

Tratamiento dietético del paciente adulto con fenilcetonuria

Montserrat Morales Conejo, Delia Barrio Carreras

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal del tratamiento en el paciente con fenilcetonuria (PKU) es la reducción de los niveles anormales de fenilalanina (Phe) en sangre. Aunque históricamente el tratamiento de los pacientes en edad adulta se ha considerado poco importante, varios estudios en los últimos años han demostrado que reducir los niveles de Phe en adultos con PKU se relaciona con una mejoría en las funciones ejecutivas (tiempo de reacción, atención, fluidez verbal y memoria de trabajo), una menor frecuencia de complicaciones neuropsiquiátricas y menos alteraciones en la mielinización del SNC. El beneficio obtenido con la reducción de los niveles de Phe es evidente, incluso, en los pacientes que han recibido un tratamiento precoz en la infancia^[1,2]. A pesar de esto y de que las guías de tratamiento europeas de 2017 recomiendan unos niveles de Phe entre 120-600 $\mu\text{mol/L}$, no se ha determinado con exactitud una cifra diana de tratamiento^[2].

Adicionalmente, un objetivo secundario del tratamiento dietético en el paciente adulto es el control de una ingesta adecuada de nutrientes esenciales que prevenga los déficits nutricionales y sus secuelas correspondientes, así como la búsqueda de una mejor salud cardiovascular, disminuyendo el riesgo de comorbilidades, lo que hace que el manejo de la dieta deba ir más allá de la simple reducción de los niveles de Phe^[2-4].

TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA PKU

El tratamiento dietético básico de la PKU consiste en la restricción del aporte del aminoácido Phe y la administración simultánea de una fórmula especial libre en Phe, que contenga los demás aminoácidos, grasas, hidratos de carbono y micronutrientes necesarios para conseguir una nutrición equilibrada.

Las características de la dieta en un paciente PKU adulto incluyen:

- Controlar la ingesta de proteínas naturales. A cada paciente se le permitirá tomar la cantidad de fenilalanina que tolere. La tolerancia es variable y debe ser establecida individualmente, determinando la can-

tividad de Phe que un individuo puede consumir mientras se mantienen los niveles de Phe en rango deseado en la sangre. Para ello realizaremos:

- Restricción severa de alimentos con proteínas de alto valor biológico debido a su alto contenido en Phe: carne, pescados, lácteos, frutos secos y legumbres.
- Restricción moderada de alimentos con proteínas de mediano valor biológico (contenido moderado en Phe): cereales, arroz, pasta, harinas, pan, etc.
- Administración libre de alimentos con proteínas de bajo valor biológico (menor contenido de Phe): frutas y verduras. Normalmente se pueden consumir sin restricción, salvo con el control de algunas con mayor contenido de Phe, como son por ejemplo los tubérculos (patata) y las coles (coliflor, brócoli...), o en situaciones especiales como el embarazo.

Para asegurar un adecuado aporte proteico, dada la necesaria restricción de la ingesta de proteínas de alto y mediano valor biológico, deberemos complementar la dieta con un **suplemento especial de aminoácidos exento en fenilalanina**. Las fórmulas pediátricas pueden ser usadas para pacientes adultos y son fórmulas completas (incluyen hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados –PUFAs– en cantidades recomendadas por las DRI o ingesta diaria de referencia). Las fórmulas líquidas para adultos solo van enriquecidas en vitaminas y minerales, por lo que se debe valorar su administración para evitar la presencia de déficits nutricionales.

- Los requerimientos de energía, ingesta de hidratos de carbono y grasas son similares a las de un adulto sin PKU, por lo que en ocasiones deberemos suplementar con **productos muy bajos o exentos en fenilalanina**.
- Es importante asegurar una adecuada ingesta de nutrientes, que como la vitamina B12, hierro, selenio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 pueden ser deficitarios en la dieta que precisan estos pacientes. De hecho, muchos de estos nutrientes ya están presentes con frecuencia en los suplementos de aminoácidos exentos en fenilalanina.
- Las necesidades diarias recomendadas de fenilalanina y tirosina en población adulta con PKU son de 220-1.000 mg/día de Phe, dependiendo de su tolerancia, y 5.200-7.000 mg/día de Tyr^[5].

