

## El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México

José Humberto Arcos-Correa,\* Marcela Vela-Amieva\*\*

### RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) están considerados como enfermedades esencialmente pediátricas pero actualmente, gracias a los avances médicos, las cohortes de estos pacientes pediátricos están sobreviviendo y alcanzando la adolescencia y la edad adulta. La transición de su atención en la clínica pediátrica a la clínica de adultos implica nuevos retos para los internistas. El objetivo de este artículo es actualizar y dar a conocer, dentro de la comunidad de internistas, algunas de las características de la fenilcetonuria (PKU), uno de los EIM de los aminoácidos más frecuente, resaltando sus principales complicaciones en los pacientes adultos así como algunas recomendaciones para su correcta atención.

**Palabras clave:** fenilcetonuria, PKU, fenilcetonuria en el adulto, fenilcetonuria materna, errores innatos del metabolismo.

### ABSTRACT

The inborn errors of metabolism (IEM) are considered essentially as pediatric diseases, but nowadays due to medicine advancement, the cohorts of these pediatric patients are surviving beyond childhood and are reaching adolescence and adulthood. The transition from the clinical pediatric care to adult care implies new challenges for internist. The objective of these paper is to update the knowledge of internist in this field with some of the clinical features of Phenylketonuria (PKU), one of the most frequent IEM of amino acids, highlighting its main complications in the adult patient an some recommendation for the best clinical care.

**Key words:** Phenylketonuria, PKU, adult phenylketonuria, maternal phenylketonuria, inborn errors of metabolism.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades genéticas debidas a defectos en la estructura o función de alguna proteína (que generalmente es una enzima) con consecuencias patológicas para el individuo.<sup>1</sup> Los EIM están considerados como enfermedades esencialmente pediátricas pero actualmente, gracias a los adelantos en los programas de tamizado neonatal, mejores pruebas diagnósticas y nuevas herramientas terapéuticas, las cohortes de estos pacientes pediátricos

están sobreviviendo y alcanzando la adolescencia y la edad adulta. La transición de su atención en la clínica pediátrica a la clínica de adultos implica retos tanto para los pediatras como para los internistas.<sup>2</sup> La fenilcetonuria (PKU por su nombre en inglés: *phenylketonuria*) es el EIM de los aminoácidos más frecuente y se estima que ocurre en 1 de cada 18 000 recién nacidos vivos.<sup>3</sup> En la PKU la fenilalanina (PHE) no puede ser convertida en tirosina (TYR);<sup>4</sup> normalmente, esta conversión se lleva a cabo en el hígado mediante un complejo proceso bioquímico que involucra varios componentes tales como el oxígeno, las enzimas fenilalanina hidroxilasa, la dihidropteridina reductasa (DHPR), la tetrahidrobiopterina (BH4) y el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) (Figura 1).<sup>5</sup> La disrupción de este proceso en los individuos con PKU clásica ocurre a nivel de la enzima fenilalanina hidroxilasa que, debido a un defecto genético, es deficiente o inexistente.<sup>6</sup> La consecuencia principal de la PKU no tratada es una grave encefalopatía que conduce al retraso mental irreversible.<sup>4,7</sup>

En los países desarrollados, gracias al tamizado neonatal (TN) la mayoría de los pacientes son detectados

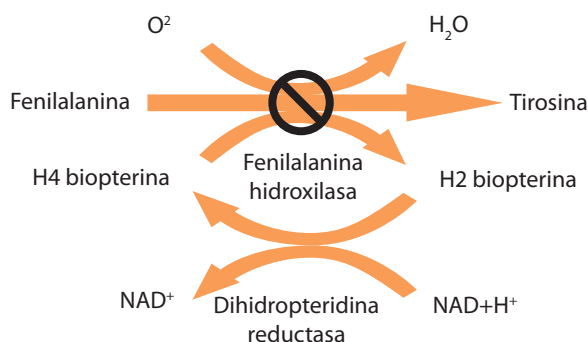
\* Hospital General de México, Secretaría de Salud, México.

