

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

pentru aprobarea Ghidului de diagnostic și tratament în fenilcetonurie

Văzând Referatul de aprobare nr. _____ al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică,

Având în vedere prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

În temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite urmatorul ordin:

ART. 1

Se aprobă Ghidul de diagnostic și tratament în fenilcetonurie, prevăzut în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

Anexa se poate accesa pe site-ul Ministerului Sănătății, la adresa www.ms.ro, accesând succesiv următoarele rubrici: "Minister", "Legislație", "Specialiști", "Ghiduri medicale", "Ghiduri clinice".

ART. 3

Direcțiile de specialitate din Ministerul Sănătății, direcțiile de sănătate publică, furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ART. 4

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

MINISTRU

FLORIAN-DOREL BODOG

București, ____/____/2017

Nr. ____

ANEXĂ

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN FENILCETONURIE

Abrevieri

PKU	Fenilcetonurie
DBS	Spot de sânge pe hârtie de filtru specială
Phe	Fenilalanina serică
CHD	Boli congenitale de inimă
PAH	Fenilalanin–hidroxilaza
BH4	Tetrahidrobiopterina

1 INTRODUCERE

Prezentul ghid a fost elaborat de o echipă de specialiști din centrele regionale de screening, diagnostic și tratament în fenilcetonurie pentru a sprijini personalul medical în luarea decizilor.

Conținutul său precizează standarde, principii care trebuie luate în considerație în managementul unui caz clinic de hiperfenilalaninemie. Materialul din ghid este conceput pentru a fi aplicat la nivel național de către toate unitățile implicate în diagnosticul și tratamentul persoanelor afectate de fenilcetonurie.

La baza materialului prezentat stau doveziile de bună practică medicală prezentate cu menționarea țării științifice (Anexa 8) iar formatul acestuia se bazează pe experiența anterioară a I.O.M.C. în redactarea unor ghiduri de practică medicală.

Deși ghidul reprezintă fundamentarea unor practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, acestea nu pot să înlocuiască raționamentul practicianului. În acest context recomandăm ca fiecare practician, care face apel la acest ghid să utilizeze propriul raționament medical pentru a decide metoda de diagnostic și intervenția terapeutică în funcție de particularitățile individuale ale cazului, opțiunile disponibile, oportunitățile și limitele instituției medicale de asistență.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația să fie corectă, redactată cu acuratețe.

Echipa care a elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru:

- modalitatea de utilizare sau aplicare a recomandărilor;
- deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea ghidului.

Ghidul nu poate fi utilizat în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Considerăm că informația prezentată în ghid va contribui la:

- creșterea calității serviciului medical oferit pacienților cu PKU;
- reducerea variațiilor în practica medicală;
- reducerea riscului unor incertitudini terapeutice;
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate.

Acest ghid clinic va fi revizuit în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

2 GENERALITĂȚI

Definiție, etiologie

Descrisă pentru prima dată în 1934 de către Fölling, fenilcetonuria (PKU) este o boală metabolică genetică cu transmitere autosomal-recesivă datorată deficitului de fenilalanin-hidroxilază (PAH).

Genetică

Fenilcetonuria (PKU) se datorează mutațiilor genei care codifică fenilalanin-hidroxilaza (PAH) gena situată pe cromozomul 12 (12q22-q24.1). Au fost descrise peste 600 mutații ale acestei gene, dar cea mai frecventă mutație care induce PKU clasică este R408W. Aceasta determină substituția argininei cu triptofan în molecula PAH. PAH este un homotetramer și interacțiunile diferiților produși mutanți ai genei afectează conformația finală a enzimei, determinând activitate enzimatică reziduală.

Epidemiologia fenilcetonuriei

Fenilcetonuria (PKU) afectează în mod egal ambele sexe.

Incidența fenilcetonuriei variază în funcție de zona geografică și de grupurile etnice.

Incidența globală a fenilcetonuriei (PKU) este 1:20.000 nou-născuți. Cea mai mare incidență este întâlnită la sugarii de rasă albă din Europa: 1:5.000 -1:15.000, excepție făcând Finlanda unde incidența este foarte rară (1:200.000). Sugarii de rasă neagră, asiaticii și hispanicii sunt mai puțin afectați (de exemplu, incidența în Japonia este 1:125.000, în Thailanda 1:200.000 sau 1:900 bolnavi cu retard mental, iar la populația afro-americană 1:50.000). Nu există date cu privire la incidența PKU în Africa.

În SUA, prevalența generală este 1:25.000, iar incidența de 350 cazuri la 1 milion născuți vii.

O incidență crescută este raportată în Turcia (1:2.600 nașteri), Scoția (1:5.300), Estonia (1:8.090), Republica Moldova (1:9.000), Ungaria (1:11.000), Danemarca și Portugalia (1:12.000), Franța (1:13.500), Anglia (1:14.300), Norvegia (1:14.500), China și Italia (1:17.000), Canada și Brazilia (1:20.000).

În România prevalența este estimată la 1:10.000.

Prevalența medie a purtătorilor (carrier-ilor) la populația caucaziană este 1:50, cu limite între 1:34 în Turcia și 1:173 în Japonia.

Deficitul de biopterină (BH4), coenzima PAH poate genera de asemenea, hiperfenilalaninemie, incidența acestei afecțiuni fiind rară de 1-2% dintre bolnavii cu hiperfenilalaninemie.

Fiziopatologia fenilcetonuriei

În ceea ce privește metabolismul fenilalaninei în mod normal, fenilalanina este transformată în tirozină, iar în continuare, tirozina este oxidată, formându-se fumarat și acetoacetat. La rândul lor, aceștia sunt convertiți în H₂O și CO₂.

Conversia fenilalaninei (Phe) în tirozină are loc prin intermediul sistemului de hidroxilare care cuprinde fenilalanin-hidroxilaza (PAH), tetrahidrobiopterina (BH4) și enzimele care servesc la regenerarea BH4 (dihidropterin-reductaza și 4α-carbinolamin-dehidrataza).

În cazul unui deficit de PAH, Phe este metabolizată pe o cale derivativă: prin transaminare este convertită în acid fenilpiruvic care este excretat în urină. Acesta poate fi redus la acid fenil-acetic, fie decarboxilat la acid fenil-acetic care apoi este conjugat la fenilacetil-glutamină.

Diferite studii au demonstrat că există forme în care nu PAH este inactivă, ci coenzima sa. Principala coenzimă inactivă care cauzează PKU este BH4. Aceasta este un cofactor esențial pentru metabolismul fenilalaninei, tirozinei și triptofan monooxigenazei.

În PKU fenilalanina și cataboliții săi se acumulează în lichidele organismului (plasmă, lichid cerebral, urină) în concentrații anormale. Concentrația tirozinei este scăzută comparativ cu cea a fenilalaninei, dar de obicei în limite normale datorită aportului dietetic suficient.

Organul cel mai afectat este creierul, concentrațiile fenilalaninei fiind implicate în apariția retardului în dezvoltare. Diferiți factori sunt implicați în apariția neurotoxicității în PKU: deficitul de tirozină, efectul concentrațiilor crescute de (Phe) asupra transportului diferiților metaboliți prin bariera hemato-encefalică, efectul unui deficit potențial de tirozină asupra metabolismului.

Efectele biochimice ale concentrațiilor crescute de fenilalanină la nivelul creierului sunt multiple și includ inhibarea proceselor metabolice, deficit generalizat al aminoacizilor neutri care conduce la afectarea sintezei proteinelor, precum și deficite de tirozină și triptofan care conduc la deficiențe ale neurotransmițătorilor dopamină și serotonină. Totuși, mecanismul molecular exact care stă la baza distrucției neuronale în PKU nu este încă bine cunoscut. Unele studii susțin că în producerea PKU este implicat și sistemul L-transportor care facilitează difuziunea aminoacizilor neutri prin bariera hematoencefalică. La concentrații normale ale aminoacizilor neutri sistemul carrier al aminoacizilor neutri este aproape saturat și susceptibil pentru inhibiție competitivă. Concentrațiile crescute ale fenilalaninei plasmatică inhibă asimilarea altor aminoacizi neutri cum ar fi tirozina și triptofanul.

În PKU netratată sunt afectate:

- substanța albă cerebrală, leziunile acesteia fiind datorate demielinizării. Pierderea substanței albe este mai vizibilă în regiunile periventriculare.

- substanța cenușie cerebrală, leziunile constând în pierdere neuronală, reducerea mărimii neuronilor și scăderea proceselor dendritice în celulele Purkinje. Anomaliile substanței cenușii pot explica apariția simptomelor în PKU: lezarea cortexului motor și pre-motor poate determina afectarea funcțiilor motorii și reducerea volumetrică a celulelor neuronale în talamus și hipocampus și poate explica anomaliile mentale și cognitive.

Prevenirea complicațiilor invalidante la copiii cu fenilcetonurie se realizează prin diagnostic precoce urmat de o intervenție terapeutică susținută pe parcursul întregii vieți.

3 SCREENINGUL NEONATAL AL FENILCETONURIEI

Standard	Fiecare nou născut trebuie testat prin screening neonatal (5) pentru depistarea fenilcetonuriei.	A
Argumentare	<p>Screeningul neonatal PKU este o metodă care permite depistarea precoce a hiperfenilalaninemiei la un nou născut care aparent este sănătos.</p> <p>Diagnosticul prin screening neonatal permite instituirea unui tratament specific precoce, încă din primele zile de viață și în consecință prevenirea handicapului neuro-psiomotor indus de această afecțiune (6, 7, 8,14,19).</p> <p>În România screeningul neonatal pentru fenilcetonurie se realizează la nivel național în 5 centre regionale, activitate finanțată de către Ministerul Sănătății în cadrul Programului Național de Sănătate a Femeii și Copilului (15, 20, 21).</p>	B
Standard	Pentru efectuarea screeningului neonatal PKU medicul trebuie să obțină consimțământul informat de la mamă, menționat în scris în foaia de observație.	C
Recomandare	Pentru a-și da consimțământul, medicul trebuie să informeze mama în ceea ce privește valoarea testului de screening, procedura de screening, semnificația unui rezultat pozitiv, demersurile în situația unui test pozitiv.	C
Opțiuni	Consimțământul informat poate fi adresat special pentru screening neonatal PKU sau poate fi inclus în consimțământul general pentru toate investigațiile efectuate în maternitate incluzând testele de screening.	
Standard	Recoltarea probei pentru screening PKU trebuie să fie consemnată de medic în foaia de observație a nou născutului cu menționarea datei recoltării.	E
Argumentare	Menționarea în biletul de ieșire a nou născutului a efectuării screeningului este o informație de luat în considerație în situația unor evenimente medicale ulterioare care pun în discuție diagnosticul diferențial cu hipotiroidismul congenital.	
Standard	Recoltarea probei de screening trebuie să respecte cu strictețe normele metodologice (menționate în Anexa 1).	B
Argumentare	Acuratețea rezultatelor screeningului PKU depinde și de modul de recoltare a probelor, deficiențele apărute în această etapă pot genera rezultate neadecvate, fals pozitive sau fals negative.	C
Standard	Momentul recoltării probei de screening PKU la nou născut este dependent de vârsta gestațională a nou născutului și starea sa de sănătate.	B
Recomandare	La nou născuții normoponderali proba de screening va fi recoltată la 48-72h de la naștere, (1) sau chiar la 24 ore dacă măsurarea fenilalaninei este însoțită de determinarea raportului fenilalanină/tirozină (2).	B
	La subponderali sau nou-născuții hrăniți inițial cu soluții glucozate și electrolitice, fără	

proteine (aminoacizi), medicul vă recomandă recoltarea probei a 3-5 a zi de la introducerea alimentației lactate.

