

PRACE POGLĄDOWE

Sabina Jarochowicz, Artur Mazur

Fenyloketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie

Z Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego

Fenyloketonuria (ang. phenylketonuria, PKU) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Mutacja genetyczna powoduje całkowity lub częściowy brak aktywności hydroksylazy fenyloalaninowej (ang. phenylalanine hydroxylase, PAH), enzymu wątrobowego katalizującego konwersję aminokwasu fenyloalaniny do tyrozyny. Tylko w 3% przypadków defekt dotyczy enzymów związanych z syntezą lub regeneracją tetrahydrobiopteryny BH4- kofaktora reakcji przekształcania fenyloalaniny w tyrozinę. Konsekwencją tych zaburzeń jest nadmierne gromadzenie się fenyloalaniny i jej metabolitów we krwi oraz płynach ustrojowych, co prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego manifestujące się przede wszystkim upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi. Jeśli choroba jest dostatecznie szybko zdiagnozowana i leczenie restrykcyjną dietą ubogofenyloalaninową wprowadzone w pierwszych dniach życia noworodka, udaje się uzyskać w pełni prawidłowy rozwój dziecka, również intelektualny. W Polsce częstość występowania PKU wynosi 1: 7000 noworodków, co oznacza, że rocznie rodzi się blisko 60 dzieci z fenyloketonurią, a co 46 zdrowa osoba jest nosicielem zmutowanego genu PAH. Aktualnie narastającym problemem, w związku ze zwiększającą się populacją kobiet z PKU osiagających wiek prokreacyjny, staje się zespół fenyloketonurii matczynej (ang. maternal phenylketonuria, MPKU). MPKU polega na występowaniu licznych embriopatii i fetopatii spowodowanych utrzymującymi się wysokimi stężeniami fenyloalaniny we krwi ciężarnej matki. Aby nie dopuścić do utraty korzyści, jakie dają badania przesiewowe noworodków, szczególnie istotne jest więc kontynuowanie leczenia zapobiegawczego u kobiet chorych na PKU.

Słowa kluczowe: fenyloketonuria, dzieci, skринing

Phenylketonuria an inborn metabolic disorder

Phenylketonuria (PKU) is an inborn metabolic disorder, inherited in an autosomal recessive manner. This genetic defect results in missing or defective in phenylalanine hydroxylase activity (PAH)- a liver's enzyme which converts the essential amino acid, phenylalanine (PHE) into tyrosine. Only about 3% of cases have deficiency in synthesis or recycling of the enzyme's cofactor, tetrahydrobiopterin. As a result of these abnormalities serum phenylalanine levels and its metabolites become elevated and harm the developing central nervous system. In affected children it leads mostly to mental retardation, but also to variety of neurological problems. If the babies with PKU are identified through new born screening programs and immediately started PHE – restricted diet is conducted, the children are able to achieve normal development and intelligence. In Poland the incidence of phenylketonuria is 1: 7000 of newborns, in other words, about 60 children are born per annum and every 46 healthy person is a carrier of mutation in the PAH gene. Recently, one of the most disturbing issue, due to increasing population of women with PKU reaching the procreation age, is maternal phenylketonuria (MPKU). MPKU manifests in embryopathy and fetopathy, which is related to the remaining elevated concentration of maternal blood phenylalanine level. In order to preserve the great advantages of screening programs, there is a necessity to maintain a preventive treatment particularly in affected women.

Key words: Phenylketonuria, children, screening



RYC. 1. Główny szlak przemiany fenyloalaniny
FIG. 1. Main path of phenylalanine metabolism

Choroby uwarunkowane genetycznie, znane od czasów prehistorycznych, występują we wszystkich populacjach. Współczesne skupienie zainteresowań na tej grupie chorych wynika z rozwoju nauk medycznych i zmniejszenia się znaczenia czynników środowiskowych, szczególnie chorób infekcyjnych, w kształtowaniu przyczyn chorobowości i umieralności [1].

Wrodzone defekty metaboliczne stanowią obecnie blisko połowę przyczyn umieralności niemowląt oraz jedną trzecią wszystkich przyczyn hospitalizacji na oddziałach pediatrycznych. Ta sama tendencja uwidoczniła się wśród niepowodzeń ciąży, a także wśród chorób u młodzieży i dorosłych.

Szacuje się, że choroby zarówno całkowicie jak i częściowo uwarunkowane genetycznie występują u 1 na 20 osób przed ukończeniem 25 roku życia i dotyczą 30–40% czasu jego trwania. W wielu przypadkach są one przyczyną niedorozwoju ośrodkowego układu nerwowego, opóźnienia rozwoju fizycznego, w konsekwencji prowadząc do niepełnosprawności [1].

Diametralna zmiana w postrzeganiu pojęcia zdrowia, oznaczającego obecnie już nie tylko brak choroby, ale posiadanie jego najwyższej jakości, spowodowała dynamiczny rozwój metod diagnostycznych, zwrócono znacznie większą uwagę na profilaktykę, która odnosi się także do chorób uwarunkowanych genetycznie. Przełomem w tej dziedzinie było opracowanie przez Guthrie'go i Sussiego w 1962 roku mikrobiologicznego testu półilościowego, służącego do oznaczania poziomu fenyloalaniny w kropli krwi pobranej na bibułę. Dzięki temu można było wykryć zaraz po urodzeniu znaną już od 1934 roku i opisaną przez norweskiego lekarza Absjorna Follinga fenyloketonurię, który poszukując przyczyny opóźnienia umysłowego u dwojga rodzeństwa stwierdził, że dodatni wynik testu moczowego z chlorkiem żelaza u tych dzieci jest spowodowany obecnością w moczu kwasu fenylopirogrońskiego, produktu dezamina-

cji fenyloalaniny. Ponieważ wiadomo było, że kwas fenylopirogroński jest metabolitem fenyloalaniny, Folling przyjął, że dzieci te są obciążone nieprawidłową przemianą fenyloalaniny, co jest przyczyną niedorozwoju umysłowego opisywanego u tych pacjentów [2, 3]. Chorobę nazwał oligofrenią fenylopirogrońską. Obecnie wiadomo, że za klasyczną postać choroby, która stanowi 97% przypadków, odpowiada defekt enzymatyczny hydroksylazy fenyloalaninowej – enzymu katalizującego przemianę fenyloalaniny (PAH) do tyrozyny (ryc. 1). Podłożem postaci klasycznych są mutacje punktowe genu hydroksylazy fenyloalaninowej na 12 chromosomie, które prowadzą do całkowitego braku lub znacznego obniżenia aktywności tego enzymu. W pozostałych 3% przypadków występują nietypowe postaci fenyloketonurii spowodowane defektami enzymów biorących udział w biosyntezie lub metabolizmie tetrahydrobiopteryny (BH₄) – kofaktora reakcji hydroksylacji fenyloalaniny. Skutkiem uszkodzenia jednego ze składników systemu katabolizmu fenyloalaniny jest jej trwale podwyższone stężenie we krwi i płynach ustrojowych – hiperfenylalaninemia (HPA) [2]. Prawidłowe stężenie fenyloalaniny w osoczu krwi wynosi 0,6–1,2 mg/dl, natomiast w klasycznej postaci fenyloketonurii przekracza 20 mg/dl. W następstwie gromadzenia się fenyloalaniny i jej metabolitów we krwi i innych tkankach dochodzi do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, co przejawia się przede wszystkim upośledzeniem umysłowym oraz różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi. Dzięki wprowadzeniu masowych i obowiązkowych badań przesiewowych noworodków w Polsce i na całym świecie i optymalnie wcześniej podjęte leczenie, w postaci diety niskofenyloalaninowej, zapobiega manifestacji fenotypowej defektu genetycznego i umożliwia prawidłowy rozwój intelektualny jak i fizyczny dziecka. Odkrycie to było bodźcem dla poszukiwań metod wczesnej diagnostyki innych chorób wrodzonych nie tylko metabo-

licznych, w których objawy kliniczne pojawiały się zbyt późno, zaś doświadczenia wskazywało, iż wczesne wprowadzenie leczenia może dać znakomite efekty.

