

SOBRE L'OLIGOFRÈNIA FENILPIRÚVICA

Comunicació presentada el dia 15 de juny de 1964 pels doctors

J. LAPORTE

Professor adjunt a la Càtedra de Farmacologia
de la Facultat de Medicina de Barcelona

J. ESPERALBA i PUIG

Departament d'Endocrinologia de la Clínica Mèdica C
de la Facultat de Medicina de Barcelona

i

E. VILARDELL

Departament d'Endocrinologia de la Clínica Mèdica C
de la Facultat de Medicina de Barcelona

Fa ja trenta anys que el noruec FÖLLING² descobrí la presència d'àcid fenilpirúvic a l'orina de dues germanetes oligofrèniques i descriví, arran d'aquestes i d'altres observacions, la síndrome clínica coneguda des d'aleshores amb els noms d'oligofrènia fenilpirúvica (O. F.) o fenilquetonúria. Treballs portats a terme, especialment als països anglosaxons, han permès d'arribar a comprendre les bases metabòliques d'aquesta alteració hereditària, i fins i tot de posar a punt mètodes que en permeten el diagnòstic precoç i l'establiment d'una terapèutica que evita la instauració de l'oligofrènia⁷. Creiem que l'interès del trastorn metabòlic i la transcendència individual i social del seu diagnòstic justifiquen que fem ací uns comentaris sobre el problema amb motiu d'haver observat dos casos d'O. F. en una mateixa família.

Els estudis esmentats han demostrat que, de fet, l'O. F. és una alteració hereditària del metabolisme de la fenilalanina que es presenta en els individus mancats dels dos gens que regeixen l'activitat de la fenilalanin-hidroxilasa. Aquest enzim hepàtic determina la transformació de la fenilalanina en tirosina. La seva manca determina l'acumulació d'aquell aminoàcid en el medi intern: la fenilalaninèmia pot arribar a augmentar fins a trenta o quaranta vegades. Una part d'aquesta fenilalanina circulant és desaminada a nivell del ronyó amb producció d'àcid fenilpirúvic, que és eliminat per l'orina en grans quantitats. La identificació d'aquest metabolit a l'orina permet el diagnòstic del trastorn metabòlic. D'altra banda, hom accepta que la persistència de nivells alts de fenilalanina a la sang lesiona la cèl·lula nerviosa, de manera irreversible, durant el primer any de vida. L'oligofrènia és, doncs, una conseqüència directa d'aquesta acció, i per això hom explica que una dieta especialment pobra en fenilalanina eviti la presentació del retard mental.

Quant a la freqüència amb què s'observa l'O. F., bé que les xifres varien d'un autor a l'altre, hom accepta com a més aproximades les de 0,70 per 100 entre els individus afectats d'un retard mental i de 4 per 100 000 entre la població general. Ara: aquesta freqüència és acceptada en general com a vàlida exclusivament pel que fa referència als països nòrdics o a poblacions d'aquest origen. Així, als Estats Units, segons diu KNOX⁴, en el tractat de Stanbury, entre els grups de població no nòrdica

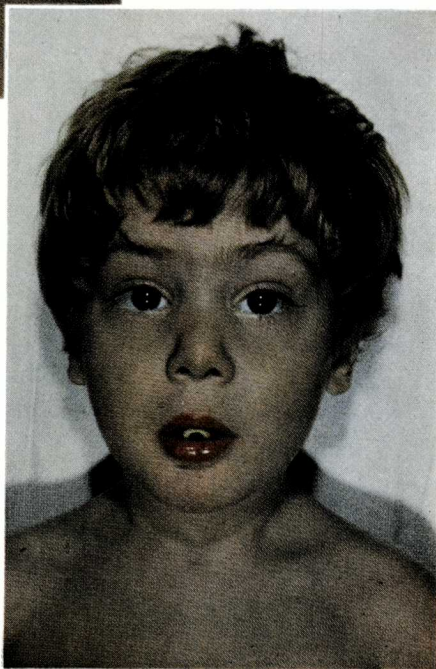
(jueus, negres, etc.), hom hi troba molts menys casos dels que caldria esperar i, en l'obra esmentada, hi figura una taula amb els casos publicats fins ara a tot el món, considerats excepcionals, de procedència no nòrdica en la qual són inclosos un espanyol, un brasiler, dos jueus, un indi, un mexicà i vuit japonesos. D'acord, doncs, amb la literatura científica hom arriba a la conclusió que la malaltia és excepcionalment rara en les races no nòrdiques, bé que no hi hagi xifres exactes que demostrin quina pot ésser aquesta diferència de freqüència.