La prematuri se efectuează două recoltări și anume la câteva zile după naștere și la externarea din maternitate.

Argumentare

Dacă nou născutul necesită transfuzie, recoltarea pentru screening se va face în primele 24 de ore de viață și se repetă după 10-14 zile (2).

Creșterea fenilalaninei plasmatice, element necesar în diagnostic, este dependentă de introducerea alimentației cu lapte. În cazul nou născuților hrăniți fără proteine, nu există aportul de fenilalanină necesar creșterii fenilalaninei plasmatice.

În ceea ce privește prematurii aceștia au o imaturitate a sistemului enzimatic ce poate determina o creștere tranzitorie a fenilalaniniei și implicit un test pozitiv la testul de screening. Odată cu maturarea sistemului enzimatic se normalizează și valorile fenilalaniniei plasmatice.

Standard

Metoda de screening pe dry spot este considerată cea mai eficientă metodă de screening neonatal în PKU (5). Proba de screening este recoltată pe bandeta Guthrie din călcâiul copilului.

A

Recomandare

După recoltare personalul medical din maternitate trebuie să respecte un protocol de înregistrare a probelor dry spot care să permită ulterior identificarea acestora.

C

Opiune

Medicul poate opta pentru înregistrarea datelor în sistemul informatic on-line MEDILOG sau pentru completarea manuală a datelor într-un tabel preformat.

E

Argumentare

Utilizarea sistemului informatic MEDILOG permite realizarea unei baze de date cu copiii testați și ulterior o mai bună și rapidă identificare a copiilor. De asemenea, prin logare instituțiile implicate în screening (maternități, DSP-uri) pot avea un feedback al analizelor.

Standard

Probele dry spot vor fi trimise la Laboratorul de Referință regional pentru analiză.

B

Recomandare

Probele trebuie să fie trimise de la maternitate la laboratorul de referință pentru analiza în maximum 1 săptămâna de la recoltare și vor fi însoțite în mod obligatoriu de tabelul de identificare extras din sistemul informatic Medilog sau completat manual (Anexa 2).

E

Argumentare

Trimiterea rapidă a probelor la laboratorul de analiză permite accelerarea procesului de diagnostic și implicit instituirea tratamentului.

B

Recomandare

Înregistrarea probelor la Laboratorul de referință se face conform protocoalelor locale ale fiecărui laborator.

E

Argumentare

Fiecare laborator are un sistem propriu de înregistrare a probelor. Indiferent de protocolul propus sistemul de înregistrare a datelor trebuie să permită o identificare rapidă și corectă a copiilor.

Standard

Medicul sau personalul medical de laborator care identifică probe recoltate incorect va indica repetarea recoltării.

C

Argumentare	Probele recoltate incorect cum ar fi spot cu sânge suprapus în mai multe straturi, sânge insuficient (care nu a dus la umplerea zonei marcate) pot genera rezultate incorecte.	
Recomandare	Analiza probelor de screening PKU trebuie să fie efectuată într-un laborator cu dotarea tehnică adecvată screeningului PKU și personal de specialitate calificat.	A
Opțiuni Recomandări	Pentru analiza probei de screening sunt necesare echipamente complexe, metodele de screening folosite în prezent fiind metoda fluorimetrică, spectrometria de masă, metoda ELISA, (16, 17, 18).	
Argumentare	Spectrometria de masă în tandem (MS/MS) este considerată astăzi metoda de selecție deoarece permite măsurarea precisă și rapidă - nu numai a fenilalaninei ci și a mai multor biomarkeri simultan, din aceeași probă (16, 17). Specificitatea crescută a metodei face ca rezultatele fals negative, și cele fals pozitive să fie reduse (2, 3).	B
Standard	Dacă la testul de screening valorile fenilalaninei sunt >2mg/dl sau peste 120 μmol/L testul este considerat pozitiv și medicul coordonator al centrului de screening trebuie să informeze familia și să orienteze copilul spre un centru de diagnostic și tratament în PKU pentru confirmarea diagnosticului (4).	B
Argumentare	Fenilalanina crescută la testul de screening ridică suspiciunea diagnosticului de fenilcetonurie.	
Standard	Testul de screening pozitiv necesită confirmarea diagnosticului într-un laborator de specialitate.	A
Standard	Toate laboratoarele de referință în screening PKU trebuie să pastreze probele reziduale cel puțin până la următorul control de calitate (9).	B
Argumentare	Controlul de calitate validează calitatea probelor și implicit cea a rezultatelor.	
Recomandare	Fiecare centru își stabilește propriul protocol de păstrare a probelor (spoturilor) și a documentelor însoțitoare (10, 11) și timpul de păstrare.	E
Standard	Folosirea probelor reziduale în cercetare se face numai cu consimțământul scris al ambilor părinți (12,13). Fac excepție de la această regulă cercetarea solicitată de comisii publice cu atribuții în domeniu, precum și cercetarea efectuată pe probe neidentificabile (2).	A

4 DIAGNOSTICUL FENILCETONURIEI

Standard	Un test pozitiv la screeningul neonatal pentru PKU, trebuie confirmat diagnostic prin dozarea fenilalaninei plasmatică.	A
Argumentare	Testul screening este doar un test orientativ, deoarece există posibilitatea unor rezultate fals pozitive.	

Recomandare	Medicul poate opta și spre asocierea dozării fenilalaninei, a tirozinei și a raportului fenilalanină/tirozină.	B
Argumentare	Dozarea tirozinei și a raportului fenilalanină tirozină alăturate fenilalaninei plasmatice sunt investigații care aduc un plus diagnosticului mai ales în situația nou născuților cu probleme de alimentație.	
Standard	Un copil care are fenilalanină plasmatică peste 360 m/moli/l (crescut) este diagnosticat cu hiperfenilalaninemie și trebuie să fie imediat tratat.	B
Argumentare	Dacă un copil cu fenilcetonurie nu este tratat sau este tratat neadecvat apar manifestări clinice neuropsihice severe, microcefalie, hipo- și hiper-excitabilitate, convulsii. Cu vârsta, dezvoltarea intelectuală și comportamentală este sever afectată, copiii prezentând anxietate, agresivitate, autism, IQ scăzut, dificultăți în procesarea informației, deficiențe de memorie(28).	Ia
Standard	După ce a fost stabilit diagnosticul cu certitudine medicul trebuie să stabilească forma clinică de boală.	A
Argumentare	Forma clinică de boală orientează asupra evoluției clinice și a prognosticului.	Ib
Opțiuni	Medicul poate opta pentru unul din următoarele criterii de stabilire a formei clinice (Anexa 3): <ul style="list-style-type: none"> • valoarea fenilalaninei plasmatice la diagnostic; • toleranța la fenilalanină; • evoluția bolii. 	Iib
Argumentare	Forma clinică de boală depinde de nivelul activității reziduale a enzimei PAH. Activitatea reziduală PAH este asociată atât cu nivelul fenilalaninemiei plasmatice cât și cu toleranța copilului la fenilalanină. <p>Studii recente au relevat valoarea predictivă a toleranței la fenilalanină la 5 ani și 2,3,4 ani care se corelează cu toleranța la fenilalanină la 10 ani (37).</p>	Ila
Recomandare	Stabilirea toleranței la fenilalanină se face în condiții de spitalizare sub atenta supraveghere dietetică (38).	B
Opțiuni	1. După fenilalanina plasmatică medicul încadrează bolnavul în următoarele forme clinice: <ul style="list-style-type: none"> - PKU clasic dacă Phe plasmatică este > 1200 micromoli/L; - variante ale PKU dacă Phe plasmatică este între 600 și 1200 micromoli/L; - hiperfenilalaninemie ușoară cu Phe sub 600 (360)sau PKU clasică cu fenilalanină plasmatică> 1200; - PKU moderată între 900 și 1200, micromoli/L; - PKU ușoară între 600-900 micromoli/L; - hiperfenilalaninemie ușoară< 600 micromoli/L, (28, 36). <p>2. După nivelul toleranței la fenilalanină formele clinice sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PKU clasică cu o toleranță a phe de<21 mg/kg/zi; - PKU moderată cu o toleranță a phe de 21-50 mg/kg/zi; - PKA ușoară cu o toleranță a phe de > 50 mg/kg/zi (36). 	C

3. După răspunsul la Sapropterină formele clinice sunt:
 - PKU;
 - Deficit de BH4 cu nivel sub 360 micromoli/L ce nu trebuie tratată și peste 360 micromoli/L ce trebuie tratată.

La rândul său pacientul PKU este divizat în responsabil sau ner responsabil la PKU.

