



**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE ATEMAJAC**

**DIPLOMADO NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**TÍTULO: FENILCETONURIA**

**NOMBRE: CARLA BATANI MUÑOZ**

[carla\\_batani@hotmail.com](mailto:carla_batani@hotmail.com)

## Índice

I	Página
Introducción	3
Definición	3
Epidemiología	3
Fisiopatología	4
Datos clínicos	5
Clasificación	5
Diagnóstico	6
Plan de cuidado nutricional	6
Guía de alimentos para la fenilcetonuria	7
Recomendaciones de proteína en los pacientes con PKU	9
Lípidos y PKU	10
Recomendaciones sobre el uso de CHO en la dieta para PKU	10
Importancia del suplemento de micronutrientes a los pacientes con PKU	10
Fórmulas usadas en PKU	11
Nuevas Herramientas Terapéuticas:	
Uso del glicomacropéptido (GMP)	12
Uso de dihidrocloruro de sapropterina	13
Uso de aminoácidos neutros de cadena larga	13
Bibliografía	15

# Fenilcetonuria

## Introducción:

Las hiperfenilalaninemias son un grupo de errores innatos del metabolismo del aminoácido fenilalanina, que se caracterizan fundamentalmente por retraso mental severo. En 1934 el químico noruego Asbjorn Folling, describe por primera vez una alteración en este metabolismo al reportar pacientes con retraso mental que excretaban ácido fenilpirúvico en la orina, lo que le confería un olor característico a la misma. Este hallazgo marcó la primera demostración de un defecto genético como causa de retraso mental. Este grupo de enfermedades se caracteriza porque si no se comienza un tratamiento precoz, además de retraso mental, los pacientes presentan despigmentación de la piel y el cabello, falla en la ganancia de peso, olor característico en la orina, eccema, epilepsia, entre otros.

Desde el año 1963 se inició la detección neonatal de las hiperfenilalaninemias por el norteamericano Robert Guthrie, mediante un procedimiento microbiológico conocido con su propio nombre, que luego fue generalizándose a otros países. ( Martinez, L., Marcos, L., Marbot, R., Gutierrez, E, 2006)

## Definición:

La Fenilalanina (PKU) es uno de los ocho aminoácidos esenciales encontrados en los alimentos que contienen proteínas. La fenilcetonuria es la mas frecuente de los errores innatos del metabolismo, se caracteriza por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxidasa, responsable de convertir en el hígado la fenilalanina en tirosina. Como consecuencia, se presenta una acumulación en el cuerpo de altos niveles de este aminoácido, el cual es tóxico para el sistema nervioso central y ocasionan daño cerebral. (Aldrete, M., Méndez, R., Monzón, M, 2006)

## Epidemiología:

La fenilcetonuria ocurre en 1 de cada 10, 000 recién nacidos, es un raro trastorno

