

REVIZUIRE

Acces liber

liberaccess



Liniile directoare europene complete privind fenilcetonuria: diagnostic și tratament

A. M. J. van Wegberg¹, A. MacDonald², K. Ahring³, A. Bélanger-Quintana⁴, N. Blau^{5,6}, A. M. Bosch⁷, A. Burlina⁸, J. Campistol⁹, F. Feillet¹⁰, M. Giżewska¹¹, S. C. Huijbregts¹², S. Kearney¹³, V. Leuzzi¹⁴, F. Maillot¹⁵, A. C. Muntau¹⁶, M. van Rijn¹, F. Trefz¹⁷, J. H. Walter¹⁸ and F. J. van Spronsen^{1*}

Compendiu: Fenilcetonuria (PKU) este o boală metabolică ereditară autosomal recesivă, rezultată din tulburarea metabolismului fenilalaninei, cauzată de absența enzimei fenilalanin-hidroxilază care transformă fenilalanina în tirozină. Dacă este lăsată netratată, PKU are ca rezultat o creștere a concentrației de fenilalanină din sânge și creier, care cauzează dizabilități intelectuale severe, epilepsie și probleme comportamentale. Managementul bolii PKU diferă la scară largă în toată Europa și prin urmare au fost elaborate aceste linii directoare cu scopul de a optimiza și standardiza programele de îngrijire în cazul bolii PKU. Profesioniști din 10 țări europene au elaborat și dezvoltat aceste principii directoare în concordanță cu metoda AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)/ Examinarea liniilor directorare în scopul cercetării și evaluării. Cercetarea literaturii de specialitate, evaluarea critică și clasificarea dovezilor au fost efectuate în concordanță cu metoda SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)/Rețeaua de linii directoare din cadrul colegiilor din Scoția. Metoda Delphi a fost folosită atunci când nu exista niciun fel de dovadă disponibilă sau existau doar puține dovezi. Consultanții externi sunt cei care au revizuit acest ghid format din liniile directoare. Utilizând aceste metode s-au formulat 70 de declarații bazate pe dovezile de cea mai înaltă calitate disponibile. Nivelul dovezilor majorității recomandărilor este C sau D. Deși modelele de studii și numărul de pacienți este suboptimal, multe declarații sunt convingătoare, importante și relevante. În plus sunt identificate lacunele de cunoștințe care necesită cercetări suplimentare pentru a direcționa o mai bună îngrijire pentru viitor.

Cuvinte cheie: european, linii directoare, deficiența enzimei fenilalanin-hidroxilază, deficiența de PAH, fenilcetonurie, PKU, hiperfenilalaninemie, fenilalanină, tratament, management, recomandări, tetrahidrobiopterină, sapropterină

Contextul

Fenilcetonuria (PKU; McKusick #261600) este o boală rară metabolică ereditară autosomal recesivă rezultată din tulburarea metabolismului fenilalaninei (Phe), generată de variantele genetice de codificare a fenilalanin-hidroxilazei (PAH). PAH transformă în mod normal Phe în tirozină (Tyr) necesitând cofactorul tetrahidrobiopterină (BH4), oxigen molecular și fier (Fig. 1) [1]. Deficitul de PAH duce la acumularea de Phe în sânge și creier. Dacă este

netratată, PKU este caracterizată prin dizabilitate intelectuală ireversibilă, microcefalie, deficiențe motorii, erupții cutanate eczematoase, autism, convulsii, probleme de dezvoltare, comportament aberant și simptome psihice. Patogenia exactă a disfuncției structurilor creierului este încă neclară (Fig. 2) [2].

* Corespondență: f.j.van.spronsen@umcg.nl

¹Divizia de boli metabolice, Spitalul pentru copii Beatrix, Spitalul universitar Groningen, CP 30.001, 9700 RB Groningen, Olanda
Lista completă cu privire la informațiile despre autori este disponibilă la finalul articolului

Deoarece concentrațiile ridicate de Phe din sânge sunt puternic legate de rezultatul neurocognitiv, tratamentele existente au ca scop reducerea concentrațiilor de Phe din sânge. PKU a fost identificată în 1934 de Følling când acesta a detectat corpurile fenilcetonei în urina persoanelor afectate, și în 1953 Bickel a raportat cu privire la eficacitatea unui regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe în cazul unui copil cu PKU. În anii '60, Guthrie a elaborat un test simplu pentru detectarea hiperfenilalaninemiei (HPA) în cadrul comunităților mari. Acest lucru a avut ca rezultat faptul că PKU a devenit prima boală care a beneficiat de practici de screening la nou-născuți; detectarea timpurie a acesteia și tratarea ei au prevenit retardul mental. Cu toate acestea, screeningul neonatal (NBS) este pentru depistarea HPA și acesta este definit ca orice Phe din sânge $>120 \mu\text{mol/L}$. Prin urmare, în fiecare screening neonatal (NBS) pentru Phe care este pozitiv, trebuie să se facă o diferențiere între deficitul de fenilalanină hidroxilază primar și alte cauze ale HP, inclusiv deficitul de pterină,

© Autorul (autorii). 2017 Acces liber Acest articol este distribuit conform termenilor Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), care permite utilizarea fără restricții, distribuirea și reproducerea în orice mijloace de comunicare, cu condiția de a se da creditul corespunzător autorului original (autorilor originali) și sursei, de a se pune la dispoziție un link către Creative Commons license și de a se specifica dacă au fost făcute modificări. Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) se aplică datelor puse la dispoziție în acest articol, dacă nu se specifică altfel.



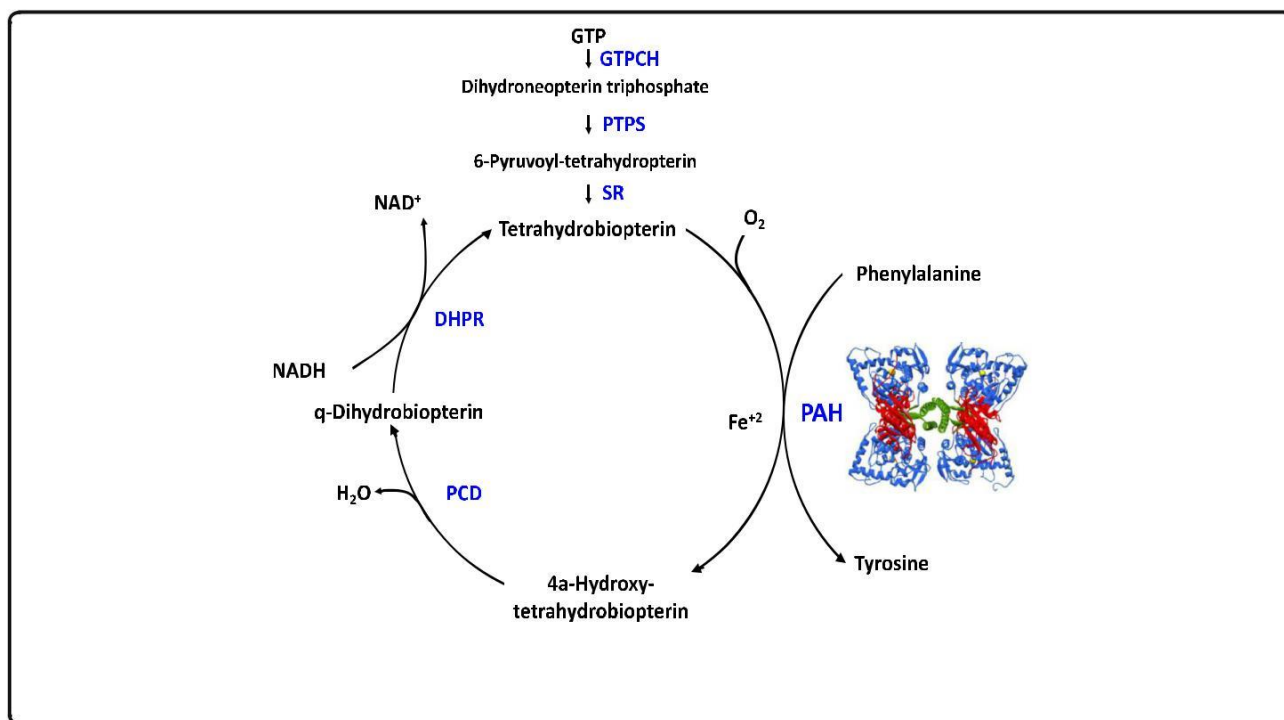


Fig. 1 Sistemul de hidroxilare a fenilalaninei. BH₄: tetrahidrobiopterină; DHPR: dihidropteridină reductază; GTP: guanozin trifosfat; GTPCH: GTP ciclohidrolază I; Phe: fenilalanină; PAH: fenilalanin hidroxilază; PCD: pterin-4-alfa-carbinolamin-dehidrază; PTPS: 6-piruvoyltetrahidropterin-sintază; SR: sepiapterin reductază

aportul ridicat de proteine, bolile de ficat sau HPA care nu necesită tratament. Acest ghid este pentru PKU și nu abordează deficitul enzimei pterine care necesită un alt tip de tratament și monitorizare [3].

Prevalența PKU variază la nivel mondial. În Europa prevalența medie este de aproximativ 1:10,000 nou-născuți, cu o rată mai mare în unele țări cum ar fi Irlanda și Turcia, și o rată foarte scăzută în Finlanda [4].

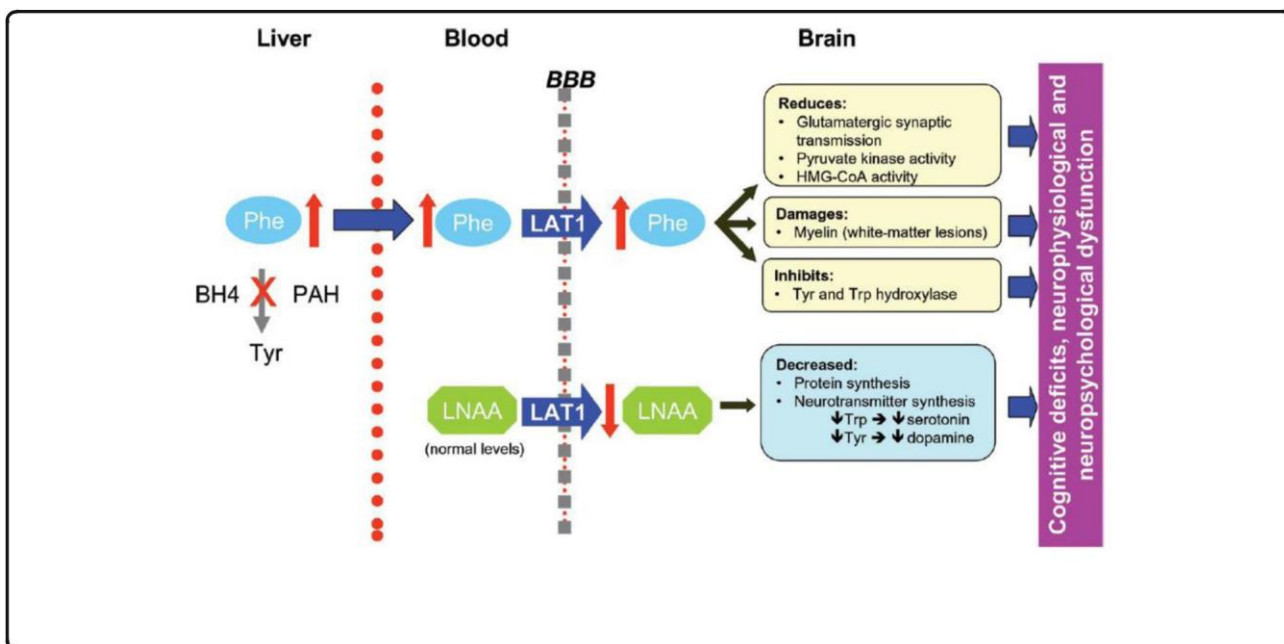


Fig. 2 Fiziopatologia PKU: Sinteza mecanismelor potențiale privind insuficiența neurocognitivă în cazul concentrațiilor mari de fenilalanină.

Phe: fenilalanină; BBB: bariera hematoencefalică; LNAA: aminoacizi neutri mari; LAT1: tipul L de secvență de aminoacizi; BH4: tetrahidrobiopterină; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; Tyr: tirozină; Trp: triptofan

Datorită screeningului neonatal și începerii tratamentului la scurt timp după naștere, pacienții se încadrează în limitele normale largi de abilități generale, ating standarde educaționale mai mult sau mai puțin așteptate, și duc o viață independentă ca adulți. Prin urmare PKU este considerată o poveste medicală de succes, dar la unii pacienți apar deficiențe neuropsihologice, probleme comportamentale și sociale, și (ca grup) nivelul lor neurocognitiv se află întotdeauna la nivel mediu și este oarecum mai jos decât cel al fraților lor sau decât cel din cadrul grupurilor de control din populația generală. [1, 5].

Piatra de temelie a tratamentului PKU o reprezintă un regim alimentar scăzut în Phe, combinat cu suplimentul L-aminoacizi fără fenilalanină. Unele centre PKU folosesc glicomacropeptidă de cazeină (GMP) sau aminoacizi neutri mari (LNAA) ca suplimente dietetice alternative. Anumiți pacienți răspund la și sunt tratați cu BH4, care acționează ca un chaperone farmaceutic (prescris ca diclorhidrat de sapropterină) [1]. Posibilele tratamente viitoare includ substituția enzimatică și terapia genică.

Managementul PKU diferă foarte mult în Europa, chiar dacă dovezile pe care se bazează managementul sunt aceleași [6–8]. De aceea s-a considerat a fi necesar să se elaboreze aceste Linii directoare europene privind PKU [8–10] și au fost inițiate după publicarea lucrării consens de către Societatea Europeană de Fenilcetonurie și boli asociate (ESPKU) [11]. Liniile directoare pot duce la îmbunătățiri măsurabile în domeniul îngrijirii pacienților [12, 13], asigurarea unui tratament consecvent de înaltă calitate fără inegalitate și conștientizarea bolilor rare [14]. Declarațiile cheie din acest ghid au fost publicate recent [15]. Dificultatea în elaborarea unui ghid cu linii directoare privind bolile rare o reprezintă faptul că studiile de înaltă calitate care includ un număr mare de pacienți sunt foarte rare. Lipsesc dovezi în mai multe domenii, inclusiv în cele legate de obiectivele de inițiere a tratamentului și de managementul

pentru adulți. De aceea există posibilitatea ca aceste linii directoare să se schimbe atunci când vor fi disponibile date noi. Scopul acestor linii directoare europene este acela de a oferi un standard în ceea ce privește diagnosticarea, tratamentul și îngrijirea pacienților cu PKU care să ducă la un rezultat clinic și neuropsihologic optim fără tratamente excesive și costuri inutile. Acest ghid este destinat spre utilizare de către medicii cu experiență în tratarea bolilor metabolice, dieteticieni, obstetricieni, moașe, psihologi, asistenți sociali, biochimisti și alți profesioniști implicați în tratarea pacienților cu PKU cauzat de deficitul de PAH.

Metode

Comitetului consultativ științific al ESPKU i s-a cerut să invite un grup de experți europeni specializați în PKU, invitație bazată mai degrabă pe competențele și experiența lor, decât pe naționalitatea lor. Nouăsprezece persoane au fost invitate; 1 persoană a refuzat și încă o persoană a renunțat din motive personale.

Cei 17 profesioniști rămași au fost împărțiți în 5 grupe de lucru sprijinite de un leader de proiect (F.J. van Spronsen) și un asistent de proiect (A.M.J. van Wegberg). Grupele de lucru erau formate din 8 medici specializați în tratarea bolilor metabolice la copii, un medic specializat în tratarea bolilor metabolice la adulți, 2 medici specializați în neurologie pediatrică, 1 biochimist, 3 dieteticieni specializați în tratarea bolilor metabolice și 2 (neuro) psihologi. Unii au asistat în mai multe grupe de lucru iar un obstetrician a fost consultat de către grupa cu PKU maternă. Aceste linii directoare au fost elaborate în perioada octombrie 2012 și decembrie 2015.

Metoda AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation/Examinarea liniilor directorare în scopul cercetării și evaluării) a fost utilizată pentru formularea acestor linii directoare. Cercetarea literaturii de specialitate,

evaluarea critică și clasificarea dovezilor au fost efectuate în concordanță cu metoda SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network/ Rețeaua de linii directoare din cadrul colegiilor din Scoția), versiunea 2011 (<http://www.sign.ac.uk/>) (Tabelul 1). A existat o actualizare (versiunea 2014) deoarece SIGN a decis să nu continue cu clasificarea ABCD. La început, când s-au creat aceste linii directoare, versiunea 2011 elaborată a reprezentat metodologia potrivită. Actualizările următoare vor utiliza noul proces de CLASIFICARE.

Cele 5 grupe de lucru au definit întrebările cheie relaționate cu următoarele 6 subiecte:

- 1) Tratamentul nutrițional și monitorizarea biochimică/nutrițională;
- 2) Rezultatul neurocognitiv inclusiv imagistica, rezultatul psiho-social și complianța;
- 3) Adultul și mama cu PKU;
- 4) PKU diagnosticat târziu și netratat;
- 5) Diagnosticarea PKU inclusiv inițierea tratamentului; și
- 6) Tratamentul farmacologic al PKU.

Aceștia au căutat literatură de specialitate relevantă în PubMed (MEDLINE), EMBASE, Baza de date privind evaluările economice NHS și Biblioteca Cochrane, fiind asistați de asistentul de proiect. În cazul anumitor subiecte s-au utilizat sisteme de căutare suplimentare și au fost verificate liste de referință. Toată literatura de specialitate revizuită a fost publicată înainte de 31 decembrie 2015 și nu a exclus nicio publicație înainte de un anumit an specificat sau vreun tip de protocol de studiu. Au fost excluse documentele care nu erau relevante pentru întrebările cheie sau care nu erau scrise în limba engleză. S-a revizuit un număr total de 975 de publicații. Calitatea metodologică a studiilor a fost evaluată independent de 2 membri ai grupului și/sau prin discuții de grup. Recomandările s-au bazat fie pe dovezi (dacă nivelul dovezilor era A sau B utilizând metoda SIGN) fie pe consens utilizând metoda Delphi (dacă nivelul dovezilor era C, D sau așa numitele puncte de bună practică care nu se bazează pe nicio dovadă). Pentru a ajunge la un astfel de consens, acele recomandări fără nivel mare al dovezilor au fost discutate cu toți participanții tuturor grupelor de lucru pe parcursul a 5 sesiuni plenare față-în-față utilizând metodologia Delphi. Toate grupele de

lucru și sesiunile plenare au fost asistate de către leaderul de proiect privind liniile directoare și/sau de către asistentul de proiect.

Tabelul 1 Sistemul de clasificare SIGN 1999–2012

Nivele de dovezi

1++	Meta-analize de înaltă calitate, evaluări sistematice a tuturor studiilor experimentale controlate randomizat (RCT), sau RCT cu un risc foarte mic de favorizare
1+	Meta-analize bine efectuate, evaluări sistematice, sau RCT cu un risc foarte mic de favorizare
1-	Meta-analize, evaluări sistematice, sau RCT cu un risc foarte mare de favorizare
2++	Evaluări sistematice de înaltă calitate în ceea ce privește studiul de caz-control sau grup sau studiile
	Studiu de caz-control de înaltă calitate sau studii de grup cu un risc foarte mic de confuzie sau
	favorizare și o mare probabilitate ca relația să fie cauzală
2+	Studiu de caz-control bine efectuat sau studii de grup cu un risc mic de confuzie
	sau favorizare și o probabilitate moderată ca relația să fie cauzală
2-	Studiu de caz-control sau studii de grup cu un risc mare de confuzie sau
	favorizare și cu un risc semnificativ ca relația să nu fie cauzală
3	Studii non-analitice, de ex. rapoarte de caz, cazuri
4	Opinia experților

Grade de recomandări

A	Cel puțin o meta-analiză, o evaluare sistematică, sau un RCT evaluat ca 1++, și direct aplicabile populației țintă; sau Un ansamblu de dovezi constând în principal din studii evaluate ca 1+, direct aplicabile populației țintă, și demonstrând consecvența generală a rezultatelor
B	Un ansamblu de dovezi care include studii evaluate ca 2++, direct aplicabile populației țintă, și demonstrând consecvența generală a rezultatelor; sau o dovadă extrapolată din studii evaluate ca 1++ sau 1+
C	Un ansamblu de dovezi care include studii evaluate ca 2+, direct aplicabile populației țintă, și demonstrând consecvența generală a rezultatelor; sau o dovadă extrapolată din studii evaluate ca 2++
D	Nivel de dovezi 3 sau 4; sau Dovezi extrapolate din studiile evaluate ca 2+

Puncte privind bunele practici

Cel mai bun preț recomandat în baza experienței clinice a grupului de dezvoltare a liniilor
directoare



Din cauză că această boală este atât de rară, a existat un număr limitat de lucrări de calitate superioară disponibil pentru majoritatea subiecților, deși PKU este una dintre cele mai cercetate boli metabolice ereditare (IMD). Majoritatea lucrărilor descriau studii de grup/studii grafice, studii transversale sau descriptive, și prin urmare, majoritatea subiecților și a dovezilor nu au depășit nivelul C. Deși protocolul multor studii era suboptimal sau le lipsea puterea statistică, declarațiile scrise în cadrul acestor linii directoare sunt convingătoare, importante și relevante.

S-a luat în considerare alcătuirea, aplicabilitatea și volumul probelor prin modernizarea sau retrogradarea anumitor dovezi în mod corespunzător. Nu a existat niciun sistem de clasificare disponibil pentru dovezile privind acuratețea diagnosticului.

S-a trimis un concept privind liniile directoare către 16 consultanți externi specializați în managementul PKU. Cincisprezece din ei au răspuns în timp ce 2 reexaminatori au ales să rămână anonimi; S. Beblo (Germania), G. Berry (SUA), M. Bik-Multanowski (Polonia), M. Cleary (Marea Britanie), T. Coşkun (Turcia), H. Gökmen-Özel (Turcia), J. Häberle (Elveția), R. Lachmann (Marea Britanie), H. Levy (SUA), Y. Okano (Japonia), I. Schwartz (Brazilia), J. Zeman (Cehia), și organizația pacienților ESPKU.

În cazul subiecților unde dovezile au fost neconvingătoare, acest lucru poate fi tradus în practica zilnică fie ca: 1) niciun tratament/impact al liniilor directoare până când se dovedește eficiența lor, sau 2) tratament/implementare până la proba contrarie.

S-a primit o donație de la ESPKU pentru a finanța un asistent de proiect. ESPKU sau alte persoane din afara echipei care a elaborat liniile directoare nu au avut oportunitatea de a influența dezvoltarea declarațiilor din ghidul respectiv sau întregul document care conține ghidul (cu excepția celor 14 profesioniști și a ESPKU atunci când au fost invitați să își ofere recenzia externă).

Recomandări esențiale

Următoarele recomandări au fost evidențiate ca fiind recomandări clinice esențiale care ar trebui să fie prioritare pentru punerea în aplicare [15]. Gradul de recomandare se referă la dovezile științifice și nu reflectă importanța clinică.

DECLARAȚIA # 2: Grad de recomandare

În diagnosticul diferențial al hiperfenilalaninemiei, de orice grad, deficiențele de BH4 ar trebui excluse prin măsurarea pterinelor în pata de sânge uscat sau urină și a activității dihidropteridinei reductază în pata de sânge uscat.

DECLARAȚIA # 4: Grad de recomandare

Pentru a păstra nivelurile de Phe din sânge în intervalul recomandat, pacienții cu deficiența PAH^b pot fi clasificați fie ca
a) pacienți care nu necesită tratament sau
b) pacienți care necesită dietă, BH4^C sau ambele.

DECLARAȚIA # 7: Grad de recomandare

Toți pacienții cu nivelurile de Phe din sânge netratate > 360 μmol/l ar trebui să fie tratați. Pacienții cu nivelurile de Phe netratate aflate între 360-600 μmol/l ar trebui să fie tratați până la vârsta de 12 ani.

DECLARAȚIA # 8: Grad de recomandare

Tratamentul pe viață este recomandat pentru orice pacient cu PKU*.

* Pacienții ≥ 12 ani cu niveluri de Phe netratate < 600 μmol/l nu necesită tratament (declarația #7).

DECLARAȚIA # 9: Grad de recomandare

Toți adulții cu PKU ar trebuie să beneficieze de supraveghere sistematizată de-a lungul întregii lor vieți în centre metabolice specializate, din cauza riscurilor specifice care pot să apară în timpul maturității.

DECLARAȚIA # 10: Grad de recomandare

În cazul pacienților cu PKU tratați până la vârsta de 12 ani, nivelurile de Phe țintă ar trebui să fie 120-360 μmol/l.

DECLARAȚIA # 11: Grad de recomandare

În cazul pacienților cu PKU tratați, cu vârsta până la vârsta ≥ 12 ani, nivelurile de Phe țintă ar trebui să fie 120-600 μmol/l.

DECLARAȚIA # 20: Grad de recomandare

O recenzie nutrițională anuală este necesară pentru orice pacient care ține o dietă prescrisă redusă în fenilalanină sau care

singur se reține de la a consuma alimente care conțin un procent mare de proteine.

- O astfel de recenzie trebuie să includă o examinare clinică care să cuprindă parametrii antropometrici (greutate, înălțime, IMC).

- Se recomandă de asemenea să se măsoare aminoacizii din plasmă, homocisteina din plasmă și/sau acidul metilmalonic, hemoglobina, MCV și feritina.

Pot fi luați în considerare toți ceilalți micronutrienți (vitamine și minerale inclusiv calciu, zinc, seleniu) sau hormoni (hormonul paratiroid), dacă se indică din punct de vedere clinic.

DECLARAȚIA # 40: Grad de recomandare

Femeile cu valori ale Phe din sânge netratate <360 μmol/l nu necesită tratament pentru a diminua Phe din sânge înainte de sau în timpul sarcinii.

DECLARAȚIA # 41: Grad de recomandare

În cazul pacientelor cu PKU însărcinate tratate, nivelurile de Phe țintă ar trebui să fie 120-360 μmol/l.

DECLARAȚIA # 65: Grad de recomandare

În cazul pacienților <12 ani, când >50% din nivelurile de Phe sunt în afara intervalului țintă pe parcursul unei perioade de 6 luni, trebuie să se ia în considerare :

1) frecvența mărită în ceea ce privește monitorizarea Phe din sânge și vizitele pacienților în ambulatoriu și re-educarea
2) consult psihologic/intervenția unui asistent social

3) internarea în spital

Dacă în jur de 100% din nivelurile de Phe din sânge se află în afara intervalului țintă pe parcursul unei perioade de 6 luni și există și alte semne de eșec a complianței, cum ar fi lipsa cooperării, nefrecventarea clinicii, nerezolvarea problemelor în afara PKU, trebuie să se ia în considerare consultarea serviciilor sociale și să se ia măsurile necesare pentru protejarea copilului.

Mărcile variază de la V (nici o posibilitate de a evalua nivelul de dovezi din cauza lipsei oricărei lucrări pe acest subiect) până la nivelul B. ^aÎn declarația #2, un nivel C al probelor este ales din cauza numărului mare de date în ciuda faptului că cele mai multe lucrări incluse sunt de natură descriptivă; ^bPAH: fenilalanină hidroxilază; ^cBH4: tetrahidrobiopterină; ^dPhe: fenilalanină.

Diagnostic

Diagnostic

Dovezile publicate confirmă faptul că screeningul neonatal (NBS) universal pentru PKU îndeplinește toate criteriile de screening acceptate și justifică costul și infrastructura necesare pentru colectarea și testarea sângelui neonatal [16–18]. NBS este considerat a fi o obligație națională chiar și în țările în care se știe că populația nu are PKU. Din cauza migrației ridicate între țări, rămâne posibilă diagnosticarea PKU. NBS necesită: 1) o infrastructură robustă în care se ia sânge de la toți nou-născuții (ideal ar fi în primele 24 până la 72 de ore după naștere (CLIR - Rapoarte integrate ale laboratorului colaborativ la <http://clir.mayo.edu>) pentru a asigura începerea tratamentului la timp; și 2) un laborator bine echipat care poate manipula în mod eficient sângele. Țările cu venituri mici pot lua în considerare utilizarea instalațiilor de laborator NBS din alte țări.

Există multe comitete și grupuri de lucru care lucrează la optimizarea procedurilor de screening neonatal de la momentul prelevării sângelui, metoda aleasă pentru diagnosticarea nivelurilor mari de Phe din sânge și procedura

de sesizare. Cel puțin parțial, aceste proceduri depind de organizațiile naționale de sănătate. Cel mai important factor îl constituie faptul că copii cu un rezultat pozitiv în urma screeningului neonatal (NBS) ar trebui să fie trimiși la un centru metabolic specializat care deține cunoștințele și experiența necesare în procedurile de diagnosticare și în strategiile de tratament timpuriu pentru a asigura cel mai bun rezultat pentru pacienții cu PKU.

Persoanelor care nu au beneficiat de screeningul neonatal NBS și care prezintă întârzieri de dezvoltare sau alte simptome legate de PKU ar trebui să li se facă analiza aminoacizilor din plasmă.

DECLARAȚIA # 1: Grad de recomandare E

NBS ar trebui considerată o obligație națională, deoarece acesta s-a dovedit a fi eficientă (din punct de vedere al costurilor).

Diagnosticul diferențial al deficitului de BH4

Diagnosticul diferențial al HPA include aportul ridicat de proteine naturale, prematuritate, tulburări în metabolismul BH4 și boli hepatice. Pacienții cu tulburări de metabolism de BH4, inclusiv deficit de GTP ciclohidrolază I (GTPCH), deficit de 6-piruviltetrahidropterin-sintază (PTPS), deficit de dihidropteridină reductază (DHPR) și pterin-4-alfa-carbinolamin-dehidrază (PCD) se pot prezenta cu orice grad de HPA [19, 20]. Unii pacienți cu deficit de GTPCH au concentrații normale de Phe pe parcursul perioadei neonatale [20, 21].

Dopa-receptiv distonia (DRD) cauzată de forma dominantă a deficitului de GTPCH și a deficitului de sepiapterin reductază (SR) [22] nu sunt asociate cu HPA. Cu excepția deficitului de DHPR care poate fi detectat prin determinarea activității DHPR în petele uscate de sânge (DBS), toate celelalte forme de deficit de BH4 (deficitele de GTPCH, PTPS, și PCD) pot fi detectate prin modele specifice de pterină în urină sau în petele uscate de sânge DBS [19, 23, 24].

În cazurile în care pot fi întârziate rezultatele de pterină și analiza DPHR, se poate efectua un test de încărcare BH4 de 24 de ore, în plus față de analiza pterinei și a DHPR, care ar permite diagnosticarea timpurie a pacienților cu PKU care sunt receptivi la BH4 și/sau cu deficit de BH4. Ar trebui prelevate probe de sânge și urină înainte de începerea tratamentului și înainte de încărcarea cu BH4. Urina trebuie să fie prelevată și depozitată în condiții de întuneric (prin împachetarea în folie de aluminiu) și depozitată imediat într-un congelator. O alternativă utilă ar putea fi utilizarea panourilor secvențiale de ultimă generație [25, 26], dar această metodă este recomandabilă doar atunci când costurile sunt mai scăzute, iar rezultatele sunt disponibile în termen de 7 zile. Diagnosticarea timpurie a deficitelor de GTPCH, PTPS și DHPR poate preveni apariția leziunilor ireversibile ale creierului prin tratament farmacologic [20]. Persoanele cu deficit de PCD pot risca îmbolnăvirea de diabet zaharat de tip „adult” (MODY) întânit la copii sau hipomagneziemie și deșeurile de magneziu la nivel renal [27, 28]. Se sugerează evaluarea tulburărilor de BH4 pentru orice nou-născut sau copil mic cu probleme neurologice de origine necunoscută, chiar dacă nivelul de Phe nu este crescut sau dacă screeningul neonatal este negativ în ceea ce privește creșterea nivelului de fenilalanină.

DECLARAȚIA # 2:  În diagnosticul diferențial al hiperfenilalaninemiei, de orice grad, deficiențele de BH4 ar trebui excluse prin măsurarea pterinelor în pata de sânge uscat sau urină și a activității dihidropteridinei reductază în pata de sânge uscat (luându-se de asemenea în considerare și orice cauză a bolii hepatice).

¹ Deși majoritatea lucrărilor incluse sunt de natură descriptivă, nivelul de dovezi ales este C, din cauza numărului mare de date.

Genotiparea

Gena care codifică PAH este localizată pe cromozomul 12 (regiunea q22–24.1) și este compusă din 13 exoni și 12 introni, acoperind un total de 100 kb de date genetice. Se cunoaște faptul că peste 950 de variante PAH (baza de date PAHvdb; <http://www.biopku.org/home/pah.asp>; ultima accesare 07–12-2015) sunt asociate cu deficiența PAH. Majoritatea variantelor (60%) sunt mutații cu sens greșit (missense), care au ca rezultat de obicei plierea proteinelor și/sau afectarea funcțiilor catalitice.

Genotiparea pacientului nu este esențială pentru diagnosticarea PKU, dar genotipul poate determina gradul de disfuncție al proteinei, activitatea PAH reziduală, și în consecință fenotipul metabolic. Clasificarea genotipurilor PAH poate permite predicția fenotipurilor biochimice și metabolice în mai multe genotipuri și poate fi utilă pentru managementul HPA la nou-născuți [29–32]. De asemenea, cel puțin într-o anumită măsură, capacitatea de reacție a lui BH4 poate fi prezisă sau exclusă din genotipul pacientului [32–34]. Pacienții cu variante de gene care determină o activitate crescută a enzimelor reziduale (care sunt cele cu fenotipuri metabolice mai ușoare) au o probabilitate mai mare de a răspunde la BH4 [35, 36]. Alelele despre care se știe că răspund la tratamentul cu BH4 sunt trecute în baza de date BIOPKU

<http://www.biopku.org/home/biopku.asp>.

Pacienții cu un genotip despre care se știe că nu răspunde la BH4 nu ar trebui să efectueze teste

cu BH4, în timp ce pacienții care răspund la 2 variații de BH4 pot începe direct un studiu clinic de tratament, mai degrabă decât să facă un test de încărcare cu BH4. În ceea ce îi privește pe ceilalți pacienți, ar trebui să se ia în considerare un test de încărcare cu BH4.

Diagnosticarea prenatală pentru PKU este fezabilă, iar consilierea genetică depinde de multe chestiuni, inclusiv de ordin probleme etic, religios și juridic din fiecare țară.

DECLARAȚIA # 3: Grad de recomandare D

Ar trebui să se ia în considerare genotiparea pacienților pentru diagnosticarea receptivității BH4 și poate ajuta la definirea fenotipului metabolic.

Clasificarea PKU

Nu există niciun fel de consens vis-a-vis de clasificarea fenotipurilor. Blaskovics a elaborat un test de încărcare a Phe pentru a diferenția subtipurile pe baza răspunsurilor între 8 tipuri de boli HPA, din care 5 erau legate de deficitul de PAH [37]. Cu toate acestea, în zilele noastre, această procedură nu este considerată a fi etică, deoarece crește nivelul de fenilalanină. În 1980, nivelurile de Phe netratate, de exemplu cele măsurate în cadrul diagnosticărilor clinice, au fost utilizate de Güttler pentru fenotiparea PKU [38]. Aceste criterii nu mai ajută în diagnosticarea pacienților din varii motive, inclusiv gama largă de valori limită de testare [39] și ceea ce este și mai important, momentul efectuării screeningului neonatal, deoarece pacienții vor începe de obicei tratamentul înainte ca aceștia să atingă concentrațiile maxime de fenilalanină [40]. Suplimentar, toleranța la Phe este folosită pentru a face diferențieri între 3 sau 4 fenotipuri [38, 41]. Este dificil de determinat toleranța exactă la Phe din cauza condițiilor nestandardizate și a discrepanțelor dintre aportul de fenilalanină prescris și cel efectiv. De aceea se sugerează următoarea schemă de clasificare simplificată derivată de la Blau [3].

DECLARAȚIA # 4: Grad de recomandare D

Pentru a menține nivelurile de Phe din sânge în intervalele recomandate, pacienții cu deficiențe de PAH pot fi clasificați fie ca:

- 1) pacienți care nu necesită tratament**
- 2) pacienți care necesită regim alimentar, BH4 sau ambele**

Inițierea tratamentului și tratamentul pe viață

Inițierea tratamentului

În 1990, Smith și colab. au arătat că fiecare întârziere de 4 săptămâni în începerea tratamentului a cauzat o scădere a scorului IQ cu aproximativ 4 puncte [42], subliniind ceea ce se cunoaște legat de faptul că leziunile neurologice încep imediat după naștere. Deși nu există studii formale care să indice faptul că este necesar să se înceapă tratamentul chiar și mai repede, datele arată faptul că tratamentul în primii ani de viață are un impact mult mai mare decât în anii mai târzii. Prin urmare, se recomandă în mod general ca tratamentul să înceapă cât mai devreme posibil pentru a preveni apariția leziunilor neurologice. [1]. Noi considerăm că tratamentul ar trebui inițiat înainte de vârsta de 10 zile, ceea ce pentru multe țări va necesita o schimbare în calendarul național de screening neonatal (NBS), precum și proceduri logistice și de diagnosticare.

Există unanimitate în literatura de specialitate și printre profesioniști cu privire la faptul că pacienții cu concentrații mari de fenilalanină în sânge netratate $>600 \mu\text{mol/l}$ ar trebui să fie tratați.

Cu excepția lucrării publicate de Gassio și colab. [43], nici un studiu nu a investigat dacă pacienții netratați care au niveluri de fenilalanină $<360 \mu\text{mol/l}$ în sânge ar trebui să fie tratați. Există un consens cu privire la pacienții netratați care au niveluri de fenilalanină $<360 \mu\text{mol/l}$ în sânge ca aceștia să rămână netratați, deoarece acest lucru nu este considerat a fi un indicator al bolii. Gassio și colab. [43] au descoperit că persoanele cu HPA dar cu nivelurile Phe $<360 \mu\text{mol/l}$ și fără tratament au avut scoruri la testele neuropsihologice similare cu persoanele aflate sub control, cu excepția 1 din 2 teste privind funcția executivă (EF). Totuși, acest lucru poate fi explicat și prin faptul că pacienții cu HPA au o vârstă medie mai mică decât pacienții aflați sub control.

Din cauza posibilității ca concentrațiile de Phe din sânge să crească o dată cu înaintarea în

vârstă, ar trebui ca pacienții cu nivelurile de Phe $<360 \mu\text{mol/l}$ să fie monitorizați (cu o frecvență mai scăzută) în decursul primului an de viață, ca un minimum necesar [44, 45].

Dovezile cu privire la inițializarea tratamentului cu concentrații de Phe în sânge între 360 și $600 \mu\text{mol/l}$ sunt inconsistente. Campistol și colab. [39] și van Spronsen

[46] au discutat această dilemă. Costello și colab. [47] au descoperit un trend spre un coeficient de inteligență (IQ) inferioară în cazul celor cu niveluri mai ridicate de Phe comparând 3 grupuri (<400 , $400\text{--}500$ and $>500 \mu\text{mol/l}$) și a recomandat tratament pentru menținerea nivelului de Phe $<400 \mu\text{mol/l}$ pe parcursul copilăriei, la toate formele de PKU. S-a preconizat ca pentru fiecare creștere de Phe de $100 \mu\text{mol/L}$ în medie, IQ va scădea cu aproximativ 6 puncte din coeficientul de inteligență. Cu toate acestea grupele erau foarte mici ($n = 6$, $n = 11$, și respectiv $n = 7$), iar lucrarea a avut ceva lacune metodologice, deoarece studiul a inclus pacienți cu concentrații de Phe $>600 \mu\text{mol/l}$ netratați. Diamond și colab. [48] au observat faptul că 10 copii netratați cu nivelurile de Phe între 360 și $600 \mu\text{mol/l}$ nu au avut realizări la fel de bune ca și copiii sănătoși aflați sub control, deși acest lucru nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic.

Totuși, nivelul lor mediu de fenilalanină din prima lună de viață a fost de $900 \mu\text{mol/l}$, ceea ce este de asemenea considerat o eroare metodologică. În 2001, Weglage și colab. au studiat 31 de pacienți cu nivelurile de Phe din sânge între 360 și $600 \mu\text{mol/l}$ [49] netratați. Aceste date au arătat că rezultatul neuropsihologic era normal, dar numai un număr mic de pacienți ($n = 7$) aveau niveluri de Phe netratate într-un interval mai mare ($>500 \mu\text{mol/l}$) [49]. Smith și colab. [50] au raportat de asemenea rezultate normale în cazul a 5 pacienți netratați cu niveluri de Phe în sânge între 360 și $600 \mu\text{mol/l}$ comparativ cu cei controlați în mod corespunzător. Nu s-a raportat care este numărul de pacienți care au nivelurile de Phe doar puțin peste 360 sau doar puțin sub $600 \mu\text{mol/l}$. Din cauza datelor limitate, această lucrare publicată

nu a fost luată în considerare [50]. O deficiență analitică în ceea ce privește studiile anterioare o reprezintă faptul că pacienții au fost împărțiți în sub-grupe în mod arbitrar. Pentru a examina impactul expunerii Phe într-o fază vulnerabilă de dezvoltare a creierului se ia în considerare utilizarea de modele mai informative așa cum a făcut Widaman [51] în cazul mamelor cu PKU. De aceea nu putem formula concluzii definitive și prin urmare am decis să adoptăm o abordare prudentă. Dovada care sprijină tratamentul este de o calitate sub-optimală. Dovada care sprijină lipsa tratamentului este de calitate superioară. Cu toate acestea, numărul de pacienți cu niveluri de Phe în sânge abia sub 600 $\mu\text{mol/l}$ este considerat prea mic și o analiză statistică diferită ar fi mai informativă. Noi recomandăm ca pacienții cu o concentrație de Phe netratată aflată între 360 și 600 $\mu\text{mol/l}$ să fie tratați în primii 12 ani de viață, în mod particular deoarece un bun control metabolic în timpul copilăriei pare a fi esențial pentru prevenirea afectării funcției cognitive în PKU [52, 53].