Recomandare	Medicul poate recomanda investigații de genetică moleculară pentru identificarea mutațiilor DN, investigație utilă mai ales în situația în care necesitatea inițierii tratamentului nu este clară.	D
Argumentare	Investigațiile de genetică moleculară deși sunt considerate adjuvante în diagnostic acestea au o importanță epidemiologică și în stabilirea atitudinii terapeutice.	IIb
Standard	Copiii cu hiperfenilalaninemie trebuie testați pentru deficitul de BH4 (28).	A
Argumentare	Depistarea deficiențelor de biosinteză și reciclare a cofactorului BH4 este esențială în stabilirea conduitei terapeutice deoarece copiii cu această afecțiune nu răspund la tratamentul dietetic. În această situație trebuie să se administreze neurotransmițători (dopamină, precursorii de serotonină) și BH4 sintetic (Sapropterină). Acest tratament influențează în mod pozitiv starea pacientului.	IIb
Opțiuni	Medicul poate opta pentru screeningul de BH4 prin dozarea pterinelor sanguine / urinare precum și a activității dihidropterin reductazei (DHPR) pe spot de sânge sau prin testul de încărcare cu Sapropterină.	B
Argumentare	La pacienții cu deficit de BH 4 modificările pterinelor sunt identice în sânge și urină. Analiza spotului de sânge (DBS) este mai practică și permite măsurarea pterinelor, activitatea DHPR și a aminoacizilor dintr-o singură probă (14).	IIb
Recomandare	Medicul poate să recomande testarea PKU pe dry spot a copiilor cu retard mental, tulburări de comportament și pigmentie deficitară care nu au fost incluși anterior în programul de screening neonatal pentru PKU, precum și a fraților și părinților copiilor diagnosticați cu PKU (mai ales dacă medicul sesizează la aceștia prezența unor deficiențe psihointelectuale).	C
Argumentare	Și copiii diagnosticați tardiv pot beneficia de tratamentul dietetic și medicamentos, situație în care tulburările comportamentale cum ar fi agresivitatea pot fi ameliorate.	IIa
Standard	Femeile cu fenilcetonurie trebuie să beneficieze de informare și consiliere dietetică înainte de sarcină.	B
Argumentare	Copiii provenind din mame cu PKU care nu au control metabolic (nivelul Phe serice 120-360 micromol/l) pe toată perioada sarcinii pot prezenta la naștere: malformații cardiace congenitale, microcefalie, dismorfism, retard de creștere intrauterină (28).	IIb
	Un nivel al Phe matern de peste 1.200micromol/l crește mult riscul de anomalii congenitale la copil (30).	
Recomandare	Se recomandă la copii cu hiperfenilalaninemie și PKU care au împlinit vârsta de 4 ani testarea sensibilității la Sapropterină.	B

Argumentare	Rezultatele testului pot influența atitudinea terapeutică în sensul introducerii Sapropterinei alături de dietă în tratament (24,32) fapt ce are ca rezultat creșterea toleranței la fenilalanină, reducerea restricției dietetice și îmbunătățirea calității vieții.	IIa
Opțiuni	Pentru a evidenția răspunsul la Sapropterină se poate efectua genotiparea.	Ib
Argumente	Genotipul poate fi predictiv pentru răspunsul la Sapropterină, dar corelațiile genotip-fenotip astfel identificate sunt imperfecte. Răspunsul la Sapropterină nu este precis cu exactitate de genotip cu excepția acelor două mutații nule în trans.	
Recomandare	Medicul va recomanda testarea pacienților cu PKU cu o doză zilnică de Sapropterină de 20 mg/ kg corp în condițiile unui aport proteic constant pe toată durata testării. (23, 25,26, 33, 34). O scădere mai mare a nivelului plasmatic a Phe a fost observată la doze de 20 mg/kg/zi comparativ cu 5 -10mg/kg/zi (11,25,26).	B
Standard	Medicul trebuie să considere un pacient responsabil la Sapropterină dacă după încărcarea cu BH 4 se constată scăderea concentrației plasmatice de fenilalanină cu cel puțin 30% sau se dublează toleranța la fenilalanină. La pacienții cu concentrații mai mici de 400 micromoli/L responsivitatea trebuie testată numai după atingerea nivelului plasmatic de Phe > 400micromoli/L, prin creșterea aportului dietetic de fenilalanină (23, 25,26, 33, 34).	A Ib
Recomandare	Medicul poate crește aportul de fenilalanină prin liberalizarea dietei pe perioada testării cu condiția menținerii constantă a aportului proteic (menținerea aceluiași meniu zilnic) sau adăugarea unui ou zilnic sau prin adăugarea de fenilalanină.	B

5 ABORDAREA TERAPEUTICĂ ÎN FENILCETONURIE

Dietoterapia

5.1.1 Aspecte nutriționale ale managementului dietetic în deficitul PAH

Standard	Terapia dietetică este baza terapiei deficitului de PAH.	A
Recomandare	La persoanele cu deficit de PAH medicul va recomanda: - alimentație restricționată în fenilalanină și proteine naturale la care se va asocia o alimentație complementară de proteine sintetice (combinație de aminoacizi lipsită de Phe) (4,11,20) și alimente medicale hipoproteice.	B

Standard	Aportul dietetic de referință pentru indivizii cu deficit PAH este modificat față de cel folosit pentru populația generală în ceea ce privește conținutul de Phe, Tyr și de proteine.	A
Argumentare	Nivelul fenilalaninei plasmatice la un pacient cu hiperfenilalaninemie este influențat de aportului dietetic de Phe, vârsta pacientului, rata de creștere, starea de sănătate și activitatea reziduală a PAH, (3,4,11,14).	B
Recomandare	Recomandărilor dietetice specifice pentru Phe, Tyr și proteine la pacientul cu hiperfenilalaninemie se regăsesc în Anexa 4.	B
Standard	Necesarul energetic și de proteine trebuie evaluat individual la pacienții cu fenilcetonurie; aportul proteic la pacienții cu PKU este superior cu 20% față de nivelul de siguranță evidențiat de tabelele OMS FAO 2007.	C
Argumentare	Nevoile nutriționale de proteine sunt mai mari la persoanele cu deficit de PAH față de necesarul populației în general deoarece suplimentele lor proteice sintetice administrate acestor pacienți le diminuează biodisponibilitatea și le crește catabolismul. Consumul de energie variază de la o persoană la alta iar cele mai multe dovezi sugerează că necesarul de energie nu este crescut în deficitul PAH (11,14,20).	
Standard	La copiii cu hiperfenilalaninemie necesarul de aminoacizi se calculează individual prin însumarea conținutului produselor medicale specifice fără Phe (substituent proteic fără fenilalanină) cu proteinele de origine naturală.	B
Argumentare	Dacă se apelează numai la dieta restricționată în proteine și Phe se ajunge la un aport proteic inadecvat dacă pacientul nu consumă și un aliment medical fără Phe dar bazat pe aminoacizi. Acest aliment medical va suplimenta proteinele, calorile și alți nutrienți indisponibili (4,11,20).	
Standard	Substitutul proteic fără fenilalanină (sau cel puțin foarte scăzut în Phe) trebuie să fie distribuit cât mai uniform pe durata a 24 de ore.	B
Recomandare	Cantitatea zilnică de fenilalanină va fi împărțită la sugar în 5 mese.	
Argumentare	Studiile sugerează că distribuirea substituentului proteic cât mai uniform de-a lungul zilei stabilizează concentrațiile Phe pe tot parcursul zilei (9,21).	IIb
Recomandare	Pacienții cu deficit PAH pot consuma alimentele medicale hipoproteice, ce provin din alimente naturale modificate în scopul reducerii conținutului de proteine și Phe.	B
Argumentare	Alimente medicale cum ar fi paste, orez și produse de patiserie preparate din amidonuri provenite din grâu și alte cereale, sunt asemănătoare celor normale și prin aceasta ajută la creșterea varietății dietetice, normalizarea	

	aspectului preparatelor speciale și creșterea complianței la dietă.	
	Glicomacropptide pot asigura un aport de proteine naturale cu conținut foarte scăzut de fenilalanină, alimente ce au un gust mai bun decât substituienții proteici clasici și ameliorează complianța la dietă și implicit controlul metabolic (14,4,11,20,22).	
Standard	Pentru a trata un pacient cu fenilcetonurie medicul trebuie în primul rând să stabilească toleranța la fenilalanină (38).	A
Recomandare	Medicul stabilește toleranța la Phe prin raportarea fenilalaninei din sânge la aportul de Phe din alimentație.	B
Standard	Toleranța la fenilalanină reprezintă aportul alimentar maxim de fenilalanină care permite stabilizarea și menținerea concentrației plasmatice de fenilalanină în intervalul de siguranță (38).	B
Argumentare	Cantitatea de fenilalanină tolerată poate fi diferită de la un pacient la altul, în funcție de tipul mutației genetice a PAH (38).	B

5.1.2 Tratamentul sugarului și copilului cu fenilcetonurie

Standard	Nou născutul depistat cu valori ale fenilalaninei plasmatice mai mari de 360 trebuie tratat cât mai rapid după naștere (1).	A
Argumentare	Vârsta la care începe tratamentul influențează evoluția pe termen lung a copilului. Astfel s-a constatat că există o relație inversă între vârsta la care este inițiat tratamentul la copilul cu fenilcetonurie și coeficientul său de inteligență (1–3).	B
Recomandare	Se recomandă inițierea tratamentului în fenilcetonurie, va fi inițiat în mod ideal în primele 7-10 zile de viață, situație considerată ideală (1-3).	Ila
Argumentare	Prin screening neonatal este posibil tratamentul să fie inițiat chiar în prima săptămâna de viață situație în care valorile fenilalaninemiciei pot să ajungă în limite normale (corespunzătoare intervalului de referință) în primele 2 săptămâni de viață (1,2,4).	C
Standard	Tratamentul la copilul cu fenilcetonurie constă în regim dietetic restrictiv în fenilalanină asociat cu un mix de aminoacizi fără fenilalanină.	B
Argumentare	Regimul dietetic restrictiv în fenilalanină va determina reducerea fenilalaninei plasmatice, iar adausul de aminoacizi va asigura aportul necesar de aminoacizi pentru creștere și dezvoltare.	

