



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Peredo O., Pilar; Raimann B., Erna; Cataldo G., Ximena; Gallardo G., Sandra; Cornejo E., Verónica
SINDROME DE FENILQUETONURIA MATERNA, UN NUEVO DESAFÍO PARA CHILE

Revista Chilena de Nutrición, vol. 37, núm. 1, marzo, 2010, pp. 111-117

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46912524011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

SINDROME DE FENILQUETONURIA MATERNA, UN NUEVO DESAFÍO PARA CHILE

MATERNAL PHENYLKETONURIA SYNDROME, A NEW CHALLENGE FOR CHILE

Pilar Peredo O. (1), Erna Raimann B. (1), Ximena Cataldo G. (2),
Sandra Gallardo G. (2), Verónica Cornejo E. (1)

(1) Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas,
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile
(2.) Carrera de Nutrición y Dietética, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an hereditary disease, caused by the deficiency or absence of the enzyme phenylalanine hydroxylase, which produces an abnormal conversion of phenylalanine (Phe) to tyrosine. If PKU is not diagnosed and treated during the neonatal period, blood accumulation of Phe causes neurological damage. Chile has a neonatal screening program for PKU and congenital hypothyroidism since 1992; this program has diagnosed 162 PKU patients in Chile, which are being followed-up in INTA, Universidad de Chile. Nowadays, there are 20 PKU patients in adolescence, so we face a new challenge such as maternal PKU syndrome. This syndrome refers to the teratogenic effect of Phe in a pregnant PKU female. The most frequent anomalies are intrauterine growth retardation, microcephaly, global development retardation and congenital heart defects. Their occurrence is directly related to maternal Phe during pregnancy. In order to assure a normal pregnancy and to prevent this syndrome, levels of Phe in blood should be kept between 2 and 6 mg/dl prior to conception and throughout pregnancy. Considering this challenge, INTA has proposed a strict protocol of follow-up to improve the compliance to nutritional therapy and prevent maternal PKU syndrome.

Key words: Phenylketonuria, maternal, phenylalanine, mental retardation, congenital cardiopathy.

Este trabajo fue recibido el 9 de Junio de 2009 y aceptado para ser publicado el 6 de Noviembre de 2009.

INTRODUCCIÓN

La Fenilketonuria (PKU, OMIM 261600) es una patología hereditaria, autosómica recesiva, ocasionada por el defecto de la enzima fenilalanina hidroxilasa que metaboliza el aminoácido esencial fenilalanina (FA), a tirosina (Tir). A consecuencia de este defecto las concentraciones plasmáticas de FA y sus metabolitos se elevan hasta niveles tóxicos, causando retraso mental, convulsiones, trastornos del aprendizaje y problemas emocionales en individuos sin tratamiento.

La incidencia estimada para la PKU es de 1:14.000 recién nacidos vivos (RNV). En Chile es de 1:20.000, para la PKU clásica y de 1:14.000 RNV en las formas variantes. Dependiendo del estado de portador del padre, los hijos de madres con PKU tienen un riesgo aproxima-

do de 1:120 de heredar la enfermedad (1,2).

Los programas de diagnóstico neonatal y la instauración del tratamiento nutricional precoz, han permitido que los niños con esta patología se desarrollen normalmente.

El síndrome de Fenilketonuria materna (PKUm), se refiere al efecto teratogénico de la FA sobre el feto en una mujer PKU embarazada. La base del manejo es la dietoterapia y la mantención de niveles plasmáticos de FA estrictamente dentro de los rangos recomendados para así prevenir los efectos tóxicos sobre el feto. Si no hay un buen control del nivel de FA en la sangre durante el embarazo, se estima que las cifras de retraso mental debido a esta causa podrían volver a los niveles existentes previos a la pesquisa neonatal en una sola

generación.

En Chile en 1992 se inició el Programa Nacional de Pesquisa Neonatal para PKU, lo que ha permitido diagnosticar 162 niños oportunamente, los que se encuentran en el programa de seguimiento del INTA, Universidad de Chile. Las primeras niñas PKU diagnosticadas en nuestro país a través de este programa, ya han alcanzado la adolescencia, y su potencialidad de embarazarse, lo que ha creado la necesidad de establecer un policlínico de referencia para adolescentes y mujeres PKU fértiles.

