

고페닐알라닌혈증의 진단 및 평가

순천향대학교 서울병원 소아청소년과

이 정 호

Differential Diagnosis of Hyperphenylalaninemias

Jeongho Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

All infants should be screened for phenylketonuria (PKU) within the three days of life, in order to allow timely dietary intervention to protect children with PKU from neurologic damage in Korea. A commonly used cut-off level for diagnosis of PKU is 240 $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL). Up to 2% of cases of hyperphenylalaninemias (HPA) detected by the screening test will account for a disorder of BH₄ metabolism. Therefore, analysis of blood or urinary pterins is essential, backed up with measurement of DHPR activity, as this allows differentiation of BH₄ disorders. A BH₄ loading test and measurement of neurotransmitters in CSF provide further important information to the severity of BH₄ deficiency and BH₄ loading test can detect patients with BH₄ deficiency and BH₄ responsive PKU. Several protocols for BH₄ loading test have been described, involving treatment with BH₄ for periods ranging from 1 day to 1 month, and using doses of BH₄ of 10-20 mg/kg. There is general agreement that a reduction on blood phenylalanine of at least 30% in response to BH₄ loading indicates a clinically significant effect, although in some tests a lower cut-off value may be defined for individual patients, or no specific cut-off value is proposed. The frequency of BH₄ responsiveness is highest in patients with mild HPA and mild to moderate PKU resulting from PAH mutations with residual activity.

Key words: Phenylketonuria, Hyperphenylalaninemia, Molecular diagnosis

서론

페닐케톤뇨증(PKU)은 전 세계적으로 가장 잘 알려진 중요한 유전성 대사질환이다. 그 이유는 유전성 대사이상 질환들 중에서 상대적으로 높은 발생 빈도뿐만 아니라 이 질환의 진단 및 치료에 대한 역사적인 의미가 크기 때문일 것이다.

약 80년 전 Asbjørn Følling 박사가 발달장애가 있으면서 소변에서 다량의 페닐피루브산(phenylpyruvic

acid)이 배출되고 혈액에서도 페닐알라닌 수치가 높은 남매를 처음 PKU 환자들로 보고하였다¹⁾. 이후 1951년 비켈(Bickel), 제라드(Gerrard), 히크만스(Hickmans) 세 명의 의사들이 PKU로 진단 받은 2세 아이에게 페닐알라닌 제거 식단을 처음으로 시도하였고 이후 신생아시기에 식사요법을 하는 것을 권유하게 되었다. 1961년 로버트 구쓰리(Robert Guthrie) 박사가 bacteria inhibition assay를 통한 Dried blood spot (DBS) 방법을 개발하여 신생아선별검사가 가능하게 되면서 PKU 환자들의 진단에 획기적인 변화가 오게 되는데 신생아시기에 증상이 나타나기 전 PKU 환자들을 발견하여 조기에 치료를 할 수 있게 된 것이다²⁾. 1963년 이후 미국 매사추세츠 주를 시작으로 호주, 유럽에서 국가

책임저자: 이정호, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 59
순천향대학교 서울병원 소아청소년과
Tel: 02) 710-3236, Fax: 02) 709-9135
E-mail: ljh@schmc.ac.kr

주도의 신생아선별검사가 시작되었고, 1977년 일본에서 PKU에 대한 신생아선별검사가 시작되었다³⁾. 국내에서도 순천향대학교병원 이동환 교수의 주도하에 1985년부터 신생아들을 대상으로 PKU에 대한 선별검사를 시행하였고 1997년부터 정부에서 무료로 모든 신생아들을 대상으로 PKU에 대한 선별검사를 시행하고 있다(Fig. 1)⁴⁾. 국내에서 현재까지 신생아선별검사를 통해서 매년 새로운 PKU 환자들이 발견되고 있다(Table 1). 최근에는 신생아선별검사에 고전적인 효소면역방법이나 형광면역검사법을 사용하지 않고 이중질량분석법(tandem mass spectrometry)을 이용하여 페닐알라닌 수치를 확인하고 있다. 신생아선별검사에서 페닐알라닌 수치가 높게 나온 경우 이에 대한 적절한 판단 및 추가 검사가 필요하며 이에 대한 가이드라인을 제시하고자 한다.

