

## Historia de la fenilcetonuria

Dra. Marcela Vela-Amieva, M. en C. Isabel Ibarra-González, Dra. Leticia Belmont-Martínez, Q.F.B. Cynthia Fernández-Lainez, Lic. Nutr. Ped. Sara Guillén-López, Dra. Susana Monroy-Santoyo, Q.F.B. Aída Hernández-Montiel

### RESUMEN

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo de la fenilalanina, descrito por primera vez en 1934 por el Dr. Asbjörn Fölling en Noruega. Esta enfermedad ha sido el paradigma de las enfermedades metabólicas hereditarias; además es la primera que permitió hallar la explicación bioquímica del retraso mental. También dio origen a la búsqueda generalizada de estos problemas en la población de recién nacidos mediante el tamiz neonatal. A diferencia de lo que ocurre en los países desarrollados, en México la fenilcetonuria todavía es causa de retraso mental. Por eso es importante que se conozca la historia de este padecimiento, su situación en México y las perspectivas a futuro.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, PKU, retraso mental, fenilcetonuria en México, errores innatos del metabolismo, fenilcetonuria.

### ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an inborn error in phenylalanine metabolism. It was first described by Asbjörn Fölling in 1934 in Norway. PKU has been the paradigm of inherited metabolic disorders. It also allowed the proposition for the first biochemical explanation of mental retardation. This prompted the widespread search of this condition in neonates through newborn screening. Unlike developed countries, in Mexico mental retardation is still caused by PKU; therefore it is important to know the history of the problem, the PKU experience in Mexico and future perspectives.

**Key words:** Phenylketonuria, PKU, mental retardation, PKU in Mexico, inherited metabolic disorders.

**L**a fenilcetonuria (PKU, phenylketonuria en inglés) es un error innato del metabolismo, en el que la fenilalanina (Phe) no puede ser convertida en tirosina (Tyr). La consecuencia principal de la PKU no tratada, es una grave encefalopatía que conduce al retraso mental irreversible.<sup>1</sup> Esta enfermedad se ha utilizado en la salud pública moderna como modelo para el control de los defectos metabólicos congénitos,

teniendo en cuenta que su tratamiento temprano ha demostrado ser eficaz para prevenir el retraso mental.<sup>2</sup> En países desarrollados, gracias al tamiz neonatal (TN), el cuadro clínico de la PKU rara vez se observa, pues la mayoría de los pacientes son detectados y tratados oportunamente.<sup>2</sup> En México, la PKU todavía es una causa de retraso mental en niños, pues a pesar de la clara evidencia del beneficio de su detección temprana,<sup>3-7</sup> el tamiz neonatal para esta enfermedad no se practica de manera obligatoria a todos los recién nacidos (RN).

La PKU para la psiquiatría y neurología es una enfermedad que ha servido de modelo pues permitió encontrar la primera explicación bioquímica del retraso mental. El objetivo de este trabajo es presentar un esbozo histórico sobre esta importante enfermedad genética, que abrió la puerta de estudio de las neurociencias.

Aunque la PKU se describía antes de 1934, fue hasta ese año cuando Asbjörn Fölling, médico, bioquímico y profesor de medicina nutricional de la Universidad de Oslo identificó y describió este trastorno metabólico en dos niños. Antes del descubrimiento de Fölling, los individuos

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, SSA.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán #1-piso 9, Col. Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F. Tel. 56-06-32-31 e-mail: dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: junio, 2011. Aceptado: agosto, 2011.

Este artículo debe citarse: Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C y col. Historia de la fenilcetonuria. Acta Pediatr Mex 2011;32(5):281-6.

[www.nietoeditore.com.mx](http://www.nietoeditore.com.mx)

con esta enfermedad no eran diferenciados del resto de las personas con trastornos neurológicos inespecíficos y retraso mental.