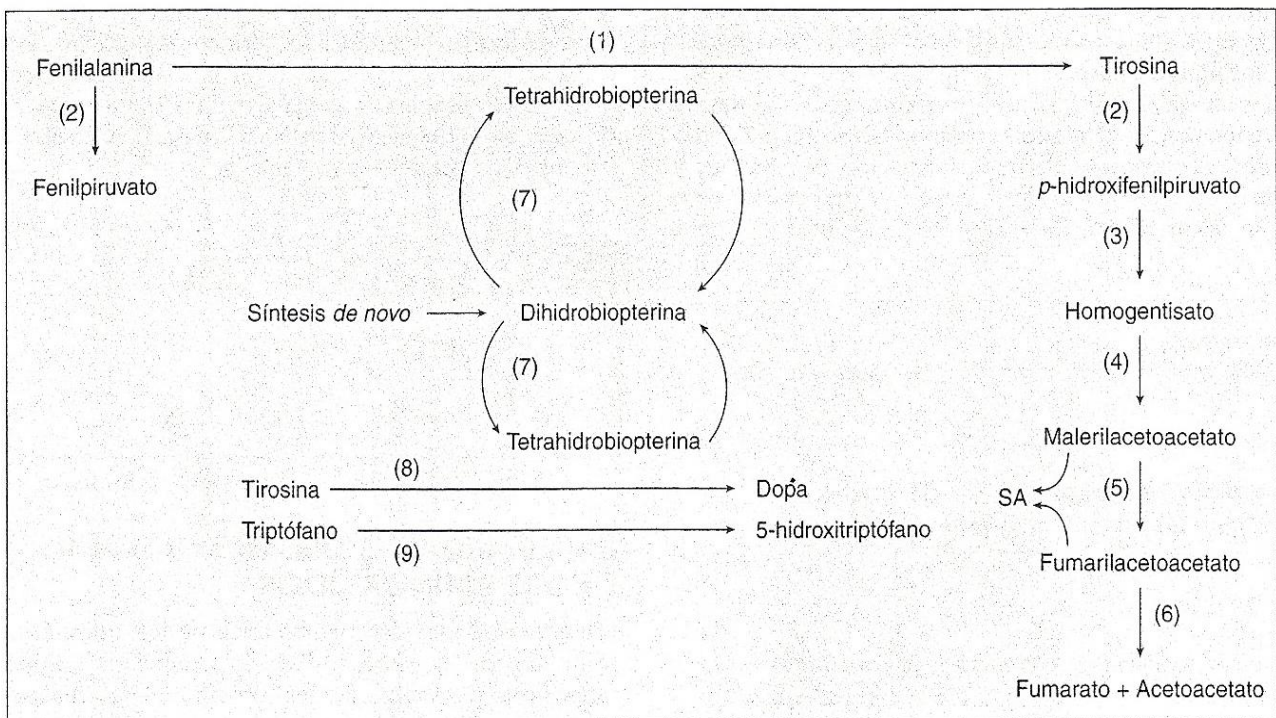
hereditario autosómico recesivo, lo que significa que:

- Ambos padres deben tener el gen defectuoso.
- La probabilidad de que el gen anómalo se transmita a los hijos es del 75%:
  - 25% de probabilidades de heredar los dos genes defectuosos y por tanto sufrir la enfermedad.
  - 50% llevan una copia defectuosa que pueden pasar a la descendencia y una copia normal: son portadores sanos.
  - 25% no tienen ninguna copia defectuosa del gen por lo que no padecen la enfermedad ni puede transmitirla a la descendencia.

Las probabilidades son independientes en cada embarazo.

### Fisiopatología:

La fenilalanina es un aminoácido esencial que por la acción de la hidroxilasa de fenilalanina (PHA) se metaboliza en tirosina. Esta reacción requiere del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), el cual es convertido a dihidrobiopterina (BH2). Una deficiencia en la PHA o en alguna de las enzimas requeridas para la síntesis y regeneración de la BH4 resultan en hiperfenilalaninemia. (Ruiz, M., Sánchez, F., Dalmau, J, 2007)



**FIGURA 53-1**

Metabolismo de los aminoácidos aromáticos. (1) Fenilalanina hidroxilasa; (2) transaminasa; (3) p-hidroxifenilpiruvato oxidasa; (4) homogentisato oxidasa; (5) melerilacetoacetato isomerasa; (6) fumarilacetoacetato hidrolasa; (7) dihidrobiopterina reductasa; (8) tirosina hidroxilasa; (9) triptófano hidroxilasa. SA, succinilacetona.

## **Datos clínicos**

En la PKU clásica, la característica clínica mas importante es el retraso mental. La mayoría de los pacientes no tratados tiene un retraso intenso, ya que niveles persistentemente elevados de fenilalanina son tóxicos para el sistema nervioso central. (Muñoz, T., Suarez, L, 2007).