본 문

1. 고페닐알라닌혈증의 분류

고페닐알라닌혈증은 타이로신 대사 과정의 장애로 인해 체액과 조직 내에 페닐알라닌이 축적되어 있는 상태를 말한다. 주 원인은 페닐알라닌수산화효소(phenyl-

alanine hydroxylase, PAH)의 결핍과 조효소로 작용하는 tetrahydrobiopterine (BH₄)의 결핍이다. 페닐케톤뇨증은 혈중 페닐알라닌 농도가 증가된 상태뿐만 아니라 소변에서도 페닐케톤 양성반응을 보이는 경우를 일컫는다.

PKU는 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로, 12

Table 1. 국내 신생아 선별검사 결과와 PKU 환자 발생 현황

Year	Test No.	PKU	Prevalence
1997	345,013	6	1.7/100,000
1998	416,115	7	1.6/100,000
1999	397,444	9	2.3/100,000
2000	407,981	9	2.2/100,000
2001	382,338	9	2.4/100,000
2002	346,176	8	2.3/100,000
2003	339,945	14	4.1/100,000
2004	386,889	9	2.3/100,000
2005	412,653	10	2.4/100,000
2006	433,331	7	1.6/100,000
2007	472,055	4	0.8/100,000
2008	454,614	4	0.9/100,000
2009	439,387	7	1.6/100,000
2010	467,957	6	1.3/100,000
2011	465,175	11	2.4/100,000
2012	482,737	14	2.9/100,000
2013	429,254	10	2.3/100,000
2014	435,254	7	1.6/100,000

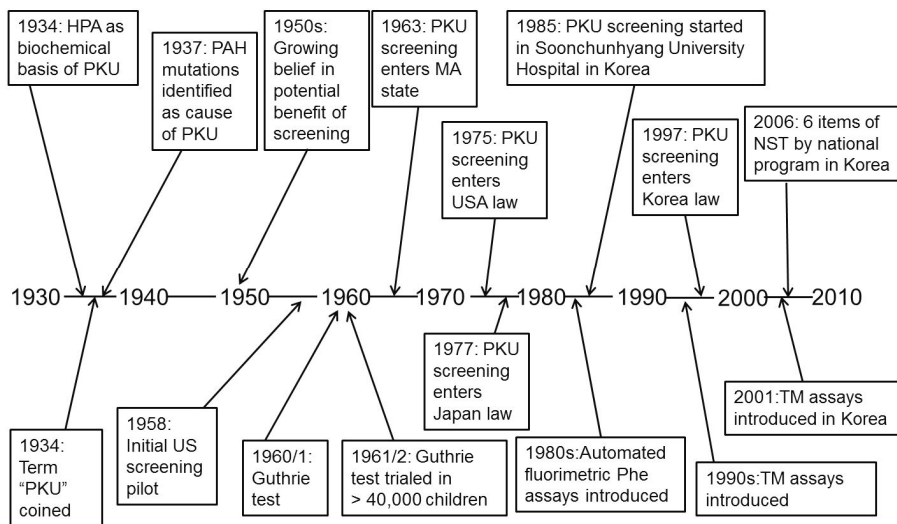


Fig. 1. Important events in the history of screening for PKU.

번 염색체에 위치하는 페닐알라닌-수산화효소 유전자의 돌연변이에 의한 효소 활성도 저하에 의해 발생한다. 현재 약 850개 이상의 유전자변이가 알려져 있으며, PAH 효소활성도는 유전자 변이의 종류에 따라 다르다⁵⁾.

최근 민감한 방법인 이중질량분석법을 통해 측정하면서 cut-off 기준이 조금 더 내려가긴 했지만 보통 고페닐알라닌혈증은 4 mg/dL (240 μmol/L) 이상으로 정의한다⁶⁾. 혈중 페닐알라닌 수치에 따라 전형적 페닐케톤뇨증(>20 mg/dL), 중등도 페닐케톤뇨증(15-20 mg/dL), 경증 페닐케톤뇨증(10-15 mg/dL), 양성 고페닐알라닌혈증(2-10 mg/dL)으로 구분할 수 있다⁷⁾.