SZLAK PRZEMIAN BIOCHEMICZNYCH FENYLOALANINY

Fenylalanina należy do grupy aminokwasów aromatycznych, których budowę przestrzenną cechuje obecność sześciowęglowego pierścienia aromatycznego. Dla człowieka jest aminokwasem egzogennym, a jej główne źródło stanowią białka pokarmowe. Fakt ten ma decydujące znaczenie dla chorych na fenylketonurię, umożliwia bowiem regulację zawartości aminokwasu w organizmie przez zmianę jej podaży w diecie. Pewien bardzo niewielki procent wolnej fenylalaniny powstaje w wyniku degradacji białek własnych. W warunkach fizjologicznych 75% wchłoniętej do krwiobiegu wolnej fenylalaniny ulega w komórkach wątroby hydroksylacji do tyrozyny. Proces konwersji fenylalaniny do tyrozyny ma decydujące znaczenie dla homeostazy tego aminokwasu i utrzymania fenylalaniny na stałym poziomie. W znacznie mniejszym stopniu fenylalanina ulega procesom transaminacji do fenyletylaminy i dekarboksylacji do kwasu fenilopirogronowego, O-hydroksyfenilooctowego oraz fenilooctowego [2]. Produkt hydroksylacji fenylalaniny- tyrozyna jest wykorzystywana przez organizm do biosyntezy amin biogennych (noradrenaliny, adrenaliny), serotoniny, hormonów tarczycy (tyroksyny, trójiodotyroniny) oraz substancji barwnikowych (melanin). System hydroksylacji fenylalaniny do tyrozyny jest złożonym procesem. U człowieka zachodzi on w komórkach wątroby w obecności: L-fenylalaniny jako substratu, tlenu, hydroksylazy fenylalaniny oraz niebiałkowego kofaktora reakcji-tetrahydrobiopteryny (BH₄). Wiodącym enzymem konwertującym przemianę fenylalaniny do tyrozyny jest hydroksylaza fenylalaniny [1]. Katalizacja tej reakcji zachodzi przy obecności żelaza i wymaga powstania wiązania BH₄, tlenu i Fe(II) [4]. Dla sprawnego przebiegu reakcji niezbędna jest również aktywność enzymów biorących udział w syntezie i regeneracji tetrahydrobiopteryny – BH₄. Hydroksylaza fenylalaniny składa się z 452 aminokwasów, jest tetrametrem zbudowanym z czterech podjednostek [5]. PAH jest już aktywna w komórkach wątroby płodu od trzeciego trymestru ciąży w stopniu równym aktywności u osób dorosłych. Hydroksylaza fenylalaniny odpowiada za homeostazę fenylalaniny i wykazuje znaczną wrażliwość na jej stężenie. Aminokwas ten jest głów-

ny czynnikiem regulującym jej aktywność. Zwiększenie koncentracji fenylalaniny zwiększa aktywność PAH i odwrotnie- małe stężenie tego aminokwasu powoduje zwolnienie hydroksylacji.

HIPERFENYLOALANINEMIA

Zwiększenie stężenia fenylalaniny we krwi powyżej 2mg/dl (120µmol) jest określane jako hiperfenylalaninemia. Uszkodzenie systemu enzymatycznego, hydroksylującego fenylalaninę u chorych na fenylketonurię, prowadzi do nagromadzenia dużych jej ilości w płynach ustrojowych. Nadmiar fenylalaniny ma działanie toksyczne dla organizmu, powoduje wtórne zaburzenia w przemianie tyrozyny i tryptofanu przez hamowanie hydroksylacji tych aminokwasów [6].

PATOMECHANIZM USZKODZENIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Patogeneza uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego rozpatrywana jest w trzech aspektach [2]:

1. Wpływ dużych stężeń fenylalaniny na transport innych aminokwasów przez błony komórkowe i barierę krew- mózg:
 - ze względu na wspólny szlak transportowy, nadmiar fenylalaniny hamuje kompetencyjnie penetrację tyrozyny i tryptofanu, a także metioniny, leucyny, waliny i histydyny przez barierę krew-mózg;
 - duże stężenie fenylalaniny wewnątrz komórek zaburza prawidłowe rozmieszczenie tyrozyny i tryptofanu – hamuje transport przez błony pęcherzyków synaptycznych;
 - fenylalanina wpływając na transport przez błony komórkowe zatrzymuje pewną ilość tyrozyny i tryptofanu w komórkach tkanek obwodowych.

Konsekwencją tych zaburzeń jest nie tylko zmniejszenie dostępności tyrozyny i tryptofanu dla neuronów, ale również zmniejszenie syntezy neurotransmiterów – serotoniny i dopaminy.

2. Nieprawidłowości syntezy i przemiany mieliny:

- w badaniach patomorfologicznych psychicznie chorych stwierdzono zmniejszoną masę mózgu i rozsiane zmiany istoty białej;
- wykazano, że duże stężenie fenylalaniny hamuje ATP – sulfurylazaę w oligodendrocytach, co powoduje zmniejszenie syntezy – cerebro-sulfatydów i szybszy rozpad białka podstawowego- mieliny;

- szybszy rozpad mieliny i brak zwiększonej syntezy prowadzi do demielinizacji, utraty pewnej liczby neuronów i zaburzeń przewodzenia;

TABELA 1. Klasyfikacja hiperfenyloalaninemii wynikająca z defektu PAH
TABLE 1. Classification of hyperphenylalaninemia related to the PAH defect

Postać choroby	Aktywność PAH w biotach wątroby- % wartości prawidłowej	Stężenie fenyloalaniny w surowicy krwi przed leczeniem ($\mu\text{mol}/\text{mg}\%$)
klasyczna PKU	<1	>1200/20
łagodna PKU	1-3	600- 1200/10- 20
łagodna HPA	3- 6	<600/10

Źródło: Żekanowski C.: *Diagnostyka molekularna wybranych chorób uwarunkowanych genetycznie*: rozprawa habilitacyjna, Medycyna Wieku Rozwojowego 2001, 5, 1, s. 18.

3. Zmniejszenie syntezy neurotransmiterów- głównie dopaminy i serotoniny.

- dopaminy na drodze hamowania hydroksylazy tyrozyny oraz serotoniny na drodze hamowania hydroksylazy tryptofanu.

Potwierdzeniem tej hipotezy są obniżone stężenia dopaminy, kwasu wanilomigdałowego oraz kwasu 5- hydroksyindolooctowego w płynie mózgowo-rdzeniowym nieleczonych chorych. Istnieje teoria, że zaburzenia wyższych funkcji nerwowych, odnotowywane nawet u konsekwentnie leczonych są wynikiem dysfunkcji okolicy kory przedczołowej – szczególnie wrażliwej na niedobór dopaminy.

Wszystkie powyższe nieprawidłowości wynikają ze zbyt wysokiego poziomu fenyloalaniny, co wskazuje, że to ona jest głównym czynnikiem neurotoksycznym. Stężenia metabolitów fenyloalaniny – kwasu fenylopirogronowego i orto hydroksyfenylooctowego, nie są aż tak duże, aby mogły oddziaływać toksycznie dla człowieka.

KLASYFIKACJA CHOROBY

Obecnie przyjmuje się następującą klasyfikację stanów hiperfenyloalaninemii [7]:

- fenyloketonurię klasyczną o ostrym przebiegu,
- fenyloketonurię o łagodnym przebiegu,
- łagodną hiperfenyloalaninię,
- nietypowe postaci fenyloketonurii.

Wyniki wieloletnich badań wykazały, że w obrębie hiperfenyloalaninemii powodowanej mutacjami w genie PAH wyróżnić można trzy zasadnicze postaci kliniczne. Charakteryzuje je różna aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej i różne stężenie fenyloalaniny we krwi, a co za tym idzie różna tolerancja fenyloalaniny w diecie i postępowanie kliniczne (tab. 1) [8]. Stanowią one 98% przypadków hiperfenyloalaninemii.

POSTACIE NIETYPOWE FENYLOKETONURII

Określeniem nietypowej fenyloketonurii (2% przypadków hiperfenyloalaninemii) określa się

postacie wynikają z niedoboru kofaktora hydroksylacji wspólnego dla 3 aminokwasów: fenyloalaniny, tyrozyny i tryptofanu. Warunkuje on nie tylko prawidłowy metabolizm fenyloalaniny do tyrozyny, ale także biosyntezę adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy, na drodze hydroksylacji tyrozyny, oraz serotoniny, na drodze hydroksylacji tryptofanu [9, 10]. W istocie jest to kilka jednostek chorobowych zróżnicowanych pod względem molekularnym, biochemicznym i klinicznym. Ze względu na burzliwe objawy neurologiczne i wczesne, nagłe zgony określana mianem złośliwej hiperfenyloalaninemii. Znane obecnie przyczyny niedoboru BH4 to zaburzenia jej syntezy i przemiany. Należą do nich:

1. Defekt guazynotrifosforanu (GTP-CH),
2. Defekt syntazy pirogronylotetrahydropteryny (PTPS),
3. Defekt dehydratazy 4 α - karbinoloaminowej steryny (PCD),
4. Defekt reduktazy dihydropterydynowej (DHPR).