Standard	La sugarul cu PKU regimul dietetic este inițiat prin suprimarea totală a aportului alimentar de Phe pe o durată limitată și asigurarea nevoilor nutritive prin adăugarea unui mix de aminoacizi îmbogățit cu tirozină și alți micronutrienți (vitamine și minerale). În această perioadă aportul energetic va fi de 120kcal/kg corp/zi și cel proteic de 3,5g/kg corp/zi (3).	B
Argumentare	Suprimarea totală a aportului alimentar de fenilalanină va determina scăderea rapidă a concentrației plasmatice a acestui aminoacid, iar alimentația cu formula specială de aminoacizi, fără fenilalanină va asigura necesarul de aminoacizi.	Ib
Opțiune	Durata restricției totale variază între 1 și 7 zile (3), în funcție de valoarea concentrației serice a Phe plasmatice din momentul stabilirii diagnosticului (Anexa 5).	C
Standard	Alimentația cu lapte de mamă sau formula infant pentru sugari se va relua în momentul când fenilalanină plasmatică a ajuns la valorile normale de referință.	B
Recomandare	Medicul va introduce progresiv cantități calculate de fenilalanină având ca sursa laptele de mamă sau formula infant adaptată vârstei la care se adaugă mixul de aminoacizi fără fenilalanină.	C
Opțiune	Cantitatea de fenilalanină introdusă inițial depinde de valoarea concentrației serice de fenilalanină la stabilirea diagnosticului (Anexa 6).	C
Recomandare	Dacă fenilalanina plasmatică inițială este de 6-10 mg% se reia aportul de fenilalanină cu 70 mg/kg corp/zi. La o fenilalanină plasmatică inițială de 10-30 mg% se reia aportul de fenilalanină de 55 mg/kg/zi. În situația unei fenilalanine plasmatice peste 30 mg% se recomandă reluarea aportului de fenilalanină cu 24-45 mg/kg/zi.	C
Standard	Medicul trebuie să consilieze mama pentru ca aceasta să alăpteze.	E
Argumentare	Rezultatele tratamentului pe termen lung s-au dovedit a fi mai bune printre copiii alăptați, comparativ cu cei hrăniți cu formulă (5-7). Superioritatea alaptării rezidă din faptul că laptele matern este scăzut în Phe și este una dintre cele mai bune surse naturale de BH4 coenzima PAH (5-7).	C
Recomandare	La sugarul alimentat cu lapte de mamă sau formula infant, cantitate zilnică de fenilalanină din alimentație, va fi împărțită în 5 mese, ordinea administrării	C

	alimentelor fiind: <ul style="list-style-type: none"> • sugarul alăptat va primi formula specială PKU calculată și sân; • sugarul alimentat artificial va primi formula infant calculată în funcție de toleranță și formula specială PKU (11). 	
Recomandare	Sugarii cu valori serice ale fenilalaninei între 120-360 μmol/L nu necesită tratament dietetic dar medicul trebuie să monitorizeze fenilalanina plasmatică în primii 2 ani de viață ca și la cei cu dietă.	C
Argumentare	Monitorizarea fenilalaninei plasmatică asigură medicul, că nivelul seric de Phe nu crește peste limita de siguranță.	
Recomandări	La sugarul diversificat se menține restricția proteică, proteinele naturale provenind atât din lapte cât și din legumele și fructele, recomandate pentru vârstă, calculate în funcție de toleranța la Phe. În consecință aportul alimentar de proteine se calculează în funcție de toleranța la fenilalanină și include: alimente naturale, mixul de aminoacizi și alimente hipoproteice specifice.	C
Opțiune	În schemele dietetice cantitatea de alimente naturale nemodificate este calculată prin metoda echivalenței dintre fenilalanină și proteine sau a tabelelor cu compoziția în Phe și proteine a alimentelor (Anexa 7). Restricția proteică și de Phe presupune: <ul style="list-style-type: none"> • excluderea alimentelor cu conținut proteic crescut (carne și preparate din carne, pește, ouă, brânză, cacao, soia, cereale, alune, nuci, paine, paste făinoase, sucuri cu aspartam); • consumul în cantitate limitată a alimentelor cu conținut moderat de proteine (lapte, iaurt, smântână, frișcă, orez, cartofi, morcovi, gulii, varză, conopidă, spanac, roșii, ardei, castraveți, portocale, banane, mere, avocado, pere, piersici); • consumul în cantități normale, dar nu excesiv de alimente cu conținut redus de proteine și PHE (zahăr, ulei, margarină, gem, miere, sirop natural, amidon din porumb sau cartof). 	C

5.1.3 Durata dietoterapiei la pacienții cu PKU

Standard	Tratamentul PKU este necesar pe toată durata vieții.	A
Argumentare	Scopul tratamentului PKU este de a menține controlul metabolic optim al Phe, pentru care o dietă cu restricție de Phe, inclusiv alimente și produse medicale cu conținut scăzut de proteine sunt necesare pentru toată viața. Există dovezi solide care sprijină ideea că tratamentul și menținerea controlului metabolic pe durata întregii vieți sunt esențiale pentru persoanele cu deficit de PAH	Ia

	(4,11–14).	
Strandard	Tratamentul trebuie să fie individualizat în funcție de toleranța pacientului la Phe.	A
Argumentare	Este esențial ca tratamentul să fie adaptat pacientului, deoarece spectrul clinic al deficienței PAH sunt largi, iar nevoile pacienților variază considerabil pe durata întregii vieți (4).	
Standard	Copilul peste 4 ani cu PKU trebuie testat la Sapropterină pentru a evidenția sensibilitatea la acest preparat (4,9,11,14,20).	B
Recomandare	Se recomandă introducerea unui tratament medicamentos cu Sapropterină la copiii responsivi la testul de încărcare cu Sapropterină. În aceste cazuri tratamentul dietetic se adaptează în funcție de toleranță la fenilalanină.	B
Recomandare	Copiii peste 19 ani și adulții vor fi de asemenea testați la Sapropterină.	B

5.1.4 Terapia dietetică în sarcină și post-partum

Standard	La femeie cu PKU preconcepțional este obligatorie menținerea nivelurilor de Phe maternă < 360 μmol/l.	B
Argumentare	S-a demonstrat o relație lineară între nivelurile Phe materne > 360 μmol/l în timpul perioadei gestaționale și IQ mai scăzut al fătului în dezvoltare. Nivelurile Phe sangvine crescute în primele 8-10 săptămâni de gestație sunt asociate cu un risc crescut de CHD și retard de creștere fetală(4,11,20). Efectele adverse ale Phe crescute asupra fătului în dezvoltare atrage atenția în ceea ce privește necesitatea intervenției în timpul sarcinii, cu sublinierea importanței controlului și a intervenției preconceptionale.	IIb
Recomandări	Femeile care devin însărcinate fără control al Phe adecvat au indicație de întrerupere a sarcinii (4,11,20).	
Standard	Nivelul Phe pe perioada sarcinii trebuie să fie cuprins în intervalul 60-360 μmol/l.	C
Argumentare	Phe este transportată prin placentă și determină niveluri fetale care sunt mai crescute decât nivelurile sangvine materne. Datele curente sprijină un ideal pentru nivelurile Phe materne de 60-360 μmol/l. Deși studiile au arătat că nivelurile de Phe de 100 μmol/l sunt sigure în timpul gestației, există teama că	IIb

	nivelurile Phe maternelor persistente scăzute, mai ales în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru, pot fi asociate cu risc crescut de deficit de creștere intrauterină.	
Standard	Femeia gravidă cu PKU trebuie să beneficieze de restricție de alimente bogate în fenilalanină la care se adaugă alimente medicale speciale.	B
Argumentare	Nu toate suplimentele dietetice disponibile pentru pacienții cu deficiență PAH sunt potrivite pentru folosire în timpul sarcinii. De asemenea, vitaminele prenatale standard asociate cu alimentele medicale pentru deficiență PAH pot determina exces de vitamine, care la rândul lor pot genera defecte la naștere. De asemenea, studiile au arătat că aportul scăzut de vitamina B12 poate contribui la un risc crescut de CHD (4,11,20).	Ia
Standard	Gravida necesită testare frecventă a fenilalaninei și ajustarea dietei în funcție de nivelul acesteia.	C
Recomandare	Aportul de vitamine și minerale trebuie, de asemenea, monitorizat.	
Argumentare	Necesarul matern de Phe se modifică semnificativ pe durata sarcinii. O dietă foarte restrictivă ar trebui evitată deoarece aportul inadecvat proteic și caloric poate contribui la niveluri crescute ale Phe maternelor. Nivelurile anormale de Tyr nu au fost asociate cu apariția CHD (4,11,20).	
Standard	Mamele cu deficiență PAH pot alăpta în siguranță.	B
Argumentare	Nu există contraindicații pentru alăptare. Sugarii neafecțați de deficiența PAH sunt capabili să metabolizeze fără dificultate nivelurile ușor crescute de Phe din laptele matern (4,11).	Iib
Standard	Mamele cu deficiență PAH trebuie să mențină postpartum o dietă restricționată în Phe, la care se asociază suplimente proteice și alimentele hipoproteice.	B
Argumentare	Necesarul de Phe maternă post-partum va scădea față de cel din trimestrul II. Dieta restricționată și consumul de alimente speciale trebuie însă continuate și pe perioada alăptării copilului (4,11).	Ib
Standard	Monitorizarea metabolică și nutrițională atentă a femeii cu PKU trebuie să continue după naștere.	B
Argumentare	Evaluarea periodică a nivelului Phe și folosirea alimentelor medicale permite asigurarea controlului metabolic. În plus utilizarea alimentelor medicale furnizează necesarul crescut de calorii și proteine pentru a sprijini procesul de alăptare (640 kcal/zi și 25 g proteine/zi) (4,11,14,20).	Ib

	34).	
Recomandare	Se recomandă medicului să utilizeze pentru testarea pacienților cu PKU o doză zilnică de Sapropterină de 20 mg/kg corp (23, 25,26, 33, 34) și să mențină copilului un aport proteic constant pe toată durata testării.	B
Standard	Medicul trebuie să considere un pacient responsabil la Sapropterină dacă după încărcarea cu BH 4 se constată scăderea concentrației plasmatice de fenilalanină cu cel puțin 30% sau se dublează toleranța la fenilalanină.	B
Argumentare	La pacienții cu concentrații mai mici de de 400 micromoli/L responsivitatea trebuie testată numai după atingerea nivelului plasmatic de Phe > 400micromoli/L, situație care se obține prin creșterea aportului dietetic de fenilalanină (23, 25,26, 33, 34).	I b
Recomandare	La pacienții responsivi se recomandă tratamentul cu Sapropterină în doza de 20 mg/kg/zi administrată în doză unică dimineața.	B
Argumentare	Se optează pentru doza 20 mg/kg/zi ținând cont că se constată o mai mare scădere a nivelului plasmatic a Phe la această doză comparativ cu 5 - 10mg/kg/zi (11,25,26).	Ila
Opțiune	Orice combinație terapeutică care facilitează menținerea nivelului adecvat de Phe este acceptată.	C
Argumentare	Pentru pacienții care sunt capabili să-și mențină controlul nivelului sangvin de Phe doar cu management dietetic, beneficiul major al tratamentului cu Sapropterină este creșterea toleranței la Phe, ceea ce permite creșterea aportului de proteine naturale în alimentație. La anumiți pacienți tratați cu Sapropterină, creșterea Phe dietetică poate fi substanțială (de 2 sau 3 ori peste limita de bază) fapt ce are un impact major asupra calității vieții. (4,11, 17,20).	
Standard	La pacienții cu PKU diagnosticați și tratați tardiv cu deficit de PAH, cu afectare cognitivă severă, trebuie încercat un tratament medicamentos cu Sapropterină pentru cel mult 6 luni.	C
Argumentare	La această categorie de pacienți, pe baza unor dovezi care sugerează că ei pot prezenta ameliorări ale comportamentului, simptomatologiei psihice și controlul convulsiilor, o încercare de tratament medicamentos poate fi luată în calcul (4, 10,11,24).	Ilb
Opțiune	Tratamentul pentru 6 luni este recomandat la acești pacienți timp în care va fi monitorizat nivelul Phe sangvin și cu observarea atentă a simptomatologiei persoanei afectate de către familie sau îngrijitori.	C

