

ARTÍCULO ORIGINAL

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN NIÑOS CON FENILCETONURIA Y ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

ZULEMA JIMÉNEZ SOTO *

RESUMEN

La fenilcetonuria (FC) y la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA), son dos defectos en el metabolismo de los aminoácidos cuyo tratamiento es básicamente dietético. El mal manejo o la detección tardía de estas patologías pueden provocar falla para progresar o daños severos en el desarrollo intelectual del niño. La presente investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto de la intervención nutricional sobre el peso corporal, la talla y los niveles de aminoácidos sanguíneos en niños con FC y MSUD. Se estudiaron todos aquellos niños con estas patologías detectados antes de los 2 meses de edad, de julio de 1989 a julio 1991 (FC=1, EOJA=3) en Costa Rica. Se les calcularon dietas con 120 a 200 Kcal/Kg peso/día, 1.7-3.5 gramos proteína/Kg peso/día y con aportes de grasa entre 35 y 45% del volumen calórico total, según el estado nutricional. Para el aporte de los aminoácidos involucrados, se utilizaron las recomendaciones de la FAO, OPS, OMS y de la Academia Americana de Pediatría. El estándar de peso y talla empleado fue el del NCHS y para el análisis sanguíneo se utilizó la prueba de Guthrie. Los resultados obtenidos muestran buenas velocidades de crecimiento en peso y talla en los niños y adecuados niveles de aminoácidos sanguíneos.

Palabras clave: Enfermedades metabólicas, Fenilcetonuria, Enfermedad de la Orina con olor a jarabe de arce.

SUMMARY

Phenylketonuria (PKU) and Mapple Syrup Urine Disease (MSUD), are disorders of the aminoacid (AA) metabolism in which nutritional management is essential. An innapropriate diet may produce both high as well as very low plasma levels of the AA involved, which can be the causes or neurological secuela or failure to thrive respectively. The object of this work was to evaluate the effect of an apropiate diet in the plasma levels of phenylalanine and leucine and in the physical development of childrens who have been treated in the first month after birth. Dietary prescription was 120-200 Kcal/kg weight/day, 1.7-3.5 gr/Kg weight/day, 35-45% of fat and phenylalanine, leucine, isoleucine and valine, according to the recomendations of FAO, OPS, OMS and of the American Academy of Pediatrics. The weuight and height standars used were those of the NCHS. The laboratory analysis used was the Guthrie test. The childrens had a good growth velocity and suitable aa plasma levels. We concluded that children with PKU and MSUD have a good antropometric evolution of they receive an apropiate dietary management.

Key words: Metabolic Disease, Phenylketonuria, Mapple syrup urine disease.

* Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. INCIENSA Apdo. 4, Tres Ríos, Cartago, Costa Rica

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades en las cuales se presenta un pequeño defecto metabólico que genera serias consecuencias en la integridad corporal (1).

En los casos específicos de la fenilcetonuria (FC) y de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA), el defecto se ubica en enzimas que participan en el metabolismo de los aminoácidos.

En la FC clásica el defecto bioquímico consiste en una deficiencia de la enzima hepática fenilalaninahidroxilasa, encargada de catabolizar la conversión de la fenilalanina en tirosina y se afecta la producción de melanina y epinefrina (metabolitos de la tirosina). La concentración de fenilalanina en sangre alcanza valores superiores a los 20 miligramos por decilitro (mg/dl) (normal: 1.0-3.0 mg/dl) y al incrementarse la actividad de las vías metabólicas alternas se producen cantidades anormales de ácido fenilpirúvico, feniláctico, fenilacético y de fenilacetilglutamina, que son excretados en gran cantidad en la orina (3).

Los niños con FC que no son tratados en las primeras semanas de vida, sufren efectos devastadores en su sistema nervioso central de los cuales el más grave es un retardo mental severo, donde el niño puede perder hasta 50 puntos de su coeficiente intelectual (C.I.) durante los primeros años de vida (4, 5). Luego de los dos años, el daño cerebral es irreversible y se han reportado C.I. tan bajos como 20 puntos (1).

La EOJA es un desorden metabólico en el cual se presenta una deficiencia de la descarboxilasa de los cetoácidos de cadena ramificada. Esta enzima es necesaria para la descarboxilación oxidativa de los alfa cetoácidos de cadena ramifi-

cada derivados de los aminoácidos valina, leucina e isoleucina (5).