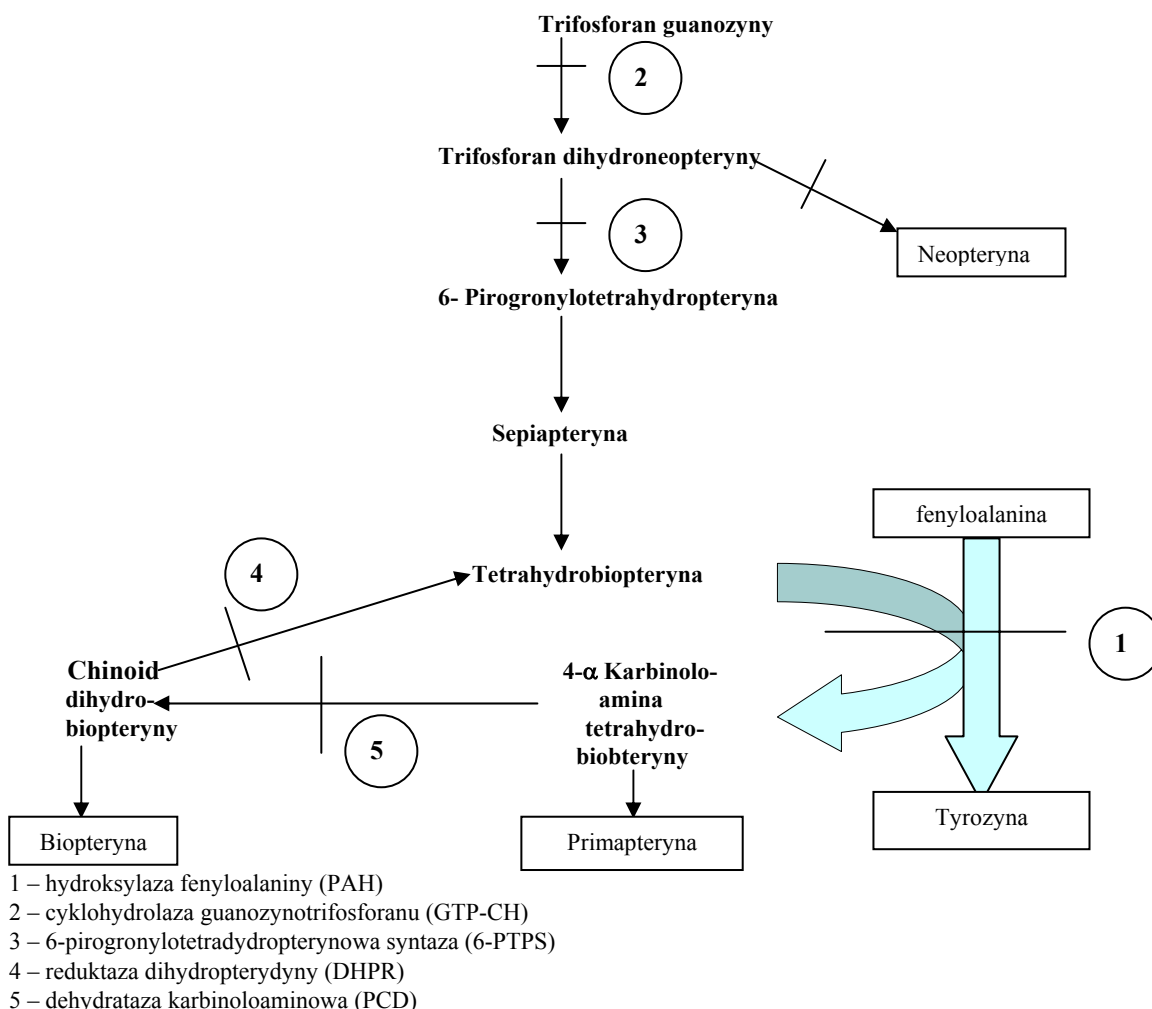
Największa z dotychczasowych statystyk z 1997 roku obejmuje 341 chorych z deficytem BH4. Grupę dominującą stanowią defekty PTPS- 57% oraz DHPR – 31%. Schemat enzymatyczny systemu hydroksylacji fenyloalaniny oraz znane defekty metaboliczne przedstawia ryc. 2.

Biochemiczne wykładniki tych zaburzeń obejmują: hiperfenyloalaninię, nieprawidłowy profil biopteryn w płynie mózgowo-rdzeniowym i w moczu oraz zmniejszone stężenie metabolitów neuroprzekazników: kwasu wanilomigdałowego (VMA) oraz kwasu 5- hydroksyindolooctowego (5HIAA) w płynie mózgowym.

MOLEKULARNE PODŁOŻE FENYLOKETONURII

Wszystkie postaci hiperfenyloalaninemii dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny, a mutacja genetyczna należy do mutacji jednogennych (punktowych), u podstaw których leży uszkodzenie genów kodujących enzymy systemu

hydroksylacji fenyloalaniny. Znana jest zarówno lokalizacja chromosomowa, jak i sekwencja



RYC. 2. Znane defekty metaboliczne w hiperfenyloalaninemii
FIG. 2. Known metabolic defects in hyperphenylalaninemia

Źródło: Cabalska B. i wsp.: *Fenyloketonuria – rozpoznawanie i leczenie postaci nietypowych*, *Pediatrics Polska* 1999, 74, 4, s. 322

wszystkich genów, których mutacje powodują HPA. Najlepiej poznany od strony molekularnej jest defekt powodowany mutacjami genu kodującego hydroksylazę fenyloalaninową (PAH).

Gen PAH liczy około 90 000 pz i znajduje się w długim ramieniu chromosomu 12 (12q23.3). Składa się z 13 egzonów, rozdzielonych 12 intronami. Pełna sekwencja kodująca liczy 1356 pz i określa 452 aminokwasy. Jednostka podstawowa enzymu ma masę 52 kDa. Jak dotąd zidentyfikowano ponad 420 mutacji w genie PAH [11].

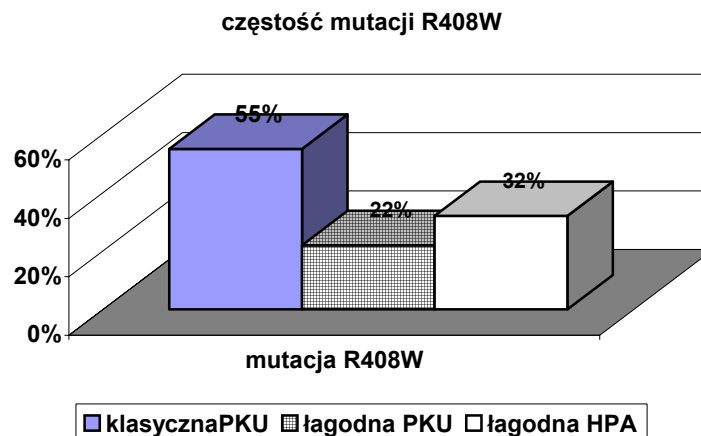
Około 60% wszystkich mutacji to mutacje punktowe zmieniające sens kodonu (z powodu zmiany zasad w trójce kodującej – ang. missense). Powodują one podstawienia aminokwasowe w sekwencji polipeptydowej hydroksylazy. W zależności od położenia oraz rodzaju zamienionych aminokwasów w różnym stopniu upośledza-

ją biochemiczne parametry enzymu. Pozostałe 40% to mutacje splicingowe (zakłócające wycinanie intronów), terminacyjne – nonsensowne (ang. nonsense – powodujące przedwczesne zatrzymanie translacji) oraz delecje (utrata pary lub większej liczby par nukleotydów powodująca zmianę ramki odczytu – ang. frameshift). Wszystkie one prowadzą do powstania nieaktywnych form enzymu [11].

Różne mutacje w różnym stopniu ograniczają aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej, można wyróżnić w nich trzy grypy: mutacje silne (S), łagodne (Ł) i pośrednie (P). Podjednostki hydroksylazy są kodowane przez oba zmutowane allele, wspólnie tworząc aktywny tetrametr. Heterogenność postaci klinicznej zależy zatem od tego, które mutacje spotykają się u chorego. Kombinacja dwu mutacji S powoduje zawsze klasyczną PKU. Dwie mutacje Ł- fenotyp normalny lub łagodną

HPA. Połączenie mutacji Ł i S lub Ł i P- łagodną HPA lub łagodną PKU. Podstawowe koligacje

między rodzajem mutacji przedstawiają się następująco:



WYKRES 1. Częstość mutacji R408W wśród zmutowanych alleli genu PAH w populacji polskiej
CHART 1. R408W frequencies among mutational alleles in PAH gene in Polish population

Źródło. Opracowanie własne na podst. Żekanowski C.: *Diagnostyka molekularna wybranych chorób uwarunkowanych genetycznie*: rozprawa habilitacyjna, Medycyna Wieku Rozwojowego 2001, 5, 1, s. 33.

S + S = klasyczna PKU

S + P = łagodna PKU

S + Ł = łagodna HPA

P + P = łagodna HPA

P + Ł, Ł + Ł = łagodna HPA lub łagodna PKU

Diagnostyka molekularna może być wysoce opłacalna ekonomicznie, ponieważ mimo ponad 400 znanych zmian sekwencji genu PAH, w poszczególnych populacjach (krajach, grupach etnicznych) identyfikuje się zwykle 30–40 różnych mutacji. Spośród nich kilka występuje z częstością powyżej 10%.

W Polsce w Zakładzie Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie w latach 1993- 2000 przebadano próbki DNA o określono genotypy z różnymi postaciami hiperfenyloalaninemii. Grupa chorych obejmowała 79 dzieci z łagodną HPA, 22 dzieci z łagodną PKU oraz 89 chorych z klasyczną fenylketonurią [2, 8].

Mutacją „silną” jest u dużej części chorych mutacja R408W. Jest to spowodowane wysoką częstością tej mutacji w populacji polskiej: około 55% w grupie chorych z klasyczną PKU, około 32% w grupie łagodnej HPA i około 22% w przypadku łagodnej PKU (wykres 1). Mutacja R408W powoduje całkowity brak aktywności hydroksylazy i zapewne nieobecności białka PAH in vivo, co ułatwia i czyni bardziej obiektywną ocenę siły mutacji rzadkich i nowych.