1. Síndrome de Fenilketonuria Materna (PKUm)

Las primeras descripciones de anomalías en los hijos de madres con PKU fueron hechas por Dent en 1957 (2) y Marby et al en 1963 (3).

Entre las alteraciones más frecuentes provocadas por la exposición del feto a niveles elevados de FA se encuentran el aborto espontáneo (24%), el retardo del crecimiento intrauterino (40%), la microcefalia (73%), retraso del desarrollo global (92%) y los defectos cardíacos congénitos (12%) (4). La frecuencia de estas anormalidades está relacionada en forma directa con los niveles plasmáticos de FA durante el embarazo (5,6). Según los resultados del "International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria" la frecuencia de anomalías congénitas aumenta con niveles plasmáticos de FA elevados. Las cifras revelan que 85% de los niños nacidos de madres con niveles plasmáticos de FA sobre 10 mg/dl o 600 $\mu\text{mol/l}$, presentaron microcefalia, comparado con 3% de los hijos de madres con buen control metabólico. Las recomendaciones de este estudio colaborativo son que, las mujeres con PKU deben iniciar la dieta restringida en FA para alcanzar niveles plasmáticos menores de 6 mg/dl 3 meses previos a la concepción y mantenerlos durante todo el embarazo (7).

Otras series reportan una relación inversa entre el coeficiente intelectual de los hijos y el control metabólico de la madre (8). Según Rouse et al (9), que incluyó 382 mujeres fenilketonúricas con FA plasmática mayor de 4 mg/dl (240 $\mu\text{mol/l}$), con 572 embarazos, la tasa de mortalidad fetal fue comparable a la de la población general (28%) incluyendo abortos espontáneos y electivos y embarazos ectópicos.

Se ha descrito dismorfias faciales como epicanto, filtrum largo y malformaciones nasales (9), que aumentan de un 19% cuando hay un buen control metabólico preconcepcional a un 62% cuando el tratamiento nutricional se inicia después de las 20 semanas de embarazo. El retraso del crecimiento intrauterino se presenta en 10% de los embarazos (9) y microcefalia en el 33% de los niños al nacimiento o en periodo posnatal (9).

Los defectos cardíacos congénitos no se presentaron

en ninguno de los hijos de mujeres que lograron un control metabólico adecuado antes de la concepción, mientras que cerca del 25% de los niños con cardiopatía eran hijos de madres con control metabólico posterior a las 10 semanas de embarazo. Los niños con cardiopatía congénita tendrían un riesgo mayor a desarrollar microcefalia, con una relación estadísticamente significativa (9).

Se ha observado que mientras mayor es el nivel de FA al que está expuesto el feto, menor es su coeficiente intelectual y que la incidencia de retraso mental es mayor en niños que presentan cardiopatía congénita y microcefalia en forma concomitante. La microcefalia por si sola, es un importante predictor de coeficiente intelectual disminuido.

Experiencias similares han sido descritas en el Reino Unido (10), encontrando que mujeres que comenzaron la dietoterapia previo a la concepción tuvieron hijos con mayor peso de nacimiento, mayor circunferencia craneana, menos cardiopatías congénitas, coeficiente intelectual y desarrollo normal, comparado con los hijos de madres con PKU que comenzaron la dieta restringida en FA estando embarazadas.

2. Etiopatogenia de toxicidad por fenilalanina.

El efecto de la hiperfenilalaninemia de la madre PKU sobre el feto, ocurre independientemente de si éste tiene PKU o no. Todos los hijos serán portadores de la mutación, sin embargo, sólo ocasionalmente desarrollarán la enfermedad.

Durante el embarazo la FA cruza la placenta mediante mecanismos de transporte activo, lo que resulta en concentraciones 70% a 80% mayores en el feto, comparados con los de la madre (11). Los niveles elevados de F.A. tienen efectos teratogénicos sobre el feto en desarrollo, de los cuales 90% presentan un retardo mental y 25% tienen anomalías congénitas. El periodo crítico en la embriogénesis para el desarrollo del sistema nervioso central, cráneo y corazón es entre la quinta y octava semana de embarazo. Por este motivo es necesario que el buen control metabólico sea estrictamente adquirido en el periodo preconcepcional o a más tardar antes de las 8 semanas de embarazo. Esto garantizará buenos resultados obstétricos y niños normales (5,12).