\*\* Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría. Av. IMAN #1-piso 9, colonia Insurgentes-Cuicuilco, México 04530 D.F. Teléfono: 56-06-32-31; Correo electrónico: dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: 12 de octubre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Arcos-Correa JH, Vela-Amieva M. El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México. Med Int Mex 2012;28(3):256-261



**Figura 1.** Ruta metabólica de la fenilalanina. El círculo cruzado señala el sitio del defecto metabólico en la fenilcetonuria clásica.

y tratados a tiempo.<sup>7</sup> Estos pacientes generalmente son capaces de integrarse a la sociedad pero requieren un seguimiento médico continuo, a lo largo de toda la vida. En diversos países se han establecido clínicas de adultos con PKU y otros EIM.<sup>8</sup>

Desgraciadamente, el conocimiento del médico internista sobre la PKU y otros EIM suele ser escaso.<sup>9</sup> El objetivo de este artículo es actualizar y dar a conocer dentro de la comunidad de internistas algunas de las características de la enfermedad y sus principales complicaciones en los pacientes, así como algunas recomendaciones para su correcta atención.

### Historia natural de la fenilcetonuria

La historia natural de la fenilcetonuria (PKU) produce alteraciones importantes a nivel neurológico y/o psiquiátrico, entre ellas destacan la irritabilidad extrema, la etención del desarrollo, rasgos o espectro autista, trastornos de aprendizaje, retardo en el desarrollo del lenguaje, hiperreflexia, tremor, hiperactividad, agresividad, trastornos de atención y crisis convulsivas. El retraso mental suele presentarse en la mayoría de los pacientes no tratados y se sabe que entre 50 y 70% de los individuos con PKU no tratada tienen un coeficiente intelectual (CI) menor de 35 y entre 88 y 90% tienen un CI menor de 65.<sup>10</sup> Los pacientes también pueden presentar espasticidad, alteraciones de la marcha, paraparesia espástica y demencia, trastornos psicóticos y automutilación.

En la piel los pacientes con fenilcetonuria muestran signos de dilución de melanina (piel y pelo claros), eczema cutáneo; algunos pacientes tienen psoriasis y se ha descrito asociación con esclerodermia. También se ha

descrito microcefalia, sordera y un peculiar olor mohoso o a “ratón mojado”.

### Fisiopatología

El conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos responsables del daño neurológico de la PKU todavía es incompleto;<sup>5</sup> no obstante, las principales teorías que explican dicho daño se muestran en el cuadro 1.

Se sabe que en la PKU se producen anomalías en la sustancia blanca cerebral pero existe una gran variación tanto de la localización como en el grado de daño entre los pacientes.<sup>6</sup> Las áreas periventriculares posteriores son las más vulnerables, al igual que la materia blanca frontal y la subcortical; también se ha observado disrupción en la formación de la mielina durante los primeros meses de vida.<sup>17</sup>

El sistema nervioso central es especialmente susceptible a las altas concentraciones de PHE. No implementar y mantener el tratamiento desde la etapa neonatal lesiona gravemente el desarrollo neurológico; la interrupción del tratamiento en etapas posteriores de la vida se relaciona con complicaciones neuropsiquiátricas diversas y progresivas.<sup>4,5</sup>

### Tratamiento de la fenilcetonuria

El tratamiento tradicional de esta enfermedad consiste en regular los niveles de PHE, limitando su ingestión. El propósito fundamental del tratamiento es reducir y mantener las concentraciones de PHE en sangre para prevenir la aparición de los efectos neuropatológicos y, al mismo

**Cuadro 1.** Principales teorías que explican el daño neurológico en la fenilcetonuria

La inhibición del transportador de aminoácidos largos neutros (LAT1) que ejercen las altas concentraciones de PHE y que producen disfunción de neurotransmisores y alteración de la síntesis proteínica	Hoeksma M y cols, 2009. <sup>11</sup>
La reducción de la enzima piruvato cinasa	Hörster F y cols, 2006. <sup>12</sup>
Alteración de la neurotransmisión glutamérgica	Martynyuk AE y cols, 2005. <sup>13</sup>
Reducción de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa	Shefer S y cols, 2000. <sup>14</sup>
La intervención de la monoamino oxidasa B como gen modificador	Ghozlan A y cols, 2004. <sup>15</sup>
Daño por estrés oxidativo	Ribas GS y cols, 2011. <sup>16</sup>