Według Żekanowskiego [8] analogicznie można traktować stosunkowo częste w badanej grupie chorych z łagodną postacią PKU i łagodną HPA

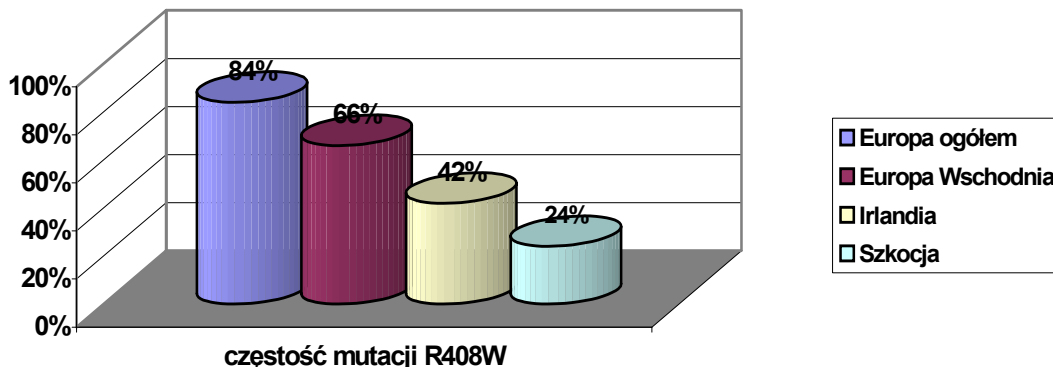
mutacje splicingowe (np. IVS10, IVS12) i terminacyjne (R261, G272X). Chorych niosących jedną z wymienionych mutacji „silnych” można traktować jak funkcjonalne hemizygoty pod względem mutacji w drugim allelu. Fenotyp kliniczny zależy zatem od mutacji w drugim allelu. Zarówno łagodna HPA, jak i łagodna PKU powodowane były we wszystkich przypadkach przez dwie różne mutacje, w dwu allelach genu PAH. Jedną z mutacji była silna”, druga „słaba” lub „pośrednia”. Stosując opisaną ocenę in vivo siły mutacji, jako bezsprzecznie łagodne określono mutacje F55L, P211T, V230I, R297H. Mutacja K320N zidentyfikowana została u chorego niosącego w drugim allelu mutację zmieniającą ramkę odczytu (F55fs), co pozwala na bezsprzeczne określenie jej jako mutacji „łagodnej”. Podobnie należy postrzegać mutacje R71H i P89S, związanymi z mutacją R408W.

Zarówno doświadczenia polskie jak i liczne światowe analizy molekularne podłoża hiperfenyloalaninemii wykazały mutację R408W jako zdecydowanie najczęstszy defekt warunkujący upośledzenie aktywności hydroksylazy fenylalaninowej i wystąpienie choroby.

Zespół Zakładu Genetyki oraz Kliniki Pediatrycznej w Instytucie Matki i Dziecka po zbadaniu 88 chorych z różnymi postaciami hiperfenyloalaninemii, stwierdził najwyższą częstość mutacji R408W charakterystyczną dla klasycznej fenylketonurii (29/88 przypadków). Mutację tę stwierdzono zarówno w układzie homo- jak i

heterozygotycznymi z innymi mutacjami silnymi [7].

W Europie mutacja R408W stanowi ogółem 84% wśród wszystkich zmutowanych alleli



Wykres 2. Częstość występowania mutacji R408W w zależności od położenia geograficznego
Chart 2. Geographical diversity in frequency of R408W mutation

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Tighe O., Dunican D., O'Neill C. i wsp.: *Genetic Diversity within the R408W Phenylketonuria Mutation Lineages in Europe*, 2003, 21, s. 388- 389.

odpowiedzialnych za hiperfenyloalaninemię. Stwierdza się zmienność częstości występowania mutacji R408W w poszczególnych grupach etnicznych oraz w odniesieniu do położenia geograficznego Europy. Zaobserwowano dwie wariacje mutacji R408W na chromosomach w odrębnych haplotypach PAH: R408W- 2.3, R408W- 1.8. Te dwie mutacje różnią się zdecydowanie pod względem geograficznego rozmieszczenia w Europie. Mutacja R408W- 2.3 dominuje w krajach nadbałtyckich Europy Wschodniej, tymczasem mutacja R408W- 1.8 została odnaleziona jako najczęstsza w Irlandii i krajach sąsiednich, gdzie rozpatrywana jest jako drugie w kolejności źródło szerzenia się defektu genetycznego R408W [12].

Udział mutacji R408R w zakresie wszystkich mutacji genu PAH przedstawia wykres 2. Znając rodzaj mutacji można obecnie z dużym prawdopodobieństwem przewidywać fenotyp metaboliczny i kliniczny, co umożliwia lekarzowi wybór i planowanie optymalnego dla danego chorego sposobu leczenia.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania fenyloketonurii na świecie w piśmiennictwie międzynarodowym waha się od 1:2600 do 1:120 000, średnia frekwencji wynosi 1 na 15 000 żywo urodzonych noworodków [13, 14].

Częstotliwość ta nie jest zależna od płci i jest obecna we wszystkich rasach. Inne zestawienia tych samych danych statystycznych dotyczących częstości występowania choroby przedstawiają się następująco:

- 4: 15000 lub,

- 350: 1000 000 lub,
- około 0,04%- 1% osób z upośledzeniem umysłowym.

Stwierdza się zróżnicowanie frekwencji choroby w poszczególnych rasach i grupach etnicznych (tab. 2.)

W Europie w 2000 roku przebadano 6 197 159 noworodków w 27 krajach, wykryto 626 przypadków fenyloketonurii. Oszacowano, iż częstość raportowana wahała się:

- od 1:3500 do 1:24 000,
- średnio 1:9899 noworodków.

Najczęstszą frekwencję odnotowano w Turcji 1: 2 600, natomiast niezwykle rzadką w Finlandii- 1:100 000 noworodków [15].

W krajach skandynawskich Europy Północno-Wschodniej choroba występuje znacznie rzadziej aniżeli w Europie Środkowo-wschodniej czy Irlandii i krajach sąsiednich, co potwierdzają oprócz Finlandii także badania przesiewowe w Szwecji obejmujące 1 326 000 noworodków wykazujące częstość 1:30 850 [16].

Przypuszczalnie przyczyną tak dużej oscylacji wyników mogą być także oprócz różnic etniczno-rasowych, przyjęcie różnych form kryteriów choroby (postać klasyczna, łagodna hiperfenyloalaninemia) oraz różne metody analityczne.

Doniesienia badań naukowych przeprowadzane na przestrzeni lat, szacujące średnie częstości występowania choroby w wybranych krajach całego świata przedstawia tab. 3. [15-27].

W Polsce wczesną diagnostykę fenyloketonurii rozpoczęto w 1964 roku w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie, na początku przy dobrowolnej współpracy oddziałów noworodkowych z terenu całego kraju. Pierwszą i podstawową

metodą diagnostyczną stosowaną w badaniach przesiewowych noworodków był test mikrobiolo-

TABELA 2. Częstość występowania fenyloketonurii w zależności od różnic rasowo-etnicznych
TABLE 2. The incidence of phenylketonuria depending on racial and ethnic differences

Występowanie choroby	Rasa
najczęściej	– rasa biała – rasa kaukaska – rasa azjatycka (Daleki Wschód) – Żydzi jemeńscy
bardzo rzadko	– rasa czarna i afrokaraibska – Żydzi aszkenazyjscy – Hindusi

Źródło: opracowanie własne na podstawie literatury przedmiotu.

TABELA 3. Częstość występowania fenyloketonurii na świecie
TABLE 3. The incidence of phenylketonuria internationally

Kraj	Częstość występowania fenyloketonurii
Turcja	1: 2 600
Irlandia	1: 3 000
Izrael (Żydzi jemeńscy)	1: 5000
Polska	1: 7 000
Włochy	1: 7 200
Estonia	1: 8 090
Litwa	1: 8 700
Wielka Brytania	1: 9 090
a) Anglia	1: 9 803
b) Walia	1: 10 101
c) Szkocja	1: 7 874
d) Irlandia Północna	1: 4 016
Niemcy	1: 10 000
Stany Zjednoczone	1: 10 000
Australia	1: 11 224
Kanada	1: 15 000
Szwajcaria	1: 16 000
Chiny	1: 16 500
Francja	1: 17 000
Jugosławia	1: 25 042
Szwecja	1: 30 850
Japonia	1: 70 000
Finlandia	1: 100 000

Źródło: Opracowanie własne na podstawie literatury przedmiotu, Zob. Piśmiennictwo poz. 15- 27.

giczny Guthrie'go umożliwiające ilościowe oznaczenia fenyloalaniny we krwi. W latach 70. metoda Guthrie'go została wprowadzona jako obowiązkowe badanie, które stopniowo objęło cały kraj. Sukcesywnie test Guthrie'go wprowadzony był jako obowiązkowy i rzeczywiście objął całą populację noworodków w 1986 roku. Obecnie badania przesiewowe wykonywane są dokładniejszą metodą kolorymetryczną **umożliwiająca**

ilościowe oznaczenie stężenia fenyloalaniny w surowicy krwi

Efektywność badań przesiewowych w kierunku fenyloketonurii została potwierdzona w całej rozciągłości. Na podstawie 8 267 190 zbadanych noworodków z terenu całego kraju i wykryciu 1116 przypadków ustalono częstość występowania choroby [7]:

– 1: 7 090 żywo urodzonych noworodków,

- rocznie rodzi się blisko 60 dzieci z fenyloketonurią.

Zauważono nieznaczne różnice we frekwencji choroby w zależności od regionu Polski:

- na Dolnym Śląsku częstość wynosi 1: 6216,
- w Polsce Południowo- Wschodniej 1: 6360,
- rzadziej w Wielkopolsce, bo 1: 10 000.