3. Recomendaciones para el seguimiento de mujeres con PKU

La única intervención efectiva en el manejo de mujeres con PKU y la prevención del síndrome de PKUm son los protocolos nutricionales estrictos. Si bien existen consensos internacionales y guías para el manejo de mujeres PKU y sus embarazos (13), hay mucha variabilidad en su aplicación en los diferentes países.

Según la evidencia publicada recientemente, las recomendaciones actuales sobre las concentraciones plasmáticas de FA durante el embarazo deben ser de 2 a 6 mg/dl. Dada la alta tasa de embarazos no programados, el control dietético y la mantención de niveles de FA dentro de este rango debe procurarse durante toda la edad fértil.

El Instituto Nacional de Salud de USA en el año 2000, propuso un consenso en el que se reconocen tres puntos clave para el manejo de mujeres con PKU (13):

- Un sistema multidisciplinario integrado para la entrega de los cuidados a pacientes PKU
- Un método confiable y fácil de aplicar para la monitorización de los niveles de FA
- Programas especialmente diseñados para mujeres PKU en edad fértil.

La Academia Americana de Pediatría, basándose en el estudio colaborativo de PKUm, recomienda que (2):

- Toda mujer en edad fértil con concentraciones plasmáticas de FA elevadas, debe ser aconsejada acerca de los riesgos fetales del mal control metabólico. La educación respecto del síndrome de PKUm debe comenzar al momento del diagnóstico de PKU y reforzarse durante todo el seguimiento. Toda mujer en edad fértil debe ser referida a un centro especializado para una evaluación y consejo genético y nutricional, además de asegurarles el acceso a servicios de medicina reproductiva.
- Se debe ofrecer consejo genético a toda mujer antes y después de la concepción. Toda mujeres con hiperfenilalaninemia embarazada, debe ser evaluada por ultrasonografía para la detección de anomalías congénitas.
- Madre de niños con características sugerentes de síndrome PKUm, se debe realizar pruebas sanguíneas para determinar valor de la FA y estudiar otras causas de teratogenia. Además se debe examinar a las madres de niños con concentración de FA elevada que posteriormente se normalizan espontáneamente.
- El equipo médico especializado, deben trabajar con las familias de los pacientes PKU, asegurándoles acceso a apoyo social, suplementos alimentarios, y controles periódicos en centros especializados en enfermedades metabólicas.

Además de la mantención de los niveles plasmáticos de FA dentro de los rangos recomendados, el equipo tratante debe preocuparse de otros aspectos nutricionales y obstétricos. Los requerimientos de proteínas deben ser aportados mediante fórmulas sintéticas libres de FA y deben suplementarse los micronutrientes calcio, fósforo, hierro, ácido fólico, vitamina B12, zinc y selenio (1)

Los protocolos británicos consideran, en la etapa preconcepcional, controles médicos cada tres meses, niveles de FA dos veces a la semana y determinación del peso en forma semanal. Las medidas anticonceptivas deberían mantenerse hasta que los niveles de FA estén dentro del rango recomendado por 4 semanas (1).

En las mujeres embarazadas los controles obstétricos deben ser los habituales, la medición de FA debe realizarse tres veces a la semana y los controles por equipo de enfermedades metabólicas debe ser cada 6-8 semanas, principalmente para evaluar ganancia de peso, estado nutricional y controles de FA (1).

4. Protocolo de seguimiento en PKUm

El tratamiento es tan estricto como al inicio y requiere de un seguimiento multiprofesional que permita un resultado exitoso (14). Existen diferencias en cuanto al tratamiento en el periodo de recién nacido y en la PKUm (tabla 1). Para iniciar el seguimiento en mujeres PKU en etapa fértil y embarazada se sugiere el siguiente protocolo:

Monitorización de FA y tirosina:

- Etapa preconcepcional: Mantener concentraciones de FA entre 2 y 6 mg/dl al menos por 4 meses seguidos, con estos valores se puede retirar las medidas anticonceptivas.
- Embarazo: Durante todo el embarazo mantener los valores de FA entre 2 a 6 mg/dl (120 y 360 $\mu\text{mol/l}$), de preferencia bajo 4 mg/dl.
- Durante el embarazo: medir el nivel de FA sanguíneo dos veces en la semana (tomar muestra entre 2 a 4 horas post prandial). Una vez estabilizado el valor de FA, se tomará una vez en la semana.
- El valor plasmático de Tirosina debe mantenerse entre los 0,8 a 1,2 mg/dl. Un nivel bajo 0.8 mg/dl, requiere de la suplementación farmacológica (15).