tiempo, asegurar un crecimiento y un neurodesarrollo apropiados.<sup>4</sup> En los pacientes con PKU la concentración de PHE en la sangre es el resultado tanto de la actividad residual o nula de la enzima fenilalanina hidroxilasa y del aporte dietético. La PHE es un aminoácido esencial que el organismo no es capaz de producir y su hidroxilación genera TYR, precursora de importantes neurotransmisores tales como la dopa, dopamina y norepinefrina. La cantidad de PHE se limita pero nunca se elimina del todo puesto que su deficiencia tiene consecuencias devastadoras que en ocasiones pueden ser más graves que la enfermedad misma ya que la PHE es necesaria para la elaboración de TYR y de proteínas estructurales indispensables. La supresión total de PHE en la dieta da como resultado la muerte y la restricción excesiva puede producir falla en el crecimiento, pérdida de peso o pobre ganancia ponderal, erupciones en la piel, aminoaciduria, disminución de proteínas séricas, anemia, cambios en el tejido óseo, desnutrición y retraso mental.<sup>4,5</sup> En algunos casos las secuelas observadas en pacientes con PKU se relacionan más con un tratamiento nutricional deficiente que con la PKU misma. La cantidad de PHE que el paciente debe recibir a lo largo de su vida va cambiando según la edad y debe adaptarse conforme a la tolerancia individual.

**Fórmulas nutricionales especiales.** Para limitar la ingesta de PHE y al mismo tiempo proporcionar una buena nutrición el paciente debe recibir fórmula especial libre de PHE, ricas en otros aminoácidos, vitaminas y minerales. En México estas fórmulas se encuentran ya registradas en el Cuadro Básico y en el Catálogo de Medicamentos del Consejo de Salubridad General (claves 5400: fórmula de inicio libre de fenilalanina; 5401: fórmula de seguimiento libre de fenilalanina y 5402: fórmula libre de fenilalanina para adolescentes y adultos) y el paciente debe recibirlas de manera permanente para lograr un buen control de la enfermedad.

En la actualidad, existen nuevas alternativas terapéuticas tales como los preparados de aminoácidos largos neutros (PheBLOC® o PreKUnil®). Estos preparados son mezclas de TYR, triptófano, treonina, metionina, valina, isoleucina, leucina e histidina. Todos estos aminoácidos comparten el mismo sistema transportador para entrar al cerebro. Los aminoácidos largos neutros compiten y bloquean la entrada de la PHE al cerebro disminuyendo su neurotoxicidad. También se ha postulado que las concentraciones grandes de TYR y triptófano mejoran el

metabolismo de los neurotransmisores, y se sabe que el bloqueo de la PHE por otros aminoácidos largos neutros también ocurre en el intestino, lo cual aparentemente contribuye a disminuir las concentraciones tóxicas de la PHE. Los aminoácidos largos neutros pueden mejorar el desarrollo cognitivo y la calidad de vida en estos pacientes y pueden representar una opción, sobre todo cuando se tiene el problema de apego al plan de alimentación; son una alternativa terapéutica para pacientes adolescentes y adultos.<sup>18</sup>

**Glicomacropéptido (GMP).** El GMP es un glicofosfo péptido que se produce durante la elaboración del queso. El perfil de aminoácidos del GMP carece de aminoácidos aromáticos como PHE, triptófano, TYR, arginina, cisteína e histidina; sin embargo, otros aminoácidos como la isoleucina y la treonina se encuentran en doble o triple proporción en comparación con otras proteínas de la dieta.<sup>19</sup> El GMP es una alternativa de las fórmulas especiales bajas en PHE y se sabe que mejora la retención de nitrógeno y la utilización de la PHE; mantiene bien controlados las concentraciones de PHE en los pacientes.<sup>20</sup>

**Dihidrocloreuro de sapropterina (Kuvan®).** En la actualidad existen sólidas evidencias sobre la utilidad terapéutica de la administración de dihidrocloreuro de sapropterina, que es una forma sintética de la BH4, cofactor de la fenilalanina hidroxilasa. Este medicamento administrado en dosis de entre 10 y 20 mg/kg/día controla en algunos pacientes las concentraciones sanguíneas de PHE. Estas nuevas terapias tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente con una dieta menos restringida, que permita un mayor aporte de proteínas naturales de mayor valor biológico. En los adultos, el dihidrocloreuro de sapropterina permite tener un mejor control de la PKU y evita complicaciones tanto nutricionales como neurológicas.<sup>21</sup>

### **Complicaciones de la PKU en los adultos**

El paciente adulto con PKU tratada desde la edad temprana puede presentar dos tipos distintos de complicaciones: 1) Las relacionadas con el descontrol de los niveles de la PHE, principalmente de tipo neurológico o neuropsicológico y 2) Las que ocurren como consecuencia de la restricción nutricional de proteínas, vitaminas y minerales.

