

# Embriopatía por fenilcetonuria materna. Una causa de retardo mental poco diagnosticada. Revisión de ocho observaciones

J. Campistol Plana<sup>1</sup>, M. Arellano Pedrola<sup>1</sup>, P. Poo Argüelles<sup>1</sup>, C. Escofet Sotera<sup>1</sup>, P. Pérez Olarte<sup>2</sup>, M.A. Vilaseca Buscà<sup>3</sup>

**Resumen.** *Objetivo:* La embriopatía producida por la fenilcetonuria materna (MPKU) se caracteriza por retardo del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas (básicamente cardíacas), rasgos dismórficos, microcefalia y retardo mental. Existen mujeres en edad fértil que desconocen padecer fenilcetonuria (PKU) y pueden engendrar hijos afectados por la embriopatía.

*Metodología y resultados:* Se presentan ocho pacientes procedentes de cuatro familias. La primera con dos hijos con retardo de crecimiento intrauterino, microcefalia (-2,5 dst) y retardo psicomotor. La segunda se compone de una hija con retardo mental no estudiada (no disponemos de más datos), un recién nacido fallecido en las primeras 24 horas, un niño fallecido a los 7 meses con cardiopatía, microcefalia y rasgos dismórficos, y otro niño con retardo de crecimiento intrauterino (-2,5 dst), microcefalia (-2,5 dst), retardo psicomotor, rasgos dismórficos y cardiopatía (coartación de aorta y estenosis subaórtica). En la tercera, un varón con microcefalia (-3 dst) y retardo mental. En la cuarta, un varón con retardo de crecimiento intrauterino, microcefalia, rasgos dismórficos, cardiopatía (atresia mitral y CIV) y divertículo de Meckel, fallecido a las tres semanas; y una niña con retardo de crecimiento intrauterino, microcefalia y retardo mental. En todos los casos, las madres desconocían padecer PKU y presentaban afectación intelectual de mayor o menor grado. Dos de ellas con fenotipo PKU.

*Conclusiones:* Los hijos de madre con PKU no sometida a dieta durante la gestación padecen una embriopatía característica cuya severidad está relacionada con el nivel de fenilalanina. Teniendo en cuenta que la detección precoz en masa para la PKU se practica en nuestro país a partir de los años 1980-1985, existen mujeres en edad fértil que desconocen padecer la enfermedad y pueden tener hijos con la embriopatía. Ante una mujer con nivel intelectual bajo y/o antecedentes de hijos con retardo mental, cardiopatía y/o microcefalia, se debe determinar la fenilalanina materna. Aunque esta patología tiende a desaparecer, debemos tenerla presente mientras existan madres que no fueron sometidas a la detección neonatal. Su diagnóstico es sencillo, evita exámenes complementarios innecesarios y orienta en el estudio familiar, pudiendo ofrecer en la siguiente gestación un tratamiento dietético adecuado que permita el nacimiento de un hijo sano.

*An Esp Pediatr 1999;51:139-142.*

**Palabras clave:** Fenilcetonuria materna; Embriopatía; Microcefalia; Cardiopatía congénita; Retardo mental.

## MATERNAL PHENYLKETONURIA. AN UNDER-DIAGNOSED CAUSE OF MENTAL RETARDATION. A REPORT OF 8 CASES

**Abstract.** *Objective:* Maternal phenylketonuria (MPKU) is characterized by intrauterine growth retardation, microcephaly, congenital malformations (mainly cardiac defects), dysmorphic facial features and mental retardation. There are women of child-bearing age that do not know that they are affected by phenylketonuria (PKU) and their pregnancies could result in damage to the fetus expressed as different neurological and congenital abnormalities.