1. Suplementos de aminoácidos exentos en fenilalanina

Se considera que las necesidades proteicas de un adulto sano son de 0,86 gramos por kilo y día según la *World Health Organization* (WHO). Una vez conocida la tolerancia individual a proteínas naturales, el resto de proteínas hasta alcanzar un aporte proteico adecuado a las necesidades de cada individuo se lo daremos en forma de equivalente proteico. Al tratarse de productos sintéticos, su absorción intestinal no es completa, por lo que se recomienda

TABLA 1. Algunas fórmulas exentas en fenilalanina comercializadas en España.

Suplemento de aminoácidos	Calorías por 100 g/100 ml	Proteínas por 100 g/100 ml
PKU Anamix Junior (sobres de 36 g)	375	28
Phenyl-free 2 (bote 450 g)	410	22
Phenyl-free 2 HP (bote 450 g)	390	40
Fleet PKU-STAR Monodosis (sobres de 25 g)	422	31,1
PKU Maxamum (bote de 500 g)	309	39
PKU LOPHLEX LQ 10 (bolsas de 62,5 ml) y 20 (bolsas de 125 ml)	96	16
PKU Cooler 10 (envases de 87 ml), 15 (envases de 130 ml) y 20 (envases de 174 ml)	71	11,5
PKU AIR 15 (envases de 130 ml) y 20 (envases de 174 ml)	56	11,5
PKU Gel (sobres de 24 g)	339	41,7
PKU Express (sobre de 25 g)	302	60
PKU Synergy (sobres de 33 g)	296	60,6

administrar un 20-40% más de la cantidad necesaria para asegurar aportes necesarios^[2]. Es recomendable dividir la dosis diaria que deban ingerir en varias tomas al día para una mejor tolerancia y asimilación^[2].

$[(\text{Peso ideal} \times \text{proteínas WHO}) - \text{proteínas naturales}] \times 1,4$

Existen varios tipos de suplementos especiales exentos en fenilalanina en el mercado.

1.1. Fórmulas exentas en fenilalanina y enriquecidas en tirosina a base de aminoácidos esenciales y no esenciales

Algunas de estas fórmulas contienen además hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales. Estos productos están financiados en su totalidad por la sanidad pública. Existen en varios formatos de presentación, en polvo o en formato líquido, y en España hay varios laboratorios que los fabrican (Tabla 1).

1.2. Glicomacropéptido

El glicomacropéptido (GMP) es una proteína natural baja en Phe, derivada del suero de leche en el proceso de formación del queso, y que puede

TABLA 2. Fórmulas comerciales que contienen GMP.

Nutricia	Contenido
PKU GMPro: sobres de 33,3 g (sabor vainilla)	10 g EP 0,018 g de Phe
PKU GMPro LQ: brik de 250 ml (sabor neutro)	10 g EP 0,018 g de Phe
Vitafló	Contenido
PKU Sphere 15: sobre de 27 g (sabor chocolate, vainilla y frutos del bosque)	15 g EP 0,028 g de Phe
PKU Sphere 20: sobre de 35 g (sabor chocolate, vainilla y frutos del bosque)	20 g EP 0,036 g de Phe

utilizarse como producto alternativo a las fórmulas de aminoácidos. En los últimos años ha recibido mayor atención debido a que su mejor absorción y palatabilidad favorecen la adherencia en algunos pacientes. Sin embargo, su contenido en Phe limita la extensión de su uso. GMP también es pobre en otros L-aminoácidos, incluida la tirosina, triptófano, histidina y leucina, que deben complementarse individualmente. Las fórmulas comerciales que contienen GMP difieren en la proporción de los aminoácidos adicionales y suelen estar enriquecidos con vitaminas, minerales y oligoelementos. En España actualmente están comercializados dos tipos de GMP^[6] (Tabla 2).