În cazul pacienților ≥ 12 ani cu niveluri netratate de Phe $< 600 \mu\text{mol/l}$, se recomandă monitorizarea cu o frecvență redusă, dar rămâne deosebit de important în cazul femeilor, din cauza riscurilor asociate cu PKU maternal, atunci când nivelurile de Phe din sânge sunt $> 360 \mu\text{mol/l}$. Ar trebui ca femeile să fie sfătuite la orice clinică cu privire la faptul că regimul alimentar sau terapia cu BH4 (sau ambele) sunt esențiale înainte de concepție și pe parcursul sarcinii. Unii pot considera necesar ca pe parcursul anilor în care sunt însărcinate, femeile să continue să ia o doză mică de suplimente pe bază de L-aminoacid fără fenilalanină, pentru a ajuta la păstrarea acceptării gustului său, dar această practică rămâne nedemonstrată.

DECLARAȚIA # 5: Grad de recomandare N
Tratamentul ar trebui să înceapă cât mai repede posibil, ideal înainte să împlinească 10 zile de viață.

DECLARAȚIA # 6: Grad de recomandare D
Nu se recomandă niciun tratament când nivelurile de Phe din sânge netratate sunt $< 360 \mu\text{mol/l}$. Monitorizarea Phe din sânge (într-o frecvență mai redusă) până la 1 an de

viață minim este recomandată pentru a determina dacă nivelurile se ridică peste 360 $\mu\text{mol/l}$.

DECLARAȚIA # 7: Grad de recomandare D
Toți pacienții cu nivelurile de Phe din sânge netratate $> 360 \mu\text{mol/l}$ trebuie tratați. Pacienții cu niveluri de Phe netratate 360-600 $\mu\text{mol/l}$ ar trebui tratați până la vârsta de 12 ani.

Tratament pe viață

Din momentul introducerii screening-ului neonatal și a tratamentului timpuriu, pacienții cu PKU nu mai dezvoltă dizabilități intelectuale profunde și ireversibile. Pe parcursul ultimilor 40 de ani, studiile au demonstrat că este periculos să se oprească tratamentul în timpul copilăriei și înainte de adolescență [54, 55]. Problema cea mai importantă acum este dacă pacienții ar trebui să fie tratați pe parcursul întregii lor maturități. Nu există studii care să facă distincție între efectele nivelurilor de Phe pe parcursul diferitelor etape ale vieții (copilărie, adolescență, maturitate). De asemenea în studiile publicate este utilizată o terminologie diferită, niveluri țintă de Phe și strategii de tratament, și prin urmare acestea împiedică o concluzie definitivă. Aici descriem studii în cazul pacienților cu PKU care sunt tratați consecvent, referitoare la diete relaxate sau la diete care au fost întrerupte și s-a revenit la respectivele diete.

Bosch și colab. [56] au raportat cu privire la faptul că cei mai mulți adulți care au fost tratați de timpuriu și cu consecvență au avut un HRQoL normal, chiar dacă regimul alimentar este dificil. Recent s-a elaborat un chestionar pe tema PKU corelat cu HRQoL, care evaluează aspectele specifice fenilcetonuriei [57]. Bosch și colab. [58] au raportat un bun HRQoL în cazul a 104 adulți tratați care erau pacienți cu PKU, prin intermediul acestui chestionar specific PKU și general. În ceea ce privește funcționarea neurologică Fonnesbeck și colab. [52] au demonstrat un risc mărit de scădere a IQ din cauza nivelurilor de Phe crescute pe parcursul vieții, cu o asociere mai puternică între fenilalanina din sânge măsurată <6 ani decât mai târziu. Pe de altă parte, meta-analiza lui Albrecht și colab. [59] au indicat rezultate stabile (dar care nu sunt optime) la testele de viteză neuropsihologice cu niveluri ale Phe în sânge între 750 și 1500 $\mu\text{mol/l}$. Cu toate acestea existau prea puține date pentru a exclude posibilitatea ca niveluri mai scăzute de Phe să poată îmbunătăți performanța

[59]. Pe parcursul unei perioade de 5 ani la maturitate, Weglage și colab.

[60] au raportat faptul că IQ-ul, procesarea informațiilor și atenția în cazul a 57 de pacienți adulți cu PKU care au fost tratați de timpuriu (ETPKU), au rămas constante, în ciuda nivelurilor de Phe crescute din sânge [60].

În cazul pacienților care urmează un regim alimentar relaxat, Bik și colab. [61] au raportat că HRQoL a fost bun la unii dintre adulți, în timp ce alții sufereau de stres emoțional sever. Într-un studiu german, Simon și colab. [62] au descris că un număr mai mic de pacienți cu PKU aveau relații stabile și că pacienții și-au atins independența la o vârstă mai înaintată comparativ cu populația în general. Nu este clar modul în care au fost tratați acești adulți, dar probabil că regimul alimentar a fost relaxat, deoarece aceasta este practica obișnuită în Germania.

În cazul adulților cu PKU care au întrerupt regimul slab în fenilalanină în timpul adolescenței, s-a raportat că au prezentat timpi de reacție semnificativ mai lenți [63] și diferențe subtile în ceea ce privește inhibiția, atenția și memoria de lucru [64] comparativ cu adulții supuși la regimuri restrictive și cu grupurile de control. Grupul celor mai în vârstă (>32 ani) al Weglage și colab. [60] au avut performanțe mai slabe în ceea ce privește procesarea informațiilor, ceea ce poate fi corelat cu faptul că și-au relaxat regimul prea devreme. Koch și colab. [65] au concluzionat faptul că întreruperea regimului alimentar în timpul adolescenței trebuie asociat cu rezultatele mai slabe de la maturitate, în ceea ce privește abilitățile intelectuale, scorurile de la testele de realizare și procente crescute de probleme medicale și de comportament.

Unii pacienți care experimentează rezultate suboptimale și revin la regim, își îmbunătățesc performanțele. În cazul adulților, complicațiile neurologice raportate ($n = 4$) [66] și pierderea vederii ($n = 2$) [67, 68] s-au îmbunătățit sau situația chiar s-a inversat, atunci când regimul cu fenilalanină restrictivă a fost înlocuit cu un

supliment L-aminoacid fără fenilalanină. [66–68]. În plus, Schmidt și colab. [69] au raportat efecte reversibile cu privire la atenția susținută și la viteza de calcul în cadrul unui studiu cu 15 adulți. Ten Hoedt și colab.

[70] a arătat într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb și încrucișat, că nivelurile de Phe ridicate pe termen scurt au avut un efect negativ semnificativ asupra dispoziției și a atenției susținute în cazul a 9 adulți. S-a arătat că revenirea la restricțiile dietetice a îmbunătățit HRQoL în cazul mai multor adulți cu PKU care au fost studiați [61, 71]. Totuși, este posibil ca adulților care nu au niciun fel de dorință de a reveni la dietă să nu li se dea voie să participe la studii.

Per ansamblu este neclar câți adulți experimentează rezultate sub-optime care au un impact asupra funcționării lor zilnice. De asemenea nu se înțelege pe deplin, care consecințe din perioada maturității se datorează nivelurilor de Phe de dinainte de maturitate și/sau din timpul maturității, și care dintre aceste consecințe s-a îmbunătățit prin descreșterea fenilalaninei din sânge în timpul maturității. Mai mult, este neclar dacă nivelurile de Phe din perioada maturității vor avea un impact asupra rezultatului în cazul pacienților seniori.

Din moment ce deocamdată nu există o dovadă puternică că este sigur să se întrerupă regimul alimentar în cazul adulților, se recomandă tratamentul pe tot parcursul vieții, chiar dacă se recunoaște faptul că managementul dietetic este asociat cu dificultăți semnificative în ceea ce îl privește pe pacient. Revenirea la dietă este foarte provocatoare dacă pacienții au mâncat mâncăruri bogate în proteine și/sau dacă găsesc că suplimentul L-aminoacid fără fenilalanină este greșos. Motivarea pacientului ar trebui să fie puternică, cu o rețea familială de susținere și împreună cu echipa de specialiști în metabolism pentru a putea depăși orice barieră.

DECLARAȚIA # 8: Grad de recomandare

Tratamentul pe viață este recomandat pentru orice pacient cu PKU*.

*Pacienții ≥ 12 ani cu niveluri de Phe netratate $< 600 \mu\text{mol/l}$ nu necesită tratament (declarația #7).

Monitorizarea pe viață

Dovezi dintr-o recenzie sistematică demonstrează că există rezultate suboptime semnificative la adulții ETPKU. Problemele includ deficite EF, probleme de atenție, scăderea memoriei verbale, denumire expresivă și fluentă verbală, precum și dificultăți de ordin social și emoțional [5]. Adulții ETPKU prezintă de obicei o relație clară între concentrațiile concurente de Phe din sânge și anumite aspecte ale funcționării cerebrale, ale metabolismului cerebral și a diferențelor în mielinizare,

așa cum a fost rezumat de van Spronsen și colab. [72]. În cazul unor adulți care nu au fost tratați de timpuriu și în mod consecvent, s-a raportat dezvoltarea unor complicații neurologice, cum ar fi leucoencefalopatie, parapareză spastică, reflexe energice, tremor, boala Parkinson, simptome psihiatrice ($n = 4$) [66] și pierderea vederii ($n = 2$) [67, 68]. S-a detectat tremor și la pacienții ETPKU, deși această stare este mai frecventă și mai severă în cazul pacienților tratați mai târziu [73]. În prezent nu se cunoaște numărul pacienților care au probleme neurologice și psihologice, și care dintre pacienții adulți cu PKU prezintă un risc mai mare din punctul de vedere al respectivelor probleme. Mulți adulți cu PKU au o dietă similară celei vegane, dar s-ar putea să nu ia suplimentul L-aminoacid fără fenilalanină [74] și prin urmare pot fi expuși riscului apariției unor deficite de micronutrienți [75]. Există un număr de rapoarte în creștere cu privire la femeile (și nu bărbații) cu PKU care sunt supraponderale și obeze [76, 77]. Riscul comorbidităților face ca managementul regimului alimentar să fie și mai complex [78]. Riscul de densitate osoasă scăzută a fost recunoscut pe scară largă, dar riscul de fracturi osoase este încă neclar [79].

În cazul PKU se recomandă o monitorizare sistematică pe tot parcursul vieții, independent de gradul de complianță și de alegere de (non-) tratament, pentru a depista complicațiile pe termen lung la orice etapă din viață și pentru a furniza suportul potrivit pacienților. În plus, nu se știe dacă vor mai apărea și alte complicații atunci când pacienții adulți cu PKU vor mai înainta în vârstă, probleme cum ar fi neurodegenerarea sau probleme legate de mișcare. Prin colectarea de date ar trebui să putem identifica dacă starea pacienților este susceptibil să se deterioreze, și care anume dintre pacienți riscă deteriorarea și de ce.

DECLARAȚIA # 9: Grad de recomandare

Toți adulții cu PKU ar trebuie să beneficieze de supraveghere sistematizată de-a lungul întregii lor vieți în centre metabolice specializate, din cauza riscurilor specifice care pot să apară în timpul maturității.

Obiectivele de tratament și monitorizarea

Scopul principal al tratamentului este funcționarea neurocognitivă și psiho-socială normală. Concentrațiile de Phe din sânge rămân cea mai bună metodă surogat și ar trebui să fie monitorizate cu regularitate, având ca țintă niveluri de Phe din sânge care să se mențină în într-un interval de tratament stabilit, definit pentru o anumită vârstă. Discuțiile cu privire la intervalurile țintă s-au concentrat în principal pe nivelul superior de Phe din sânge, dar există puține date pentru a sprijini nivelul țintă mai mic. Nivelul țintă mai mic utilizat pe scară largă de 120 $\mu\text{mol/l}$ reiese din cazurile publicate care descriu consecințele adverse la niveluri foarte mici ale Phe [80, 81], și din cunoștințe anterioare că utilizarea principală a testului Guthrie nu a fost sensibil la detectarea nivelurilor inferioare de Phe. Acum este bine stabilit faptul că Phe din sânge scade în timpul zilei, cu cel mai mare nivel de Phe din sânge atins dimineața devreme, ca urmare a repausului alimentar nocturn [82]. Este recomandat un nivel țintă mai mic la 120 $\mu\text{mol/l}$ până când sunt disponibile mai multe date.

Atunci când s-a încercat să se ajungă la un consens cu privire la concentrația țintă superioară de Phe pentru tratamentul PKU, compararea studiilor a fost afectată de diverși factori:

- Studiile raportează cu privire la Phe din sânge în diverse moduri (de ex concomitentă, durata de viață ca o medie, durata de viață ca o mediană, sau mediile duratei vieții făcute din mediane). Studiile folosesc diferite metode pentru a măsura Phe din sânge (datele din trecut se bazau uneori pe metoda Guthrie semi-cantitativă sau pe analiza mai fiabilă a enzimei fluorometrice, dar mai recent concentrațiile de aminoacizi au fost măsurate

de obicei prin cromatografie lichidă de înaltă performanță și prin spectrometrie de masă în tandem care sunt mult mai precise). Diferențele dintre metode (cu excepția metodei Guthrieethod) sunt relativ mici [83–85].

- Studiile folosesc diferite probe de Phe cum ar fi serul venos, plasma venoasă și DBS. Studiile anterioare se bazau în mare parte pe nivelurile Phe din plasmă, pe când acum în practica de rutină se efectuează măsurători DBS. Diferențele dintre serul venos și plasma venoasă sunt privite de obicei ca fiind minime, cu o variație de 1% [86], dar diferențele dintre DBS și plasmă pot fi mai mari dacă se raportează că DBS este mai

scăzut cu 8–26% [84, 86, 87]. Ar trebui să se aibă în vedere faptul că o Phe mai mare din plasmă va avea cu siguranță ca rezultat o variație mai mare între DBS și plasmă.

- Pot exista variații în cadrul rezultatelor Phe datorită varietății de măsurători chiar în DBS, hematocrit, volumul luat din DBS, și locația poanson [87–90]. În același timp s-a raportat de asemenea că nivelurile de Phe de încredere pot fi estimate într-o dimensiune minimă de pete de sânge [91].

- Studiile nu includ în mod constant factori de confuzie cum ar fi educația mamei, statutul socio-economic și vârsta la începutul tratamentului.

Declarațiile din acest ghid recomandă ca Phe din sânge să fie ca niveluri țintă superioare, unde studiile raportate au folosit medii sau media medienelor. Prin urmare aceste niveluri țintă superioare sunt probabil în siguranță (dacă avem în vedere dovezile existente), astfel încât chiar și cu diferențele dintre nivelurile sanguine datorate tipului de probă, încă considerăm că avem o țintă superioară rezonabilă pentru nivelurile Phe.

Nivelurile țintă de Phe în cazul copiilor și adolescenților

Albrecht și colab. [59] au efectuat o meta-analiză care a inclus 20 de studii care s-au concentrat pe testele de viteză neuropsihologice din 7 categorii diferite. În total, 509 pacienți (229 copii, 106 adolescenți și 174 adulți) și 433 de controale au participat la aceste studii. Meta-analiza nu a prezis nicio diferență la controale, atunci când concentrațiile de Phe concomitentă au atins 320 $\mu\text{mol/L}$ în cazul copiilor cu vârste între 7 și 13 ani și până la 570 $\mu\text{mol/L}$ în cazul adolescenților cu vârste cuprinse între 13 și 18 ani [59]. Waisbren și colab. [53] au efectuat o meta-analiză examinând corelația

dintre IQ și nivelurile de Phe raportate în 40 de publicații diferite. Aceștia au concluzionat că o diferență în nivelul de Phe de 100 $\mu\text{mol/l}$ la vârsta cuprinsă între momentul nașterii și până la vârsta de 6–12 ani a prezis o diferență la nivelul IQ-ului cuprinsă între 1.3 și 3.1 puncte, în cazul pacienților ai căror niveluri de Phe variau de la 423 la 750 $\mu\text{mol/l}$. Cu nivelurile de Phe pe viață, o creștere de 100 $\mu\text{mol/l}$ a prezis o reducere medie de 1.9 până la 4.1 puncte a nivelului IQ la niveluri de Phe variind de la 394 la 666 $\mu\text{mol/l}$ [53]. De exemplu, cineva cu un nivel de Phe de 500 $\mu\text{mol/l}$, în medie, a avut un scor mai mic cu 1.9 până la 4.1 puncte la un test IQ comparativ cu cineva cu un nivel de Phe de 400 $\mu\text{mol/l}$. Fonnesbeck și colab. [52] au efectuat o meta-analiză din 17 studii (432 persoane cu PKU, cu vârste cuprinse între 2 și 32 de ani) și a făcut referire la relația dintre probabilitatea unui IQ mai mic de 85 și nivelurile de Phe. S-au luat în considerare atât nivelurile de Phe pe viață (mai mult de 12 luni înainte de măsurătoarea IQ) cât și nivelurile de Phe concomitentă (în cadrul a 6 săptămâni de măsurători IQ) [52]. Probabilitatea ca populația sănătoasă să aibă un IQ mai mic de 85 a fost de aproximativ 15%. Pentru pacienții cu PKU, probabilitatea a fost de 14%, atunci când nivelul mediu de Phe pe parcursul intervalului de timp țintă de ≥ 6 ani a fost de 400 $\mu\text{mol/l}$, dar a crescut până la 20% când nivelul mediu a fost de 600 $\mu\text{mol/l}$. Înainte de < 6 ani, probabilitatea era deja de 19% când nivelul mediu de Phe era de 400 $\mu\text{mol/l}$ și a crescut la 30% când nivelul mediu de Phe a fost de 600 $\mu\text{mol/l}$. S-a observat o asociere și mai puternică între nivelurile de Phe de pe parcursul primilor ani ai copilăriei și IQ-ul de mai târziu. Nu a existat o asociere puternică între nivelurile de Phe concomitentă și IQ [52]. Luate împreună, în copilărie, meta-analiza lui Albrecht și colab. [59] și a lui Waisbren și colab. [53] au sugerat o concentrație țintă superioară de Phe de 320 (la vârste cuprinse între 7 și 13 ani), și de 423 $\mu\text{mol/L}$ (de la naștere la 6/12 ani), în timp ce meta-analiza lui Fonnesbeck și colab. [52] a sugerat că o medie de 400 $\mu\text{mol/L}$ (< 6 ani) este

deja prea mare, deoarece a fost asociată cu un risc mărit de IQ < 85 . Ar trebui să se observe faptul că lucrările principale care au fost luate în considerare în aceste meta-analize sunt în mare parte modele non-experimentale, cum ar fi cohorte/grupele (istorice), modelele transversale și cazuri, care le rânduitor au scăzut calitatea acestor analize.

Diamond și colab. [48] au arătat în cazul a 37 de pacienți cu PKU cu vârste cuprinse între 6 luni și 7 ani, că aceia cu niveluri de Phe concomitentă (Phe mediu într-o perioadă de 6 săptămâni înainte de teste) de 360–600 $\mu\text{mol/l}$ au avut performanțe mai slabe la testele EF care necesitau memorie de lucru și abilități inhibitorii, decât au făcut-o copii cu niveluri de Phe concomitentă de < 360 μmol și controlați. În plus, copiii cu PKU cu niveluri de Phe concomitentă de 360–600 $\mu\text{mol/l}$ au avut scoruri IQ semnificativ mai mici decât subiecții aflați sub control, deși toți participanții au avut rezultate care s-au încadrat în limite normale [48]. Într-un studiu de Leuzzi și colab. [92], 9 pacienți cu PKU cu niveluri de Phe de > 400 $\mu\text{mol/l}$ au avut performanțe și mai slabe la toate cele 7 teste decât 5 pacienți cu PKU cu niveluri de < 400 $\mu\text{mol/l}$ și care erau controlați conform vârstei și din punct de vedere al IQ-ului (8–13 ani), deși nu toate diferențele au fost semnificative. Pacienții cu PKU cu niveluri de Phe de < 400 $\mu\text{mol/l}$ au avut performanțe comparabile cu cei aflați sub control, la toate testele, cu excepția testului lui Elithorn, Labirintul perceptiv [92]. În plus, Huijbregts și colab. [93] au descoperit că 38 de pacienți cu PKU cu nivel de Phe concomitentă de > 360 $\mu\text{mol/l}$ au avut performanțe semnificativ mai slabe la mai multe teste decât cei compatibili lor aflați sub control. Pacienții cu niveluri de Phe concomitentă de < 360 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 29$) nu au fost diferiți de cei aflați sub control dar au avut performanțe semnificativ mai bune decât pacienții cu niveluri de Phe concomitentă de > 360 $\mu\text{mol/l}$ [93].

Schmidt și colab. [69] (inclus în meta-analiza lui Albrecht și colab. [59]) au raportat cu privire

la 4 grupe de pacienți cu PKU (vârsta medie de 9 ani). Grupa A a avut un control metabolic bun (de la naștere până la vârsta de 9 ani) și a avut un nivel de Phe concomitentă de 240 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 31$). Grupa B a avut un control metabolic bun până la vârsta de 9 ani, dar a avut un nivel de Phe concomitentă de 620 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 30$). Grupele C și D nu s-au aflat în control metabolic bun și au avut un nivel de Phe concomitentă de 520 $\mu\text{mol/l}$ și 970 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 32$). Grupa A a avut performanțe la fel de bune ca și grupa de control și mai bune decât grupele B, C și D la testele de atenție susținută și testele de viteză de calcul. Toate celelalte grupe au avut performanțe mai slabe decât grupul de control [69].

Jahja și colab. [94] au examinat controlul inhibitor, flexibilitatea cognitivă și controlul motor la 3 grupe de pacienți cu PKU (vârste 6–15) cu diferite niveluri de Phe pe viață și cu subiecți sănătoși ($n = 73$). Cele 3 grupe aveau nivele de Phe pe viață de ≤ 240 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 10$), între 240 și 360 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 33$) și ≥ 360 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 21$). Pacienții cu niveluri de Phe sub ≤ 240 $\mu\text{mol/l}$ au avut performanțe mai bune decât celelalte 2 grupe cu PKU și la fel de bine ca și grupa de control [94]. Cu toate acestea, în ciuda diferențelor semnificative de statistică, acest lucru nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic.

Moyle și colab. [95] au efectuat o meta-analiză a testării neuropsihologice. Literatura de specialitate pe tema PKU combină deseori date de la copii, adolescenți și adulți, dar acest lucru compromite abilitatea de interpretare a rezultatelor. Moyle a inclus 11 lucrări care se concentrează pe adolescenți (13–18 ani) și adulți (>18 ani). Nivelul de complianță nu a fost uniform, cu toate că majoritatea pacienților urma un regim relaxat la momentul testării. În plus, criteriile de potrivire și tipul de grupuri de control au fost diferite în toate studiile. Rezultatele studiului au arătat că pacienții cu fenilcetonurie tratați în mod continuu (fără a se corecta pentru complianță), în timp ce nu afișează nicio slăbiciune semnificativă în memoria de lucru, sunt susceptibili de a prezenta niveluri reduse de funcționare într-o serie de diferite funcții cognitive (IQ, atenție,

inhibiție, viteza de procesare și controlul motor) comparativ cu subiecții aflați sub control [95].

Weglage și colab. [60] au examinat adulți cu PKU clasic tratați de timpuriu pentru a evalua performanțele lor neurologice și neuropsihologice. La bază s-au aflat 28 de pacienți cu vârste <32 ani și 29 cu vârste >32 ani. Grupul celor mai în vârstă și-a relaxat regimul la vârsta de 10 ani, în timp ce grupul celor mai tineri și-a relaxat regimul la începutul maturității. S-au observat diferențe semnificative

în nivelurile Phe în jurul vârstei cuprinse între 11 și 16 ani. Dacă au fost studiate pentru o perioadă de 5 ani la maturitate, ambele grupe au rămas constante în performanțele lor. Cu toate acestea, grupa celor mai în vârstă a avut rezultate mai slabe în testarea pentru procesarea informației, care se poate relaționa cu faptul că și-au relaxat regimul timpuriu. De la vârsta de 11 până la 16 ani, în grupa celor mai tineri mediana anuală Phe a variat între 496 și 707 $\mu\text{mol/l}$ și în cazul grupului celor mai în vârstă, între 750 și 1038 $\mu\text{mol/l}$ [60]. În concluzie, pentru adolescenți, meta-analiza lui Albrecht și colab. [59] a recomandat un nivel Phe țintă de 570 $\mu\text{mol/l}$ (vârsta 13–18 ani), în timp ce descoperirile făcute de Weglage și colab. [60] au sugerat un nivel țintă superior între 496 și 707 $\mu\text{mol/l}$ (vârsta 11–16 ani). Meta-analizele lui Fonnesbeck și colab.

[52] și Waisbren și colab. [53] sunt mai greu de interpretat, deoarece acestea fac referire la niveluri de Phe pe viață.

Dovada pentru pacienții <12 ani indică în mod clar faptul că o concentrație de Phe de 360 $\mu\text{mol/l}$ ar trebui considerată ca fiind concentrația țintă superioară de Phe. Se poate argumenta asupra faptului că în cadrul acestei grupe de vârstă, nivelurile țintă superioare de Phe trebuie să fie mai mici (Schmidt și colab. [69], Jahja și colab. [94]), dar în prezent, dovada de a scădea Phe țintă superioară nu este suficient de puternică. Dacă este posibil, sunt necesare meta-analizele datelor disponibile, care studiază relația dintre rezultatul neurocognitiv și neuropsihologic și concentrațiile de Phe din sânge, examinând dacă nivelurile superioare de Phe, altele decât 360 $\mu\text{mol/l}$, dau rezultate și mai bune, subliniind nevoia de colaborare la nivel internațional [51].

Dovada pentru pacienții >12 ani este în mare parte indirectă, deoarece nu există studii care să investigheze efectul nivelurilor de Phe în timpul adolescenței la pacienții care s-au aflat sub control metabolic bun în timpul copilăriei.

Luând în considerare gradul mai mic de dovezi, se recomandă un nivel țintă superior de Phe la 600 $\mu\text{mol/l}$ între vârsta de 12 și 18 ani.

Nivelurile țintă de Phe în timpul maturității

La maturitate scopul tratamentului este acela de a obține o funcționare neurocognitivă și psihosocială normale. Așa cum am discutat anterior, nu se înțelege complet care rezultate ale adulților cu PKU sunt asociate cu nivelurile crescute de Phe în timpul maturității și nu există studii longitudinale controlate care să ajute la determinarea nivelurilor țintă superioare optime de Phe din sânge. Este necesară colectarea de date în continuare de către studiile de colaborare internațională pe termen lung pentru a ajuta la direcționarea recomandărilor actuale.

În cadrul studiului încrucișat, controlat de placebo, dublu-orb randomizat al lui Ten Hoedt și colab. [70], 9 pacienții au primit încărcare cu Phe și încărcare placebo cu Phe. Concentrațiile medii de Phe în plasmă au fost de 1259 $\mu\text{mol/L}$ (± 332 $\mu\text{mol/l}$) versus 709 $\mu\text{mol/l}$ (± 322 $\mu\text{mol/l}$), respectiv. Nivelurile mai mari de Phe au înrăutățit în mod semnificativ dispoziția și atenția susținută

[70]. În cadrul studiului experimental controlat efectuat de Schmidt's și colab. (1996), 15 adulți cu un IQ normal și care fuseseră tratați de timpuriu au fost testați de 3 ori; cu regimul lor normal, cu unul restricționat din punct de vedere al fenilalaninei și din nou cu regimul lor nutrițional uzual. Nivelurile medii de Phe au fost de 1320 $\mu\text{mol/l}$ (720–1800 $\mu\text{mol/l}$), 630 $\mu\text{mol/l}$ (280–966 $\mu\text{mol/l}$) și 1410 $\mu\text{mol/l}$ (1040–2200 $\mu\text{mol/l}$), respectiv. Atenția susținută și viteza de calcul s-au îmbunătățit în mod semnificativ o dată cu nivelurile mai joase de Phe [69].

Channon și colab. [64] au comparat 25 de adulți tratați și aflați la regim nutrițional cu 25 de adulți care au oprit tratamentul începând cu vârsta de 10 ani. Pacienții adulți tratați au avut rezultate mult mai bune la testele IQ, precizia n-spate și viteza de flancare, deși nivelurile de Phe au diferit semnificativ între cele două grupe de

la vârsta de 5 ani încolo. Gama de niveluri medii de Phe din 4 în 4 ani a fost de 460–870 $\mu\text{mol/l}$ pentru adulții care au rămas pe tratament, și de 560–1410 $\mu\text{mol/l}$ pentru grupa care nu se afla pe tratament. Adulții aflați la dietă nutrițională au avut performanțe mai slabe decât cei din grupul de control în ceea ce privește viteza n-spate [64]. Ținând cont de aceste studii este dificil de interpretat dacă consecințele se datorează nivelurilor de Phe din timpul copilăriei, adolescenței sau maturității. Maturitatea permite utilizarea unor tehnici mai invazive pentru determinarea în siguranță a concentrațiilor de Phe. Hoeksma și colab. [96], utilizând tomografia cu emisie de pozitroni, au arătat că concentrațiile de Phe din plasmă >600–800 $\mu\text{mol/l}$ au scăzut ratele de sinteză a proteinelor cerebrale la adulți ($n = 16$) [96]. În cadrul mai multor studii relaționate cu PKU, dar care îi vizau în special pe adolescenți și pe adulți, nu se observă nicio alterare a substanței albe (WMA), atunci când Phe din sânge este <300 $\mu\text{mol/l}$ sau în unele cazuri <600 $\mu\text{mol/l}$ [49, 97–100]. S-a luat, de asemenea, în considerare controlul Phe din sânge și impactul său asupra stresului oxidativ. Stresul oxidativ apare la bolile neurodegenerative, iar creierul are niveluri relativ scăzute de apărare împotriva oxidării. Sanayama și colab. [101] au raportat faptul că stresul oxidativ s-a modificat semnificativ la un nivel de Phe din sânge de 700–800 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 40$) și de aceea a recomandat nivelele de Phe de <700–800 $\mu\text{mol/l}$ [101].

Dovada, atât de puternică ori de slabă cum este ea, indică 600 $\mu\text{mol/l}$ ca nivel țintă superior, în timp ce nu s-a putut găsi niciun studiu care să sprijine nivelul țintă superior de Phe din sânge de 360 $\mu\text{mol/l}$ [102]. S-a recunoscut faptul că un nivel țintă superior de Phe de 600 $\mu\text{mol/L}$ sporește dificultățile dietetice în ceea ce privește îngrijirea și pot aduce mai multe provocări pentru pacienții care revin la regimul alimentar, dar acesta nu a reprezentat un factor determinant în recomandarea acestui nivel țintă superior de Phe.

DECLARAȚIA # 10: Grad de recomandare B

În cazul pacienților cu PKU tratați până la vârsta de 12 ani, nivelurile de Phe țintă ar trebui să fie 120-360 $\mu\text{mol/l}$.

DECLARAȚIA # 11: Grad de recomandare D

În cazul pacienților cu PKU tratați de vârstă ≥ 12 ani, nivelurile de Phe țintă ar trebui să fie 120-600 $\mu\text{mol/l}$.

(Vezi subparagraful referitor la PKU maternal pentru recomandări cu privire la mamele cu PKU)

Marker biochimic utilizat pentru evaluarea controlului metabolic

Nivelurile de Phe din sânge (dar nu fluctuațiile de Phe și raporturile Phe:Tyr) sunt principalii markeri raportați de

control metabolic [52, 53, 59]. Tratatamentul este ajustat în funcție de nivelul de Phe din sânge. Efectul unui singur nivel de Phe în afara intervalului țintă nu este ușor de măsurat. Fluctuațiile de Phe în intervalul a 24 de ore par a fi mai legate de administrarea inegală de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină [103], mai degrabă decât de starea de repaus alimentar/starea postprandială sau decât distribuția inegală a cotelor de proteine naturale [82, 104].

Există date care indică faptul că fluctuațiile de Phe (deseori măsurate ca SD sau SEE) pot fi un indicator al IQ [105–107], EF [106] și al controlului motor [94], deși literatura de specialitate este controversată [108]. Așa cum a descris Cleary și colab. [109], este dificil să se facă distincția între efectul unei PKU mai sever și/sau a unui control metabolic slab și efectele fluctuațiilor de Phe. În plus, este necesară continuarea cercetărilor pentru examinarea diferențelor dintre efectele fluctuațiilor de Phe pe termen scurt și pe termen lung [109].

Având în vedere raporturile Phe:Tyr, s-a presupus că raporturile un Phe crescut:Tyr duc la un deficit de dopamină deoarece Phe și Tyr concurează pentru a traversa bariera hemato-encefalică

[48]. Jahja și colab. [94] au concluzionat folosind analiza regresiei multiple ($n = 64$), că raporturile Phe mărit:Tyr au fost asociate cu un control mai slab al inhibiției [94]. Sharman și colab. au asociat raporturile Phe:Tyr cu EF (scoruri și colab. Inventarului de Evaluare a Comportamentului - BRIEF) în 2 lucrări utilizând parțial aceeași probă de subiect ($n = 11$ și $n = 12$). Aceștia au sugerat că raportul un Phe pe viață:Tyr de <6 a fost asociat cu un rezultat EF normal, dar acest lucru necesită o evaluare suplimentară făcută de alții [110, 111]. Mai mult, în 2012, Sharman și colab. au găsit corelații semnificative între simptomele depresive și expunerea pe termen lung fie raportul la un nivel de Phe mare:Tyr sau la un Tyr scăzut, deși cei 18 adolescenți cu PKU au

marcat în limitele normale pentru simptome depresive [112]. Luciana și colab. [113] au raportat o asociere de Phe:Tyr cu mai multe aspecte ale funcționării cognitive într-un grup de 18 pacienți cu PKU. Din nou, a fost dificil să se facă distincția între efectul Phe:raportul Tyr și nivelurile crescute de Phe. Probabil că Phe: raportul Tyr este folositor, dar deoarece concentrația Tyr depinde de perioada de prelevare a probelor de sânge [82, 114], markerul are valoare doar dacă este măsurat după o noapte cu pauză nutrițională. Prin urmare, valoarea exactă a Phe: trebuie determinat raportul Tyr în plus față de măsurătorile Phe din sânge.

DECLARAȚIA # 12: Grad de recomandare B

Nivelurile de Phe din sânge ar trebui măsurate pentru a monitoriza controlul metabolic, deoarece ele sunt cei mai relevanți biomarkeri din punct de vedere clinic.

DECLARAȚIA # 13: Grad de recomandare D

Nu există suficiente dovezi pentru a sprijini evaluarea de rutină a fluctuațiilor Phe și măsurătorile Phe:proporțiile Tyr în PKU. Phe:proporțiile Tyr sunt valoroase doar dacă sunt măsurate după un repaus alimentar nocturn.

Frecvența măsurărilor Phe din sânge și vizitele pacienților în ambulatoriu

Pacienții sunt monitorizați prin prelevarea de probe de sânge la domiciliu și vizite ale acestora în ambulatoriu. Efectul frecvenței contactelor sau regularitatea de prelevare a probelor de sânge din punct de vedere al compliancei nu au fost evaluate în mod adecvat în PKU. Contactul frecvent în primul an de viață este esențial pentru a instrui părinții și pentru a-i ajuta să obțină un control metabolic bun. Monitorizarea și verificarea regulată pe parcursul adolescenței este de asemenea crucială, deoarece este bine stabilit faptul că controlul Phe din sânge se deteriorează [115]. După vârsta de 12 ani, pacienții cu PKU ar trebui să țină seama spre niveluri de Phe în sânge de 120– 600 $\mu\text{mol/L}$.

Este esențial ca adolescenții să fie susținuți pe parcursul perioadei de tranziție până când sunt stabiliți și confidenți într-un mediu de îngrijire pentru adulți; ei ar trebui să fie încurajați să devină responsabili de propria îngrijire, să își preleveze probe regulate de Phe din sânge, să participe la vizite clinice în ambulatoriu potrivite vârstei lor cu programe educaționale adecvate.

Am sugerat următoarele frecvențe minime pentru prelevarea de sânge și un minim de vizite în ambulatoriu pentru fiecare grupă de vârstă:

DECLARAȚIA # 14: Grad de recomandare

Frecvența măsurărilor de Phe din sânge ar trebui să fie cel puțin ca mai jos:

Vârsta	Frecvența
0 - 1 an	săptămânal
1 - 12 ani	bilunar
> 12 ani	lunar
Sarcină: pre-concepție în timpul sarcinii	săptămânal de două ori pe săptămână

Frecvența poate fi crescută dacă sunt indicații în acest sens (modificări de tratament, motive clinice, probleme de complianță).

DECLARAȚIA # 15: Grad de recomandare

Frecvența vizitelor pacienților în ambulatoriu:

Vizitele pacienților în ambulatoriu ar trebui să fie cel puțin ca mai jos, dacă avem în vedere un control clinic și metabolic bun:

Vârsta	Frecvența
0 - 1 an	la 2 luni
1 - 18 ani	de două ori pe an
> 18 ani	o dată pe an
Sarcină:	o dată pe trimestru

Frecvența poate fi crescută dacă sunt indicații în acest sens (modificări de tratament, schimbări în circumstanțele sociale (cum ar fi schimbarea școlii, plecarea de acasă), motive clinice, și probleme de complianță).

Pe parcursul primului an de viață și pe perioada preconcepției și a sarcinii, este important contactul (telefonic) săptămânal cu specialiștii în sănătate, pentru a furniza susținerea și suportul apropiat pacienților și familiilor lor. Diferite evenimente din viață, cum ar fi schimbarea școlii, angajarea pentru prima dată, mutarea de acasă și locuitul independent de familie, precum și chestiunile de complianță (de ex. pe parcursul adolescenței) pot necesita o frecvență mai mare în ceea ce privește testarea Phe din sânge/sau vizitele în ambulatoriu.

Este important ca probele de Phe din sânge să fie obținute la aceeași oră în fiecare zi. Pentru a estima valoarea cea mai mare Phe a zilei și nivelurile de încredere Tyr, probele de sânge trebuie să fie colectate în dimineața de după privarea de hrană pe timpul nopții. Nivelurile de tirozină (Tyr) din sânge prelevate la ore diferite pot fi crescute de aportul de tirozină din suplimentul L-aminoacid fără fenilalanină.

Timpul dintre prelevarea de sânge și momentul în care pacienții/părinții primesc rezultatele, ar trebui să fie redus la minimum ținând la mai puțin de 5 zile. În situații speciale, cum ar fi în copilarie și pe parcursul sarcinii unei femei cu PKU, rezultatele ar trebui să fie disponibile în termen de 2-3 zile de la prelevarea probelor de sânge. Acest lucru necesită sisteme de monitorizare la domiciliu în loc de prelevarea probelor la domiciliu.

La fiecare consult al pacientului în ambulatoriu, ar trebui să se efectueze următoarele: o anamneză medicală și dietetic nutrițională, o evaluare antropometrică inclusiv estimarea indicelui de masă corporală, și o examinare fizică și neurologică, observând în special semnele clinice ale toxicității Phe și deficitul de nutrienți (inclusiv Phe) [80, 81]. Examinările clinice ar trebui să includă întotdeauna o discuție cu privire la chestiunile legate de tratament și la sănătatea fizică și mentală (de ex. probleme neurologice și psihiatrice, comportament și dispoziție). Orice investigații suplimentare sunt evidențiate în Tabelul 2.

DECLARAȚIA # 16: Grad de recomandare

Durata între prelevarea Phe din sânge și momentul în care pacientul/părintele primește rezultatul ar trebui să fie de mai puțin de 5 zile.

Echipa specializată în metabolism și tranziția

Toți pacienții ar trebui să fie tratați într-un centru specializat în metabolism cu un laborator metabolic specializat. Minimum de specialiști în sănătate în cadrul unei echipe pentru pacienți de

toate vârstele ar trebui să fie un medic specializat în metabolism și un dietetician cu experiență în boli metabolice ereditare (IMD). Accesul la un psiholog este cerut de organizația pentru pacienți ESPKU [11] în timp ce noi sfătuim cu tărie accesul la un neuropsiholog și la un asistent social. Este recunoscut faptul că PKU este o boală metabolică ereditară care poate să necesite ajutorul profesioniștilor și în afara echipei de bază.