산모가 분만 이후 빠른 퇴원을 원하는 추세로 신생아선별검사 채혈을 생후 3일 이내에 하는 경우가 늘고 있다. 이런 경우 PKU 환자이더라도 페닐알라닌 수치가 충분히 올라가지 않아서 진단이 되지 않는 경우가 발생할 수 있어서 최근에는 페닐알라닌 단독수치 보다는 페닐알라닌/티로신 비율을 같이 측정하는 것을 권장하고 있다⁶⁾. 또한 미숙아의 경우이거나 다른 질환을 가진 신생아들의 경우 페닐알라닌-수산화효소체계가 미숙하고 항생제 및 다른 약제들의 사용이 페닐알라닌 농도에 영향을 줄 수 있어 처음 검사에서 페닐알라닌

수치가 높게 나오는 경우 반드시 재검을 통해서 확인하는 것을 권유한다^{8,9)}.

2. BH4 합성 및 이용 장애

1) 배경

전형적 페닐케톤뇨증(>20 mg/dL)이 의심되는 경우가 아닌 경우 꼭 감별해야 할 것이 BH₄의 결핍으로 인한 고페닐알라닌혈증이다. BH₄ 결핍이 처음 알려진 것은 1975년이며 신생아스크리닝검사로 진단된 고페닐알라닌혈증의 대략 1-2%를 차지하고 터키나 사우디아라비아 같은 경우 더 높다^{10, 11)}. BH₄ 대사 이상의 경우 도파민, 세로토닌 같은 신경전달물질의 부족으로 인해 다양한 신경학적인 이상이 나타나지만 처음에는 증상이 뚜렷하지 않을 수 있어서 혈중 페닐알라닌치가 경하게 증가한 경우(>2 mg/dL), 혹은 BH₄ 부하검사에서의 반응이 좋은 경우는 꼭 감별이 필요하다(Fig. 2).

의심되는 경우 환자의 혈액이나 소변에서 pterin을 분석하고 DHPR (dihydropteridine reductase) 활성도를 측정해야 한다. DBS를 이용하면 pterin와 DHPR 활성도를 같이 측정할 수도 있다. 고페닐알라닌혈증을 보이는 모든 환자에서 시행하는 것을 권유하며 저페닐알

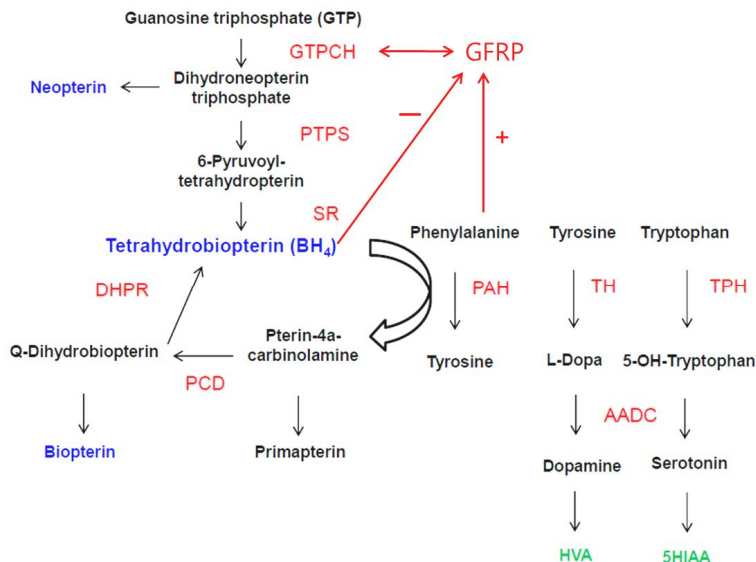


Fig. 2. Overview of the biosynthesis of tetrahydrobiopterin (BH₄) and a summary of its actions as a cofactor in enzymatic reactions.

라닌 식이를 시작하기 전에 바로 권유한다¹²⁾. 몇몇 열성유전 GTPCH (guanosine triphosphate cyclohydrolase I) 결핍과 SR (sepiapterin reductase) 결핍 환자들은 신생아시기에 정상 페닐알라닌 수치를 보일 수 있어 놓칠 수 있지만 대부분의 경우 BH₄ 부하검사를 통하여 전형적 PKU와 BH₄ 결핍을 빠르고 제대로 감별 진단할 수 있다¹³⁾.