	Întreruperea poate fi luată în considerare dacă nu sunt demonstrate beneficii după acest timp (4,10,11,24).	
Recomandare	Se poate efectua, un test de încărcare cu Sapropterină în timp ce pacientul este pe dietă nerestricționată.	C
Standard	Sapropterină este un medicament ce poate fi folosit și în timpul sarcinii.	C
Argumentare	Nu există dovezi ale teratogenității Sapropterinei sau efecte adverse ale acesteia în sarcină (4,11,27).	
Recomandare	Răspunsul la Sapropterină ar trebui determinat înainte de sarcină pentru a evita fluctuațiile nivelului de Phe induse de sarcină sau dificultatea în interpretarea responsivității.	C

5.1.6 Tratamentul în condiții speciale

Recomandare	La pacienții cu deficit de PAH netratați sau care au întrerupt dieta, având afectare cognitivă severă medicul va recomanda dietoterapia specifică, mai ales dacă pacienții se confruntă cu tulburări grave de comportament.	D
Argumentare	Pacienții cu deficit PAH netratat sau tratat târziu pot beneficia de pe urma instituirii terapiei (4). De asemenea, pacienții care au oprit terapia vor experimenta îmbunătățiri neuropsihice odată cu reinstituirea terapiei (4,11).	
Recomandare	Introducerea dietei specifice la acești pacienți trebuie făcută progresiv până când nivelul sangvin al Phe ajunge în intervalul de referință.	D
Standard	Pentru pacienții de toate vârstele nivelul de referință al Phe sub tratament este de 120-360 μmol/l.	B
Argumentare	În timp ce dovezile publicate privind efecte adverse la tratarea pacienților cu niveluri ale Phe între 360-600 μmol/l au fost neconsistente, nu există dovezi convingătoare că aceste niveluri nu ar avea efecte clinice. Este, de asemenea, necunoscut faptul dacă adulții cu niveluri de 360-600 μmol/l, fără restricție de Phe, necesită terapie (3,4,11,20).	IIb

6 MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să monitorizeze fenilalanină plasmatică la pacientul cu PKU, copil sau adult toată viață.	B
Argumentare	<p>La copilul cu PKU dezvoltarea normală și integrarea psihosocială adecvată vor fi realizate numai dacă valoarea fenilalaninei este menținută în următoarele limite:</p> <ul style="list-style-type: none">• copil sub 10 ani 120-360 micromoli/L (39,40,41);• adolescent 120-600 micromoli/L (39);• copil peste 16 ani și adult 450-1.200 micromoli/L.	Ib
Recomandare	<p>Monitorizarea fenilalaninei plasmaticice va fi realizată în funcție de vârstă după cum urmează (42):</p> <ul style="list-style-type: none">- sugar până la 1 an.....bilunar;- copil 1 - 3 ani.....lunar;- copil 4 - 9 anitrimestrial;- copil 10 - 15 anilunar;- adultlunar.	B
Argumentare	<p>Monitorizarea fenilalaninei permite identificarea depășirii limitelor de siguranță pentru fenilalanină (exces/deficit de fenilalanină). Toleranța la fenilalanină este un indicator al adaptării dietei.</p> <p>Când se constată concentrații plasmaticice ale fenilalaninei care depășesc intervalul de siguranță, readucerea fenilalaninei în intervalului de siguranță, se face prin ajustarea progresivă a dietei în sensul dorit, cu modificări mici, pentru a se evita variații importante ale valorilor Phe.</p> <p>Creșterea nivelului fenilalaninei este cauzată cel mai frecvent de excesul alimentar de fenilalanină (neînțelegerea dietei, noncompliance la dietă, prescrierea excesivă a fenilalaninei din diete). Alte cauze pot fi infecții, traumatisme, aport insuficient de proteine și/sau energie.</p> <p>Scăderea concentrației plasmaticice a fenilalaninei sub intervalul de siguranță poate fi cauzată de prescripția insuficientă de proteină și fenilalanină dietetică, neînțelegerea alcătuirii dietei, inapetență.</p> <p>Valori scăzute sub 25-30 micromoli/L pot conduce la scăderea apetitului, scăderea ritmului de creștere staturală și creșterea concentrației plasmaticice a fenilalaninei prin degradarea proteinelor musculare. Deficitul prelungit de fenilalanină poate duce la retard mental, oprirea creșterii, anemie osteopenie (7).</p>	Ila

Standard	Medicul trebuie să monitorizeze clinic pacientul PKU indiferent de vârstă.	B
Recomandare	<p>În cadrul examenului clinic medicul va evalua dieta, activitatea fizică, greutatea, circumferința craniană la copii, înălțimea, BMI, dezvoltarea neuropsihică (la copii), integrarea psihosocială (46, 47).</p> <p>Monitorizarea dietetică se realizează timp de 3 zile urmată de calcularea aportului energetic, de aminoacizi, glucide, lipide.</p> <p>Monitorizarea alimentației are o valoare deosebită și în situația în care pacientul este tratat cu Sapropterină.</p> <p>În unele cazuri copiii PKU deși au un QI normal aceștia prezintă deficit de atenție, hiperchinezie, autonomie scăzută, probleme școlare și de comportament. În ceea ce privește adulții aceștia pot avea un deficit în funcția executivă, deficiențe în controlul motricității, modificări neurologice, spasticitate, modificări emoționale și boli psihice (39,48,49).</p>	B
Opțiune	<p>Dacă ancheta dietetică arată un aport dietetic suboptimal de aminoacizi medicul va recomanda suplimentarea investigațiilor prin dozarea aminoacizilor, a vitaminelor (vitamine vit. A, C, E coenzima Q 10, vit B 2, B 6, B 12, și foliați, vit D) de micronutrienții, (calciul, fosforul, seleniul, zincul), feritinei, albuminei colesterol HDL/LDL–colesterol, homocisteina, ac grași, ac. metilmalonic.</p> <p>Medicul va solicita și investigații pentru evidențierea mineralizării oaselor la adolescent.</p> <p>Dacă fenilalanina este în limite normale nu este necesară suplimentarea investigațiilor.</p>	B
Recomandare	<p>Monitorizarea clinică va fi efectuată cu următoarea frecvență (42):</p> <ul style="list-style-type: none"> - sugar - 3 ani la 3 luni; - copil 4 - 9 ani la 6 luni; - copil 10 -15 ani la 6 luni; - adult la 6 luni. 	B
Recomandare	În cazul pacienților aflați în tratament cu Sapropterină medicul va recomanda o evaluare lunară a toleranței la fenilalanină pe baza stabilirii concentrației plasmatice la Phe în condițiile unei relaxări alimentare progresive realizată prin creșterea aportului dietetic de proteine naturale.	B
Argumentare	Tratamentul cu Sapropterină conduce la creșterea toleranței la fenilalanină ceea ce permite o creștere a aportului dietetic de proteine naturale de până la 2-3 ori față de nivelul inițial. Ca urmare a tratamentului dieta se relaxează sau chiar se poate renunța la dietă, îmbunătățindu-se în mod simțitor calitatea vieții pacienților (24).	IIb

Recomandare	Evaluarea și monitorizarea pacientului cu fenilcetonurie trebuie să fie efectuată de o echipă interdisciplinară formată din pediatru, neonatolog, nutriționist, neuropsihiatru, psiholog, dietetician.	E
Argumentare	Complexitatea diagnostică, evolutivă și terapeutică în fenilcetonurie necesită conlucrarea personalului medical din diferite specialități, fiecare aducându-și contribuția în realizarea unui management personalizat al persoanei afectate.	

7 BIBLIOGRAFIE

Screeningul neonatal

1. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM et al (for the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee). Phenylalanine hydroxylase deficiency - diagnosis and management guideline. <i>Genetics in Medicine</i> (Official journal of the American College of Medical Genetics and Genomics), Vol. 16, Nr.2, Feb 2014
2. Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. <i>Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases</i> . Springer Verlag ed, Berlin –Heidelberg, 2014: p 719-735
3. Sarafoglou Kyriakie et al. <i>Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism</i> . McGraw-Hill, 2009: p 165
4. McHugh D. Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. <i>Genet Med</i> 2011; 13:230-254
5. Hannon WH, De Jesus V, Ballance LO, et al. <i>Blood collection on Filter Paper For Newborn Screening Programs- Approved Standard – Sixth Edition</i> . Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2013 [CLSI document NBS01-A6]
6. Newborn Screening Task Force, American Academy of Pediatrics. Serving the family from birth to the medical home. <i>Newborn Screening: a blueprint for the future</i> . <i>Pediatrics</i> .2000; 106(suppl): S383-S427
7. American College of Medical Genetics, Newborn Screening Expert Group. Newborn Screening: toward a uniform screening panel and system. <i>Genet. Med.</i> 2006; 8(suppl 1): 1S-252S
8. Kemper AR, Green NS, Calonge N, et al. Decision –making process for conditions nominated to the recommended uniform screening panel: Statement of the US Department of Health and Human Service Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children. <i>Genet Med</i> .2014; 16(2): 183-187
9. Therrell BL Jr, Hannon WH. Newborn dried blood spot screening: residual specimen storage issues. <i>Pediatrics</i> .2012; 129(2): 365-366
10. Rothwell EW, Anderson, RA, Burbank MJ, et al. Concerns of newborn blood screening advisory committee members regarding storage and use of newborn screening blood spots. <i>Am J Public Health</i> . 2011; 101(11) : 2111-2116
11. Therrell BL Jr, Hannon WH, Bailey DB Jr, et al. Committee Report; considerations and recommendations for national guidance regarding the retention and use of residual dried blood spot specimens after newborn screening. <i>Genet Med</i> . 2011;13(7): 621-624
12. Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, et al. Citizens' values regarding research with stored samples from newborn screening in Canada. <i>Pediatrics</i> .2012; 129(2): 239-247
13. Botkin JR, Lewis MH, Watson MS , et al. Parental permission for pilot newborn screening research: guidelines from the NBSTRN. <i>Pediatrics</i> .2014, 133(2); e410-e417
14. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1.From blood spot to screening result. <i>Inher Metab Dis</i> .2012; 35: 603-611
15. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, et al. Newborn screening in southeastern Europe . <i>Mol Genet Metab</i> .2014; 113(1-2) : 42-45