Acel ajutor poate însemna pentru chestiuni financiare și mai mult. Cu toate că în multe țări pacienții adulți sunt verificați și monitorizați de o echipă de pediatrie [116], este important ca echipele metabolice să prioritizeze stabilirea unui serviciu metabolic pentru adulți, condus de un medic specializat în metabolismul adulților, special instruit în gestionarea IMD.

Procesul de transferare al copiilor în îngrijirea adulților ar trebui să se desfășoare în cadrul unui proces atent structurat „de tranziție“, începând din jurul vârstei de 12 ani. Pe parcursul acestei perioade, managementul ar trebui să se schimbe de la a fi direcționat de părinte/îngrijitor către a fi controlat de către pacient. Acest ultim proces trebuie să aibă loc chiar și în cazul în care pacientul se află în același serviciu de pediatrie. Pacienții și familiile au nevoie de un plan de îngrijire individualizat și un calendar pentru tranziție, împreună cu informații detaliate despre centrul pentru adulți. Acesta ar trebui să fie scris împreună cu adolescenții, îngrijitorii și cadrele medicale. Acest plan ar trebui să includă obiective de tratament, un calendar pentru transfer, și să asigure faptul că există o abordare consecventă între toți specialiștii din domeniul sănătății. Acesta ar trebui să ofere, de asemenea, o înțelegere reciprocă a procesului de tranziție. S-a demonstrat în PKU, cu o planificare atentă, o legătură strânsă între echipele de copii și adulți, precum și implicarea pacient - însoțitor, că majoritatea pacienților sunt capabili să facă o tranziție de succes către îngrijirea pentru adulți [117]. Nu există niciun moment potrivit sau o vârstă potrivită pentru transferul ulterior al îngrijirii pacientului la centrul de tratament pentru adulți, dar acesta are loc de obicei între 16 și 18 de ani, cu toate că o anumită

flexibilitate poate fi necesară în funcție de maturitatea și circumstanțele pacientului.

DECLARAȚIA # 17: Grad de recomandare D

Toți pacienții cu PKU ar trebui să fie supravegheați într-un centru metabolic specializat, inclusiv adulții (ne)tratați. Pacienții adulți ar trebui să fie transferați la o echipă metabolică specializată pe adulți.

DECLARAȚIA # 18: Grad de recomandare D

Tranziția ar trebui făcută în cadrul unui proces structurat. Acest proces ar trebui început în adolescență.

DECLARAȚIA # 19: Grad de recomandare D

Toți pacienții cu PKU ar trebui să aibă acces la un medic specializat în metabolism, un dietetician și un psiholog.

legate de statutul lor nutritiv (de ex. deficit funcțional de vitamina B12) [128, 129].

În plus, unele studii au demonstrat un nivel ridicat de acid folic la pacienții asociați cu un conținut ridicat de acid folic

Supravegherea alimentației

Statutul nutrițional al pacienților variază în funcție de severitatea PKU și tipul de tratament. Cu excepția pacienților aflați la regim alimentar normal, (MHP și pacienți complet receptivi la BH4), majoritatea urmează o dietă săracă în proteine naturale, cu surse limitate sau fără proteine animale. Majoritatea surselor de micronutrienți provine de la L-aminoacizii fără fenilalanină din suplimente, iar dacă aportul de suplimente pe bază de L-aminoacid fără fenilalanină este sub nivel optim, acest lucru va crește riscul de deficit de micronutrienți (de ex fier, zinc, seleniu și vitamina B12) [118–120].

Simptomele clinice ale deficitului de nutrienți sunt raportate rar și sunt descrise în principal pentru deficit de vitamina B12 la pacienții care au redus sau întrerupt suplimentarea cu micronutrienți sau cu suplimente pe bază L-aminoacid fără fenilalanină, în timp ce urmează o dietă de tip vegan [121, 122]. În cazul unor nutrienți, the biodisponibilitatea apare sub-optimal (de ex zinc [118, 123, 124] și fier [118, 125–127]).

Markerii funcționali ai stării de micronutrienți (feritină, hemoglobină, MCV pentru fier; acid metilmalonic și homocisteină totală în ser pentru vitamina B12) sunt utile pentru a detecta deficitul de fier și de vitamina B12, deoarece concentrațiile lor plasmatice nu sunt pe deplin

Tabelul 2 Cerințe minime pentru managementul și supravegherea pacienților cu PKU

	Copilărie (<12 ani)	Adolescență (12–18 ani)	Maturitate (≥18 ani) excluzând femeile însărcinate bolnave de PKU	Femeile însărcinate și cu PKU
Vizita în ambulatoriu	Considerând un control clinic și metabolic bun: Vârsta 0–1 ani: la 2 luni Vârsta 1–12 ani: de 2 ori pe an Vizite suplimentare la clinică așa cum s-a indicat	Considerând un control clinic și metabolic bun: de 2 ori pe an Vizite suplimentare la clinică așa cum s-a indicat	Considerând un control clinic și metabolic bun: O dată pe an Vizite suplimentare la clinică așa cum s-a indicat	Considerând un control clinic și metabolic bun: control: o dată pe trimestru Vizite suplimentare la clinică așa cum s-a indicat
Evaluare nutrițională clinică	Fiecare vizită în ambulatoriu: evaluare dietetică (înregistrare alimentație timp de 3 zile / reînnoire la 24 h), parametri antropometrici (greutate, înălțime, IMC) și caracteristicile clinice ale micronutrienților și ale deficitului de Phe (în special anorexia, apatia, alopecia, erupții cutanate la perineu)	Fiecare vizită în ambulatoriu: evaluare dietetică (înregistrare alimentație timp de 3 zile/ reînnoire la 24 h), parametri antropometrici (greutate, înălțime, IMC) și caracteristicile clinice ale micronutrienților și ale deficitului de Phe Phe lunar Creșterea frecvenței după cum este indicat Anual: aminoacizi în plasmă	La fiecare 12–24 luni: evaluare dietetică (înregistrare alimentație timp de 3 zile/ reînnoire la 24 h), parametri antropometrici (greutate, înălțime, IMC) și caracteristicile clinice ale micronutrienților și ale deficitului de Phe Phe lunar Creșterea frecvenței după cum este indicat Anual: aminoacizi în plasmă	Fiecare vizită în ambulatoriu:: evaluare dietetică (înregistrare alimentație timp de 3 zile/ reînnoire la 24 h) și greutate Înainte de concepție: săptămănal Sarcină: de 2 ori/săpt Creșterea frecvenței după cum este indicat Înainte de concepție: aminoacizi în plasmă
Control metabolic	Vârsta 0–1 ani Phe săptămănal Vârsta 1–12 ani Phe bilunar Creșterea frecvenței după cum este indicat Anual: aminoacizi în plasmă			
Evaluare nutrițională biochimică	Măsurători anuale de homocisteină din plasmă și/sau acid metilmalonic, hemoglobină, MCV și feritină. Toți ceilalți micronutrienți (vitamine și minerale inclusiv calciu, zinc, seleniu) sau hormoni (hormonul paratiroidian) dacă este indicat clinic			Înainte de concepție și la începutul sarcinii: Acid folic, vitamina B12, homocisteină din plasmă și/sau acid metilmalonic, feritină, hemoleucogramă completă Sarcină: când este indicat
Densitate	Măsurarea densității osoase (BMD) osoasă indicată doar când există motive clinice specifice sau când se știe că pacienții prezintă un risc deosebit de boli osoase metabolice	Prima măsurare a densității osoase BMD ar trebui făcută târziu în adolescență - Când BMD este anormal, testul ptr densitate osoasă DXA (cu sau fără schimbarea tratamentului) ar trebui repetat după 1 an. Dacă osteoporoza (BMD < -2.5 SD) persistă în ciuda optimizării dietei și a activității fizice, trebuie investigate alte cauze posibile ptr osteoporoza. Tratamentul (inclusiv luarea în considerare a bifosfonaților) trebuie hotărât în funcție de severitatea osteoporozei. - Dacă rezultatele BMD sunt încă joase dar stabil, măsurarea anuală nu este necesară. - Dacă rezultatele BMD sunt normale, nu este necesară repatarea măsurărilor. Studiul suplimentar trebuie luat în considerare doar dacă există motive clinice ptr asta. flexibilitate cognitivă) și control motor. Teste neurocognitive supplm. așa cum e indicat.	Măsurarea densității osoase este indicată doar când există motive clinice specifice sau când se știe că pacienții prezintă un risc deosebit de boli osoase metabolice lucru și flexibilitate cognitivă) și control motor.	Nu este indicat
Funcții neurocognitive	Doar teste neurocognitive când este indicat		Teste neurocognitive supplm. așa cum e indicat	
Testarea la 12 ani	Testarea la 12 ani	Testarea la 18 ani	Nu este indicat	
Domeniile propuse de testare neurocognitivă: IQ, percepția/funcționare visuospațială, EF (împărțită în control inhibitor, memoria de lucru și	Domeniile propuse de testare neurocognitivă: IQ, percepția/funcționare visuospațială, EF (împărțită în control inhibitor, memoria de lucru și	Domeniile propuse de testare neurocognitivă: IQ, percepția/funcționare visuospațială, EF (împărțită în control inhibitor, memoria de		

Tabelul 2 Cerințe minime pentru managementul și supravegherea pacienților cu PKU (Continuare)

Aspecte legate de adaptare (de ex probleme de comportament relevante dpdv clinic)	Anual: evaluare/discuții clinice	Anual: evaluare/discuții clinice Screening la vârsta de 12 ani	Anual: evaluare/discuții clinice Screening la vârsta de 18 ani	Nu este indicat
Complicații neurologice	Dacă apare neurodegenerarea	Dacă apare neurodegenerarea	Anual: examinare clinică	Nu este indicat
Funcționare psihosocială și stare de bine și calitatea vieții (QOL)	Anual: evaluare/discuții clinice O dată în timpul copilăriei: chestionar (PKU-)QOL	Anual: evaluare/discuții clinice O dată în timpul adolescenței: chestionar (PKU-)QOL	Anual: evaluare/discuții clinice O dată în timpul maturității: chestionar (PKU-)QOL	În special în cazul în care nu rămâne însărcinată, pacienta poate avea nevoie de susținere
Examinare psihiatrică	La debutul simptomelor de tulburări psihice	La debutul simptomelor de tulburări psihice	La debutul simptomelor de tulburări psihice	Nu este indicat
Anomaliile substanței albe (RMN)	Atunci când există un curs clinic neașteptat și/sau deficite neurologice neașteptate	Atunci când există un curs clinic neașteptat și/sau deficite neurologice neașteptate	Atunci când există un curs clinic neașteptat și/sau deficite neurologice neașteptate	Nu este indicat
Grupa de vârstă / investigații specifice	/	/	/	Ultrasunete la 18–22 săptămâni de sarcină cu screening pentru dezvoltarea organelor (în special dacă există o lipsă de control metabolic optim) Ecocardiogramă la toți copiii care sunt concepuți de femei care au fie niveluri mari de Phe în sânge sau un conținut de Phe scăzut în sângele matern în timpul sarcinii

în suplimentele de L-aminoacid fără fenilalanină cu adaos de vitamine și minerale [118, 127, 130]. Consecințele pe termen lung ale supraîncărcării cu acid folic în PKU nu au fost evaluate. Deficite ale altor micronutrienți sunt rareori raportate.

Supravegherea nutrițională necesită monitorizarea antropometriei, a indicelui de masă corporală (IMC), a semnelor clinice de deficit de nutrienți, a aportului de nutrienți și a bio-markerilor biologici pentru a detecta excesul sau deficitul de micronutrienți subclinici. Accesarea informațiilor despre frecvența și cantitatea de suplimente pe bază de L-aminoacid fără fenilalanină prescrise și livrate la domiciliul unui pacient va oferi indicații cu privire la complianța pacientului, dar încă nu garantează că produsele sunt consumate.

DECLARAȚIA # 20: Grad de recomandare

O recenzie anuală este necesară pentru orice pacient care ține un regim prescrisă redus în fenilalanină sau care singur se reține de la a consuma alimente care conțin un procent mare de proteine.

- O astfel de recenzie trebuie să includă o examinare clinică care să cuprindă parametrii antropometrici (greutate, înălțime, IMC).

- Se recomandă de asemenea să se măsoare aminoacizii din plasmă, homocisteina din plasmă și/sau acidul metilmalonic, hemoglobina, MCV și feritina.

Pot fi luați în considerare toți ceilalți micronutrienți (vitamine și minerale inclusiv calciu, zinc, seleniu) sau hormoni (hormonul paratiroid), dacă se indică din punct de vedere clinic.

Densitatea osoasă

Principalii factori care influențează densitatea osoasă sunt calciul și statusul vitaminei D, calitatea proteinelor osoase, activitate fizică, statusul endocrin, factorii genetici și cei de mediu.

Osteopenia și PKU

Osteopenia și osteoporoza în PKU au fost descrise de mai mulți ani. Definițiile osteopeniei și osteoporozei sunt extrem de eterogene între studii și nu se aliniază cu standardele Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și cu pozițiile Societății Internaționale pentru Densitometrie Clinică (ISCD) cu privire la măsurarea densității minerale osoase (BMD) [79]. Potrivit ISCD, istoria fracturii trebuie să fie evaluată împreună cu scorul-Z al densității minerale osoase înainte de a se putea pune un diagnostic [131]. În cazul pacienților adulți, liniile directoare OMS necesită scoruri T pentru a diagnostica osteopenia (scorul T între -1 și -2.5) sau osteoporoza (scorul T sub -2.5) [132]. În cazul tuturor pacienților pot fi utilizate scorurile Z, cu excepția bărbaților cu vârsta peste 50 de ani și a femeilor aflate în postmenopauză, pentru care utilizarea scorurilor T.

Au existat 3 reexaminări sistematice asupra densității osoase în PKU: Enns și colab. [5] (9 lucrări publicate după anul 2000), Hansen și colab. [133] (16 lucrări) și Demirdas și colab. [79] (13 lucrări) [5, 79, 133]. Enns și colab. [5] au găsit un rezultat sub nivelul optim pentru sănătatea osoasă în PKU în toate cele 9 studii. Hansen și colab. [133], pe o meta-analiză a 3 lucrări, au arătat o densitate minerală osoasă semnificativ mai mică la nivelul coloanei vertebrale (0,100 g / cm²) la 67 de subiecți cu PKU comparativ cu 161 de subiecți aflați sub control. Aceste lucrări au inclus pacienții cu PKU tratați de timpuriu și pe cei tratați târziu; numai 1 corectat pentru înălțime redusă. Demirdas și colab. [79] au efectuat o meta-analiză doar cu pacienți ETPKU. Corp total mediu (3 studii; n = 133), coloană vertebrală lombară (7 studii; n = 247), și șold femural (2 studii; n = 78) scorurile-Z privind BMD la pacienții cu PKU au fost mai mici decât la colegii lor sănătoși, dar s-au încadrat bine în intervalul normal de referință, respectiv -0.45

(95% CI -0.61, -0.28); -0.70 (95% CI -0.82, -0.57); -0.96 (95% CI -1.42, -0.49) [79].

Risc de fractură în PKU

Riscul crescut de fracturi a fost descris rar [134].

Fiziopatologia osteopeniei în PKU

Factorii nutriționali și osteopenia în PKU
Studiile anterioare au descris deficitul de calciu și vitamina D [135, 136], dar conținutul de calciu și vitamina D din suplimentele existente de L-aminoacid fără fenilalanină depășește necesitățile. Pérez-Dueñas și colab. [73] au arătat o corelație pozitivă între BMD și aportul de minerale și a concluzionat că aportul corect de suplimente pe bază de L-aminoacid fără fenilalanină a fost necesar pentru mineralizarea oaselor. Cu toate acestea, ei au descoperit că suplimentele de vitamina D au îmbunătățit BMD într-un grup de pacienți cu un aport inadecvat ($n = 6/28$) [135]. În ciuda conținutului adecvat de calciu și vitamina D al suplimentelor de L-aminoacid fără fenilalanină, osteopenia este încă identificată la pacienții aflați la regim strict cu Phe redus și cu un control metabolic bun [137]. Pacienții cu PKU au de asemenea o creștere de calciurie, demonstrând niciun deficit de calciu [138]. Prin urmare, aportul de micronutrienți nu este singurul factor cauzal al bolii osoase în fenilketonurie. În mod interesant, deficitul de acid docosahexaenoic (DHA) a fost de asemenea asociat cu osteopenia în PKU [137].

Severitatea osteopeniei în PKU nu a fost observată în cazul MHP netrat [5, 131, 139, 140]. Aceasta a fost descrisă în PKU clasică cu diferite profiluri ale metabolismului calciului. În cazul pacienților cu fenilketonurie clasică și regim alimentar sărac, osteopenia a fost asociată cu o creștere a hormonului paratiroidian (PTH) și cu activitatea fosfatazei alcaline, ambele fiind legate de deficitul de calciu sau vitamina D [141, 142]. Cu toate acestea, chiar și pacienții cu PKU clasică aflați la regim strict cu fosfatază alcalină normală și activități ale PTH pot avea osteopenie asociată cu fiziopatologia osteoporozei.

Alterarea metabolismului osos

Profilul metabolic al metabolismului calciului la pacienții cu fenilketonurie este identic cu acela observat la osteoporoza clasică (calciu din sânge normal, fosfor, fosfatază alcalină și PTH asociate cu o creștere a calciuriei și a telopeptidei C-terminale).

Demirdas și colab. [79] au raportat faptul că rezultatele modificărilor osoase au fost ambigue și că nu este clar din studii, dacă formarea osoasă este micșorată sau resorbția osoasă este crescută. Acest lucru poate fi parțial din cauza eterogenității atât în cazul markerelor cât și al populațiilor în contextul vârstei [79].

Aportul natural de proteine

Sănătatea oaselor depinde și de calitatea structurii sale de proteine așa cum reiese din fragilitatea osoasă observată în osteogenesis imperfecta (boala oaselor de sticlă). Impactul statusului general al proteinei, inclusiv valoarea biologică a proteinei intacte versus suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină și procentul de proteine derivate din proteine naturale, nu este adesea luat în considerare în studii

[79]. Miras și colab. [137] au descris 43 pacienți cu PKU clasic aflați la regim strict cu Phe redus, dintre care 14% aveau tulburare minerală osoasă (MBD-mineral bone disease). Principala diferență dintre grupul cu și grupul fără tulburare minerală osoasă a fost aportul de proteine naturale (14.33 $\pm$ 8.95 g/zi în grupul cu tulburare minerală osoasă vs. 21.25 $\pm$ 20.85 în grupul fără tulburare minerală)

[137]. Solverson și colab. [143] au arătat o îmbunătățire a densității osoase la un grup de șoareci tratați cu glicomacropptide cu Phe redus comparativ cu suplimentul L-aminoacid fără fenilalanină [143], și Miras și colab. [137] au identificat absența bolii osoase la 12/12 pacienți cu PKU tratați cu BH4, ceea ce a permis un aport mai mare de proteine naturale [137].

Practic, trebuie asigurat un aport adecvat de calciu și vitamina D, exerciții regulate și optimizarea aportului de proteine naturale. Sugerăm supravegherea BMD pe parcursul adolescenței târzii (declarația #22), deși nu există niciun fel de date privind o cercetare serioasă care să sugereze supravegherea cu ajutorul DXA sau a altor metode.

DECLARAȚIA # 21: Grad de recomandare **CD**

Aportul adecvat de calciu și vitamina D, activitatea fizică și optimizarea aportului de proteine naturale (BH4 dacă pacienții răspund la tratament) trebuie asigurate pentru MBD în PKU.

DECLARAȚIA # 22: Grad de recomandare **N**

Se indică în PKU măsurarea BMD cu ajutorul DXA.

Prima măsurare a BMD trebuie făcută în perioada adolescenței târzii.

- Când BMD nu este în limite normale, metoda DXA (cu sau fără schimbarea tratamentului) trebuie repetată după 1 an. Dacă osteoporoza (BMD < - 2.5 SD) persistă în ciuda optimizării regimului alimentar și a activităților fizice, trebuie investigate și alte cauze posibile pentru osteoporoză. Tratamentul (inclusiv luarea în considerare a bifosfonaților) ar trebui determinat de severitatea osteoporozei.

- Dacă rezultatele BMD sunt încă joase dar stabile, măsurătorile anuale nu sunt necesare.

- Când BMD este normal, nu este necesară repetarea măsurătorilor. Trebuie luat în considerare un studiu ulterior, când există motive clinice pentru asta.

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) la nivelul creierului

PKU este asociată cu apariția anomaliilor substanței albe (WMA) evidențiată la un control de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) atât la pacienții care au fost tratați de timpuriu cât și la cei tratați târziu [144–146]. Modelul implicării substanței albe (WM) în ETPKU este caracterizat prin leziuni focale simetrice neuniforme sau difuze adânc la nivelul substanței albe periventriculare (occipito-parietal, frontal, temporal) care apar ca semnal de hiperintensitate pe imaginile RMN T2 ponderate și secvențe FLAIR și, în cazul unei minorități a subiecților, ca un semnal de hiperintensitate în secvențele T1 ponderate. Mai multe studii transversale controlate (cu 21 până la 77 pacienți PKU pe studiu) au arătat că amploarea și gravitatea anomaliilor substanței albe (WMA) par a fi moderate de vârsta pacientului și/sau de omplianța la regim (așa

cum reflectă nivelurile de Phe din sânge), în cazul unei vârste mai înaintate și/sau niveluri de Phe mai ridicate din sânge asociate cu implicarea crescută a materiei albe [147–153].

Nu este clar dacă aceste leziuni au vreun impact clinic, iar mecanismele implicate în patogeneza lor sunt necunoscute. Nu s-a raportat nicio anomalie a substanței albe la pacienții cu niveluri de Phe din sânge <300–600 $\mu\text{mol/l}$ [49, 97–100]. Weglage și colab. [49] nu au găsit nicio anomalie a substanței albe la 31 de pacienți adolescenți și la pacienți adulți cu niveluri de Phe netratate <600 $\mu\text{mol/l}$ [49]. Bick și colab. [97], Kono și colab. [98], Lou și colab. [99] și Manara și colab. [100] nu au găsit nicio anomalie a substanței albe respectiv la 2 adulți cu PKU cu Phe (pe viață) de <360 $\mu\text{mol/l}$ [97], la 7 copii și adolescenți cu PKU cu Phe (concomitentă) de <68–514 $\mu\text{mol/l}$ [98], la 2 adolescenți cu PKU cu Phe 200–

300 $\mu\text{mol/l}$ în timpul copilăriei [99], la 8 adolescenți cu PKU cu Phe concomitentă de <400 $\mu\text{mol/l}$ sau cu Phe medie pe an de <460 $\mu\text{mol/l}$ [100].

Cu toate acestea și alți factori sunt implicați, așa cum a fost sugerat de apariția variațiilor de anomalii de substanță albă (îmbunătățire sau agravare) în cazul pacienților care nu și-au schimbat valorile Phe, și variabilitatea mare a implicării materiei albe în cazul valorii similare de Phe în sânge și creier [149, 150].

S-a raportat că anomaliile de substanță albă ar fi reversibile. Două studii controlate [154, 155] au arătat o îmbunătățire a anomaliilor substanței albe (3 până la 6 luni) după scăderea nivelurilor de Phe din sânge. Cleary și colab. [154] au raportat că îmbunătățirea s-a remarcat în primul rând la cei cu niveluri reduse de Phe de <900 $\mu\text{mol/l}$ și scanările s-au îmbunătățit în cazul tuturor celor 5 pacienți cu niveluri de Phe redusă de <400 $\mu\text{mol/l}$. White și colab. [155] au descoperit de asemenea îmbunătățiri în cazul a 12 pacienți cu PKU care și-au diminuat nivelurile de Phe de la o medie de 653 (322) $\mu\text{mol/l}$ la 409 (256) $\mu\text{mol/l}$ [155]. Rezultate similare vin din cazuri unice și din studii de grupuri mici [97, 156, 157].

Tehnicile existente de neuroimagică nu sunt utile în monitorizarea rezultatului clinic pentru pacienții cu ETPKU. Examinările neuroimagistice ar trebui rezervate pentru acei pacienți care prezintă un curs clinic atipic și/sau deficiențe neurologice neașteptate sau în scopuri de cercetare.

DECLARAȚIA # 23: Grad de recomandare

Neuroimagistica nu ar trebui să fie efectuată în cadrul îngrijirilor de rutină, ci să fie rezervată pentru pacienții PKU care se prezintă cu un curs clinic neașteptat și/sau deficite neurologice neașteptate sau în scopul cercetării.

Funcționarea neurocognitivă

Pacienții cu PKU prezintă un risc mărit de dezvoltare a problemelor neurocognitive [52, 53, 95]. Gassio și colab. [158] au demonstrat mai multe probleme la școală în cazul pacienților cu ETPKU decât a subiecților aflați sub control, probabil relaționate și cu funcțiile cognitive perturbate observate. Deși majoritatea persoanelor cu ETPKU au realizări educaționale și profesionale similare cu cele ale fraților lor care nu suferă de PKU, ei au probleme mult mai pronunțate din punct de vedere al funcționării în societate și al stării de bine emoționale [70, 159]. Relevanța clinică și relația cu controlul metabolic trebuie dezvoltate în cercetarea viitoare. Evaluările neurocognitive de rutină ar trebui efectuate la toți pacienții la vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani. Acest lucru corespunde cu modificarea obiectivelor de tratament pentru Phe din sânge sau modificări de viață (de ex. schimbarea școlii, modului de viață, locului de muncă, transferul la o clinică pentru adulți). Această recomandare va furniza date de referință cu privire la funcționarea neurocognitivă înainte de orice relaxare a nivelurilor de Phe din sânge la vârsta de 12 ani sau în momentul în care pacienții își încep viața de adulți. Se recomandă trimiterea către un (neuro) psiholog, dacă factorii de risc se aplică după cum se menționează în declarația #24.

Furnizarea de centre de tratament cu profilul de PKU corect pentru testarea capacităților neurocognitive la pacienții cu fenilketonurie pentru îngrijirea de rutină la 12 și 18 ani, este încă o provocare. Pe scurt, nu există teste specifice pentru PKU disponibile pentru a se

putea măsura funcțiile neurocognitive. În timp ce întrebarea, pe care test să îl folosim, este în mare măsură alegerea profesionistului și/sau a centrului, obiectivul ar trebui să fie o evaluare cuprinzătoare care să exploreze performanțele cognitive în diferite domenii. Amintind acest lucru, literatura de specialitate arată că există multe aspecte ale funcționării neurocognitive la pacienții cu fenilketonurie pentru care, la un moment dat, s-a dovedit că există deficite legate de fenilalanină. Acestea includ abilități perceptive, abilități vizuospațiale, și dexteritate (pentru o privire de ansamblu, vezi Janzen și Nguyen [160]). Întrucât pentru aceste aspecte ale cunoașterii, deficiențele au fost prezentate relativ constant, există alte domenii, cum ar fi limba, fluența verbală și memoria pe termen lung pentru care deficiențele au fost prezentate incidental. Cele mai consistente deficiențe legate de fenilalanină au fost observate în domeniul funcționării executive (EF, de ex. controlul inhibitor, memoria de lucru, flexibilitatea cognitivă) (pentru o privire de ansamblu, vezi Christ și colab. [161]). Nivelul de complexitate al sarcinilor care au fost utilizate în cadrul evaluărilor neuropsihologice (cu alte cuvinte: nivelul de control executiv care a fost solicitat) pare a fi un factor determinant referitor la întrebarea dacă deficiențele vor fi sau nu observate. Prin urmare, este important ca orice formă de evaluare neuropsihologică care va fi aleasă pentru monitorizarea pacienților cu PKU să surprindă aceste niveluri diferite de complexitate. În cazul tinerilor și a adulților tineri cu PKU, evaluarea unor funcții corticale complexe, cum ar fi EF (raționament, planificare, flexibilitate și monitorizare), coordonarea vizual-motorie și viteza de procesare poate fi un instrument sensibil în detectarea posibilelor deteriorări neuropsihice. Cu toate acestea, există unele probleme care trebuie rezolvate în cadrul de cercetare înainte de a putea introduce EF în practica clinică de rutină 1) coerența modificărilor EF în evaluările în serie pentru diferite vârste; 2) valoarea

predictivă a modificărilor EF în ceea ce privește funcționarea neurocognitivă de mai târziu și de adaptare la viața reală. Cunoscând toate aceste probleme și aspectele consumatoare de timp pentru membrii personalului acestor teste, va fi important să se continue să se studieze link-urile cu instrumentele care au arătat deja că sunt mai mult sau mai puțin sensibile la depistarea deficiențelor legate de Phe în fenilcetonurie [162].

DECLARAȚIA # 24: Grad de recomandare

Evaluările neurocognitive ar trebui efectuate la 12 și 18 ani la toți pacienții.

Dacă se aplică oricare dintre factorii de risc menționați, efectuați teste neurocognitive (suplimentare):

- control metabolic care nu este optim; >50% din nivelurile de Phe sunt în afara intervalului țintă pe o perioadă de 6-12 luni (în funcție de vârstă < 12 sau ≥ 12 ani)

- probleme la școală sau muncă; nu prezintă progrese la școală timp de 6 luni

- îngrijorarea părinților/îngrijitorilor sau familiei

- îngrijorarea pacientului cu PKU

- îngrijorarea echipei specializate în metabolism

Domeniile propuse pentru testare neurocognitivă:

IQ, percepție/funcționare vizuo-spațială, EF (împărțit în control inhibitor, memoria de lucru și flexibilitatea cognitivă) și controlul motor.

Funcționarea psihosocială

Studiile de evaluare a HRQoL (Calitatea vieții legată de sănătate) a pacienților cu ETPKU au demonstrat o HRQoL normală în comparație cu populația generală [56, 62, 163, 164], cu excepția unui studiu care a raportat un scor mai mic în domeniul cognitiv la adulți [165] și un studiu care a demonstrat o HRQoL mai mică într-un grup de copii italieni [166].

Acest lucru contrastează cu punctul de vedere al pacienților și al profesioniștilor care experimentează sau observă stresul asociat cu sarcina regimului alimentar. Rezultatele HRQoL normale pot fi din cauza utilizării de chestionare generice sau chestionare care vizează bolnavii

cronici, dar nu abordează problemele specifice experimentate de către pacienții cu fenilcetonurie. Recent a fost elaborat un chestionar HRQoL specific pentru PKU și s-a demonstrat că evaluează în mod fiabil impactul cu multiple fațete al PKU asupra pacienților din diferite grupe de vârstă [57].

Bosch și colab. [58] au arătat o HRQoL bună în cazul a 306 pacienți cu PKU și 253 de părinți care folosesc acest chestionar specific pentru PKU. Impacturile negative ale PKU asupra vieții unui pacient, în mod particular impactul emoțional al PKU și managementul său (anxietatea cu privire la nivelurile de Phe din sânge, vina relaționată cu complianța defectuoasă la restricțiile dietetice sau aportul de suplimente pe bază de aminoacid fără fenilalanină) au fost descoperite de HRQoL specific pentru PKU în cadrul tuturor grupelor de vârstă [58].

Nu există studii clinice disponibile cu privire la beneficiul măsurării funcționării psihosociale în fenilcetonurie, dar utilitatea sa a fost studiată și în alte boli. Măsurarea (instrumente HRQoL) și discutarea funcționării psihosociale în timpul vizitelor la clinică a crescut în mod semnificativ dialogul despre funcția psihosocială și emoțională în grupele de adulți și la copiii cu cancer [167-169], fără a crește durata consultării [167, 169]. În alte condiții, cum ar fi adulți cu cancer și copii și adolescenți cu diabet s-au demonstrat rezultate psihosociale îmbunătățite [167, 169, 170], dar de Wit și colab. au arătat în cazul diabetului că îmbunătățirile s-au risipit după un an, atunci când nu au mai avut loc măsurători și discuții despre funcția psihologică și starea de bine [171]. Un singur studiu care a evaluat efectul controlului metabolic asupra copiilor cu diabet nu a putut demonstra îmbunătățirea [170]. Considerând faptul că măsurarea funcționării psihosociale este utilă în cazul altor boli, acest lucru poate fi de asemenea aplicat și pentru PKU.

În cazul PKU, pentru evaluarea HRQoL sfătuim să se utilizeze chestionarele PKU QoL în plus față de chestionarele generice.

DECLARAȚIA # 25: Grad de recomandare B

Este recomandabil ca pe durata PKU să se măsoare și să se discute funcționarea psihosocială și starea de bine în timpul vizitelor în ambulatoriu și acest lucru a fost demonstrat că ar îmbunătăți rezultatele psihosociale la pacienții cu alte boli cronice. Acest lucru ar trebui făcut în cel mai ușor mod cu putință pentru fiecare centru prin interviu, în scris sau electronic.

DECLARAȚIA # 26: Grad de recomandare D

HRQoL (cum ești?) trebuie discutat cel puțin anual în timpul vizitelor pacienților în ambulatoriu. Se sugerează să se aibă în vedere un chestionar (de preferat specific fenilcetonuriei) pentru a susține asta cel puțin o dată în timpul copilăriei, adolescenței și maturității și pe parcursul schimbărilor majore de-a lungul vieții.

Probleme de sănătate mentală în cazul pacienților cu PKU tratați precoce

Determinarea impactului PKU asupra sănătății mentale este dificilă. Unul dintre motive este acela că se folosește o terminologie diferită, de ex. dificultăți comportamentale, sănătate mintală, probleme de adaptare, și simptome psihiatrice. Comportamentul adaptiv este mai frecvent utilizat și acesta este definit ca o colecție de abilități conceptuale, sociale și practice necesare pentru a funcționa în mod corespunzător în viața de zi cu zi. În plus, studiile au folosit diferite chestionare pentru a evalua sănătatea mintală. Studiile care folosesc Lista de verificare a comportamentului copilului (CBCL) la pacienții ETPKU de diferite vârste, raportează diferențe în special în legătură cu problemele internalizatoare, cum ar fi problemele sociale și retragerea, anxietate/depresie, o atenție slabă și stima de sine scăzută în comparație cu populația obișnuită [172-176]. Cu toate acestea, atunci când acești pacienți cu PKU au fost comparați cu o altă boală cronică a copilăriei, diabetul zaharat, nu s-au descoperit diferențe

semnificative [173, 175]. În timp ce Weglage și colab. [175] nu au găsit nicio legătură între valorile Phe și scorurile CBCL, rezultatele obținute de Jahja și colab. [177] au demonstrat că Phe concomitentă era corelată atât cu problemele de comportament de internalizare cât și cu cele de externalizare în cazul copiilor [175, 177].

Jusiene și colab. au demonstrat că 38% din variațiile problemelor internalizatoare se datorează faptului că părinții nu fac față din punct de vedere emoțional. Simptomele de internalizare raportate în ETPKU sunt atribuite în principal faptului că au o boală cronică.

Smith și colab. [178] au demonstrat o prevalență crescută spre un comportament deviant care este puternic legată de valorile Phe în cadrul unui grup mare de 544 pacienți cu PKU, cu vârsta de 8 ani și 1088 subiecți controlați. Burgard și colab. [179] au descoperit mai multe tulburări psihice moderate în cazul a 60 de adolescenți cu PKU comparativ cu 191 de subiecți controlați de aceeași vârstă, cu toate că acestea păreau să fie mai asociate cu o boală cronică decât cu nivelul fenilalaninei. Alte studii care au folosit inventare de personalitate și inventare de depresie nu au găsit nicio diferență semnificativă în domeniul sănătății mintale între pacienții cu PKU și subiecții controlați sau punctajele etalon [112, 180, 181].

Arnold și colab. [182] au raportat o incidență ridicată privind problemele de atenție dintr-un studiu de diagramă, cu o relație puternică cu nivelurile Phe din anul precedent. 26% din pacienții cu PKU au utilizat medicamente adecvate tulburării hiperactive cu deficit de atenție (ADHD) comparativ cu 6.5% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (și 5% din populația obișnuită), majoritatea dintre ei fără ca un psiholog să le fi făcut o evaluare formală privind ADHD [182]. Scăderea fenilalaninei prin începerea tratamentului BH4 (fără ajustări dietetice) părea să scadă simptomele de ADHD în cazul a 38 de pacienți cu vârste >8 ani [183].

Baieli și colab. [184] nu au găsit niciun pacient cu tulburarea spectrului autismului (ASD) în cazul a 62 de pacienți cu ETPKU, comparativ cu 2 pacienți cu tulburarea spectrului autismului în cazul a 35 de pacienți tratați târziu pentru fenilcetonurie [184].

În cazul adulților cu PKU tratată de timpuriu sau consecvent, nu există nicio dovadă privind probleme de sănătate mintală. Rezultatele obținute de Jahja și colab. [177] au arătat că pacienții adulți cu PKU au prezentat mai multe probleme internalizatoare de comportament comparativ cu subiecții controlați. Nivelurile Phe din timpul copilăriei au fost asociate cu problemele internalizatoare de comportament [177].

Pentru a rezuma, la copii cu ETPKU există o asociere de simptome internalizatoare, cum ar fi anxietatea și depresia, cu niveluri crescute ale Phe concurente și cu durata pe viață. Impactul fenilcetonuriei tratate de timpuriu asupra sănătății mintale este cel mai probabil a fi multifactorial, asociat cu boli cronice, valori persistente crescute ale Phe, strategii de adaptare parentale și deficiențe ale funcției executive.

PKU nu pare a spori vulnerabilitatea autistică la subiecții tratați precoci. În timp ce studiile au detectat o oarecare creștere a simptomelor (de ex. anxietatea), nu există nicio dovadă puternică de creștere a bolii psihice.

Din cauza problemelor de adaptare raportate (de comportament și sociale) în ETPKU, este important ca screening-ul comportamental să fie încorporat în monitorizarea PKU. Acest lucru permite pacienților să fie trimiși către serviciile corespunzătoare dacă se observă dificultăți severe. Deși există multe teste, alegerea de testare este în mare măsură legată de un profesionist și/sau de un centru.

DECLARAȚIA # 27: Grad de recomandare

Problemele de adaptare (de ex problemele de comportament clinice relevante) trebuie discutate anual.

Problemele de adaptare ar trebui analizate la 12 și la 18 ani împreună cu funcționarea neurocognitivă.

Atunci când apar probleme de adaptare, ar trebui făcută o sesizare la psihologie.

Stresul oxidativ

Stresul oxidativ este descris în cazul pacienților cu PKU și în cazul animalelor de laborator cu PKU, ca în multe tulburări (neurodegenerative). În ceea ce privește PKU ar putea fi importantă înțelegerea noastră cu privire la patofiziologia cerebrală în PKU. Există date clare care sugerează faptul că stresul oxidativ este legat de un control metabolic scăzut [101, 185] și de deficiențele de micronutrienți (seleniu, zinc, coenzima Q10 și probabil L-Carnitină) [186, 187].

Din cauza lipsei de date clinice legate de statutul anti-oxidant, nu se propune nicio monitorizare biochimică. Un bun control al Phe din sânge pare a fi important în reducerea stresului oxidativ.

DECLARAȚIA # 28: Grad de recomandare

- Nu se recomandă momentan nicio monitorizare de rutină a statutului anti-oxidant, din cauza lipsei de date referitoare la consecințele clinice ale stresului oxidativ.

- Ar trebui menținut controlul Phe din sânge în cadrul intervalelor dorite, iar deficiențele de micronutrienți ar trebui evitate, deoarece acestea reprezintă factori importanți în reducerea stresului oxidativ și a posibilelor sale consecințe.

Regimul alimentar

Regimul alimentar reprezintă baza managementului PKU. Se compune din 3 părți: restricție de proteine naturale, suplimente L-aminoacid fără fenilalanină și alimente cu conținut scăzut de proteine. Deși avem o experiență de lungă durată cu regimul alimentar, abia în ultimii ani au apărut mai multe dovezi științifice pentru a sprijini practica, însă există în continuare lacune în mai multe domenii-cheie.

Restricția de proteine naturale

Fenilalanina este un L-aminoacid indispensabil, aromatic. Este esențială pentru sinteza proteinelor [188], deci trebuie să fie furnizată într-o cantitate care susține creșterea și repararea țesuturilor în timpul copilăriei și repararea țesuturilor la maturitate, menținând concentrațiile de Phe din plasmă în intervalele recomandate [189].