Ivar Asbjörn Fölling, nació el 23 de agosto de 1888. Desde niño trabajó en la granja familiar, cerca de Oslo, capital de Noruega. Durante el verano ayudaba en la crianza y ordeña de las vacas y en invierno se le permitía ir a la escuela.<sup>8</sup> En 1916 se tituló con honores como químico y posteriormente decidió trasladarse a Oslo para cursar la carrera de Medicina, titulándose en 1922. En 1928, recibió una beca de la Fundación Rockefeller para viajar a Estados Unidos y estudiar enfermedades metabólicas en los centros líderes en el área: Harvard, Yale, Johns Hopkins y la Clínica Mayo.

Regresó a Noruega en 1931 y fue contratado como profesor de “Medicina Nutricional”. A los 35 años, se convirtió en profesor de fisiología y bioquímica en el recién establecido Colegio de Veterinaria de Oslo, en el que desempeñaba labores de docencia e investigación.<sup>8</sup>

### El descubrimiento de la PKU

Borgny y Harry Egeland eran un matrimonio que vivía en Oslo; procrearon dos hijos y ambos desarrollaron retraso mental. En 1934 la hija mayor, llamada Liv, tenía seis años y medio y su madre la describía como: “...muy inquieta, siempre titubeando de una cosa a otra, sin fijarse en ninguna. Podía pronunciar algunas palabras que eran comprendidas por su familia, pero no lograba construir una frase. Le gustaba jugar sola y oír música, y comía con gran apetito”.<sup>9</sup> El hermano pequeño, era un varón de cuatro años llamado Dag; su nivel de retraso intelectual y motor era mayor al de Liv; ni siquiera era capaz de sentarse derecho, incluso con ayuda. Su cabeza caía “en gota” hacia un lado, no podía hablar, emitía algunos sonidos inarticulados, gritaba y sonreía; exigía ser entretenido. No podía comer sin ayuda y no podía deglutir comida sólida; tenía que ser alimentado con dieta líquida. No lograba limpiarse solo, era incapaz de enfocar los ojos y presentaba un nistagmus horizontal permanente y pronunciado.<sup>9</sup>

Es interesante que los padres percibían un “olor peculiar” en ambos niños; el olor era tan intenso, que el padre quien era asmático lo encontraba intolerable pues lo hacía toser.

Con el deseo de encontrar una explicación sobre la enfermedad de sus hijos, la familia Egeland había consultado a varios médicos y había recibido numerosas opiniones

y tratamientos, pero sin ningún resultado. También habían recurrido a tratamientos herbolarios y consultaron a diversos sanadores empíricos. Incluso Dag ingresó en el Hospital Infantil de Oslo para ser examinado, pero ningún estudio pudo explicar su padecimiento. Por recomendación de un compañero de trabajo, el Sr. Egleand contactó al Dr. Fölling, sabiendo de su interés por los trastornos bioquímicos raros.

Aunque Fölling dudaba sobre la utilidad de su intervención en el caso, accedió a estudiar a los niños. El resultado del examen clínico dio pocos informes y no aportó ninguna pista. Sin embargo, en los estudios de laboratorio de rutina para buscar cetonas, Fölling hizo un extraño e inesperado descubrimiento: al mezclar la orina de los niños con cloruro férrico, se tornó verde oscuro y poco tiempo después perdió color. En las orinas normales que no contienen cetonas, al añadir dicho compuesto la mezcla se vuelve café-rojiza; en cambio, si están presentes las cetonas la mezcla se torna púrpura o rojo vinoso. Perplejo, pero conocedor de que ciertas sustancias como la aspirina, podían producir dicho efecto, Fölling pidió a la madre que evitara dar a sus niños cualquier sustancia artificial o medicamento por una semana y regresara con nuevas muestras de orina. Una semana después, las nuevas muestras reaccionaron exactamente igual.

