

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Phenylketonuria: epidemiology, etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment: a review of the literature

Paulius Kristupas Baikauskas¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lietuva*

Abstract

Background. Phenylketonuria is the most common congenital autosomal recessive disease of amino acid metabolism, which, if untreated, can clinically manifest with varying degrees of neurological deficit. The condition is usually diagnosed in the neonatal period during universal newborn screening.

Aim. Based on the latest scientific literature, summarize and present information about the latest treatment options for phenylketonuria and their solutions.

Methods. Literature review was performed using PubMed, ScienceDirect databases. Scientific articles analyzed according to keywords and their combinations: phenylketonuria epidemiology, pathophysiology, treatment. 21 publications reviewed.

Results. Specific treatment of phenylketonuria is applied to blood phenylalanine concentration $> 360 \mu\text{mol/l}$. Regardless of pathophysiology of phenylketonuria, it is recommended to consume a balanced medical diet throughout life, to obtain the majority of calories from carbohydrate-rich foods and to avoid products rich in phenylalanine. Medical treatment is selected based on pathophysiology of phenylketonuria: in the case of a defect in the synthesis of cofactor BH₄ or a mutated PAH enzyme, synthetic sapropterin dihydrochloride can be prescribed, and in the case of difficult-to-control phenylalanine concentration in the blood, phenylalanine ammonia lyase (PAL) is prescribed.

Conclusions. Specific treatment of phenylketonuria is based on strict low-phenylalanine diet. Medical treatment with sapropterin dihydrochloride or phenylalanine ammonia lyase should be prescribed based on the pathophysiology of the disease and be combined with nutritional recommendations.

Keywords: phenylketonuria epidemiology, pathophysiology, treatment.

Fenilketonurija: epidemiologija, etiologija, patofiziologija, diagnozė, gydymas: literatūros apžvalga

Paulius Kristupas Baikauskas¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Fenilketonurija yra pati dažniausia įgimta autosominė recesyvinė aminorūgščių metabolizmo liga, kuri negydoma gali kliniškai pasireikšti įvairaus lygio neurologiniu deficitu. Būklė paprastai diagnozuojama neonataliniame periode visuotinės naujagimių patikros metu.

Tikslas. Remiantis naujausia mokslinė literatūra, apibendrinti ir pateikti informaciją apie fenilketonurijos naujausias gydymo galimybes ir jų išeitį.

Metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed, ScienceDirect duomenų bazes. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: fenilketonurijos epidemiologija, patofiziologija, gydymas. Apžvelgta 21 publikacija.

Rezultatai. Specifinis fenilketonurijos gydymas taikomas fenilalanino koncentracijai kraujyje esant $> 360 \mu\text{mol/l}$. Nepriklausomai nuo fenilketonurijos patofiziologijos rekomenduojama visą gyvenimą vartoti subalansuotą medicininį maistą, didžiąją kalorijų dalį gauti vartojant angliavandeniais praturtintą maistą ir vengti gausiai fenilalanino turinčių produktų. Medikamentinis gydymas parenkamas remiantis fenilketonurijos patofiziologija: esant kofaktoriaus BH4 sintezės defektui arba mutaciniam PAH fermentui gali būti skiriamas sintetinis sapropterino dihidrochloridas, o esant sunkiai kontroliuojamai fenilalanino koncentracijai kraujyje skiriama fenilalanino amoniako liazė (PAL).

Išvados. Specifinis fenilketonurijos gydymas grindžiamas griežta mažai fenilalanino turinčia dieta. Medikamentinis gydymas sapropterino dihidrochloridu arba fenilalanino amoniako liaze turi būti skiriamas remiantis ligos patofiziologija ir būti derinamas su mitybos rekomendacijomis.

Raktažodžiai: fenilketonurijos epidemiologija, fenilketonurijos patofiziologija, fenilketonurijos gydymas.