Necesarul de fenilalanină

Pentru a promova sinteza proteinelor, este important să se dea cantitatea maximă de proteine naturale tolerate [190]. În PKU, toleranța individuală a Phe din punct de vedere dietetic este influențată de mai mulți factori: severitatea PKU, raportul de sinteză al catabolismului proteic net, aportul de energie, dozarea și distribuția de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină, și concentrațiile țintă de Phe din sânge. Ar trebui să se determine în mod pragmatic toleranța individuală la fenilalanină, deoarece creșterile minore de aport

de Phe nu vor afecta neapărat concentrațiile de Phe din sânge [191]. Toleranța la Phe este definită ca fiind cantitatea de Phe per kg greutate corp sau mg/zi care menține concentrațiile de Phe din sânge în intervalele stabilite. Aceasta mai poate fi de asemenea descrisă și ca toleranța la proteinele naturale exprimată în g/zi. În PKU, în general, toleranța la Phe/necesarul per kg greutate corp sunt cele mai înalte în copilăria timpurie variind de la 55 mg/kg/zi la 0–3 luni până la 27 mg/kg/zi la 12 luni [192]. După vârsta de 1 an, există o scădere lentă și constantă în toleranță per kg greutate corp, și chiar de la începutul tratării PKU prin regim s-a recunoscut faptul că copiii cu PKU clasică tolerează de obicei doar între 200 și 500 mg Phe/zi. Pacienții cu o formă mai ușoară de PKU (concentrații netratate de Phe din sânge mai puțin de 1000–1200 $\mu\text{mol/l}$), tolerează de obicei ≥ 500 mg/zi de fenilalanină dietetică. Prin comparație, în cazul în care nu există fenilcetonurie, al treilea sondaj național privind examinarea sănătății și nutriției din SUA (NHANES III) a demonstrat că aportul mediu de Phe dietetică pe zi pentru toate etapele vieții și pentru toate grupele de sex a fost de 3400 mg/zi (<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>). S-a descoperit o relație clară între toleranța la Phe la vârsta de 2 ani și la cea de 10 ani [40], deși nu se cunoaște modul în care această toleranță are legătură cu toleranța la pacienții mai în vârstă cu fenilcetonurie cu scopul de a atinge un nivel de Phe din sânge de la 120 la 600 $\mu\text{mol/L}$. Există în mod clar necesitatea de a evalua periodic toleranța la Phe în cazul tuturor pacienților, dar în mod particular în momentele de creștere rapidă, când intervin schimbări în compoziția corporală sau când se utilizează modalități de tratament diferite (de ex. BH4). În cazul pacienților care răspund la BH4, este posibil ca toleranța la proteinele naturale să se dubleze [193] sau să se mărească de patru ori [193, 194]. Cu toate acestea mai poate exista o restricție suplimentară de aport de Phe dietetică, în cazul dietelor sărace în fenilalanină, (cu și fără tratament BH4). Atât MacLeod și colab. cât și van Rijn și colab. au demonstrat în cazul a 8 (nu este clar dacă sunt pacienți bine controlați) și a 6 (bine controlați) pacienți că aportul de Phe

poate crește substanțial fără a schimba semnificativ concentrațiile de Phe din sânge

[190, 195]. De asemenea s-a arătat că aportul de Phe poate fi crescut prin administrarea unei doze mai mari de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină [196, 197]. În cele din urmă, evaluarea regulată a aportului actual de Phe comparativ cu cantitatea prescrisă este importantă pentru a ajuta la definirea toleranței actuale la fenilalanină, deoarece unii pacienți mănâncă mai multă Phe decât cantitatea care le-a fost prescrisă, fără a le afecta controlul de Phe din sânge [103, 198].

Deficiența de Phe

Mai apar încă în literatura de specialitate rapoarte privind deficiența de Phe simptomatică [80, 81]. Simptomele includ: anorexie, apatie, alopecie, erupții cutanate perineale, o creștere slabă și variabilă la copii preșcolari și chiar moartea, în timp ce anomaliiile biochimice includ aminoaciduria generalizată. Prin urmare ar trebui evitate restricțiile dietetice care nu sunt necesare.

DECLARAȚIA # 29: Grad de recomandare

Aportul de Phe ar trebui titrat metodic până când Phe din sânge este menținută constantă în cadrul limitelor de Phe țintă. Dacă există o stabilitate a controlului, ar trebui efectuată o provocare cu Phe suplimentară pentru a maximiza în mod sistematic proteinele naturale permise. Ar trebui evitată deficiența de Phe.

Necesarul de proteine

În cazul majorității pacienților este posibil ca L-aminoacizii fără fenilalanină precursori să furnizeze 52 până la 80% din aportul total de proteine [199–201]. Cu toate acestea, cantitatea optimă de aminoacizi-L a cauzat discuții multiple și este nedeterminată. Recenzia recentă a lui Cochrane concluzionează faptul că datele sunt insuficiente pentru a ajunge la vreo concluzie cu privire la doza de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină în tratamentul fenilcetonuriei [201]. Orice puncte de vedere pentru orice recomandare privind doza de aport

de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină ar trebui să includă:

- 1) recomandările privind proteina pentru persoanele sănătoase;
- 2) studii privind creșterea în PKU;
- 3) ineficiența asociată cu utilizarea aminoacizilor-L;
- 4) orice efecte funcționale ale aminoacizilor-L;
- 5) orice efecte secundare asociate cu doza de aminoacizi-L;
- 6) toleranța la proteinele naturale (adică proteine naturale + suplimente L-aminoacid fără fenilalanină = aport total de proteine). Ultima va varia în funcție de severitatea PKU, vârstă, starea clinică (de ex. prezența malnutriției/malabsorbției), creșterea și utilizarea de opțiuni de tratament suplimentar cum ar fi BH4.

În plus, estimările curente privind necesarul de proteine sunt definite ca nivelul cel mai scăzut de aport de proteine dietetice care va echilibra pierderile de azot din corp și va menține astfel masa proteinei corporale la persoane la un echilibru energetic cu niveluri modeste de activități fizice [202]. O astfel de definiție nu identifică în mod necesar aportul optim pentru sănătate, ceea ce este mai puțin de cuantificat [203], sau orice necesități specifice în situații clinice. Pentru a face toate acestea și mai complexe, se discută doar despre necesitatea de aminoacizi-L ca un întreg, când de fapt fiecare aminoacid (în special cei indispensabili) merită o atenție individuală, deoarece mulți dintre ei sunt aminoacizi neutri mari (LNAA) care pot juca un rol specific în patofiziologia PKU [2, 204].

Necesarul de proteine pentru cerințele fiziologice/de creștere

Un număr de studii observaționale (de la bebeluși la adulți) au investigat doza necesară de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină pentru o creștere optimă în PKU [192, 196, 197, 205–220]. Ele au demonstrat că creșterea în PKU este îndeosebi satisfăcătoare dacă aportul

total de proteine (în mare parte dat ca suplimente L-aminoacid fără fenilalanină) satisface recomandările sau este peste recomandările populației generale. În studiile publicate, recomandările naționale s-au bazat adesea pe nivelurile de siguranță privind aportul de proteine emise de FAO/OMS/UNU 1985 [221]. Cu toate acestea, FAO/OMS/UNU 2007 a redus recent nivelurile de siguranță privind aportul de proteine (în cazul bebelușilor sub 1 an cu aproximativ 25 până la 27%, copiii între 1–5 ani cu 17 până la 21% și copiii între 6–10 ani cu 8 până la 13%) (Tabelul 3) [202]. Niciun studiu nu a examinat creșterea în PKU la acest nivel de aport total de proteine, deci aceste cerințe nu ar trebui folosite până când nu există date publicate care să sprijine un astfel de aport scăzut de proteine în PKU. Multe centre din Europa și nu numai, prescriu aminoacizi-L/proteine totale între 2 și 3 g/kg/zi în cazul bebelușilor între 0–1 an; copiilor între 1–10 ani; 1.5–2 g/kg/zi și >10y: 1 g/kg/zi (Tabelul 4) [6, 207]. Aceste date au fost confirmate de un sondaj asupra a 63 centre pentru PKU din 18 țări, care demonstrează că modelele de prescriere a aportului total de proteine au fost influențate de țară și de locația ei în Europa (de ex. Europa de Sud, Nord, Vest, Est) [222]. În general nu ar trebui furnizată mai mult de 20% energie sub formă de proteină [223].

Digestibilitatea și biodisponibilitatea L-aminoacizilor

Nu există date suficiente cu privire la digestibilitatea și biodisponibilitatea L-aminoacizilor [203]. Necesitățile de L-aminoacizii în PKU nu au fost determinate prin prisma diverselor condiții cum ar fi aportul inadecvat de energie (L-aminoacizii absorbiți pot fi utilizați prin catabolism pentru a furniza adenozintrifosfat, la care se face referire în general ca ATP, mai degrabă decât pentru sinteza proteinelor corporale) sau aportul foarte scăzut de proteine naturale. L-aminoacizii nu necesită digestia și sunt disponibili direct pentru absorbție de către intestinul subțire [224]. Acest lucru duce la o absorbție rapidă [225, 226]. Aminoacizii din plasmă nu doar cresc repede și în concentrații și mai mari ci și cad mult mai

repede decât surse întregi de proteine cum ar fi cazeina [226]. În plus

Tabelul 3 O comparație a aporturilor de proteine recomandate de FAO/OMS/UNU 1985 și FAO/OMS/UNU raport 2007

Vârsta	FAO/OMS/UNU Raport 2007	FAO/OMS/UNU Raport 1985	% schimbare între 2007 și 1985 Nivelurile de siguranță ale aportului de proteine
Ani	Nivel de siguranță (+1.96SD) g/kg/zi	Nivel de siguranță (+1.96SD) g/kg/zi	
0.5	1.31	1.75	-25%
1	1.14	1.57	-27%
1.5	1.03	1.26	-18%
2	0.97	1.17	-17%
3	0.90	1.13	-20%
4	0.86	1.09	-21%
5	0.85	1.06	-20%
6	0.89	1.02	-13%
7	0.91	1.01	-10%
8	0.92	1.01	-9%
9	0.92	1.01	-9%
10	0.91	0.99	-8%
Fete			
11	0.90	1	-10%
12	0.89	0.98	-9%
13	0.88	0.98	-10%
14	0.87	0.94	-7%
15	0.85	0.87	-2%
Băieți			
11	0.91	0.99	-8%
12	0.90	0.98	-8%
13	0.90	1	-10%
14	0.89	0.97	-8%
15	0.88	0.96	-8%

retenția de azot [227] după ingestia de L-aminoacizi este mai puțin eficientă decât după ingestia de proteine bogate în cazeină, sugerând un transfer mai puțin eficient de L-aminoacizi în proteinele tisulare și plasmatică [225, 228]. Există de asemenea o sugestie de oxidare crescută atunci când suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină sunt luate în doze unice mari [229], dar acestea pot fi reduse în doze mici și frecvente de suplimente L-aminoacizi fără

fenilalanină, în special dacă sunt administrate legate de proteina intactă [230].

În general, este bine stabilit faptul că suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină sunt asociate cu o eficiență biologică mai scăzută în comparație cu sursele de proteine naturale și un factor compensator trebuie luat în considerare pentru aceasta în recomandările privind necesarul de proteine. Unii au sugerat că ar trebui să se furnizeze un procent suplimentar de 20% de L-aminoacizi pentru a compensa pentru ineficiențele lor (directivele olandeze, nepublicate). Acest lucru s-a bazat pe mai multe niveluri de siguranță recomandate pentru proteine, incluzând FAO/OMS/UNU [221] și [202]. SUA a recomandat cotele dietetice (DZR) și propune, de asemenea, o ajustare de aproximativ 20%, pentru a compensa pierderile datorate digestibilității și calității proteinelor în special pentru dietele vegetariene, dar necesitățile lor de bază privind proteinele sunt mai mari decât cele din nivelurile de siguranță din 2007 referitoare la aportul de proteine [202]. Sugerăm furnizarea unui procent suplimentar de 20% de L-aminoacizi pentru a compensa pentru „scorul de aminoacid indispensabil digerabil” și de asemenea un alt procent de 20% L-aminoacizi pentru a optimiza impactul acestora asupra controlului Phe din sânge. Acesta duce la un total de 40% L-aminoacizi suplimentari, deși doza optimă pentru această funcție este nedeterminată.

De exemplu, dacă unui bărbat cu PKU cu o greutate corporală de 100 kg (greutatea corporală ideală 70 kg) i se alocă 6 g/zi proteine naturale, aportul de L-aminoacizi este calculat după cum urmează: 70 (greutatea corporală ideală) $\times$ 0.8 (nivelul de siguranță de aport de proteine) = 56 g/zi necesarul total de proteine.

Pentru a calcula necesarul de L-aminoacid: aport total de proteine (56 g/zi) - aport de proteine naturale (6 g/zi) = 50 g/zi. Acesta este corectat cu un procent adițional de 40% L-aminoacizi din substitutul de proteine = 50 g/zi $\times$ 1.4 = 70 g/zi.

În mod ideal necesarul de proteine ar trebui să se bazeze pe greutatea corporală ideală relaționată cu înălțimea și vârsta. Acest lucru

este important în special în cazul pacienților supraponderali și obezi, deoarece aportul lor total de proteine poate fi extrem de mare dacă se bazează doar pe greutatea actuală [231].

Efectul funcțional al suplimentelor L-aminoacid fără fenilalanină

Înlocuitorii de proteine ar trebui să furnizeze o sursă adecvată de L-aminoacizi indispensabili fără fenilalanină. S-a stabilit foarte clar că aceștia scad concentrațiile de Phe din sânge [115, 232–234]. S-a observat de asemenea că concentrațiile de Phe din sânge cresc atunci când pacienții nu își iau suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină așa cum au fost prescrise [232, 235]. Dozele mai mari de suplimente L-aminoacizi fără fenilalanină sunt asociate cu controlul îmbunătățit al Phe [233] și cu o toleranță Phe mai mare [196, 197]. O parte din aceasta a fost atribuită anabolismului îmbunătățit asociat cu o doză mai mare de L-aminoacizi, dar poate fi, de asemenea legată de capacitatea LNAA specifice individuale (histidina, izoleucina, metionina, leucina, treonina, triptofan, tirozina și valina) în cadrul suplimentelor pentru a modifica transportul Phe la nivelul epiteliului intestinal [236]. În cadrul suplimentelor normale de L-aminoacizi fără fenilalanină 35–50% din totalul de L-aminoacizi sunt furnizați de LNAA. Două studii clinice LNAA randomizate și controlate demonstrează că ele reduc semnificativ concentrațiile de Phe din sânge [235, 237, 238]. L-aminoacizi neutri și cationici mari (lizină și arginină) traversează mucoasa intestinală printr-o proteină purtătoare similară cu aceea a barierei hematoencefalice. În cadrul studiilor in vitro care investighează transportul epitelial intestinal, lizina, histidina, leucina și tirozina reduc semnificativ transportul Phe

Tabelul 4 Recomandările raportate internațional privind proteinele pentru aportul echivalent de proteine (g/kg/zi) în PKU

Vârsta ani	Bruxel Belgia [6] ^a	München Germania [6] ^a	Copenhaga Danemarca [6] ^a	Madrid Spania [6] ^a	Milano Italia [6] ^a	Oslo Norvegia [6] ^a	Groningen Olanda [6] ^a	Varșovia Polonia [6] ^a	Ankara Turcia [6] ^a	Birmingham Regatul Unit [6] ^b	Portugal [485] ^c	Regatul Unit (Consiliul ptr Cercetare medicală PKU) [486]	Franța [487]	SUA [223]
0.1an	≤2	2–2.3	2–3	3	Depinde de toleranța Phe	2.5	2–2.5	2.4	2	3	2–3	3	Vârsta EAR	2.5–3.5
1-3ani	1.2	1.7	2	2.5		2–2.5	1.8–2	1.6	1.5	3	2–2.5	3	Vârsta EAR	≥30 g/d
4-10ani	1.2	1.4–1.6	2	2		1.5–2	1.5	1.6	1.5	2	1–2	2	Vârsta EAR	≥40 g/d
>10ani	1	0.8–1.1	10-14ani: 1.5 >14ani: 1	1.5		1–1.5	1–1.2	1.2	1.2	10-14ani: 1.5 >14ani: 1	1–1.5	Nu a fost raportat	Vârsta EAR	≥50 g/d to ≥65 g/d
Adult	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	Fără date colectate	1	1	Nu a fost raportat	Vârsta EAR	≥70 g/d

EAR cerința medie estimată

^aCantitatea echivalentului de proteine din substitutul de proteine (g/kg/zi); ^b Proteine totale inclusiv proteine din schimburile de Phe (g/kg/zi); ^c Recomandări de substitut de proteine pe baza suplimentelor L-aminoacid fără fenilalanină mai bine decât echivalentul de proteine

[236]. Acest lucru sugerează faptul că competiția cu transportul de Phe poate fi atinsă prin concentrații mari de L-aminoacizi cationici și LNAA în intestin

[236]. Există de asemenea dovezi care demonstrează că LNAA blochează transportul de Phe peste bariera hematoencefalică [239–242]. Prin urmare s-a stabilit în PKU că L-aminoacizii din suplimentele de L-aminoacizi fără fenilalanină fac mai mult decât să furnizeze proteine de înlocuire pentru creștere și pentru menținerea masei proteinelor din organism. Ei au rol în controlul Phe din sânge, inhibă transportul fenilalaninei la creier și posibil și prin intestin, și dovezile sugerează faptul că dozele mai mari îmbunătățesc toleranța la fenilalanină. În cazul atleților, deși exercițiile fizice sunt considerate a avea un impact major asupra metabolismului proteinelor, și proteinele suplimentare pot fi necesare pentru a sprijini cererile de energie globale, nu putem să dăm o recomandare cu privire la nici una dintre cerințele de proteine suplimentare pentru sporturile de performanță, deoarece această chestiune nu a fost studiată în cadrul fenilketonuriei.

Efectele adverse ale suplimentelor L-aminoacid fără fenilalanină

Trebuie avute în vedere oricare dintre efectele secundare ale suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină. Suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină sunt hiperosmolare și astfel pot provoca tulburări gastro-intestinale

[231]. Osmolaritatea înlocuitorilor de proteine destinate copiilor variază de la 600 la 2700 mosmol/kg H₂O, în funcție de diluarea lor cu apă, în comparație cu 300–975 mosmol/kg H₂O pentru nutriție enterală pediatrică pe bază de proteine din lapte (date de pe fișele tehnice ale producătorilor). S-au raportat dureri abdominale, diaree și constipație la o serie mică de copii mici [243]. De asemenea, aportul mai mare și pe viață de suplimente cu L-aminoacizi fără fenilalanină este legat de proteinurie și de scăderea ratei de filtrare glomerulară la adulți

[199], deși acest lucru nu a fost studiat într-un mod controlat. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru a determina dacă acestea ar trebui să fie parte din îngrijirea de rutină.

Sănătatea dentară poate fi afectată de suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină, dar puține studii au examinat sănătatea dentară în PKU. Un studiu nu a raportat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește cariile dentare între un grup de copii cu PKU și subiecți controlați, cu 75% dintre toți copiii fiind fără carii. Cu toate acestea, ei au identificat mai multe semne de uzură a dinților la copiii cu PKU, asociată cu aciditatea titrabilă din suplimentele aromate de L-aminoacizi fără fenilalanină (92.86–126.8 mEq/l), care este semnificativ mai mare decât în suplimentele fără arome (4.18–14.0 mEq/l) și coca cola (38.56 mEq/l) [244].

DECLARAȚIA # 30: Grad de recomandare **C/D**

Aportul total de proteine ar trebui să furnizeze niveluri sigure de aport de proteine în funcție de vârstă (FAO/WHO/UNU 2007) cu un procent suplimentar de 40% din suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină

Suplimentarea L-aminoacizilor

În cazul pacienților cu PKU care necesită restricții severe în ceea ce privește aportul de proteine naturale, este esențială punerea la dispoziție a unui înlocuitor/substitut de proteine adecvat, fără fenilalanină, pentru prevenirea deficienței de proteine și pentru optimizarea controlului metabolic. Înlocuitorii de proteine sunt obținuți în principal din L-aminoacizi fără fenilalanină și mai puțin frecvent din proteine glicomacropptide cu nivel scăzut de fenilalanină. Suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină trebuie administrate uniform pe parcursul zilei [103, 233] pentru a minimaliza pierderile de L-aminocizi din cauza oxidării și pentru a ajuta la minimalizarea fluctuațiilor concentrațiilor de Phe din sânge pe parcursul a 24 h. Prin urmare sfătuim să se separe L-

aminoacizii fără fenilalanină în cel puțin 3 porțiuni egale pe parcursul zilei. Doza și administrarea suplimentului L-aminoacid fără fenilalanină ar trebui să fie administrată de către dieteticianul metabolic și/sau medic.

și creștere. Nu s-a determinat profilul ideal de L-aminoacid în ceea ce privește suplimentele de L-aminoacizi fără fenilalanină.

Suplimentarea L-aminoacizilor fără-fenilalanină cu adaos de nutrienți

Multe suplimente cu L-aminoacid fără fenilalanină conțin suplimentul cantităților variabile de carbohidrați [245], vitamine, minerale, și lungul lanț de acizi grași polinesaturați (LC-PUFA), cu scopul de a îndeplini necesitățile nutriționale pentru populația țintă de o anumită vârstă. Scopul este acela de a asigura faptul că sunt îndeplinite necesitățile dietetice pentru toate vitaminele, minerale și LC-PUFA, atunci când sunt prescrise dozele medii pentru populația țintă de o anumită vârstă. Cu toate acestea, dozele mai mari sau mai mici de suplimente cu L-aminoacid fără fenilalanină pot afecta în consecință, aportul de vitamine și minerale. Două studii de observație pe termen lung au raportat impactul suplimentelor cu L-aminoacid fără fenilalanină cu micronutrienți suplimentari asupra statutului micronutrienților [118, 246]. Recenzia făcută de Robert și colab. [120] cu privire la studiile similare referitoare la statutul micronutrienților în PKU au sugerat că au existat mai puține deficiențe de la mijlocul anilor '90 încoace, când a sporit practica de a adăuga vitamine, minerale și de a urmări mineralele până la suplimentele cu L-aminoacid fără fenilalanină.

Echilibrul de L-aminoacizi în suplimente

În ceea ce privește populația obișnuită, există linii directoare cu privire la modelul de marcare al L-aminoacid-ului pentru bebeluși, copii și adulți [202, 203]. În ceea ce privește bebelușii, se consideră conținutul de aminoacid din laptele matern are cea mai bună estimare a necesarului de aminoacizi, dar datele de la vârsta de 1 an până la maturitate nu sunt demne de încredere [203] și de aceea orice cerințe pentru copii sunt estimate utilizând o abordare factorială pe baza necesităților de L-aminoacid pentru mentenanță

Prezentarea suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină

Pentru copii peste 12 luni, suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină sunt prezentate în special ca pulberi aromate/fără arome (cutii/plicuri premăsurate) și lichide gata de băut (pungi, sticle și tetrapak). Pulberile sunt gândite să fie folosite fie ca un gel/pastă, băutură sau amestecate cu alimentele. Suplimentar sunt disponibile cantități mici de produse de înțărare, capsule și tablete. Complanța la suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină este raportată ca fiind o problemă majoră, în principal asociată cu gustul lor amar [189, 247, 248]. Neluarea cantității prescrise este legată de un control metabolic scăzut [232, 235]. Cu toate acestea, dovezile recente sugerează că gustul îmbunătățit, volumul, prezentarea și disponibilitatea (prin livrare la domiciliu) preparatelor existente a îmbunătățit complianța pe termen lung, în special la adolescenții care consumă suplimente L-aminoacid fără fenilalanină în formă lichidă [246, 249, 250]. Prin urmare este important ca pacienții să aibă o variantă potrivită la alegere privind suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină corespunzătoare vârstei.

Perioada de tranziție a suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină

Multe dintre suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină sunt destinate diferitelor grupe de vârstă, de ex formula L-aminoacid fără fenilalanină destinată bebelușilor, produse de înțărare și pentru copiii mici, sau suplimente destinate copiilor de școală, adolescenților și adulților. Nu există studii publicate care să indice cea mai bună soluție pentru a sprijini pacienții care trec de la suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină dintr-un grup de vârstă în altul. S-a stabilit că neofobia este prevalentă în cazul copiilor cu PKU și mulți consideră că schimbarea este deosebit de dificilă [251]. Poate fi justificată o abordare sistematică, treptată cu trecerea atentă de la un produs la altul, dar aceasta necesită cercetare.

Surse alternative de înlocuitor de proteine

Glicomacropeptida (GMP) este o sursă de proteine săracă în Phe derivată din proteinele din zer, folosită ca o alternativă la suplimentele de L-aminoacid fără fenilalanină în tratamentul PKU. Disponibilă pe piață, proteina GMP necesită totuși suplimentarea cu o proporție semnificativă de L-aminoacizi inclusiv tirozină, triptofan, histidină și leucină [252] și conține și puțină fenilalanină. În ceea ce privește fenilcetonuria, cercetarea GMP destinată consumului uman este limitată. Date pe termen scurt, dintr-un studiu mic controlat referitor la pacienții mai în vârstă, sugerează faptul că concentrațiile de Phe ca urmare a privării de mâncare și azotul ureic sanguin au fost semnificativ mai mici cu GMP comparativ cu suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină [253]. Există de asemenea sugestia că GMP scade concentrațiile postprandiale ale apetitului stimulând hormonul grelină și poate ajuta la promovarea sațietății [254]. Până acum nu a fost raportat niciun rezultat pe termen lung și nu a fost publicată nicio informație cu privire la statusul nutrițional sau siguranța GMP la copiii mai mici de 11 ani. Nu ar trebui considerată ca o sursă alternativă de proteine echivalentă pentru vârsta copilăriei sau pentru perioada sarcinii, până când nu sunt disponibile mai multe date.

DECLARAȚIA # 31: Grad de recomandare



Înlocuitorul de proteine fără fenilalanină sub forma L-aminoacizilor ar trebui furnizat tuturor pacienților cu PKU tratați cu o dietă săracă în Phe consumând mai puțin decât FAO/OMS/UNU 2007 nivelele de siguranță ale aportului de proteine naturale.

Suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină ar trebui administrate în mod egal, cel puțin de 3 ori pe parcursul zilei.

Cu scopul de a ajuta complianța, toți pacienții cu PKU ar trebui să aibă posibilitatea de a alege în ceea ce privește suplimentele L-aminoacid fără fenilalanină potrivite vârstei.

Necesități nutriționale

Necesarul de calorii și consumul de energie

Se presupune că necesarul de energie în cazul pacienților cu PKU este similar cu acela pentru persoanele sănătoase, deși există foarte puține date publicate care să susțină această teorie. Allen și colab. au raportat că consumul de energie în repaus la copiii cu PKU nu a diferit de cel al copiilor obișnuiți și datele care descriu aportul de energie la pacienți ar sugera că sunt aproape de necesitățile de energie medie estimată [255]. Rohde și colab. [191] au descoperit că pacienții au consumat 95% din DZR, așa cum a fost agreat de către țările vorbitoare de limbă germană (DACH-RDA/DZR). MacDonald și colab. [256] au indicat un aport de energie mediu de 105% din necesarul mediu estimat, și Rocha și colab. [257] au indicat că pacienții cu PKU clasic au consumat un surplus de 100 kcal/zilnic față de pacienții cu formă ușoară de PKU și 200 kcal/zilnic mai mult decât pacienții cu HPA. Există un număr de rapoarte în creștere cu privire la incidența crescută de supraponderabilitate și obezitate în PKU [258], dar în Portugalia și în Regatul Unit al Marii Britanii s-a arătat că aceasta este similară cu cea a grupelor aflate sub control [257] sau cu cea a populației generale [77]. Deși există unele asocieri cu complianța slabă, în special în cazul femeilor cu concentrații mai mari de Phe în sânge [77, 258, 259], momentan nu există o corelație directă cu consumul de alimente bogate în carbohidrați și supraponderabilitatea și obezitatea la pacienții cu PKU.

Fără a aduce atingere importanței evitării aportului de energie în exces, este la fel de important ca necesitățile medii de energie în raport cu vârsta, să fie îndeplinite în scopul utilizării în mod optim a proteinelor dietetice, prevenind catabolismul (care are ca rezultat creșterea Phe din sânge) [260–262]. Catabolismul este definit ca metabolism de degradare care descompune moleculele complexe sub formă de proteine sau lipide, eliberând energie. Sinteza proteinelor și catabolismul sunt dependente de energie și sunt astfel sensibile la privarea de energie dietetică. Insulina este secretată ca răspuns la aportul de carbohidrați (și proteine), promovând absorbția

celulară și folosirea L-aminoacizilor. Energia și/sau depleția glucozei va avea ca rezultat defalcarea L-aminoacidului (în special lanțul ramificat) (gluconeogeneză) pentru a satisface necesitatea minimă de glucoză, care poate duce în final la o pierdere a controlului metabolic. Când se scade aportul de energie, se mărește proteina necesară pentru menținerea aceleiași retenții de azot, proporțional cu descreșterea energiei [263–265].

Deși este destinată să dea o distribuire procentuală de energie, carbohidrați și grăsimi similare recomandărilor pentru o populație sănătoasă, în cadrul unui regim alimentar slab în Phe, doar 20 până la 25% din energie este asigurată de grăsime [266, 267] (o dietă tipic omnivoră va oferi cel puțin 35% din energia provenită din grăsimi). Acest lucru se datorează unui aport scăzut de grăsimi/proteine din alimente și creșterii de carbohidrați pentru a furniza aproape 60% din necesarul de energie [256, 257], cu 15% din surse echivalente de proteine. De aceea, un regim alimentar strict redus în fenilalanină are de asemenea o dietă redusă de acid linoleic, acid arahidonic și fără surse dietetice de acid eicosapentaenoic (EPA) și DHA [268]. Dovezile sugerează că copiii cu PKU au concentrații reduse de DHA în plasmă și fosfolipide membranare, când sunt comparați cu copiii aflați sub control [266, 269–271]. Studiile clinice controlate cu DHA ± suplimente de acid arahidonic [272, 273] au dus la o îmbunătățire a statusului LC-PUFA. Este important să se ia în considerare suplimentarea cu EPA și DHA, dacă acestea nu sunt deja adăugate suplimentului L-aminoacid fără fenilalanină precursor. Doza optimă de DHA/EPA la copii nu s-a stabilit, dar dozele între 180 și 500 mg zilnic sunt furnizate de suplimentele de L-aminoacizi fără fenilalanină pentru copiii cu vârste cuprinse între 2 și 16 ani.

Necesarul de micronutrienți

Aportul de micronutrienți trebuie să îndeplinească cel puțin aporturile nutriționale de referință teoretice legate de vârstă pentru populația normală. Principalele surse de micronutrienți sunt chimice și de obicei sunt

adăugate suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină. Biodisponibilitatea tuturor micronutrienților adăugați la suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină nu este bine studiată, și există puține date cu privire la statusul de micronutrienți la pacienții cu PKU, care urmează atât regimul alimentar strict cât și pe cel relaxat.

DECLARAȚIA # 32: Grad de recomandare

În PKU, aportul nutrițional de energie, macronutrienți și micronutrienți trebuie să satisfacă aceleași cantități medii estimate/valori de referință dietetice ca și în cazul populației sănătoase.

Toate grupele de vârstă trebuie să se concentreze pe realizarea unui aport echilibrat în ceea ce privește toți nutrienții, evitând catabolismul sau deficiența, dar prevenind excesul de orice nutrient care ar putea duce la supraalimentație sau toxicitate. Nutrienții suplimentari (vitamine, minerale și LC-PUFA) adăugați la suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină trebuie să fie în cantitățile care cel puțin vor satisface „valorile de referință dietetice” ale populației normale.

Trebuie efectuată evaluarea aportului dietetic la fiecare vizită în ambulatoriu, cu o atenție specială direcționată către pacienții care nu realizează complianța, care nu au prescrise suplimente L-aminoacizi fără fenilalanină (cu adaos de micronutrienți), sau care se află într-un risc mai mare de deficiență nutrițională.

Alimente cu conținut redus de proteine, fructe și legume

S-a creat un număr de alimente sărace în proteine pentru PKU și acestea sunt importante pentru satisfacerea apetitului și pentru furnizarea varietății într-un regim cu Phe redus [274]. Disponibilitatea de alimente sărace în proteine reprezintă un element esențial în aplicarea cu succes a unui regim alimentar cu Phe redus. Multe alimente de bază regulate, cum ar fi pâinea, făina și paste bazate pe făină de grâu, nu sunt permise într-o dietă cu Phe redusă, deoarece acestea conțin prea multe proteine naturale. În schimb acestea sunt înlocuite cu alimente echivalente sărace în proteine, produse din amidonuri alimentare (amidon din grâu, cartof și porumb). Aceste alimente speciale sărace în proteine trebuie să conțină Phe ≤ 50 mg/100 g (echivalentul proteinei: 1 g/100 g) de produs uscat. Acestea sunt o sursă importantă de energie, cresc varietatea dietetică și ajută la complianța dietetică. Cu toate acestea, ele trebuie să nu conțină mai multă energie, grăsimi, carbohidrați sau zahăr decât echivalentul lor de alimente care conțin proteine naturale. Deși nu s-a făcut un raport formal cu privire la contribuția de energie din aceste alimente, ele pot furniza de la 35 la aproape 50% aport de energie în cazurile de fenilketonurie severă. Toți pacienții trebuie să aibă acces la opțiuni privind alimentele de bază accesibile sărace în proteine (de ex. înlocuitori pentru pâine, paste, cereale, făină, ouă, lapte).

În PKU, majoritatea fructelor și legumelor oferă doar 30–40 mg Phe per 1 g de proteină [275] comparativ cu alimente precum laptele și cerealele care conțin 50 mg Phe per 1 g de

proteină. Există dovezi că fructele și legumele (cartofii nu au fost testați) cu un conținut de Phe de <75 mg/100 g de aliment nu cresc concentrațiile de Phe din plasmă [276]. În plus, legumele care conțin Phe între 76 și 100 mg/100 g din aliment nu cresc concentrațiile de Phe din plasmă atunci când sunt mâncate în porții mici. De asemenea, în studiile pe termene scurte și în cele pe termen lung, nu s-a arătat că utilizarea de către alte țări de fructe și legume similare „libere” ar afecta în mod advers controlul Phe din sânge [191, 277, 278]. Tabelul 5 pune la dispoziție o privire de ansamblu asupra acestor lucrări.

Permisiunea de a consuma fără limite fructe și legume cu un conținut de Phe <75 mg/100 g din aliment va permite o varietate alimentară mai mare și libertate și va ajuta complianței dietetice. O excepție o constituie cartofii. Aceștia au un conținut variabil de Phe și efectul lor asupra controlului Phe în ceea ce privește includerea lor „liberă” în alimentația dietetică necesită testări suplimentare.

DECLARAȚIA # 33: Grad de recomandare



Fructele și legumele (cu excepția cartofilor) care conțin Phe ≤ 75 mg/100g din aliment pot fi date în siguranță fără măsurătoare sau estimare în cadrul unui regim alimentar cu Phe redusă, fără pierderea controlului Phe din sânge. Unele fructe și legume care nu sunt restricționate trebuie încurajate în dietă încă de timpuriu în viață pentru a încuraja modele de alimentație sănătoase pe termen lung.

Alăptarea

Alăptarea oferă mai multe avantaje nutriționale, psihologice și practice. În general are un conținut redus de Phe

Tabelul 5 Dovezi care susțin folosirea liberă a fructelor și legumelor care conțin Phe ≤ 75 mg/100 g

Referință	N	Criteriu fruct/leg	Concept de studiu	Schimbare în aportul de Phe	Controlul Phe în sânge	Gradul de dovezi
MacDonald și colab. 2003 [276]	15	Folosirea liberă a fructelor și leg ≤ 75 mg/100 g Phe Fără cartofi	15 săptăm provocare sistematică	Phe mediu # Aprox 50 mg/zi	Nici un impact asupra controlului Phe	2-/C
Rohde și colab. 2012 [191]	14	Folosirea liberă a fructelor și leg ≤ 75 mg/100 g Phe	2 săptăm studii încrucișat randomizat	Phe mediu # Aprox 50–60 mg/zi	Nici un impact asupra controlului Phe	1-/B
Rohde și colab. 2014 [277]	19	Folosirea liberă a fructelor și leg ≤ 75 mg/100 g Phe	1 an studiu de supraveghere	Phe mediu # Aprox 60–70 mg/zi	Nici un impact asupra controlului Phe	2-/C
Zimmermann și colab. 2012 [278]	50	Folosirea liberă a fructelor și leg ≤ 100 mg/100 g Phe Nu cartofi	Până la 3 ani studiu de supraveghere	Nu a fost raportat	Nici un impact asupra controlului Phe	2-/C

N numărul de pacienți

(46 mg/100 mL), conține acizi grași cu lanț lung polinesaturați și multe componente bioactive non-nutriționale, este convenabil, reduce numărul de sticlute pentru sugari, și îi dă mamei un oarecare control în ceea ce privește procesul de hrănire

[279]. Multe studii au raportat un control satisfăcător al Phe din sânge și creștere cu utilizarea sa [280–285] și este susținut de multe centre PKU [6].

Au existat diferite abordări în ceea ce privește tehnica de hrănire a copilului la sân. Multe au raportat alăptarea la comandă pe principiul de a da un volum măsurat de formulă fără fenilalanină pentru sugari înainte de hrănirea la sân, reducând astfel stimularea și producția de lapte la nivelul sânelui, reducând în acest fel laptele de la sân și aportul de fenilalanină. Concentrațiile de Phe din sânge sunt folosite pentru determinarea volumului de formulă pentru sugari fără fenilalanină [279, 284]. Van Rijn și colab. [285] au alternat hrănirea între alăptare și hrănirea cu sticluta cu formula pentru sugari cu L-aminoacizi fără fenilalanină și au putut obține un control acceptabil al Phe din sânge.

În cazul sugarilor cu PKU ar trebui încurajată hrănirea la sân combinată cu formula cu L-aminoacizi fără fenilalanină. Este asociată cu creșterea și cu controlul satisfăcător al Phe din sânge pe termen lung.

Aspartamul

Aspartamul (E951) (1-aspartyl-1-Phe methyl ester) este un îndulcitor intens derivat din dipeptide compuse din Phe (50%), acid aspartic (40%) și metanol (10%) [286, 287]. Este o sursă de Phe. Este adăugat la băuturile răcoritoare, gumele de mestecat, dulciuri, deserturi, jeleuri și îndulcitori de masă. Cantitățile aproximative de aspartam în alimente sunt: o doză de cola dietetică de 360 ml este de 130 mg, 1 porție jeleu aromatizat cu aspartam este de 40 mg, 1 linguriță de îndulcitor artificial 15–20 mg și 1 bucată de gumă de mestecat fără zahăr 5 mg. În anii '80/'90, multe studii mici de intervenție (controlate și necontrolate) au examinat impactul aspartamului asupra pacienților cu PKU, majoritatea studiilor demonstrând o mică dar consistentă creștere a concentrațiilor de Phe din sânge din cauza aspartamului [287–295]. Din fericire există mulți alți îndulcitori artificiali disponibili care nu conțin Phe. Acești îndulcitori artificiali includ sucraloza, zaharina, și acesulfam de potasiu, deci aspartamul este mai

ușor de evitat în regimurile alimentare sărace în fenilalanină.

Îndulcitorul neotam conține de asemenea Phe, dar disponibilitatea Phe este mult mai redusă din cauza inabilității de a descompune legătura peptidică dintre acidul aspartic și Phe [296].

DECLARAȚIA # 35: Grad de recomandare B

Îndulcitorul artificial aspartam, în special cel din băuturi și îndulcitori de masă este mai bine să fie evitat de către pacienții aflați la regim alimentar sărac în fenilalanină.

Suplimentarea cu tirozină

În PKU, Tyr este un L-aminoacid indispensabil pentru că nu este furnizat endogen prin intermediul hidroxilării fenilalaninei sau numai într-un grad limitat. L-tirozina este importantă pentru biosinteza neurotransmițătorilor din creier (epinefrină, norepinefrină și dopamină), tirozina și melanina, pigmenți ai pielii. Variațiile zilnice ale concentrațiilor de tirozină din sânge sunt mari în cazul suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină care sunt suplimentate cu tirozină. Când are loc privarea de hrană pe timpul nopții, concentrațiile de Tyr din sânge sunt adesea scăzute, dar apoi urcă imediat după ce are loc aportul de suplimente de L-aminoacizi fără fenilalanină [114], chiar dacă este administrată în doze egale ca frecvență pe parcursul zilei. În >80% din 12 subiecți cu PKU, concentrațiile de Tyr au apărut trecător mai mari decât intervalul de referință, deși nu au fost asociate cu consecințe adverse [114, 297]. Prin urmare suplimentarea de Tyr în PKU produce creșteri marcate dar nesustenabile a concentrațiilor de Tyr din plasmă.

Tyr este adăugată la toate suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină furnizând de la 9 până la 11% din L-aminoacizii lor. Prin urmare, majoritatea suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină furnizează aproximativ 100 mg/g proteină echivalentă tirozinei, ceea ce este aproape dublul concentrației găsite în laptele matern și depășește cu mult cantitatea dintr-un regim alimentar normal (în proteina naturală, în general 4% din L-aminoacizi sunt din Tyr). Un pacient care consumă 30 g/zi de proteină echivalentă din suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină va lua 3 g/zi Tyr, și astfel depășește

recomandările obișnuite pentru populația sănătoasă [202, 298]. Liniile directe din SUA pentru PKU sugerează următorul aport de Tyr: copiii sub 1 an, 1100–3000 mg/zi; 1- < 4 ani, 2800–3500 mg/zi; și de la 4 ani până la maturitate, de la 4000 până la 6000 mg/zi [102], dar nu este clar cum a fost calculat acest lucru. Cantitatea optimă de Tyr furnizată într-o dietă săracă în Phe este necunoscută, dar suplimentarea adițională în exces a cantităților adăugate la suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină nu este asociată cu beneficiile.