*Patients and methods:* We report 8 patients from 4 families. The first family had two offspring with intrauterine growth retardation, microcephaly and psychomotor retardation. The second family consisted of a daughter with mental retardation (without further data), a second baby which died during the first day of life, and a third child which died at 7 months of age with cardiac defects, microcephaly and dysmorphic features. Another child had intrauterine growth retardation, microcephaly psychomotor retardation, dysmorphic features and cardiac defects (coarctation of the aorta and subaortic stenosis). The third family had a son with microcephaly and mental retardation. The fourth family had a boy that died at 3 weeks of age with microcephaly, dysmorphic facial features, congenital heart disease (mitral atresia and septal defects) and Meckel diverticulum and a girl 5 years of age with intrauterine growth retardation, microcephaly and mental retardation. In all cases the mothers were unaware that they were affected by PKU and had mild intellectual defects. Two of them had PKU phenotypes.

*Conclusions:* The offspring of PKU mothers untreated during pregnancy are affected by characteristic embriopathies related to the level of phenylalanine during pregnancy. In Spain, massive routine newborn screening was introduced around 1980-1985 and at present there are women of child-bearing age and are unaware that they are affected by the disease and that their pregnancies may result in fetal damage, as we demonstrate in these 8 patients. When faced with women with mental handicap or with antecedents of offspring with mental retardation, cardiac defects, microcephaly or intrauterine growth retardation, the determination of maternal phenylalanine concentrations is recommended. These teratogenic pathologies tend to disappear, but for the moment it is necessary to prevent this teratogenicity. The diagnosis is easy, avoids complementary exams, may help family studies and allows the implementation of dietary restriction during the subsequent pregnancy that would prevent fetal damage.

**Key words:** Maternal PKU. Embriopathy. Microcephaly. Cardiac defects. Mental retardation.

<sup>1</sup>Servei de Neurologia. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínic. Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>S.A.P. Apinas. Igualada. <sup>3</sup>Servei de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.

*Correspondencia:* J. Campistol Plana. Servei de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues, Barcelona.

*Recibido:* Diciembre 1998

*Aceptado:* Marzo 1999

## Introducción

El síndrome de fenilcetonuria materna (MPKU) es una embriopatía observada en hijos de madres con hiperfenilalaninemia (HPA), que no han tomado medidas dietéticas previas a la gestación ni especialmente durante la misma. Se manifiesta por

un retardo de crecimiento intrauterino, microcefalia, retardo mental y múltiples malformaciones (esencialmente cardíacas)<sup>(1,2)</sup>.

Para comprender esta patología es fundamental conocer que padecer fenilcetonuria (PKU) es diferente a estar afecto de la embriopatía por MPKU. La PKU clásica (déficit de fenilalanina -hidroxilasa-) es un trastorno genético de transmisión autosómica recesiva, que una vez diagnosticado en el período neonatal y sometido a dieta baja en fenilalanina (Phe), la evolución es, en general, favorable. Por contra, los hijos de madres afectas de PKU no padecerán la enfermedad (a menos que el padre sea también PKU o portador). Sin embargo, si la madre afecta durante la gestación no ha seguido una dieta estricta baja en Phe y unos controles clínico-dietéticos minuciosos, el hijo podrá nacer con la embriopatía por MPKU<sup>(3-5)</sup>. Ésta fue descrita por Dent en 1957<sup>(1)</sup> y posteriormente ha sido objeto de numerosas publicaciones y estudios colaborativos<sup>(5-7)</sup>. Los efectos teratogénicos son mínimos o nulos, cuando la Phe materna se mantiene por debajo de 360  $\mu\text{mol/L}$ <sup>(7,8)</sup>, previo a la concepción y en la gestación. Sin embargo, a medida que aumentan las concentraciones plasmáticas de Phe durante la gestación, mayor es el riesgo de teratogenicidad. Los aminoácidos atraviesan la placenta, siendo el gradiente materno-fetal para la Phe de 1:2 a 1:7, el cual parece estar especialmente alto durante el primer trimestre<sup>(8)</sup>. Esto supone la llegada de grandes cantidades de Phe al feto que es incapaz de metabolizar adecuadamente el flujo trasplacentario de Phe, debido a la inmadurez del sistema hepático de hidroxilación. A todo ello se añade el hecho de la heterocigosidad obligada de los hijos de PKU, es decir, portadores de una mutación para la expresividad de la fenilalanina hidroxilasa, como otro factor causal que aumenta la dificultad del hígado para metabolizar la Phe que pasa la placenta. Esta elevación de la Phe durante la gestación actuará de manera lesiva, ocasionando toda una serie de alteraciones, sobre todo a nivel del cerebro que es particularmente vulnerable. Se ha demostrado una alteración en la mielinización, en la síntesis proteica cerebral y en la producción de neurotransmisores. En animales de experimentación también se ha constatado una disminución de la actividad nucleótido-3-fosfohidrolasa cálcica, variación en los patrones de gangliósidos y sialoglicoproteínas, junto a la presencia de agregados polirribosómicos anormales<sup>(8-10)</sup>.