2) Pterin 검사

BH₄ 결핍증의 경우 Fig. 2에서 보듯이 혈액과 소변에서의 pterin의 패턴을 확인하여 질환을 의심할 수 있다¹²⁾. 전형적 페닐케톤뇨증 환자의 경우 소변에서 더 많은 pterin을 배출하며 배출된 pterin 수치는 혈중 페닐알라닌 수치와 비례한다. Neopterin과 biopterin은 진단에서 가장 중요한 검사항목이다.

3) DHPR 활성도 검사

DBS 용지를 사용하여 DHPR 활성도를 검사할 수 있다. 특히 모유수유를 하는 환자들의 일부에는 DHPR 결핍증의 경우에도 혈액, 소변에서의 pterin 치가 정상일 수 있으므로 DHPR 활성도 검사를 꼭 확인해야 한다.

4) BH₄ 부하검사

고페닐알라닌혈증이 있는 경우 처음에 시행하는 것을 권유하는 검사이다. 최초로 부하검사가 시행되었을 때는 BH₄ (7.5 mg/kg)를 경구로 복용하고 시행하였다. 이후 여러 연구들을 통해서 용량을 20 mg/kg으로 증가했는데 그 중 한가지 이유가 몇몇 DHPR 결핍이 있는 환자들에서 적은 BH₄ 용량에는 반응이 없었으나 20 mg/kg의 경우 반응을 보였기 때문이다^{14, 15)}.

BH₄ 결핍증에 대하여 많이 알려져 있지만 실제로 pterin를 초기에 측정하는 대사질환 클리닉은 전 세계적으로 드물다. 보통 고페닐알라닌혈증의 추가 검사로 혈중 페닐알라닌치와 타이로신과의 비율만을 측정하기 때문에 BH₄ 부하검사는 조기 진단하는 유용한 검사로 생각된다. 또한 검사를 통해서 BH₄ 치료에 반응하는 PKU 환자를 선별해서 상업적으로 사용이 가능한 제제

인 sapropterin dihydrochloride (Kuvan[®], BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA)을 이용하여 조기에 치료할 수 있는 장점이 있다^{15, 16)}. 하지만 이런 유용성에도 불구하고 아주 높은 혈중 페닐알라닌수치를 가진 전형적인 PKU 환자의 경우는 검사의 필요성과 그 중요성이 떨어지며, 검사 때문에 저페닐알라닌 식사치료의 시작을 늦추는 것은 바람직하지 않다.

5) 뇌척수액 검사

BH₄ 결핍은 신경전달물질의 합성에 영향을 주며, 뇌척수액에서 이들의 대사산물 측정은 BH₄ 결핍의 중증도를 예측하는데 매우 중요하다. 뇌척수액에서 5-hydroxyindoleacetic acid와 homovanillinc acid의 낮은 수치는 매우 심한 BH₄ 결핍을 시사하게 된다. 신경전달물질 수치의 비율의 상대적 차이는 BH₄ 결핍증에서 감별진단에 아주 중요한 단서가 되며, 각각의 질환들의 감별진단에 중요한 진단적 정보를 준다¹⁷⁾. Table 2에서 여러 BH₄ 결핍증에서의 페닐알라닌, pterin, 신경전달물질들의 특징적 패턴을 제시하였다.

3. BH₄ 반응형 PKU

1) BH₄ 반응 양성 판정

BH₄ 반응형 PKU 환자는 일본에서 처음으로 보고되었다¹⁸⁾. 이후 많은 연구들이 있었고 1,730명을 대상으로 한 대규모 후향적 연구도 있었다¹⁹⁾. BH₄ 반응형 PKU환자들의 비율은 혈중 페닐알라닌치의 중증도가 증가함에 따라 감소한다(Fig. 3). 유사한 소견이 추적 연구에서 보고되었다²⁰⁾. 표준화된 BH₄ 부하 검사와 적정 가이드라인의 확립은 BH₄ 반응형 환자들을 빠르고 정확하게 식별하기 위해 필요하므로 여러 임상시험들이 진행되었다. BH₄ 용량을 10 mg/kg 혹은 20 mg/kg으로 투여하거나 24시간이 아니라 1, 2, 4, 7일과 같이 반복적으로 투여하거나 페닐알라닌을 함께 투여하는 방법 등 여러 가지가 제안되었으나 아직 단일화된 가이드라인은 없다²¹⁾. BH₄ 투여 이후 반응성이 있다고 판단하는 기준은 투여 전 페닐알라닌 농도에서 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 감소를 보이는 것이다.

