

## Neuroimágenes en la fenilcetonuria (PKU)

Dr. Juan Francisco Cabello\*

### RESUMEN

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo que causa daño en la sustancia blanca cerebral. En los pacientes no tratados se observa dismielinización y en los tratados puede haber edema intramielina. Los estudios de imagen especialmente la resonancia magnética nuclear son útiles para el estudio de los pacientes con fenilcetonuria, sin embargo su beneficio en el seguimiento y control de los pacientes es controvertido.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, PKU, resonancia magnética nuclear, sustancia blanca cerebral, intramielina.

### ABSTRACT

Phenylketonuria is an inborn error of metabolism that causes structural abnormalities in the white matter of the brain. In untreated patients demyelization can be observed, and there is evidence of intramyelin edema even in some treated patients. Imaging studies especially magnetic resonance imaging are useful for the study of patients with phenylketonuria, but their benefit as monitoring tools is controversial.

**Key words:** Phenylketonuria, PKU, magnetic resonance, white matter of the brain, intramyelin.

La mielinización es un proceso predominantemente postnatal al igual que la exposición a la fenilalanina (Phe) en los pacientes con fenilcetonuria (PKU). Los estudios de anatomía patológica muestran regiones hipomielinizadas y en modelos animales los oligodendrocitos disminuyen su actividad en presencia de altas dosis de Phe. La tomografía axial computada (TAC) de encéfalo tiene pocas aplicaciones en los errores innatos del metabolismo (EIM), en comparación con la resonancia magnética nuclear (RMN) del encéfalo, ya que muestra buena definición del

parénquima cerebral en las secuencias morfológicas (T1, T2); y actualmente tiene nuevas y crecientes utilidades en secuencias funcionales.

Las secuencias morfológicas en PKU muestran lesiones de alta intensidad de señal en secuencia T2, en la sustancia blanca periventricular parieto-occipital (región periatrinal y peritrigonal). Guardan relación con niveles recientes de Phe y pueden correlacionarse con trastornos conductuales o motores, pero no con el coeficiente intelectual (CI) del paciente. Su significado clínico no está bien establecido.

La evaluación de los efectos del tratamiento requieren mínimo tres meses de dieta estricta, limitada en Phe, y los cambios observados se relacionan con variaciones recientes más que con el buen o mal control a largo plazo (dos años al menos). Las consecuencias neurofisiológicas de la PKU se observan en los potenciales provocados visuales (PPV) que están alterados en los pacientes adolescentes con PKU y mal control metabólico.

No existe una correlación exacta con lesiones de la sustancia blanca observadas en la RMN. Aún no se sabe si existe un sustrato fisiopatológico diferente para estas dos alteraciones. Las secuencias funcionales de la resonancia magnética espectroscópica (RMS) permiten evaluar las

\* Neurólogo Infantil, Director Programa Especialización en Neuropediatría. Universidad de Valparaíso; Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile; Unidad de Neurología Infantil y de la Adolescencia. Clínica Las Condes.

Correspondencia: Dr. Juan Francisco Cabello. Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile. jfcabello@gmail.com

Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Cabello F. Neuroimágenes en la fenilcetonuria (PKU). Acta Pediatr Mex 2012;33(6):288-289.

concentraciones de algunos metabolitos como la Phe, pero no se ha demostrado su relación con los niveles en sangre, al igual que otros parámetros como colina, colina/creatinina; tampoco han demostrado ser confiables en la monitorización.

En cuanto al cerebro y la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), cofactor de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH); al parecer puede cruzar la barrera hematoencefálica a dosis altas. La actividad de la tirosina hidroxilasa se eleva con dosis altas de BH<sub>4</sub> (100 mg/kg/d), pero aún queda la interrogante si la administración de BH<sub>4</sub> podría modificar la neuropatología de la PKU.

En conclusión, la PKU se acompaña de patología de la sustancia blanca en pacientes tratados (edema intramielina) y no tratados (dismielinización). Estos hallazgos pueden estar asociados con el control metabólico y podrían ocasionalmente ser reversibles con un control estricto. Es motivo de controversia el papel de la RMN en el seguimiento de los pacientes con PKU y en la evaluación de la respuesta a nuevos tratamientos.

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Dyer CA. Pathophysiology of phenylketonuria. *Ment Retard Disabil Res Rev* 1999;5:104-12.
2. Knaap MS, van der Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination, and Myelin Disorders*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer Verlag; 1995. p. 558.
3. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artioli C, Carducci C, Antonozzi I, Burrioni M, Carnevale F, Chiarotti F, Popolizio T, Giannatempo GM, D'Alesio V, Scarabino T. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:209-16.
4. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(Suppl 1):S3-9.
5. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 1994;344(8915):87-90.
6. Koch R, Moats R, Guttler F, Guldberg P, Nelson M Jr. Blood-brain phenylalanine relationships in persons with phenylketonuria. *Pediatrics* 2000;106(5):1093-6.
7. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376(9750):1417-27.
8. van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S90-5.