Actualmente existe todavía el problema de mujeres afectadas de HPA moderada o de PKU, que desconocen padecer la enfermedad (ya que no fueron en su momento sometidas al cribaje metabólico neonatal) y pueden engendrar niños con MPKU.

Presentamos la revisión de una serie de ocho pacientes afectados de embriopatía por PKU materna, que hemos diagnosticado y controlado en nuestro centro.

## Observaciones clínicas

### Casos 1 y 2

Varón de 1 año de edad que consulta por retardo psicomotor. En la historia clínica destacaba que fue un recién nacido a término con retardo de crecimiento intrauterino y microcefalia

(-2 ds), (PN: 2.300 g; talla: 40 cm y PC: 28,5 cm). La exploración objetivaba retardo psicomotor sin cardiopatía ni dismorfia facial ni otras malformaciones. Corresponde a la tercera gestación de una madre con retraso mental leve no filiado y cuadros depresivos frecuentes (caso 1).

La historia familiar revelaba:

- Un primer hijo de 6 años de edad con retraso psicomotor importante, coartación de aorta y hernia inguinal. Fue un recién nacido a término con retardo de crecimiento intrauterino y microcefalia (-3 ds), (PN: 2.800 g; talla: 47 cm y PC: 34) (caso 2).
- Un aborto espontáneo.

Ante esta historia familiar, antes de proceder a más exploraciones complementarias se determinó la Phe materna, siendo de 1.308  $\mu\text{mol/L}$  (V normal:  $55 \pm 15 \mu\text{mol/L}$ ).

### Casos 3, 4 y 5

Varón que consulta a los 15 meses de edad por presentar retardo psicomotor y rasgos dismórficos. Corresponde a una sexta gestación de una madre con retardo mental moderado y problemas de adaptación social con desestructuración familiar grave. Fue un recién nacido a término con retardo de crecimiento intrauterino (-2,5 ds) y microcefalia (-2,5 ds), (PN: 2.040 g; talla: 40 cm y PC: 28,5). La exploración objetivaba unos rasgos faciales dismórficos (labio superior fino, filtrum largo, microretrognatia e hipertelorismo) y un retardo psicomotor. Presentaba coartación de aorta, junto a estenosis subaórtica, sin otras malformaciones asociadas (caso 3).

La historia familiar revelaba:

- Una primera hija de 14 años internada en un centro de educación especial (no disponemos de más datos al respecto).
- Un recién nacido fallecido en las primeras 24 horas de vida, que presentaba retardo de crecimiento intrauterino, cardiopatía congénita y rasgos dismórficos (caso 4).
- Un varón fallecido a los siete meses a causa de una cardiopatía congénita; presentaba también dismorfia facial superponible a su hermano de 15 meses (caso 5).
- Dos abortos espontáneos.

Ante esta patología familiar se determinó la fenilalanina plasmática materna, que resultó de 1.098  $\mu\text{mol/L}$ .

### Caso 5

Niño que consulta a los 3 años de vida por un retardo psicomotor. Corresponde a una primera gestación de madre con un coeficiente de inteligencia normal (escala de WAIS). Fue un recién nacido a término con importante microcefalia que presentó un PN: 3.150 g (percentil 50); talla: 51 cm (percentil 50) y un PC: 32 (< 2 ds). Se objetivó un retardo psicomotor, sin cardiopatía ni otras malformaciones. Ante la presencia de microcefalia de etiología no filiativa se determinó la Phe materna que resultó de 1.380  $\mu\text{mol/L}$ .