Table 2. BH4결핍증의 페닐알라닌, DHPR활성도, pterin, 신경전달물질, 엽산차들의 패턴

	Phe (B)	Neo (B,U)	Bio (B,U)	Pri (B,U)	Neo (CSF)	Bio (CSF)	5HIAA (CSF)	HVA (CSF)	5MTHF (CSF)	DHPR (B)
GTPCH (AD)	n	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n
GTPCH (AR)	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
SR	n	n	n	n	n	↑*	↓	↓	n	n
PCD	↑	↑	n-↓	↑	n	n	n	n	n	n
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n-↓	↓

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; B, blood; Bio, biopterin; CSF, cerebrospinal fluid; DHPR, dihydropteridine reductase; GTPCH, guanosine triphosphate cyclohydrolase I; 5HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; HVA, homovanillic acid; 5MTHF, 5-methyltetrahydrofolate; Neo, neopterin; PCD, pterin-4a-carbinolamine dehydratase; Phe, phenylalanine; Pri, primapterin; PTPS, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase; SR, sepiapterin reductase; U, urine.

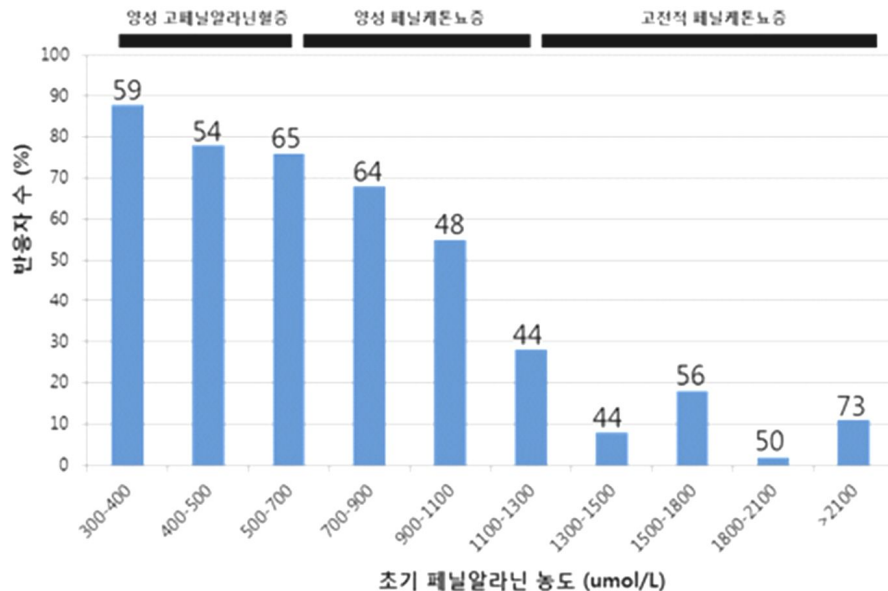


Fig. 3. Number of patients with different degree of HPA who responded to the 24-hrs BH4 loading test (20 mg/kg). Adapted from Fiege and Blau.