### **Complicaciones neurológicas/neuropsicológicas**

Los adultos con PKU que fueron tratados desde la infancia temprana (en los primeros meses de vida) tienen

inteligencia normal, pero sus pruebas neuropsicológicas suelen tener un puntaje ligeramente menor que la población general, que sus padres y hermanos no afectados.<sup>22</sup> En muchos dominios funcionales tales como velocidad motora, lenguaje y algunos aspectos de la memoria, los pacientes con PKU bajo tratamiento se desempeñan igual que los controles sanos; sin embargo, los dominios de razonamiento abstracto, función ejecutiva y atención se han documentado áreas débiles, aún en aquellos pacientes con buena adherencia a la dieta.<sup>23</sup> Incluso los pacientes con tratamiento nutricional continuo y permanente muestran un desempeño discretamente inferior en las pruebas neuropsicológicas; pero el desempeño mejora cuando los niveles de PHE disminuyen por un control más estricto de la enfermedad.<sup>24</sup> Algunos adultos con PKU, tratados durante la infancia pero que relajaron la dieta en la adolescencia o la edad adulta, muestran alteraciones de la sustancia blanca en los estudios de resonancia magnética,<sup>25</sup> lo cual puede ser indicio de una reducción de la mielina.<sup>26</sup> Estas anomalías se revierten después de reintroducir el tratamiento.

Investigaciones realizadas en adultos con PKU tratados tempranamente pero que discontinuaron el tratamiento nutricional revelan una mayor incidencia de signos neurológicos leves tales como tremor, reflejos osteotendinosos aumentados y mala coordinación motora.<sup>25-27</sup> Existen evidencias que señalan que puede ocurrir deterioro neurológico severo secundario al abandono del tratamiento.<sup>28</sup> Los síntomas incluyen paraparesia espástica, epilepsia de inicio tardío, ataxia y tremor, los cuales son muy similares a los que presentan los pacientes no tratados. El mal control temprano de la enfermedad parece ser el principal factor de riesgo en todos los casos reportados de deterioro neurológico.<sup>4-6,29</sup>

### **Problemas psicológicos**

Los pacientes con PKU no tratados, presentan problemas conductuales y psiquiátricos graves en la tercera y cuarta décadas de la vida.<sup>30</sup> Con la introducción de la dieta restringida en PHE dichos síntomas pueden ser reversibles.<sup>31</sup> Se ha reportado que los pacientes adultos tratados tempranamente, con inteligencia normal pero cuya dieta ha sido discontinuada, desarrollan problemas psiquiátricos y o psicológicos tales como depresión, ansiedad, aislamiento social, agorafobia, baja autoestima, comportamiento neurótico y otras fobias.<sup>32,33</sup>

Algunos estudios muestran niveles reducidos de norepinefrina y serotonina en los pacientes con PKU, mismos que se han ligado con ataques de pánico, agorafobia y depresión.<sup>34</sup>

Las concentraciones elevadas de PHE conducen a trastornos en la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Algunos pacientes con este tipo de trastorno han respondido al tratamiento con aminoácidos largos neutros.<sup>35</sup>

### **Deficiencias vitamínicas**

La vitamina B<sub>12</sub> se encuentra únicamente en los alimentos de origen animal (res, pollo, cerdo y pescado). Dado que la dieta PKU es restringida en este tipo de alimentos la vitamina B<sub>12</sub> debe ser proporcionada como suplemento farmacológico.