Algunos lactantes pueden desarrollar hipopigmentación de la piel y del pelo, esto ocurre por inhibición competitiva de la tirosina hidroxilasa debida al aumento de la concentración de fenilalanina, lo que impide la conversión de tirosina a DOPA y la subsecuente formación de melanina. (Martinez, L., et all 2006)

El daño ejercido por la fenilalanina empieza a volverse irreversible 8 semanas después del nacimiento, lo que hace tan importante la detección temprana y el tratamiento precoz. Los lactantes fenilcetonuricos parecen normales al nacer, pero en mas del 50 % de esos lactantes aparecen síntomas precoces. En los primeros meses puede haber vómitos, irritabilidad y exantema ecematoso, o un olor peculiar como a humedad, y se ha relacionado con la eliminación de acido fenilacético en la orina. El desarrollo físico general suele ser normal. (Rudolph, C., Rudolph, A, 2004)

## **Clasificación:**

De acuerdo a la gravedad de la enfermedad, la fenilcetonuria se puede clasificar en:

- Clásica: concentraciones de fenilalanina  $>1200 \mu\text{mol/L}$  ( $> 20 \text{ mg/dl}$ ). La tolerancia en la dieta a este aminoácido es aproximadamente de 350-400 mg/día.
- Moderada: concentraciones de fenilalanina de 360 a  $1200 \mu\text{mol/L}$  (6-20 mg/dl). La tolerancia en la dieta es de aproximadamente 350-600 mg/día.
- Hiperfenilalaninemia benigna: concentraciones de  $<360 \mu\text{mol/L}$  ( $<6 \text{ mg/dl}$ ). No requiere restricción de fenilalanina en la dieta. (Ruiz, M., Sánchez, F., Dalmau, J, 2007)

Fenilcetonuria materna: Los niveles elevados de fenilalanina son extremadamente tóxicos para el cerebro fetal en desarrollo, y por tanto los fetos de madres con PKU pueden verse gravemente afectados aun cuando ellos mismos no tengan PKU. Los niños afectados tienen microcefalia al nacer y muestran un intenso retraso mental irreversible. Este pronostico puede evitarse si se mantienen los niveles maternos de fenilalanina por debajo de 6 mg/dl desde el momento de la concepción. (Rudolph et al 2004)

### **Diagnóstico:**

Para detectar este padecimiento se realiza un tamiz neonatal; el cual es un procedimiento para descubrir oportunamente aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, que tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves e irreversibles. La detección oportuna de estos padecimientos permite tratarlos y evitar o aminorar sus consecuencias. El estudio se realiza en gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas del talón y colectadas en papel filtro específico, también llamada "tarjeta de Guthrie".

Una fenilalanina en plasma mayor de 360  $\mu\text{mol/L}$  es compatible con el diagnostico de una hiperfenilalaninemia y exige una inmediata evaluación y tratamiento. (Marcdante,K. et al. 2011)

### **Plan de cuidado nutricional:**

El fundamento del tratamiento es reducir y mantener las concentraciones sanguíneas de PHE que permitan impedir los efectos neuropatológicos y al mismo tiempo, asegurar un crecimiento adecuado y un neurodesarrollo apropiados.

La PHE es un aminoácido esencial que el organismo no es capaz de producir; su hidroxilación genera tirosina (TYR), que es la precursora de importantes neurotransmisores tales como la dopa, dopamina y norepinefrina.

La cantidad de PHE se limita en la dieta diaria del paciente pero no se elimina del todo. La cantidad de PHE que debe recibir el paciente a lo largo de su vida cambia según la edad y debe adaptarse conforme a la tolerancia individual.

Las proteínas de origen animal deben restringirse debido a que contienen 4 a 6% de PHE, y con pequeñas cantidades se cubre casi la totalidad diaria recomendada de este aminoácido. Los cereales, frutas y verduras también contienen PHE pero en cantidades menores, por lo que se pueden incluir en la dieta de forma cuidadosa y siempre calculando el aporte total de PHE. La PKU no contraindica la lactancia al seno materno. El contenido aproximado de PHE de la leche humana es de 48 mg/100 mL: siempre debe ser utilizada como primera opción en los primeros meses de vida puesto que tiene múltiples y conocidos beneficios.