다른 추가적인 연구에서는 BH4 부하 투여 후 혈중 페닐알라닌 감소율을 평가하였는데 첫 12-15시간 동안 혈중 페닐알라닌이 감소하는 비율을 나타내었고 이를 바탕으로 기저치, 12시간, 24시간 측정 검사를 제안하였다²¹⁾. 여러 연구에서 BH4에 혈중 페닐알라닌 감소의 절대적인 30% cut-off를 충족시키지 않는 “느리게 반응하는 환자들”을 이 방법을 통해 식별할 수 있다고 주장했다^{16, 21)}. 하지만 또 다른 연구들에서는 7일, 14일 이후에도 반응을 보이는 환자들 있으므로 1일, 7일, 14일 검사를 제안하기도 하였지만 약값 및 검사비

가 비싸고 검사 때문에 치료시작 시점이 늦어지는 점이 있어서 현실적으로 국내에서 시행하기가 어려운 상황이다. 미국 보다는 유럽에서 현재 많이 사용되고 있는 검사 가이드라인을 Table 3에 제시하였다^{15, 16, 21)}. 늦게 반응하는 환자들을 위해 둘째 날 이후 추가 옵션이 있다.

성인에서의 연구들이지만 저 페닐알라닌식사치료를 중단하고 매일 페닐알라닌(50 mg/kg)을 약 2주간 복용한 후 BH4 부하 검사를 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg로 나누어서 하고 0일 7일 14일 이후 채혈을 하

Table 3. BH₄ loading test for 3 days (in Europe)

Pre - requirements	
1. Blood phenylalanine >6.6 mg/dL (400 μmol/L)	
2. Constant protein intake during the test	
3. No acute disease	
Dosage	Sample collection
1 Day : no BH ₄	Blood at T0, T8, T16, T24 (for Phe&Tyr)
2 Day : 20 mg/kg	Blood at T0, T8, T16, T24 (for Phe&Tyr&biopterin)
3 Day : 20 mg/kg	Blood at T0, T8, T16, T24 (for Phe&Tyr&biopterin)
Interpretation and follow up tests	
1. Phe 수치가 Day 2 혹은 Day3의 T16, T24에서 30% 이상 떨어진다면 양성이다 (어떤 경우 T8에 이미 감소한 경우도 있다).	
2. Phe 수치의 감소가 T8에서 30% 이상이지만 T16, T24에서 30% 미만이면 반응이 없다고 본다.	
3. Day 2에서 양성결과이더라도 Day 3에서 아니라면 양성으로 고려할 수 없다.	
4. 1-2주 뒤의 반응을 보는 검사를 하는 경우 하루에 한번 혹은 2번 검사한다.	
5. 상황에 따라 해석이 명확하지 않을 수 있고 유전자 돌연변이 분석은 필수적이다.	
7. Phe loading과 BH ₄ loading를 같이 하는 검사는 추천되지 않는다 (위양성 가능성 높다).	
8. 부하 이후 4-8시간 이후 80-90% 이상의 Phe 수치의 감소는 BH ₄ 결핍의 가능성이 높다. BH ₄ 결핍의 경우 부하 4시간 이후 타이로신의 동시 증가가 보일 수 있다.	

여 그 반응을 보았는데 20 mg/kg 용량이 가장 좋은 반응성을 보였다²²⁾. 페닐알라닌 부하(100 mg/kg)를 동시에 시행하는 것은 위양성을 나타낼 수 있어서 권유하지 않는다²³⁾.

2) BH₄ 반응 예측

유전자검사를 활발히 하면서 각각의 알려진 유전자변이가 BH₄ 반응성을 예측할 수 있을 것으로 생각되어 여러 연구가 있었다. 국제 BIOPKU database에 기록된 데이터를 사용하여 315명의 PAH 유전자 이상이 알려진 환자들을 대상으로 BH₄ 반응성을 확인해 본 결과 예측이 가능할 것으로 생각되었으나 실제 크로아티아에서 시행된 127명을 대상으로 한 연구에서 유전자변이 정보만으로 반응성을 모두 다 예측하기는 어렵다는 결과를 보였다²⁴⁾. 이후 좀 더 많은 자료수집과 유전자변이에 대한 연구가 필요하다.

출생 전 진단은 양수에서 pterine 대사물질들의 측정을 통하여 예측을 할 수 있는데 pterin은 소변에서의 결과와 매우 유사하게 나온다. DHPR 활성도는 배양된 융모막 유모 혹은 태아 혈액을 통해서 확인할 수 있고 유전자 검사를 통해서 확인 할 수 있다

4. 양성 고페닐알라닌혈증

양성 고페닐알라닌혈증은 페닐알라닌 농도가 2-10 mg/dL 정도로 정도의 상승을 보이면서 PAH 잔여 효소활성도가 높은 경우이다. 유병률은 유럽에서 1:10000, 중동에서 1:3500, 아시아에서 1:10000 정도인 것으로 알려져 있고 국내에서는 아직 정확한 보고는 없다²⁵⁾.