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> puede ocurrir cuando los pacientes con PKU relajan su dieta controlada con fórmula especial en la adolescencia.<sup>36</sup> Ellos tienden a escoger productos que son bajos en proteínas animales y no toman apropiadamente los suplementos de aminoácidos.<sup>37</sup>

La vitamina B<sub>6</sub>, el ácido fólico y el hierro también pueden ser deficientes, pero dichas deficiencias son menos frecuentes que la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. El ácido metilmalónico y la homocisteína son los marcadores más sensibles para medir la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> tisular.<sup>28</sup>

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> puede causar una amplia gama de síntomas que incluyen anemia macrocítica provocada por una médula ósea megaloblástica; gastrointestinalmente se puede encontrar glositis, atrofia papilar de la lengua, diarrea o estreñimiento;<sup>38</sup> afecciones neurológicas tales como neuropatía periférica y daño de las columnas posteriores y laterales de la médula espinal. La neuropatía suele ser mayor en las piernas que en los brazos y más frecuente en los hombres que en las mujeres.<sup>39</sup> La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> daña el ADN de manera similar a la radiación.<sup>40</sup> Esta deficiencia también puede causar rompimiento espontáneo de cromosomas. Todo esto puede relacionarse con enfermedades crónicas degenerativas, enfermedades vasculares, defectos al nacimiento y con algunos tipos de cáncer.<sup>41</sup>

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> aparecen años después de que la ingesta es inadecuada.<sup>42</sup>

### Osteoporosis

Diversos autores han demostrado que los pacientes con PKU tienen una masa ósea máxima disminuida y una menor densidad mineral ósea. Las posibles explicaciones de esto incluyen deficiencias nutricionales de proteínas, calcio, vitamina D y otros elementos traza; o bien un defecto primario en el recambio óseo inherente a la PKU.<sup>43</sup>

Aparentemente, la manera de prevenir o atenuar esto es asegurándose que los pacientes consuman las cantidades adecuadas de fórmula nutricional especial. El uso de calcitriol puede ayudar a prevenir la osteoporosis pero la hipercalcemia y la hipercalciuria tienen que ser cuidadosamente monitorizadas.<sup>44</sup>

### Fenilcetonuria materna

Ésta es una de las situaciones en las que el médico internista tiene que estar más atento. En 1956 Charles Dent demostró que las concentraciones elevadas de PHE en las mujeres tienen efectos teratogénicos en los fetos, que incluyen dismorfias faciales, microcefalia, retraso en el crecimiento intrauterino, retraso global del desarrollo, cardiopatías congénitas y retraso mental.<sup>45</sup> El síndrome de fenilcetonuria materna es una embriopatía que se observa en los hijos de las madres afectadas de hiperfenilalaninemia grave o moderada que presentan concentraciones de PHE elevadas durante los meses previos a la gestación o durante la misma.

Las concentraciones de PHE maternas durante el embarazo están directamente relacionadas con la incidencia de anomalías en el feto; esto porque el feto es incapaz de metabolizar adecuadamente el flujo transplacentario de PHE debido a la inmadurez del sistema hepático de hidroxilación y a su condición de portador obligado.<sup>46</sup>

Las secuelas teratógenas se atenúan o se anulan cuando se logra que la mujer con PKU controle la concentración de su PHE entre 120 y 360 mmol/L (2-6 mg/dL) desde cuando menos 8 semanas antes de la concepción.<sup>46</sup>

Por este motivo, el médico internista que atiende mujeres con PKU, adolescentes o adultas, debe aconsejar una buena planeación de los embarazos y debe realizar control frecuente de la concentración de PHE.

Algunos autores también recomiendan suplementar con TYR después del tercer mes de embarazo.<sup>47,48</sup>

### Recomendaciones

Los pacientes con PKU deben mantener su tratamiento de por vida. El apego al tratamiento debe ser constante-

mente reforzado y su estado nutricional debe vigilarse periódicamente.

En el adulto con PKU se recomienda que las concentraciones de la PHE se cuantifiquen mínimo cada 3 meses; en las embarazadas una o dos veces por semana para mantener la concentración entre 2 y 6 mg/dL. Es muy importante sensibilizar a las pacientes con PKU desde la adolescencia para que conozcan los riesgos que implica la fetopatía por PKU materna.

En todos los pacientes adultos que presenten deterioro neurológico tardío es obligatorio excluir una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda una revisión clínica general anual que incluya los siguientes puntos esenciales: estado nutricional, aminoácidos en sangre, determinación de niveles de vitaminas B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> y D; cuantificación de folatos; nivel de ácido metilmalónico (como indicador de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>); hierro y ferritina; calcio; albúmina; hemoglobina, volumen corpuscular medio y creatinina. También se debe realizar una densitometría ósea al menos cada 5 años.