Però a la península hi ha, tanmateix, uns quants casos publicats. Així, l'any 1955 MARTÍNEZ PÉREZ ⁶ publica el primer, i poc temps després SUÁREZ I PEÑA ⁹ en comuniquen tres més de trobats entre un total de 89 oligofrèncs examinats. SÁNCHEZ VILLARES ⁸ en publicà dos casos en dues germanetes i, finalment, LAGUNA ⁵, l'any 1962, en comunicà set d'altres. A Catalunya no en coneixem cap cas publicat, però, a part els dos que ara descriurem, tenim notícia d'uns altres dos. Un d'ells, inclòs per BALLABRIGA ¹ en la seva Ponència *Encefalopaties connatales*, presentada en el Congrés de Pediatria de La Toja, és un cas clínicament ben típic, amb un quocient intel·lectual de 50 i reacció repetidament positiva a l'àcid fenilpirúvic a l'orina, trobat en el curs d'un estudi de 150 casos d'oligofrènia. L'altre cas de què tenim notícia fou trobat per PUIGDOLLERS i confirmat per GRAS ³ mitjançant la cromatografia de l'orina.

D'una manera gairebé casual hem trobat dos casos d'aquesta malaltia, que hem començat a estudiar des del punt de vista metabòlic. En efecte: fa alguns mesos ens foren adreçades, al Dispensari d'Endocrinologia del Servei del professor Gibert i Queraltó, dues germanetes amb una marcada oligofrènia, amb el prec que els fos feta una exploració endocrinològica detallada, per tal de veure si hi havia cap anomalia que expliqués llur retard mental. Filles úniques de pares sans, amb un oncle matern oligofrènic, la més gran és una nena de sis anys amb una història típica de retard en el desenvolupament psíquic a partir dels quatre o cinc mesos, amb bona configuració somàtica, cabell de color castany clar, ulls clars (làm. I) i un quocient intel·lectual de 27 (Dra. Domènech). La germana petita, de tres anys i mig, rossa i amb els ulls blaus (làm. II), ha presentat un desenvolupament psíquic també retardat, bé que no tant com la més gran. El seu quocient intel·lectual és aproximadament de 49 (Dra. Domènech). Les anàlisis rutinàries de sang i d'orina no presenten cap anormalitat remarcable en cap de les dues germanes. Totes aquestes dades, ensems amb el fet, esmentat per la mare, que l'orina de les seves filles fa una fortor molt desagradable, ens feren sospitar la possibilitat que es tractés de dos casos d'oligofrènia fenilpirúvica. Les proves bioquímiques ens han confirmat a bastament el diagnòstic. La reacció de les respectives orines amb clorur fèrric donà un resultat intensament positiu. La determinació



LÂM. I



LÂM. II

quantitativa de l'àcid fenilpirúvic a l'orina, practicada segons el mètode de Penrose i Quastel, donà resultats amplament variables que oscil·laren entre 58 i 112 mg/100 ml d'orina, en el cas de la germana més gran, i entre 24 i 92 mg/100 ml d'orina en el de la més petita. L'estudi de la fenilalaninèmia portat a terme pel doctor J. M. Massana, a la càtedra de Farmacologia del professor García Valdecasas, segons el mètode de La Du i Michel, basat en la desaminació oxidativa de la fenilalanina mitjançant l'amino-àcid-oxidasa extreta del verí de serp (*Crotalus adamantus*), i ulterior determinació de l'àcid fenilpirúvic a l'espectrofotòmetre de Beckman, demostrà que en la germana més gran ascendia a 22 mg per 100 ml, i en la més petita, a 14 mg per 100 ml. Finalment, la identificació dels amino-àcids a l'orina per cromatografia sobre paper, duta a terme pel doctor J. Gras al seu departament de l'Hospital d'Infecciosos, permeté de comprovar la presència de grans quantitats de fenilalanina i d'àcid fenilpirúvic.

Aquesta troballa casual de dos casos d'O. F. ens ha impulsat a emprendre una recerca sistemàtica per tal de determinar l'ordre de freqüència de la malaltia entre nosaltres. En aquests moments duem a terme una investigació sobre l'eventual presència d'àcid fenilpirúvic a l'orina de tots els retardats mentals ingressats en diversos centres assistencials. Podem dir, ara per ara, que les 88 anàlisis efectuades en els nens i nenes dels «Hogares A. Gironella de Mundet» han donat resultats totalment negatius. D'altra banda, sabem que a la càtedra de Pediatria de la Facultat de Medicina de Barcelona s'investiga sistemàticament des de fa un cert temps l'orina de tots els nens amb retard mental que passen pels seus serveis sense que, fins ara, se n'hagi trobat tampoc cap cas.

De tota manera, i malgrat l'aparent fracàs d'aquestes investigacions sistemàtiques preliminars, el fet que, d'una manera gairebé casual, n'hagin estat diagnosticats quatre casos a Barcelona sol, i n'hi hagi una quinzena de publicats en la literatura científica peninsular, ens obliga en principi a rebutjar la idea que l'oligofrènia fenilpirúvica sigui una malaltia molt més rara a les nostres latituds que no als països nòrdics. És clar que, ara per ara, no podem establir quina és la seva freqüència, cosa que no podrem intentar fins que s'haurà practicat la recerca sistemàtica d'àcid fenilpirúvic a l'orina d'una població de diversos milers de retardats mentals, o bé, durant uns quants anys, es practiqui una investigació similar entre tots els nadons d'un o diversos centres assistencials importants.