1. Įvadas

Fenilketonurija (PKU) – pati dažniausia įgimta autosominė recesyvinė aminorūgščių metabolizmo liga, kurią sukelia patologiniai pakitimai fenilalanino hidroksilazės (PAH) gene arba esant fenilalanino metabolizmui reikalingo kofaktoriaus tetrahidrobiopterino (BH4) stygiui [1]. Negydomiems pacientams stebimas aminorūgšties fenilalanino (Phe) koncentracijos kraujyje padidėjimas. Ilgalaikis Phe koncentracijos padidėjimas pacientams sukelia sunkius intelekto sutrikimus, epilepsiją, elgesio ir psichikos problemas [2]. Diagnozė daugumoje valstybių paprastai patvirtinama visuotinės naujagimių patikros metu atlikus kraujo testą fenilalanino koncentracijai nustatyti. Pagrindinis PKU gydymas paremtas griežta dieta ir specifinių amino rūgščių mitybos racione ribojimu [3].

2. Metodika

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazines. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: fenilketonurijos epidemiologija, fenilketonurijos patofiziologija, fenilketonurijos gydymas. Išnagrinėta 21 publikacija.

3. Rezultatai

3.1. Epidemiologija ir etiologija

2020 m. atliktos epidemiologinės PKU studijos metu paskaičiuota, kad pasaulinis PKU paplitimas naujagimių tarpe yra 1:23930, prognozuojama, kad pasaulyje yra apie 0,45 milijono fenilketonurija sergančių žmonių, iš kurių dviem trečdaliams reikalingas aktyvus gydymas dieta. Tos pačios studijos metu paaiškėjo, kad didžiausias PKU paplitimas būdingas Europoje (pvz.: Italijoje 1:4000, Airijoje 1:4500) ir kai kuriose Artimųjų rytų (pvz. Jordanija 1:5000, Turkija 1:6667) valstybėse gyvenančių žmonių tarpe. Žemiausias PKU dažnis

aptiktas Azijos šalyse (pvz. Tailande 1:227273, Japonijoje 1:125000) [4]. Įdomu, kad PKU pasireiškimas Suomijoje (1:112000) buvo gerokai mažesnis nei kitose Europos šalyse [5]. Taip pat galvojama, kad islamo kultūroje neretos santuokos tarp giminaičių, ypač tarp pirmos eilės pusbrolių, gali turėti įtakos tarp didesnio autosominių recesyvinių ligų paveldėjimo dažnio [6].

PKU dažniausiai yra sukeliamas atsiradus genetinėms PAH geno variacijoms 12 chromosomoje. Šie pakitimai gali būti paveldimi autosominiu recesyviniu būdu ir lemti dalinę ar absoliučią fenilalanino hidrolazės (PAH) baltymo disfunkciją ar šio baltymo nebuvimą. Kartais funkcinis PAH nepakankamumas gali būti sukeltas kofaktoriaus tetrahidrobiopterino (BH4) nebuvimo, dėl įgimtų defektų biopterino sintezėje (GTP ciklohidrolazės (GTPCH) arba 6-piruvil-tetrahydropterin sintazės (PTPS) trūkumas) arba biopterino perdirbime (dihidropteridino reduktazės (DHPR) arba pterin-4a-karbinolamino dehidratazės (PCD) trūkumas) [3].

3.2. Patofiziologija

Fenilalanino hidroksilazė (PAH) yra tetramerinis geležies turintis monooksigenazės fermentas katalizuojantis fenilalanino hidroksilinimą į tiroziną (Tyr). Šiai reakcijai yra reikalingas molekulinis deguonis kaip kofaktorius ir redukuotas pterinas (BH4) kaip kosubstratas. Tirozinas naudojamas daugelyje metabolinių procesų, įskaitant neuromediatorių dopamino, adrenalino ir norepinefrino gamyboje, tiroksino gamybai skydliaukėje, melanino gamybai melanocituose, katabolizmui Krebso cikle. Funkcinis PAH aktyvumo trūkumas sukelia hiperfenilalaninemiją (HPA), nedidelį tirozino trūkumą, esant sunkiai HPA sukelia fenilpiruvato ir kitų fenilketonų išsiskyrimą kartu su šlapimu [3].