1.3. Aminoácidos neutros de alto peso molecular (LNAAs)

Para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), los aminoácidos necesitan el transportador LAT1, que es compartido por una serie de aminoácidos neutros de gran tamaño (LNAAs) y que se unen a él de forma competitiva: fenilalanina, tirosina, triptófano, treonina, leucina, isoleucina, valina, metionina e histidina. Es posible la administración de una fórmula rica en estos aminoácidos libres en fenilalanina para conseguir disminuir los niveles de Phe en sangre. Dada su peor palatabilidad, la escasez de estudios que avalen su uso y el hecho de que no se encuentren enriquecidos en otros micronutrientes son limitaciones importantes para su uso generalizado.

2. Productos muy bajos o exentos en fenilalanina

2.1. Productos hipoproteicos manufacturados (con menos de < 1% de contenido en proteínas). Existen en el mercado sucedáneos de algunos alimentos naturales cuyo aporte proteico es muy bajo o despreciable. Estos

productos podrán consumirse sin restricción y generalmente van a suponer la base de la alimentación de estos pacientes. Se trata de productos como:

- Harinas, cereales y derivados: harina o preparados panificables, pastas alimenticias, arroz, pan, galletas, cereales de desayuno, productos de bollería (bizcochos, magdalenas, etc.), cereales infantiles en polvo.
- Sustituto de huevo, de leche, yogures y queso.
- Sustituto de carne o derivados (salchichas) realizadas con almidón.

Por lo general, estos productos tienen un contenido calórico alto, por lo que en caso de sobrepeso es recomendable controlar su consumo. En España no están financiados y tienen un coste bastante elevado; además, para conseguirlos es necesario recurrir a tiendas *online*, lo que puede dificultar el consumo en algunos pacientes.

2.2. También encontramos **productos naturalmente bajos o libres de proteínas** que igualmente podrían consumirse sin restricción, su coste es notablemente inferior y al encontrarlo en los supermercados normales el acceso para cualquier paciente es mucho más sencillo. Entre estos productos encontramos: Maicena®, tapioca, azúcar, miel, mermeladas, aceites vegetales y margarina vegetal.

2.3. Además, en ocasiones los pacientes también recurren a **alimentos para celíacos** (sin gluten), ya que podemos encontrar productos cuyo contenido proteico es menor que los alimentos con gluten. Estos alimentos no podrían consumirse de forma libre, pues aunque el contenido proteico es menor no es, en absoluto, despreciable, y sería necesario contabilizar estos productos dentro de la proteína/fenilalanina tolerada por cada paciente.

3. Otros productos utilizados para aumentar calorías

Para aquellos pacientes que lo necesiten existen en la industria productos sintéticos bajos en proteínas que pueden usarse para aumentar las calorías. Disponemos tanto de fórmulas en polvo que pueden diluirse en agua o añadir a platos cocinados (purés o sopas), como productos líquidos (Tabla 3).

4. Tratamientos no dietéticos

Desde hace unos años contamos con la posibilidad de tratamiento con sapropterina (BH4) en aquellos pacientes en los que se haya comprobado su eficacia al aumentar la actividad de la fenilalanina hidroxilasa y, por tanto, la tolerancia a Phe tras su administración. Su seguridad ha quedado demostrada en varios ensayos clínicos. Se debe considerar una prueba de genotipado y/o carga de BH4 en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado en la infancia. Para mayor información hay un capítulo específico sobre su manejo.

TABLA 3. Fórmulas ricas en hidratos de carbono y grasas.