La TYR se puede proporcionar con una fórmula especial para PKU (libre de PHE y rica en TYR) ó mediante algún suplemento farmacológico oral.

Para dar un adecuado aporte de TYR, 8 a 10% de la proteína calculada en la dieta debe corresponder a este aminoácido. (Guillén, S., Vela, M, 2011)

### Guía de alimentos para la fenilcetonuria

Un sistema práctico para describir la dieta sería el sistema de luces del semáforo, en donde el rojo representa los alimentos que no se pueden ingerir, el amarillo los alimentos que se pueden consumir en cantidades moderadas, y el verde los alimentos que se pueden ingerir en cantidades normales, evitando un abuso excesivo.

Lista roja (alimentos no permitidos, altos en PHE)	Lista amarilla (consumirse de forma moderada)	Lista verde (consumir en cantidades normales)
Carne: todo tipo de carne, ejemplo: ternera, cordero, cerdo, jamón, pollo, pato, salchichas, cerdo	Lácteos: leche, crema, nata	Frutas: la mayoría (frescas, en lata, cruda o en almíbar): manzana, pera, naranja, mandarina,

		kiwi, piña, uva, etc.
Pescados: todo tipo, incluyendo los mariscos	Verduras, tubérculos y leguminosas: papa, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, chícharos, maíz.	Verduras: acelgas, apio, ajo, berenjena, cebolla, col, coliflor, lechuga, pepino, tomate.
Huevo	Cereales y arroz	Cereales:maizena, tapioca
Quesos	Aguacate, plátano	Grasas: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), manteca, grasas vegetales y aceites.
Frutos secos		Bebidas: cualquier bebida que no este endulzada con aspartamo
Pan, harinas, galletas normales		Miscelánea: azúcar, mermelada, miel, colorantes, sal, pimienta, vinagre, mostaza, hierbas y especias, etc.
Soja: todos los productos hechos con soja		
Aspartamo		

(Ruiz, M., et all 2007)



## Recomendaciones de proteína en los pacientes con PKU

La dosis óptima de proteína depende de las necesidades individuales. Es importante destacar que del 100% del requerimiento proteico total de estos pacientes, el 70 a 80% debe provenir de la fórmula especial hidrolizada libre de PHE, por lo que el uso de estas fórmulas especiales es indispensable y esencial para un adecuado control, crecimiento y desarrollo.

La distribución de la fórmula a lo largo del día es de suma importancia. Cuando se da en una sola toma, la excreción urinaria de nitrógeno es mayor y se incrementan el catabolismo y la oxidación de aminoácidos, en comparación con la ingestión en tres tomas.

Es muy importante asegurar la ingesta de 20 a 30% de proteína intacta proveniente de los diferentes grupos de alimentos, ya que se correlaciona con la cantidad de masa muscular en pacientes con PKU. (MacDonald, A., Chakrapani, A., Hendriksz, C., et al. 2006)

Edad	Al momento del diagnóstico (inicio del tratamiento)		Seguimiento			
	PHE (mg)	TYR (mg)	PHE (mg/kg)	TYR (mg/kg)	Proteína g (kg)	Energía (kcal/kg)
0-3 meses	130-430	1100-1300	25-70	300-350	3-3.5	95-145
3-6 meses	135-400	1400-2100	20-45	300-350	3-3.5	95-145
6-9 meses	145-370	2500-3000	15-35	250-300	2.5-3	80-135
9-12 meses	135-330	2500-3000	10-35	250-300	2.5-3	80-135
			mg/dia	mg/dia	g/dia	Kcal/dia
1-4 años	200-320	2800-3500	200-400	1720-3000	>30	900-1800
4-7 años	200-400	3200-4000	210-450	2250-3500	>35	1300-2300
7-11 años	220-500	4000-5000	220-500	2550-4000	>40	1650-3300
11-19 años	220-1000	5200-6500	225-1100	3380-6500	>50-65	1500-3900