Requerimientos de nutrientes (tabla 2):

- Fenilalanina: se recomienda una ingesta promedio de 6 mg/kg/día de FA. Entre las 20-22 semanas de gestación los requerimientos de FA aumentan y la tolerancia del feto a este aminoácido es mayor, por lo que los aportes pueden llegar a incrementarse hasta un 15%.
- Energía: para lograr una adecuación nutricional y entregar los requerimientos de calorías necesarias y lograr una ganancia de peso aceptable, es necesario realizar una anamnesis nutricional, y establecer el aporte de calorías de acuerdo a los requerimientos dados por la FAO/WHO/UNU (16,17).
- Proteína: 1-2 g /kg/día. El 70-90% de las proteínas debe ser de alto valor biológico (AVB) y provenientes de la fórmula láctea libre de FA.

- Lípidos: deben aportar entre 35%-40% del total de las calorías establecidas. El 7% al 10% del total de grasas, debe ser ácido linoléico y un 0,7% a 2,5% de ácido α -linolénico (18).
- Hidratos de carbono: se ajustan según requerimien-

tos de calorías.

Monitorización de peso: controlar la ganancia de peso semanalmente y mantenerla de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC/kg/mt²) que tuvo al inicio del embarazo (tabla 3).

TABLA 1

Diferencias del seguimiento entre una Fenilketonuria (PKU) neonatal y una Fenilketonuria materna (PKUm)

| Características | PKU | PKU materna |
|-------------------------------------|---|---|
| Duración tratamiento | Iniciar en periodo neonatal y mantener durante toda la vida. | Iniciar dos meses previos a la concepción y mantener durante todo el embarazo. |
| Nivel de FA en sangre (mg/dl) | 2 - 8,5 | 2 – 6 |
| Nivel de TIR en sangre (mg/dl) | 0,8 – 1,8 mg/dl | 0,8 – 1,8 mg/dl, |
| Requerimiento de FA (mg/kg/día) | máximo 20 | Bajo 6 |
| Suplementación con tirosina (g/día) | 0,3 - 0,4 (cuando valor es <0.8 mg/dl) | 3 – 4 (cuando valor es <0.8 mg/dl) |
| Aporte calórico | FAO/WHO/UNU | FAO/WHO/UNU (según ganancia de peso) |
| Fundamento | Evitar daño progresivo en el sistema nervioso central, previniendo de esta forma un retardo mental en la persona PKU. | Evitar teratogénesis en el feto de la mujer PKU, la que se manifiesta por un retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso mental, malformaciones cardíacas, entre otras. |

TABLA 2

Recomendación diaria de ingesta de nutrientes para mujeres PKU embarazadas

| Trimestre de embarazo | edad (años) | fenilalanina (mg/día) | tirosina (g/día) | proteína (g/día) | energía (cal/día) | líquidos (ml/día) |
|-----------------------|-------------|-----------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| 1er trimestre: | 15-18 | 200 - 600 | 5,7 - 7,5 | >6=75 | 2500 (2000-3500) | 2000-3500 2000-3000 |
| | > 19 | 200 - 600 | 4,5-7,0 | >6=70 | 2500 (2000-3000) | |
| 2do trimestre: | 15-18 | 200 - 900 | 5,7-7,5 | >6=75 | 2500 (2000-3500) | 2000-3500 2000-3000 |
| | > 19 | 200 - 900 | 4,5-7,0 | >6=70 | 2500 (2000-3000) | |
| 3er trimestre: | 15-18 | 300 - 1200 | 5,7-7,5 | >6=75 | 2500 (2000-3500) | 2000-3500 2000-3000 |
| | > 19 | 300 - 1200 | 4,5-7,0 | >6=70 | 2500 (2000-3000) | |

Control de laboratorio: debido a que la restricción de FA dietaria implica la prohibición de alimentos de origen animal (tabla 4), algunos micronutrientes podrían estar deficientes, razón por lo cual debe ser evaluados:

- Ácido fólico: nivel inferior a 200 ng/ml requiere de suplementación (400 a 800 μ g/día).
- Vitamina B12: si el nivel plasmático está bajo 300 pg/ml, se debe suplementar con 2,2 a 4,0 mg/día.
- Hierro: evaluar la concentración plasmática de ferritina mensualmente, si está bajo el valor estándar, se debe suplementar con 60 mg de hierro elemental como sulfato ferroso diariamente y se reevalúa en un mes. Se continúa controlando hasta obtener el valor aceptable.