양성 고페닐알라닌혈증 환자가 제한식이를 하지 않고 고도 혈장 페닐알라닌 농도가 스트레스 상황 등에서도 높지 않을 경우 정상적인 지능과 심리사회적인 이상이 없이 생활 할 수 있다^{26, 27)}. 신생아선별검사에서 고페닐알라닌혈증의 보인 경우 BH₄ 부하검사와 BH₄ 결손증에 대한 검사와 더불어서 유전자검사 및 PAH 잔여 효소 활성도 검사를 통해서 양성 고페닐알라닌혈증으로 진단받게 되면 식사요법이나 약물치료를 피할 수 있다.

결 론

현재 PKU에 대한 신생아선별검사가 시작된 지도 외국의 경우 40년, 국내의 경우 약 20여년이 지났고, 검

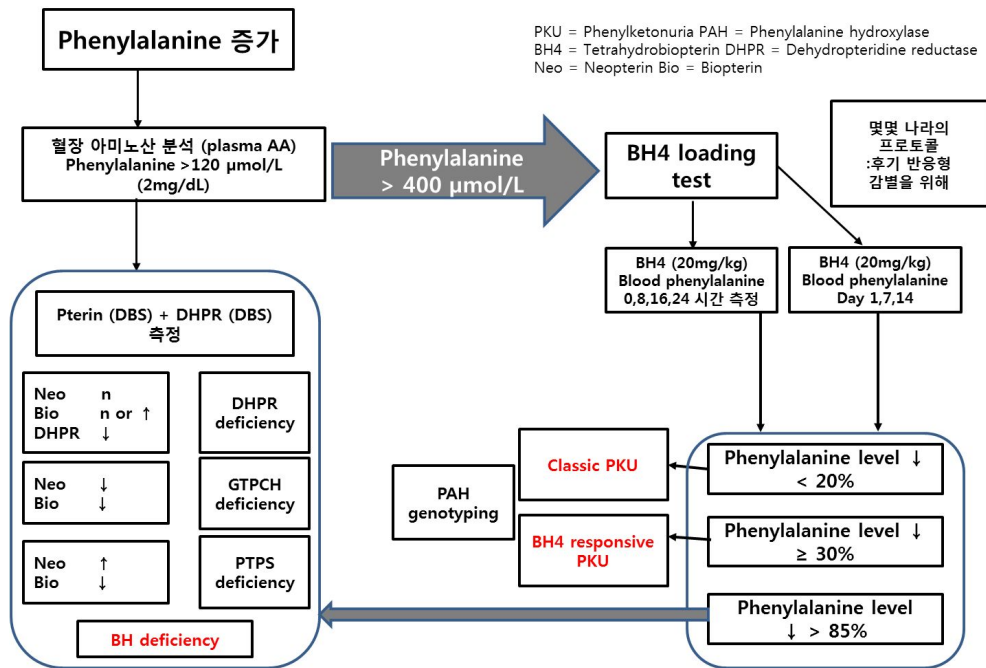


Fig. 4. Diagnostic algorithm for hyperphenylalaninemia in newborn screening test.

사 방법도 이증질량분석법으로 바뀌었다. 병의 진단을 위해 유전자 검사를 시행하고 결과를 확인하면 되겠지만 시간이 오래 걸려서, 조기진단과 조기치료를 통해 신경학적인 합병증을 예방해야 하는 PKU의 경우 고페닐알라닌혈증의 감별진단이 매우 중요하다. 앞서 기술한 내용을 바탕으로 고페닐알라닌혈증의 감별 알고리즘을 제시하는 바이며 이후 환자 진료 및 치료에 도움이 되길 바란다(Fig. 4).

감사의 말

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A120030).

참고 문헌

- 1) Joint NIH-DOI Ethical, Legal and Social Implications Working Group of the Human Genome Project Task Force on Genetic Testing. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, Appendix 5, the History of Newborn Phenylketonuria Screening in the

United States. <http://www.genome.gov/I0002397> (accessed January 2010).