(MacLeod, E., Ney, D, 2010)

## **Lípidos y PKU**

Se han descrito concentraciones bajas de colesterol en pacientes con PKU. En parte se debe a que el aporte de alimentos de origen animal en la dieta es bajo o inexistente. Otra razón es la disminución de la síntesis de colesterol, mediada por la acción inhibitoria que ejercen los niveles altos de PHE sobre las enzimas hepáticas 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa y mevalonato-5-pirofosfato decarboxilasa. Finalmente, los pacientes con PKU utilizan una gran cantidad de acetil CoA para formar fenilacetilglutamina, desviando el curso natural de dicha acetilCoA hacia la formación de colesterol. (Guillén, S., et all 2011)

También existen evidencias de que los pacientes con PKU tienen bajas concentraciones plasmáticas de ácido araquidónico (AA), docosahexaenoico (DHA) y menor cantidad de fosfolípidos de la membrana en comparación con sujetos sanos. Por sus características restrictivas, la dieta de los pacientes con PKU suele ser baja en ácidos grasos esenciales como linoléico y linolénico, AA, DHA y ácido eicosapentaenoico (EPA), por lo que es necesario suplementarlos puesto que juegan un papel importante en la función del cerebro y la retina. Koletzko y colaboradores (2010), usaron como suplemento aceite de pescado (15 mg DHA/kg de peso corporal) en 36 pacientes con PKU; observaron potenciales provocados visuales más rápidos, y mejoría en las funciones motoras y de coordinación.

## **Recomendaciones sobre el uso de CHO en la dieta para PKU**

La ingestión de hidratos de carbono estimula la secreción de insulina. Esta hormona promueve el transporte de aminoácidos a las células para la síntesis de proteínas; por esta razón, el aporte de hidratos de carbono es imprescindible. Se recomienda que 55 a 60% del aporte energético total sea con hidratos de carbono, cantidad similar a la propuesta para niños sanos. (Guillén, S., et all 2011)

## **Importancia del suplemento de micronutrientes a los pacientes con PKU**

La ingestión de nutrientes inorgánicos y vitaminas en general de pacientes con PKU debe ser mayor a los valores nutrimentales de referencia para la población

mexicana (IDR e IDS) por edad a fin de evitar deficiencias causadas por la falta de productos de origen animal. Todas las fórmulas sin PHE contienen aminoácidos libres y por lo tanto son elementales, pero no todas las marcas disponibles en el mercado contienen todos los nutrimentos inorgánicos y vitaminas. Algunas fórmulas contienen cantidades muy bajas de dichos elementos, lo que no cubre completamente los requerimientos.

Por ejemplo, en el mercado existen algunas fórmulas bajas en PHE que se utilizan en pacientes con hepatopatías, estos productos son peligrosos para los pacientes con PKU, ya que no están diseñados específicamente para ellos. Uno de sus inconvenientes es el bajo contenido de TYR pues este aminoácido es esencial para estos pacientes y se debe administrar en grandes cantidades

Las concentraciones séricas de nutrimentos inorgánicos como: cobre, hierro, selenio, zinc en pacientes con PKU son inferiores a las cifras normales. Además, estos pacientes sufren mayor pérdida fecal de cobre, hierro y zinc.

Estudios recientes sugieren que el estado óseo en niños con PKU se ve dañado por la enfermedad, especialmente en pacientes con niveles altos de PHE. Existen niveles bajos de Vitamina B12, especialmente en pacientes cuya dieta no contiene el aporte recomendado de proteína intacta de origen animal o no consumen la totalidad ordenada de la fórmula elemental sin PHE. Estas deficiencias son más frecuentes en pacientes con poco apego al plan de alimentación.