Controles posteriores al parto: al recién nacido se debe realizar:

- Exploración neonatal habitual, con especial atención a las posibles malformaciones asociadas.
- Prueba de diagnóstico precoz de PKU a las 48 horas de vida.
- Al mes de vida, nueva exploración clínica y estudio de acilcarnitinas.
- Valoración cardiológica antes de los dos primeros meses de vida.
- Seguimiento neurológico y psicológico del niño al año, 7 y 14 años.

5. Experiencia chilena del seguimiento de pacientes PKU en adolescentes

En Chile, desde 1992 se desarrolla el Programa Nacional de búsqueda masiva para el diagnóstico neonatal de Fenilketonuria (PKU) e Hipotiroidismo Congénito (HC), lo que a la fecha ha permitido diagnosticar 162 niños con PKU, los que mantienen un seguimiento estricto en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile.

Actualmente el INTA ha implementado un policlínico para mujeres PKU desde los 10 años de edad, con el objetivo de monitorizarlas frecuentemente, lograr un buen control metabólico y prevenir el síndrome de PKUm. Este grupo mantiene controles médicos, nutricionales, psicométricos en forma periódica. El valor de FA en la sangre se mide mensualmente y debe mantenerse entre 2 y 4 mg/dl. La fórmula láctea especial es subvencionada por el Ministerio de Salud hasta los 18 años de edad y a mujeres en la etapa preconcepcional y durante todo el embarazo. En el seguimiento se enfatiza el autocuidado, el cálculo de ingesta de FA, conceptos de educación sexual y planificación del embarazo.

Los casos con PKU clásica pesquisados a través del programa, fueron diagnosticados, a una edad promedio de $17,9 \pm 10$ días de vida, con niveles plasmáticos de FA al diagnóstico promedio de $19,9 \pm 8,2$ mg/dl. Del total de

TABLA 3

Ganancia de peso recomendado a mujeres Fenilketonúricas según Índice de Masa Corporal (IMC) al comenzar el embarazo.

| estado nutricional | IMC (Kg/m ²) | ganancia de peso durante el embarazo (kg) |
|--------------------|--------------------------|---|
| Bajo peso | < 20 | 12.5 |
| Normal | 20 - 25 | 11.5 |
| Sobrepeso | 25 - 30 | 7 |
| Obesa | 30 - 40 | 7 |

TABLA 4

Alimentos permitidos y prohibidos en Fenilketonuria

| Prohibidos | Permitidos libres | Controlados |
|--|--|---|
| Carnes, pescados, mariscos, huevos, leche y derivados, pan, pastelería, frutos secos, leguminosas, aspartame y todo alimento que los contenga. | Azúcar, aceite, margarinas vegetales sin leche, jugos de fruta en polvo, maicena, chuño, alimentos apteicos (especiales para esta patología), condimentos. | Cereales, papas, verduras, frutas, colados infantiles sin alimentos prohibidos. |

pacientes en seguimiento, 78 son de sexo femenino y 20 de ellas en edad fértil mayores de 10 años de edad.

Este grupo de 20 niñas PKU, tiene en promedio 13,4 \pm 2,2 años de edad y mantienen en promedio un nivel de FA en la sangre de 8,7 \pm 2,9 mg/dl. La ingesta de FA es de 12,9 \pm 9 mg/kg/día, siendo lo permitido para su edad bajo 20 mg/kg/día. Reciben un total de 57,9 \pm 16 g/día proteínas al día; de las cuales 40,9 \pm 7,6 g/día, provienen de la fórmula sin FA, lo que equivale a un 70%. La ingesta de calorías promedio es de 1 848 cal/día, con un 114% de cobertura de la recomendación de calcio, 137% para el zinc y 150 % de hierro. En relación al estado nutricional el 73,4% tiene un IMC normal, 12,5% tiene sobrepeso y 10,9 obesidad. Al evaluar el desarrollo cognitivo, mediante la escala de WISC-R, el 90% tienen un coeficiente intelectual (CI) normal.