### Casos 7 y 8

Niña que consulta a los 5,5 años por un retardo en el desarrollo. Corresponde a una segunda gestación de madre con re-

Tabla I Características de los 8 pacientes con MPKU

|                                                  |       |
|--------------------------------------------------|-------|
| Retraso del crecimiento intrauterino             | 100%  |
| Microcefalia (-2DS)                              | 100%  |
| Retardo mental (IQ < 70)                         | 100%  |
| Malformaciones cardíacas congénitas <sup>1</sup> | 37,5% |
| Facies dismórficas                               | 37,5% |
| Malformaciones congénitas <sup>2</sup>           | 25%   |
| Problemas de conducta <sup>3</sup>               | 87,5% |

<sup>1</sup>Coartación de aorta, defectos septales; <sup>2</sup>Sindactilia, divertículo de Meckel; <sup>3</sup>Hiperactividad, alteraciones en el sueño.

tardo mental leve de causa desconocida. Fue recién nacido a término con retardo de crecimiento intrauterino y microcefalia (-3 ds), (PN: 2.300 g y PC: 29,5 cm). La exploración de la niña mostró un retardo intelectual (WISC-R: 70), sin cardiopatía ni otras malformaciones (caso 7).

Existía el antecedente de un hermano, primer hijo del matrimonio, recién nacido a término (PN: 2.200 g) con microcefalia (28,1 cm), fenotipo especial, atresia mitral, CIV y divertículo de Meckel sin filiar. Falleció a las tres semanas de vida, sin diagnóstico, por lo que no se pudo disponer de estudios patológicos (caso 8).

Ante esta historia familiar, se determinó la fenilalanina materna, siendo de 1.200  $\mu\text{mol/L}$ .

En las tablas I y II se resumen las características principales de las 8 observaciones y de sus progenitoras.

## Discusión

La PKU clásica es debida al efecto de actividad del enzima fenilalanina hidroxilasa. Este enzima hepático cataliza la hidroxilación de la Phe a tirosina. Si su actividad está disminuida se produce un aumento de Phe en los fluidos biológicos con disminución de la síntesis de tirosina. Todo ello produce notables efectos tóxicos sobre el SNC (retardo mental, microcefalia, epilepsia, trastornos del comportamiento, etc.)<sup>(5)</sup>.

La instauración, en el momento de la detección neonatal, de una dieta restrictiva baja en Phe evita las secuelas neurológicas. Existen formas de HPA benigna (2-8 mg/dl) que no precisan dieta aunque sí controles clínico-bioquímicos<sup>(2,3)</sup>.

La descendencia de la mujer afecta de HPA-PKU no controlada muestra, pues, una mayor incidencia de retraso mental, microcefalia, malformaciones cardíacas y RCIU, como consecuencia de los altos niveles de Phe en sangre fetal.

El retraso del crecimiento intrauterino se encuentra en el 40-56% de los casos<sup>(11)</sup>. Si la dieta se realiza antes de la décima semana de edad gestacional existen pocas diferencias con respecto a la población general<sup>(5)</sup>.

La microcefalia se constata en el 73-92% de los casos<sup>(11)</sup>. Parece demostrado que un menor PC al nacimiento se asocia con un peor pronóstico intelectual del niño y que depende especialmente del nivel de Phe durante la gestación, pero también de