Como consecuencia, estos aminoácidos y sus correspondientes cetoácidos se acumulan en el plasma y se detectan en la orina. Los primeros síntomas son convulsiones, vómitos, letargo, dificultad para succionar y tragar, respiración irregular, períodos intermitentes de flacidez y rigidez, llanto frecuente y excreción urinaria de cetoácidos lo que les da el característico olor a miel de arce (3, 6).

Los niños que no son tratados tempranamente, sufren retraso mental profundo, convulsiones, pérdida del reflejo de Moro y tendinoso y eventualmente hasta la muerte (7).

El tratamiento para estas dos enfermedades es básicamente dietético. Debe controlarse la ingesta de los aminoácidos involucrados, para que no sobrepasen los niveles sanguíneos aceptados como normales. Al mismo tiempo, su aporte debe ser suficiente para llenar los requerimientos nutricionales del niño, de tal forma que le permita mantener un buen estado nutricional, un adecuado crecimiento físico y un desarrollo mental normal (8, 9, 10).

Para determinar el nivel de energía, macronutrientes, minerales y vitaminas que debe tener la dieta de los individuos con FC y EOJA, deben utilizarse las recomendaciones dietéticas vigentes en cada país. Para establecer el nivel de los aminoácidos involucrados, que debe aportar la dieta, se deben utilizar como guía las recomendaciones de la FAO, OMS, UNU para los aminoácidos leucina, isoleucina y valina y las de países desarrollados para la fenilalanina ya que no se han establecido para nuestras poblaciones (11, 12).

Sin embargo, el requerimiento real, ya sea de fenilalanina para la FC, o de valina, leucina e isoleucina para la EOJA, que cada individuo necesita, solo puede estimarse con el análisis de los niveles de estos aminoácidos en sangre luego de 3-4 días de estar con una determinada prescripción dietética.

En nuestro país, se considera que una prescripción dietética para estas dos patologías, es correcta cuando la prueba de Guthrie en los niños afectados, da valores de fenilalanina o leucina entre 2 y 12 mg/dl (13).

El objetivo del presente proyecto fue el de evaluar el efecto de la intervención nutricional sobre el peso, la talla y los niveles de aminoácidos sanguíneos de niños con FC y EOJA detectados tempranamente.

METODOLOGÍA

En el estudio se incluyeron todos aquellos niños con FC y EOJA detectados en Costa Rica antes de los dos meses de edad, desde julio de 1989 hasta junio de 1991.

Luego del diagnóstico, los niños permanecían internados en el Hospital Nacional de Niños (HNN) mientras normalizaban sus niveles sanguíneos de fenilalanina o de leucina, según fuera el caso.

Durante este período recibían una dieta sin los aminoácidos involucrados con el fin de bajar lo antes posible los niveles en sangre. Una vez estabilizados eran dados de alta del hospital y se comenzaba el control para el presente proyecto, en la consulta externa de enfermedades metabólicas del HNN.

A partir de este momento, las dietas se calculaban individualmente, el aporte de calorías y

proteínas, se determinaba según el estado nutricional de cada niño y la prescripción dietética de los aminoácidos involucrados, se hacía con base en las recomendaciones de la FAO, OMS, UNU y de la Academia Americana de Pediatría (11, 12).

En los días posteriores al inicio de esta dieta se realizaba una prueba de Guthrie para determinar si el aporte de aminoácidos era bajo: valores menores de 2 mg/dl, o alto: valores mayores de 12 mg/dl, de FA o de Leuc según fuera su patología.

Con base en estos resultados, se realizaban los ajustes necesarios a la dieta y así sucesivamente hasta lograr niveles aceptables (valores de los aminoácidos FA y Leuc entre 2 y 12 mg/dl). De esta forma se establecía el rango de valores de FA y Leucina que representaban el requerimiento de cada niño.

Junto con este control de dieta-niveles sanguíneos, se llevaba un control del peso y la talla de cada niño y estos valores se evaluaron utilizando como referencia las tablas del NCHS (14).

RESULTADOS

Durante el período evaluado, se detectaron con el programa de tamizaje neonatal 3 niños con EOJA y 1 con FC, todas mujeres.

Los niños se incorporaron al presente proyecto entre las 3 y 4 semanas posteriores al parto, por ello y para unificar, se reportaron los datos obtenidos luego del primer mes de edad. Los datos sobre la dieta recomendada y el resultado de los exámenes de sangre realizados antes y luego de que el niño la inicia, se presentan en el cuadro 1.