Įrodyta, kad padidėjusi fenilalanino koncentracija smegenyse gali pakenkti neuropsichosocialinei funkcijai [7]. Vaizdinių galvos smegenų tyrimų aprašymai leidžia įtarti baltosios smegenų medžiagos pažeidimus, susijusius su sumažėjusiu mielino susidarymu baltojoje smegenų medžiagoje [8]. Fenilalanino patekimą į smegenis per hematoencefalinį barjerą medijuoja neutralių amino rūgščių nešiklis L-aminorūgščių transporteris 1 (LAT1). Šis nešiklis taip pat svarbus tirozino, dopamino ir norepinefrino prekursoriaus, ir triptofano, serotonino prekursoriaus, pernešimui per hematoencefalinį barjerą, tačiau per didelę fenilalanino koncentraciją gali inhibuoti LAT1 veiklą ir tokių būdų sutrikdyti neurotransmiterių ir baltymų sintezę smegenyse [9].

3.3. Diagnostika

Nustačius hiperfenilalaninemiją reikalingas tolimesnis ištyrimas diferenciacijai tarp PAH trūkumo ir BH4 metabolizmo sutrikimo. Pterinų koncentracijos tyrimas ir DHPR aktyvumo matavimas atliekamas sauso kraujo lašo (Dried blood spots (DBS)) testu, tačiau taip pat gali būti atliekamas tiriant šlapimo mėginį. Tais atvejais, kai pterinų ir DHPR analizės rezultatai gali vėluoti, galima atlikti 24 valandų BH4 pakrovimo testą. Atliekant šį testą naujagimiui per burną skiriama 20 mg/kg sapropterino dihidrochlorido. Fenilalanino koncentracija DBS testu matuojama prieš pakrovimą ir praėjus 4, 8, 16 ir 24 valandoms po pakrovimo. Praėjus 8 valandoms po pakrovimo testo naujagimiams turintiems BH4 metabolizmo defektą stebimas reikšmingas Phe koncentracijos sumažėjimas kraujyje, tuo tarpu naujagimiams, sergantiems BH4 reaktyvia PKU forma arba turintiems DHPR trūkumą, paprastai stebimas daug lėtesnis Phe koncentracijos sumažėjimas. Jei Phe koncentracija nekinta, pacientas tikriausiai turi PAH fermento trūkumą [3]. Šis tyrimas nėra iki galo

tikslus, nes naujagimių, kurių BH4 apkrovos testas naujagimystėje buvo neigiamas, gali būti teigiamas vyresniame amžiuje, todėl testą yra tikslinga kartoti ateityje [11].

3.4. Gydymas

Negydomiems PKU sergantiems pacientams reikšminga neurologinė disfunkcija pasireiškia apie 75 % atvejų, vėluojant pradėti specifinį PKU gydymą kas 4 savaites stebėtas 4 intelekto taškų (IQ) kritimas [12,13]. Iš pat pradžių gimę naujagimiai nerodo jokių fizinių PKU požymių, tačiau esant didelei fenilalanino koncentracijai su laiku vaikams pradeda vystytis protinis atsilikimas, elgesio sutrikimai, pasireiškia traukuliai, gali sumažėti odos ir plaukų pigmentacija [2]. 2019 m. atliktos studijos metu buvo tiriami 22 pacientai, kuriems PKU diagnozuota iki pradėjus atlikti visuotinę naujagimių patikros programą ir dėl šios priežasties nebuvo taikytas aktyvus gydymas. 9 iš šių pacientų PKU buvo diagnozuota neonataliniu periodu, 6 PKU dianozuota amžiuje tarp 1,5 ir 6 metų ir 7 pacientams diagnozė patvirtinta suaugusiųjų amžiuje. Dažniausiai pasireiškiantys klinikiniai neurologiniai simptomai buvo hiperrefleksija (73 %), spastinė paraparezė (55 %), viršutinių galūnių tremoras (36 %), regėjimo aštrumo sutrikimas (18 %), dizartrijs (19 %), smegenėlių ataksija (18 %), parkinsonizmas (18 %), distonija (14 %) ir epilepsija (9 %) [13].

Sprendimas pradėti aktyvų PKU gydymą yra priimamas remiantis Phe koncentracija kraujyje. Egzistuoja sutarimas, kad negydomų pacientų tarpe Phe koncentracijai kraujyje esant $< 360 \mu\text{mol/l}$, gydymas nėra reikalingas ir kad gydymą reiktų pradėti, kai Phe koncentracija yra $> 360 \mu\text{mol/l}$, ilgalaikis $> 600 \mu\text{mol/l}$ Phe koncentracijos padidėjimas yra siejamas su suboptimaliomis išeitimis, todėl gydymas turėtų būti tęsiamas visą gyvenimą [15].