Częstość łagodnej hiperfeniloalaninemii w populacji polskiej okazała się stosunkowo niska. Jest około 5 razy mniejsza w porównaniu z postacią klasyczną:

- wynosi 1: 36 000 noworodków [7, 13]

PRZEBIEG KLINICZNY CHOROBY

Płód odciążony fenyloketonurią rozwija się prawidłowo, ponieważ jego deficyt enzymatyczny jest wyrównany dostatecznie wysoką aktywnością enzymu heterozygotycznej matki. Dlatego też, dziecko chore na fenyloketonurię rodzi się pozornie zdrowe, nie ma żadnych charakterystycznych objawów klinicznych mogących sugerować chorobę. Opóźnienie rozwoju umysłowego może rozwijać się powoli i niepostrzeżenie przez kilka pierwszych miesięcy życia.

OBJAWY WCZESNE

Bezpośrednio po urodzeniu również stężenie fenyloalaniny we krwi jest jeszcze prawidłowe. Dopiero ekspozycja na fenyloalaninę (najczęściej mleko kobiece) stopniowo rozwija pełny obraz choroby. Na skutek stopniowego gromadzenia się fenyloalaniny w następstwie zahamowania przemiany tego aminokwasu dochodzi do zaburzenia równowagi aminokwasowej organizmu, czego najpoważniejszą konsekwencją jest nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Ciągły przyrost stężenia fenyloalaniny w płynach ustrojowych, wtórne zaburzenia w przemianie tyrozyny i tryptofanu oraz metabolity przemiany fenyloalaniny prowadzą do wystąpienia niecharakterystycznych wczesnych objawów choroby, które w 50% przypadków manifestują się w pierwszych tygodniach i miesiącach życia noworodka. Najczęściej około trzeciego miesiąca życia [6].

Należą do nich:

- Nawracające uporczywe wymioty, niekiedy tak nasilone, że bywają przyczyną błędnego rozpoznawania zwężenia odźwiernika, ale nie powodujące zahamowania przyrostu ciała.

- Niecharakterystyczne zmiany skórne przypominające zmiany na tle alergicznym lub na tle zapalnym o różnym nasileniu. W niektórych

przypadkach występują jedynie w postaci zaznaczającej się tendencji do suchości i nadwrażliwości skóry, natomiast u innych obserwuje się rozległy łojotokowy lub wypryskopodobny rumień skóry.

- Dość typowe zaburzenia barwnikowe, tzw. „rozcieńczenie barwnika”, osłabiona pigmentacja na skutek zmniejszenia syntezy melanin. U wielu chorych dzieci stwierdza się jaśniejszą karnację od zdrowego rodzeństwa, włosy są najczęściej jasnobłond, a tęczówki niebieskie.

- Zwykle pierwszym objawem jest pojawienie się „mysiego” lub „stęchłego” zapachu powodowanego wydalaniem z moczem i potem kwasu ortohydroksyfenylooctowego. Może mieć to miejsce już około drugiego miesiąca życia.

- Opóźnienie rozwoju ruchowego, które narasta stopniowo w różnym tempie u poszczególnych chorych.

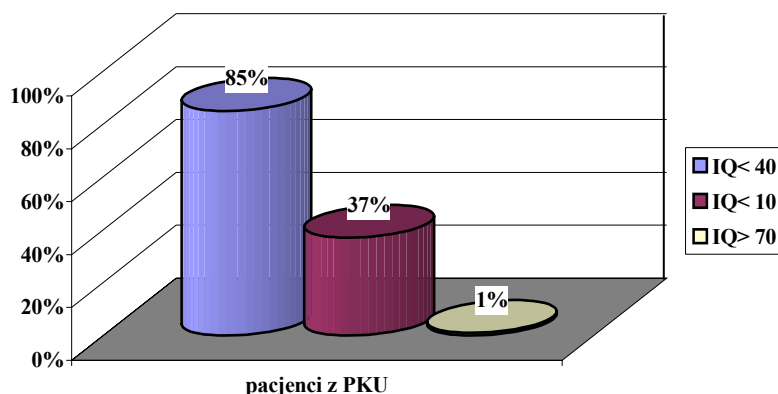
ROZWÓJ UMYSŁOWY

Z wiekiem dziecka na pierwszy plan wysuwa się opóźnienie rozwoju umysłowego. U większości nieleczonych dzieci w wieku starszym w brzoje klasycznej postaci dominuje upośledzenie umysłowe odpowiadające wartościom dla opóźnienia w stopniu głębokim. Iloraz inteligencji w większości przypadków utrzymuje się w granicach 20–40.

Przed wprowadzeniem leczenia polegającego na restrykcyjnej diecie z ograniczeniem fenyloalaniny, co miało miejsce we wczesnych latach 60., głębokie upośledzenie umysłowe było głównym i najczęstszym rezultatem choroby. Przegląd dokonany w 1953 roku odnotowuje, że 85% pacjentów z fenyloketonurią charakteryzował iloraz inteligencji (IQ) niższy niż 40, 37% pacjentów – niższy niż 10, natomiast tylko 1% pacjentów posiadało iloraz inteligencji powyżej 70 [28]. Wykres 3.

Dla porównania, od kiedy dieta ograniczająca podaż fenyloalaniny stała się obowiązującym sposobem leczenia 95% dzieci z fenyloketonurią wykazuje normalny lub zbliżony do normalnego poziom inteligencji.

Podwyższone stężenie fenyloalaniny w surowicy w różnym wieku rozwoju dziecka koreluje z obecnością i nasileniem zmian patologicznych. Opóźnienie mowy ściśle koreluje z wysokimi stężeniami fenyloalaniny w okresie pomiędzy 4 a 12 rokiem życia, natomiast iloraz inteligencji (IQ) zależy od stężeń fenyloalaniny poniżej 10 roku życia [29].



WYKRES 3. Iloraz inteligencji u nieleczonych chorych z PKU
CHART 3. Intelligence quotient (IQ) in untreated PKU

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Jervis G. A.: *Phenylpurwic oligophrenia (phenylketonuria)*, *Research Publications- Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 1953, 33, s. 259–282.

ZABURZENIA ZACHOWANIA

Podwyższone stężenie fenyloalaniny (powyżej 10 mg/dl) w pierwszych czterech latach życia jest związane przede wszystkim z nadpobudliwością i niepokojem.

Do najczęściej spotykanych zaburzeń zachowania i innych zaburzeń psychopatologicznych u nieleczonych chorych należą [29, 30]:

- nadpobudliwość;
- drażliwość;
- agresja;
- autoagresja, samookaleczanie i samouszkodzanie;
- pobudzenie psychomotoryczne;
- napadowe wybuchy złości;
- niekontrolowane ataki wściekłości, furii;
- stany psychotyczne;
- zachowania destruktywne;
- niepokój i lęk;
- stany przypominające zachowania autystyczne,
- krótki czas uwagi;
- zaburzenia snu.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE

Oprócz niedorozwoju umysłowego i mikrocefalii w badaniu neurologicznym chorych obserwuje się:

- zmniejszone lub zwiększone napięcie mięśniowe;
- wygórowane odruchy głębokie i powierzchniowe;
- u starszych pacjentów stereotypia ruchowe;
- zespoły spastyczne o charakterze para-, quadri, lub tetraplegii;
- niemożność chodzenia i chód atetotyczny;
- hiperkineza postaci drżenia, miolkonii, atetozy;

- u 25% przypadków drgawki przed ukończeniem pierwszego roku życia (u niemowląt głównie pod postacią napadów zgięciowych, u dorosłych częściej napady typu grand mal);
- niemożność mówienia.

ROZWÓJ SOMATYCZNY

Pomimo iż rozwój fizyczny jest z reguły prawidłowy i nie występują uszkodzenia innych układów i narządów poza ośrodkowym układem nerwowym warto zaznaczyć, że istnieją pewne charakterystyczne anomalie rozwojowe zaznaczone w wyglądzie zewnętrznym. Stałą cechą jest małowłowie, występuje u 68–94% chorych. Znamienne jest także występowanie zmian kostnych w postaci:

- wystającej szczęki;
 - dużych odstępów pomiędzy zębami;
 - hipoplazji szkliwa;
- czasem niedorozwój fizyczny, wyniszczenie.

OBRAZ KLINICZNY POSTACI NIETYPOWYCH FENYLOKETONURII

Obraz kliniczny w postaciach PKU spowodowany niedoborem BH₄ jest odmienny od opisywanego w klasycznej postaci choroby. Wyodrębniono tzw. ostrą lub centralną postać oraz łagodniejszy wariant, tzw. obwodową postać choroby.

Centralna postać wynika w przypadkach defektu GTP-CH, PTPS i DHPR. Noworodek zwykle nie wykazuje objawów choroby, jedynie w defekcie PTPS opisywane są porody przedwczesne i mała masa urodzeniowa. Około 4 miesiąca życia pojawiają się zaburzenia, początkowo nieznaczne, pod postacią:

- zmniejszonej żywotności;
- słabszego odruchu ssania;
- niewielkiej wiotkości.