Como se observa en el cuadro 1, la mayoría de las veces la prescripción dietética de FA o de Leuc

Cuadro 1
**PRESCRIPCIÓN DIETÉTICA Y RESULTADO DEL ANÁLISIS SANGRE
EN LOS NIÑOS EVALUADOS**

Niño	Edad en meses	Prescripción dietética				Prueba de Guthrie	
		Kcal	Proteínas g/Kg/d	Leuc mg/Kg/d	Fa mg/Kg/d	Antes mg/dl	Después
1	1	130	1.8	150	-	> 20	20
	4	200	3.5	90	-	2-4	2-4
	8	200	3.0	100	-	4-6	6-8
	12	150	2.5	100	-	< 2	
	16	120	1.9	77	-	12	6-8
2	1	200	3.2	78	-	12-20	no creció
	4	150	2.9	72	-	no creció	<2
	8	125	1.7	72	-	4-6	4-6
	12	100	1.8	50	-	20	no creció
	16	130	2.1	79	-	8	<2
3	1	185	3.4	68	-	>20	<2
	4	180	3.0	88	-	no creció	4
	8	130	2.2	100	-	20	12
4	1	170	3.0	-	29	10	6
	4	140	3.1	-	57	6	2-6
	8	130	2.0	-	37	8	4
	12	110	1.7	-	30	4-6	4-6
	16	120	2.2	-	35	10	12

* Análisis inmediato anterior y posterior a la descripción dietética. Niños 1,2,3, tienen EOJA por lo tanto no se calculó fenilalanina. Niño 4, tiene FC por lo tanto no se calculó leucina.

se elabora con base en el Guthrie anterior a la consulta, sin embargo, también se tomaban en cuenta los otros exámenes realizados durante el período y la adherencia a la dieta que se determinaba con una evaluación de ingesta realizada a la madre del niño durante la consulta.

Se observa también que los Guthries tienden a mantenerse dentro de los límites considerados como adecuados para estos niños. Los gráficos 1 y 2, muestran la evolución del peso de los niños evaluados en comparación con el 50 percentilo (P) del NCHS.

Con respecto al peso para la edad, se observaron buenas velocidades de crecimiento y aunque los niños se encuentran por debajo del 50 P de peso para edad del NCHS, únicamente el niño 1 permanece bajo el 5 P hasta los 12 meses de edad, en que logra superarlo.

En cuanto al peso para la talla sucede lo contrario, en esta evaluación, la mayoría de los niños permanecen por encima del 50 P de peso para talla sobre todo después de sobrepasar los 55 cm. En la gráfica 3, se observa la evolución de la talla en los niños evaluados.