Podemos concluir que debido al efecto teratogénico que tiene la FA sobre el feto, y considerando que el valor de FA sanguíneo de nuestro grupo de mujeres PKU está sobre el valor máximo esperado para prevenir la PKU materna, es imprescindible aplicar un protocolo de seguimiento en mujeres PKU en etapa fértil, para mejorar la adherencia al tratamiento nutricional, disminuir el valor de FA sanguínea bajo 6 mg/dl, enseñar el autocuidado y dar educación sexual para lograr prevenir el síndrome de PKUm.

RESUMEN

La fenilketonuria (PKU) es una patología hereditaria, producida por la deficiencia o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, lo que impide la metabolización normal de la fenilalanina (FA) a tirosina. La acumulación de fenilalanina en la sangre ocasiona daño neurológico si no es diagnosticada y tratada desde el periodo neonatal. Desde 1992 Chile tiene un programa de pesquisa neonatal de PKU e hipotiroidismo congénito, lo que ha permitido diagnosticar 162 casos con PKU, los que mantienen un seguimiento integral en el INTA, de la Universidad de Chile. Actualmente hay 20 PKU en etapa de adolescencia, por lo que nos enfrentamos a un nuevo desafío, el síndrome de PKU materna. Este síndrome se refiere al efecto teratogénico de la FA en una embarazada con PKU. Las alteraciones más características son el retraso del crecimiento intrauterino, la microcefalia, el retraso global del desarrollo y los defectos cardíacos congénitos. La presencia de estas alteraciones está directamente relacionada con los niveles de FA de la madre durante el embarazo. Para asegurar un embarazo normal y prevenir este síndrome se recomienda la mantención de niveles de FA entre 2 y 6 mg/dl, desde el período preconcepcional y durante todo el embarazo. El INTA considerando este desafío, ha propuesto un protocolo

de seguimiento estricto preconcepcional y durante el embarazo con el objetivo de favorecer la adherencia al tratamiento nutricional y prevenir el síndrome de PKU materna.

Palabras clave: Felinquetonuria, fenilketonuria materna, fenilalanina, retraso mental, cardiopatía congénita.

Dirigir la correspondencia a:

Dra.
Pilar Peredo Orellana
INTA, Universidad de Chile
Casilla 13811, Santiago
Chile
E-mail: pilar.peredo@inta.cl
Fono: 978 1575
Fax: 221 4030

BIBLIOGRAFÍA

1. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis* 2007;30:198-201.
2. Committee on genetics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;112:445-449.
3. Mabry CC, Denniston JC, Nelson TL, Son CD. Maternal phenylketonuria. A cause of mental retardation in children without the metabolic defect. *N Engl J Med* 1963;269:1404-8.
4. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303:1202-8.
5. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Rouse B, Trefz F, et al. The maternal phenylketonuria international study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003;112:1523-9.
6. 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;69:89-95.
7. Koch R, Friedman E, Azen C, Hanley W, Levy H, Matalon R. The international collaborative study of maternal phenylketonuria: status report 1998. *Eur J Pediatr* 2000;159:S156-60.
8. Waisbren SE. Comment on cognition and intelligence in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:S80-1.
9. 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;144:235-9.
10. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005; 90:143-6.
 11. Cleary M, Walter JH. Assessment of adult phenylketonuria. *Ann Clin Biochem* 2001;38:450-8.
 12. Waisbren SE, Chang P, Levy HL, Shifrin H, Allerd E, Azen C, et al. Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998;21:39-48.
 13. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
 14. Hanley W, Azen C, Koch R, Matalon K, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Waisbren S, De La Cruz F. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) - The 'Outliers'. *J Inher Metab Dis* 2004, 27: 711-723.
 15. Campistol J, Lambruschini N, Gutierrez A, Vilas-eca M.A, Gomez L, Perez B, Fuste E. Aplicación del protocolo de actuación para embarazadas con fenilcetonuria clásica: tres gestaciones con éxito. *Act Pediat Esp* 2006; 64:,225-231.
 16. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, Oct 16-18, 2000. *Pediatrics*, 2001; 108: 972-982.
 17. Nutrition Support Protocols. 4ta. Protocol 2. Maternal Phenylketonuria (MPKU). Editorial : Ross , Abbott, USA, 2001: pp 33-46.
 18. Infante J, Huszagh V. Impaired arachidonic (20:4n-6) and docosahexaenoic (22:6n-3) acid synthesis by phenylalanine metabolites as etiological factors in the neuropathology of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2001; 72:185.