Decidido a resolver el misterio, Fölling encargó a la madre llevarle orina cada tercer día por un periodo de dos meses, durante los cuales trabajó diligentemente para aislar la sustancia responsable de la extraña reacción química. Fueron necesarias otras seis semanas para identificar dicha sustancia, que era el “ácido fenilpirúvico”. Los colegas de Fölling en el hospital, bautizaron la sustancia como el “ácido idiota”.<sup>9,10</sup>

Habiendo postulado que el retraso mental de los niños se relacionaba de alguna manera con la presencia del ácido fenilpirúvico en la orina, Fölling empezó a investigar si en otros niños con retraso mental, estaba presente dicha sustancia, por lo que reunió orina de 400 pacientes hospitalizados en el área de Oslo; encontró ocho casos similares, incluyendo dos hermanos más. Además de la similitud de los hallazgos de la orina, encontró que los individuos afectados compartían otras características: todos eran de tez clara, con eczema, tenían complexión ancha, con hombros grandes, la espalda y la cabeza agachadas; marcha espástica. También sufrían retraso mental acentuado. Emocionado por estos hechos, Fölling envió un artículo detallando sus

hallazgos, a una revista científica alemana. En dicho artículo, sugirió el término “*imbecilidad fenilpirúvica*” para describir la enfermedad. Posteriormente George Jervis en 1937 utilizó el término “*oligofrenia fenilpirúvica*”.<sup>8,11</sup> En el mismo año, Lionel Penrose, genetista inglés, sugirió por primera vez el término **fenilcetonuria**, que ha persistido hasta nuestros días.<sup>12</sup> Veinte años después, la abreviatura **PKU** empezó a aparecer en las revistas médicas y ha durado hasta ahora.

Fölling conocía los primeros trabajos de Archibald Garrod sobre “errores innatos del metabolismo”, como la alcaptonuria, la pentosuria, la cistinuria y el albinismo.<sup>13</sup> En 1935, el Garrod pidió a Fölling una copia de todos los trabajos sobre PKU. La respuesta a dicha petición fue acompañada de una pequeña misiva que decía: “Estoy muy orgulloso de que el autor de ‘Errores Innatos del Metabolismo’, quiera tener una copia de todos mis trabajos sobre la imbecilidad fenilpirúvica; hasta ahora, he encontrado 16 casos de esta enfermedad en mi país”.<sup>14</sup>

Después de su descubrimiento, Fölling continuó buscando individuos con PKU y en un esfuerzo colaborativo con el genetista Lous Mohr, y el estudiante de medicina Lars Ruud, identificaron 34 pacientes más de 22 familias no relacionadas. Los datos genealógicos de estas familias aportaron evidencia convincente para proponer que la fenilcetonuria era heredada en forma autosómica recesiva.<sup>9</sup>

En su primer artículo sobre PKU, Fölling había teorizado que las cantidades elevadas de ácido fenilpirúvico en la orina, eran resultado de la incapacidad para metabolizar la Phe.<sup>10</sup> Para probar dicha hipótesis, necesitaba medir la Phe en sangre, y en colaboración con los biólogos Karl Closs y Sverre Dick Henriksen, encontraron una cepa bacteriana (*Proteus vulgaris*) que convierte la fenilalanina en ácido fenilpirúvico. Con estos trabajos, Fölling y Closs pudieron identificar la acumulación urinaria de los ácidos fenilpirúvico y fenilacético y sanguínea de Phe en los pacientes con PKU. Además descubrieron que el ácido fenilacético era el responsable del olor característico “mohoso” o a “ratón mojado”.<sup>8</sup>

Anecdóticamente Fölling, al igual que otros investigadores “heroicos”, decidió utilizarse a sí mismo como sujeto de investigación para probar si el exceso de Phe producía el aumento de ácido fenilacético en la orina. Ingerió una gran cantidad de Phe en polvo y realizó estudios en su orina, corroborando la presencia del ácido fenilacético.<sup>15</sup>

Recibió múltiples reconocimientos nacionales e internacionales. En 1959 recibió la medalla Fridtjot Nansen de la Sociedad Científica de manos del Rey Haakon VII de Noruega y en 1962, el Premio Internacional J.F. Kennedy sobre retaso mental de manos del Presidente John F. Kennedy.