Gráfico 1
EVOLUCIÓN DEL PESO SEGÚN LA EDAD

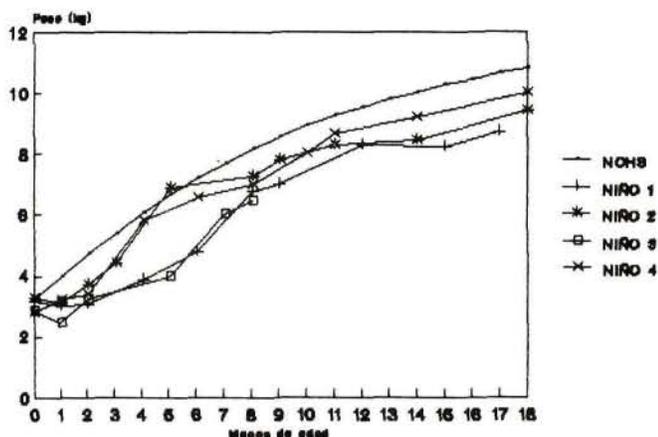


Gráfico 3
EVOLUCIÓN DE LA TALLA SEGÚN LA EDAD

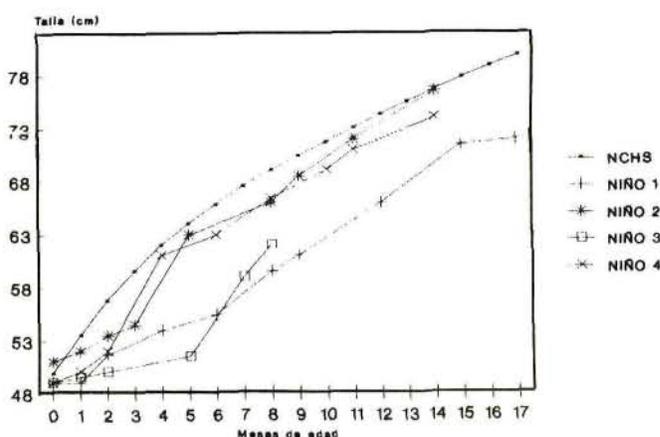
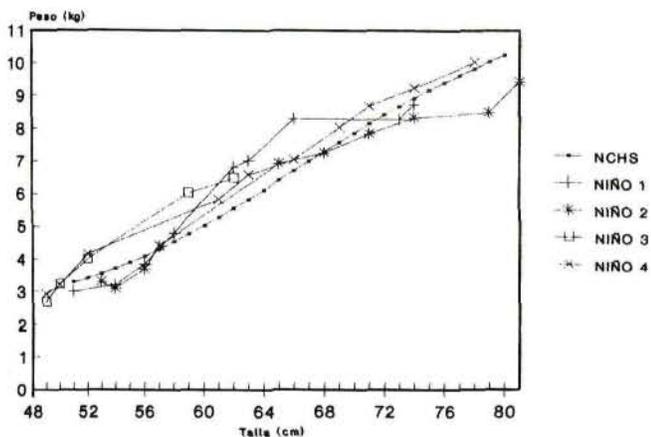


Gráfico 2
EVOLUCIÓN DEL PESO SEGÚN LA TALLA



Se notan buenas velocidades de crecimiento en talla luego de los primeros 4 meses de edad, con tendencia a alcanzar el 50 P de talla para la edad del NCHS, salvo en el niño 4 el cual permanece alejado de este percentil y aún por debajo del percentilo 5, aunque conserva una buena velocidad de crecimiento.

CONCLUSIONES

La FC y la EOJA, son dos patologías que producen Falla para Progresar, sin embargo, esta alteración en el crecimiento no se debe a condiciones per se de estas dos enfermedades sino, al mal manejo dietético de los niños afectados.

En los niños evaluados, observamos variaciones importantes en los niveles sanguíneos de fenilalanina y de leucina con la misma prescripción dietética de los aminoácidos lo que evidencia la importancia de que el control nutricional de estos pequeños sea constante y sin intervalos muy largos de tiempo, sobre todo durante los dos primeros años de vida en los cuales se producen cambios en el cerebro de gran importancia tales como la diferenciación inicial de las neuronas, las formaciones dendríticas, conexiones sináptica básica y continúa el proceso de mielinización (15, 16). Además en este período el cerebro alcanza su mayor crecimiento (17), por lo que se puede ver más afectado por los niveles bajos pero sobre todo los altos de los aminoácidos y sus toxinas en sangre (12).

El aporte de energía y nutrientes de la alimentación debe ajustarse al nivel de los aminoácidos en sangre, y tomando en cuenta el estado nutricional del niño para evitar que disminuya su velocidad de crecimiento. Así, el aporte calórico y proteico debe aumentarse si la ganancia de peso no es la adecuada (16).

A pesar de que las recomendaciones nos dan una guía para calcular el requerimiento de cada niño, los resultados dejan claro que el requerimiento real de aminoácidos puede ser bastante diferente.

En este estudio, muchos niños con Guthries normales tuvieron aportes de energía y proteínas superiores al recomendado (17, 18), sin que esto implicara aumentos inadecuados de peso, esto podría sugerir que dichos pequeños tienden a tener requerimientos mayores. Sin embargo para afirmar esto, debe realizarse un estudio que abarque mayor número de pacientes con un seguimiento más prolongado.

La principal alteración en el crecimiento, se presenta durante los primeros dos meses de vida y es luego de este período que observamos buenas velocidades de crecimiento en talla y sobre todo en peso, con excepción del niño 3 que inicia con buena velocidad de crecimiento en talla hasta después del quinto mes. Posiblemente este niño al inicio del tratamiento presentó un Guthrie de más de 20 mg/dl, por lo que se disminuyó su aporte de leucina en la dieta. Posteriormente la madre no regresó a control sino hasta 3 meses después y el niño presentaba un Guthrie de 0 mg/dl. Obviamente, con este nivel de aminoácidos el niño no va a poder tener síntesis proteica y consecuentemente no va a crecer (12). Fue precisamente después de este control, en que se aumentó el aporte de aminoácidos, cuando el niño comenzó a ganar talla de nuevo.