16.	Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayuomi R. Detection of inborn errors metabolism using tandem mass spectrometry among high-risk Omani patients. <i>Oman Med J</i> .2012 27(6): 482-485
17.	Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, Ramadan D. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infants. <i>Med Princ Pract</i> . 2007; 16(3): 215-221
18.	Gonzalez EC, Frometa A, del Rio L, et al. Cuban neonatal screening of phenylketonuria using an ultramicrofluorometric test. <i>Clin Chim Acta</i> .2009; 402(1-2): 129-132
19.	Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. <i>World J Pediatr</i> . 2009; 5(2): 136-139
20.	Loeber JG. Neonatal screening in Europe : the situation in 2004. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2007; 30(4): 430-438
21.	Bodamer OA, Hoffaman GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2007; 30(4): 439-444

Diagnostic și tratament

1.	NIH Consensus Statement Online. Phenylketonuria: Screening and Management. 2000;17(3):1-27
2.	Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, et al. [Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines]. <i>Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie</i> . mai 2005;12(5):594-601
3.	Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. <i>Mol Genet Metab</i> . februarie 2010;99(2):109-15
4.	Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. <i>Genet Med Off J Am Coll Med Genet</i> . 2014;16(2):188-200
5.	Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. <i>Clin Nutr Edinb Scotl</i> . 2009;28(3):231-6
6.	Giovannini M, Agostoni C. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. In: Blau N, editor. <i>PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydropterin</i> . Heilbronn: SPS Publications. 2006. p. 232-50
7.	Motzfeldt K, Lilje R, Nylander G. Breastfeeding in phenylketonuria. <i>Acta Paediatr Oslo Nor</i> 1992 Suppl. 1999;88(432):25-7
8.	Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PGPA, Moddermam P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. <i>Eur J Pediatr</i> . 2003;162(5):323-6
9.	Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. <i>Mol Genet Metab</i> . decembrie 2013;110(4):418-23
10.	Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2009;80(6):631-5
11.	Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. <i>Mol Genet Metab</i> . iunie 2014;112(2):87-122
12.	Van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. <i>J Inherit Metab Dis</i> . decembrie 2008;31(6):673-9

13.	Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. <i>Mol Genet Metab.</i> 2011;104 Suppl:S31-9
14.	Blau N, van Spronsen FJ. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydropterin Metabolism. Blau N, Duran M, Dionisi-Vinci C (Eds) <i>Physician`s Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases</i> [Internet]. Heidelberg: Springer; 2014. p. 3-23. Preluat în din: DOI 10.1007/978-3-642-40337-8
15.	Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. <i>Mol Genet Metab.</i> 2010;99 Suppl 1:S59-63
16.	Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. <i>Eur J Pediatr.</i> octombrie 2000;159 Suppl 2:S89-93
17.	Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. <i>J Pediatr Psychol.</i> iunie 1999;24(3):281-99
18.	Burton BK, Leviton L, Vespa H, Coon H, Longo N, Lundy BD, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. <i>Mol Genet Metab.</i> ianuarie 2013;108(1):8-12
19.	Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008;6:25
20.	Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. <i>Genet Med Off J Am Coll Med Genet.</i> februarie 2014;16(2):121-31
21.	British Guidelines for PKU Management. Report of Medical Research Council Working Party on PKU based on Cockburn, F., et.al. Recommendation on the dietary management of phenylketonuria, Report of the Medical Research Council Working Pary on PKU. <i>Archives of Disease in Childhood.</i> 1993
22.	Pimentel FB, Alves RC, Costa ASG, Torres D, Almeida MF, Oliveira MBPP. Phenylketonuria: protein content and amino acids profile of dishes for phenylketonuric patients. The relevance of phenylalanine. <i>Food Chem.</i> 15 aprilie 2014;149:144-50
23.	Matalon R, Koch R, Michals-Matalon K, Moseley K, Surendran S, Tying S, et al. Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. <i>Genet Med Off J Am Coll Med Genet.</i> februarie 2004;6(1):27-32
24.	Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of Sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. <i>Mol Genet Metab.</i> aprilie 2009;96(4):158-63
25.	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. <i>Am J Med Genet A.</i> 2008;146A(22):2851-9
26.	Feillet PF, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, et al. Pharmacokinetics of Sapropterin in Patients with Phenylketonuria. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 1 decembrie 2008;47(12):817-25
27.	P. Staff. <i>Physicians` Desk Reference</i> , 66th edition PDR Network. NJ: Montvale; 2011
28.	Kyriakie Sarafoglou, MD et Georg.F.Hoffmann MD: <i>Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism, Phenylketonuria</i> ;Chapter 13: 163-168
29.	Michael J. Lentze, Bonn Annales Nestle, Phenylketonuria, vol 68, nr2 2010
30.	Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria <i>N Engl J Med.</i> 1980; 303: 1202-1208
31.	NIH: Phenylketonuria: screening and management.NIH Consensus Statament: 2000, 17: 1-33
32.	Blau N, Duran M, Dionisi-Vinci C (Eds) <i>Physician`s Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases</i> [Internet]. Heidelberg: Springer; 2014. p. 3-23
33.	Gordon P, Thomas JA, Jurecki E. <i>Evolving patients selection and clinical benefic criteria for Sapropterine dihydrochloride treatment of PKU patients.</i> <i>Mol Genet Metab</i> 2012; 105:672-676

34.	Cunningham A, Bausell H, Braun M et al. <i>Recommendations for the use of saproptreine in phenylketonuria</i> . Mol Genet Metab 2012; 106:269-276
35.	Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ et al (2013) Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on Sapropterin: a retrospective study. Pediatrics 131:e1881-e1888
36.	P.Guldberg, F.Rey, J.Zschocke, V.Romano.; A European Multicenter Study of Phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutation and general system for genotype- based prediction of metabolic phenotype, Am.J. hum.Genet.63 (1998) 71-79
37.	Van Spronsen, M. van Rijn, B.Dorgelo et al, Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patient with PKU, J.INHERIT.Metab.DIS.32(2009) 27-31
38.	Ruiz Pons M, Sanchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. Madrid: ERGON;2007.p.68-81
39.	N.Blau,F.J. van Spronsen, H.Levy, Phenylketonuria, Lancet 376 (2010) 1417-1427
40.	J.H. Walter, F.J. White, S.K. Hall, A.MacDonald, G.Rylance, S.Boneh, D.E.Francis, G.J. Shortland, Schmidt , A. Vail, How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria, Lancet 360 (2002) 55-57
41.	R. Koch, C.Azen, E.g.Friedman, K.Fishler, C.Baumann-Frischling, T.Lin, Care of adult with phenylketonuria, Eur.J.Pediatr.155 (1996) S90-S92
42.	Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria : recommendations on the dietary management of phenylketonuria, Arch. Dis. Child. 68(1993) 426-427
43.	P.T.Katzmarzyk, S.R.Srinivasan, W.Chen, R.M.Malina, C.Bouchard, G.S.Berenson, Body mass index , waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents, Pediatrics 114 (2004)e198-e205
44.	M.I.Goran, C.Toledo-Corral, M.J.Weigensberg, Persistence of pre-diabetes in overweight and obese Hispanic children : association with progressive insulin resistance, poor beta-cell function, and increasing visceral fat, Diabetes 57 (2008) 3007-3012
45.	A.M.Fredriks, S. Van Buuren, M.Fekkes, S.p.Verloove-Vanhorick, J.M.Wit, Are age reference for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice ? Eur. J. Pediatr. 164 (2005) 216-222
46.	J.Pietz, R.Dunckelmann, A.Rupp, D.Rating, H.M.Meinck, H.Schmidt, H.J.Bremer, Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria ,Eur. J. Pediatr. 157 (1998) 82-830
47.	J.Weglage, Comments on behaviour in early treated phenylketonuria, Eur.J.pediatr. 159 (2000)S94-S95
48.	B.K.Burton, L.Leviton, Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria, Mol.Genet.Metab.101(2010) 146-148
49.	K.Anjema, M.van Rijn, P.H.Verkerk, J.G.Burgerhof, Heiner-Fokkema, F.J.van Spronsen, PKU:High plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings, Mol. Genet. Metab. (Jun. 2 2011)

8 ANEXE

Anexa 1 - Metodologia de recoltare pe dry spot

8.1.1 Recoltarea probelor

Ce se recoltează?

Se recoltează câte o picătură de sânge la fiecare nou născut

De la cine se recoltează?

De la toți nou-născuții din maternitate

Când se recoltează?

La nou-născuții normoponderali și hrăniți cu lapte: a 3 - 5-a zi de viață (în ziua externării din maternitate sau în ziua premergătoare externării). Dacă se externează a 2-a zi de la naștere se recoltează în această zi.

La prematuri, subponderali, sau nou-născuți hrăniți inițial cu soluții glucozate și electrolitice, fără proteine (aminoacizi), se recoltează a 3 - 5-a zi de la introducerea alimentației lactate.

Cum se recoltează?

Prin înțeparea, cu ac sau lanțetă de unică folosință, a tegumentelor de pe călcâi (la nivelul ariilor laterale ale feței plantare).

Suprafața de pe care se recoltează se curăță cu alcool, urmând să se facă recoltarea abia după ce suprafața s-a uscat. Înțeparea nu trebuie să fie mai adâncă de 2.0 mm, deoarece se poate produce lezarea osului.

Pe ce se recoltează?

Pe hârtie de filtru specială (trimisă maternității de laboratorul de referință din I.O.M.C.), tăiată în bandelele dreptunghiulare.

Pe fiecare bandeletă se depune câte o picătură de sânge, pe suprafețele marcate cu cercuri cu diametrul de 15 - 16 mm (tipărite în prealabil).

După înțepătură, prima picătură se îndepărtează.