No cal dir l'extraordinari interès d'una mesura semblant que, creiem, caldria posar en pràctica com més aviat millor. En efecte: tal com hem dit abans, bé que el retard mental de l'O. F. un cop establert —és a dir, passat el primer any de vida— no té tractament vàlid, pot, en canvi, ésser evitat quan hom fa el diagnòstic a temps. Amb una dieta adequada,

especialment desproveïda de fenilalanina, s'eviten les funestes conseqüències del trastorn metabòlic sobre la cèl·lula nerviosa, tal com han demostrat diferents treballs publicats a l'estranger⁷. Aquesta dieta, cal establir-la tan aviat com s'ha fet el diagnòstic en el nadó i prosseguir-la durant un any. Però, evidentment, la base del tractament recolza en un diagnòstic fet al moment oportú, i per això no és d'estranyar que a certs països, per part de les autoritats sanitàries, s'hagi recomanat, o fins i tot establert com a mesura obligatòria, l'anàlisi amb clorur fèrric de l'orina de tots els nadons. Penseu que si a Barcelona la freqüència de la fenilquetonúria fos la mateixa que als països nòrdics —i ningú, ara per ara, no ens ha demostrat que no sigui així—, naixeria un infant cada any amb aquest trastorn metabòlic. El fet que aquest infant arribi a un desenvolupament psíquic normal o es converteixi en un retardat mental inguarible no depèn sinó de practicar de faiso sistemàtica una anàlisi tan simple com és la de la investigació de l'àcid fenilpirúvic a l'orina de *tots* els nadons.

BIBLIOGRAFIA

1. BALLABRIGA, A.: *Encefalopatias connotales. Parte I. Etiopatogenia. Clínica. Diagnòstico*. — Ponència al XI Congrés Nacional de Pediatria. La Toja, 1954.
2. FÖLLING, A.: *Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensaure in der Harn als Stoffwechsellanomale in Verbindung mit Imbezilitat*. «Ztschr. physiol. Chem.», 227: 169-176, 1934.
3. GRAS, J.: Comunicació personal.
4. KNOX, W. E.: *A «The metabolic basis of inherited diseases»*, editat per J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN i D. S. FREDRICKSON. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, 1960.
5. LAGUNA, C.: *Estudio clínico de la fenilcetonuria*. «Acta Pediàtrica Española», 20: 51-90, 1962.
6. MARTÍNEZ PÉREZ, F.: *Oligofrenia fenilpirúvica*. «Revista Española de Pediatria», 11: 577-580, 1955.
7. *Report to the Medical Research Council of the Conference on Phenylketonuria*. — «Brit. med. J.», i: 1691-1697, 1963.
8. SÁNCHEZ VILLARES, E.: *Aportación de dos casos de oligofrenia fenilpirúvica familiar*. «Revista Española de Pediatria», 16: 341-363, 1960.
9. SUÁREZ, M., i PEÑA, J.: *Tres casos de fenilcetonuria (enfermedad de Fölling)*. «Revista Española de Pediatria», 14: 27-37, 1958.

DISCUSSIÓ

Dr. SURINYACH

M'ha interessat molt la vostra comunicació, i en gran part m'ha semblat trobar-me davant problemes que vaig plantejar-me quan treballava en una malaltia també de base genètica i enzimàtica: el favisme.

En allò que fa referència a la distribució geogràfica, el nombre de publicacions indueix sovint a error, ja que depèn principalment de circumstàncies com disponibilitat de mitjans d'investigació i difusió, etc. Seria interessant d'estudiar especialment els centres d'endogàmia, que cada vegada són més rars de trobar. Alguns d'aquests centres d'endogàmia donen a vegades la idea d'un predomini geogràfic que, en el fons, és social.

Voldria ara preguntar si han estat fetes per algú investigacions en els parents dels malalts i s'hi s'han trobat en alguns d'aquests, vestigis dels trastorns metabòlics sense cap trastorn mental aparent.

Dr. LAPORTE

El suggeriment del doctor SURINYACH sobre l'estudi d'aquests tipus de problemes lligats a la transmissió hereditària ens sembla veritablement interessant i digne d'ésser tingut en compte.

Quant a l'última part de la seva intervenció haig de dir-li que, efectivament, hom ha descobert que tots els heterozigòtics, és a dir, els individus portadors d'un gen regulador del metabolisme de la fenilalanina anormal i un altre de normal, presenten una tolerància a la fenilalanina disminuïda. Aquest defecte potencial es posa en relleu per mitjà d'una corba de fenilalaninèmia després d'una sobrecàrrega de l'aminoàcid, de manera similar a com hom diagnostica un estat prediabètic. Precisament estudiem ara aquest problema practicant assaigs d'aquest tipus en els pares i d'altres familiars de les dues germanetes, i esperem, dintre un temps, de poder aportar els resultats d'aquestes recerques a una de les sessions de la nostra SOCIETAT.