También se han observado concentraciones bajas de ferritina (deficiencia de hierro) así como pocos receptores de transferrina. Así mismo, el metabolismo de la niacina, biotina y vitamina A se ve afectado en pacientes con PKU. (Guillén, S., et all 2011)

### **Fórmulas usadas en PKU**

Algunas fórmulas utilizadas para apoyo nutricional en fenilcetonuria son:

Lophlex

Lofenelac

Periflex

Phenex 1 y 2  
PhenylAde  
Phenyl Free  
Phlexy  
PKU 1, 2 y 3  
XPhe Analog  
XPhe Maxamaid  
XPhe Maxamun (Hendricks, D, 2007)

\* Nota: La fenilalanina se encuentra en el edulcorante artificial Nutrasweet (aspartamo), razón por la cual cualquier producto que contenga aspartamo se debe evitar. (Academy of nutrition, 2012)

## **Nuevas Herramientas Terapéuticas**

### Uso del glicomacropéptico (GMP)

El GMP es un glicofosfopéptido de 64 aminoácidos, que se produce durante la elaboración del queso cuando la caseína bovina es separada por acción de la quimosina para formar  $\kappa$ -caseína, la cual permanece en el cuajo y el GMP que queda en el suero de la leche. El perfil de aminoácidos del GMP carece de aminoácidos aromáticos como PHE, triptófano, TYR, arginina, cisteína e histidina; sin embargo, se encuentran otros aminoácidos como la isoleucina y la treonina dos o tres veces más que otras proteínas de la dieta. El GMP contiene cuatro aminoácidos limitantes (en muy bajas cantidades) indispensables en pacientes con PKU: histidina, leucina, triptófano y TYR, por lo cual los alimentos que se fabriquen a partir de este compuesto deben complementarse con estos aminoácidos.

Algunos estudios sugieren que el suplemento con los aminoácidos limitantes al GMP es una alternativa aceptable y segura en vez del uso de las fórmulas de aminoácidos.

El GMP constituye una nueva línea de investigación para mejorar tanto la palatabilidad como la variedad de la dieta limitada en PHE. (Calcar, S., MacLeod, E., Gleason, S, et all. 2010)

#### Uso de dihidrocloruro de sapropterina

El dihidrocloruro de sapropterina es la forma sintética de la tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor de la fenilalanina hidroxilasa, cuya acción es reducir los niveles plasmáticos de fenilalanina. Este medicamento, administrado a dosis entre 10 y 20 mg/kg/ día controla en algunos pacientes los niveles sanguíneos de PHE. Esta nueva terapia tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente, mediante una dieta menos restringida y estricta.

En un estudio realizado por Monroy-Santoyo y colaboradores (2012), se estudiaron seis pacientes con diagnóstico de hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria. Se les administró dihidrocloruro de sapropterina (Kuvan®) en tabletas de 100 mg durante 28 días. (La dosificación se realizó de acuerdo al peso del paciente al momento del inicio de la prueba a 20 mg/kg/día) y las tabletas de dihidrocloruro de sapropterina fueron tragadas o dispersadas en agua o jugo de manzana y después ingeridas por el paciente por la mañana y en ayuno.

Se calculó la ingestión de fenilalanina de cada paciente y se evaluó la respuesta a la sapropterina midiendo las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en las horas cero, ocho y 24, y en los días 7, 14, 21 y 28. El recordatorio de 24 horas se utilizó para cuantificar la ingestión de fenilalanina, antes y durante el estudio. Se tomó como respuesta positiva al fármaco una reducción mínima del 30% en los niveles sanguíneos de fenilalanina.