Przebieg kliniczny ma charakter burzliwie i dynamicznie postępujący, w którym na plan pierwszy wysuwają się ciężkie zaburzenia neurologiczne. Najczęściej są to:

- zaburzenia napięcia mięśniowego – hipotonia mięśni tułowia (nieutrzymanie główki) oraz wzrastający niedowład spastyczny kończyn;
- napady drgawek;
- zaburzenia połykania;
- ślinienie.

Pogłębia się upośledzenie rozwoju psychoruchowego, prawie we wszystkich przypadkach występuje małogłowie. Ze względu na ni rzadkie trudności w uzyskaniu skutecznego leczenia, w tej postaci opisywane są nagłe i częste zgony.

W obwodowym wariacie choroby, wynikającym również z defektu PTPS, DHPR oraz PCD, objawy pojawiają się później, są mniej charakterystyczne, a ich nasilenie jest niewielkie. Rozwój psychoruchowy jest prawidłowy lub nieznacznie opóźniony. Występują jednak liczne zaburzenia neurologiczne, tj.:

- niewielka hipotonia lub zwiększenie napięcia mięśni;
- czasem drżenia i napady padaczkowe,
- nieprawidłowe ruchy kończyn [31, 32].

DIAGNOSTYKA FENYLOKETONURII

Przełomem w rozpoznawaniu fenyloketonurii było wprowadzenie badań przesiewowych, po to, by dzięki możliwie wczesnym zastosowaniu leczenia skutecznie zapobiec zaburzeniom rozwoju i upośledzeniu umysłowemu. Po raz pierwszy w świecie badania skriningowe noworodków zapoczątkował w USA Robert Guthrie, wprowadzając w 1962 roku test, w którym wzrost bakterii jest uwarunkowany obecnością fenyloalaniny w badanej próbce krwi i jest wprost proporcjonalny do jego stężenia.

W Polsce badania przesiewowe w kierunku fenyloketonurii za pomocą testu Guthrie'go rozpoczęto w 1964 roku w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie, całą populację noworodków na terenie całego kraju objął w 1976 roku i wykorzystywany był jako podstawowa metoda do roku 1997.

Obecnie w Europie jak i w Polsce stosuje się różne bardziej precyzyjne metody analityczne:

– metodę fluorymetryczną, metodę enzymatyczną kolorymetryczną, metodę chromatograficzną oraz najnowszą technikę tandemowej spektrometrii mas (LC/MS/MS). Metoda MS/MS, która pozwala na krótki czas analizy oraz poszerzenie możliwości diagnostycznych jednocześnie w kierunku kilku rzadkich chorób metabolicznych przemawia za wdrożeniem tej właśnie techniki badania w procedurę badań skriningu.

W Polsce realizowany jest obecnie masowy skrining noworodków w kierunku fenyloketonurii i hipotyreozy – natomiast dla porównania – w USA w stanie Wisconsin program przesiewu noworodkowego obejmuje 21 chorób – od 2000 roku poszerzony o 14 rzadkich schorzeń metabolicznych. [14].

Schemat postępowania badań diagnostycznych noworodków w celu rozpoznania fenyloketonurii w Polsce składa się z następujących po sobie kilku etapów:

- wstępnego badania przesiewowego;
- badań potwierdzających rozpoznanie;
- badań służących diagnostyce różnicowej hiperfenyloalaninemii.

Badania finansowane są przez Ministerstwo Zdrowia w ramach profilaktyki zdrowotnej, są obowiązkowe i obejmują wszystkie noworodki bez względu na ubezpieczenie. Oparte są na standardowym systemie opracowanym w Instytucie Matki i Dziecka aż do finalnej diagnozy.

Krew z piąty dziecka pobierana jest w pierwszych dobach życia, najlepiej w 4–5 dniu (po 72 godzinie życia). Wyniki ze stężeniem fenyloalaniny < 2,8 mg/dl uznawane są za prawidłowe, natomiast stężenie fenyloalaniny $\geq 2,8$ mg/dl wymaga powtórnego oznaczenia.

W powtórny badaniu, wykonywanym w oznaczeniu podwójnym, wynik < 4 mg/dl jest uznawany za prawidłowy, zaś wynik w przedziale 4–8 mg/dl wymaga weryfikacji w powtórny badaniu w kropli krwi na bibule. Jeśli stężenie utrzymuje się powyżej 4mg/dl, dziecko jest wzywane na konsultację do poradni błędów metabolicznych, podobnie jak w przypadku, kiedy poziom fenyloalaniny przekracza wartość 8 mg/dl w badaniu podstawowym. Potwierdzenie podwyższonego stężenia fenyloalaniny jest niezbędne w celu wykluczenia przejściowej hiperfenyloalaninemii (niedojrzałość układów enzymatycznych, zwłaszcza u wcześniaków lub inne stany chorobowe związane z niewydolno-

ścią tarczycy). Konieczne jest również oznaczenie tyrozyny ze względu na możliwość

TABELA 4. Normy bezpiecznego stężenia fenyloalaniny we krwi
TABLE 4. Recommendation for safety phenylalanine blood levels

dzieci do 12 lat	2- 6 mg/dl
młodzież > 12 lat	2- 12 mg/dl (optymalnie < 10 mg/dl)
dorośli	2- 15 mg/dl (optymalnie < 10 mg/dl)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Sendek E. i wsp.: *Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii*, *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2001, 5, 1, s. 85.

zwiększonego poziomu fenyloalaniny w przypadku wrodzonej lub przejściowej tyrozinemii noworodków.

Dalsze postępowanie obejmuje diagnostykę różnicową hiperfeniloalaninemii, która umożliwia identyfikację znanych dwu defektów metabolicznych szlaku syntezy bioptryny i dwu defektów ich regeneracji. Wymaga to więc przeprowadzenia badań:

- oznaczenie aktywności reduktazy dihydropteridowej (DHPR);
- test obciążenia tetrahydrobiopteryną (BH4);
- oznaczenie profilu bioptryn wydalanych w moczu.

Ostateczna diagnoza może być następująca: fenyloketonuria klasyczna, fenyloketonuria łagodna, łagodna hiperfeniloalaninemia lub atypowa postać fenyloketonurii.

LECZENIE

Specjaliści na całym świecie są zgodni co do tego, że we wszystkich przypadkach, w których stężenie fenyloalaniny w surowicy krwi noworodka przekracza ≥ 10 mg/dl leczenie dietetyczne powinno zostać jak najszybciej rozpoczęte. Za optymalny czas wprowadzenia diety, po wykonaniu pełnej diagnostyki różnicowej i wykluczeniu defektu syntezy tetrahydrobiopteryny, uważa się okres od 7 do 10 doby życia [16, 30].

Generalną zasadą diety jest ograniczenie podaży fenyloalaniny, a głównym celem zapobieganie toksycznemu działaniu fenyloalaniny na ośrodkowy układ nerwowy, a równocześnie zapewnienie minimum niezbędne dla syntezy białek ustroju nowo narodzonego człowieka.

Według zaleceń polskich ośrodków stężenia fenyloalaniny powinny utrzymywać się w określonych granicach [13]: tab. 4.

Dokonywane są modyfikacje diety w zależności od indywidualnej tolerancji fenyloalaniny, aktualnej masy ciała chorego i wieku pacjenta.

Kontrola leczenia polega na „kontrolach ciągłych” opartej na systematycznym oznaczaniu poziomu fenyloalaniny oraz „kontrolach okresowych” obejmującej ocenę rozwoju psychicznego, somatycznego, wybranych wskaźników biochemicznych krwi.

Czas trwania leczenia dietetycznego jest nadal kontrowersyjnym zagadnieniem. Jednak wieloletnie ogólnościatowe badania retrospektywne typu „follow-up” w wielu grupach chorych z fenyloketonurią doprowadziły badaczy do przyjęcia zgodnej koncepcji „diet for life”. Według autorów amerykańskich dieta przez całe życie jest jedynym zapewnieniem optymalnego rozwoju w każdym wieku zarówno dzieci, młodzieży jak i dorosłych. Chroni przed różnorodnego rodzaju czy to lekkimi czy znaczącymi zaburzeniami, które mogą być rezultatem wysokich poziomów fenyloalaniny [28].

Badania „follow-up” przeprowadzone przez Kocha, obejmujące 70 osób w wieku około 30 lat biorących udział w narodowym programie leczenia fenyloketonurii porównują stan zdrowia funkcjonowanie u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania diety oraz tych, którzy ją nadal przestrzegają (jedynie 7 osób). W obrębie chorych nie kontynuujących diety zaobserwowano dużą częstość występowania problemów neurologicznych, skórnych, depresji, różnorodnych fobii (np. agorafobii) i chorób psychicznych.

U dorosłych, którzy zrezygnowali z diety pojawiają się, pomimo tego, że ich iloraz inteligencji nie ulega znaczącemu spadkowi, pogorszenie zdolności uwagi, koncentracji, spowolnienie umiejętności przetwarzania informacji, spowolnienie czasu reakcji. Znacznie częściej pojawiają się problemy psychologiczne typu niska samoocena, szczególnie u kobiet, co może mieć związek z hamującym oddziaływaniem fenyloalaniny na transport tryptofanu. Wyniki badań sugerują związek pomiędzy stopniem kontroli metabolicz-

nej a rozwojem w sferze zdolności poznawczych i zachowaniem.

Oddzielnym problemem jest brak stosowania restrykcyjnej diety niskofenyloalaninowej u kobiet w wieku reprodukcyjnym, tzw. zespół fenyloketonurii matczynej.