En teoría el tratamiento dietético de estos niños parece sencillo, pero su aplicación es difícil. Así vemos que al iniciar el tratamiento, no siempre es sencillo encontrar el requerimiento de cada niño, por otro lado, cuando tienen alguna infección o traumatismo físico, el catabolismo proteico que se genera tiende a aumentar el nivel de aminoácidos circulantes sin que esto dependa de la dieta (17).

Sumando a todo lo anterior, está el factor humano lo que implica ingesta del niño y buen seguimiento de la dieta por parte de la madre.

En conclusión, la readecuación periódica de las dietas y el control del aporte tanto calórico como proteico y de los aminoácidos limitados, asegurarán una buena evolución de las medidas antropométricas en estos niños.

El tratamiento nutricional de estos niños no implica únicamente calcular bien el aporte de kilocalorías, aminoácidos y otros nutrientes de la dieta, sino que ésta debe ser lo suficientemente práctica (19).

Queda claro que el tratamiento dietético de estas patologías debe realizarse en forma individual y que el seguimiento de la dieta y la comprensión de ésta por parte de la madre es de suma importancia para que el niño tenga una adecuada evolución.

Agradecimiento

Agradezco el apoyo y colaboración de la Dra. Lila Umaña, del Dr. Manuel Saborío, del Dr. Carlos De Céspedes, de la Diplomada en Nutrición Sonia Guzmán y del Técnico de Laboratorio Walter Montero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whitney EN, Cataldo CB. Understanding normal and clinical nutrition. 2 th Ed. Los Angeles: West Publishing Co, 1987: 283-287
2. Woo SL. Molecular basis and population genetics of ohenylpketonuria. *Biochemistry* 1989; 28:1-7
3. Robinson CH, Lawler MR, Chenoweth WL and Gardwich AE. Normal and therapeutic nutrition. 17th Ed. New York: McMillan Publishing Co; Inc., 1986: 588-598
4. Brunner RL, Jordan MK, Berry HK. Early treated ohenylketonuria: neuropsychologic consequences. *J of Pediatr* 1983; 102:831-835
5. Indo Y, Akaboshi I, Nobukuni Y, et al. Maple Syrup Urine Disease: a posible biochemical basis for the clinical heterogeneity. *Hum Gen* 1988; 80:6-10
6. Grills NJ and Bosscher MV. Manual of nutrition and diet therapy. New York: McMillan Publishing Co, Inc., 1981: 369-389
7. Acosta PB and Elsas LJ. Dietary management of inherited metabolic disease. Atlanta: ACELMU Publishers, 1976: 14.
8. American Academy of Pediatrics. Committe on Nutrition. Special diets for infants with inborn errors of amino acid metabolism. *Pediatrics* 1976; 57:783-792
9. Collins JE and LKeonard JV. The dietary management of inborn errors of metalism. *Hum Nutr: Appl Nutr* 1985; 39A:255-272
10. O'Brien D. Inborn errors of metabolism. *Am Clin Nutr* 1979; 32:482-485
11. FAO/OMS/UNU. Necesidades de energía y proteínas. Serie Inf. Técn. 724. OMS Ginebra, 1985
12. Zeman FJ. Clinical Nutrition and dietetics. Toronto: The Collamore Press, 1983; 383-440
13. De Céspedes C, Tuna V de, Umaña L, Trejos R et al. Neonatal screening for PKU and MSUD in Costa Rica. Proc of the fourth Natl Symp of Newborn screening. LJ Porter ed. Columbers, Ohio.. 1985.
14. Hamill P, Drizd TA, Johnson CL et al. Physicalk Growth National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin. Nutr* 1979; 32:607-629
15. Nowaskowski RS Basic concepts of CNS development. *Child Rev* 1987; 58:568-595
16. Morice AC, Jiménez Z, Fonseca R et al. Tratamiento del niño con retardo en el crecimiento (Falla para Progresar). *Bol Med Hosp Inf Méx* 1989; 46:567-571
17. Acosta PB, Ortega T, Bell L and Marks R. A parent's guide to the child with maple syrup urine disease. Toronto: Emory University, Georgia-Hospital for sick children, Toronto, 1980: 30-59
18. Acosta PB The Ross metabolic formula system. Nutritional support protocols. Ohio: Ross Laboratories, 1989: 1-8
19. Jiménez Z. Listas de intercambio para usar en la Fenilcetonuria y la enfermedad de la orina con olor a miel de arce. Enviado a publicación al Boletín del Hosp. Inf. de Méx.