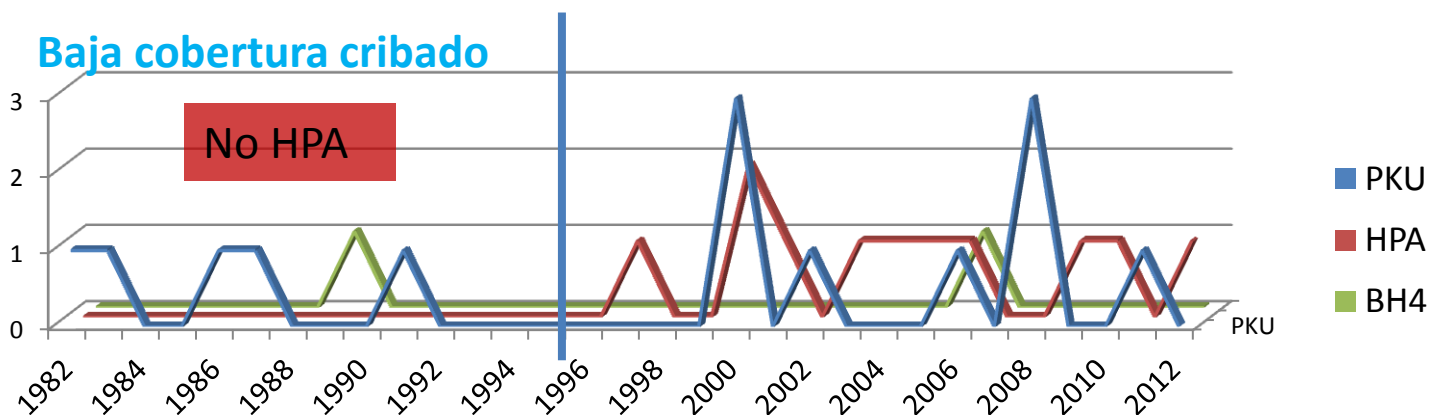
HIPERFENILALANINEMIA MATERNA

Exposición fetal a concentraciones de fenilalanina **más elevadas (1,7 veces)** que las de sangre materna

- Tóxico: aborto, RCIU, anomalías anatómicas
- 80% Riesgo de PKU clásica
- **90% microcefalia**
- **95% retraso mental**
- **17% anomalías cardíacas congénitas**



❖ Entre **1983-2012** se detectaron entre 0-6 HFA anuales y 0-3 PKU.



❖ **Incidenias en Asturias**

Periodo	HFA (Total)		PKU		HPA	
	Incidenias cribado	Prevalencia nacimiento	Incidenias cribado	Prevalencia nacimiento	Incidenias cribados	Prevalencia nacimiento
1983-2012	6962	7932	14918	16996	18987	21632
1988-2012	8448	8787	17741	18452	16128	16774
1998-2012	4405	4447	12236	12353	11012	11118
España (AECNE, 1988-2012)	7219	-	18625	-	11789	-

2 casos de fenilalaninemia por déficit de cofactor BH4

La aproximación a la **prevalencia**

- ❖ descartamos 5 casos
 - ❖ error código CIE,
 - ❖ 3 transitorios
 - ❖ 1 portador con clínica por HFA materna

Encontramos 1 Falso Negativo

es 2,7 HFA y **1,6 PKU/100.000** hab.

La **lactancia materna** proporciona un beneficio en el mantenimiento del nivel adecuado de Phe: 6 casos

El diagnóstico propició la retirada de la lactancia materna (en 1 caso se confirmó que la **hiperfenilalaninemia** era **transitoria** a los 3 meses)

La recomendación de la lactancia materna se reflejó en la historia clínica de 4 casos.



CONCLUSIONES

- ❖ El uso de varias fuentes de información mejora el conocimiento de las HFA y potencia la importancia del cribado.
- ❖ La alta sensibilidad del cribado ha permitido disminuir la prevalencia de deficiencia intelectual en nuestros pacientes.
- ❖ La comparación de las distintas fuentes permitió observar una mayor frecuencia de retraso mental en los pacientes con PKU nacidos antes de la implantación del diagnóstico prenatal: 66% déficit intelectual grave (100% déficit moderado) frente a 4% de déficit en los que fueron cribados.
- ❖ En Asturias, las tasas de incidencia de PKU son similares a las del conjunto de la población española en el periodo 1988-2012 (incidencia 1 de 18625, datos AECNE 2012) mientras que las de HPA son inferiores en el mismo periodo (1 de 11789, AECNE 2012). El número de casos de déficit de cofactor BH4 es superior.
- ❖ Sería interesante valorar la **fenilalaninemia en mujeres embarazadas** (nacidas antes de la implantación del cribado) para evitar casos de HFA materna.

GRACIAS

**Hiperfenilalaninemias en Asturias,
1983-2012**

Cribado y otras fuentes de información

Laura Pruneda González¹
Eva García Fernández²
Mario Margolles Martins²