Producto	Calorías por 100 g/100 ml	Suplementado en micronutrientes
Energivit (bote de 400 g)	492	Sí
PFD-1/PFD-2 (bote de 450 g)	530/400	Sí
Kcalip (bote de 500 g)	529	No
Prozero (bricks de 250 ml/1 litro)	66	Minerales sí, Vitamina A
Duocal (bote de 400 g)	494	No

Otra alternativa terapéutica es la terapia de reemplazo enzimático (pegvaliase), comercializada ya en EE.UU., estando próxima su comercialización en nuestro país. Existen otras terapias en fase de experimentación (nuevas chaperonas, terapia génica) que serán abordadas en otro capítulo de este manual.

NIVELES DIANA DE PHE

No existe un criterio estandarizado sobre las concentraciones ideales de Phe en sangre para los adultos. De hecho, no existen grandes estudios longitudinales controlados que nos ayuden a determinarlo. En todo caso, las últimas guías europeas publicadas en 2017 recomiendan como **niveles óptimos de Phe en adultos los comprendidos entre 120 y 600 $\mu\text{mol/L}$** . El nivel objetivo inferior de 120 $\mu\text{mol/L}$ se establece ante las consecuencias adversas descritas con niveles muy bajos de Phe, mientras que el superior se ha establecido en 600 $\mu\text{mol/L}$ porque niveles más bajos (de 360 $\mu\text{mol/L}$) no se pueden sostener con la evidencia actual existente^[2].

Otro parámetro a tener en cuenta es evitar niveles de tirosina (Thy) bajos, teniendo en cuenta que el cociente Phe/Tyr parece relacionarse con deterioro en la función neurocognitiva. Phe y Tyr compiten para cruzar la barrera hematoencefálica, y el aumento de la relación Phe/Tyr conduce a la deficiencia de dopamina. Una relación Phe/Tyr de <6 se asoció con un mejor resultado neurocognitivo, aunque quedan por realizar estudios más rigurosos, teniendo en cuenta además que este cociente solo tiene valor si es medido después de un ayuno nocturno^[7].

SEGUIMIENTO

En la PKU se recomienda un seguimiento sistemático durante toda la vida, independientemente del grado de adherencia y de que el paciente realice o no tratamiento, para detectar complicaciones a largo plazo y proporcionar apoyo

TABLA 4. Resumen de las recomendaciones de tratamiento en pacientes adultos con PKU^[2].

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de por vida para pacientes mayores de 12 años con niveles de Phe (sin tratamiento) > de 600 (<i>evidencia C</i>).• Se recomiendan como óptimos niveles de Phe entre 120 y 600 $\mu\text{mol/L}$ (<i>evidencia D</i>).• Se recomiendan mediciones de Phe en sangre mensuales. Se puede utilizar la relación de Phe/Thy medida después del ayuno nocturno como marcador.• Se recomienda seguimiento específico en unidades especializadas en todos los pacientes, independientemente de si están en tratamiento, y realizar visitas al menos una vez al año (<i>evidencia C</i>).

adecuado a los pacientes. Es importante su manejo en unidades específicas con conocimiento en esta patología y con una aproximación multidisciplinar (especialista en metabólicas, nutricionista, psicólogo, trabajador social, etc.) (Tabla 4).

Controles metabólicos

Los niveles de Phe en sangre deben de ser monitorizados de forma periódica. Se recomienda tomar muestras en papel de filtro que pueden ser enviadas para su estudio desde el propio domicilio del paciente. Es recomendable obtener las muestras de sangre siempre a la misma hora del día, idealmente en la mañana después del ayuno, y los niveles deberían de ser informados en menos de 5 días.

Aunque no está determinada claramente la cadencia con la que estas mediciones deben realizarse en el paciente adulto, se recomienda generalmente una muestra mensual que proporcione una motivación adicional para el control de la dieta.