1) Dieta su mažu fenilalanino kiekiu

Pagrindinis gydymo tikslas yra suteikti pakankamai natūralių baltymų sveikam ir augimai palaikyti, tačiau tuo pat metu palaikyti Phe koncentraciją normaliaame diapazone. Šį tikslą sunku pasiekti nenaudojant specialiai tam pritaikyto medicininio maisto turinčio labai mažai fenilalanino. Viena iš seniausių ir vis dar plačiai naudojamų medicininio maisto formų yra geriamasis Phe neturintis aminorūgščių mišinys, paprastai subalansuotas su kitomis maistinėmis medžiagomis. Taip pat yra mažai baltymų turinčių maisto produktų, kurie suteikia daugiau mitybos įvairovės [16].

Fenilalanino tolerancija pacientams sergantiems PKU skiriasi priklausomai nuo amžiaus, todėl norint užtikrinti tinkamą Phe koncentraciją kraujyje reikalinga nuolatinė priežiūra. Iki 1 m. amžiaus Phe koncentracija turėtų būti matuojama kartą per savaitę, nuo 1 iki 12 metų amžiaus kraujo tyrimus reikalinga atlikti kas dvi savaites, > 12 m. amžiuje tyrimą tikslingą kartoti kartą per mėnesį [17]. Laikantis dietos rekomenduojama medicininį maistą vartoti 3-4 k. per dieną lygiomis porcijomis, skatinama valgyti vaisius ir daržoves turinčius ≤ 75 mg/100 g Phe, svarbu mitybą grįsti mažai baltymų turinčiu maisto racionu, pagrindinį kalorijų kiekį gauti iš angliavandenių (duona, makaronai), dėl padidėjusios karieso išsivystymo rizikos – reguliariai lankytis pas odontologą, vengti dirbtinio saldiklio aspartamo (E951), kurio 56 % metabolizuojama į laisvą fenilalaniną [18].

2) Sapropterino dihidrochlorido vartojimas kaip papildomas gydymas kartu su mažai fenilalanino turinčia dieta

Sapropterino dihidrochloridas yra sintetinė tetrahydrobiopterino (BH4), natūralaus fenilalanino hidroksilazės kofaktoriaus, forma. Gydymas skiriamas pacientams turintiems BH4 sintezės defektą, tačiau taip pat yra naudojamas mutacinio

PAH fermento aktyvacijai [16]. Tyrimų metu stebėta, kad skiriant sapropterino dihidrochlorido 20 mg/kg per parą 56 % pacientų Phe lygis per 8 dienas sumažėjo 30 %. Teigiamai į gydymą sapropterino dihidrochloridu reagavusiems pacientams rekomenduota toliau laikytis mažai fenilalanino turinčios dietos, tačiau pagerėjus Phe tolerancijai jie galėjo rinktis platesnį natūralių baltymų turintį maistą [19].

3) Fenilalanino amoniako liazė (PAL)

2018 m. FDA patvirtintas gydymas PAL skirtas sunkiai kontroliuojamai Phe koncentracijai gydyti [20]. PAL veikia kaip pakeičiamoji fermentų terapija, kurioje deficitinis PAH yra pakeičiamas kitu fermentu, kuris gali pakeisti dalį PAH funkcijos metabolizuodamas Phe į trans-cinamono rūgštį ir mažą kiekį amoniako, kurie yra ekskretuojami kartu su šlapimu [16]. Pacientų, gydytų 12 mėnesių, tarpe Phe lygis sumažėjo 51 %, o 24 mėnesius gydytų tarpe – 69 %, per 24 mėnesius 68 % pacientų plazmos Phe lygis buvo ≤ 600 $\mu\text{mol/l}$, 61 % ≤ 360 $\mu\text{mol/l}$ ir 51 % pacientų ≤ 120 $\mu\text{mol/l}$ [21].

