

Casuïstiek

Een patiënt met fenylketonurie, opgespoord via de neonatale PKU-screening

P.M.W. JANSSENS¹, W. RUITENBEEK² en J.M.F. TRIJBELS²

Een patiënt wordt gepresenteerd die werd opgespoord in de neonatale PKU-screening. De patiënt werd onderzocht door middel van een BH₄-test, meting van het dihydropteridinereductase in erythrocyten en analyse van de pterines in urine. Dit leidde tot de diagnose 'klassieke fenylketonurie', als gevolg van een fenylalaninehydroxylasedeficiëntie. De biochemie, diagnostiek, typering en behandeling van hyperfenylalaninemie worden besproken.

Trefwoorden: casuïstiek, PKU, screening

Presentatie en kliniek

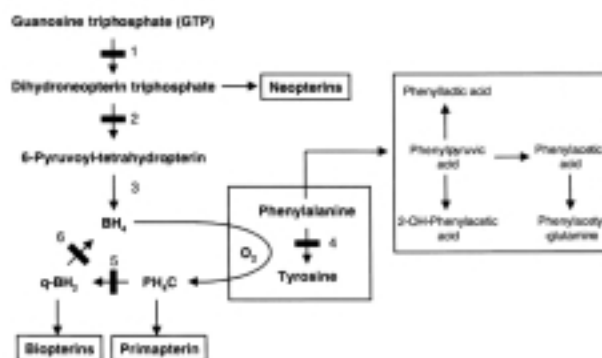
Deze casus betreft een kind van niet-consanguïne ouders, dat voldragen (41 weken) werd geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. Post partum en in de eerste levensweek, waarin initieel borstvoeding werd gegeven, werden er geen complicaties gezien. Bij de PKU-screening werd een verhoogde concentratie fenylalanine in bloed gevonden. Hierop volgde doorverwijzing naar een klinisch genetisch centrum, alwaar het kind arriveerde op dag 8 post partum. Daar werd een fraaie, alerte baby gezien, zonder zichtbare afwijkingen.

Laboratoriumonderzoek en diagnose

Vanwege het positieve PKU-screeningsresultaat werd een kwantitatieve aminozuuranalyse in bloed uitgevoerd. Hierin bleek dat op dag 8 post partum de fenylalanine (Phe)-spiegel 1592/1660 µmol/l was (twee aparte metingen; referentiewaarde 17-141 µmol/l). De spiegels van tyrosine (Tyr: 73 µmol/l, referentiewaarde 9-169 µmol/l) en andere aminozuren in bloed lagen in de referentieranges. Verder waren er in bloed normale AST (55 U/l; referentiewaarde voor deze jonge leeftijd ca. < 100 U/l) en ALT waarden (26 U/l; referentiewaarde < 50 U/l).

Om de afwijkende Phe-spiegel nader te evalueren werd onmiddellijk na opname volgens het landelijke

protocol een BH₄-test uitgevoerd (toediening van ca. 20 mg/kg tetrahydrobiopterine, afgekort BH₄) (1). Hierbij werden serum- en urinemonsters verzameld voor meting van Phe en pterines, respectievelijk. Bij de patiënt trad na toediening van BH₄ geen verlaging van de Phe-spiegel in bloed op. Dit suggereert dat de blokkade in de omzetting van Phe naar Tyr niet een gevolg was van een defect in het pterinemetabolisme, waardoor de cofactor BH₄ van het enzym fenylalaninehydroxylase (PAH) in te geringe mate zou voorkomen (figuur 1) (1-4). Bij de HPLC-analyse van de pterines in de urine werd verder een normale uitscheiding van neopterine, monapterine en pterine gezien, hetgeen bevestigde dat er geen defect in het pterinemetabolisme was. De uitscheiding van biopterine (BH₂) was laag, zoals passend is bij een PAH-deficiëntie -immers bij deficiëntie van PAH wordt de vorming van BH₂ uit BH₄ belemmerd (zie figuur 1). In de erythrocyten bleek tevens de dihydropteridinereductaseactiviteit (het enzym dat BH₂ tot BH₄ reduceert) normaal, wat verder een BH₄-regeneratiedefect uitsluit.



Figuur 1. De hydroxylering van fenylalanine in tyrosine, met de synthese en recycling van pterines in de lever. BH₄-tetrahydropterine, PH₂C-tetrahydropterinecarbinolamine, q-BH₂ gequinoleerd dihydrobiopterine. 1. GTP-cyclohydrolase, 2. 6-pyruvoyltetrahydropterinesynthetase, 3. sepiapterinereductase, 4. fenylalaninehydroxylase, 5. tetrahydropterinecarbinolamine-dehydratase, 6. dihydropteridinereductase. De enzymdefecten zijn aangegeven met een dikke streep dwars over de pijlen. Uit: ref. 4, blz 170.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem¹ en Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, Universitair Medisch Centrum Radboud, Nijmegen²

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens. Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem e-mail: PJanssens@Rijnstate.nl

Behandeling en verder beloop

Direct na verrichting van de BH₄-test onmiddellijk na opname werd vanwege de verdenking op fenylketonurie (PKU) gestopt met het geven van borstvoeding en gestart met toediening van fenylalanine-arme voeding (10 mg/kg/dag). Dit leidde tot een daling van de Phe-spiegel in bloed tot 556 µmol/l zeven dagen na opname. Nadat initieel voeding met een zeer laag gehalte Phe werd gegeven om snelle daling van de Phe-spiegel te bewerkstelligen, werd het Phe-gehalte in de voeding 5 dagen na opname verhoogd tot 40 mg/kg/dag. Ter vergelijking: normale zuigelingenvoeding bevat ca. 180 mg Phe/kg/dag. De uiteindelijk gewenste c.q. getolereerde Phe-inname werd vastgesteld aan de hand van herhaalde Phe-metingen in bloed. Na adequate instelling van een Phe-arm, Tyr-verrijkt dieet werd de ontwikkeling van de baby om de 3-6 maanden gecontroleerd, waarbij steeds ook het Phe-gehalte in bloed werd gemeten. Hierbij werd, zoals gebruikelijk, gestreefd naar een Phe concentratie van 120-360 µmol/l in bloed. Indien daar aanleiding toe was, bijvoorbeeld bij (dreigende) katabole ontregeling, werd het kind tussentijds door de behandelaar gezien en vond tevens Phe-meting plaats. De ontwikkeling van onze patiënt verliep voorspoedig tot onlangs (leeftijd van 4 jaar). De Phe-concentraties waren over het algemeen adequaat, duidend op een goede instelling; incidenteel werden waarden uiteenlopend van 55 - 1200 µmol/l gemeten. De patiënt had overigens weinig last van intercurrente infecties, zodat het aantal katabole situaties beperkt bleef.

Beschouwing

Fenylketonurie is de oorspronkelijke naam voor een van de vormen van hyperfenylalaninemie. De naam is gebaseerd op het verschijnen van karakteristieke fenylketozuren in de urine van patiënten met deficiënties in het fenylalaninemetabolisme, zoals fenylpyrodruivenzuur, (hydroxy-)fenylazijnzuur en fenylmelkzuur (figuur 1). Eigenlijk zou, gezien het metabole defect en de thans gangbare praktijk om de diagnose primair op metingen in bloed (en niet urine) te baseren, beter gesproken kunnen worden van hyperfenylalaninemie. De in de alledaagse praktijk ingeburgerde naam fenylketonurie, kortweg PKU, wordt echter doorgaans gebruikt en onder specialisten wordt daar dan mee aangeduid de meest voorkomende vorm van hyperfenylalaninemie, de vorm veroorzaakt door (aanzienlijke) deficiëntie van het enzym fenylalaninehydroxylase. De naam hyperfenylalaninemie wordt dan daarnaast gebruikt voor de mildere vormen waarbij het Phe in het bloed verhoogd is, zoals in onderstaande opsomming aangegeven. Bij (onbehandelde) PKU worden in de urine nagenoeg altijd fenylketozuren gedetecteerd, bij de mildere vormen van hyperfenylalaninemie daarentegen niet.

Verhoging van de Phe-concentratie in bloed kan verschillende oorzaken hebben:

Klassieke fenylketonurie, PKU

Hierbij is Phe fors verhoogd in liquor, bloed, en urine (2-4). In de praktijk wordt de definitieve diagnose ge-

steld door middel van meting van Phe in bloed, soms, doch zeker niet standaard, gecompleteerd met een vaststelling van de mutatie(s) middels DNA-onderzoek. Bij een Phe-concentratie > 1200 µmol/l wordt gesproken van typische klassieke PKU, bij Phe = 600-1200 µmol/l van een atypische PAH-deficiëntie. Bij klassieke PKU is het in de lever gelokaliseerde enzym fenylalanine-4-hydroxylase (PAH) verlaagd. Humaan PAH is een homopolymeer enzym, gecodeerd door een enkel genlocus. Er zijn meer dan honderd mutaties in het PAH-gen beschreven die tot PKU en hyperfenylalaninemie (zie punt 3 beneden) leiden. PAH katalyseert de omzetting van Phe in Tyr (nr. 4 in de figuur). Als gevolg hiervan treedt er ophoping van Phe in het bloed op, tot waarden van meer dan 1200 µmol/l. Tevens is er een tekort aan de metabolieten na de enzymblokkade, met name Tyr. De eerste levensweken wordt er bij patiënten echter doorgaans geen verlaagde tyrosinespiegel in het bloed gevonden (ook bij onze patiënt was het tyrosine in bloed normaal). Blijkbaar ontstaat het tekort aan tyrosine niet zo snel als de accumulatie van fenylalanine. Als gevolg van de hoge Phe-concentratie in bloed verschijnen er overflowmetabolieten van Phe, zoals fenylmelkzuur, -pyrodruivenzuur, -azijnzuur en 2-OH-fenylmelkzuur. Deze verbindingen worden wisselend verhoogd gemeten bij analyse van de organische zuren in urine. De diagnose wordt gesteld aan de hand van Phe-metingen in bloed, waarbij verlaging van het Phe-gehalte bij toediening van een Phe-beperkt dieet als bevestiging geldt. Het is niet noodzakelijk de diagnose PKU door meting van de PAH-enzymactiviteit in een leverbiopt te bevestigen. Derhalve wordt een dergelijke bevestigende enzymmeting zelden of nooit gedaan, met name niet vanwege het invasieve karakter van een leverbiopsie.

Klinisch staan bij onbehandelde PKU-patiënten neurologische symptomen, zich uitend als mentale retardatie/ontwikkelingsachterstand, op de voorgrond. Een (tenminste gedeeltelijke) biochemische verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat Phe een competitieve remmer is van het tyrosine- en tryptofaan-hydroxylase. Ophoping van Phe bij onbehandelde patiënten heeft daardoor als neveneffect dat er een tekort aan catecholamines en serotonine ontstaat, beide producten van de betreffende tyrosine- resp. tryptofaanomzetting. Ophoging van Phe gaat gepaard met verstoorde myelinisatie en eiwitsynthese in de hersenen -mogelijk secundaire effecten als gevolg van de verstoorde de neurotransmitterwerking (3). De symptomen bij onbehandelde PKU variëren sterk en kunnen zich manifesteren binnen enkele weken tot maanden na de geboorte, met een gemiddelde diagnose rond de vierde maand, indien er geen neonatale screening wordt verricht. Dat de schade pas na de geboorte ontstaat komt omdat intra-uterien het in de foetus ontstane Phe via de placenta wordt geklaard.

Deficiëntie van de co-factor van fenylalaninehydroxylase, tetrahydrobiopterine (BH₄)

Hierbij is er een deficiëntie van een van de enzymen die BH₄ aanmaken (het GTP-cyclohydrolase of het pyruvoyl-tetrahydrobiopterinesynthetase; in de figuur

nrs. 1 en 2), of die BH₄ regenereren (het tetrahydropterine-carbinolaminedehydratase of het dihydropterinereductase; in de figuur nrs. 5 en 6) (3,5,6). Analyse van de verschillende pterines in urine, tezamen met een meting van dihydropterinereductase in bloed, maakt onderscheid tussen deze typen deficiëntie mogelijk. De verhoging in het bloed (en weefsels) van Phe als gevolg van BH₄-tekort is niet altijd zeer uitgesproken, doch soms vrij mild. Zodoende worden niet alle BH₄-deficiënties door middel van de PKU-screening opgespoord. Dit maakt apart onderzoek naar pterineniveaus noodzakelijk in het geval van lichte Phe-verhoging (Phe \geq 120 $\mu\text{mol/l}$; 5,7) of onverklaarde neurologische problemen.

Patiënten met BH₄-gebrek vertonen een progressief neurologisch verval, ondanks Phe-beperking. Dit komt omdat BH₄ behalve in het Phe-metabolisme ook in andere metabole routes als cofactor een rol speelt, zoals o.m. in de synthese van de catecholamine- en serotonine-neurotransmitters (voor de tyrosine- en tryptofaanhydroxylase-enzymen, respectievelijk). Onderscheid tussen deficiëntie van het apo-enzym PAH en cofactordeficiëntie (BH₄) vindt enerzijds plaats door te onderzoeken of de Phe-spiegel van de patiënt te verlagen is door toediening van een BH₄-bolus, gecombineerd met een meting van dihydropterinereductase (het enzym dat BH₄-regeneert) in erythrocyten (5, 7), en anderzijds, door onderzoek van de uitscheiding van pterine-vormen in urine. Voor een informatieve BH₄-belastingtest dient het Phe in bloed = 400 $\mu\text{mol/l}$ te zijn, anders kan beter Phe aan de BH₄-bolus worden toegevoegd (1, 7).

Hyperfenylalaninemie

Dit is een groep met slechts milde verhogingen van Phe in het bloed, met een Phe-concentratie tussen 240 - 600 $\mu\text{mol/l}$ (ter vergelijking: de referentiewaarde bij neonaten is: Phe < 120 $\mu\text{mol/l}$ en kinderen ouder dan 1 jaar: Phe < ca. 80 $\mu\text{mol/l}$) (2-4). Hyperfenylalaninemie kan worden beschouwd als een vorm van milde PAH-deficiëntie. De neurologische schade van de verhoogde Phe-concentratie in bloed is direct gerelateerd aan de mate van de Phe-verhoging. Phe-concentraties onder de 600 $\mu\text{mol/l}$ worden niet als schadelijk gezien, vandaar dat deze groep wel als benigne hyperfenylalaninemie wordt aangeduid en in principe niet wordt behandeld.

Andere erfelijke stofwisselingsziekten, benigne en secundair verhoogd fenylalanine in bloed

Bij tyrosinemie kan Phe in bloed matig (< 300 $\mu\text{mol/l}$) (8) verhoogd zijn, doch er is een aanzienlijk meer uitgesproken verhoging van Tyr dan van Phe. Een screenend stofwisselingsonderzoek, met o.m. aminozuuranalyse in bloed, maakt onderscheid van fenylketonurie met tyrosinemie en enkele andere erfelijke stofwisselingsziekten waarbij het Phe incidenteel verhoogd kan zijn, goed mogelijk (2-4,8).

Benigne Phe-verhoging van voorbijgaande aard kan worden gevonden bij prematuren, als gevolg van een hoge eiwitname en bij parenterale voeding (4) - oorzaken die uiteraard gemakkelijk wordt onderkend. Secundair verhoogd Phe, tenslotte, is ook gerappor-

teerd in sommige gevallen van sepsis, virale hepatitis, hepatische encefalopathie, nierziekte, ernstige ontstekingsreacties en als reactie op geneesmiddelen (4, 9-11). In vrijwel al deze gevallen was niet uitsluitend het Phe verhoogd. De genoemde ziektebeelden, die uiteraard niet specifiek zijn voor kinderen, zijn op klinische gronden in de regel goed te onderscheiden van het rustige beeld zoals dat doorgaans bij een PKU-patiënt wordt gezien (zoals ook bij de onze).

Sinds 1974 wordt in Nederland bij alle baby's op dag 4-7 na de geboorte door middel van een hielprik bloed afgenomen waarin meting van Phe plaatsvindt. Behalve voor PKU worden in ons land baby's ook gescreend op congenitale hypothyreoïdie en sinds juli 2000 ook op steroïdsynthesedefecten die kunnen leiden tot het adrenogenitaal syndroom. De meting van Phe in het bloed dat op papierfilterschijfjes is verzameld, vond aanvankelijk plaats met de bekende Guthrie-test. Tegenwoordig vindt meting van Phe plaats met de zgn. Quantase-methode (een enzymatisch/colorimetrische test waarbij Phe wordt gemeten). In de toekomst zal mogelijk tandem-massaspectrometrie (waarmee meerdere metabolieten in een keer efficiënt kunnen worden gemeten) worden gebruikt.

De beslissingsniveaus die gebruikt worden bij interpretatie van de resultaten van de PKU-screening zijn zodanig ingesteld, dat er een zeer hoge sensitiviteit voor het opsporen van PKU wordt bereikt, uiteraard gepaard gaande met inlevering van de specificiteit tot op zekere hoogte. Het vervolgonderzoek dat bij overschrijden van de kritische grens wordt uitgevoerd, is bedoeld om fout-positieven te onderscheiden van echte positieven, oftewel PKU-patiënten, en vanzelfsprekend om de diagnose PKU te bevestigen. Door middel van dit neonatale screeningsprogramma is het mogelijk PKU vroegtijdig op te sporen en te behandelen voordat de te hoge concentraties Phe in het bloed de geestelijke ontwikkeling van het kind nadelig hebben kunnen beïnvloeden. Door de vroegtijdige opsporing en tijdige instelling van een Phe-arm dieet is de ontwikkeling van PKU-kinderen tegenwoordig meestal normaal. De prevalentie van PKU is 1:10.000-15.000, wat betekent dat er op de 200.000 geboorten in Nederland jaarlijks ca. 15 nieuwe PKU-patiënten worden geboren. Hyperfenylalaninemie zonder PKU komt met een prevalentie van ca. 1:20.000-40.000 wat minder vaak voor, deficiëntie van BH₄ met een prevalentie van ca. 2:1.000.000 aanmerkelijk minder vaak (3).

De neurologische schade bij PKU wordt in de eerste plaats veroorzaakt door het zich voor de blokkade ophopende substraat (Phe), en in mindere mate door gebrek aan de producten achter het blok (12). Het primaire doel van de therapie bij PKU-patiënten is zodoende het terugbrengen van het Phe-niveau in bloed tot niveaus waarbij weinig of geen schade wordt veroorzaakt. Algemeen wordt aangenomen dat het niveau waaronder geen schade optreedt 600 $\mu\text{mol/l}$ Phe in bloed is. Bij instelling wordt veiligheidshalve een Phe-niveau van 120-360 $\mu\text{mol/l}$ nagestreefd. De wijze waarop men deze verlaging van Phe

in bloed nastreeft hangt af van het moleculaire defect dat de Phe-verhoging bij de patiënt veroorzaakt. Bij patiënten met 'klassieke' fenylalaninehydroxylasedeficiëntie (PAH) is beperking van Phe in de voeding de geëigende therapie. Hiertoe dient een zeer streng voedingsregime te worden gevolgd. Bij patiënten met defecten in de pterinesynthese/regeneratie wordt doorgaans BH₄ toegediend, soms aangevuld met neurotransmitterprecursors zoals L-Dopa en hydroxytryptofaan en Phe-restrictie in de voeding (3). Het BH₄ is hierbij uiteraard het belangrijkste, want dit vult de onvolledige pterine-pool aan, wat dient te resulteren in een toename van de PAH-activiteit en normalisatie van het Phe.

Het is na adequate instelling noodzakelijk te voorkomen dat het Phe in bloed als gevolg van endogeen geproduceerd Phe stijgt. Hiertoe dienen katabole situaties (infecties, koorts, acutefasereactie) te worden vermeden. Om dit te bereiken worden infecties agressiever dan gebruikelijk behandeld met antibiotica. Omdat PAH Phe omzet in Tyr is bij PKU de vorming van Tyr verlaagd. Om voldoende aanvoer van Tyr, het produkt van de gestremde reactie en van overige essentiële-aminozuren in het algemeen te garanderen worden aminozuursupplementen (met onder meer extra Tyr) aan de voeding toegevoegd. Het is tenslotte niet gewenst als gevolg van een te strenge therapie deficiëntie van andere voedingsstoffen, waaronder aminozuren, te bewerkstelligen. Om deze reden wordt geen normalisering van de Phe-concentratie (<120 µmol/l bij baby's of <80 µmol/l boven de leeftijd van 1 jaar) nagestreefd, doch een acceptabel veilig niveau waarbij geen schade optreedt. Inmiddels is er gedurende enkele tientallen jaren ervaring met vroeg opgespoorde en behandelde PKU-patiënten. De patiënten die indertijd als eerste werden opgespoord zijn volwassen geworden en hebben de reproductieve leeftijd bereikt. Een verhoogde fenylalaninespiegel in het bloed van zwangeren kan teratogeen zijn voor de ongeboren vrucht en resulteren in groeivertraging, psychomote retardatie en andere congenitale defecten bij het embryo (13). Bij adequate behandeling, bij voorkeur begonnen voor de conceptie, is echter een ongecompliceerde zwangerschap met gezonde nakomelingen mogelijk (13, 14). Ook hierbij wordt een fenylalaninespiegel in bloed tussen 120-360 µmol/l nagestreefd. Dit resultaat mag wel gezien worden als de kroon op het werk, c.q. het proces, dat begon met opsporing en diagnose van de PKU (van de latere moeders) tijdens de vroegste kinderleeftijd, gevolgd door effectieve behandeling. Over de noodzaak van het handhaven van een streng fenylalanine-beperkt dieet bij volwassen mannen en vrouwen die geen kinderen meer (willen) krijgen heersen nog tegenstrijdige opvattingen (15, 16). Ondanks de beperkte wetenschappelijke onderbouwing voor handhaving van het dieet en de last die het volgen van het dieet met zich meebrengt, wordt het thans veelal als verstandig gezien behandeling aan te houden (15). Ongetwijfeld zal hierover in de toekomst meer duidelijkheid ontstaan.

Dankbetuiging. Wij danken Mw. drs. C. Boelen, Nijmegen en dr. A.A.J. van Landeghem, Tilburg, voor nuttig commentaar op het manuscript.

Literatuur

1. Duran M, de Klerk JBC, Smeitink JAM, Poll-The BT. Variante vormen van fenylketonurie in Nederland. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1996; 64: 59-62.
2. Blau N, Blaskovics ME. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. *Physicians's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Londen: Chapman & Hall, 1996.
3. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. In: *The metabolic basis of inherited disease*, CD-ROM, version 1.0, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. McGraw-Hill Companies, 1997: ch. 27.
4. Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninemias. In: *Inborn metabolic diseases*, 3 ed. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berge G, eds. Springer, Berlijn 2000: 170-184.
5. Blau N. Internet site over Tetrahydrobiopterine, biochemie, metabolisme en stofwisselingsziekten: www.BH4.ORG.
6. Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regulation and functions. *Bioch J* 2000; 347: 1-16.
7. Ponzzone A, Guardamagna O, Spada M, Ferraris S, Ponzzone R, Kierat L, Blau N. Differential diagnosis of hyperphenylalaninemia by a combined phenylalanine-tetrahydropterin loading test. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 655-661.
8. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, CD-ROM, version 1.0, McGraw-Hill Companies, 1997: ch. 28.
9. Maddry WC, Weber FL. Chronic hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 1975; 59: 937-944.
10. Wilmore DW. Impaired glucose flow in burned patients with gram-negative sepsis. *Surg gynaecol Obstet* 1976; 143: 720-724.
11. Delafosse B. Variations des acides amines plasmatiques au cours des hépatites graves avec encéphalopathie. *Nouv Presse Med* 1977; 6: 1207-1212.
12. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159 suppl 2: S109-113.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2001; 107: 427-428.
14. Koch R, Friedman E, Azen C, Hanley W, Levy H, Matalon R, et al. The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998, plus comment. *Eur J Pediatr* 2000; 159 Suppl 2: S156-62.
15. Cleary M, Walter JH. Assessment of adult phenylketonuria. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 450-458.
16. Huijbregts SC, de Sonnevill LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002; 40: 7-15.

Summary

A patient with phenylketonuria, detected by neonatal PKU-screening. Janssens PMW, Ruitenbeek W and Trijbels JMF. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 170-173.

A patient is described that was found in the neonatal PKU-screening program. The patient was investigated using a BH₄-test, measurement of dihydropteridine reductase in erythrocytes and investigation of pterines in urine. He proved to have classical PKU, resulting from phenylalanine hydroxylase-deficiency. The diagnostic strategy of hyperphenylalaninemia, biochemistry, types of disease and treatment are described.

Keywords: casus, PKU, screening, neonatal