Absjörn Fölling murió a la edad de 84 años, el 24 de enero de 1973. Le sobreviven sus dos hijos, quienes siguieron la carrera de medicina. Hasta la actualidad, ellos llaman a la PKU “la enfermedad de Fölling” y siguen luchando para lograr que todos los recién nacidos con PKU sean diagnosticados y tratados oportunamente.<sup>8</sup>

### Profundizando en el conocimiento de la PKU

El artículo de Fölling fue bien recibido por los estudiosos de los trastornos metabólicos y motivó la apertura de líneas de investigación sobre PKU en distintos países; destacan Jarvis en EE.UU. y Lionel Penrose en Inglaterra.

Los siguientes grandes hitos en la historia de la enfermedad ocurrieron en la década de los años cincuenta del siglo XX, con el inicio del tratamiento dietético<sup>16,17</sup> y en los sesenta con la creación del tamiz neonatal para detectar a los recién nacidos afectados.<sup>18</sup> En 1965, los programas de tamiz neonatal para PKU eran obligatorios en los EE.UU. y en la mayoría de los países europeos.<sup>1,2</sup>

Durante los últimos 70 años, los científicos han profundizado y dilucidado la bioquímica y genética de la PKU. Por ejemplo, ahora sabemos que la Phe se convierte en Tyr en el hígado mediante un complejo proceso bioquímico que incluye varios componentes tales como el oxígeno, la fenilalanina hidroxilasa, la dihidropteridina reductasa (DHPR), la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) y el NADH.<sup>19</sup> La perturbación de este proceso en los individuos con PKU clásica ocurre a nivel de la fenilalanina hidroxilasa, la cual debido a una mutación, se encuentra ausente o deficiente; pero también existen otras alteraciones en esta ruta metabólica tales como los trastornos en el metabolismo de la BH<sub>4</sub>. Estos problemas representan 1 a 2% de los individuos con hiperfenilalaninemia y lamentablemente, no responden a las formulaciones nutricionales habituales.<sup>20</sup>

En 1983 los doctores Li Chen y Savio L. C. Woo identificaron por primera vez el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, localizado en el cromosoma 12q.<sup>21</sup> A la fecha, se han descrito numerosas mutaciones en dicho gen.<sup>1</sup>

El conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos responsables del daño neurológico de la PKU todavía es

incompleto; sin embargo, las teorías actuales sostienen que el daño se debe a: 1) La inhibición del transportador de aminoácidos largos neutros (LAT1) que ejerce las altas concentraciones de Phe y que producen disfunción de neurotransmisores y alteración de la síntesis proteica;<sup>22</sup> 2) la reducción de la enzima piruvato cinasa;<sup>23</sup> 3) alteración de la neurotransmisión glutamérgica;<sup>24</sup> 4) reducción de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A reductasa;<sup>25</sup> y 5) intervención de la monoamino oxidasa B como gen modificador.<sup>26</sup>

La mala regulación de dichas neurosustancias se acompaña de cambios estructurales en el cerebro. Estudios postmortem han mostrado pronunciadas anormalidades en la sustancia blanca, pero existe una importante variación tanto de la localización como del grado del daño entre los enfermos.<sup>19</sup>

Algunos estudios sugieren que las áreas periventriculares posteriores son las más vulnerables, al igual que la materia blanca frontal y subcortical.<sup>27</sup> El deterioro también se relaciona con la perturbación en la formación de la mielina durante los primeros meses de vida.<sup>28</sup>

Aun cuando todavía hay mucho que aprender sobre la neurofisiopatología de la PKU, es evidente que el sistema nervioso central es especialmente susceptible a las concentraciones elevadas de Phe. La falla para implementar y mantener el tratamiento desde la etapa neonatal lesiona gravemente el desarrollo neurológico. También se sabe que la interrupción del tratamiento en etapas posteriores de la vida, se acompaña de diversas complicaciones neuropsiquiátricas progresivas.<sup>19</sup>