Hârtia de filtru se atinge ușor de o singură picătură mare (cantitate suficientă) de sânge care trebuie să îmbibe uniform hârtia de filtru, în toată grosimea ei și pe toată suprafața delimitată de cercul exterior fără însă a atinge piciorul. Pentru a se realiza acest lucru, este preferabil ca picătură de sânge să fie depusă pe „spatele” bandeletei și să se urmărească colorarea în roșu a suprafeței cercului tipărit pe „față”.

Trebuie evitată cu strictețe stoarcerea suprafeței înțepate pentru a se evita hemoliza sau amestecarea cu alte fluide din țesuturi.

Nu se pun straturi successive de picături de sânge pentru că există posibilitatea formării crustelor pe hârtia de filtru.

Se recoltează câte 1 picătură pe bandeletă și se înregistrează atâția copii câte probe s-au recoltat.

Nu se lasă locuri goale (cercuri goale) pe bandeletă. Dacă sunt mai puțini copii decât locuri pe bandeletă, se taie bandeleta și restul se va folosi la recoltarea viitoare.

Uscarea picaturilor de sânge de pe bandeletă se face la temperatura camerei, nu la o sursă de căldură și nu în lumina directă (reșou, calorifer, bec electric, cuptor, soare fierbinte) și în poziție orizontală. Timp de uscare minim 3 secunde.

După uscare, bandeletele vor fi trimise la laboratorul de referință. Dacă dureaza mai mult de 3-4 zile până la trimitere, vor fi ambalate în săculeți de pastic etanș și păstrate la frigider, până la trimitere.

8.1.2 Identificarea probelor

Se completează tabelul de identificare, după modelul transmis. Datele se înscriu corect și citeț, pentru ca să se poată identifica ulterior fiecare copil și pentru ca să se poată transfera în baza de date a Programului. Insistăm să se noteze și numărul de telefon al unui membru din familie.

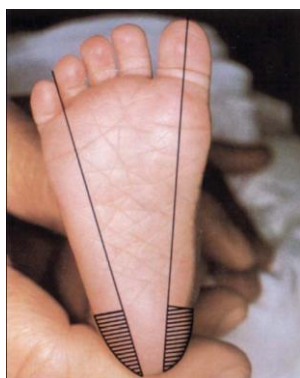
Nu se sar numere (Ex: 1,2,3,7,8,9).

La fiecare trimitere, numerele de identificare încep de la 1 (fiecare nou tabel începe cu numărul 1).

8.1.3 Trimiterea probelor la laboratorul de referință

Probele se trimit prin poștă la adresa de referință sau prin curier la laboratorul de screening neonatal.

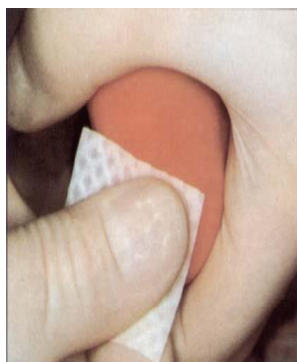
SCREENING NEONATAL- RECOLTAREA SPOTURILOR DE SÂNGE



Aria hașurată indică zona de siguranță pentru locul de puncționare



Încalziți locul de puncție cu un prosop moale, umezit cu apă caldă, timp de 3-5 min



Dezinfectați locul de puncție cu alcool. Ștergeți-l apoi cu o compresă sterilă.



Se puncționează calcaiul în zona hașurată. Se șterge prima picătură de sânge cu o compresă sterilă. Se lasă să se formeze o altă picătură mare de sânge

Hârtia de filtru specială se pune în contact cu picătura mare de sânge. Se va avea grijă că sângele să îmbibe hârtia față/verso, umplând întreg cercul. Pentru a mări fluxul de sânge, se poate presa blând, intermitent, zona ce cuprinde locul de puncționare.

Anexa 3 - Subtipuri de hiperfenilalaninemie (forme clinice)

Subtip HPA	Activitate enzimatică reziduală a PAH	Nivelul plasmatic al Phe	Toleranță la Phe la vârsta de 5 ani
PKU clasic	< 1%	>1200 $\mu\text{mol/L}$	<21mg/kg/zj
PKU forma ușoară	1-3%	360-1200 $\mu\text{mol/L}$	21-50mg/kg/zi
HPA non PKU / HPA ușoară	>3%	<360 $\mu\text{mol/L}$	>115mg/kg/zi

Anexa 4 - Aportul zilnic recomandat de Phe, Tyr și proteine pentru copiii și adulți cu deficit de PAH*

Vârsta	Phe (mg/kgc)	Tyr (mg/kgc)	Proteine (g/kgc)
Sugari			
0-3 luni	25-70	300-350	3-3,5
3-6 luni	20-45	300-350	3-3,5
6-9 luni	15-35	250-300	2,5-3
9-12 luni	10-35	250-300	2,5-3
	Phe (mg/zi)	Tirozină (g/zi)	Proteine (g/zi)
Copii 1-11 ani (fete, băieți)			
1-4 ani	200-400	1,72-3,00	>30
4-7 ani	210-450	2,25-3,50	>35
7-11 ani	220-500	2,55-4,00	>40
	Phe (mg/zi)	Tirozină (g/zi)	Proteine (g/zi)
Copii peste 11 ani, fete, adulți			
11-15 ani	250-750	3,45-5,00	>50
15-19 ani	230-700	3,45-5,00	>55
>19 ani	220-700	3,75-5,00	>60
	Phe (mg/zi)	Tirozină (g/zi)	Proteine (g/zi)
Copii1-11 ani, băieți, adulți			
11-15 ani	225-900	3,38-5,50	>55
15-19 ani	295-1.100	4,42-6,50	>65
>19 ani	290-1.200	4,35-6,50	>70
	Phe (mg/zi)	Tirozină (mg/ZI)	Proteine (g/zi)
Sarcină/lactație**			
Trimestrul 1	265-770	6.000-7.600	≥ 70
Trimestrul 2	400-1.650	6.000-7.600	≥ 70
Trimestrul 3	700-2.275	6.000-7.600	≥ 70
Lactație	700-2.275	6.000-7.600	≥ 70

*Ross Nutrition Suport Protocols,2001

**Genetic Metabolic Dietitians International-Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative

Anexa 5 - Durata de suprimare a Phe din dieta în funcție de nivelul Phe plasmatic*

Fenilalanina Plasmatică (μ mol/L)	Durata de suprimare a Phe
240 - 605	24 h
605 - 1.210	48 h
1.210 - 2.420	72 h
>2.420	96 h

Anexa 6 - Aportul dietetic de Phe în funcție de nivelul plasmatic al Phe pretratament*

Fenilalanină plasmatică pretratament ($\mu\text{mol/L}$)	Aport dietetic de fenilalanină (mg/kg)
<605	70
605 - 1.210	55
1.210 - 1.815	45
1.815 - 2.240	35
>2.420	25

*William L. Nyhan, Bruce A. Barshop, Atlas of Metabolic diseases, second edition Hodder Education ed. London, 2005, Chapter 20, pg.132.

Anexa 7 - Compoziția în fenilalanină și proteine a alimentelor

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Zarzavaturi						
Varză de bruxelles	150	4,5	3,8	0,3	146	35
Brocoli	120	3,3	2,8	0,2	107	26
Cartof	100	2,0	15,4	0,1	294	70
Sfeclă	47	1,3	5,9	0,1	126	30
Chimen dulce	84	2,4	2,8	0,3	97	23
Andive	63	1,8	0,3	0,2	40	10
Salată (căpățână)	54	1,3	1,1	0,2	47	11
Ridichi negre	49	1,4	1,6	0,4	66	16
Usturoi	214	6,1	28,4	0,1	575	137
Varză albă	30	1,4	4,6	0,2	106	25
Varză roșie	32	1,5	3,5	0,2	89	21
Gulii	45	1,9	3,9	0,1	99	24
Conopidă	77	2,5	2,5	0,3	92	22
Varză creată	120	3,0	2,4	0,4	101	24
Porumb	200	3,3	15,8	1,2	374	89
Porumb conservă	200	3,3	15,8	1,2	374	89
Linte	1400	23,5	52	1,4	1361	325
Măsline	49	1,4	1,8	13,9	593	142
Vinete	54	1,2	2,7	0,2	71	17
Roșii	24	1,0	3,5	0,2	81	19
Roșii conservă	32	1,2	3,6	0,2	87	21
Ardei capia	43	1,2	4,7	0,3	117	28

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Pătrunjel (rădăcină)	68	2,9	5,4	0,5	155	37
Pătrunjel (frunză)	154	4,4	1,3	0,4	105	25
Arpagic	77	2,2	3,2	0,3	102	24
Ridichi	39	1,1	2,2	0,1	59	14
Ridichi albe (lungi)	39	1,1	1,9	0,2	54	13
Morcov	31	1,0	4,9	0,2	106	25
Morcov (conservă)	20	0,6	3,6	0,3	82	20
Varză acră	32	1,5	2,4	0,3	76	18
Macriș	86	2,4	2,3	0,5	96	23
Spanac	110	2,5	0,6	0,3	61	15
Dovlecel	54	1,5	16,5	0,6	321	77
Fasole albă uscată	1400	21,3	47,8	1,6	1259	301
Dovleac (bostan)	29	1,1	4,8	0,1	102	24
Hrean	45	2,8	12,4	0,3	262	63
Castraveți	14	0,6	2,1	0,2	52	12
Ceapă roșie	35	1,3	5,8	0,3	126	30
Țelină	47	1,6	2,3	0,3	75	18
Fasole verde	73	2,4	5,3	0,2	142	34
Fasole verde (conservă)	51	1,2	3,9	0,1	92	22
Mazăre verde	400	6,6	12,6	0,5	351	84
Mazăre verde (conservă)	190	5,2	11,9	0,4	315	75
Ardei verde	54	1,2	3,2	0,3	83	20

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Pătrunjel (rădăcină)	68	2,9	5,4	0,5	155	37
Pătrunjel (frunză)	154	4,4	1,3	0,4	105	25
Arpagic	77	2,2	3,2	0,3	102	24
Ridichi	39	1,1	2,2	0,1	59	14
Ridichi albe (lungi)	39	1,1	1,9	0,2	54	13
Morcov	31	1,0	4,9	0,2	106	25
Morcov (conservă)	20	0,6	3,6	0,3	82	20
Varză acră	32	1,5	2,4	0,3	76	18
Macriș	86	2,4	2,3	0,5	96	23
Spanac	110	2,5	0,6	0,3	61	15
Dovlecel	54	1,5	16,5	0,6	321	77
Fasole albă uscată	1400	21,3	47,8	1,6	1259	301
Dovleac (bostan)	29	1,1	4,8	0,1	102	24
Hrean	45	2,8	12,4	0,3	262	63
Castraveți	14	0,6	2,1	0,2	52	12
Ceapă roșie	35	1,3	5,8	0,3	126	30
Țelină	47	1,6	2,3	0,3	75	18
Fasole verde	73	2,4	5,3	0,2	142	34
Fasole verde (conservă)	51	1,2	3,9	0,1	92	22
Mazăre verde	400	6,6	12,6	0,5	351	84
Mazăre verde (conservă)	190	5,2	11,9	0,4	315	75
Ardei verde	54	1,2	3,2	0,3	83	20