Cuatro de los seis pacientes respondieron positivamente al dihidrocloruro de sapropterina. (Monroy-Santoyo, S., et all, 2012)

#### Uso de aminoácidos neutros de cadena larga

Además de la PHE, los aminoácidos neutros de cadena larga incluyen TYR, triptófano, treonina, metionina, valina, isoleucina, leucina e histidina; todos ellos

comparten el mismo sistema transportador para entrar al cerebro. Los aminoácidos neutros de cadena larga compiten y bloquean la entrada de la PHE al cerebro disminuyendo su neurotoxicidad. Asimismo, las concentraciones elevadas de TYR y triptófano mejoran el metabolismo de los neurotransmisores. El bloqueo de la PHE por otros aminoácidos neutros de cadena larga también ocurre en el intestino, lo cual disminuye las concentraciones tóxicas de PHE. Los aminoácidos neutros de cadena larga pueden mejorar el desarrollo cognitivo y la calidad de vida en estos pacientes y pueden emplearse como una opción sobre todo cuando se tiene el problema de apego al plan de alimentación; son una alternativa terapéutica para pacientes adolescentes y adultos, pero se requieren más estudios sobre este tema para poder generalizar estas recomendaciones. (Spronsen, FJ., De Groot, MJ., Hoeksma, M., et al, 2010)

## Bibliografía

Aldrete, M., Méndez, R., Monzón, M. (2006). Avances terapéuticos en fenilcetonuria. Revista de Posgrado de la Cátedra de Medicina, 154, 21-22.p.21-22.

Calcar, S., MacLeod, E., Gleason, S, et all. (2010). Improved nutritional Management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. The American Journal of Clinical Nutrition, 89:1068–77. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901905>

Escott, S. (2010). Nutrición, Diagnóstico y Tratamiento. (6º ed.) Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins. p.189-190.

Guillén, S., Vela, M. (2011). Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. Acta Pediátrica de México, 32(2):107-114. Recuperado de <http://www.nietoeditores.com.mx/download/actapediatrica/Marzo-Abril2011/Acta%202.7%20ACTUALIDADES.pdf>

Hendricks, D. (2007). Manual de Nutrición Pediátrica. (4º ed.). Canada: Inter Sistemas. P.598-600

Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt F. (2009) Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria. J Pediatr Gastroenterol Nutr , 48:S2- S7. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214054>

MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, Daly A, Davies P, Asplin D, Hall K, Booth IW. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? Arch Dis Child, 91:588-93.

MacLeod, E., Ney, D. (2010) Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng, 68(2):58-69. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901905>

Marcadante, K., Kliegman, R., Behrman, R., et al. (2011). Nelson Pediatría Especial. (6º ed.). España: Elsevier Saunders

Martinez, L., Marcos, L., Marbot, R., Gutierrez, E. (2006). Las Hiperfenilalaninurias, recomendaciones para el genetista clínico. La Habana: Ciencias Médicas. P.10-14

Monroy- Santoyo, S., Belmont, L., Fernandez, C., et al.(2012). Experiencia con sapropterina en pacientes mexicanos con hiperfenilalaninemia. Acta Pediatrica Mex, 33(6):331-334.

Recuperado de <http://www.nietoeditores.com.mx/download/actapediatrica/2012>

Muñoz, T., Suarez, L. (2007). Manual Práctico de Nutrición. Madrid: Ergon

Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. (2012). J Acad Nutr Diet, 112:739-758.

Rudolph, C., Rudolph, A., Hostetter, M., et al. (2004) Pediatría de Rudolph. (21º ed.). Madrid: McGraw-Hill.

Ruiz, M., Sánchez, F., Dalmau, J. ( 2007). Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. Spain: Ergon. p.68.

Sánchez, A., Martínez, L., Arteaga, G, et al. (2008). Secuelas neurológicas en tres pacientes con fenilcetonuria clásica diagnosticada tardíamente.

Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2008/hi083e.pdf>

Spronsen FJ, De Groot MJ, Hoeksma M., et al. (2010). Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. J Inherit Metab Dis, 33:671-6.