Pentru îmbunătățirea funcționării neuropsihice, unele clinici au dat Tyr suplimentar față de cantitățile adăugate la suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină [299]. Meta-analiza a 3 studii clinice randomizate încrucișate [300–302] studiind 56 de subiecți cărora li s-au dat 2500 mg/zi [300] sau 100 mg/kg/zi [301, 302] din Tyr, au descoperit că, deși erau îmbunătățiri ale concentrațiilor de Tyr din sânge, nu a fost asociată cu îmbunătățiri ale rezultatelor neurologice [303].

În cele din urmă, adăugarea de praf de Tyr suplimentar într-o dietă săracă în Phe este problematică. Deși are un gust puternic, are o solubilitate slabă care duce la nesiguranță cu privire la cantitatea efectivă primită atunci când este adăugată la lichide; doza suplimentară necesară este de obicei mică și astfel este dificil să se măsoare cu acuratețe și să se administreze în mod egal pe parcursul zilei.

DECLARAȚIA # 36: Grad de recomandare B

Tirozina este adăugată deja la toate suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină în PKU, iar suplimentarea adițională nu este recomandată în îngrijirea de rutină.

Aminoacizi neutri mari

LNAA fără Phe includ triptofan, histidină, tirozină, metionină, treonină, leucină, izoleucină și vazelină. Se consideră că acestea au mai multe funcții potențiale în PKU: 1) Phe mai scăzut în sânge concurând cu captarea Phe la nivelul barierei de sânge a intestinului [236–238] deși acest lucru nu este raportat de către toate studiile; 2) reducerea concentrațiilor de

Phe din creier prin demonstrarea competiției cu Phe pentru trecerea barierei de sânge a intestinului [240, 242, 304, 305]; 3) creșterea concentrațiilor de neurotransmițători cerebrali (serotonină, norepinefrină și epinefrină) [242]; și 4) creșterea unor concentrații de aminoacizi neutri cerebrali mari, cum ar fi tirozina, triptofan, vazelină, leucină și izoleucină și aminoacizi cu catenă ramificată (BCAA) [242]. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu clinic randomizat încrucișat cu 16 pacienți, Schindeler și colab.

[235] au examinat efectul LNAA în combinație cu regimul alimentar și cu suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină. Aceștia au concluzionat că suplimentarea adițională de LNAA era de valoare limitată, dar ar putea fi benefică în cazul acelor care nu realizează complianța la suplimentele lor L-aminoacizi fără fenilalanină [235].

Deși unele centre administrează ca rutină suplimente LNAA fără fenilalanină pacienților mai în vârstă care sunt incapabili de complianță la tratamentul dietetic, aceste suplimente au rămas netestate în cazul copiilor cu vârsta sub 11 ani. De asemenea, utilizarea lor nu este raportată în timpul sarcinii. În general în PKU, au existat puține dovezi care să susțină utilizarea lor de rutină și este necesar să se experimenteze mai departe în acest sens pentru a se determina care sunt dozele ideale și cantitatea pentru fiecare L-aminoacid specific din cadrul suplimentului de LNAA.

DECLARAȚIA # 37: Grad de recomandare

Există dovezi inadecvate care sprijină utilizarea de rutină a LNAA pentru fenilcetonurie. Aceștia nu trebuie administrați copiilor (< 12 ani) sau în timpul sarcinii.

Boala

S-a stabilit clar că nivelurile de Phe cresc pe parcursul bolii. Deși pacienții nu se află într-un risc acut, este posibil ca concentrațiile de Phe să rămână mari până când s-au redus simptomele. În plus, așa cum s-a arătat în cazul altor boli metabolice ereditare (IMD), se știe că copiii experimentează mai multe episoade de boală în primii ani, atunci când, în PKU, aceștia sunt extrem de vulnerabili la efectele concentrațiilor de Phe ridicate de lungă durată (și poate și fluctuante). În general, managementul medical al bolii ar trebui să fie identic cu cel pentru ceilalți copii. Totuși, unele măsuri de precauție sunt importante, așa cum se arată în paragraful următor.

Infecția, așa cum apare la toți bebelușii și copiii, afectează necesarul lor de și utilizarea de energie și proteine. După Gardiner și Barbul [306], abilitatea intestinului subțire de a absorbi L-aminoacizi este diminuată în timpul septicemiei. Modificările metabolice în timpul infecției includ creșterea pierderii de azot, creșterea necesarului de energie, catabolismul proteinelor musculare care duce la creșterea concentrațiilor de Phe din plasmă, conversia L-aminoacizilor în glucoză, și sinteza diminuată a proteinelor în fază acută de către ficat. Infecțiile ușoare până la moderate sporesc necesarul de energie cu 20 până la 30% [307]. Infecția severă crește necesarul de energie cu aproximativ 50% peste nivelul de bază [308] și se estimează că există un procent de 13% creștere a consumului de energie per grad Celsius la febră [309]. S-a arătat că carbohidrații îmbunătățesc echilibrul de azot mai mult decât cantitatea izocalorică de grăsimi în cazul pacienților catabolici aflați pe nutriție parentală [310]. În plus există dovezi că suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină suprimă concentrațiile de Phe din sânge [234]. De aceea considerăm că este important ca suplimentele L-aminoacizi fără fenilalanină și băuturile cu un conținut mare de carbohidrați să fie administrate în timpul infecției pentru a ajuta la reducerea pierderii de proteine musculare și la reducerea potențială a impactului asupra controlului deteriorat de Phe din sânge, deși acest lucru rămâne nestudiat. Importanța diminuării proteinelor naturale pe parcursul fiecărui episod de boală este de asemenea neclară, deși diminuarea proteinelor naturale în timpul episoadelor de boală pot fi necesare în cazul pacienților tratați cu regim alimentar și/sau BH4 [311]. Ar trebuie administrate antipiretice pentru combaterea temperaturilor mari. Tratamentul cu antipiretice/analgezice, cum ar fi, paracetamol și ibuprofen, se consideră că crește aportul de alimente, lichide și energie pe parcursul bolii. Tabelul 6 rezumă sfaturile dietetice în caz de boală.

Pentru orice boală, în cazul în care nu se găsește o medicație potrivită care să nu conțină aspartam, este mai bine să se folosească

medicamente care conțin aspartam (de ex antibioticele) decât să se lase un copil fără tratament. Trebuie acordată o atenție specială pentru a asigura vaccinarea de rutină conform standardelor naționale/internaționale.

Gastroenterita duce la un status catabolic. În cazul bebelușilor este posibilă vaccinarea orală împotriva rotavirusului și este recomandată în majoritatea țărilor.

DECLARAȚIA # 38: Grad de recomandare

În cazul copiilor cu PKU, pentru a preveni o creștere excesivă a concentrațiilor de Phe din sânge pe parcursul bolii, este prudent să se încurajeze aportul suplimentelor L-aminoacizi fără fenilalanină și a suplimentelor de carbohidrați cu conținut ridicat de glucide.

Nutriția parenterală

Există informații foarte limitate cu privire la gestionarea și rezultatele pacienților cu PKU care necesită tratament cu nutriție parenterală. Bebelușii, în special cei născuți prematur, și copiii mici care necesită nutriție parentală pe termen lung, e posibil să fie expuși riscului de deteriorări permanente dacă nu se pot controla concentrațiile de Phe din sânge. Studii axate pe un singur caz de copilași prematuri cu PKU cărora li s-au administrat preparate standard de soluții intravenoase cu aminoacizi pentru perioade limitate, au avut niveluri foarte mari de Phe în sânge, deși aparent fără efecte secundare asupra rezultatului neurologic pe termen lung [312–314].

Tabelul 6 Sfaturi dietetice privind boala PKU

Dieta	Sfaturi dietetice
Supliment de L-aminoacizi fără fenilalanină	Menținerea aportului de suplimente de L-aminoacizi fără fenilalanină pentru a sprijini sinteza proteinelor. Este mai bine să se administreze doze mai mici, frecvente pe parcursul zilei.
Consumul mare de carbohidrați	Încurajează suplimentele de carbohidrați frecvent mari de ex. soluția de polimer de glucoză
Consumul de proteine naturale	În practică, un apetit redus duce la un aport de proteine naturale mai scăzut.
Medicație	Tot tratamentul cu medicație specifică trebuie continuat în timpul bolii. Continuați BH4 dacă a fost prescris deja. Medicația în PKU ar trebui să nu conțină aspartam.
Tratarea factorilor precipitanți	De ex anti-piretice pentru febră, antibiotice (fără aspartam) pentru infecții bacteriene.

O soluție intravenoasă de aminoacizi fără fenilalanină special pregătită a fost folosită în cazul unui copil de 6 ani cu PKU cu malignitate intraabdominală, care a prevenit în mod eficient creșterea nivelurilor de Phe [315]. Un preparat disponibil în comerț cu un conținut mai mic de aminoacizi cu lanț ramificat destinat utilizării în insuficiența hepatică a fost utilizat în cazul unui bebeluș născut prematur cu PKU, deoarece acest preparat mai conținea și fenilalanină mai puțină decât de obicei [312], și la fel în cazul unui copil cu tumoare facială [316]. Cu toate acestea nivelurile ridicate de Phe nu au putut fi complet prevenite în aceste cazuri.

Sprijin

Condițiile de viață cu o restricție alimentară severă de-a lungul vieții pot afecta negativ atitudinea față de mâncare și comportamente și pot crește susceptibilitatea în ceea ce privește dezvoltarea de tulburări de alimentație [317]. A face față regimului alimentar dietetic și a adera la el a fost descris ca un factor de stres atât pentru pacient cât și pentru familie. Problemele de comportament privind alimentația sunt mai

des întâlnite la copiii mici cu PKU [115, 243] și par a fi asociate cu managementul comportamentului față de alimentație, mai degrabă decât intrinsec cu boala în sine. Neofobia în ceea ce privește mâncarea este de asemenea mai relevantă în cazul copiilor cu PKU, deoarece copiii sunt foarte categorici în ceea ce privește alegerile pe care le fac din punct de vedere alimentar și sunt neîncredători cu privire la mâncărurile noi, dacă îi comparăm cu copii aflați sub control, fără PKU [251]. Cu toate acestea, intervenția timpurie, munca cot-la-cot cu psihologii și cu terapeuții care practică terapia prin joacă, pot avea un rol important în îmbunătățirea comportamentelor față de hrănire și în ceea ce privește interacțiunea familiei din timpul luării meselor. Strategiile care sunt folosite pentru problemele de alimentație generale se aplică copiilor cu PKU, de ex. modelarea rolului pozitiv de îngrijitor, crescând gradual familiaritatea cu mâncărurile noi, rutina consecventă pentru luarea mesei cu timp adecvat alocat pentru a mânca.

S-a raportat adesea că copiii pot avea nevoie de constrângeri constante pentru a-și lua suplimentele, ceea ce este epuizant pentru îngrijitori și unii pot recurge la strategii cum ar fi țipatul, pedepsele sau ridicarea privilegiilor [247]. Un studiu axat pe problemele de alimentație în cazul copiilor mici a indicat faptul că aproape 50% au prezentat dificultăți cu administrarea mâncărurilor și tuturor copiilor li se dăduseră suplimente L-aminoacizi fără fenilalanină încă din pruncie [243]. Se poate ca unele dintre aceste probleme să fi fost relaționate cu vârsta de dezvoltare a copiilor sau cu constanța abordării de către îngrijitori. Per global există o lipsă de cercetare cu privire la cele mai bune strategii pentru a sprijini îngrijitorii în mentenanța administrării de suplimente L-aminoacizi fără fenilalanină.

În ceea ce privește apariția tulburărilor de alimentație în cazul adolescenților și adulților cu PKU, aceasta nu a fost explorată sistematic și s-a raportat rareori despre ea, prin urmare poate fi neobservată și netratată. Aceasta este o zonă care necesită un studiu suplimentar în PKU. Sprijinul regulat al profesioniștilor în sănătate, în special din partea unui psiholog, poate oferi, cât de cât, o măsură de protecție.

DECLARAȚIA # 39: Grad de recomandare

Este necesar sprijinul specialiștilor în sănătate de-a lungul vieții pentru a încuraja comportamentele de alimentație normale și sănătoase, cu o acceptare pozitivă a unui regim alimentar sărac în fenilalanină.

Tratamentul în cadrul grupelor de pacienți specifice

Fenilcetonuria (PKU) maternă

Tratamentul PKU are ca obiectiv prevenirea sindromului de fenilcetonurie maternă [318]. Nivelurile mari de Phe din sânge din timpul sarcinii au un efect teratogen asupra dezvoltării fătului, care pot avea ca rezultat întârzierea creșterii, microcefalia, dizabilități intelectuale și malformații congenitale, inclusiv defecte cardiace congenitale (CHD) [318, 319]. Dacă se aderează la recomandările de tratament, șansele la un rezultat bun sunt comparabile cu cele ale populației normale.

Riscul de CHD

Lenke și Levy [318] au raportat CHD la 27 de bebeluși ai căror mame au nivelurile de Phe din sânge alocate (APL) de $>1200 \mu\text{mol/l}$ și la 7 bebeluși, când nivelurile de Phe din sânge erau între 900 și $1200 \mu\text{mol/l}$. Aceste APL au fost selectate ca cele mai mari dintre nivelurile de Phe din plasmă 2 și 3 [318]. În cadrul studiului de colaborare privind fenilcetonuria maternă (MPKUCS), Levy și colab. [320] au descris 34 de copii cu CHD din sarcinile femeilor cu PKU

și 1 copil de la o mamă cu MHP. Tate mamele cu PKU au avut APL $>900 \mu\text{mol/l}$ și nu au obținut controlul metabolic înainte de a 8-a săptămână de gestație [320]. Într-un alt raport de la MPKUCS, Platt și colab. [321] au descris 31 de copii cu CHD. Când nivelurile de Phe din sângele matern au fost de 120 – $360 \mu\text{mol/l}$ în timpul primelor 8 săptămâni de gestație, nu s-a descris niciun caz de CHD; când nivelurile de Phe au fost 360 – $600 \mu\text{mol/l}$, a fost un caz de CHD; când nivelurile de Phe au fost 600 – $900 \mu\text{mol/l}$, au fost 5 cazuri de CHD; și când nivelurile de Phe au fost $>900 \mu\text{mol/l}$, au fost 26 cazuri de CHD [321]. Tabelul 7 pune la dispoziție procentele de urmași cu CHD.

Sarcinile netratate sau tratate într-un mod mai puțin optim, frecvențele crescute de întârziere a creșterii intrauterine (IUGR), disabilitate intelectuală, microcefalie [318, 319, 322] și alte anomalii congenitale, au fost descrise în MPKUCS [323] și în rapoartele de cazuri (Tabelul 8).

Neaplicarea niciunui tratament

Pentru femeile cu PKU aflate la vârsta la care pot naște copii nu este necesar niciun tratament atunci când nivelurile de Phe din sângele netratat sunt $<360 \mu\text{mol/l}$. Levy și colab. [324] au arătat că nivelurile medii de Phe din sângele netratat $<400 \mu\text{mol/l}$ nu au avut niciun efect asupra măsurătorilor la naștere și niciun efect asupra IQ-ului copilului. Platt și colab. [321] nu au confirmat nicio rată de creștere a defectelor din naștere în nivelurile de Ph din sângele (ne)tratate între 120 și $360 \mu\text{mol/l}$. Levy și colab. [325] chiar au demonstrat că nu exista nicio legătură între IQ-ul copilului și al mamei netratate APL $<600 \mu\text{mol/l}$. Waisbren și colab. [326] au raportat că copiii femeilor cu MHP netratat au avut o dezvoltare cognitivă și de comportament similară subiecților aflați sub control.

Obiective privind tratamentul/Nivelurile țintă de Phe

Femeile cu PKU ar trebui să înceapă un regim alimentar cu Phe restricționat înainte de concepere. Multe dintre trăsăturile sindromului de fenilketonurie pot fi prevenite prin inițierea unui regim alimentar sărac în fenilalanină înainte de concepție sau devreme în sarcină [319, 320, 327–329]. Copiii născuți din mame cu PKU care realizează un control satisfăcător al Phe din sânge, înainte de sau foarte devreme în sarcină, par a-și începe viața cu un potențial normal. Întârzierea maternă în realizarea controlului acceptabil de Phe din sânge este asociat cu un declin al rezultatului de dezvoltare al copilului/scorurilor IQ [326, 329, 330].

În studiile prospective nu există niciun efect asupra măsurătorilor pe bebeluși la naștere și IQ final, atunci când nivelurile medii de Phe din sângele matern sunt <360 $\mu\text{mol/l}$. Studiul MPKUCS a indicat faptul că factorii

majori asociați cu un rezultat bun în ceea ce privește copilul erau reprezentați de inteligența maternă normală și de sarcinile bine tratate cu controlul Phe din sânge între 120 și 360 $\mu\text{mol/l}$ [319, 322, 326, 329]. Widaman [51] a demonstrat un efect de prag în ceea ce privește valoarea medie a Phe în sângele matern de 400 $\mu\text{mol/l}$ în corelație cu IQ-ului copilului. Cu fiecare nouă creștere de Phe de 60 $\mu\text{mol/l}$, IQ-ul scade cu 4.7 puncte [51]. În plus pare a fi important faptul că concentrațiile de Phe din sânge sunt menținute constante chiar și în cadrul intervalelor țintă [330]. Prevenirea CHD necesită inițierea regimului alimentar sărac în Phe înainte de concepere sau la începutul sarcinii (<8a săptămână) [320]. Managementul dietetic care este prea strict poate fi asociat cu un risc de IUGR la copil, așa cum a fost descris de Teissier și colab. [331]. Deoarece IUGR este relaționat cu un risc crescut de diabet, de boli cardiovasculare și hipertensiune arterială mai târziu în viață, ar trebui evitate nivelurile de Phe sub 120 $\mu\text{mol/l}$.

Tabelul 7 Procentajele de urmași cu boli cardiace congenitale în cazul mamelor care nu respectă tratamentul dietetic și al căror concentrații de fenilalanină din sânge sunt foarte mari ($\mu\text{mol/L}$)

	$\geq 1200 \mu\text{mol/l}$	900–1200 $\mu\text{mol/l}$	600–900 $\mu\text{mol/l}$	180–600 $\mu\text{mol/l}$	Lot martor/populație normală
Lenke și Levy 1980 [318]	12% din n = 225	15% din n = 46	6% din n = 33	0% din n = 44	0.8% la populația normală
MPKUCS Koch 2003 [319]	11% din n = 257	5%	3%	2% din n = 66	1% CHD din n = 100 sarcini controlate

n = 91 cu 600–1200 $\mu\text{mol/l}$

Tabelul 8 Malformații semnalate în literatura de specialitate

Malformații

Malformații cardiace congenitale

- Tetralogie Fallot
- malformație septală ventriculară
- stenoză mitrală/aortică
- persistența canalului arterial

Dismorfologie

- microcefalie
- coloboma
- ploapă diformă, ptoză
- hipertelorism
- gură de lup (despicătură palatină)
- urechi diforme (malformații ale urechilor)
- linie simiană
- sindactilie (degete unite)
- sandal gap (degete de la picioare depărtate)

Altele:

- anencefalie
- atrezie esofagiană
- aplazia renală, sindromul Potter
- hipospadiasul
- hidrocelul
- fistula anală, atrezie anală

Raportat în MPKUCS [323] și studii de caz

Pentru că femeile cu niveluri mari de fenilalanină netratate cuprinse între 360 și 600 $\mu\text{mol/l}$ trebuie să revină la un tratament dietetic înainte de concepție, unii ar considera că, în perioada propice sarcinilor, femeile ar trebui să continue să primească o mică doză de suplimente L-aminoacid fără fenilalanină pentru a ajuta la acceptarea gustului său, dar această practică rămâne prezumtivă, nefiind demonstrată.

Declarația #40. Grad de recomandare: B

Femeile cu valori netrate de Phe în sânge <360 $\mu\text{mol/l}$ nu necesită tratament pentru reducerea Phe din sânge înainte sau în timpul sarcinii.

Declarația #41. Grad de recomandare: B

La pacientele însărcinate tratate pentru PKU, concentrația Phe în intervalul țintă trebuie să fie 120-360 $\mu\text{mol/l}$.

Declarația #42. Grad de recomandare: B

Nivelurile țintă ale Phe ar trebui să fie, în mod ideal, atinse înainte de concepție, sau în cazul în care pacienta este deja însărcinată, cât mai devreme posibil.

Pentru un tratament optim înainte de concepție, nivelul fenilalaninei din sânge trebuie să fie menținut în limitele intervalului țintă înainte ca pacientele cu PKU să procreze. Perioada necesară pentru a atinge concentrații stabile și acceptabile de fenilalanină din sânge diferă de la femeie la femeie. Este influențată de factori de ordin personal (abilități organizatorice, IQ, condiții de muncă) și de sprijinul familiei, ceea ce va afecta capacitatea de a respecta o dietă strictă pe termen lung. În general, femeile care planifică sarcina sunt mai motivate. Perioada în care se primește acordul medicului pentru a opri schemele contraceptive diferă între centre și țări. În unele centre europene, la femeile care prezintă nivelul de fenilalanină din sânge în intervalul țintă pentru o perioadă de cel puțin 2 săptămâni, există recomandarea ca acestea să oprească contraceptivele, în vreme ce alte centre ar putea recomanda o perioadă de câteva luni. Noi recomandăm ca schemele contraceptive să fie întrerupte numai după atingerea unor niveluri stabile de fenilalanină din sânge în limitele intervalului țintă pentru o perioadă de cel puțin 2 săptămâni. Nu există dovezi că menținerea nivelurilor de fenilalanină din sânge în limitele intervalului țintă pentru o perioadă de 2-3 luni față de 2 săptămâni înainte de concepție este asociată cu rezultate mai bune. Perioadele mai scurte înainte de concepție pot ajuta la menținerea motivației pacientului. Cu toate acestea, atingerea nivelurilor de fenilalanină din sânge în limitele intervalului țintă pentru o perioadă de cel puțin 2 săptămâni poate necesita mai multe săptămâni, deoarece unele femei cu PKU au nevoie de timp pentru a se adapta cerințelor riguroase ale unui tratament dietetic și pentru a avea acces regulat și consecvent la produse dietetice speciale.

Planificarea sarcinii și monitorizarea pacientului

Mama diagnosticată cu fenilketonurie PKU prezintă sarcină cu risc crescut pentru că este dificil să previi concentrațiile ridicate sau scăzute de fenilalanină din sânge, și necesită monitorizare din partea unui obstetrician bine informat asupra fenilketonuriei, precum și a unui dietetician și medic specializat pe boli de metabolism. Sunt recomandate vizite clinice ambulatorii minime în fiecare trimestru, dar mulți medici recomandă o monitorizare mai frecventă, iar intensitatea acesteia va fi condiționată de nevoile individuale și echilibrul metabolic.

Echilibrul metabolic se bazează pe testele săptămânale spot de sânge pentru verificarea nivelului de fenilalanină înainte de concepție și cel puțin de două ori pe săptămână în timpul sarcinii, cu timpi rapizi de laborator.

Femeile diagnosticate cu PKU ar trebui să efectueze același screening înaintea concepției ca cel recomandat femeilor sănătoase și ar trebui să primească informații privind un stil de viață și comportament sănătos. Aceste sfaturi se găsesc în îndrumările (inter)naționale privind maternitatea [332].

Deoarece tratamentul pentru mama cu PKU necesită efort considerabil atât din partea femeii cât și a partenerul ei, eșecul de a concepe necesită o atenție deosebită. Prin urmare, este înțelept a supune pacienții bine controlați unui specialist în fertilitate anterior decât după perioada de 1 an (criteriile de sterilitate ale OMS) și se pare potrivit să se recomande o perioadă de 6 luni [333].

În PKU matern există 2 riscuri principale pentru dezvoltarea fătului: întârzierea creșterii și malformații congenitale, inclusiv CHD (malformație congenitală a inimii). De aceea, monitorizarea detaliată prin examinarea ecografică pentru sarcini cu risc crescut (în special pentru controlul metabolic necorespunzător) este recomandată de la începutul sarcinii, cu screening pentru dezvoltarea organelor la 18-22 săptămâni de sarcină [320, 334].

Femeile diagnosticate cu PKU care au născut ar trebui să primească îngrijiri ginecologice de rutină și ar trebui sprijinite să revină la regimul standard alimentar sau la cel farmacologic [335]. Există o strânsă legătură între stimularea post-natală a copilului în mediul familial și

rezultatele privind dezvoltarea sa [326].[326]. Nu există studii disponibile privind toxicitatea prezentată de fenilalanină la mamă după naștere și riscul de depresie post-natală.

Declarația #43. Grad de recomandare: D

Datorită riscului de dezvoltare inadecvată a fătului din cauza controlului metabolic non-optim, PKU matern ar trebui considerat ca fiind o sarcină cu risc crescut și necesită consiliere și sprijin din partea unei echipe multidisciplinare de specialiști pentru a asigura un control metabolic optim.

Declarația #44. Grad de recomandare: v

Phe din sânge trebuie monitorizată cel puțin o dată pe săptămână înainte de concepție și cel puțin de două ori pe săptămână în timpul sarcinii.

Declarația #45. Grad de recomandare: D

Pentru că sarcina PKU este o una cu risc crescut, se recomandă o monitorizare detaliată ecografică, mai ales dacă nu există control metabolic optim, cu screening pentru dezvoltarea organelor la 18-22 săptămâni de sarcină.

Declarația #46. Grad de recomandare: D

După naștere, femeia cu PKU trebuie să primească asistență ginecologică standard și să fie încurajată să se întoarcă la tratamentul standard pentru adultul cu PKU.

Declarația #47. Grad de recomandare: D

Având în vedere asprimea dietei pentru scăderea Phe, femeile cu PKU care nu pot concepe și partenerul lor ar trebui să fie trimiși la un centru de înseminare artificială după 6 luni de activitate sexuală neprotejată.

Monitorizarea copilului după naștere

Sugarii care suferă de o malformație congenitală sau de probleme grave de sănătate trebuie tratați după naștere. O ecografie cardiacă trebuie luată în considerare la toți sugarii concepuți de femeile cu concentrații ridicate de fenilalanină în sânge și la cei cu control scăzut al concentrației de fenilalanină din sângele matern în timpul sarcinii [333]. După tratamentul sub-optimal al sarcinii, sugarii prezintă, în mod obișnuit, la naștere măsurători mai mici și dezvoltare cognitivă întârziată. Copiii trebuie monitorizați, de preferință în centre specializate, în mod similar cu alți sugari care prezintă „risc”,

de ex. copii prematuri sau mici pentru copiii cu vârstă gestațională.

Prevenirea sarcinilor neplanificate

Sarcini neplanificate la femei cu PKU reprezintă o problemă importantă de sănătate [336]. În 2008, în Europa, la populația generală, 44% dintre concepții au fost neplanificate [337]. Prevenirea sindromului PKU matern necesită educație continuă, din copilărie până la maturitate, în legătură cu riscurile fetale asociate concentrațiilor mari de fenilalanină în plasmă, dar și privind importanța planificării sarcinii [338, 339]. Această informație ar trebui consolidată de toți membrii echipei de bază PKU. Pacienții cu PKU consideră, de asemenea, că este necesară consilierea și educația privind pericolele unei sarcini neplanificate [11]. La femeile cu niveluri Phe netratate în sânge <600 μmol/l care au oprit dieta în adolescență, un proces intens de tranziție între serviciile pentru copii și adulți este esențial pentru a se asigura că nu sunt ieșiți de sub observație/monitorizare. Registrele clinice ale pacienților și contactul permanent cu echipa PKU sunt importante.

Femeile diagnosticate cu PKU, cu vârstă fertilă, cu toate formele de HPA (hiperfenilalaninemie), ar trebui să primească consiliere detaliată cu privire la planificarea familială și la riscurile reacțiilor adverse fetale, ca o consecință a concentrațiilor ridicate de Phe. Dacă adolescentele și femeile diagnosticate cu PKU sunt suspectate de activitate sexuală, ar trebui informate cu privire la cele mai eficiente metode contraceptive. La 60 de femei cu PKU, factorii asociați cu utilizarea contracepției au fost măsura în care femeile s-au simțit sprijinite din punct de vedere social să utilizeze metodele de contracepție ($r=0.64$), alături de atitudine pozitivă privind contracepția ($r=0.66$) și cunoștințe de planificare familială ($r=0.43$) [340].

De la vârsta de 12 ani (începutul pubertății), toți pacienții trebuie să beneficieze de educație sexuală potrivită vârstei, cu consiliere profesională privind riscul contactelor sexuale neprotejate. Aceștia ar trebui să fie informați asupra faptului că sarcina neplanificată poate să

apară chiar și în timpul primului ciclu menstrual. Cel puțin un membru al echipei PKU ar trebui să poată oferi informații despre educația sexuală. Inițiativele de educație pre-concepție care au fost dezvoltate pentru pacienții cu diabet zaharat de exemplu, ar putea fi adaptate pentru cei cu PKU [341, 342].

Este important ca toate recomandările să fie adaptate individual, în special pentru femeile cu deficiențe psihologice și/sau intelectuale. Condițiile culturale și religioase individuale ar trebui luate în considerare în consilierea pacienților.

Declarația #48. Grad de recomandare: D

Trebuie depuse eforturi semnificative pentru a evita sarcini neplanificate la femeile cu PKU.

Educația la momentul oportun și metodele eficiente de contracepție reprezintă elemente esențiale.

Recomandări nutriționale la PKU matern

Starea nutrițională a femeilor diagnosticate cu PKU, atât înainte de concepție, cât și în timpul sarcinii, va avea, probabil, o influență semnificativă asupra fătului și a sugarului. Managementul atent și proactiv este esențial. Pierderea în greutate a mamei, peste restricțiile de admisie a Phe, lipsa acidului folic și a vitaminei B12, pot afecta fătul. Educația practică a femeilor prin conferirea abilităților și cunoștințelor necesare pentru a-și gestiona regimul alimentar este o componentă cheie a îngrijirii.

Toleranța Phe

Toleranța Phe matern este influențată de gravitatea PKU, dar se va modifica chiar și între sarcini la același pacient, în funcție de capacitatea de complianță la suplimentele L-aminoacid fără Phe, de proporționalitatea consumului de energie și de modificările în greutate, trimestrul de sarcină, și existența PKU la făt. Raportul de toleranță Phe este dat în tabelul 9. Dacă fătul are PKU, s-a raportat că toleranța Phe abia se mărește sau crește în al doilea și al treilea trimestru de sarcină [343]; prin urmare, o toleranță scăzută a Phe în al treilea trimestru de sarcină poate indica PKU fetal [343].

Tabel 9 Toleranța Phe înregistrată pe perioada sarcinii în cazurile PKU matern

Referință	Număr pacienți	Primul trimestru	Al doilea trimestru	Al treilea trimestru
Vockley et al. 2014 [102]	0 (orientativ SUA)	265–770 mg/zi	400–1650 mg/zi	700–2275 mg/zi
Acosta et al. 2001 [350]	240	456 ± 233 to 684 ± 413 mg/zi	528 ± 269 to 528 ± 269 mg/zi	938 ± 542 to 1248 ± 513 mg/zi
Thompson et al. 1991 [351]	1	6 mg/kg greutate corporală/zi		30 mg/kg greutate corporală/zi
Kohlschutter et al. 2009 [343]	3	400 mg/zi		1700 mg/zi (PKU non-fetal) maximum 600 mg/zi (PKU fetal)
Duran et al. 1999 [232]	5	250–500 mg/zi	300–500 mg/zi	
Rohr et al. 1987 [369]	3	450–800 mg/zi	720–1300 mg/zi	1300–1500 mg/zi

Din al doilea trimestru de sarcină începe o perioadă de creștere a necesarului de Phe datorită anabolizării fetale-materne. Deoarece Phe este un aminoacid-L esențial, este important ca aportul de Phe din alimentație să fie crescut (cu 50 până la 100 mg/zi) de îndată în cazul în care concentrațiile de Phe din sânge sunt ≤ 120 $\mu\text{mol/L}$. Creșterea lentă a aportului de proteine naturale poate prelungi durata de timp în care concentrațiile de Phe din sânge sunt < 120 $\mu\text{mol/L}$. Teissier și colab. au indicat că din 155 de sarcini la 86 de femei diagnosticate cu PKU, dozele de Phe au fost mai mici într-un grup cu restricția de creștere intrauterină (IUGR) din luna a 5-a până în a 8-a de sarcină. Cu cât este mai lungă perioada în care concentrația Phe din sânge este mai mică decât 120 $\mu\text{mol/L}$, cu atât este mai mare riscul de IUGR [331].

Declarația #49. Grad de recomandare: C

Concentrațiile Phe din sânge mai mici de < 120 $\mu\text{mol/L}$ trebuie evitate în timpul sarcinilor.

Declarația #50. Grad de recomandare: D

Administrarea Phe trebuie crescută cu 50–100 mg/zi imediat ce sângele Phe este ≤ 120 $\mu\text{mol/L}$ oricând în timpul sarcinii.

Creșterea în greutate și cerințele energetice Aport redus de energie, însoțit de pierderea în greutate sunt frecvente, în special în primul trimestru de sarcină în PKU și acest lucru este asociat cu concentrații crescute de Phe în sânge [344]. Aportul inadecvat de energie se poate datora repulsiei față de alimentele cu conținut

proteic scăzut, neurmarea tratamentului cu lipsa consumului de suplimente L-aminoacid fără Phe, posibilitate limitată la alimente cu conținut proteic scăzut, incapacitatea de a pregăti mese cu conținut proteic scăzut sau lipsa poftei de mâncare asociată cu greața și vărsăturile. Creșterea ponderală maternă scăzută (mai mică de 70% din cea recomandată) și microcefalia fetală sunt corelate [344]. Microcefalia scade semnificativ atunci când creșterea ponderală maternă este corespunzătoare [345]. Există, de asemenea, dovezi că creșterea ponderală necorespunzătoare în perioada de sarcină este asociată cu scăderea dezvoltării fetale și a greutății la naștere atât la populația generală [346], cât și la cei ce prezintă PKU [347, 348], deși este necesar un studiu suplimentar. Datele dintr-un studiu francez au indicat în 135 de sarcini că indexul masei corporale la mame a fost mai mic decât cel la populația generală, dar nu a existat o corelație directă cu IUGR la copii [349]. Într-un singur centru pentru adulți din Londra, femeile cu PKU au pierdut în greutate în primul trimestru de sarcină și au înregistrat o creștere în greutate mai mică decât cea recomandată pentru perioada de sarcină [330], acest lucru reflectând probabil, un aport scăzut de energie.

În studiul MPKUCS, aportul matern de energie a fost corelat semnificativ și în mod negativ cu concentrațiile plasmatice de Phe în ultimele 2 trimestre ale sarcinii [350]. În plus, studiile de caz au descris dificultăți în menținerea controlului Phe din sânge din cauza pierderii în greutate și a aportului redus de energie în primul trimestru [347, 351].

Cerințele energetice variază considerabil de la individ la individ, dar ele trebuie adaptate la indicele masei corporale înainte de sarcină,

coeficientul de creștere în greutate, vârsta maternă, stadiul gestațional al sarcinii, nivelurile de activitate fizică și controlul Phe din sânge. Orice pierderi suplimentare de energie asociate cu menținerea unei sarcini normale se datorează unei mase mai mari a țesutului maternal și fetal-placentar, unei creșteri a consumului de energie atribuită metabolismului bazal crescut și modificărilor în consumul de energie în urma activității fizice [352, 353]. Normele publicate pentru cerințele normale de energie maternă variază între grupurile de „experți” și sunt prezentate în tabelul 10. Majoritatea studiilor privind dieta la femeile alimentate corespunzător, cu sarcină non-PKU, nu au evidențiat nicio creștere sau doar o ușoară creștere a consumului de energie care să acopere numai parțial consumul energetic estimat al sarcinii [353]. Cel mai bun mod de a determina dacă nevoile de energie sunt satisfăcute este monitorizarea cu atenție a modificărilor apărute la greutatea mamei în timpul sarcinii.

Greutatea la naștere cuprinsă între 3.1 și 3.6 kg (medie, 3.3 kg) este asociată cu coeficientul optim privind sănătatea mamei și a fătului [354]. Aceasta este, la rândul său, asociată cu creșterea în greutate în timpul sarcinii de 10-14 kg (medie de 12 kg) [354].

În cazul în care mama pierde în greutate, ar trebui adus aport de energie din alimente cu conținut scăzut de proteine (de ex. paste, pâine) și suplimente energetice (polimeri de glucoză/emulsii pe bază de grăsimi), iar greutatea să fie monitorizată săptămânal până când creșterea este satisfăcătoare [355]. Cu toate acestea, excesul de greutate ar trebui, de asemenea, prevenit deoarece obezitatea maternă este asociată cu complicații suplimentare pe parcursul sarcinii și cu riscuri crescute de sănătate pentru mamă și copil [356, 357].

Tabel 10 Cerințe suplimentare de energie în sarcini (non-PKU) la populația generală

Referințe	Cerințe suplimentare de energie în sarcină (kcal/zi)		
	Primul trimestru	Al doilea trimestru	Al treilea trimestru
UK SACN (2011) [353]	Nimic	Nimic	191 kcal/zi
FAO/WHO/UNU (2001) (bazat pe o creștere în greutate în gestație de 12 kg) [393]	85 kcal/day	360 kcal/zi	475 kcal/zi
^a IOM aport dietetic de referință (2005) [382] Femei 19–50 ani	Nimic	340 kcal/zi	452 kcal/zi
^a IOM aport dietetic de referință (2005) [382] fete 14–18 ani	Nimic	340 kcal/zi	452 kcal/zi

^a Cerințe energetice bazate pe următoarele ipoteze: în primul trimestru al sarcinii, totalul consumului de energie se modifică puțin și creșterea în greutate este mică, astfel că aportul de energie suplimentară se recomandă numai în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină

În general, la mamele cu PKU, creșterea în greutate ar trebui să fie similară cu cea a populației sănătoase (Tabelul 11), cu accent pe evitarea pierderii în greutate în special în primul trimestru de sarcină.

Declarația #51. Grad de recomandare: C/D

Pierderea în greutate trebuie evitată în PKU pentru a evita toxicitatea Phe, în special în primul trimestru. Cu toate acestea, femeile ar trebui să mențină o greutate normală înainte de concepție, cu descurajarea creșterii ponderale la mamă, în timpul sarcinii. Greutatea trebuie gestionată cu grijă.

Necesarul de proteină

Suplimentarea necesarului de proteine în timpul sarcinii se datorează depozitelor noi de proteine și consumului de întreținere asociate cu creșterea greutății corporale [202]. Adaosul recomandat de proteine propus de FAO/WHO/UNU [202] în sarcina non-PKU este de 1 g/zi în primul trimestru, 10 g/zi în al doilea trimestru și 31 g/zi în timpul celui de-al treilea trimestru, cu o eficiență pentru utilizarea proteinelor estimată la 42%. În cazul mamelor cu PKU, cerințele totale de proteine nu sunt definite cu precizie și pot fi extrapolate doar din cerințele mamelor non-PKU. Rapoarte privind recomandarea de proteină din suplimentele L-aminoacid fără Phe (cu sau fără proteină naturală) au variat

Tabel 11 Institutul de Medicină (SUA) și Consiliul Național de Cercetare (SUA), Recomandări pentru creșterea în greutate în timpul sarcinii la populația generală [488]

Indice de masă corporală înainte de sarcină ^a	Greutate totală creștere kg	Rata câștigului în greutate [†] în al doilea și al treilea trimestru kg
		Media (intervalul) în kg/săptămână
Subponderal (<18.5 kg/m ²)	12.5–18	0.51 (0.44–0.58)
Greutate normală(18.5–24.9 kg/m ²)	11.5–16 kg	0.42 (0.35–0.50)
Supraponderal (25.0–29.9 kg/m ²)	7–11.5 kg	0.28 (0.23–0.33)
Obez (≥30.0 kg/m ²)	5–9 kg	0.22 (0.17–0.27)

^aIndicele de masă corporală, Adolescenții trebuie să vizeze creșterea în greutate la limita superioară a recomandărilor. [†]Calculule presupun un câștig de greutate de 0.5-2 kg în primul trimestru

semnificativ: aportul de substanțe nutritive de referință (RNI) + 15% [355], ≥ 70 g/zi total de proteină [102], și 100 g/zi aminoacizi [358]. Nu există studii de referință care să cerceteze efectul utilizării suplimentelor L-aminoacid fără Phe în mod direct asupra mamelor cu PKU.

Cu toate acestea, se constată că administrarea cantității prescrise de suplimente L-aminoacid fără Phe este importantă în timpul sarcinii. În studiul MPKUCS, aporturile scăzute din totalul de proteină ($< \text{USA RNI}$) au fost asociate cu o concentrație mai mare a nivelului Phe din sânge [348]. Într-un alt raport, mamele care au primit un aport inadecvat de proteine (mai puțin de 50% din cantitatea recomandată) în primul trimestru, în principal datorită stării de greață și vărsăturilor, împreună cu un dezechilibru metabolic, au prezentat un risc mai mare de CHD comparativ cu mamele care au avut aport de proteine și concentrații similare de Phe din sânge [345, 359]. Nivelul scăzut al aportului total de proteine al mamei a influențat negativ greutatea la naștere și lungimea nou-născutului [348]. Concentrațiile mai scăzute ale aminoacizilor: prolină, valină, metionină, izoleucină, lizină și arginină la mamele cu PKU au fost, de asemenea, legate de un aport scăzut de suplimente L-aminoacid fără Phe și au determinat un risc mai mare de CHD la descendenți [360]. Aportul inadecvat al substanțelor nutritive din suplimentul L-amino fără Phe a fost asociat cu aport scăzut de vitamina B12 și acest lucru este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de CHD [359].