Optymalna dieta to dieta niskofenyloalaninowa, ubogobiałkowa, normokaloryczna, a jej kardynalne zasady to:

- Podstawą prawidłowo stosowanej diety są specjalne preparaty lecznicze ubogofenyloalaninowe lub bezfenyloalaninowe, wzbogacone w tyrozynę. Stanowią 70% zapotrzebowania na białko.
- Należy pamiętać o tym, że dla noworodków niezbędne jest 40-60 mg/kg/dl fenyloalaniny by osiągać prawidłowy wzrost. W miarę jak tempo wzrostu spowalnia, zapotrzebowanie na fenyloalaninę, a tolerancja aminokwasu u większości starszych dzieci oraz dorosłych wynosi średnio 200-400 mg/dl.
- Karmienie piersią jest zwykle możliwe. Jak podają doświadczenia z Norwegii, 74 spośród 83 noworodków urodzonych w 1979 roku z klasyczną fenyloketonurią było równocześnie regularnie karmionych piersią i preparatem leczniczym bezfenyloalaninowym. Karmienie rozpoczęto od 5 do 33 dnia życia (średnio od 8 dnia), przez okres od 1 do 16 miesiąca (średnio 7 miesięcy). Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości wzrostu dzieci (masa ciała, wzrost, obwód głowy) [33].
- Obecnie wręcz zaleca się karmienie piersią ze względu na udowodnione korzyści. Badania retrospektywne wykazały, że dzieci z PKU karmione mlekiem matki mają znacząco wyższy iloraz inteligencji w porównaniu z grupą kontrolną [34].
- Suplementacja innych niezbędnych aminokwasów, witamin (zwłaszcza ryboflawiny, wit. B12, kwasu foliowego), minerałów (przede wszystkim cynku, selenu i żelaza). Zapotrzebowania pokrywa się za pomocą niskokalorycznych środków spożywczych PKU, takich jak: wszelkiego rodzaju pieczywo i makarony PKU, ryż PKU, wyroby cukiernicze – czekolady, batony i ciastka PKU, niskobiałkowa i bezglutenowa mąka PKU. Pokrywają 5-30% diety.
- Energię i różnorodność diety można zapewnić przez spożywanie niskobiałkowych pokarmów w postaci owoców, warzyw niskoskrobiowych. Produkty dozwolone to także lizaki, dropsy, miód.

- Konieczna jest całkowita eliminacja wysokobiałkowej żywności: mięso, mleko i przetwory mleczne, jajka, ryby, orzechy. Pieczywo łącznie z chlebem, makarony, kasze, ziemniaki, fasola, groch, soja są również zabronione.

Należy wykluczyć z diety asparatan – sztuczny słodzik, znajdujący się w składzie dietetycznych napojów słodzonych, witamin czy innych leków.

W przypadku postaci nietypowych postępowanie jest odmienne. Leczenie oparte jest nie tylko na diecie niskofenyloalaninowej, lecz także na leczeniu farmakologicznym. Ze względu na zaburzenia biochemiczne, w których występuje deficyt tetrahydrobiopteryny (BH4) zasadnicze jest podawanie zarówno BH4, jak również prekursorów neurotransmiterów – dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) oraz 5-hydroksytryptofanu (5HT), inhibitora dekarboksylacji aminokwasów aromatycznych we krwi obwodowej jako uzupełnienie.

Prowadzone są również próby stosowania syntetycznych analogów BH4, które ze względu na swoją dużą aktywność kofaktorową i powinowactwo do tłuszczów osiągają lepszą penetrację przez barierę krew – mózg.

Obecnie prowadzone są również doświadczenia na zwierzętach nad stworzeniem tzw. aminolazy fenyloalaniny (ang. phenylalanine ammonium lyase), alternatywnej formy enzymu zastępującej hydrolazę fenyloalaninową.

Niemniej jednak przyszłościową metodą leczenia może stać się prawdopodobnie terapia genowa.

ZESPÓŁ FENYLOKETONURII MATCZYNEJ

Pomimo istniejącej wiedzy na temat prawidłowej diety wciąż poważnym i narastającym problemem jest matczyzna fenyloketonuria (MPKU, ang. maternal phenylketonuria), która prowadzi do uszkodzenia płodu przez utrzymujące się wysokie stężenie fenyloalaniny we krwi matki [35].

Zagadnienie staje się tym bardziej aktualne, iż coraz więcej kobiet z fenyloketonurią osiąga wiek dojrzały, możliwość prokreacji i planuje posiadanie potomstwa.

W omawianej grupie kobiet istnieje zwiększone ryzyko populacyjne powikłań przebiegu ciąży: poronienia czy porody przedwczesne (36).

Do najczęstszych objawów zespołu u noworodków należą: małogłowie (73–100%), upośledzenie rozwoju umysłowego (92–98%), hipotrofia wewnątrzmaciczna (40–60%) i wady serca (7–17%). Z innych wad należy wymienić: zarośnięcie przełyku, przetokę tchawiczo-przełykową, zespół

Pierre'a – Robina, wady układu moczowego, zaćmę oraz objawy dysmorficzne twarzy (niedorozwój żuchwy i szczęki, płaska nasada nosa, wydłużona rynienka podnoskowa, wąska górna warga) [37].

Wykazano korelację pomiędzy stopniem nasilenia objawów fenyloketonurii matczynej a przestrzeganiem diety i wielkością stężenia fenyloalaniny matki w okresie ciąży.

Sendecka i wsp. [38] analizowali występowanie fenyloketonurii matczynej u 28 kobiet z fenyloketonurią. W pierwszej grupie u 19 dzieci z 12 matek, które w czasie ciąży nie stosowały leczenia dietetycznego, u 3 rozpoznano fenyloketonurię, u 19 małogłowie, u 10 hipotrofię wewnątrzmaciczną, u 3 wadę serca oraz w pojedynczych przypadkach wady układu kostnego, wodogłowie, zarośnięcie przetyku i inne. W grupie drugiej u 5 dzieci 4 kobiet z fenyloketonurią, które w okresie ciąży stosowały dietę tylko z ograniczeniem białka, u 4 stwierdzono małogłowie, u 2 wadę serca, opóźnienie rozwoju oraz inne wady rozwojowe. W grupie trzeciej natomiast, u 14 dzieci urodzonych z ciąży 12 kobiet będących na diecie niskofenyloalaninowej tylko w jednym przypadku obserwowano małogłowie i opóźnienie rozwoju.

Ustalono, że dla płodu bezpieczne stężenie fenyloalaniny we krwi matki wynosi 1,2 – 2,5 mg/dl [39].

Tak niskie wartości związane są z tym, że w czasie ciąży fenyloalanina jest aktywnie transportowana przez łożysko dzięki dodatniemu gradientowi stężeń między krwią łożyska a płodu. Stężenie fenyloalaniny we krwi płodu jest więc ok. 1,5- 2,0 razy większe niż we krwi ciężarnej kobiety z PKU.

Tetragenny wpływ podwyższonego stężenia fenyloalaniny we krwi dotyczy przede wszystkim neuroektodermi w okresie morfogenezy, czyli w pierwszym trymestrze ciąży. Objawia się to zmianami patologicznymi w obrębie kory mózgowej, istoty białej, zwojów podstawy, wzgórza, rdzenia kręgowego i skrzyżowania wzrokowego. Z kolei wysokie stężenia metabolitów fenyloalaniny, takich jak kwas fenylopirogroonowy i kwas fenylooctowy, są odpowiedzialne za zaburzenia embriogenezy. Kwasy te z kolei oddziałują negatywnie na procesy syntezy kwasu arachidonowego i dokosaheksaenowego, co może leżeć u źródła zmian neuropatologicznych.

Jedynym sposobem prewencji tych nieprawidłowości jest stosowanie diety ubogofenyloalaninowej przynajmniej na 3 miesiące przed zajściem w ciążę, natomiast w związku z nierzadko spotykanym brakiem planowania rodziny, optymalnym rozwiązaniem staje się dieta przez cały okres prokreacyjny kobiety. Podaż fenyloalaniny w

diecie jest ustalana indywidualnie w zależności od osobniczej tolerancji tego aminokwasu i od okresu ciąży. Obecność aktywnej hydroksylazy fenyloalaninowej płodu powoduje, że tolerancja fenyloalaniny zazwyczaj wzrasta w trzecim trymestrze ciąży (> 1000- 1500 mg/dobę przy wartościach 400-800 mg/dobę w pierwszym okresie ciąży). Istotna jest również właściwa podaż tyrozyny, średnie zapotrzebowanie w okresie ciąży wynosi 5 mg/dobę.

Dieta ciężarnej musi obejmować także odpowiednie proporcje białka, tłuszczów i kalorii. Pacjentki ponadto wymagają regularnej kontroli parametrów biochemicznych równowagi aminokwasowej, wskaźników stanu odżywienia, pierwiastków śladowych i masowych, wskaźników funkcji nerek i wątroby oraz wnikliwej opieki ginekologicznej [40].