El control del resto de los aminoácidos en plasma deben realizarse anualmente. Los niveles de Thy deberían de ser monitorizados de forma más estrecha en situaciones especiales (embarazo, etc.) y en aquellos pacientes que no tomen con regularidad los suplementos proteicos.

Control nutricional

Se debe realizar un seguimiento al menos anual de parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, circunferencia de la cintura y composición corporal), así como descartar síntomas sugerentes de déficits de nutrientes. Es recomendable la valoración anual con analítica completa que incluya:

hemograma, bioquímica general, perfil hepático, perfil férrico, perfil lipídico, prealbúmina, vitaminas (folato, vitamina B12 y vitamina D), oligoelementos (Ca, Se, Zn) y homocisteína y/o ácido metilmalónico. También es recomendable la medición de PUFAS (ácidos grasos poliinsaturados de cadena en larga) en plasma o eritrocitos.

Se debe realizar encuesta dietética de 3 días cada 1 o 2 años, dependiendo de la adherencia y manejo de la dieta en cada individuo. Se deben proporcionar consejos nutricionales que limiten el uso excesivo de alimentos ricos en lípidos y carbohidratos y recomendar un estilo de vida que favorezca la salud cardiovascular (no fumar, controlar peso, ejercicio diario, etc.).

Evaluación de comorbilidades

En los últimos años se ha hecho más evidente la presencia de comorbilidades asociadas a la PKU, y se han convertido en un aspecto importante en el seguimiento de pacientes adultos. Estas comorbilidades se han relacionado, bien directamente con los niveles elevados de Phe o por una dieta muy restrictiva y rica en hidratos de carbono y grasas. Las condiciones a tener presentes de forma más temprana son:

- Valoración de SNC: recogido también en otra parte del manual. Se recomienda seguimiento con pruebas neurocognitivas, valoración psiquiátrica si aparecen síntomas de sospecha y RMN craneal cuando haya un curso clínico y/o déficits neurológicos inesperados.
- Cuestionario de calidad de vida: al menos una vez en la etapa adulta y siempre que se objetiven cambios en el seguimiento del paciente (PKU-QOL).
- Estudio de enfermedad ósea: descritas más detalladamente en otro capítulo, en general se recomienda la realización de una densitometría (DMO) al menos una vez al inicio de la edad adulta/final de la adolescencia. Los seguimientos dependerán de los hallazgos encontrados (ver capítulo específico).
- Valoración de riesgo cardiovascular (CV): en pacientes con PKU se ha descrito una mayor tendencia a la obesidad, a la dislipemia, HTA y resistencia a la insulina que se ha relacionado con una mayor ingesta de alimentos ricos en lípidos y carbohidratos^[8]. Además, se sabe que pacientes con niveles más altos de Phe presentan una mayor rigidez arterial, disfunción endotelial y niveles más altos de marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo^[9]. Estos datos indican la necesidad de una reducción temprana del riesgo cardiovascular y mantener un seguimiento a largo plazo (monitorización de PA, perfil lipídico, glucemia, Hb glicada, HOMA –*homeostatic model assessment*– e índice tobillo-brazo).

- Seguimiento de función renal y microalbuminuria: en pacientes con PKU con dieta de por vida se ha descrito también una mayor frecuencia de insuficiencia renal y proteinuria; por tanto se deben realizar pruebas de función renal de rutina con medición de microalbuminuria durante el seguimiento a largo plazo^[10].

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN EL PACIENTE PKU ADULTO

La falta de adherencia al tratamiento entre los pacientes PKU adultos es alta, sobre todo entre aquellos que perdieron su seguimiento durante la adolescencia. Varios trabajos han valorado las causas de esta falta de adherencia y han señalado como factores desencadenantes una insuficiente conciencia de las consecuencias de la enfermedad, las dificultades psicológicas para hacer frente a las restricciones dietéticas en la sociedad, las características negativas intrínsecas de la toma de suplementos de AA y su escasa palatabilidad y la ausencia de planes específicos de transición al llegar a la edad adulta.