- 2) Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria, A personal history. *Eur J Pediatr* 1995;155(Suppl 1):S4-5.
- 3) Levy HL. Historical perspectives, newborn metabolic screening, *Neo Reviews* 2005;6:e57.
- 4) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:1125-40.
- 5) Diamond A. Phenylalanine levels of 6-10 mg/dl may not be as benign as once thought. *Acta Paediatrica* 1994;83(s407):89-91.
- 6) Dhondt, JL. Laboratory diagnosis of phenylketonuria. In: Blau N (ed). *PKU and BH4: advances in phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin*, Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft 2006 pp:161-79.
- 7) Panel NIOHCD. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
- 8) Zaffanello M, Maffei C, Zamboni G. Multiple positive results during a neonatal screening program: a retrospective analysis of incidence, clinical implications and outcomes. *J Perinat Med* 2005;32:246-51.
- 9) Zaffanello M, Zamboni G, Maffei C, Tato L. Neonatal birth parameters of positive newborns at PKU screening as predictors of false-positive and positive

- results at recall-testing. *J Med Screen* 2005;10:131-3.
- 10) Curtius H.C. History of tetrahydrobiopterin: from butterfly wings to medicine, In: Blau N (ed). PKU and BH4: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft; 2006 pp453-502.
 - 11) Blau N, Thony B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Seriver CR, Beaudet AL, Sly WS Valle D, Childs B, Vogelstein H. *The Metabolic and Molecular: Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001; 1725-76.
 - 12) Zurfluh MR, Giaovannini M, Fiori L, Fiege B, Gokdemir Y, Baykal T, et al. Screening for tetrahydrobiopterin deficiencies using dried blood spots on filter paper. *Mol Genet Metab* 2005;86(Suppl 1):S96-103.
 - 13) Kuvan sapropterin dihydrochloride tablets (US Prescribing Information: Available at www.kovan.com) (accessed October 2009).
 - 14) Blau N, Ichinose H, Nagatsu T, Heizmann CW, Zaccello F, Burlina AB. A missense mutation in a patient with guanosine triphosphate cyclohydrolase deficiency missed in the newborn screening program. *J Pediatr* 1995;126:401-5.
 - 15) Kuvan 100mg tablets (European Summary of Product Characteristics) Available at <http://www.emc.medicines.org.uk/medicine/21367/SPC/Kovan+100+mg+soluble+Tablets> (accessed October 2009).
 - 16) Blau N. Nomenclature and laboratory diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiencies, In Blau N (ed), PKU and BH4: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin, Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft; 2005 pp.555-67.
 - 17) Kore S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999;135: 375-8.
 - 18) Bemegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin responsiveness among hyperphenylalaninemia: A study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002;77:204-33.
 - 19) Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150:627-30.
 - 20) Blau N. Defining tetrahydropterin (BH4) responsiveness in PKU. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:2-3.
 - 21) Langenbeek U. Classifying tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in the hyperphenylalaninemias. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:67-72.
 - 22) Linder M, Gramer G, Garbride SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentration in patients with PAH-deficiency hyperphenylalaninemia off diet without acid with three different single oral doses of tetrahydrobiopterine assessing responsiveness in a model of statistical progress control. *J Inherit Metab Dis* 2009;32: 514-22.
 - 23) Ponzope A, Porta F, Massa A, Alloto A, Ferraris S, Spoda M. Unresponsiveness to tetrahydrobiopterin of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Metabolism* 2009 Nov 13.
 - 24) Karacic J, Meili D, Sarnavla V, Heintz C, Thony B, Ramadza DP, et al. Genotype-predicted tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness and molecular genetics in Croatian patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;97:165-71.
 - 25) Hanley W. Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP)-The dilemma. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:23-6.
 - 26) Lou Smith M, Saltzman J, Klim P, Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT. Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *American journal on mental retardation* 2000;105:69-80.
 - 27) Weglage J, Schmidt E, Fünders B, Pietsch M, Ullrich K. Sustained attention in untreated non-PKU-hyperphenylalaninemia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1996;18:343-8.