Oprócz kobiet z klasyczną fenyloketonurią w grupie ryzyka znajdują się także kobiety z tzw. łagodną fenyloketonurią oraz kobiety przed wprowadzeniem badań skriningowych, u których ze względu na rodzaj mutacji genowej występuje bardzo wysoka tolerancja fenyloalaniny. Nie stwierdza się u nich objawów sugerujących defekt PAH, jednakże wysokie stężenie fenyloalaniny jest na tyle wysokie (10-12 mg/dl), że wywierają toksyczny wpływ na rozwój płodu. Dlatego, aby postępowanie prewencyjne było jak najbardziej skuteczne, celowe wydaje się przeprowadzenie badań przesiewowych w następujących grupach:

- kobiet urodzonych przed 1976 rokiem;
- powtórnie u dziewczynek w okresie pokwitania celem wyeliminowania łagodnej HPA niewychwyczonej w okresie wczesnoniemowlęcym;
- z niedorozwojem umysłowym;
- z drgawkami w wywiadzie;
- imigrantek;
- kobiet, które w przeszłości urodziły dzieci z wadami rozwojowymi: upośledzeniem umysłowym, z małogłowieciem; przeżyły poronienia lub porody przedwczesne, urodziły dzieci z hipotrofią lub martwe [36, 4].

PIŚMIENNICTWO

1. Coonor M. Ferguson M. A.: *Podstawy genetyki medycznej*, PZWL Warszawa 1998, 247, 253, 254.
2. Cabalska B., Bożkowska K. i wsp.: *Wybrane choroby metaboliczne u dzieci*, PZWL Warszawa 2002.
3. Rolling J.: *The discovery of phenylketonuria*, Acta Paediatrica., Suppl., 1984, 407, 83, 4.
4. Erlandsen H., Patch M. G., Gamez., Straub M., Stevens R. C.: *Structural Studies on Phenylalanine Hydroxylase and Implications Towards Understanding and Treating Phenylketonuria*, Pediatrics 2003, 112, 6, 1557.

5. Hufon S.E. i wsp.: *Structural and function of the aromatic amino acid hydroxylases*, *Biochemical Journal*, 1995, 311, 353.
6. Tylek- Lemańska D., Starzyk J.: *Fenyloketonuria i hipotyreoza u dzieci*, *Polska Medycyna Rodzinna* 2003, 5, 3, 307.
7. Bożkowa K., Cabalska B., Radomska B., Oltarzewski M., Lenartowska.: *Ocena przydatności badań przesiewowych u noworodków w świetle 35 lat doświadczeń własnych*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 1999, 3, 4, 529.
8. Żekanowski C.: *Diagnostyka molekularna wybranych chorób uwarunkowanych genetycznie: rozprawa habilitacyjna*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2001, 5, 1, supl. 2, 1.
9. Cabalska B., Nowaczewska I., Nowacka M., Sendeczka E., Słowik M., Zorska K.: *Fenyloketonuria – rozpoznawanie i leczenie postaci nietypowych*, *Pediatrics Polska* 1999, 74, 4, 321.
10. Kram M., Górczyńska E., Kurylak A.: *Fenyloketonuria-kliniczny i pielęgniariski kontekst choroby*, *Medycyna, Dydaktyka, Wychowanie* 2005, 37, 1, 34.
11. Żekanowski C., Nowacka Maria, Cabalska B., Bal J.: *Molekularne podłoże łagodnych postaci hiperfenyloalaninemii*, *J. Med. Gen.* 1997, 34, 12, 1035.
12. Tighe O., Dunican D., O'Neill C. i in.: *Genetic Diversity within the R408W Phenylketonuria Mutation Lineages in Europe*, 2003, 21, 387.
13. Sendeczka E., Cabalska B.: *Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii*, *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2001, 5, 1, 77.
14. Radomska B.: *Wczesne wykrywanie wrodzonych błędów metabolicznych. Nowe technologie*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2001, 5, 1, 94.
15. Guldberg P., Henriksen K. F., Sipila I., Guttler F., de la Chapelle A.: *Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland*, *Journal of Medical Genetics*, 1995, 32, 976- 978.
16. Alm J., Larsson A.: *Evaluation of a nation-wide neonatal metabolic screening programme in Sweden 1965-1979*, *Acta Paediatrica Scandinavia*, 1981, 70, 5, 601.
17. Avigad S., Cohen B. E., Bauer S. i in.: *A single origin of phenylketonuria Yemenite Jews*, *Nature*, 1990, 344, 168.
18. Bożkowa K., Cabalska B., Radomska B., Oltarzewski M., Lenartowska.: *Ocena przydatności badań przesiewowych u noworodków w świetle 35 lat doświadczeń własnych*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 1999, 3, 4, 529.
19. Antonozzi I., Dominici R., Andreoli M., Monaco F.: *Neonatal screening in Italy for congenital hypothyroidism and metabolic disorders: hyperphenyloalaninemia, maple syrup urine disease and homocystinuria*, 1980, 3 (4), 357.
20. Ounap K., Lilevalli H., Metspalu A., Lipping Stiska M.: *Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia*, *J. Med. Screen* 1998; 522.
21. Lugovska R., Vevere P., Andrusaite R., Kornejewa A.: *Screening for PKU and congenital hypothyroidism in Latvia*, *Southest Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1999, 30, 52.
22. Smith I., Cook B., Beasley M.: *Review of neonatal screening programme for phenylketonuria*, *BMJ*, 1991, 303 (6798), 333.
23. Mathias D., Bickel H.: *Follow- up study of 16 years neonatal screening for inborn errors of metabolism in West Germany*, *European Journal of Pediatrics*, 1986, 145(4), 310.
24. Linda L. McCabe, Edward B. McCabe: *Epidemiological Review: Population Studies of Allele Frequencies in Single Disorders- Methodological and Policy*, 1997, 19(1), 520.
25. Pitt D., Connelly J.i in.: *Genetic screening of newborn in Australia: results for 1980*, *The Medical Journal of Australia*, 1982, 1(3), 119.
26. Abadie V., Berthelot J. i in.: *Neonatal screening and long- term follow- up of phenylketonuria: the French database*, *Early Human development*, 2001, 65, 149.
27. Aoki K.: *Long term follow- up of patients with inborn errors of metabolism detected by newbornn screening in Japan*, *Southest Ausian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2003, 34, suppl.3, 19.
28. Dolan B., Koch R., Bekins Ch., Schuett V.: *Diet intervention guidelines for adults with untreated PKU*, <http://www.pkunews.org/adults/guide.htm>
29. Yannicelli S, Ryan A.: *Improvements in behavior and physical manifestations in previously untreated adults with phenylketonuria using a phenyloalanine - restricted diet: national survey*, *Journal of Inherited Metabolic Disorders*, 1995, 18, 131.
30. Kasim S., Moo L. R., Zschocke J., Jinnah H. A.: *Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementi*, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2001, 71, 795, 797.
31. Motzfeldt K., Lilje R., Nylander G.: *Breastfeeding in phenylketonuria*, *Acta Paediatrica Suppl.*, 1999, 88, 432, 25.
32. Riva E., Agostoni C. i in.: *Early breastfeeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated phenylketonuric children*, *Acta Paediatrica*, 1996, 85, 1, 56.
33. Motzfeldt K., Lilje R., Nylander G.: *Breastfeeding in phenylketonuria*, *Acta Paediatrica Suppl.*, 1999, 88, 432, 25.
34. Riva E., Agostoni C. i in.: *Early breastfeeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated phenylketonuric children*, *Acta Paediatrica*, 1996, 85, 1, 56- 58.
35. Ostalska- Nowicka D., Borski K., Krawczyński M.: *Matczyzna fenyloketonuria*, *Przegląd pediatryczny* 2003, 33, 4, 273.
36. Sendeczka E., Rogowiecka E.: *Zespół fenyloketonurii matczynej- opis przypadku spowodowanej wysokimi poziomami fenyloalaniny we krwi matki z fenyloketonurią w okresie ciąży*, *Przegląd Pediatryczny* 1997, 27, 4, 343.
37. Iwańczyk F., Mowszt K., Borowska- Szczerbiak D.: *Zespół fenyloketonurii matczynej. Późno rozpoznana fenyloketonuria u matki*, *Pediatrics Polska* 1999, 74, 11, 1107.
38. Sendeczka E., Rogowiecka E.: *Zespół fenyloketonurii matczynej- opis przypadku spowodowanej wysokimi poziomami fenyloalaniny we krwi matki z fenyloketonurią w okresie ciąży*, *Przegląd pediatryczny* 1997, 27, 4, 343.
39. Mikusz G., Behrendt J., Kułagowska-Timberman E., Schneiberg B.: *Zespół fenyloketonurii matczynej – opis przypadku*, *Pediatrics Polska* 80, 5, 488.
40. Krwawych S., Haseler., Breton D.: *Theoretical and Practical Aspects of Preventing Fetal Damage in Women with Phenylketonuria*, *Inborn Errors of Metabolism*, 1991, 24, 125.
41. Rogowiecka E., Sendeczka E. i in.: *Zespół fenyloketonurii matczynej jako problem położniczy – przedstawienie współczesnych poglądów i własnych doświadczeń klinicznych*, *Ginekologia Polska* 1998, 692, 1007.
42. Levy H.L., Waisbren S. E.: *Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenyloalaninemia on the fetus*, *The New England's Journal of Medicine* 1983, 309, 1269.

Sabina Jachowicz
Wydział Medyczny
Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Warszawska 26a
35-205 Rzeszów

Praca wpłynęła do Redakcji: 1 marca 2007
Zaakceptowano do druku: 21 marca 2007