Es necesario abordar estos factores tomando una serie de medidas específicas que favorezcan el éxito de la adherencia: establecer iniciativas educativas con el objetivo de aumentar la conciencia sobre la necesidad de un tratamiento dietético de por vida; asegurar un seguimiento regular; realizar intervenciones específicas sobre el tratamiento dietético en un intento de hacerlo más llevadero y disminuir la ansiedad; fomentar los planes de transición entre unidades pediátricas y de adultos, implicar a la familia y favorecer la participación en organizaciones de pacientes, etc.^[9,10].

MANEJO DEL PACIENTE ADULTO PKU EN SITUACIONES ESPECIALES

Pku materna

Los niveles altos de Phe en sangre durante el embarazo tienen un efecto teratogénico sobre el feto en desarrollo que puede provocar retraso del crecimiento, microcefalia, discapacidad intelectual y defectos de nacimiento, incluidos defectos cardíacos congénitos. por lo que se requiere un seguimiento estrecho^[2,13] (ver capítulo específico de este manual).

Manejo durante la enfermedad intercurrente

En situaciones en las que se reduce la ingesta dietética o existe un aumento de requerimientos por algún motivo (enfermedad aguda, intervención quirúrgica, etc.) se puede producir un incremento de los niveles de Phe plasmáticos debido al catabolismo endógeno^[2].

Durante estas situaciones es necesaria la realización de una dieta exenta o muy baja en fenilalanina, manteniendo la ingesta del resto de aminoácidos. Además es muy importante asegurar una ingesta del 110% de las necesidades energéticas basales para frenar el catabolismo y, por tanto, la elevación de Phe.

Para ello es necesario:

- Disminuir la ingesta de Phe en la dieta, reduciendo la ingesta de proteínas provenientes de alimentos naturales.
- Continuar con la suplementación de la fórmula especial exenta en Phe y rica en otros aminoácidos.
- Asegurar el aporte calórico necesario con productos hipoproteicos (*apartado 2.1*) y otros productos especiales exentos en proteínas (Tabla 3).

Manejo de pacientes con alto rendimiento físico

Los pacientes con PKU pueden participar en actividades deportivas, pero suelen precisar de mayores requerimientos nutricionales y ajuste de la dieta. Es recomendable mantener una dieta rica en carbohidratos antes, durante y después de las sesiones de entrenamiento, realizar la toma de los sustitutos de proteínas en la fase de recuperación inmediata posterior al ejercicio y mantener un buen estado de hidratación durante todo el ejercicio. El ejercicio agudo no parece influir en las concentraciones sanguíneas de Phe, pero se necesita aún más evidencia^[14].

BIBLIOGRAFÍA

1. 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, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34: 165-71.
2. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 162.
3. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mütze U, Kiener C, et al. PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68: 119-24.
4. 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.
5. Phyllis B. Acosta. Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. Jones & Bartlett Learning; 2010.
6. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 334-45.

7. 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: 121-31.
8. Azabdaftari A, van der Giet M, Schuchardt M, Hennermann JB, Plöckinger U, Querfeld U. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 213.
9. Hermida-Ameijeiras A, Crujeiras V, Roca I, Calvo C, Leis R, Couce ML. Arterial stiffness assessment in patients with phenylketonuria. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e9322
10. 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: 747-56.
11. Ceberio L, Hermida A, Venegas E, Arrieta F, Morales M, Forga M, et al. Phenylketonuria in the adult patient. *Expert Opinion Orphan Drugs*. 2019; 7: 265-76.
12. Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, Leuzzi V, Manti F, Musumeci A, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep*. 2018; 16: 39-45.
13. 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.
14. Rocha JC, van Dam E, Ahring K, Almeida MF, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. A series of three case reports in patients with phenylketonuria performing regular exercise: first steps in dietary adjustment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019; 32: 635-41.