Duran și colab. au demonstrat impactul pe care îl are respectarea aportului de suplimente L-aminoacid fără Phe asupra scăderii concentrațiilor de Phe din sânge la femeile însărcinate [232].

Am acceptat recomandarea că, în cazul mamelor cu PKU, este necesar un aport total de proteine de ≥ 70 g/zi, dar este de asemenea important să se ia în considerare în mod particular greutatea pacientului și cerințele suplimentare de proteine din fiecare trimestru de sarcină. În cazul mamelor cu PKU, sunt necesare mai multe date despre cantitatea prescrisă și cea reală din totalul de proteine în comparație cu măsurătorile înregistrate la sugari. Substituenții proteici bazați pe LNAA

[361] și glicomacropptide nu au fost înregistrați în timpul sarcinii și, prin urmare, nu sunt recomandați în cazul mamelor cu PKU, până la utilizarea lor în condiții de siguranță.

Declarația #52. Grad de recomandare: C/D

Pentru a compensa o creștere a sintezei proteinelor, se recomandă proteine suplimentare pentru femeile însărcinate, sănătoase clinic. Un aport zilnic de echivalent de proteină (proteină natură și suplimente L-aminoacid fără Phe) de $\geq 70\text{g/zi}$ este recomandat la mamele cu PKU.

Suplimentarea cu tirozină

Multe centre PKU susțin administrarea suplimentară de Tyr într-o anumită etapă a sarcinii [333, 347, 351, 362-371], deși cerința specifică în PKU matern este necunoscută. Cantitatea de supliment de Tyr administrată este foarte variabilă și, de obicei, nu există un motiv pentru doza aleasă (Tabelul 12). În mod normal, Tyr este un aminoacid neesențial sintetizat din Phe. În PKU, Tyr nu poate fi sintetizat din Phe, rezultând concentrații mai scăzute de Tyr în sânge. S-a sugerat că unele dintre malformațiile la naștere observate în PKU matern pot fi asociate cu concentrații scăzute de Tyr [372] și că suplimentarea Tyr în timpul sarcinii poate îmbunătăți nașterile [370].

În PKU non-matern, s-a stabilit că suplimentarea cu Tyr crește concentrația de Tyr din sânge [303]. La PKU matern, suplimentarea cu Tyr crește nivelul concentrațiilor Tyr la mamă peste nivelul minim recomandat ($> 45 \mu\text{mol/l}$) pe o perioadă de timp ≥ 3 ore și este asociată cu o proporție semnificativ crescută de Tyr comparativ cu LNAA [370]. Cu toate acestea, suplimentarea Tyr conduce la variații ale Tyr în sânge în perioada de repaus alimentar și consum de alimente, iar concentrațiile Tyr $> 200 \mu\text{mol L}$ au fost observate la un moment dat într-o perioadă de 24 de ore [297]. Se insinuează, de asemenea, că concentrațiile de Tyr în sângele fătului vor fi de 1.8 până la 3.3 ori mai mari decât în sângele matern [297, 373]. Efectul toxic al unui amestec Phe și Tyr ușor crescut a fost demonstrat experimental la șobolani [374].

Tabel 12 Raportarea suplimentării cu Tyr în timpul sarcinii la mamele cu PKU

Autor	Suplimentarea cu Tyr
Coutts 1979 [358]	$>10 \text{ g/zi}$
Singh și colab. 2014 [361], Vockley și colab. 2014 [102]	6000 la 7600 mg/zi
Rohr și colab. 1987 [369]	Până la 6 g/d (nu a $\uparrow$ Tyr în sânge Tyr $>30 \mu\text{mol/l}$)
Davidson și colab. 1989 [364]	6.4–11.9 g/zi
Brenton și colab. 1996 [363]	2 g/zi
Maillot și colab. 2007 [333]	8 g/zi (total de suplimente L-aminoacizi fără Phe și suplimente cu Tyr)
Thompson și colab. 1991 [351]	160 mg/kg/zi-punct de plecare și apoi se dozează în funcție nivelul de Tyr

FAO/WHO/UNU 2007 sugerează că necesitatea/cerința de aminoacizi aromatici (Phe/Tyr amestec) la adulții sănătoși reprezintă doar 30 mg/g proteină [202]. Prin urmare, femeile care iau 75g total de proteine pe zi ar necesita 2250 mg Tyr zilnic. Toate suplimentele L-aminoacid fără Phe conțin Tyr. Cantitățile de Tyr din 60g/zi proteină echivalent din suplimentele L-aminoacid fără Phe sunt cuprinse între 5 și 7g/zi și depășesc cu mult necesarul zilnic. Prin urmare, acest lucru ar sugera că orice supliment Tyr la ceea ce este deja asigurat prin suplimentele L-aminoacid nu este necesar. Cu toate acestea, în cazul PKU din cauza dereglărilor metabolice generate de Phe/Tyr, ar fi nepotrivit să se compare necesarul referitor la Tyr fie cu cerințele FAO/WHO/UNU 2007 privind necesarul de aminoacizi aromatici fie de proteine.

În plus, studiul MPKUCS nu a stabilit nicio corelație între naștere și concentrațiile Tyr din sângele matern înainte și în timpul sarcinii [319]. Variațiile minime și maxime pentru concentrația Tyr plasmatică în PKU matern nu s-a stabilit. Este indicat să se evite suplimentarea excesivă cu Tyr deoarece suplimentarea cu Tyr în condiții de siguranță în timpul sarcinii nu a fost studiată suficient.

Declarația #53. Grad de recomandare: D

Aportul de tirozină trebuie să furnizeze cel puțin 6 grame/zi. Acesta este, de obicei, furnizat prin suplimentele L-aminoacid fără Phe, cu condiția ca întreaga cantitate zilnică prescrisă să se consume.

Dieta de urgență în timpul sarcinilor neplanificate

Chiar și la femeile cu sarcină neplanificată și concentrații mari de Phe în sânge, este esențial să se reducă aportul de Phe, deși acest lucru nu ar trebui să fie însoțit de scăderea în greutate, evitând astfel catabolismul. Femeile care rămân însărcinate fără a prezenta o concentrație corespunzătoare a Phe în sânge vor avea nevoie de sprijin/suport semnificativ pentru a atinge, în timp util, nivelurile Phe în intervalul țintă

recomandat (Programe de educație dietetică pentru grupul PKU matern). Femeilor ar trebui să li se administreze rezerve de urgență din suplimente L-aminoacid fără Phe și alimente cu conținut scăzut de proteine, până când propriile suplimente pot fi stabilite prin intermediul sistemelor de sănătate sau de asigurări. Trebuie stabilite concentrațiile plasmatică ale Phe, antropometria, biochimia nutrițională. Prelevarea probelor de sânge pentru determinarea Phe este necesară.

Ca punct de plecare, distribuția inițială de Phe ar trebui să fie identică cu toleranța Phe la vârsta de 1-5 ani și va depinde de severitatea PKU. În absența acestor informații, referința pentru toleranța Phe estimată la femei la începutul sarcinii este indicată de Maillot și colab. (Tabelul 13), iar aportul de Phe ar trebui apoi ajustat în funcție de nivelele Phe din sânge [333].

Datele arată că nivelele concentrațiilor de Phe din sângele matern (peste 600 $\mu\text{mol/l}$) la peste 10 săptămâni de sarcină duc la riscul crescut ca un copil să dezvolte dizabilități clinice severe (tabelele 7, 8).

Tabel 13 Cantitatea estimată de Phe tolerată în timpul sarcinii timpurii în funcție de concentrația de Phe din sânge cu regim fără restricții (transformată de Maillot și colab. 2007 [333])

Concentrația Phe în sânge (μmol/L)	Valorile inițiale zilnice de Phe administrate la începerea regimului alimentar mg/zi
>2000	150
1600–2000	200
1200–1600	300
1000–1200	300

Deși riscurile CHD există în primele 8 săptămâni de sarcină, riscul de afectare a dezvoltării fetale, în general, și mai ales a creierului, este prezent pe toată durata sarcinii. De aceea, în astfel de cazuri, ar trebui să se acorde consiliere non-directivă/neautoritară, medicul informând asupra prezenței riscului ridicat (15%) privind malformațiile congenitale (minore sau severe). O ecografie a inimii fătului este recomandată la 18-22 săptămâni de sarcină.

Declarația #54. Grad de recomandare: D

Femeile cu sarcină neplanificată trebuie examinate în 24 de ore de la notificare pentru a iniția un regim alimentar iminent cu scopul de a obține o reducere rapidă a Phe în sânge (<7 zile). Phe din sânge trebuie măsurat înainte de începerea tratamentului.

Un regim de urgență ar trebui să cuprindă un echivalent proteic de ≥ 70 g/zi din suplimentele L-aminoacid fără Phe și alimente cu conținut scăzut de Phe pentru a asigura aportul adecvat de energie.

Ca punct de plecare, distribuția inițială de Phe ar trebui să fie aceeași cu toleranța Phe la vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani și va depinde de gravitatea PKU

Pe lângă sondele nazo-gastrice, sondele gastrostomice au fost utilizate la femeile însărcinate clinic „sănătoase” care prezentau hiperemesis gravidarum, dar acestea sunt asociate cu infecții și riscuri chirurgicale

[376]. Amplasarea sondei gastrostomice este, de asemenea, o opțiune care a fost utilizată pentru a furniza organismului suplimente L-aminoacid fără Phe la femeile care nu pot reîncepe dieta datorită problemelor severe de greață sau palatabilitate [377].

Tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient, dar trebuie să includă recomandări similare, dar adaptate, la sarcina non-PKU. Sfaturi suplimentare utile în PKU matern pot fi găsite în Tabelul 14.

Declarația #55. Grad de recomandare: C/D

În cazul mamelor cu PKU, greața și vărsăturile trebuie tratate agresiv, deoarece acest lucru poate scădea aportul de suplimente L-aminoacid fără Phe și aportul de energie, ceea ce duce la un control scăzut al Phe în sânge, la o creștere scăzută a greutății mamei și la un risc crescut pentru nou-născut.

Tabel 14 Recomandări pentru a atenua greața și vărsăturile la mamele cu PKU

Recomandări alimentare și pentru stilul de viață	Porții mici și dese de mâncare cu conținut scăzut de proteină și gustări bogate în carbohidrați (de exemplu, pâine prăjită cu conținut scăzut de proteină, biscuiți) și cu conținut scăzut de grăsimi pentru a evita stomacul gol, senzația de foame și distensia abdominală [375]. Mâncarea rece poate fi o soluție dacă greața este asociată cu mirosul de alimente. Pentru femeile care întâmpină dificultăți în a consuma alimente solide, pot fi permise suplimente pe bază de băuturi cu apă rece, cu polimer de glucoză, dacă sunt consumate pe tot parcursul zilei. Femeile ar trebui să evite să se culce imediat după mese.
Suplimente L-amino acizi fără Phe	Administrați suplimentele L-aminoacid fără Phe răcite și încurajați administrarea până la 5 sau 6 ori în timpul zilei în doze mici. Osmolaritatea ridicată a suplimentelor L-aminoacid fără Phe poate intensifica greața [347] și poate fi mai bine tolerată dacă sunt administrate cu lichid suplimentar. Dacă mirosul suplimentelor L-aminoacid fără Phe lichide sau a pulberii nu este tolerat, comprimatele L-aminoacid fără Phe pot fi luate în considerare.
Medicația	Orice doze din suplimentele L-aminoacid fără Phe pierdută în urma vărsăturilor trebuie administrate din nou. În cazurile extreme de vărsături și de intoleranță a suplimentelor L-aminoacid fără Phe, internarea în spital și administrarea suplimentelor L-aminoacid fără Phe prin intermediul unei sonde nazo-gastrice ar putea fi luate în considerare. Când se instalează vărsături persistente și simptome de dispepsie și indigestie, trebuie avute în vedere o terapie antiemetică sigură și medicamente antiacide

Tabel 15 Necesarul de acid folic la nivel național, în sarcinile la populația generală (non-PKU) [489]

Țara	Nivel mediu de nutrienți μg/zi	Nivel individual de nutrienți μg/zi
Australia și Noua Zeelandă ^a	520	600
Austria, Germania și Elveția ^a		600
Danemarca, Irlanda și Suedia ^a		500
Comunitatea Europeană		400
Mexic		750 (nivel de siguranță)
Polonia ^a	520	600
Olanda ^a		(nivel de 600 siguranță)
USA ^a	520	600
UK ^a		300
FAO/WHO/UNU	520	600 (nivel de siguranță)

^a400 μg suplimentarea cu acid folic administrată în plus față de necesarul de acid folic

Administrarea unei doze suplimentare de 400 mg/zi de acid folic în primele săptămâni de sarcină ar trebui să se aplice atât la femeile cu PKU cât și la cele clinic sănătoase. Nivelul de vitamină B12 trebuie monitorizat (inclusiv markerul funcțional pentru homocistină plasmatică și/sau acid metilmalonic) pentru a se asigura că aportul ridicat de acid folic nu maschează deficitul de vitamină B12 [383].

Declarația #56. Grad de recomandare: B

400 μg de acid folic ar trebui să fie administrate zilnic tuturor femeilor cu PKU, având în vedere sarcina și în primele 12 săptămâni de sarcină, indiferent de conținutul de acid folic din suplimentele de L-aminoacid fără Phe, în completare.

EPA și DHA

Concentrații suboptimale de EPA și DHA au fost înregistrate în PKU matern [384] iar tratamentul dietetic obișnuit este scăzut în acid α-linolenic, acid arahidonic și fără surse de EPA și DHA [268]. DHA (n-3) și acidul arahidonic (n-6) sunt esențiale în creșterea fătului [385]. La femeile clinic sănătoase, o cantitate crescută de n-3 LC-PUFA în timpul sarcinii reduce riscul nașterii premature înaintea perioadei de 34 de săptămâni. Femeile însărcinate ar trebui să ajungă la o cantitate suplimentară de ≥ 200 mg DHA/zi, în plus față de aportul recomandat pentru un adult sănătos, aport total ≥ 300 mg DHA/zi [386], iar doza trebuie administrată tuturor femeilor care au în vedere o sarcină, și în timpul sarcinii la mamele cu PKU. Multe (însă nu toate) suplimente L-aminoacid fără Phe

conțin adaos de DHA și, de obicei, ar furniza în plus 120-150 mg de DHA pentru echivalentul a fiecare 20 g de proteină. Evaluarea stării acizilor grași poate fi luată în considerare în perioada dinainte de concepere sau până sarcina nu avansează în termen și suplimentele pot fi administrate în cazul în care există un deficit biochimic.

Declarația #57. Grad de recomandare: D

200 mg/zi de DHA ar trebui să fie administrate tuturor femeilor cu PKU, având în vedere sarcina, și mamele cu PKU.

Monitorizarea substanțelor nutritive

Este esențial ca principalele substanțe nutritive să fie monitorizate înainte de concepție și la începutul sarcinii, monitorizarea ulterioară fiind recomandată numai dacă există preocupări privind respectarea dietetei sau în cazul în care a fost observată la începutul sarcinii, carența biochimică/clinică. În cazul unei diete fără aport de suplimente și scăzută în Phe, aportul de vitamină B12 și un consum redus de vitamină B12 pot contribui la creșterea riscului apariției de malformații cardiace congenitale [359]. Dacă stadiul nivelului de vitamină B12 este scăzut la începutul tratamentului dietetic, acesta trebuie corectat cu vitamină B12 administrată pe cale orală sau intramusculară. Concentrațiile scăzute de seleniu în timpul sarcinii au fost de asemenea înregistrate la mamele cu PKU [186], fără adaos de seleniu la suplimentele proprii de L-aminoacid fără Phe. MPKUCS a revizuit 28 de sarcini cu nașteri cu CHD. Acestea prezentau valori semnificativ crescute de Phe în sânge, nivel scăzut de prolină, valină, metionină, izoleucină, leucină, lizină, arginină și folati din globulele roșii [360].

Este important de observat că interpretarea markerilor sangvini privind micronutrienții reprezintă o provocare pe parcursul sarcinii, prin prisma modificărilor materne, placentare și fetale, care variază între indivizi/pacienți și sunt corelate cu vârsta gestațională. Aceste concluzii conduc la sensibilitate și specificitate redusă a biomarkerilor, în special în sarcina avansată, iar valorile de referință ale sângelui pentru non-

sarcină nu corespund celor din perioada de sarcină [387].

Declarația #58. Grad de recomandare: C/D

Nutrienții esențiali care trebuie măsurați înainte de concepție și la începutul sarcinii sunt: acidul folic, vitamina B12, homocisteină plasmatică și/sau acidul metilmalonic, feritină, hemoleucograma completă și aminoacizi plasmatici cantitativi. Supravegherea suplimentară este recomandată numai în trimestrele 2 și 3 dacă complianța la regimul alimentar este sub-optimală sau dacă a fost detectată o deficiență.

Alăptarea la sân și lactația

Sugarii care nu prezintă afecțiune PKU moștenită de la mamă pot metaboliza fără nicio dificultate conținutul de Phe din laptele matern [102, 388] și femeile cu PKU trebuie încurajate să își alăpteze sugarii. Singura contraindicație este în cazul în care mama este tratată cu BH4 [389] deoarece caracteristicile produsului arată că nu se cunoaște dacă medicamentul sau metaboliții săi se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, încurajăm alăptarea și nu considerăm că există contraindicații pentru alăptarea la mamele cu PKU, chiar și cu BH4.

Există unele ipoteze conform cărora conținutul de Phe din laptele matern este mai mare decât laptele de la mamele clinic sănătoase. Conținutul de Phe al laptelui matern are valoarea cea mai mare imediat după naștere (până la 238 mg/100 ml), dar scade la 90 până la 130 mg/100 ml [390]. Bradburn și colab. sugerează că în ziua 6 post-partum, conținutul de Phe al laptelui matern a fost de 86 mg/100 ml și în ziua 13 post-partum 74 mg/100 ml [388].

Nu există date oficiale despre sugarii diagnosticați cu PKU hrăniți la sân de mame cu PKU. Cu toate acestea, experiența practică ar sugera faptul că alăptarea este posibilă la toți sugarii cu PKU dacă se aplică aceleași principii de management (adică se administrează o formulă fără Phe înainte de hrănirea la sân) [391].

Alăptarea este o stare de alimentație extrem de solicitantă pentru mamă. Factorii referitori la starea nutrițională sub-optimală a mamei în timpul alăptării includ vârsta, calitatea regimului alimentar, elemente legate de stilul de viață și perioada de timp dintre nașterile consecutive [392]. Necesarul energetic pentru producția de lapte este ridicat, având în vedere creșterea cu 505 kcal/zi până la 675 kcal/zi în primele 6 luni de alăptare [393]. Se presupune că o parte din necesarul de energie suplimentară se va face din depozitele de grăsime depuse în timpul sarcinii. Un supliment de 15 g/zi (cantitate aproximativă) proteină la necesarul dinainte de sarcină trebuie asigurat [394].

Nu există protocoale detaliate privind aportul de Phe în timpul alăptării, probabil din cauza faptului că multe femei întrerup dieta strictă după sarcină [395]. Este probabil să crească semnificativ concentrațiile de Phe din sânge asociate cu catabolismul post-partum, cu excepția cazului în care aportul caloric alimentar și aportul scăzut de Phe este menținut în parametri. Necesarul de Phe este probabil să rămână același cu cel dinainte de sarcină. Este important ca femeile să fie încurajate să revină la o greutate normală după sarcină. Toate femeile ar trebui să beneficieze de nutriționist după naștere, iar femeile care au întrerupt regimul alimentar pot fi extrem de vulnerabile la efectele alimentației nesănătoase.

Declarația #59. Grad de recomandare: D

La mamele cu PKU, nu există contraindicații privind alăptarea sugarului fie că acesta este diagnosticat sau nu cu PKU.

Declarația #60. Grad de recomandare: D

Toate femeile au nevoie de asistență nutrițională în timpul alăptării, indiferent că au optat pentru continuarea regimului alimentar sau nu.

Programe de nutriție pentru mamele cu PKU Regimul scăzut în Phe este o provocare pentru femeile cu PKU în timpul sarcinii, iar femeile necesită sprijin și educare privind tratamentul pentru PKU. Multe femei au urmat un regim normal ani de zile și nu au reușit să-și gestioneze propriul regim alimentar. În PKU, EF scăzut, de ex. planificare și abilitățile organizatorice sub nivelul optim, atenția scăzută [70] și memorie de scurtă durată [93] pot afecta capacitatea de a autogestiona un regim fără Phe din cauza activităților zilnice, a cunoștințelor de ordin tehnic și a planificării solicitate [396]. Obținerea suplimentelor L-aminoacid fără Phe și a alimentelor cu conținut scăzut de proteine poate fi extrem de dificilă. Un regim alimentar slab a fost asociată cu următorii factori materni: femei mai tinere (25 de ani și sub), fără educație corespunzătoare (liceu sau mai puțin) și femei asistate social [397].

Femeile cu un coeficient de inteligență inferior necesită un ajutor practic intensiv pentru aplicarea regimului alimentar. Programul „Resource Mother” sau nutriționistul, care să asigure asistență practică femeilor cu PKU, s-a dovedit foarte util prin asigurarea asistenței sociale, consolidând o atitudine pozitivă față de tratament și asigurând existența resurselor necesare [335]. Acest tip de îngrijire se asigură la domiciliu. În cadrul unui studiu efectuat în Statele Unite, programul a asociat mame ai căror copii au fost diagnosticați cu PKU cu femei cu PKU care plănuiau o sarcină sau care erau deja însărcinate, cu scopul de a oferi asistență socială, a consolida o atitudine pozitivă

față de tratament și a asigura existența resurselor necesare. Femeile care au beneficiat de serviciile din program au reușit să ajungă la control metabolic în medie, cu 2 săptămâni mai devreme decât femeile care nu au participat la program [335]. Waisbren și colab. [398] au constatat, de asemenea, că un puternic sprijin funcțional și emoțional din partea furnizorilor de servicii medicale și al familiei a sporit considerabil șansa ca o femeie să înceapă tratamentul înainte de sarcină.

Ca o alternativă, unii pacienți sunt internați în spital pentru o educație intensivă de 3-5 zile. Pe lângă faptul că primesc sfaturi privind regimul și prepararea alimentelor, ei sunt învățați cum să își facă propriile măsurători pentru determinarea Phe din sânge [333].

Declarația #61. Grad de recomandare: C

Programele educaționale care oferă femeilor abilități practice și sprijin emoțional sunt esențiale atât înainte, cât și în timpul sarcinii.

PKU diagnosticat târziu și netratat

Se utilizează mai multe definiții pentru a descrie copiii și adulții cu PKU netratat, diagnosticați sau tratați târziu. În acest capitol sunt folosiți termenii diagnosticat târziu și PKU netratat. Diagnosticați târziu face referire la copiii diagnosticați la vârste cuprinse între 3 luni și 7 ani (≥ 3 luni - < 7 ani). PKU netratat se referă la pacienții netratați cu vârsta de 7 ani și peste. Se admite că aceste definiții sunt arbitrare, dar îmbunătățirea IQ este rareori observată dacă tratamentul începe după vârsta de 7 ani [399, 400].

Există mulți pacienți cu PKU diagnosticați târziu și netratați din cauza lipsei testării NBS, a eșecului testării BNS și/sau migrației pacienților din țările fără teste BNS sau fără posibilități de tratament [74, 401-404].

Este posibil ca unele cazuri să nu fie diagnosticate până la maturitate, prezentând complicații neurologice (fără tulburări neurocognitive severe) posibil legate de PKU [405, 406].

Pacienții netratați cu handicap intelectual sever și probleme de comportament care reprezintă o provocare au nevoie de sprijin calificat [407], iar unii pot trăi în case sociale/de bunăstare [408, 409]. O creștere a speranței de viață indică importanța identificării lor și asigurarea îngrijirii pe termen lung [410]. Intervenția cu un regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe poate fi benefic [407]. Programul lor complet de reabilitare nu trebuie să difere față de cel al persoanelor care prezintă alte cauze pentru handicapul intelectual.

Diagnosticare târzie a PKU

Pacienții diagnosticați târziu cu PKU pot beneficia din plin de introducerea unui regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe, care poate îmbunătăți performanțele intelectuale [74, 411, 412]. Rezultatul este influențat în principal de vârstă și de coeficientul de dezvoltare/IQ în debutul tratamentului [399, 400]. Caracterul reversibil al pierderii IQ poate să apară mai ales în primii 4-6 ani de viață [74, 399, 400], deși acest lucru a fost semnalat și la un copil de 8 ani [413].

PKU netratată

Pacienții cu PKU netratată, care prezintă și handicap intelectual sever, pot beneficia de introducerea unui regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe. Mai multe rapoarte de caz și studii pe cohorte descriu modificări ale simptomelor la adulții netratați după începerea regimului alimentar [71, 399, 401, 413-426], deși nu se observă îmbunătățire la toți pacienții [71, 414, 415, 418, 422, 424, 426, 427]. Se descriu îndeosebi, ameliorarea funcției motorii (tremor/spasticitate) și a comportamentului (mai puțin agitat și iritabil, mai alert/receptiv și mai puțin agresiv, cu scăderea numărului de situații și intensitate a comportamentului ce presupune auto-vătămare) (Tabelul 16). Giffin și colab [428] au indicat o îmbunătățire a

atenției vizuale/concentrare, la 2 din 3 pacienți. Schuett și colab. [429] au relatat rezultate pozitive și negative după începerea regimului alimentar la 42 de pacienți cu handicap mintal moderat și sever, în ceea ce privește starea de spirit, hiperactivitate, greutatea corporală și grețurile/vărsăturile.

Brown și colab. [430] au stabilit că un regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe la adulții cu PKU care nu au beneficiat de tratament anterior a dus la un beneficiu economic pentru sistemul de sănătate și pentru societate, în general. Reducerea timpului de îngrijire medicală, a spitalizărilor, a vizitelor ambulatorii și medicamentația au redus costurile medii anuale [430].

Regimul alimentar și monitorizarea/supravegherea

Înainte de începerea regimului, este esențial să se aibă în vedere pacientul și calitatea vieții sale, mai ales dacă prezintă handicap mintal grav și/sau probleme comportamentale [74]. Un regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe pentru adulții care nu au beneficiat de tratament anterior ar trebui supravegheat de o echipă cu experiență în tratarea PKU.

Tabel 16 Rezultate pozitive previzibile cu regim alimentar Phe restrictiv la pacienții cu PKU, netratați

Comportament
Comportament mai puțin agresiv, auto-vătămare, hiperactivitate, agitație, iritabilitate, tulburări de somn, anxietate, comportament stereotipic
Modificări (îmbunătățirea) ale dispoziției, interacțiune socială, comunicare verbală, abilități pentru cotidian
Neurologie
Îmbunătățirea atenției, vigilenței, proceselor de memorie pe termen scurt, deprinderilor motorii, crizelor, spasticității, tremurului
Alți parametri clinici
Îmbunătățirea/dispariția eczemelor, erupțiilor cutanate, mirosul corporal
Culoarea mai închisă a părului
Calitatea vieții
Timp de îngrijire redus
Medicația
ex. Reducerea consumului de sedative, antipsihotice, anticonvulsivante

Înregistrată în literatura de specialitate la capitolul 9.2 PKU netratat

Furnizorii de servicii medicale, membrii familiei și/sau membrii personalului rezidențial necesită instrucțiuni privind aspectele practice ale regimului alimentar. Posibile obstacole de ordin organizatoric ar trebui identificate. Furnizorii de servicii medicale și familiile pot considera regimul ca fiind prea restrictiv și necorespunzător [417]. Trebuie furnizate informații clare privind potențiale beneficii ale regimului alimentar. Un plan practic pentru introducerea progresivă a unui regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe este publicat de Dolan și colab. [417] și Hoskin [431]. Managementul alimentar necesită o monitorizare nutrițională atentă cu scopul de a optimiza nivelul Phe, energia rezultată din totalul de proteine și aportul de micronutrienți. S-ar putea impune o reglare a suplimentelor L-aminoacid fără Phe [127]. Când tratamentul îmbunătățește comportamentul pacientului și interacțiunea socială, ajustarea programelor sociale și terapeutice este esențială. Modificări ale rezultatelor așteptate sunt identificate în Tabelul 16.

Deși nu este pe deplin înțeles, la unii pacienți după începerea regimului, poate apărea o deteriorare a simptomelor, cu o frecvență crescută a comportamentului agresiv și repetarea/recurența convulsiilor [426]. Ar putea fi necesar să se ia în considerare întreruperea regimului alimentar. Este imposibil de prevăzut care pacienți vor răspunde la un regim alimentar cu un nivel scăzut de Phe, și primele schimbări clinice sau de comportament pot să apară după săptămâni sau chiar luni. Totuși, întreruperea regimului alimentar trebuie luată în considerare numai dacă nu există o îmbunătățire clinică sau comportamentală după 6 luni, cu condiția ca nivelurile de Phe din sânge să fi fost menținute complet în limitele intervalului țintă. Filmările vă pot ajuta să țineți o evidență a schimbărilor în comportament.

Monitorizarea Phe este recomandată săptămânal după începerea tratamentului, dar trebuie să respecte recomandările standard de supraveghere imediat ce nivelurile de Phe din sânge s-au stabilizat în limitele intervalului țintă. Nivelul țintă al Phe și monitorizarea recomandărilor dietetice sunt dezbătute în capitolul Obiectivele tratamentului și monitorizare.

Deși nu este clar care ar fi nivelul optim al concentrației sanguine la pacienții adulți netratați, vă recomandăm $<600 \mu\text{mol/l}$. Dolan și colab. [417] și Koch și colab. [399] au comunicat niveluri superioare ale Phe de $600 \mu\text{mol/l}$ [417] respectiv, $720 \mu\text{mol/l}$ [399].

Alte tratamente

Există puține rapoarte privind utilizarea de terapii complementare în cazurile de PKU târzii sau nediagnosticate. Kalkanoglu și colab. au demonstrat într-un studiu dublu-orb, încrucișat o îmbunătățire a atenției, vigilență și comportamentului mai puțin auto-distructiv la 14 din 19 adulți netratați cu suplimente LNAA. Vernon și colab. [433] au raportat un adult netratat, diagnosticat cu PKU, BH4-reactiv cu o concentrație plasmatică de Phe de $1255 \mu\text{mol/l}$. La tratamentul cu BH4, acesta a prezentat îmbunătățiri semnificative ale comportamentului, rezultând mai puține probleme comportamentale și interacțiuni sociale sporite. Tratamentul cu BH4 trebuie luat în considerare pentru orice pacient care răspunde independent de capacitatea sa mentală. Tratamentul cu BH4 este dezbătut în capitolul tratamentul farmacologic și terapiile emergente.

Declarația #62. Grad de recomandare: D

Deoarece PKU diagnosticată târziu și netratată sunt cauze ale dizabilității intelectuale, crizele convulsive și deficitul neurologic și probleme comportamentale la copii și adulți, oricare dintre aceste simptome ar trebui să conducă la teste de diagnostic pentru a elimina PKU.

Declarația #63. Grad de recomandare:

La pacienții diagnosticați târziu cu PKU, un studiu de tratament care să păstreze cel puțin nivelurile Phe în intervalul țintă ar trebui luat în considerare pentru o perioadă de cel puțin 6 luni. D

La pacienții cu PKU netratat, introducerea tratamentului poate fi benefică în mai multe sfere însă este necesară o decizie individuală pentru inițiere. C

Complianță

Complianța insuficientă la tratament este des întâlnită în orice boală cronică. Consilierea și pregătirea sunt adesea recomandate pentru îmbunătățirea complianței. Cercetările indică faptul că, deși cunoașterea este necesară pentru complianță, nu este un indicator puternic al complianței [198, 434]. Dobândirea într-o perioadă scurtă de timp a cunoștințelor poate fi realizată prin programe de intervenție cum ar fi tabăra de vară, dar complianța și controlul metabolic nu se îmbunătățesc după intervenții [435–437]. Schimbările de atitudine și motivația pot fi mai eficiente [438].

Declarația #64. Grad de recomandare: B

Pentru a obține complianță pe termen lung, accentul ar trebui să fie pus pe îmbunătățirea cunoștințelor, precum și a factorilor care influențează atitudinea și motivația.

Întrucât, în mod tradițional, echipa metabolică a prescris și monitorizat tratamentul în PKU, acest lucru este realizat, acum, în mod obișnuit, în parteneriat cu îngrijitorii și pacienții. Este recunoscut faptul că este important să se acorde îngrijiri focusate pe persoană, oferind sfaturi și sprijin care se concentrează asupra individului, în loc să fie superficial privind complianța [10]. Acest lucru este deosebit de important la pacienții adolescenți și adulți. Pacienții adulți preferă adesea managementul care interferează cu viața normală cât mai puțin posibil. Se așteaptă ca aceștia să-și asume responsabilitatea pentru propria sănătate cu echipa de specialiști în metabolism care oferă informațiile corecte, mijloacele și încurajarea motivațională [10]. Din nefericire, unii pacienți adulți nu mai participă la întâlnirile din spitale pentru monitorizare, iar una dintre cele mai dificile provocări este reangajarea/repornirea acestui grup de pacienți. Se poate să nu înțeleagă pe deplin starea lor, posibilele consecințe și să rețină amintiri neplăcute ale regimului alimentar. A avea acces la acest grup cohortă impune eforturi de colaborare între clinicile PKU și organizațiile naționale de advocacy pentru pacienți, utilizând, eventual, rețelele sociale, cu scopul de a-i ajuta să se reîntoarcă la monitorizarea clinică [439].

La copiii cu vârsta sub 12 ani, deși cu frecvență redusă, există cazuri în care părinții sau persoanele care îi îngrijesc refuză să colaboreze cu personalul medical de specialitate. Semnele obișnuite de complianță insuficientă în primii ani de viață includ: incapacitatea de a limita valorile de Phe - fenomen repetitiv, eșecul de a colabora cu specialiștii din domeniul sănătății (de exemplu, neparticiparea la întâlnirile clinice, lipsa reacției la apelurile telefonice) și testarea sporadică a concentrației Phe în spoturi de sânge [440]. Factorii cunoscuți, asociați cu complianță insuficientă cronică ce afectează capacitatea părinților, includ lipsa abilităților intelectuale ale părinților, alcoolismul, abuzul de droguri și problemele de sănătate mintală [441] și alte probleme sociale, inclusiv problemele financiare și bolile cronice ale părinților. Furnizorii de

servicii de îngrijire medicală au o obligație legală de a proteja și îngriji fiecare copil din clinica lor și să facă recomandări atunci când un copil nu are control metabolic insuficient, rezumate în declarația # 65:

Declarația #65. Grad de recomandare: v

**La pacienții <12 ani
când >50% din nivelurile Phe sunt în afara
intervalului țintă pentru o perioadă de 6 luni,
luați în considerare:**

**1) creșterea frecvenței de monitorizare a
Phe sanguin, asistență medicală ambulatorie
și reeducarea**

**2) consultarea psihologică/intervenția
asistenților sociali**

3) internarea în spital

**Când aproximativ 100% din nivelurile Phe
sunt în afara intervalului țintă pentru o
perioadă de 6 luni, și există alte semne de
eșec al complianței, cum ar fi lipsa
cooperării, absența de la examinările clinice,
probleme din afara sferei PKU, luați în
considerare consultarea cu serviciile sociale și
măsuri de siguranță pentru copii.**

Tratamentul farmacologic și tratamentele emergente

Tratamentul cu BH4

BH4, cunoscut și sub denumirea de tetrahidrobiopterină (compusul activ din medicamentul comercial), este utilizat pentru tratarea unei subgrupe de pacienți cu PKU [193, 311, 433, 442-453]. Pacienții care prezintă o activitate reziduală ridicată a enzimei HAP au șanse mai mari de răspuns la BH4, dar un număr mic de pacienți cu PKU clasic poate, de asemenea, beneficia de tratamentul cu BH4 [193, 194, 442, 443, 445, 449, 453]. De curând, eficacitatea și siguranța BH4 au fost demonstrate la copii cu vârsta <4 ani și aceasta a condus la aprobarea europeană a BH4 pentru această categorie de vârstă [454-457]. BH4 nu este încă disponibil în unele țări europene.

Eficacitatea și siguranța BH4 sunt cuprinse/rezumat în două analize sistematice. Somaraju și colab. [458] au examinat 2 studii clinice controlate, randomizate ce au fost conduse de Levy și colab. [447] și Trefz și colab. [459], în timp ce Lindegren și colab. [448] au inclus următoarele studii/analize suplimentare: un studiu deschis necontrolat, un studiu de perspectivă pe un contingent și câteva alte cazuri. Ambele analize sistematice au stabilit că există dovezi pe termen scurt care să demonstreze că BH4 este eficient în reducerea concentrațiilor de Phe din sânge și în creșterea toleranței Phe la pacienții cu PKU, care răspund la tratamentul cu BH4. De asemenea, nu au fost înregistrate incidente adverse grave. Mai multe studii deschise necontrolate și cazuri confirmă o reducere semnificativă a nivelurilor Phe din sânge [193, 194, 311, 433, 442, 444-451, 453-455, 458-464] și toleranță crescută a Phe [193, 194, 311, 433, 443-446, 448-452, 454, 455, 458, 459, 463-465]. Aceste beneficii au fost, de asemenea, reproduse în studii pe termen lung (cercetate timp de 5 ani) [193, 194, 443, 445, 446, 451, 454, 455, 463, 465]. În plus, mai puțină variabilitate a concentrației Phe din sânge a fost descrisă în 3 lucrări descriptive [311, 454, 460].

Informațiile actuale indică faptul că, problemele legate de percepție și comportament se pot îmbunătăți cu tratament cu BH4, dar și mai important, există posibilitatea ca ele să nu se deterioreze [155, 183, 466]. Același lucru este valabil și pentru calitatea vieții [58, 165]. În prezent, studiile nu au indicat rezultate pe termen lung cu tratament cu BH4 în ceea ce privește activitatea neurocognitivă, comportamentul și calitatea vieții.

Rentabilitatea BH4 nu a fost stabilită, mai ales în cazul în care este necesară administrarea de suplimente L-aminoacid fără Phe și regim alimentar.

Capacitatea de reacție la BH4 ar trebui să fie determinată individual. Nivelul de reacție va fi caracterizat de gradul de îmbunătățire a controlului biochimic și de creșterea aportului natural de proteine. Definim capacitatea de reacție la BH4 ca „stabilirea creșterii toleranței naturale la proteine de $\geq 100\%$, cu concentrația de Phe din sânge constantă în intervalul țintă”. Capacitatea de reacție la BH4 poate fi, de asemenea, definită prin controlul metabolic îmbunătățit, „ $>75\%$ din concentrația Phe din sânge rămânând în intervalul țintă, fără scăderea aportului de proteină naturală asociată cu tratamentul cu BH4”. BH4 trebuie prescris numai în cazurile în care capacitatea de reacție la BH4 este dovedită, stabilită în baza unui studiu clinic privind tratamentul (capitolul 11.2). Se va renunța la BH4 în cazul în care concentrația de Phe din sânge depășește în mod constant limita superioară a intervalului țintă și nu există nicio îmbunătățire asociată cu creșterea dozei de BH4. Dacă starea nutrițională se deteriorează, de ex. apare obezitatea sau se dezvoltă deficit nutrițional, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu BH4.

Declarația #66. Grad de recomandare: B

Pacienții cu deficit de PAH dar dovediți a reacționa la BH4 ar trebui să beneficieze de o creștere a toleranței la Phe și/sau a unui control metabolic mai bun prin tratamentul cu BH4.

Declarația #67. Grad de recomandare: v

Este luat în considerare un beneficiu clinic pentru continuarea tratamentului cu BH4 în cazul în care se înregistrează $\geq 100\%$ creștere a proteinei naturale și/sau control biochimic îmbunătățit ($>75\%$ a nivelurilor Phe în intervalul țintă).

BH4 și sarcina

Deoarece testarea medicamentelor pe durata sarcinii nu este fezabilă, informațiile se bazează pe un număr redus de cazuri și pe două studii mai mici de perspectivă pe un contingent. Prin urmare, nu există date disponibile privind indicația, doza și administrarea BH4 în timpul sarcinii. Într-un studiu european pe cohortă, 3 pacienți au primit BH4 înainte de concepție, iar 5 pacienți au început tratamentul în timpul sarcinii [467]. Într-un studiu pe contingent din Statele Unite, 15 pacienți au primit BH4 înainte de sarcină și numai 1 pacient a primit BH4 după-concepție [468, 469]. În general, doza a variat între 4 și 20 mg pe kg greutate corp. Registrul european Kuvan® a anunțat 4 sarcini, la care s-au administrat doze diferite de BH4, cuprinse între 3 și 17 mg pe kg greutate corp. Nu s-au observat probleme privind dezvoltarea fetală sau incidente adverse legate de sarcini [465].