Tabla II Características de las madres con PKU (4 obs)

|                                  | Casos 1 y 2 | Casos 3, 4 y 5               | Caso 6 | Casos 7 y 8 |
|----------------------------------|-------------|------------------------------|--------|-------------|
| Edad                             | 32          | 30                           | 28     | 31          |
| diagnóstico                      |             |                              |        |             |
| CI                               | 65          | 60                           | 90     | 70          |
| PKU fenotipo                     | ++          | ++                           | -      | -           |
| Hª obstétrica                    | 1 aborto    | 2 abortos<br>+ 1 hijo con RM | -      | -           |
| Phe plasma ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 1.308       | 1.098                        | 1.380  | 1.200       |

la inteligencia materna<sup>(8,12)</sup>. Además la microcefalia en ocasiones se acompaña de dismorfia facial caracterizada por una cara redondeada, fisuras palpebrales amplias, glabella prominente, hipertelorismo ocular, epicantus, paladar ojival y estrabismo<sup>(1,2)</sup>. Levy<sup>(13)</sup> señaló la similitud del fenotipo facial con el síndrome alcohólico fetal, incluso en lo que se refiere a niveles/respuesta. Se postula la hipótesis de que ambas embriopatías podrían compartir los mismos mecanismos patogénicos, pues la Phe y el alcohol son pequeñas moléculas que atraviesan fácilmente la barrera placentaria.

El retardo mental existe en más del 92% de los casos<sup>(9)</sup>. Es el problema más grave que manifiestan los hijos de madre PKU no tratada, y se ha demostrado que su incidencia varía desde el 21% cuando la Phe materna está en 200-600  $\mu\text{mol/L}$ , hasta el 92% cuando sobrepasa los 1.200  $\mu\text{mol/L}$ <sup>(4,12)</sup>. Generalmente, en la gran mayoría de las gestaciones no controladas el coeficiente intelectual de los hijos es inferior a 50<sup>(3,5)</sup>.

Las malformaciones cardíacas se dan en el 15% de los casos. Los defectos observables con mayor frecuencia son: tetralogía de Fallot, coartación de aorta, persistencia del conducto arterioso, defecto del septo atrial y ventrículo izquierdo hipoplásico<sup>(8,12,14)</sup>.

Existen otras malformaciones asociadas, como anomalías de la columna vertebral (cervical y sacra), fisura labial y palatina, atresia de esófago y microftalmia<sup>(13,15)</sup>.

Es frecuente encontrar alteraciones del EEG, aunque no hay un patrón característico. La resonancia magnética craneal muestra una incidencia aumentada de hipoplasia del cuerpo caloso, probablemente producida por la inhibición del desarrollo del mismo entre las 8 y 10 semanas de edad gestacional, lo cual podría tener implicaciones en déficits cognitivos. No suelen evidenciarse imágenes de displasia cortical ni alteraciones en la sustancia blanca (como se puede ver en la PKU no tratada, la cual se dañaría con la exposición postnatal a la Phe)<sup>(14)</sup>.

Los datos obtenidos en nuestra serie concuerdan con los estudios publicados. En los 8 casos se constataron signos y síntomas de teratogenicidad. Señalar que en muchas ocasiones el diagnóstico fue retrospectivo con el segundo o tercer hijo en algún caso. Ciertamente, si se hubiera diagnosticado en la primera gestación, a buen seguro que se podría haber evitado el

nacimiento de otro hijo afecto<sup>(15,16)</sup>. Teniendo en cuenta que la detección precoz neonatal para la PKU se inicia en España en 1973, y se aplica masivamente a partir de los años 1980-85 (según las Comunidades Autónomas), existen mujeres en edad fértil con un coeficiente intelectual medio-bajo que desconocen padecer la enfermedad. Lógicamente, no seguirán ningún tipo de dieta, ni será monitorizada la concentración plasmática de Phe. Por ello, tiene una enorme importancia identificar a las mujeres en edad gestante con PKU o HPA para prevenir en el feto la presentación de la embriopatía<sup>(13,16,17)</sup>. Hay que sospecharlo según características maternas (nacidas antes de la realización del cribaje neonatal, coeficiente intelectual normal-bajo, convulsiones, eccema, olor corporal anormal) o en función de la historia reproductiva (abortos repetidos o hijos afectados). Hay que tener en cuenta que pueden existir hijos previos sanos, ya que la teratogenicidad por la Phe es distinta en cada gestación, o bien por el hecho de que la madre hubiera realizado una dieta vegetariana durante un primer embarazo. Al analizar los aminoácidos en el hijo podremos detectar una elevación del cociente Phe/Tyr, que se pone de manifiesto en la mayoría de portadores de HPA y que depende de la severidad de la mutación que porta<sup>(18)</sup>.