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Fructe						
Mere	9	0,3	12,4	0,4	229	55
Mere (uscate)	42	1,4	60,8	1,6	1104	264
Ananas	14	0,5	13,1	0,2	233	56
Ananas (conservă)	11	0,4	20,2	0,2	352	84
Afine negre	16	0,6	7,4	0,6	156	37
Afine roșii	8	0,3	7,6	0,5	152	36
Afine roșii (conservă)	14	0,5	44,4	0,3	765	183
Banane	34	1,2	21,4	0,2	384	92
Banane (uscate)	145	3,5	61,0	0,6	1178	281
Gutui	11	0,4	8,3	0,5	165	40
Soc	68	2,5	7,4	1,7	166	40
Lămâie	25	0,7	8,1	0,6	170	41
Cireșe	16	0,9	14,2	0,3	265	63
Cireșe (conservă)	19	0,7	19,5	0,2	344	82
Măcișe (fructe)	153	3,6	8,0	1,3	208	50
Măcișe (gem)	18	0,5	58,0	0,6	1010	242
Agreșe	22	0,8	8,5	0,2	161	39
Dude (pom)	14	0,4	11,3	0,3	200	48
Smochine	35	1,3	12,9	0,5	257	61
Pepene roșu	16	0,6	8,3	0,2	156	37
Grapefruit	10	0,6	9,0	0,2	166	40
Caise	32	0,9	9,9	0,1	207	49
Caise (conservă)	13	0,5	18,0	0,1	315	75

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Kiwi	27	1,0	10,8	0,6	221	53
Pere	14	0,5	12,7	0,3	231	55
Pere (uscate)	88	2,6	60,1	1,6	1179	282
Pere (conservă)	8	0,3	18,7	0,1	322	77
Zmeură	35	1,3	6,9	0,3	149	36
Zmeură (conservă)	19	0,7	20,2	0,3	359	86
Mandarine	25	0,7	9,9	0,3	194	46
Mandarine (conservă)	14	0,4	18,8	0,2	351	84
Stafide	47	2,5	66,2	0,6	1170	280
Vișine	24	0,9	11,7	0,5	230	55
Portocale	20	1,0	9,2	0,2	178	43
Nectarine	20	0,8	13,3	0,1	252	60
Piersici	18	0,8	9,4	0,1	175	42
Piersici (conservă)	9	0,4	18,5	0,0	285	68
Rubarbă	16	0,6	1,9	0,1	60	14
Struguraș alb	24	0,9	9,2	0,0	169	40
Struguraș negru	35	1,3	1,0	0,2	196	47
Struguraș roșu	30	1,1	7,4	0,2	151	36
Ringlote	22	0,8	13,5	0,0	239	57
Gem de caise	18	0,5	68	0,5	1182	283
Pepene galben	24	0,9	12,4	0,1	226	54
Frăguțe	25	0,8	6,5	0,4	137	33

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Prune	16	0,6	11,4	0,2	207	50
Gem de prune	47	1,3	54	1,8	977	234
Prune (conservă)	13	0,5	18,1	0,1	315	75
Prune (uscate)	61	2,3	53,2	0,6	952	227
Struguri	19	0,7	16,1	0,3	292	70
Marmeladă	36	1,0	60,0	0,9	1060	254
Corcodușe roșii	29	0,8	10,2	0,9	192	46
Ciuperci						
Champinoane	101	2,8	2,9	0,2	100	24
Gălbioare	89	1,5	0,2	0,5	46	11
Champinoane (conservă)	90	2,3	0,6	0,5	65	16
Grăsimi						
Margarină	0	0,1	0,0	80,0	3040	720
Unt de cacao	0	0,0	0,0	99,5	3872	925
Untură de găscă	0	0	0	99,5	3955	945
Margarină	26	0,5	0,4	84	3173	760
Ulei de floarea soarelui	0	0	0	99,0	3760	890
Untură de porc	0	0,1	0,0	99,7	3965	948
Unt	36	0,7	0,0	83,2	3232	773

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Carne și preparate din carne						
Carne de pui	940	20,6	0,0	5,6	602	144
Cârnați	775	15,5	0,3	25,4	1219	292
Cartaboș	560	12,4	0,0	41,2	1866	446
Parizer	595	11,9	0,2	18,2	885	212
Carne de porc	1065	20,3	0,4	6,8	601	144
Ficat de porc	975	19,5	2,5	5,3	568	136
Salam	650	17,8	0,0	49,7	2303	550
Slănină	450	9,0	0,0	73,0	2893	693
Cremvurști	625	12,5	0,2	20,0	964	231
Lapte și preparate din lapte						
Caș camembert	960	17,9	0,0	34,0	1645	393
Iaurt 1,5%	190	3,6	5,6	1,6	221	53
Iaurt 3,5%	210	3,9	15,5	2,6	432	103
Kefir 3,5%	170	3,3	4,8	3,5	277	66
Brânză topită	143	2,8	3,1	26,2	1081	259
Lapte de mamă	54	1,1	7,1	4,0	295	71
Lapte praf slab	1700	35	52,7	1	1564	374
Lapte de vacă 1,5%	180	3,4	4,8	1,6	204	49
Lapte de vacă 3,5%	170	3,3	4,8	3,6	279	67
Smântână	168	3,3	3,9	16,0	722	173
Frișcă 30%	120	2,4	3,3	31,7	1325	317
Caș Trapist	1910	35,6	0,0	25,9	1655	396

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Cereale - făină						
Amidon din cartof	30	0,6	83,4	0,1	1507	361
Griș	441	9,4	73,4	1,0	1419	340
Amidon din grâu	20	0,4	86,8	0,1	1532	367
Făină din grâu	658	14,0	67,4	1,8	1428	342
Pâine Damin	24	0,5	57,0	3,4	1095	262
Pesmet din Damin	9	0,2	87,0	0,2	1490	350
Pâine albă	420	7,6	47,8	1,2	992	237
Biscuiți de casă	418	7,6	74,6	11,0	1822	435
Amidon de porumb	15	0,3	86,5	0,1	1532	367
Fulgi de porumb	430	7,2	79,7	0,6	1492	357
Orez	390	6,8	77,7	0,6	1455	348
Orez fiert	115	2,0	19,5	0,2	370	88
Amidon din orez	38	0,8	85,0	0,0	1507	361
Pâine din seacă	350	6,2	47,6	1,0	953	228
Chifle	440	8,3	49,6	1,9	1062	254
Ouă						
Albuș de ou	760	11,1	0,7	0,2	229	55
Albuș de ou (1 ou)	243	3,6	0,2	0,0	73	17
Praf de ou	14	0,3	6,1	1,5	167	40
Gălbenuș de ou	790	16,1	0,3	31,9	1576	377
Gălbenuș de ou (1 ou)	142	2,9	0,0	5,7	284	68

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Băuturi - sucuri						
Vin de mere	0	0	0	0	192	46
Suc de mere	2	0,1	11,8	0	199	47
Suc de ananas	11	0,4	12,1	0,1	213	51
Vin alb, roșu	2	0,1	3,5	0	324	74
Suc de sfeclă	19	1,1	8,1	0	153	36
Suc de lămâie (proaspăt)	14	0,4	7,2	0,1	130	31
Coca-cola	0	0	10,3	0	164	39
Coca-cola light	5	0	0,02	0	0,8	0,2
Vin desert	0	0,2	0	0	670	160
Fanta light	7	0	0,4	0	11	3
Fanta portocală	0	0	9,6	0	161	38
Suc grapefruit	8	0,5	11,3	0,1	202	48
Suc grapefruit (proaspăt)	10	0,6	8,6	0,1	157	38
Bere (hamei)	11	0,5	9,0	0	204	49
Suc de zmeură	8	0,3	7,1	0	125	30
Sirup de zmeură	0	0	65,8	0	1118	267
Suc mandarină (proaspăt)	32	0,9	10,1	0,3	195	47
Suc vișine (proaspăt)	8	0,3	13,9	0	276	66
Suc portocală	14	0,7	10,2	0,2	190	45
Suc portocală (proaspăt)	14	0,7	10,7	0,2	196	47
Suc de roșii	19	0,8	3,4	0	71	17
Pepsi light	17	0	0	0	0	0

	Phe (mg)	Proteine (g)	Glucide (g)	Lipide (g)	Calorii	
					(kJ)	(kcal)
Șampanie	4	0,2	0	0	351	84
Suc de struguraș negru	11	0,4	13,4	0	232	55
Suc de struguraș roșu	11	0,4	13,2	0	228	54
Suc de morcov	19	0,6	4,9	0	91	22
Bere brună	9	0,4	3	0	164	39
Bere deschisă (blondă)	4	0,2	3,0	0	175	42
Sprite	0	0	9,8	0	168	40
Sprite light	7	0	0	0	4	1
Suc de strugure	4	0,2	17,0	0	287	69

Anexa 8 - Testul de încărcare cu Sapropterină la 48 ore

Ziua 1

La ora 8:00 (T0): se recoltează Phe plasmatică, se trimite la laborator și se administrează Sapropterină 20 mg/kg.

Ziua 2

La ora 8:00 (T1): se recoltează fenilalanină plasmatică, se trimite la laborator și se administrează a 2-a doză de Sapropterină de 20 mg/kg.

Ziua 3

La ora 08:00 (T2): se recoltează a 3-a probă de sânge (fenilalanină plasmatică) și se trimite la laborator.

Rezultatele pozitive sunt definite ca reducere a nivelului Phe în sânge de cel puțin 30%, în raport cu valoarea analizei preliminare în orice moment al testării.

Dacă nivelul de fenilalanină în sânge înaintea testării este mai mic de 400 $\mu\text{mol/L}$ se mărește aportul de fenilalanină până când nivelul fenilalaninei depășește acest nivel (400 $\mu\text{mol/L}$) și testul poate fi efectuat conform protocolului*.

* Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer Verlag ed, Berlin –Heidelberg, 2014.

Anexa 9 - Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu