

Nikolina Gaćina, mag. ing., v. pred.¹

Jerko Vučak, dr. med. spec. ped.²

VAŽNOST DIJETOTERAPIJE U LIJEČENJU FENILKETONURIJE: PRIKAZ SLUČAJA

Pregledni rad / Review paper

UDK / UDC: 615.874

DOI: 10.51650/ezrvs.16.3-4.7

Primljeno / Received: 25/08/2022

Prihvaćeno / Accepted: 22/11/2022

Fenilketonurija je najčešća urođena greška u metabolizmu aminokiselina. Nastaje zbog nemogućnosti pretvorbe esencijalne aminokiseline fenilalanina u tirozin, najčešće zbog nedovoljne produkcije ili potpunog nedostatka enzima fenilalaninhidroksilaze uslijed mutacije njenog gena. U većini razvijenih zemalja pa tako i u Republici Hrvatskoj otkriva se obaveznim novorođenačkim probirom. Liječenje se provodi strogo reguliranom doživotnom niskoproteinskom dijetoterapijom. U radu je prikazan slučaj jednogodišnje djevojčice s fenilketonurijom koja je dobro regulirana.

Ključne riječi: fenilketonurija, hiperfenilalaninemija, dijetoterapija, niskoproteinska prehrana, prikaz bolesnika.

1. Uvod

Fenilalanin (Phe) je esencijalna aminokiselina nužna za normalan rast i razvoj djece koja se mora unijeti hranom budući da je ljudski organizam ne može sam sintetizirati. Sve prirodne bjelančevine sadrže oko 4% Phe. Kod normalnog metabolizma Phe, manji dio koji se apsorbira iz crijeva iskoristi se u sintezi tjelesnih bjelančevina, a veći dio koji se ne iskoristi za sintezu bjelančevina se pretvara u tirozin (Tyr) pomoću enzima fenilalanin-hidroksilaze (PAH). Tyr se zatim pretvara u neurotransmitere dopamina, koji su bitni za normalan razvoj i rad mozga te u kožni pigment melanin.

Fenilketonurija je poremećaj navedenog normalnog metabolizma Phe koji se manifestira povećanom koncentracijom Phe u krvi i sniženom koncentracijom Tyr. Rana dijagnostika PKU i stroga niskoproteinska dijeta nužne su za normalan rast i razvoj djeteta sa PKU. Cilj rada bio je prikazati važnost stroge primjene niskoproteinske dijete na rast i razvoj djeteta sa PKU na primjeru dobre prakse.

¹ Veleučilište u Šibeniku, Trg Andrije Hebranga 11, 22 000 Šibenik, Republika Hrvatska; e-mail: ngacina@gmail.com, nikolina@vus.hr

² Specijalistička pedijatrijska ordinacija Jerko Vučak, Karla Vipauca 2, 22000 Šibenik, Republika Hrvatska; e-mail: vucakj@gmail.com

2. Fenilketonurija (PKU)

Fenilketonurija (engl. *Phenylketonuria* - PKU) je rijetka, autosomno recesivna, nasljedna metabolička bolest. Naziv fenilketonurija dao joj je norveški liječnik Absjorn Følling 1934. godine nakon identifikacije fenilketona u urinu oboljelih nastalih metaboliziranjem dijela suviška Phe. On je prvi jasno utvrdio vezu između naslijeđenog biokemijskog poremećaja i mentalne zaostalosti. Fenilketonurija je također bila i prva bolest iz skupine rijetkih metaboličkih bolesti za koju je otkrivena mogućnost dijetnog liječenja (Bickel, 1954) i prva za koju je uveden novorođenački skrining u cjelokupnoj novorođenačkoj populaciji.

Gen za PAH nalazi se na 12. kromosomu, a prema PAHvdb bazi podataka do današnjeg dana je otkriveno 1.557 različitih mutacija na PAH genu (PAHvdb baza, 2022). U 98-99 % slučajeva PKU nastaje zbog nedostatka ili potpune odsutnosti enzima PAH uzrokujući štetno nakupljanje aminokiseline Phe i njenih metabolita u krvi i mozgu. U rijetkim slučajevima PKU može biti uzrokovana poremećajem u metabolizmu tetrahidrobiopterina (engl. *tetrahydrobiopterin* - BH4) kofaktora enzima PAH (Flydal, 2013).

Globalno 0,45 milijuna osoba ima PKU, s globalnom prevalencijom 1:23.930 živorođene djece, u rasponu od najveće 1:4.000 Italija (Hillert i sur., 2020) do najniže na Tajlandu 1:227.273 i u Japanu 1:125.000 (Okano i sur., 2011). U Europi prosječna prevalencija iznosi oko 1:10.000, najveća je u Italiji i Irskoj (1:4.545), a najmanja u Finskoj (1:112.000). U Republici Hrvatskoj prevalencija PKU iznosi 1:8.333 novorođene djece (Hillert i sur., 2020).

2.1. Klasifikacija PKU

Budući da različite mutacije koje mogu biti blage, umjerene ili teške, rezultiraju različitim stupnjevima aktivnosti PAH što uzrokuje i različite stupnjeve povišenja Phe u krvi te prehranu svakog djeteta treba prilagoditi individualnoj specifičnoj toleranciji na Phe.

Tolerancija na Phe je količina Phe koju može unijeti hranom osoba s PKU-om uz održavanje koncentracije Phe u krvi unutar ciljnog raspona liječenja. Ciljni rasponi Phe u krvi su 120-360 $\mu\text{mol/L}$ za djecu do 12. godine života i žene na dijete prije začeća ili trudnoći te 120 do 600 $\mu\text{mol/L}$ za pacijente ≥ 12 godina. Većina pacijenata podnose manje od 500 mg/dan Phe (MacDonald i sur., 2020).

Ozbiljnost PKU ovisi o vrsti tj. dnevnoj toleranciji na Phe. Stoga razlikujemo klasični PKU i njegove lakše oblike. Najteži oblik poremećaja metabolizma Phe naziva se klasični PKU (engl. *classical* PKU - cPKU) koju karakterizira potpuna odsutnost ili znatno smanjenje enzima PAH te je prisutna u oko 62% ukupno oboljelih (Hillert i sur., 2020).

U rasponu od teške cPKU s koncentracijama Phe u krvi pri kliničkoj dijagnozi i prije primijenjene terapije većoj od 1200 $\mu\text{mol/L}$ do blage PKU (engl. *mild* PKU - mPKU) s koncentracijama Phe u krvi prije liječenja od 600–1200 $\mu\text{mol/L}$, nedostatak PAH rezultira visokim razinama Phe koji mogu uzrokovati ozbiljno oštećenje mozga.

Kod lakših oblika PKU (22% ukupno oboljelih) enzim PAH je manji nedostatak PAH te razine Phe nisu toliko visoke što rezultira manjim rizikom od značajnog oštećenja mozga. Blagu hiperfenilalaninemiju (engl. *mild hyperphenylalaninemia* - MHP) ima 16% ukupno oboljelih (Hillert i sur., 2020), s koncentracijama Phe u krvi prije liječenja od 120–600 $\mu\text{mol/L}$ (Camp i sur., 2014).

U Hrvatskoj udio vrsta PKU kod oboljelih iznosi: 67.7% cPKU, 19.1% mPKU i 13.2% MHP (Hillert i sur., 2020).

Maligne hiperfenilalaninemije su poremećaji metabolizma biopterina (tetrahidrobiopterin je koenzim PAH i drugih enzima koji sudjeluju u biosintezi dopamina i serotonina). Kod ovih bolesnika normalizacija koncentracije Phe dijetom ne može spriječiti razvoj mentalne retardacije i drugih neuroloških simptoma. Ovakvi bolesnici se liječe dijetom te davanjem tetrahidrobiopterina i neurotransmitera, ali s promjenjivim uspjehom (Barić, 2016).

Kod neliječene djece vide se znakovi usporenog psihomotoričkog razvoja (djeca ne nauče sjediti, stajati i hodati u pravo vrijeme), više od 25% ih ima epileptičke napadaje, imaju slabost mišićja, psihomotorički nemir, promjene ponašanja, smanjen obujam glave, hipoplaziju zubne cakline i zaostatak u tjelesnom razvoju. Vidi se i smanjena pigmentacija kože i kose zbog nedostatne sinteze melanina te karakterističan miris znoja i mokraće na miševе. Također kvocijent inteligencije neliječene djece pada na oko 40 do dobi od 2 do 3 godine i dalje se održava na toj razini (Sarnavka, 2004).

Budući da se klinička slika bolesti pojavi tek kad nastupe nepopravljiva oštećenja mozga, jedini način da se ova djeca na vrijeme prepoznaju je novorođenački probir cijele novorođene populacije.

2.2. Dijagnosticiranje PKU u Hrvatskoj

Budući da PKU ima progresivan i brz tijek, dijagnoza se treba postaviti rano u njenoj pretkliničkoj fazi ili u vrlo ranoj fazi njezina razvoja tj. u prvim danima života da bi njeno liječenje bilo uspješno. Zato se provodi novorođenački probir ili skrining (engl. *newborn screening*) tj. sekundarna prevencija (Petković Ramađa i sur., 2013). Općenito se novorođenački probir smatra jednim od najuspješnijih javnozdravstvenih programa u posljednjih 50-ak godina, čije je provođenje i ekonomski isplativo za cijelu zajednicu (Berry i sur., 2013). Uz interes djeteta koji uvijek mora biti na prvom mjestu te ovisno o učestalosti i težini metaboličke bolesti, mogućnosti njenog liječenja, postojanju dijagnostičkog testa i troškova, na nacionalnoj razini se uvodi program novorođenačkog probira.

Novorođenački probir za PKU u Hrvatskoj se počeo provoditi od 1978. godine, dok od 1986. godine spada u obavezne mjere zdravstvene zaštite novorođenčadi. Od početka provođenja probira do kraja 2016. godine otkrivena je PKU u 200 djece (KBC rebro, 2017). Od 2017. godine u Hrvatskoj započinje prošireni novorođenački probir tandemskom spektrometrijom masa (MS/MS) kojim se povećava osjetljivost (na 100%) i specifičnost probira na PKU (na 98%) uz pozitivnu prediktivnu vrijednost 86% (Huić, 2012).

Iako danas u Hrvatskoj postoje 3 metabolička centra - u Zagrebu, Osijeku i u Splitu, dijagnostika za PKU je i dalje centralizirana te se provodi u Laboratoriju za nasljedne i metaboličke bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Dijagnoza PKU se postavlja otkrivanjem povišene razine Phe i niske razine aminokiseline Tyr. Bolest se potvrđuje fluorometrijskom metodom određivanja Phe, a uzimaju se krv i urin za provjeru postojanja nedostatka faktora PAH-tetrahidrobiopterina (BH4).

2.3. Dijetoterapija PKU

Princip liječenja PKU je da se od prvih dana života hranom unosi samo onoliko Phe koliko je potrebno za ugradnju u vlastite proteine te da se time spriječi nakupljanje viška Phe u organizmu.

Rana dijagnoza i PKU dijetoterapija omogućili su većini oboljelih gotovo normalan život (Vockley i sur., 2014). Dijetoterapija se sastoji od striktno niskoproteinske prehrane koja se uvodi odmah nakon dijagnoze i provodi do kraja života uz strogi nadzor rasta i razvoja djeteta te koncentracije Phe u krvi. Kontrola bolesti tj. prehrane sa smanjenim Phe, prati se redovitim tjednim određivanjem koncentracije Phe iz krvi. Procjenjuje se somatski i psihomotorni pregled, a jednom godišnje se učini elektroencefalogram.

Glavni ciljevi PKU dijetoterapije su (MacDonald i sur., 2020):

- sprječavanje visoke koncentracije Phe u krvi (pa tako i u mozgu) strogom kontrolom unosa prirodnog proteina tj. Phe;
- zamjena prirodnog proteina sigurnim sintetskim proteinom koji ne sadrže Phe ili ga imaju vrlo malo (mješavina aminokiselina/dodatak ili proteinska zamjena);
- postizanje normalnog rasta i stanja uhranjenosti.

Kod svih pacijenata preporučuje se koncentraciju Phe održavati u rasponu 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ (Vockley i sur., 2013).

Dijetoterapija kod PKU uglavnom se zasniva na prirodnoj hrani s niskim sadržajem bjelancevina (pojedine vrste žitarica, voća i povrća) i medicinskim pripravcima hidrolizatima bjelancevinama ili mješavinama esencijalnih aminokiselina koji ne sadrže Phe. Dojenčad se hrani posebnim adaptiranim mlijekom u kojem nema Phe uz dodatak manjih količina majčina mlijeka ili uobičajenog adaptiranog mlijeka.

Kod većine PKU bolesnika, prirodni proteini ili Phe iz hrane je ograničen na 25% ili manje od redovnog unosa kako bi se održale koncentracije Phe u krvi unutar ciljnih raspona europskih PKU smjernica (van Wenberg, 2017). To obično zahtijeva izbjegavanje ili ograničavanje unosa svih visoko proteinskih namirnica kao što su: meso, jaja, riba, mlijeko (kravlje, kozje, ovčje) i mliječni proizvodi životinjskog podrijetla, orašasto voće, sjemenke, žitarice (pšenica, zob, raž, ječam), pseudožitarice (kvinoja, amarant i heljda), mahunarke (soja, leća), želatina i biljne alge (spirulina) i zaslađivač aspartam (Evans i sur, 2020). Hrana i piće koji sadrže aspartam su: gazirana pića, voćni sokovi, voćni čaj, milkshake prašci/sirupi, smoothie-ji, gume za žvakanje, žele, slatkiši (Evans i sur, 2020).

Zaslađivači i druge alternativne prikladne za PKU oboljele su: acesulfamin K (E950), saharin (E954), glikozidi stevije, sukraloza (E955), fruktoza, sukroza, maltodekstrin, manitol, sorbitol i ksilitol (MacDonald i sur., 2020).

Slika 1. Piramida PKU prehrane



Izvor: MacDonald, A. i sur. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. Orphanet journal of rare diseases, 15(1), 1-21.

Uravnotežena PKU prehrana podrazumijeva (MacDonald i sur., 2020):

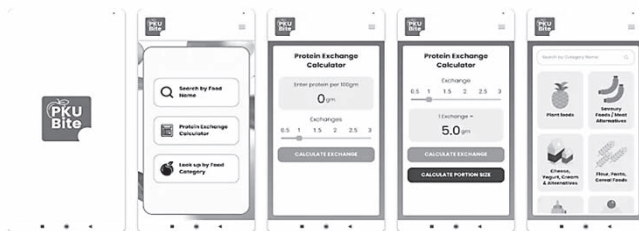
- Konzumaciju propisane doze proteinske zamjene u najmanje 3 jednake doze raspoređene za cijeli dan, s napomenom da proteinski pripravci obično sadrže i adekvatnu količinu vitamina, minerala i esencijalnih masnih kiselina. Ukoliko ovi navedeni esencijalni nutrijenti nisu zastupljeni u proteinskim pripravcima, treba ih uvesti u obliku dodataka prehrani i pratiti biokemijski status uhranjenosti (naročito vitamin B₁₂).
- Unos Phe jednakomjerano raspoređen u danu.
- Konzumaciju voća i povrća s niskim sadržajem Phe - 5 porcija dnevno s najmanje jednom porcijom u svakom obroku (koristeći veličinu šake pacijenta kao smjernicu porcije voća/povrća).
- Konzumaciju niskoproteinske PKU hrane, kruha i tjestenine uz većinu obroka, da bi se zadovoljio dovoljan dnevni energetske unos.
- Dodatan unos vode pri konzumaciji proteinskih zamjena.

Voće s niskim sadržajem Phe koje se može konzumirati bez prethodnog vaganja su: jabuke, kruške; marelice, breskve, nektarine, šljive, višnje, trešnje; citrusno voće (naranče, grejp, limun, limeta, mandarina, klementine); borovnice, brusnice, murve, kupine, jagode; banane, ananas, kivi, mango; lubenica, dinja; grožđe, groždice (MacDonald i White, 2015).

U povrće s niskim sadržajem Phe koje se može konzumirati bez prethodnog vaganja spadaju: avokado, artičoke, cikla, kupus, mrkva, kapare, selen, cikorija, krastavci; salate (endivija, radić); češnjak, crveni luk, mladi luk, bundeva, slatki krumpir, rajčica, peršin i drugi začini, paprike (MacDonald i White, 2015).

Od prosinca 2021. dostupna je mobilna aplikacija *PKU bite* pomoću koje roditelji, starije i šira obitelj mogu na osnovi vrste i količine unijete hrane u cjelodnevnom obroku regulirati unos Phe kod PKU oboljele djece.

Slika 2. *PKU bite* – mobilna aplikacija za izračun količine Phe unesene hranom u cjelodnevnom obroku



Izvor: https://play.google.com/store/apps/details?id=com.app.pkubite&hl=en_US&gl=US

Liječenje bi trebalo trajati doživotno. Ukoliko oboljeli od PKU prestanu s adekvatnom dijetoterapijom i kontrolom unosa Phe hranom, dolazi do neuroloških promjena koje se manifestiraju kao poteškoće pri učenju (loše pamćenje, loša koncentracija, slabe vještine rješavanja problema) i ponašanju (promjene raspoloženja), loša vizualno-motorička koordinacija, umor, drhtanje i depresija.

Posebno je važna dobra kontrola razine Phe u krvi kod trudnica, jer visoke koncentracije Phe dovode do oštećenja ploda iako sam plod nema PKU. Oštećenja nastaju u mozgu, srcu i drugim organima ploda (fenilketonurična embriopatija). Preporučena razina Phe u žena koje planiraju trudnoću i trudnica je ispod 300 $\mu\text{mol/L}$ (Barić, 2016).

Prehrambena restrikcija na Phe može biti jedini oblik liječenja ili se može kombinirati s uporabom lijekova (MacDonald i sur., 2020).

Prognoza neliječene PKU je loša. Uz propadanje mentalnih funkcija, epilepsiju i ostale komplikacije, oko polovica neliječenih doživi 20 godina, a trećina 30 godina života. Osim osobne nesreće, ova djeca su velik teret obitelji i društvu. Rano otkrivena i dosljedno liječena djeca ni po čemu se ne razlikuju od zdravih vršnjaka (Barić, 2016).

3. Prikaz bolesnika s dobro reguliranom PKU

Jednogodišnja djevojčica rođena je iz uredne trudnoće i poroda, od zdravih roditelja koji nisu u srodstvu. Obiteljska anamneza je neupadna. Porod je bio u terminu, porodna težina i duljina su bili u granicama normale, Apgar score je bio 10/10. Treći dan je otpuštena iz rodilišta urednog statusa. Kući se hranila kombinacijom dojenja i adaptiranog preparata mlijeka (*Novalac 1*). Jedanaestog dana života pregledana je u Ambulanti za bolesti metabolizma radi pozitivnog skrining testa na PKU. Tada je uzeta krv za potvrdu dijagnoze određivanjem aminokiselina u plazmi kvantitativno te za test na pterine. Roditeljima je objašnjena priroda bolesti, način nasljeđivanja, mogućnosti liječenja te su dobili informativnu brošuru. Djetetu je modificirana prehrana te je uključen preparat *PKU Anamix Infant* koji se kombinira s *Novalacom* i podojima. *PKU Anamix* je dojenačka formula oslobođena Phe, ali sadrži sve ostale potrebne aminokiseline, ugljikohidrate, masti, vitamine, minerale i oligoelemente potrebne

u dojenačkoj prehrani. Osim navedene kombinirane prehrane, djetetu je započeta suplementacija vitaminom D u dozi od 1000 i.j. dnevno. Razina Phe u krvi se određivala 1 puta tjedno i čitavo vrijeme je bila u granicama normale (<300 µmol/L).

Dijete odlično napreduje i u dobi od šest mjeseci je uredno razvijena za dob. Jede pet mliječnih obroka 150-180 ml, u svakom obroku su po dvije mjerice *Novalaca* što je oko 200 mg Phe u danu, uz dodatak još jedne kašice od oko 50 mg Phe, što je ukupno 250-300 mg Phe u danu. Uz to su nalazi Phe u granicama normale. Tjelesne funkcije su uredne. Cijepljena je redovito.

Roditelji imaju potporu i od strane dijetetičara. U dobi od godine dana djetetu se uvode u prehranu posebne zamjene za tjestenin, rižu, jaja (*Loprofin*) te mješavina brašna s malo proteina i malo Phe, kako bi prehrana bila što raznovrsnija. Djevojčica je težinom i visinom u gornjim granicama normale, hoda, govori prve riječi i u svom razvoju ni po čemu ne odstupa od svojih vršnjaka. Koncentracije Phe u krvi se redovito provjeravaju jednom tjedno i stalno su u granicama normale.

4. Zaključak

PKU je nasljedna metabolička bolest koja ako se ne liječi dovodi do oštećenja mozga te do razvoja teške mentalne retardacije praćene i drugim poremećajima. Ukoliko se PKU prepozna u prvim danima života i prehrana se prilagodi ovom poremećaju, djeca imaju normalan život koji se ne razlikuje od onoga u zdravih vršnjaka.

Ovaj prikaz bolesnika ukazuje na veliku važnost obaveznog novorođenačkog probira, kojim je omogućeno rano otkrivanje PKU, kao i na važnost stroge niskoproteinske dijetete koja ima pozitivan utjecaj na rast i razvoj djeteta.

LITERATURA

1. Barić I. 2016. *Nasljedne metaboličke bolesti*. U: Mardesić D, Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; str. 127-192.
2. Berry, S.A., Brown, C., Grant, M., Greene, C.L., Jurecki, E., Koch, J., ... & Cederbaum, S. 2013. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. *Genetics in medicine*, 15(8), 591-599.
3. Bickel, H., Gerrard, J., Hickmans, E. M. 1954. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuria child. *Acta Paediatrica*, 43(1), 64-77.
4. Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... & Young, J. M. 2014. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism*, 112(2), 87-122.
4. Evans, S., Adam, S., Adam, S., Allen, H., Ashmore, C., Bailey, S., ... & MacDonald, A. 2020. Uniformity of food protein interpretation amongst dietitians for patients with phenylketonuria (PKU): 2020 UK National Consensus Statements. *Nutrients*, Vol: 12(8), 2205.
6. Flydal, M.I., Martinez, A., 2013. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life*. Vol. 65(4):341-9. doi: 10.1002/iub.1150.
7. Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burto, B.K., Carducci, C., ... & Blau, N. 2020. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, Vol: 107(2), 234-250.

8. Huić M., 2012. Prošireni novorođenački probir nasljednih metaboličkih bolesti tehnikom tandemске spektrometrije masa (engl. *Tandem mass spectrometry in expanded newborn screening for inherited metabolic disorders: HTA*): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 04/2012. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb.
9. KBC Rebro, 2017. *Informacije javnosti o novorođenačkom probiru*. Dostupno na: <https://www.kbc-zagreb.hr/informacije-javnosti-o-novorodjenackom-probiru.aspx> [pristupljeno 19.08.2022.]
10. MacDonald, A., White, F. 2015. Amino acid disorders. In Shaw, V, editor. *Clinical Paediatric Dietetics*. Chichester: Wiley Blackwell. p. 430
11. MacDonald, A., Van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., ... & Van Spronsen, F.J. 2020. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet journal of rare diseases*, Vol: 15(1), 1-21.
12. Okano, Y., Kudo, S., Nishi, Y., Sakaguchi, T., Aso, K. 2011. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. *Journal of human genetics*, 56(4), 306-312.
13. PAHvdb baza: *Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database*, 2022. Dostupno na: <http://www.biopku.org>, [pristupljeno 14.08.2022.]
14. Ramadža, D., Sarnavka, V., Škaričić, A., Fumić, K., Barić, I. 2013. Novorođenački skrining u Hrvatskoj i u svijetu. *Paediatr Croat*, Vol: 57:350-7.
15. Sarnavka, V. 2004. Novorođenački skrining. *Paediatr Croat*, 48(1), 197-203.
16. Van Wegberg, A.M.J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A.M., ... & Van Spronsen, F.J. 2017. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, Vol: 12(1), 1-56.
17. Vockley, J., Andersson, H.C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., i sur. 2014. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med*. Vol: 16(2):188-200.

Summary

THE IMPORTANCE OF DIET THERAPY IN THE TREATMENT OF PHENYLKETONURIA: A CASE REPORT

Phenylketonuria is the most common inborn error of amino acid metabolism. It is caused by the impossibility of converting the essential amino acid phenylalanine into tyrosine, most often due to insufficient production or a complete lack of the enzyme phenylalanine hydroxylase due to a mutation in its gene. In most developed countries, including Croatia, it is detected through mandatory newborn screening. Treatment is carried out with strictly regulated lifelong low-protein diet therapy. The case of a one-year-old girl with phenylketonuria, which is well-regulated, is presented.

Keywords: phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, diet therapy, low-protein diet, case report.