### REFERENCIAS

1. Ellaway C, Wilcken B, Chistodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health* 2002;38:511-517.
2. Lee PJ. Growing older: the adult metabolic clinic. *J Inher Metab Dis* 2002;25:252-60.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Méx* 2009;30:156-162.
4. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc, 2001. pp. 1667-1724.
5. Blau N, van Spronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-1427.
6. Blau N, Bonafé L, Blaskovics M. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. En Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM, eds. *Physicians' guide to the laboratory diagnosis of metabolic disease*. Heidelberg: Springer, 2005. pp. 89-106.
7. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:702-706.
8. Enns GM, Packman W. The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood. *Adolesc Med*. 2002;13:315-329.
9. Lee PJ, www.ommbid.com. Chapter 5S. The adult patient with hereditary metabolic disease. Accessed 29/07/2011.



10. Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 1991;27:189-190.
11. 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;96:177-182.
12. Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okun JG, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res* 2006;59:544-548.
13. Martynyuk AE, Glushakov AV, Summers C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab* 2005;86:34-42.
14. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kandler A, Nguyen LB, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res* 2000;61:549-563.
15. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxidase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83:337-340.
16. Ribas GS, Sitta A, Wajner M, Vargas CR. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cell Mol Neurobiol* 2011;31(5):653-662.
17. Hommes FA, Moss L. Myelin turnover in hyperphenylalaninaemia. A re-evaluation with the HPH-5 mouse. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:243-251.
18. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):671-676.
19. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004;134:S996-1002.
20. Guillén-López S, Vela-Amieva M. Actualidades en el manejo nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Paediatr Mex* 2011;32:107-114.
21. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* 2011;103(4):315-322.
22. Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Ullrich K. School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1993;82(6-7):582-586.
23. Waisbren SE, Brown MJ, de Sonneville LM, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. *Acta Paediatr* 1994;40(7):98-103.
24. Schmidt E, Rupp A, Burgard P, Pietz J, Weglage J, de Sonneville L. Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16(5):681-688.
25. Cleary MA, Walter J.H, Wraith JE, Alani S.M, Whittle D , Jenkins J.P.R, Tyler K. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 1994;344(8915):87-90.
26. Joseph B, Dyer CA Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain. *J Neurochem* 2003;86(3):615-626.
27. ten Hoedt AE, de Sonneville LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, Wijburg FA, Hollak CE, Bosch AM. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:165-171.
28. Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. Adult issues in phenylketonuria. *Netherlands J Med* 2009;67:2-7.
29. Brenton DP, Pietz J. Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S114-S120.
30. Paine RS. The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). *Pediatrics* 1957;20(2):290-302.
31. Baumeister AA, Baumeister AA. Dietary treatment of destructive behavior associated with hyperphenylalaninemia. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(1):18-27.
32. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(5):333-346.
33. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755-764.
34. Güttler F, Lou H. Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inherit Metab Dis* 1986;9(Suppl 2):169-177.
35. Koch R, Moseley KD, Yano S, Nelson M Jr, Moats RA. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol Genet Metab* 2003;79(2):110-113.
36. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000; 136:545-7.
37. Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:47-53.
38. Miller D, Specker B, Ho M, Norman E. vitamin B12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr* 1999;53:524-529.
39. Casanueva E, Fernández-Gaxiola AC. Vitamina B12. En Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. Ciudad de México: Editorial Panamericana, 2005. pp 151-161.
40. Ames BN. Micronutrient deficiencies. A mayor cause of DNA damage. *Ann NY Sci* 1999;889:87-106.
41. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
42. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, Carroll MD, Najjar MF, Bowman BA, Johnson CL. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 11 1998;243:1-78.
43. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, Efrati O. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):202-208.
44. Pérez-Dueñas 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.
45. Lee PJ, Lilburn M, Baudin J. Maternal phenylketonuria: experiences from the United Kingdom. *Pediatrics* 2003;112:1553-1556.
46. Committee on genetics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;122:445-449.
47. Gambol PJ. Maternal phenylketonuria síndrome and case management implications. *J Pediatr Nurs* 2007;22:129-138.
48. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology* 1996;53:176-184.