4. Išvados

Fenilketonuja yra dažniausias įgimtas autosominis recesyvinis aminorūgščių apykaitos sutrikimas. Kliniškai šis sutrikimas vėlesniame amžiuje pasireiškia neurologiniu deficitu negydomiems arba nedidžios ligos patofiziologijos gydymas gali skirtis, tačiau labai svarbi nuolatinė mažai fenilalanino turinti dieta ir subalansuoto medicininio maisto nuolatinė vartoseną. Esant BH4 kofaktoriaus sintezės defektui arba mutaciniam PAH fermentui gali būti skiriamas sintetinis sapropterino dihidrochloridas. 2018 m. FDA patvirtintas gydymas fenilalanino amoniako liaze skirtas sunkiai kontroliuojamai Phe koncentracijai mažinti.

Literatūros šaltiniai

1. Kaufman S. Phenylketonuria: biochemical mechanisms, 1–32. In: Agranoff BW, Aprison MH (eds): *Adv Neurochem*, 1976, vol 2. Plenum Press, New York.
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010 Oct 23;376(9750):1417-27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0. PMID: 20971365.
3. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 20;7(1):36. doi: 10.1038/s41572-021-00267-0. PMID: 34017006; PMCID: PMC8591558.
4. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A. et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*. 2020 Aug 6;107(2):234-250. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32668217; PMCID: PMC7413859.
5. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet*. 1995 Dec;32(12):976-8. doi: 10.1136/jmg.32.12.976. PMID: 8825928; PMCID: PMC1051781.
6. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Feb;63(2):34-43. doi: 10.3345/kjp.2019.00465. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32024337; PMCID: PMC7029670.
7. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct;159 Suppl 2:S109-13. doi: 10.1007/pl00014370. PMID: 11043156.
8. Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, Davis KR. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology*. 1990 Nov;177(2):437-40. doi: 10.1148/radiology.177.2.2217781. PMID: 2217781.
9. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010 Oct 23;376(9750):1417-27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0. PMID: 20971365.
10. Zhang D, Li W, Zhang J, Tang W, Qian C, Feng M, Chu Q, Ye J. Study on urinary metabolic profile of phenylketonuria by micellar electrokinetic capillary chromatography with dual electrochemical detection--potential clinical application in fast diagnosis of phenylketonuria. *Anal Chim Acta*. 2011 May 23;694(1-2):61-6. doi: 10.1016/j.aca.2011.03.044. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21565303.
11. Anjema K, Hofstede FC, Bosch AM, Rubio-Gozalbo ME, de Vries MC, Boelen CC, van Rijn M, van Spronsen FJ. The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value? *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Jan 29;11:10. doi: 10.1186/s13023-016-0394-2. PMID: 26822130; PMCID: PMC4731980.
12. Zhang D, Li W, Zhang J, Tang W, Qian C, Feng M, Chu Q, Ye J. Study on urinary metabolic profile of phenylketonuria by micellar electrokinetic capillary chromatography with dual electrochemical detection--potential clinical application in fast diagnosis of phenylketonuria. *Anal Chim Acta*. 2011 May 23;694(1-2):61-6. doi: 10.1016/j.aca.2011.03.044. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21565303.
13. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1990 May;65(5):472-8. doi: 10.1136/adc.65.5.472. PMID: 2357082; PMCID: PMC1792169.
14. Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: new cases and review of the literature. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):531-542. doi:

- 10.1007/s00415-019-09608-2. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701331.
15. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28082082.
16. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs.* 2019 Apr;79(5):495-500. doi: 10.1007/s40265-019-01079-z. PMID: 30864096.
17. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 12;12(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2. PMID: 29025426; PMCID: PMC5639803.
18. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 30;15(1):171. doi: 10.1186/s13023-020-01391-y. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 1;15(1):230. PMID: 32605583; PMCID: PMC7329487.
19. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, Kakkis ED, Crombez EA, Grange DK, Harmatz P, Lipson MH, Milanowski A, Randolph LM, Vockley J, Whitley CB, Wolff JA, Bebchuk J, Christ-Schmidt H, Hennermann JB; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2009 May;154(5):700-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.040. Epub 2009 Mar 4. PMID: 19261295.
20. *PALYNZIQ.* (2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761079s000lbl.pdf
21. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, Harding CO, Bilder DA, Weng HH, Olbertz J, Merilainen M, Jiang J, Larimore K, Gupta S, Gu Z, Northrup H; PRISM investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018 May;124(1):27-38. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.006. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29653686.