El diagnóstico es sencillo; con una simple determinación de Phe, se confirma la PKU. De este modo se evitan costosos e innecesarios exámenes complementarios que además no conducirán a nada, y especialmente se previene la aparición de un nuevo hijo afecto de embriopatía por MPKU.

## Bibliografía

- Dent CE. Discussion of Armstrong in relation to biochemical abnormality and development of mental defect in phenylketonuria. En: Etiological Factors in Mental Retardation: Report of the 23 rd Ross Pediatric Research Conference. Columbus, Ohio: Ross Laboratories; 1957.
- Koch R, Gross E, Friedman E, Wenz E. Maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1986; **9**:159-168.
- Koch R, Hanley W, Levy HL, Matalon R. A preliminary report of the collaborative study of maternal phenylketonuria in the United States and Canada. *J Inher Metab Dis* 1990; **3**:641-650.
- Waisbren SE, Levy HL. Effects of untreated maternal hyperphenylalaninemia on the fetus: Further study of families identified by routine cord blood screening. *J Pediatr* 1990; **116**:926-929.
- Koch R, Levy HL. The North American collaborative study of maternal phenylketonuria. *AJDC* 1993; **147**:1224-1230.
- Farriaux JP, Dhondt JL, Largilliere P. Le nouveau-né de mère phénylcétonurique. *Arch Fr Pediatr* 1983; **40**:283-287.
- Platt LD, Koch R, Azen C, Hanley WB. Maternal phenylketonuria collaborative study, obstetric aspects and outcome: The first 6 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **16**:1150-1160.
- Schoonheydt WE, Clarke JT, Hanley WB. Feto-maternal plasma phenylalanine concentration gradient from 19 weeks gestation to term. *Clinica Quimica Acta* 1994; **225**:165-169.
- Okano Y, Chow IZ, Isshiki G. Effects of phenylalanine loading on protein synthesis in the fetal heart and brain of the rat: an experimental approach to maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1986; **9**:15-24.
- García Vera C, Baldellou Vázquez A, Gracia Romero J, Ventura Faci P, Pérez González J. Estudio experimental sobre los efectos de la hiperfenilalaninemia materna en el sistema nervioso central y la conducta de ratas hijas. *An Esp Pediatr* 1998; **48**:11-16.
- Jardim LB, Palma-Dias R, Silva LCS. Maternal hyperphenylalaninemia as a cause of microcephaly and mental retardation. *Acta Paediatr* 1996; **85**:943-946.
- Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, Cruz F, Trefz F, Friedman E, Shifrin H. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) Offspring. Facial anomalies, malformations and early neurological sequelae. *Am J Med Genet* 1997; **69**:89-95.
- Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: A metabolic teratogen. *Teratology* 1996; **53**:176-184.
- Levy HL, Lobbregy D, Barnes PD. Maternal phenylketonuria: Magnetic resonance imaging of the brain in offspring. *J Pediatr* 1996; **128**:770-775.
- Koch R, Blaskovics M. Four cases of hyperphenylalaninaemia: Studies during pregnancy and of the offspring produced. *J Inher Metab Dis* 1982; **5**:11-15.
- Schoen EJ, Backstrom MV, Lee RF. Phenylalanine embryopathy in three siblings: implications of maternal diet therapy. *AJDC* 1993; **147**:22-23.
- Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, Alired E. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *The Lancet* 1994; **344**:1589-1593.
- Vilaseca MA, Mallolas J, Puig R, Lambruschini N, Cambra F, Campistol J, Milá M, Ramón F. Índice fenilalanina/tirosina y su relación con el genotipo en heterocigotos de hiperfenilalaninemia.