Descrierile cazurilor arată că BH4 ajută la scăderea concentrației de Phe din sânge în intervalul țintă. Toți bebelușii expuși la BH4 din timpul sarcinii au prezentat rezultate favorabile, cu excepția unui caz în care mama a avut o concentrație foarte ridicată de Phe în sânge la începutul sarcinii și i-a fost aplicat tratamentul de salvare cu BH4. Tratamentul cu BH4 poate fi administrat în timpul sarcinii, dar numai dacă se știe că femeile reacționează pozitiv la BH4 și doar regimul alimentar nu poate menține concentrația optimă de Phe din sânge. O posibilă reacție poate fi stabilită prin genotipare și/sau testări de încercare cu BH4 [35].

Declarația #68. Grad de recomandare: D

Dacă un pacient cu PKU de sex feminin nu reușește să atingă nivelurile țintă cu un regim alimentar fără Phe, atât în perioada de preconcepție cât și/sau în timpul sarcinii, tratamentul cu BH4 trebuie luat în considerare.

BH4 și adulții netratați

Acest lucru este dezbătut în capitolul despre adulții netratați.

Testul de încărcare BH4 și studiul clinic de tratament

Înainte de administrarea tratamentului cu BH4 pacienților, stabilirea capacității de reacție la BH4 este esențială. Determinarea capacității de reacție la BH4 se poate face prin genotipare și/sau testări de încărcare cu BH4. După cum s-a arătat deja în capitolul 4.3, genotipul poate anticipa sau exclude, într-o oarecare măsură, capacitatea de reacție la BH4 [32–34]. Dacă se identifică două variante de reacție la BH4, poate fi inițiat studiul clinic de tratament fără testul de încărcare BH4.

Testul de încărcare pe termen scurt durează până la 48 de ore în Europa și 28 de zile în SUA, în timp ce studiul clinic de tratament la potențialii respondenți la BH4 (după o testare pozitivă sau un genotip pozitiv, în funcție de capacitatea de reacție cunoscută la BH4) poate dura câteva săptămâni sau chiar luni [470]. Bernegger și colab. [471] au descris testarea de încărcare BH4 de 24 ore utilizând 20 mg/kg pentru a face diferența între respondenții BH4 și cei care nu au reacționat. Creșterea intervalului la 48 de ore și administrarea repetată de BH4 pare să fie utilă în depistarea respondentului lent și capacitatea de reacție la fenotipuri mai severe [472]. Utilitatea testului de 48 de ore a fost confirmată într-un studiu care a cuprins 177 de pacienți tratați cu 20 mg BH4 kg/zi [35].

În prezent, procedura exactă a testului de încărcare BH4 diferă de la o țară la alta, și depinde, de asemenea, de disponibilitatea laboratorului. Blau și colab. [470] și Singh și colab. [450] au publicat protocoale pentru testele de încărcare BH4. Testul de 24 de ore la nou-născuți poate identifica deficitul de BH4 în plus față de capacitatea de reacție la BH4 la pacienții cu HAP [473]. Definirea reacției accidentale a reducerii cu >30% a concentrației de Phe din sânge pare a fi un bun compromis între sensibilitatea și specificitatea unui prim test de screening. Caracteristicile individuale ale pacienților trebuie luate în considerare la interpretarea rezultatelor, în special la pacienții cu nivel de referință scăzut al Phe [474].

Fiecare test de încărcare BH4 pozitiv și analiza variantelor genetice se referă la o posibilă reacție la BH4. Răspunsul pe termen lung ar trebui dovedit prin intermediul unui studiu clinic care reglează dozarea BH4, aportul natural de proteine și suplimentele L-aminoacid fără Phe. Doza inițială într-un studiu clinic este de 10-20 mg pe kg greutate corp și poate fi ajustată în timpul studiului. Acest proces poate necesita câteva săptămâni sau luni. Există o lipsă de studii care să aducă în discuție doza BH4 în tratamentul pe termen lung, toleranța la proteina naturală și suplimentele cu L-aminoacid fără Phe. Când se potrivește regimul cu BH4, Singh și colab. [450] au recomandat să se crească mai întâi, proteina naturală, urmată de reducerea suplimentării cu L-aminoacid fără Phe. O etapă suplimentară ar trebui să includă o reducere a dozei de BH4. Este important să se mențină concentrațiile de Phe din sânge în intervalul țintă în același timp cu tratamentul cu BH4 și fără restricții alimentare. De asemenea, este important să se prevadă că pacienții nu pot face întotdeauna cele mai sănătoase alegeri alimentare atunci când li se acordă o anumită libertate. Creșterea proteinei naturale (nu din proteină animală) și reducerea suplimentelor L-aminoacid fără Phe pot duce chiar la carențe nutriționale [75, 452].

Declarația #69. Grad de recomandare: D

Fiecare pacient poate avea capacitatea de a reacționa la BH4 fie prin genotipare, fie prin încărcare cu BH4. În cazul unui pacient cu un genotip cunoscut, răspunsul la BH4 nu trebuie luat în considerare în cazul a 2 variante nule, în timp ce un pacient cu un genotip cu 2 variante de reacție la BH4 poate trece direct la un studiu clinic de tratament decât la testul de încărcare BH4.

Declarația #70. Grad de recomandare: D

Se efectuează un test de încărcare BH4 pentru a detecta pacienții care pot beneficia de tratament farmacologic cu BH4. Testarea reacției la BH4 se face prin analiza nivelurilor de Phe din sânge după administrarea unei singure doze zilnice de BH4 (20mg/kg). Testul ar trebui să dureze 48 de ore (a doua doză de BH4 de 20mg/kg se administrează după 24 de ore, în intervalul de 48 de ore). În perioada neonatală, un test de încărcare BH4 poate fi efectuat înainte de a începe regimul, dar nu trebuie să

depășească 24 de ore pentru a evita întârzierile în tratament.

Terapii emergente

Eficacitatea tratamentului pentru PKU este demonstrată prin oricare dintre următoarele măsuri obiective: reducerea concentrațiilor de Phe din sânge, creșterea toleranței la proteinele naturale, îmbunătățirea testelor neuropsihologice, îmbunătățirea stării nutriționale și îmbunătățirea calității vieții. Atenționări speciale ar trebui avute în vedere pentru pacienții aflați la vârste diferite și în situații speciale, cum ar fi sarcina sau alăptarea.

O posibilă terapie de substituție enzimatică ce utilizează PEG-fenilalanină-amoniac liază (PAL) sau pegvilază este în curs de cercetare. Studiile clinice de fază II PEG-PAL au dovedit o reducere pe termen scurt a concentrațiilor de Phe din sânge la pacienții adulți cu PKU, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a observa eficacitatea și siguranța, pe termen lung [475]. Sunt așteptate rezultatele unui studiu extins de fază III (NCT01819727). Terapia genetică și terapia prin transplantarea celulelor hepatice sunt investigate numai pe șoarece [476, 477], iar studiile pe animale mari cu PKU și oameni se află în stadiu de elaborare.

Opiniile pacienților

Există mai multe lucrări care pun în discuție strategiile de abordare a pacienților și părinților și barierele în calea unei gestionări eficiente. Awizus și colab. [478] au avut întrevederi cu 11 părinți de copii cu vârsta de 8 ani, diagnosticați cu PKU. Părinții au fost șocați la aflarea diagnosticului, aveau probleme emoționale și de acomodare și duceau de obicei, o luptă între sarcina de a atinge concentrații acceptabile de Phe în sânge și vina pe care o simțeau atunci când se abăteau de la regimul alimentar pentru a satisface dorințele copiilor lor. Într-un alt studiu, părinții și-au descris copiii cu PKU ca fiind diferiți față de colegii lor [479], în timp ce pacienții s-au descris pe ei înșiși ca fiind „sănătoși” sau „normali” [480, 481]. Di Commo și colab. [480] au dedus din spusele a 20 de pacienți cu PKU, că ei văd PKU mai degrabă ca un potențial risc decât o boală reală și că această complianță pare a fi legată de comportamentul

introvertit, mai degrabă decât de percepția de efecte adverse.

Unii pacienți cu PKU evită ocaziile de socializare unde se servește mâncare de teama stigmatizării. Pacienții ($n = 47$) se confruntă cu un paradox, fie se simt normal, dar sunt izolați în context social, fie se simt diferiți participând în ipostaze conviviale la întâlnirile sociale [481].

Obstacolele de bază ce stau în calea gestionării reușite a PKU, identificate de părinții a 32 de copii cu PKU, au fost presiunea timpului, stresul asociat cu prepararea alimentelor, păstrarea unei evidențe/înregistrărilor și restricțiile privind viața socială impuse de PKU. Aproximativ două treimi au fost de acord că un dispozitiv pentru monitorizarea sanguină la domiciliu a fost preferat pentru a ușura organizarea [482].

Bernstein și colab. [483] au studiat eficacitatea instrumentelor educaționale înțelese de clinicieni, părinți și pacienți. Ei au descoperit o discrepanță între viziunile pacientului și clinicianului în ceea ce privește eficacitatea nutriției. Pacienții au ajuns la concluzia că familiile lor au fost cei mai eficienți educatori, în vreme ce părinții au răspuns că cel mai eficient instrument educațional a fost consilierea individuală [483].

Hagedorn și colab. [11] au relatat că standardul minim de îngrijire solicitat de pacienți/îngrijitori, iar cerințele principale au fost: tratament uniform/obiective de gestionare; îngrijirea acordată de către o echipă multidisciplinară (medic, dietetician/nutriționist și psiholog); și acces la îngrijire, BH4, și produse dietetice speciale [11].

Organizațiile naționale ale pacienților sunt recomandate în cazul reprezentării interesului pacienților.

Implementarea/impactul liniilor directoare

Distribuirea liniilor directoare europene pentru PKU poate crește gradul de conștientizare a prezenței lor, dar în general, prin acesta nu se vor produce schimbări de comportament [484]. Metodele educaționale interactive și atenționările (atunci când sunt utilizate

cumpătat) către furnizorii de servicii medicale sunt considerate eficiente [484]. Posibilele obstacole pentru schimbarea comportamentului sunt lipsa motivației, dotările și resursele inadecvate. Impactul acestor linii directoare asupra îngrijirii zilnice va fi diferit în fiecare țară. Modificarea nivelului țintă de concentrații Phe din sânge și recomandarea pentru monitorizare/supraveghere și tratarea pacienților pentru tot restul vieții pot avea un impact asupra intensității serviciului de îngrijire. Același lucru este valabil și pentru alte recomandări, cum ar fi monitorizarea densității minerale osoase, starea nutrițională, deficitului neurocognitiv și frecvența măsurărilor Phe și a consultației clinice ambulatorii.

Unele linii directoare pot avea un impact asupra bugetului pentru sănătate. De exemplu, în unele centre ar putea fi nevoie de personal suplimentar în echipa de asistență medicală pediatrică și/sau pentru cea care se ocupă cu tranziția spre maturitate. Decontarea tratamentului cu BH4 nu este stabilită în toate țările.

Scopul este să se actualizeze tot îndrumarul într-o perioadă de 5 ani. Impactul real al liniilor directoare privind schimbările în domeniul asistenței medicale va fi evaluat prin intermediul unor chestionare.

Cerințe viitoare și cercetare

Este evident că multe dintre aceste linii directoare nu au fost încă introduse în practica clinică de mai multe centre europene și este, de asemenea, evident că diferite obstacole, inclusiv de ordin financiar, pot împiedica ritmul schimbărilor. Nevoile nesatisfăcute includ identificarea și instruirea unui număr suficient de medici cu un interes în coordonarea activității de îngrijire a pacienților adulți cu IMD (afecțiune metabolică ereditară) inclusiv PKU. Trebuie să optimizăm tratamentul pentru PKU atât în îngrijirea adulților, cât și a vârstnicilor. Dezvoltarea unui dispozitiv capabil să măsoare cu precizie și să genereze rezultate imediate ale concentrației de Phe în sânge pentru monitorizarea la domiciliu (în loc de eșantionare la domiciliu) ar putea să modifice

practicile de management. Aceasta va reduce timpul metabolic de laborator și va reduce mult timpul dintre prelevarea de sânge și obținerea unui rezultat privind Phe din sânge și astfel să sprijine și să motiveze pacienții pentru a atinge mai ușor valorile optime de Phe din sânge. Înființarea rețelelor europene de referință (ERN) poate duce la tratamentul condus de centre europene specializate cu servicii de îngrijire „locală” furnizate de echipe cu experiență și poate facilita utilizarea bazelor de date internaționale prin care se realizează studii pe o populație numeroasă. Există o necesitate continuă pentru meta-analiză care să vizeze rezultatul controlului metabolic pe parcursul copilăriei, adolescenței și maturității, câtă vreme nevoia de statistici complexe în astfel de studii este subestimată.

Cercetările viitoare în PKU pot viza fiziopatologia disfuncției cerebrale care vizează îmbunătățirea strategiilor de tratament. Aceste strategii nu pot viza numai concentrațiile de Phe din sânge, ci și transformarea directă a metabolismul cerebral. Ele vor avea ca scop îmbunătățirea rezultatelor și funcționării neuropsihologice, precum și asigurarea unei calități mai bune a vieții prin scăderea nevoii de restricții alimentare extreme de Phe. Astfel de tratamente pot include noi medicamente, cum ar fi terapia de substituție enzimatică ce utilizează PEG-fenilalanină-amoniac liază (PAL), dar alte opțiuni de tratament non-nutriționale, inclusiv terapia genetică și terapia prin transplantarea celulelor hepatice nu s-au dezvoltat mai departe de testele pe șoareci.

Cercetările viitoare sunt necesare pentru a identifica numărul de adulți care prezintă simptome clinice, alături de o mai bună descriere și impact al semnelor și simptomelor. Sunt necesare mai multe date despre influența controlului metabolic în perioada adolescenței și a maturității, mai ales când controlul metabolic al copilului este optim. În plus, prin strategiile noi ar trebui să se încerce în mod activ să se reprimească pacienți adulți care nu mai sunt monitorizați în spital, dar sunt expuși problemelor de sănătate mintală și ale funcției executive.

Alte teme viitoare de cercetare includ strategii de îmbunătățire a complianței, în special la adolescenți și adulți, eficacitatea terapiei de substituție enzimatică, eficacitatea GMP și LNAA, utilitatea markerilor biochimici cum ar fi variabilitatea Phe, proporția/raportul Phe:Tyr, precum și proporția/raportul Phe la alți LNAA, biomarkeri noi (de lungă durată), caracterizarea nivelului optim inferior de Phe, biodisponibilitatea micronutrienților în suplimentele L-aminoacid fără Phe și funcționalitatea și efectele secundare de durată ale suplimentelor L-aminoacid fără Phe în PKU.

Rezumat/Concluzii

Aceste prime linii directoare europene sunt rezultatul unui proces de 3 ani bazat pe metodologia AGREE și SIGN, deoarece managementul PKU diferă în toată Europa. Nivelul dovezilor pentru majoritatea declarațiilor este C sau D. Deși proiectele studiilor și numărul pacienților sunt sub-optimale, multe indicații/recomandări sunt convingătoare, importante și relevante și pot constitui criteriul de referință pentru îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu PKU. Principalele recomandări care ar trebui să fie prioritizate pentru implementări se referă, în principal, la inițierea tratamentului, niveluri țintă ale Phe necesare tratamentului și la monitorizare ulterioară. Sunt formulate cerințe minime privind administrarea și monitorizare pacienților cu PKU. Există lacune la nivel de cunoaștere care necesită cercetări suplimentare pentru a acorda servicii medicale viitoare mai bune.

Cercetarea viitoare ar trebui să se concentreze asupra fiziopatologiei disfuncției cerebrale care vizează îmbunătățirea strategiilor de tratament și a impactului controlului metabolic în perioada adolescenței și la maturitate. Aceste linii directoare vizează standardizarea îngrijirii și stabilirea unui plan de acțiune, dar nu sunt obligatorii. Autorii acestor linii directoare sunt dispuși să le actualizeze pe baza dovezilor de cea mai bună calitate disponibile.

Definiții

Nivelul simultan al Phe

Nivelul Phe măsurat în sau aproape de ziua evaluării rezultatelor.

ESPKU

Societatea europeană pentru fenilcetonurie și tulburări asemănătoare este organizația umbrelă a asociațiilor naționale și regionale din aproximativ 30 de țări, înființate de părinți

Funcția executivă

Funcția executivă este un proces cognitiv care reglementează comportamentul; exemple sunt controlul inhibitor, memoria de lucru și flexibilitatea cognitivă..

Sarcina cu risc crescut

O sarcină care amenință sănătatea sau viața mamei sau a fătului.

Adulți tratați târziu și/sau netratați

Diagnosticat târziu se referă la copii diagnosticați cu vârste cuprinse între 3 luni și 7 ani (≥ 3 luni - < 7 ani).
Netratată se referă la pacienți Netratați cu vârste de 7 ani și peste.

Nivelul Phe pe timpul vieții

Nivelul Phe de la naștere până la vârsta testării. Acesta este adesea menționat ca nivelul median al Phe

(Continuare)

Maternal PKU syndrome

Nivelelor medii (semi) a Phe.
Denumite niveluri istorice ale Phe.

Toleranță la fenilalanină

The teratogenic effects of elevated maternal phenylalanine levels during pregnancy to the foetus.

Cerințe privind proteinele

Canitatea de fenilalanină (mg/kg/zi sau mg/zi) care menține concentrațiile plasmatice de fenilalanină în intervalul țintă. Acesta poate fi de asemenea, descrisă ca toleranță la proteina naturală exprimată în g/zi, luând conținut de fenilalanină din proteină naturală 50 mg fenilalanină/g proteină naturală.

Cel mai mic nivel al aportului zilnic de proteină ce va echilibra pierderile de azot din organism și astfel, va menține masa de proteine din organism la persoanele cu echilibru energetic și activitate fizică modestă.

Substituenți ai proteinelor (suplimente L-aminoacizi fără fenilalanină și proteină glicomacropetidă fenilalanină redusă)

Înlocuitorii/substituenții proteinelor sunt esențiali pentru a preveni deficiența proteinelor și pentru a optimiza controlul metabolic. substituenții de proteine provin în principal din suplimente L-aminoacizi fără fenilalanină și mai rar, de la glicomacropetidă fenilalanină scăzută

Capacitatea de reacție la tetrahydrobiopterinei (BH4)

Reducerea cu $>30\%$ a fenilalaninei din sânge într-un test de încercare BH4 sau 2 variante responsive la BH4. Reacția pe termen lung la BH4 trebuie dovedită într-un studiu de tratament prin ajustarea dozării BH4, a aportului de proteină natural și suplimentului L-aminoacizi fără fenilalanină.

Tetrahydrobiopterină (BH4)

Cofactor al fenilalanină hidroxilază. BH4 acționează, de asemenea, ca o moleculă chaperone la pacienții cu deficit de fenilalanină hidroxilază, ce conțin anumite variante genetice. BH4 este, de asemenea, un cofactor al hidroxilazei tirosinei și triptofanului și deține un rol esențial în conversia L-argininei în oxid nitric (NO) prin sintaza oxidului de azot (NOS).

Deficit de tetrahydrobiopterină (BH4)

Deficiențele în metabolizarea BH4 (fie prin sintază sau regenerare) au ca rezultat deficitul de BH4. Acestea includ 3 deficiențe Cunoscute pentru sintază și 2 pentru regenerare.

Capacitatea de reacție la tetrahydrobiopterină (BH4)

În acest studiu este definită ca și creștere cu $\geq 100\%$ a proteinei naturale și/sau control biochimic îmbunătățit ($>75\%$ a nivelului de fenilalanină intervalul țintă) la o doză de BH4 care variază între 1 și 20 mg per kg corp (cu o doză maximă de 1000 sau 1400 mg/zi în unele țări).

Abrevieri

ADHD: Dereglarea Deficitului de Atenție prin Hiperactivitate; AGREE: Stabilirea recomandărilor/instrucțiunilor pentru cercetare și evaluare; APL: Concentrațiile de Phe din sânge; BDI: Inventarul depresiei Beck; BH4: Tetrahidrobiopterină; BMD: Densitate minerală osoasă; BMI: **Indicele de masă corporală**; CBCL: Tabel de control al comportamentului infantil; CHD: Malformației cardiace congenitale; DACH-RDA: Indemnizație zilnică recomandată în țările vorbitoare de limbă germană: Germania, Austria și Elveția; DBS: probă de sânge uscat; DHA: Acid docosahexaenoic; DHPR: Reductază dihidropteridină;

DXA: Absorbometrie cu raze X cu energie duală; EF: Funcție executivă;

EPA: Acid eicosapentaenoic; ERN: Rețea de referință europeană; ESPKU: Societatea europeană pentru fenilcetonurie și tulburări asemănătoare; ETPKU: PKU tratat timpuriu; FAO: Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură; GMP: Glycomacropeptide; GTPCH: GTP ciclohidrolasă I; HPA: Hiperfenilalaninemie; HRQoL: Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate; IMD: Afecțiune metabolică ereditară; IQ: Coeficientul de inteligență; ISCD: Societatea Internațională de Densitometrie Clinică; IUGR: Întârzierea dezvoltării intrauterine; LC-PUFA: Acizi grași polinesaturați cu catenă lungă; LNAA: Aminoacizi neutri; MBD: Boli mineral osoase; MHP: Hiperfenilalaninemie ușoară; MPKUCS: Studiu prin colaborare mame cu PKU; MRI: Imagistică prin rezonanță magnetică; NBS: Screening la nou-născuți; PAH: Fenilalanin hidroxilază; PAL: fenilalanină-amoniac liază;

PCD: Pterin-4a-carboamilamină dehidratază; PEG: Polietilen glicol;

Phe: Fenilalanină; PKU: Fenilcetonurie; PTH: Hormon paratiroid;

PTPS: sintază 6-piruvil-tetrahidropterin; RDA: Indemnizații alimentare recomandate; RNI: Aportul de referință pentru nutrienți; SIGN: Rețeaua de linii directe din cadrul colegiilor din Scoția; SR: Reductază sepiapterin; Tyr: Tirozină; UNU: Universitatea Națiunilor Unite; USA: Statele Unite ale Americii; WHO: Organizația Mondială a Sănătății; WM: Substanța albă; WMA: Modificarea materiei albe.

Mulțumiri

Le mulțumim cu recunoștință consultanților externi care au lucrat la aceste recomandări. Mulțumiri medicului obstetrician Dr. Jerzy Gizewski, care a contribuit în mod activ la 1 ședință de grup, concentrându-se pe PKU la mame. În cele din urmă, dorim să mulțumim referenților externi S. Beblo, G. Berry, M. Bik-Multanowski, M. Cleary, T. Coşkun, H. Gökmen-Özel, J. Häberle, R. Lachmann, H. Levy, Y. Okano, I. Schwartz, J. Zeman și organizației ESPKU. Elaborarea acestor recomandări a fost susținută financiar de Societatea Europeană de Fenilcetonurie și Boli Asemănătoare (ESPKU). O ședință de grup și reuniune plenară a fost sprijinită de Excemed.

Finanțare

Am primit un grant de la ESPKU, astfel încât am putut numi un asistent de proiect (AvW). ESPKU nu a avut nici o implicare în procesul de redactare.

Disponibilitatea informațiilor și a materialelor

Schimbul de date nu se aplică acestui articol, deoarece nu s-au generat sau analizat seturi de date în timpul studiului actual.

Contribuția autorilor

KA Member of working group A; nutritional treatment and nutritional/ biochemical follow-up. Main topic: large neutral amino acids. ABQ Member of working group E; diagnosis of PKU and Drugs in PKU. Main topic: emerging therapies. NB Member of working group E;

diagnosis of PKU and Drugs in PKU. Main topics: diagnosis, differential diagnosis, genotyping, BH4 loading test. AMB Member of working group C; psychosocial outcome and adherence. Main topics: psychosocial functioning (including quality of life), mental health. AB Member of working group B; Neurocognitive outcome including imaging. Main topic: magnetic resonance imaging. JC Member of working group B; Neurocognitive outcome including imaging. Main topic: target Phe levels, biochemical markers, neurocognitive functioning. FF Member of working group A; nutritional treatment and nutritional/biochemical follow-up. Main topics: bone mineral density, oxidative stress, biochemical follow-up. MG Member of working group D; Adult and Maternal PKU, late diagnosed and untreated PKU. Main topics: maternal PKU, late diagnosed and untreated PKU. SCJH Member of working group B; Neurocognitive outcome including imaging. Main topic: target Phe levels, biochemical markers, neurocognitive functioning. SK Member of working group C; psychosocial outcome and adherence. Main topics: frequency of visits/Phe level measurement. VL Member of working group B; Neurocognitive outcome including imaging. Main topic: magnetic resonance imaging. AM Member of working group A; nutritional treatment and nutritional/biochemical follow-up. Main topics: dietary treatment. Contributed in Group D on topics: dietary treatment in maternal PKU, untreated/late treated adults. Edited manuscript. FM Member of working group D; Adult and Maternal PKU, late diagnosed and untreated PKU. Main topics: Adult PKU. ACM Member of working group E; diagnosis of PKU and Drugs in PKU. Main topic: BH4 treatment. MR Member of working group C; psychosocial outcome and adherence. Main topics: adherence. Contributed in group D on topic untreated/late treated adults. FJS Lead of project. Second lead writer of manuscript. Contributed to group B & E in topics, initiation of treatment, methods of measuring Phe. Chaired plenary discussions. FT Member of working group D; Adult and Maternal PKU, late diagnosed and untreated PKU. Leading topics: maternal PKU, late diagnosed and untreated PKU. JHW Member of working group A; nutritional treatment and nutritional/biochemical follow-up. Leading topics:

Parenteral nutrition. Edited manuscript. AMJvW Project assistant. Lead writer of manuscript. Assisted all working groups in literature search, selection and grading. Processed the data. Co-chaired plenary discussions. All authors contributed in plenary discussions, and co-wrote, read and approved the manuscript.

Aprobarea etică și acordul de participare Nu se aplică.

Consimțământ pentru publicare Nu se aplică.

Conflict de interese

K. Ahring was/is a member of the European Nutrition Expert Panel (Merck Serono international, Biomarin).

A. Bélanger-Quintana has received honoraria as a speaker from Nutricia, Vitaflo International, Merck Serono and Recordati, and is a member of the European Nutrition Expert Panel (Merck Serono international, Biomarin), the Sapropterin Advisory Board (Merck Serono international, Biomarin), and KAMPER Advisory Board (Merck Serono international, Biomarin).

N. Blau was/is a member of Merck-Serono and Biomarin Scientific Advisory Board for PKU and has received grants and honorarium from Merck-Serono and BioMarin.

A. Bosch was/is a member of Scientific Advisory Boards for Phenylketonuria that are supported by Merck-Serono SA, Biomarin and by Nutricia, and has received grants and honorarium from Merck-Serono and Nutricia.

A. Burlina was/is a member of Scientific Advisory Boards for Phenylketonuria that are supported by Merck-Serono SA, Biomarin and by Nutricia. J.Campistol has received honoraria as a consultant and/or speaker from Merck-Serono SA and Nutricia/Danone.

M. Giżewska was/is a member of the Scientific Advisory Board for Phenylketonuria that was supported by Merck-Serono SA, and Biomarin and received honoraria as a consultant and/or speaker for Merck Serono SA and Nutricia.

F. Feillet was/is a member of Scientific Advisory Boards for Phenylketonuria (Merck-Serono SA, Biomarin) and has received honoraria from Merck-Serono, Nutricia/Danone and Excemed.

S.C. J. Huijbregts has participated in strategic advisory boards and received honoraria as a consultant and/or speaker for Merck Serono SA, Biomarin and Nutricia.

S. Kearney received honoraria from Merck Serono and Biomarin.

A. MacDonald has received research funding and honoraria from Nutricia, Vitaflo International, Merck Serono, chaired/chairs the European Nutrition Expert Panel (Merck Serono international and later Biomarin), was/is a member of the Sapropterin Advisory Board (Merck Serono international, Biomarin), and is a member of the Advisory Board Element (Danone-Nutricia). F. Maillot has received honoraria as a consultant and/or speaker from Merck Serono SA, Nutricia and Arla Foods.

A.C. Muntau was/is a member of Scientific Advisory Boards for Phenylketonuria (Merck Serono SA, Arla Foods, Biomarin); has received research funding from Nutricia, Vitaflo International, Merck Serono and has received honoraria from Merck Serono and Arla Foods.

M. van Rijn was a member of the European Nutritionist Expert Panel in PKU (until 2015), is a member of the ELEMENT (Leading Education in Metabolic Error Nutritional Therapy) Steering Committee for Nutricia International, and has received grants and fees for educational and research activities from Nutricia International and Orphan Europe.

F.J. van Spronsen was/is a member of Scientific Advisory Boards for Phenylketonuria (Merck-Serono SA, Arla Foods, Biomarin) and chairs the

Scientific Advisory Board for metabolic diseases of Nutricia, has received grants from Nutricia and Merck-Serono SA), and honoraria from Merck-Serono SA, Vitaflo International, Nutricia/Danone, and Excemed.

F. Trefz received grants from Vitaflo and honoraria as a speaker from Merck-Serono SA.

A. van Wegberg received a grant from the ESPKU.

The other authors declare no competing of interest.

Nota editorului

Springer Nature rămâne neutră în ceea ce privește pretențiile jurisdicționale în hărțile publicate și afilierea instituționale.

Author details

¹Division of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, PO BOX 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands.

²Dietetic Department, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK.

³Department of PKU, Kennedy Centre, Glostrup, Denmark. ⁴Metabolic Diseases Unit, Department of Paediatrics, Hospital Ramon y Cajal Madrid, Madrid, Spain. ⁵University Children's Hospital, Dietmar-Hoppe Metabolic Centre, Heidelberg, Germany. ⁶University Children's Hospital Zürich, Zürich, Switzerland. ⁷Department of Paediatrics, Division of Metabolic Disorders, Academic Medical Centre, University Hospital of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

⁸Division of Inherited Metabolic Diseases, Department of Paediatrics, University Hospital of Padova, Padova, Italy. ⁹Neuropaediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

¹⁰Department of Paediatrics, Hôpital d'Enfants Brabois, CHU Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France. ¹¹Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic

Diseases and Cardiology of the Developmental Age, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland. ¹²Department of Clinical Child and Adolescent Studies-Neurodevelopmental Disorders, Faculty of Social Sciences, Leiden University, Leiden, The Netherlands. ¹³Clinical Psychology Department, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK.

¹⁴Department of Paediatrics, Child Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, Via dei Sabelli 108, 00185 Rome, Italy.

¹⁵CHRU de Tours, Université François Rabelais, INSERM U1069, Tours, France.

¹⁶University Children's Hospital, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany. ¹⁷Department of Paediatrics, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. ¹⁸Medicine, Manchester Academic Health Sciences Centre, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK.

Received: 3 March 2017 Accepted: 11 July 2017

Published online: 12 October 2017

References

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
2. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S86–9.
3. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104(Suppl):S2–9.
4. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):430–8.
5. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet

- alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):99–109.
6. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr.* 2009;28(3):231–6.
7. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab.* 2010;99(2):109–15.
8. van Spronsen FJ, Ahring KK, Gizewska M. PKU-what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):58–64.
9. van Spronsen FJ. Phenylketonuria management from an European perspective: a commentary. *Mol Genet Metab.* 2010;100(2):107–10.
10. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(6):673–9.
11. Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotakova M, Saludes RP. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:191.
12. Weingarten S. Translating practice guidelines into patient care: guidelines at the bedside. *Chest.* 2000;118(2 Suppl):4S–7S.
13. Cabana MD, Kiyoshi-Teo H. The broader picture on guideline adherence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(6):593–4.
14. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.
15. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017.
16. Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(11):575–9.
17. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(3):179–86.
18. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med.* 1998;20(3):331–43.
19. Dhondt JL. Strategy for the screening of tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninaemic patients: 15-years experience. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(2):117–27.
20. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):963–73.
21. Blau N, Ichinose H, Nagatsu T, Heizmann CW, Zacchello F, Burlina AB. A missense mutation in a patient with guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency missed in the newborn screening program. *J Pediatr.* 1995; 126(3):401–5.
22. Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel

- tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):269–77.
23. Niederwieser A, Ponzone A, Curtius HC. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1985;8(Suppl 1):34–8.
 24. Opladen T, Abu Seda B, Rassi A, Thony B, Hoffmann GF, Blau N. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of the method and 5 years experience. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):819–26.
 25. Cao YY, Qu YJ, Song F, Zhang T, Bai JL, Jin YW, et al. Fast clinical molecular diagnosis of hyperphenylalaninemia using next-generation sequencing-based on a custom AmpliSeq panel and ion torrent PGM sequencing. *Mol Genet Metab.* 2014;113(4):261–6.
 26. Trujillano D, Perez B, Gonzalez J, Tornador C, Navarrete R, Escaramis G, et al. Accurate molecular diagnosis of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemias using high-throughput targeted sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(4):528–34.
 27. Simate D, Kofent J, Gong M, Ruschendorf F, Jia S, Arn P, et al. Recessive mutations in PCBD1 cause a new type of early-onset diabetes. *Diabetes.* 2014;63(10):3557–64.
 28. Ferre S, de Baaij JH, Ferreira P, Germann R, de Klerk JB, Lavrijsen M, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):574–86.
 29. Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Genet.* 2015;52(3):175–85.
 30. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):71–9.
 31. Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A. Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in

- phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(5):1006–24.
32. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, Marsden BD, Yue WW, Martinez A, et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(3):302–9.
 33. Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK, Messing DD, Woidy M, Pinkas D, et al. The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. *Hum Mol Genet.* 2011;20(13):2628–41.
 34. Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat.* 2008;29(1):167–75.
 35. Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, Bosch AM, Hollak CE, Rubio-Gozalbo E, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8: 103.
 36. Trefz FK, Scheible D, Gotz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32(1):22–6.
 37. Blaskovics ME, Schaeffler GE, Hack S. Phenylalaninaemia. Differential diagnosis. *Arch Dis Child.* 1974;49(11):835–43.
 38. Guttler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1980;280:1–80.
 39. Campistol J, Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Unit PKUF-u. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(5): 405–8.
 40. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, Hoeksma M, Bosch AM, Mulder MF, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):27–31.
 41. Guttler F, Guldberg P. The influence of mutations of enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S6–10.
 42. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1990;65(5):472–8.
 43. Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Fuste E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(7): 443–8.
 44. Berlin CM LH, Hanley WB. Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. 1995;4:35–9.
 45. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. *Clin Chim Acta.* 2002;317(1–2):27–37.
 46. van Spronsen FJ. Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):651–6.
 47. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1994;153(4):260–3.
 48. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1997;62((4):i-v):1–208.

49. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, Koch HG, Zschocke J, Hoffmann G, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res*. 2001;49(4):532–6.
50. Smith ML, Saltzman J, Klim P, Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT. Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *Am J Ment Retard*. 2000;105(2):69–80.
51. Widaman KF. Phenylketonuria in children and mothers: genes, environments, behavior. *Curr Dir Psychol Sci*. 2009;18(1):48.
52. Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):757–66.
53. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1–2):63–70.
54. Azen CG, Koch R, Friedman EG, Berlow S, Coldwell J, Krause W, et al. Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child*. 1991;145(1):35–9.
55. Cabalska B, Duczynska N, Borzymowska J, Zorska K, Koslacz-Folga A, Bozkowa K. Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1977;126(4):253–62.
56. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuys MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):29–34.
57. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):59.
58. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):80.
59. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):414–21.
60. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Moller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S44–S48.
61. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(Suppl 2):S415–8.
62. Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:25.
63. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RH, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):449–54.
64. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-

- term cognitive outcome. *Arch Dis Child*. 2007;92(3):213–8.
65. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inher Metab Dis*. 2002;25(5):333–46.
66. Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol*. 2014;170(4):280–7.
67. Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. Neurological improvement following reinstitution of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
68. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF, Redonnet-Vernhet I, et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep*. 2013;10:83–5.
69. Schmidt E, Burgard P, Rupp A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996;155(Suppl 1):S82–6.
70. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(1):165–71.
71. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fuste E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1474–8.
72. van Spronsen FJ, Huijbregts SC, Bosch AM, Leuzzi V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S45–51.
73. Perez-Duenas B, Valls-Sole J, Fernandez-Alvarez E, Conill J, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol*. 2005;252(11):1328–34.
74. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S26–30.
75. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mutze U, Kiener C, et al. PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(1):119–24.

76. Gokmen H, Ozel KA, Bélanger-Quintana A. Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:483–6.
77. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, Weetch E, Donald S, Adam S, et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(Suppl 1):1–6.
78. MacDonald A, Ahring K, Almeida MF, Belanger-Quintana A, Blau N, Burlina A, et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab*. 2015.
79. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:17.
80. Donati A, Vincenzi C, Tosti A. Acute hair loss in phenylketonuria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):613–5.
81. Pode-Shakked B, Shemer-Meiri L, Harmelin A, Stettner N, Brenner O, Abraham S, et al. Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S66–70.
82. van Spronsen FJ, van Rijn M, van Dijk T, Smit GP, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Plasma phenylalanine and tyrosine responses to different nutritional conditions (fasting/postprandial) in patients with phenylketonuria: effect of sample timing. *Pediatrics*. 1993;92(4):570–3.
83. De Silva V, Oldham CD, May SW. L-phenylalanine concentration in blood of phenylketonuria patients: a modified enzyme colorimetric assay compared with amino acid analysis, tandem mass spectrometry, and HPLC methods. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(9):1271–9.
84. Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med*. 2007;9(11):761–5.
85. Wibrand F. A microplate-based enzymatic assay for the simultaneous determination of phenylalanine and tyrosine in serum. *Clin Chim Acta*. 2004;347(1–2):89–96.
86. Mo XM, Li Y, Tang AG, Ren YP. Simultaneous determination of phenylalanine and tyrosine in peripheral capillary blood by HPLC with ultraviolet detection. *Clin Biochem*. 2013;46(12):1074–8.
87. Groselj U, Murko S, Zerjav Tansek M, Kovac J, Trampus Bakija A, Repic Lampret B, et al. Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring—implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clin Biochem*. 2015; 48(1–2):14–8.
88. Holub M, Tuschl K, Ratschmann R, Strnadova KA, Muhl A, Heinze G, et al. Influence of hematocrit and localisation of punch in dried blood spots on levels of amino acids and acylcarnitines measured by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2006;373(1–2):27–31.
89. Kand'ar R, Zakova P. Determination of phenylalanine and tyrosine in plasma and dried blood samples using HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Anal*

90. Lawson AJ, Bernstone L, Hall SK. Newborn screening blood spot analysis in the UK: influence of spot size, punch location and haematocrit. *J Med Screen*. 2016;23(1):7–16.
91. Prinsen HC, Holwerda-Loof NE, de Sain-van der Velden MG, Visser G, Verhoeven-Duif NM. Reliable analysis of phenylalanine and tyrosine in a minimal volume of blood. *Clin Biochem*. 2013;46(13–14):1272–5.
92. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):115–25.
93. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(6):697–712.
94. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr*. 2014;164(4):895–9. e2
95. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91–101.
96. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):177–82.
97. Bick U, Ullrich K, Stober U, Moller H, Schuierer G, Ludolph AC, et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr*. 1993;152(12):1012–20.
98. Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, et al. Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology*. 2005;236(2):630–6.
99. Lou HC, Toft PB, Andresen J, Mikkelsen I, Olsen B, Guttler F, et al. An occipito-temporal syndrome in adolescents with optimally controlled hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(5):687–95.
100. Manara R, Burlina AP, Citton V, Ermani M, Vespignani F, Carollo C, et al. Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. *Neuroradiology*. 2009;51(12):803–12.
101. Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):220–5.
102. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188–200.
103. MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child*. 1996;74(5):412–7.
104. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Phenylketonuria: plasma phenylalanine responses to different distributions of the daily phenylalanine allowance over the day. *Pediatrics*. 1996;97(6 Pt 1):839–44.

105. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1–2):17–20.
106. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):445–51.
107. Vilaseca MA, Lambruschini N, Gomez-Lopez L, Gutierrez A, Fuste E, Gassio R, et al. Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):60–6.
108. Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, Furtado LV, Longo N. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(4):963–71.
109. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):418–23.
110. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet.* 2009;75(2):169–74.
111. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. A preliminary investigation of the role of the phenylalanine:tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(1):57–65.
112. Sharman R, Sullivan K, Young RM, McGill J. Depressive symptoms in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria: associations with phenylalanine and tyrosine levels. *Gene.* 2012;504(2):288–91.
113. Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Dev.* 2001;72(6):1637–52.
114. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(6):916–21.
115. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):627–37.
116. Trefz FK, van Spronsen FJ, MacDonald A, Feillet F, Muntau AC, Belanger-Quintana A, et al. Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):119–27.
117. Mutze U, Roth A, Weigel JF, Beblo S, Baerwald CG, Buhrdel P, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):701–9.
118. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, Santra S, Vijay S, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):42–8.

119. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S1-5.
120. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S6-17.
121. Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT, Schoonheydt W, Austin V. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Lancet.* 1993;342(8877):997.
122. Lee P, Smith I, Piesowicz A, Brenton D. Spastic paraparesis after anaesthesia. *Lancet.* 1999;353(9152):554.
123. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boasorte N, Pimentel H, Purificacao AC, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res.* 2008;28(3):208–11.
124. Prochazkova D, Jarkovsky J, Vinohradska H, Konecna P, Machacova L, Dolezel Z. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum selenium deficiency in adult patients: the Czech experience. *Biol Trace Elem Res.* 2013;154(2):178–84.
125. Arnold GL, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(1):65–70.
126. Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB, Clarke JT, Zlotkin S. Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: a population at risk for iron-deficiency anaemia and associated cognitive deficits. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):140–3.
127. Wiig I, Motzfeldt K, Loken EB, Kase BF. Nutritional consequences of adhering to a low phenylalanine diet for late-treated adults with PKU : low Phe diet for adults with PKU. *JIMD Rep.* 2013;7:109–16.
128. Miranda da Cruz BD, Seidler H, Widhalm K. Iron status and iron supplementation in children with classical phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(5):531–6.
129. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, Fokkema MR, Reijngoud DJ, van Rijn M, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab.* 2011;102(1):13–7.
130. Stolen LH, Lilje R, Jorgensen JV, Blikrud YT, Almaas R. High dietary folic acid and high plasma folate in children and adults with phenylketonuria. *JIMD Rep.* 2014;13:83–90.
131. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):225–42.
132. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57.
133. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(6):875–80.
134. Greeves LG, Carson DJ, Magee A, Patterson CC. Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1997;86(3):242–4.
135. Perez-Duenas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho

- JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr.* 2002;91(8):899–904.
136. Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1999;88(12):1348–51.
137. Miras A, Boveda MD, Leis MR, Mera A, Aldamiz-Echevarria L, Fernandez-Lorenzo JR, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):149–54.
138. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(6):737–43.
139. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(2):202–8.
140. Porta F, Mussa A, Zanin A, Greggio NA, Burlina A, Spada M. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):345–50.
141. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Pludowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(2):236–44.
142. Mendes AB, Martins FF, Cruz WM, da Silva LE, Abadesso CB, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):425–30.
143. Solverson P, Murali SG, Litscher SJ, Blank RD, Ney DM. Low bone strength is a manifestation of phenylketonuria in mice and is attenuated by a glycomacropeptide diet. *PLoS One.* 2012;7(9):e45165.
144. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S3–9.
145. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):87–122.
146. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):237–43.
147. Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):125–31.
148. 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.
149. Hood A, Antenor-Dorsey JA, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, et al. Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2015;114(1):19–24.
150. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, et al. 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(2):209–16.
151. Pietz J, Kreis R, Schmidt H, Meyding-Lamade UK, Rupp A, Boesch C. Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. *Radiology.* 1996; 201(2):413–20.

152. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain*. 1993;116(Pt 4):811–21.
153. White DA, Connor LT, Nardos B, Shimony JS, Archer R, Snyder AZ, et al. Age-related decline in the microstructural integrity of white matter in children with early- and continuously-treated PKU: a DTI study of the corpus callosum. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S41–6.
154. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr*. 1995;127(2):251–5.
155. White DA, Antenor-Dorsey JA, Grange DK, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):213–7.
156. Battistini S, De Stefano N, Parlanti S, Federico A. Unexpected white matter changes in an early treated PKU case and improvement after dietary treatment. *Funct Neurol*. 1991;6(2):177–80.
157. Thompson AJ, Smith I, Brenton D, Youl BD, Rylance G, Davidson DC, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet*. 1990;336(8715):602–5.
158. Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):267–71.
159. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3): 231–4.
160. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S47–51.
161. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S22–32.
162. Liemburg GB, Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Bosch AM, et al. Is BRIEF a useful instrument in day to day care of patients with phenylketonuria? *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):425–30.
163. Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B, Superti-Furga A. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr*. 2002;140(5):516–21.
164. Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U. Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5): 767–72.

165. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S49-56.
166. Cotugno G, Nicolo R, Cappelletti S, Goffredo BM, Dionisi Vici C, Di Ciommo V. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 2011;100(8):1144–9.
167. Engelen V, Detmar S, Koopman H, Maurice-Stam H, Caron H, Hoogerbrugge P, et al. Reporting health-related quality of life scores to physicians during routine follow-up visits of pediatric oncology patients: is it effective? *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):766–74.
168. Takeuchi EE, Keding A, Awad N, Hofmann U, Campbell LJ, Selby PJ, et al. Impact of patient-reported outcomes in oncology: a longitudinal analysis of patient-physician communication. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2910–7.
169. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):714–24.
170. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1521–6.
171. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Follow-up results on monitoring and discussing health-related quality of life in adolescent diabetes care: benefits do not sustain in routine practice. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(3):175–81.
172. Cappelletti S, Cotugno G, Goffredo BM, Nicolo R, Bernabei SM, Caviglia S, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34(6):392–8.
173. Hendrikx MM, van der Schot LW, Slijper FM, Huisman J, Kalverboer AF. Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *Eur J Pediatr*. 1994;153(11):832–5.
174. Jusiene R, Kucinskas V. Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Med Sci Monit*. 2004;10(3):CR102–7.
175. Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank R, Denecke J, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(5):487–96.
176. Wu W, Sheng D, Shao J, Zhao Z. Mental and motor development and psychosocial adjustment of Chinese children with phenylketonuria. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(7):441–7.
177. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CE, et al. Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S57-61.
178. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria register. *J Pediatr*. 1988;112(3):403–8.

179. Burgard P, Armbruster M, Schmidt E, Rupp A. Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:108–10.
180. Sullivan JE. Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated phenylketonuria. *J Pediatr Psychol.* 2001;26(8):477–84.
181. Weglage J, Funders B, Ullrich K, Rupp A, Schmidt E. Psychosocial aspects in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S101–4.
182. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):137–43.
183. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al.

A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2015; 114(3):415–24.
184. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(2):201–4.
185. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D, Sitta A, Haeser A, Barschak AG, et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1740(1):68–73.
186. Lombeck I, Jochum F, Terwolbeck K. Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(Suppl 1):S140–4.
187. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, de Oliveira AB, Wayhs CA, et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31(3):429–36.
188. Donlon JSC, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine Hydroxylase deficiency. In: BA VD, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Scriver CR, Sly WS, Bunz F, Gibson KM, Mitchell G, editors. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 1–14.
189. Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle.* 2010;68(2):58–69.
190. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):331–7.
191. Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(5):633–8.
192. Acosta PB, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1977;30(2):198–208.
193. Burlina A, Blau N. Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):40–5.
194. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Belanger-Quintana A, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1881–8.
195. van Rijn M, Hoeksma M, Sauer PJ, Modderman P, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Adult patients with well-controlled phenylketonuria tolerate incidental additional intake of phenylalanine. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(2): 94–100.

196. Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407: 66–7.
197. Kindt E, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO. Protein requirements in infants and children: a longitudinal study of children treated for phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(5):778–85.
198. Macdonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Asplin D, et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(4):351–8.
199. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):747–56.
200. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000; 159(Suppl 2):S136–41.
201. Yi SH, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD004731.
202. FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;935:1–265. back cover
203. FAO. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO Expert Consultation, 2013. From a meeting on 31–2 April, 2011. Auckland, New Zealand. FOA Food and Nutrition Paper 92. 2013.
204. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):46–51.
205. Acosta PB, Trahms C, Wellman NS, Williamson M. Phenylalanine intakes of 1-to 6-year-old children with phenylketonuria undergoing therapy. *Am J Clin Nutr.* 1983;38(5):694–700.
206. Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, Porterfield M, et al. Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(3):287–91.
207. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(9):1167–73.
208. Aldamiz-Echevarria L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I, et al. Tetrahydrobiopterin therapy vs phenylalanine-restricted diet: impact on growth in PKU. *Mol Genet Metab.* 2013;109(4):331–8.
209. Allen JR, Baur LA, Waters DL, Humphries IR, Allen BJ, Roberts DC, et al. Body protein in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr.* 1996; 50(3):178–86.
210. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr.* 2002;141(2):243–6.
211. Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):480–4.

212. Dhondt JL, Largilliere C, Moreno L, Farriaux JP. Physical growth in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(2):135–7.
213. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(1):1–11.
214. Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):845–54.
215. Huemer M, Huemer C, Moslinger D, Huter D, Stockler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):694–9.
216. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimaraes JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S40–3.
217. Schaefer F, Burgard P, Batzler U, Rupp A, Schmidt H, Gilli G, et al. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1994;83(5):534–41.
218. van Spronsen FJ, Verkerk PH, van Houten M, Smit GP, van der Meer SB, Bakker HD, et al. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU steering committee. *Acta Paediatr*. 1997;86(8):816–8.
219. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The national PKU steering committee. *Arch Dis Child*. 1994;71(2):114–8.
220. Weglage J, Bramswig JH, Koch HG, Karassalidou S, Ullrich K. Growth in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1994;153(7):537–8.
221. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements, Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 1985. Contract No.: WHO Technical Report Series 724
222. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, Assoun M, Belanger Quintana A, Bigot S, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: no uniformity of approach. *Mol Genet Metab*. 2015;115(1):17–22.
223. Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996;155(Suppl 1):S121–4.
224. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009;37(1):1–17.
225. Gropper SS, Acosta PB. Effect of simultaneous ingestion of L-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15(1):48–53.
226. Gropper SSS, J.L. Advanced nutrition and human metabolism, Wadsworth Cengage Learning. 2013. California, USA, pp California USA: Wadsworth, Cengage Learning; 2013.
227. Jones BJ, Lees R, Andrews J, Frost P, Silk DB. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function. *Gut*. 1983;24(1):78–84.
228. Daenzer M, Petzke KJ, Bequette BJ, Metges CC. Whole-body nitrogen and splanchnic amino acid metabolism differ in

- rats fed mixed diets containing casein or its corresponding amino acid mixture. *J Nutr.* 2001;131(7):1965–72.
229. Monch E, Herrmann ME, Brosicke H, Schoffer A, Keller M. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S115–20.
 230. Metges CC, El-Khoury AE, Selvaraj AB, Tsay RH, Atkinson A, Regan MM, et al. Kinetics of L-[1-(13)C]leucine when ingested with free amino acids, unlabeled or intrinsically labeled casein. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(6):E1000–9.
 231. Acosta PBMK. Nutritional Management of Patients with Inherited Disorders of Aromatic Amino Acid Metabolism. In: Acosta PB, editor. *Nutritional Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders.* Boston: Jones and Bartlett; 2010. p. 56.
 232. Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, Guttler F, Levy HL. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc.* 1999;99(12):1559–63.
 233. MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, Daly A, Davies P, Asplin D, et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch Dis Child.* 2006;91(7):588–93.
 234. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(4):319–26.
 235. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab.* 2007;91(1):48–54.
 236. Hidalgo IJ, Borchardt RT. Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1028(1):25–30.
 237. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):153–8.
 238. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):732–8.
 239. Pardridge WM. Blood–brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res.* 1998;23(5):635–44.
 240. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1999;103(8):1169–78.
 241. Pratt OE. A new approach to the treatment of phenylketonuria. *J Ment Defic Res.* 1980;24(3):203–17.
 242. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MH, de Blaauw P, Kema IP, et al. Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in Phenylketonuria mice. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143833.
 243. MacDonald ARG, Asplin D, Harris G, Booth IW. Abnormal feeding behaviours in phenylketonuria. *J Hum Nut Diet.* 1997;10:163–70.
 244. Kilpatrick NM, Awang H, Wilcken B, Christodoulou J. The implication of phenylketonuria on oral health. *Pediatr Dent.* 1999;21(7):433–7.
 245. Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, Daly A, MacDonald A. Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S64-7.

246. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Hall K, Ryder L, Chakrapani A. Long-term efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(5):422–7.
247. Ievers-Landis CE, Hoff AL, Brez C, Cancilliere MK, McConnell J, Kerr D. Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(3):186–93.
248. Prince AP, McMurray MP, Buist NR. Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(4): 486–98.
249. MacDonald A, Lilburn M, Cochrane B, Davies P, Daly A, Asplin D, et al. A new, low-volume protein substitute for teenagers and adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):127–35.
250. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, et al. 'Ready to drink' protein substitute is easier for people with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):526–31.
251. Evans S, Daly A, Chahal S, MacDonald J, MacDonald A. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(4):427–33.
252. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL, Etzel MR, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):32–9.
253. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1068–77.
254. MacLeod EL, Clayton MK, van Calcar SC, Ney DM. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;100(4):303–8.
255. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(4):797–801.
256. MacDonald A. Diet and PKU [PHD]: University of Birmingham; 1999.
257. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2012;107(4):659–63.
258. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O'Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1–2):43–8.

259. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol.* 1991;18(4):357–68.
260. Garza C, Scrimshaw NS, Young VR. Human protein requirements: the effect of variations in energy intake within the maintenance range. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(3):280–7.
261. Illsinger S, Lucke T, Meyer U, Vaske B, Das AM. Branched chain amino acids as a parameter for catabolism in treated phenylketonuria. *Amino Acids.* 2005;28(1):45–50.
262. Todd KS, Butterfield GE, Calloway DH. Nitrogen balance in men with adequate and deficient energy intake at three levels of work. *J Nutr.* 1984; 114(11):2107–18.
263. Iyengar A, Narasinga Rao BS. Effect of varying energy and protein intake on nitrogen balance in adults engaged in heavy manual labour. *Br J Nutr.* 1979; 41(1):19–25.
264. Iyengar AK, Rao BS, Reddy V. Nitrogen balance in Indian preschool children receiving the safe level of protein at varying levels of energy. *Br J Nutr.* 1981;46(2):295–300.
265. Jackson AA, Golden MH, Byfield R, Jahoor F, Royes J, Soutter L. Whole-body protein turnover and nitrogen balance in young children at intakes of protein and energy in the region of maintenance. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1983;37(6):433–46.
266. Galli C, Agostoni C, Mosconi C, Riva E, Salari PC, Giovannini M. Reduced plasma C-20 and C-22 polyunsaturated fatty acids in children with phenylketonuria during dietary intervention. *J Pediatr.* 1991;119(4):562–7.
267. Rose HJ, White F, Macdonald A, Rutherford PJ, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *J Hum Nutr Diet.* 2005;18(5): 395–400.
268. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt FL. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria (PKU). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(Suppl 1):S2–7.
269. Giovannini M, Agostoni C, Biasucci G, Rottoli A, Luotti D, Trojan S, et al. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S132–5.
270. Poge AP, Baumann K, Muller E, Leichsenring M, Schmidt H, Bremer HJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of children with phenylketonuria after controlled linoleic acid intake. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(4):373–81.
271. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodriguez Soriano J, Vilaseca A, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1994;17(6):704–9.
272. Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, et al. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr.* 2000;137(4):504–9.
273. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr.* 2007;150(5):479–84.
274. Cochrane B, Schwahn B, Galloway P, Robinson P, Gerasimidis K. A questionnaire survey on the usage of low protein staple foods by people with

- phenylketonuria in Scotland. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(6):533–41.
275. Weetch E, Macdonald A. The determination of phenylalanine content of foods suitable for phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 2006;19(3):229–36.
 276. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):327–38.
 277. Rohde C, Mutze U, Schulz S, Thiele AG, Ceglarek U, Thiery J, et al. Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(3):401–3.
 278. Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, Torresani T, Thony B, Blau N, et al. Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):264–8.
 279. MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2–3):299–303.
 280. Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(4): 257–61.
 281. Banta-Wright SA, Shelton KC, Lowe ND, Knafl KA, Houck GM. Breast-feeding success among infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs*. 2012;27(4):319–27.
 282. Francis DEM SI. Breast-feeding regime for the treatment of infants with phenylketonuria. In: C. B, editor. *Applied Nutrition*. London: John Libbey; 1981. p. 82–83.
 283. McCabe L, Ernest AE, Neifert MR, Yannicelli S, Nord AM, Garry PJ, et al. The management of breast feeding among infants with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1989;12(4):467–74.
 284. Motzfeldt K, Lilje R, Nylander G. Breastfeeding in phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(432):25–7.
 285. van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2003;162(5):323–6.
 286. Humphries P, Pretorius E, Naude H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(4):451–62.
 287. Trefz F, de Sonnevile L, Matthis P, Benninger C, Lanz-Englert B, Bickel H. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet*. 1994;93(4):369–74.
 288. Caballero B, Mahon BE, Rohr FJ, Levy HL, Wurtman RJ. Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria. *J Pediatr*. 1986;109(4):668–71.
 289. Koch R, Shaw KN, Williamson M, Haber M. Use of aspartame in phenylketonuric heterozygous adults. *J Toxicol Environ Health*. 1976;2(2):453–7.
 290. Mackey SA, Berlin CM Jr. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr*. 1992;31(7):394–9.
 291. Stegink LD, Filer LJ Jr, Baker GL, Bell EF, Ziegler EE, Brummel MC, et al. Repeated ingestion of aspartame-sweetened beverage: effect on plasma amino acid concentrations in individuals heterozygous for phenylketonuria. *Metab Clin Exp*. 1989;38(1):78–84.
 292. Stegink LD, Filer LJ Jr, Bell EF, Ziegler EE, Tephly TR, Krause WL. Repeated ingestion of aspartame-sweetened

- beverages: further observations in individuals heterozygous for phenylketonuria. *Metab Clin Exp*. 1990;39(10): 1076–81.
293. Stegink LD, Koch R, Blaskovics ME, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Plasma phenylalanine levels in phenylketonuric heterozygous and normal adults administered aspartame at 34 mg/kg body weight. *Toxicology*. 1981; 20(1):81–90.
294. Stegink LD, Wolf-Novak LC, Filer LJ Jr, Bell EF, Ziegler EE, Krause WL, et al. Aspartame-sweetened beverage: effect on plasma amino acid concentrations in normal adults and adults heterozygous for phenylketonuria. *J Nutr*. 1987;117(11):1989–95.
295. Wolf-Novak LC, Stegink LD, Brummel MC, Persoon TJ, Filer LJ Jr, Bell EF, et al. Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phenylketonuric and normal subjects: effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. *Metab Clin Exp*. 1990;39(4):391–6.
296. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611–21.
297. van Spronsen FJ, van Rijn M, Bekhof J, Koch R, Smit PG. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):153–7.
298. Bross R, Ball RO, Clarke JT, Pencharz PB. Tyrosine requirements in children with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(2):E195–201.
299. Sharman R, Sullivan KA, Young RM, McGill JJ. Tyrosine monitoring in children with early and continuously treated phenylketonuria: results of an international practice survey. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(Suppl 3):S417–20.
300. Mazzocco MM, Yannicelli S, Nord AM, van Doorninck W, Davidson-Mundt AJ, Greene CL. Cognition and tyrosine supplementation among school-aged children with phenylketonuria. *Am J Dis Child*. 1992;146(11):1261–4.
301. Pietz J, Landwehr R, Kutscha A, Schmidt H, de Sonnevile L, Trefz FK. Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. *J Pediatr*. 1995;127(6):936–43.
302. Smith ML, Hanley WB, Clarke JT, Klim P, Schoonheydt W, Austin V, et al. Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1998; 78(2):116–21.
303. Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001507.
304. Moats RA, Moseley KD, Koch R, Nelson M Jr. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1575–9.
305. Christensen HN. Metabolism of amino acids and proteins. *Annu Rev Biochem*. 1953;22:233–60.

306. Gardiner K, Barbul A. Intestinal amino acid absorption during sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17(3):277–83.
307. Smith JSSW. Nutritional aspects of trauma, post surgical care. In: F. B, editor. *Nutritional aspects of clinical management of chronic disorders and diseases.* Florida: CRC press; 2003. p. 227–63.
308. Keusch GT, Farthing MJ. Nutrition and infection. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:131–54.
309. Dubois E. The basal metabolism in fever. *J Am Med Assoc.* 1921;77:352–5.
310. Tulikoura I, Huikuri K. Changes in nitrogen metabolism in catabolic patients given three different parenteral nutrition regimens. *Acta Chir Scand.* 1981; 147(7):519–24.
311. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S163–9.
312. Ballhausen D, Egli D, Bickle-Graz M, Bianchi N, Bonafe L. Born at 27 weeks of gestation with classical PKU: challenges of dietetic management in a very preterm infant. *Pediatric Rep.* 2011;3(4):e26.
313. Cole DE, Landry DA. Parenteral nutrition in a premature infant with phenylketonuria. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984;8(1):42–4.
314. Lin HJ, Kwong AM, Carter JM, Ferreira BF, Austin MF, Devarajan K, et al. Extremely high phenylalanine levels in a newborn on parenteral nutrition: phenylketonuria in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol: official journal of the California Perinatal Association.* 2011;31(7):507–10.
315. Salvarinova-Zivkovic R, Hartnett C, Sinclair G, Dix D, Horvath G, Lillquist Y, et al. The use of parenteral nutrition for the management of PKU patient undergoing chemotherapy for lymphoma: a case report. *Mol Genet Metab.* 2012;105(4):571–4.
316. Kaluzny L, Szczepanik M, Siwinska-Mrozek Z, Borkowska-Klos M, Cichy W, Walkowiak J. Parenteral nutrition in patients with inborn errors of metabolism - a therapeutic problem. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(11):1579–82.
317. Antisdel JE, Chrisler JC. Comparison of eating attitudes and behaviors among adolescent and young women with type 1 diabetes mellitus and phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(2):81–6.
318. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980;303(21):1202–8.
319. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The maternal Phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics.* 2003; 112(6 Pt 2):1523–9.
320. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res.* 2001;49(5):636–42.
321. Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(2):326–33.
322. Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and

- developmental outcomes. *J Pediatr.* 2000;136(1):57–61.
323. Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, et al. Maternal Phenylketonuria collaborative study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet.* 1997; 69(1):89–95.
324. Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, Allred E, Schuler A, Trefz FK, et al. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet.* 1994;344(8937):1589–94.
325. Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, et al. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1548–52.
326. Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1544–7.
327. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom registry 1978–97. *Arch Dis Child.* 2005;90(2):143–6.
328. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):374–82.
329. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr.* 2004;144(2):235–9.
330. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):700–5.
331. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):993–9.
332. Cooperative GH. Prenatal care screening and testing guideline. <https://www.ghc.org/all-sites/guidelines/prenatal.pdf>: Group Health Cooperative 2013. p. 16.
333. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):198–201.
334. Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders: part 2: inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(12):765–76.
335. Rohr F, Munier A, Sullivan D, Bailey I, Gennaccaro M, Levy H, et al. The resource mothers study of maternal Phenylketonuria: preliminary findings. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):145–55.
336. Hall JG. When is careless conception a form of child abuse? Lessons from maternal phenylketonuria. *J Pediatr.* 2000;136(1):12–3.
337. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plan.* 2010;41(4):241–50.
338. Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S68–74.
339. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology.* 1996;53(3):176–84.
340. Waisbren SE, Shiloh S, St James P, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: prevention of unplanned pregnancies. *Am J Public Health.* 1991;81(3):299–304.

341. Charron-Prochownik D, Ferons-Hannan M, Sereika S, Becker D. Randomized efficacy trial of early preconception counseling for diabetic teens (READY-girls). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1327–30.
342. Fischl AF, Herman WH, Sereika SM, Hannan M, Becker D, Mansfield MJ, et al. Impact of a preconception counseling program for teens with type 1 diabetes (READY-girls) on patient-provider interaction, resource utilization, and cost. *Diabetes Care*. 2010;33(4):701–5.
343. Kohlschutter B, Ellerbrok M, Merkel M, Tchirikov M, Zschocke J, Santer R, et al. Phenylalanine tolerance in three phenylketonuric women pregnant with fetuses of different genetic PKU status. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(Suppl 1): S1–4.
344. Trefz F, Maternal PKU. PKU and BH4-Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin SPS Verlagsgesellschaft. In: Blau N, editor. ; 2006. p. 261–176.
345. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1534–6.
346. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201((4):339): e1–14.
347. Clark BJ, Cockburn F. Management of inborn errors of metabolism during pregnancy. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;373:43–52.
348. Michals K, Acosta PB, Austin V, Castiglioni L, Rohr F, Wenz E, et al. Nutrition and reproductive outcome in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(Suppl 1):S165–8.
349. Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr*. 2004;163(9):540–6.
350. Acosta PB, Matalon K, Castiglioni L, Rohr FJ, Wenz E, Austin V, et al. Intake of major nutrients by women in the maternal Phenylketonuria (MPKU) study and effects on plasma phenylalanine concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(4):792–6.
351. Thompson GN, Francis DE, Kirby DM, Compton R. Pregnancy in phenylketonuria: dietary treatment aimed at normalising maternal plasma phenylalanine concentration. *Arch Dis Child*. 1991;66(11):1346–9.
352. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1010–27.
353. Nutrition TSACo. Dietary reference values for energy. SACN reports and position statements [internet]. 2011.
354. WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1995;73 Suppl:1–98.

355. Maritz CMC H, Ellerton C. Dietary management of Maternal Phenylketonuria: A practical guide; 2010. p. 1–27.
356. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(11):1022–9.
357. Morin KH. Perinatal outcomes of obese women: a review of the literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1998;27(4):431–40.
358. Coutts J. The dietary management of phenylketonuria. *Proc Nutr Soc.* 1979; 38(3):315–20.
359. Michals-Matalon KMR, Acosta P, Azen C. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: effects of blood phenylalanine and nutrient intake. *MRDD Res Rev.* 1999;5:121–4.
360. Yano S, Moseley K, Bottiglieri T, Arning E, Azen C. Maternal Phenylketonuria international collaborative study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(1):39–42.
361. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2014;16(2):121–31.
362. Acosta PB, Blaskovics M, Cloud H, Lis E, Stroud H, Wenz E. Nutrition in pregnancy of women with hyperphenylalaninemia. *J Am Diet Assoc.* 1982; 80(5):443–50.
363. Brenton DP, Lilburn M. Maternal phenylketonuria. A study from the United Kingdom. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S177–80.
364. Davidson DC. Maternal phenylketonuria. *Postgrad Med J.* 1989;65(Suppl 2): S10–20.
365. Koch R, Friedman EG, Wenz E, Jew K, Crowley C, Donnell G. Maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(Suppl 2):159–68.
366. Komrower GM, Sardharwalla IB, Coutts JM, Ingham D. Management of maternal phenylketonuria: an emerging clinical problem. *Br Med J.* 1979; 1(6175):1383–7.
367. Lenke RR, Koch R, Fishler K, Platt LD. Tyrosine supplementation during pregnancy in a woman with classical phenylketonuria. A case report. *J Reprod Med.* 1983;28(6):411–4.
368. Robertson LVM, A.; Ripley, S.; Adams, S.; Chan, H.; Ellerton, C.; Maritz, C.; Mestravick, N.; Micciche, A.; Terry, A.; Weetch, E.; Wildgoose, J., editor *Maternal Phenylketonuria (PKU) Practical Management in UK Metabolic Centers.* SSIEM; 2010; Istanbul: Springer JIMD.
369. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, Bailey IV, Ampola MG, Benacerraf B, et al. New England maternal PKU project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr.* 1987;110(3):391–8.
370. Rohr FJ, Lobbregt D, Levy HL. Tyrosine supplementation in the treatment of maternal phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):473–6.
371. Sheil ODN, Saul IP, Naughten ER. Maternal phenylketonuria with increased tyrosine supplements. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(Suppl 2):3.
372. Bessman SP. Genetic failure of fetal amino acid "justification": a common basis for many forms of metabolic, nutritional, and "nonspecific" mental retardation. *J Pediatr.* 1972;81(4):834–42.
373. Levy HL, Lenke RR, Koch R. Lack of fetal effect on blood phenylalanine concentration in maternal phenylketonuria. *J Pediatr.* 1984;104(2):245–7.

374. Lewis SA, Lyon IC, Elliott RB. Outcome of pregnancy in the rat with mild hyperphenylalaninaemia and hypertyrosinaemia: implications for the management of human maternal PKU. *J Inherit Metab Dis*. 1985;8(3):113–7.
375. Maltepe C, Koren G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum—a 2013 update. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e184–92.
376. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, Seamon MJ, Lukaszczyk JJ, Martin ND, et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(4): 407–18.
377. Schwoerer JAOL, Van Calcar S, Heighway S, Bankowski H, Williams P, Rice G. Use of Gastrostomy tube to prevent maternal PKU syndrome. *JIMD Rep*. 2012;6:6.
378. Group MVSR. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet*. 1991;338(8760):131–7.
379. Health. Do. Folic acid and the prevention of disease. Report of the committee on medical aspects of food and nutrition policy. In: Report on health and social subjects 50. London: The Stationery Office; 2000.
380. Wald NJ, Law M, Hoffbrand AV. Folic acid fortification in the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1665. author reply –6
381. Foods SCo. Tolerable upper intake level of Folate. European Scientific Committee on Foods. 2000.
382. Medicine Io. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fibre, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Washinton, D.C.: The National Academies Press; 2005. Available from: <https://www.nap.edu/read/10490/chapter/1>
383. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270(22):2693–8.
384. Giovannini M, Biasucci G, Agostoni C, Bellu R, Riva E. Fatty acid supplementation in a case of maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(5):630–1.
385. Eilander A, Hunscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2007;76(4):189–203.
386. Koletzko B, Boey CC, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(1):49–80.
387. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(4):437–50.
388. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol*. 1985;2(2):138–41.
389. Kuvan®, inventorSummary of Product Characteristics. 13/11/2013.
390. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr*. 1997;36(9): 539–42.
391. MacDonald A WF. Disorders of Amino acid Metabolism. In: V. S, editor. *Clinical Paediatric Dietetics*. Wiley Blackwell; 2014.
392. Hall Moran V, Lowe N, Crossland N, Berti C, Cetin I, Hermoso M, et al.

- Nutritional requirements during lactation. Towards European alignment of reference values: the EURRECA network. *Matern Child Nutr.* 2010;6(Suppl 2): 39–54.
393. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. October 17–24, 2001. Rome, Italy. *Public Health Nutr.* 2004;8(7A):929–1228.
 394. Dewey KG. Energy and protein requirements during lactation. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:19–36.
 395. Centers for Disease C, Prevention. Barriers to dietary control among pregnant women with phenylketonuria—United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(6):117–20.
 396. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S64–7.
 397. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, Frazier DM, Singh R, Rohr F, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med.* 2002;4(2):84–9.
 398. Waisbren SE, Hamilton BD, St James PJ, Shiloh S, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: women's adherence to medical recommendations. *Am J Public Health.* 1995;85(12):1636–41.
 399. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldberg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999;67(2):148–55.
 400. Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(Suppl 2):S145–8.
 401. Dan B, Christiaens F, Mewasingh LD, De Laet C, Goyens P. Late-treated phenylketonuria mimicking Angelman syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;104(4):345–6.
 402. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):42–5.
 403. Holtzman C, Slazyk WE, Cordero JF, Hannon WH. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 1986;78(4):553–8.
 404. Narayanan D, Barski R, Henderson MJ, Luvai A, Chandrayay D, Stainforth C, et al. Delayed diagnosis of phenylketonuria - a case report of two siblings. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 3):406–8.
 405. Kasim S, Moo LR, Zschocke J, Jinnah HA. Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(6):795–7.
 406. Rosini F, Rufa A, Monti L, Tirelli L, Federico A. Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. *J Neurol.* 2014;261(12):2446–8.

407. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry*. 2008;193(6):501–2.
408. Gizewska M. Phenylketonuria : selected genetic aspects and sequelae of hyperphenylalaninemia. Habilitation thesis. *Ann Acad Med Stetin*. 2008;supl. 132.
409. Mazur A, Jarocho wicz S, Oltarzewski M, Sykut-Cegielska J, Kwolek A, O'Malley G. Measurement of functional independence level and falls-risk in individuals with undiagnosed phenylketonuria. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(4):613–8.
410. Jancar J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res*. 1998;42(Pt 1):97–9.
411. Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M, et al. Different presentations of late-detected phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *J Intellect Disabil Res*. 2003;47(Pt 2):146–52.
412. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev*. 2010;81(1):200–11.
413. Holmgren G, Blomquist HK, Samuelson G. Positive effect of a late introduced modified diet in an 8-year-old pku child. *Neuropadiatrie*. 1980; 11(1):76–9.
414. Baumeister AA, Baumeister AA. Dietary treatment of destructive behavior associated with hyperphenylalaninemia. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(1): 18–27.
415. Bruhl HH, Arnesen JF, Bruhl MG. Effect of a low-phenylalanine diet on older Phenylketonuria patients (long range controlled study). *Am J Ment Defic*. 1964;69:225–35.
416. Dion EP, M.J., Carriere, S.; Babin, C.; Goisneau, J. Phenylalanine restricted diet treatment of the aggressive behaviours of a person with mental retardation. *Br J Dev Disabil*. 2001;47(1).
417. Dolan BEK, R.; Bekins, C.; Schuett, V. Diet Intervention Guidelines for Adults with Untreated PKU. <http://pkunews.org/adults/guide.htm>1998.
418. Fitzgerald B, Morgan J, Keene N, Rollinson R, Hodgson A, Dalrymple-Smith J. An investigation into diet treatment for adults with previously untreated phenylketonuria and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2000;44(Pt 1):53–9.
419. Harper M, Reid AH. Use of a restricted protein diet in the treatment of behaviour disorder in a severely mentally retarded adult female phenylketonuric patient. *J Ment Defic Res*. 1987;31(Pt 2):209–12.
420. Hoskin RG, Sasitharan T, Howard R. The use of a low phenylalanine diet with amino acid supplement in the treatment of behavioural problems in a severely mentally retarded adult female with phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res*. 1992;36(Pt 2):183–91.
421. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):631–5.

422. Marholin D 2nd, Pohl RE 3rd, Stewart RM, Touchette PE, Townsend NM, Kolodny EH. Effects of diet and behavior therapy on social and motor behavior of retarded phenylketonuric adults: an experimental analysis. *Pediatr Res.* 1978;12(3):179–87.
423. Merrick J, Aspler S, Schwarz G. Phenylalanine-restricted diet should be life long. A case report on long-term follow-up of an adolescent with untreated phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health.* 2003;15(2):165–8.
424. Pavone L, Meli C., Nigro F., Lisi R., Di Raimondo S., Mollica F. Late diagnosed phenylketonuria patients: clinical presentation and results of treatment. *Dev Brain Dysfunct.* 1993;6.
425. Williams K. Benefits of normalizing plasma phenylalanine: impact on behaviour and health. A case report. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(8):785–90.
426. Yannicelli S, Ryan A. Improvements in behaviour and physical manifestations in previously untreated adults with phenylketonuria using a phenylalanine-restricted diet: a national survey. *J Inherit Metab Dis.* 1995; 18(2):131–4.
427. Hambraeus L, Holmgren G, Samuelson G. Dietary treatment of adult patients with phenylketonuria. *Nutr Metab.* 1971;13(5):298–317.
428. Giffin FD, Clarke JT, d'Entremont DM. Effect of dietary phenylalanine restriction on visual attention span in mentally retarded subjects with phenylketonuria. *Can J Neurol Sci.* 1980;7(2):127–31.
429. Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *Am J Public Health.* 1985;75(1):39–42.
430. Brown MC, Guest JF. Economic impact of feeding a phenylalanine-restricted diet to adults with previously untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res.* 1999;43(Pt 1):30–7.
431. Hoskin R. Dietary treatment of the untreated adult PKU. 2000. Available from: <http://www.nspku.org/publications/publication/dietary-treatment-untreated-adult-pku>.
432. Kalkanoglu HS, Ahring KK, Sertkaya D, Moller LB, Romstad A, Mikkelsen I, et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1218–22.
433. Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;100(3):229–33.
434. Bekhof J, van Spronsen FJ, Crone MR, van Rijn M, Oudshoorn CG, Verkerk PH. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2003;162(6):440–2.
435. Durham-Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(5):474–85.
436. Singh RH, Kable JA, Guerrero NV, Sullivan KM, Elsas LJ 2nd. Impact of a camp experience on phenylalanine levels, knowledge, attitudes, and health beliefs relevant to nutrition management of phenylketonuria in adolescent girls. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(7):797–803.
437. Waisbren SE, Rokni H, Bailey I, Rohr F, Brown T, Warner-Rogers J. Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(1):21–7.
438. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic

- review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2001;24(3):561–87.
439. Burton BK, Leviton L. Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab*. 2010;101(2–3):146–8.
440. van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, et al. When should social service referral be considered in phenylketonuria? *Mol Genet Metab Rep*. 2015;2:4.
441. Taylor A. The impact of parental substance misuse on child development. In: *Research in practice*; 2013.
442. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):700–7.
443. Couce ML, Boveda MD, Valerio E, Perez-Munuzuri A, Fraga JM. Long-term pharmacological management of phenylketonuria, including patients below the age of 4 years. *JIMD Rep*. 2012;2:91–6.
444. Elsas LJ, Greto J, Wierenga A. The effect of blood phenylalanine concentration on Kuvan response in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;102(4):407–12.
445. Hennermann JB, Buhrer C, Blau N, Vetter B, Monch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2005;86(Suppl 1):S86–90.
446. Lambruschini N, Perez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassio R, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab*. 2005;86(Suppl 1):S54–60.
447. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;370(9586):504–10.
448. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fonnesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A systematic review of BH₄ (Sapropterin) for the adjuvant treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep*. 2013;8:109–19.
449. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2122–32.
450. Singh RH, Quirk ME. Using change in plasma phenylalanine concentrations and ability to liberalize diet to classify responsiveness to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):485–91.
451. Singh RH, Quirk ME, Douglas TD, Brauchla MC. BH₄ therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(6):689–95.
452. Thiele AG, Weigel JF, Ziesch B, Rohde C, Mutze U, Ceglarek U, et al. Nutritional changes and micronutrient supply in patients with Phenylketonuria under therapy with Tetrahydrobiopterin (BH₄). *JIMD Rep*. 2013;9:31–40.

453. Zurfluh MR, Fiori L, Fiege B, Ozen I, Demirkol M, Gartner KH, et al. Pharmacokinetics of orally administered tetrahydrobiopterin in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):725–31.
454. Leuret O, Barth M, Kuster A, Eyer D, de Parscau L, Odent S, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):975–81.
455. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):557–63.
456. Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, et al. Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genet Med.* 2015;17(5):365–73.
457. Shintaku H, Ohura T. Sapropterin is safe and effective in patients less than 4-years-old with BH4-responsive phenylalanine hydrolase deficiency. *J Pediatr.* 2014;165(6):1241–4.
458. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD008005.
459. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2009;154(5):700–7.
460. Burton BK, Bausell H, Katz R, Laduca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):110–4.
461. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1999;135(3):375–8.
462. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):315.
463. Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1566–9.
464. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S75–80.
465. Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, et al. The Kuvan((R)) adult maternal paediatric European registry (KAMPER) multinational observational study: baseline and 1-year data in Phenylketonuria patients responsive to Sapropterin. *JIMD Rep.* 2015;23:35–43.
466. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *NeuroImage Clinical.* 2013;3:539–47.
467. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepecke A, Fofou-Caillierez MB, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):753–62.
468. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab.* 2014;112(1):9–16.

469. Koch R, Moseley K, Guttler F. Tetrahydrobiopterin and maternal PKU. *Mol Genet Metab*. 2005;86(Suppl 1):S139–41.
470. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):158–63.
471. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: a study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab*. 2002;77(4):304–13.
472. Fiege B, Bonafe L, Ballhausen D, Baumgartner M, Thony B, Meili D, et al. Extended tetrahydrobiopterin loading test in the diagnosis of cofactor-responsive phenylketonuria: a pilot study. *Mol Genet Metab*. 2005;86(Suppl 1):S91–5.
473. Trefz F, Lichtenberger O, Blau N, Muntau AC, Feillet F, Belanger-Quintana A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in neonates with hyperphenylalaninemia: a semi-mechanistically-based, nonlinear mixed-effect modeling. *Mol Genet Metab*. 2015;114(4):564–9.
474. Cerone R, Andria G, Giovannini M, Leuzzi V, Riva E, Burlina A. Testing for tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency. *Adv Ther*. 2013;30(3):212–28.
475. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2014;384(9937):37–44.
476. Hamman KJ, Winn SR, Harding CO. Hepatocytes from wild-type or heterozygous donors are equally effective in achieving successful therapeutic liver repopulation in murine phenylketonuria (PKU). *Molecular genetics and metabolism*. 2011;104(3):235–40.
477. Viecelli HM, Harbottle RP, Wong SP, Schlegel A, Chuah MK, VandenDriessche T, et al. Treatment of phenylketonuria using minicircle-based naked-DNA gene transfer to murine liver. *Hepatology*. 2014;60(3):1035–43.
478. Awiszus D, Unger I. Coping with PKU: results of narrative interviews with parents. *Eur J Pediatr*. 1990;149(Suppl 1):S45–51.
479. Zwiesele S, Bannick A, Trepanier A. Parental strategies to help children with phenylketonuria (PKU) cope with feeling different. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167A(8):1787–95.
480. Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2012;33(3):229–35.
481. Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, Moja EA. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child Care Health Dev*. 2010;36(4):539–48.
482. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, Ernst SL. Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5): 639–49.
483. Bernstein LE, Helm JR, Rocha JC, Almeida MF, Feillet F, Link RM, et al. Nutrition education tools used in phenylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(Suppl 2):4–11.
484. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, Ferguson J, Grimshaw J, Grol R, et al. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care*. 2001;39(8 Suppl 2):II85–92.
485. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. 2007.
486. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of

Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Archives of disease in childhood. 1993;68(3):426-427

487. French Guidelines. Phenylketonuria: National Diagnosis and Treatment Protocol. 2010.

488. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2009;21(6):521–6.

489. Stamm RA, Houghton LA. Nutrient intake values for folate during pregnancy

and lactation vary widely around the world. Nutrients. 2013;5(10):3920–47.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