En la actualidad, la historia de la PKU ha dado un giro con las nuevas alternativas farmacológicas para su tratamiento, tales como la administración de aminoácidos largos neutros;<sup>29</sup> el glicomacropéptido<sup>30</sup> y muy especialmente el dihidrocloruro de sapropterina<sup>31</sup> los cuales permiten que los pacientes tengan un control bioquímico adecuado, con mejor calidad de vida y menores consecuencias a largo plazo<sup>32</sup>. Además se encuentran en estudio la fenilalanina amonioliasa (Peg-Pal) y la terapia génica como terapéuticas alternas.<sup>19</sup>

## HISTORIA DE LA PKU EN MÉXICO

Aunque no se sabe con certeza quién diagnosticó el primer caso de PKU en nuestro país, el pionero del estudio y diagnóstico oportuno de esta enfermedad fue el Dr. Antonio

Velázquez Arellano, quien realizó una estancia con Robert Guthrie y a principios de los años setenta del siglo XX, desarrolló el primer proyecto piloto para el estudio de la PKU en conjunto con la UNAM y el Instituto Nacional de Pediatría. Velázquez, en colaboración con las doctoras Victoria del Castillo y Alessandra Carnevale publicó por primera vez en nuestro país su experiencia sobre el tratamiento de la PKU.<sup>33</sup> Velázquez también realizó el primer estudio costo-beneficio sobre la utilidad del TN para PKU<sup>34</sup> y tuvo una importante participación en las sociedades científicas internacionales especializadas en el TN; fue editor de varias revistas sobre errores innatos del metabolismo. Sin embargo, a pesar de todas las evidencias científicas y los excelentes resultados que el programa piloto estaba arrojando, por una desafortunada decisión de los responsables de la salud pública de nuestro país, el programa de tamiz neonatal fue suspendido y cuando se reactivó con la emisión de la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993<sup>35</sup> únicamente se consideró al hipotiroidismo como obligatorio y la PKU fue “borrada” de todos los programas de tamiz oficiales.

Esta decisión ha representado uno de los desastros más grandes de la salud pública de México, pues hundió a nuestro país en un retraso del cual aún no logramos salir, puesto que la mayoría de los países incluyen en el tamiz neonatal de manera simultánea la detección de PKU y del hipotiroidismo congénito.<sup>36</sup> Como consecuencia de esto, se desconoce la prevalencia real de la enfermedad y si tiene una distribución geográfica específica, como se ha sugerido,<sup>37</sup> pero lo más grave es que se continúa diagnosticando tardíamente a los afectados que llegan a los centros hospitalarios con retraso mental irreversible, con una frecuencia estimada de 1 caso por cada 20,000 RN. Considerando que en México nacen cada año cerca de 2,500,000 niños, se puede afirmar que existen cerca de 100 niños afectados por año, que no se detectan ni se tratan a tiempo y que sufren o sufrirán discapacidad intelectual y motora graves.

## NUEVOS HORIZONTES DE LA PKU EN MÉXICO

Afortunadamente, algunas instituciones de salud han logrado incorporar en su TN a la PKU y otros errores innatos del metabolismo: en PEMEX se detectan en recién nacidos cerca de 60 enfermedades; en el IMSS, cuatro y en los hospitales privados, un número semejante. Sin embargo,

en las unidades médicas de la Secretaría de Salud todavía no se logra tamizar a todos los RN para esta enfermedad.

En la actualidad, gracias a los esfuerzos de la sociedad civil organizada, por ejemplo Amigos Metabólicos AC ([www.amigosmetabolicos.org](http://www.amigosmetabolicos.org)) y la Asociación Mexicana de Fenilcetonuria A.C. ([www.pkumexico.com](http://www.pkumexico.com)), aunados a los esfuerzos académicos de médicos y pediatras, se ha logrado llamar la atención a las autoridades para que agilicen e implementen la cobertura total para el TN de PKU.

### CONFORMACIÓN DE LA RED MEXICANA DE ESTUDIO DE LA FENILCETONURIA

En mayo del año en curso, dentro de las actividades del 2º Foro Latinoamericano de Fenilcetonuria, se conformó la Red Mexicana de Estudio de la Fenilcetonuria, como una entidad auspiciada por la Sociedad Mexicana de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz Neonatal A.C., con convocatoria abierta para todos los expertos e interesados en la enfermedad que quieran colaborar. Los objetivos de dicho grupo son establecer un registro de casos, implantar modelos de atención y ofrecer capacitación continua para la atención correcta de los casos de PKU.

Følling y su descubrimiento representan el primer capítulo en la historia de la PKU y aún cuando decenas de investigadores han añadido piezas de conocimiento, la investigación sobre esta paradigmática enfermedad aún no ha terminado. Hoy más que nunca, se busca aumentar el conocimiento sobre la etiología, consecuencias y tratamiento de esta apasionante enfermedad. Tenemos la esperanza de que pronto, cambie el horizonte de este padecimiento en México y entre todos logremos una vida mejor para los afectados y sus familias.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8ª ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001. p. 1667-724.
2. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:702-6.
3. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1:1-202.
4. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsborne D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health* 2005;41:575-9.
5. Lara dos Santos L, de Castro Magalhães M, Januário JN, Burle de Aguiar MJ, Santos Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Gen Mol Res* 2006;5:33-44.
6. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40:525-9.
7. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M, et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inher Metab Dis* 2010;10:9165-8.
8. Christ SE, Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci* 2003;12:44-54.
9. Følling A, Mohr OL, Ruud L. Oligophreniaphenylpyruvica. A recessive syndrome in man. *Skrifter Det Norske Vitenskapsakademi I Oslo. I. Mat Naturv Klasse* 1945;13:1-44.
10. Følling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 1994;407:4-10.
11. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia: Introductory study of fifty cases of mental deficiency associated with excretion of phenylpyruvic acid. *Arch Neurol & Psych* 1937;38:944-63.
12. Penrose LS, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 1937;31:266-74.
13. Garrod A. The lessons of rare maladies. *Lancet* 1928;1:1055.
14. Bearn AG. Archibald Garrod and the individuality of man. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 345.
15. Sydnes S, Følling A. On detection of heterozygotes for phenylpyruvic oligophrenia. *Scandinavian J Clin Lab Invest* 1962;14:44-6.
16. Bickel H, Gerrard E, Hickmans M. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;265:812-13.
17. Kaufman S. Overcoming a bad gene. The story of the discovery and successful treatment of Phenylketonuria, a genetic disease that causes mental retardation. Bloomington, IN: AuthorHouse; 2004. p. 201.
18. Guthrie R, Susi R. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
19. Blau N, van Spronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.
20. 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. p. 89-106.
21. Woo SLC, Lidsky AS, Güttler F, Chandra T, Robson KJ. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 1983;306:151-5.
22. 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;96:177-82.
23. Horster 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;59:544-8.
24. 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.

25. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kendler 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;61:549-63.
26. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxidase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83:337-40.
27. Ullrich K, Möller H, Weglage J, Schuierer G, Bick U, Ludolph A, Hahn-Ullrich H, Fünders B, Koch HG. White matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. *Acta Paediatr* 1994;407:78-82.
28. Hommes FA, Moss L. Myelin turnover in hyperphenylalaninaemia. A re-evaluation with the HPH-5 mouse. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:243-51.
29. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina 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;30:153-8.
30. 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;32:32-9.
31. Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150:627-30.
32. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* 2008;146:2851-9.
33. Carnevale A, Velázquez A, Ruiz F, Del Castillo V. Manejo de los pacientes con fenilcetonuria en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1979;36:375-84.
34. Carrasco C, Ruiz de Chávez S, Rodríguez-Budelli M, Velázquez A. Cost-benefit analysis of the Mexican Neonatal screening program for inborn errors of metabolism. En: Therrell BL, ed. *Advances in Neonatal Screening*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1987 p. 447-8.
35. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. México: Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo CDXCVI; 1995. p. 19-38.
36. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:466-81.
37. Velázquez A, Bilbao G, González-Trujillo JL, Hernández D, Pérez-Andrade ME, Vela M, et al. Apparent higher frequency of phenylketonuria in the Mexican state of Jalisco. *Hum Genet* 1996;97:99-102.