

Matczyna fenylketonuria

Komisja ds. Genetyki

American
Academy of
Pediatrics



Zasady organizacji opieki
zdrowotnej oraz poprawy
stanu zdrowia dzieci

STRESZCZENIE

Zwiększone stężenie fenylalaniny we krwi matki w czasie ciąży ma wpływ teratogeny i może powodować opóźnienie wzrastania, małogłowie, znaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz wady rozwojowe u potomstwa kobiet ze złą kontrolą fenylketonurii podczas ciąży. Kobiety w wieku reprodukcyjnym chore na wszystkie podtypy fenylketonurii, w tym łagodne warianty, takie jak łagodna hiperfenylalaninemia, powinny otrzymać poradę dotyczącą ujemnego wpływu choroby na płód, optymalnie przed poczęciem. Najlepszy rezultat uzyskuje się wtedy, gdy ścisłą kontrolę stężenia fenylalaniny we krwi matki, osiągniętą przed poczęciem, utrzymuje się przez cały okres ciąży. W artykule zawarto krótki opis nowoczesnych metod leczenia fenylketonurii.

Podstawy teoretyczne

Fenylketonuria jest zaburzeniem przemiany fenylalaniny dziedzicznym autosomalnie recesywnie, będącym wynikiem braku lub niedostatecznej aktywności hydroksylazy fenylalaninowej (phenylalanine hydroxylase, PAH) oraz zwiększonego stężenia fenylalaniny i jej metabolitów we krwi. Nieleczona fenylketonuria charakteryzuje się ciężkim, głębokim upośledzeniem umysłowym, drgawkami, zachowaniami zbliżonymi do autystycznych, małogłowie, wysypką, hipopigmentacją oraz mysim zapachem ciała (kwas fenyllooctowy). Hiperfenylalaninemię definiuje się jako stężenie fenylalaniny we krwi przekraczające górny zakres wartości prawidłowych, który zależnie od wieku wynosi 31-110 $\mu\text{mol/l}$ (0,51-1,8 mg/dl). Istnieją różne podziały służące do klasyfikowania podtypów fenylketonurii na podstawie ciężkości fenotypu klinicznego lub biochemicznego czy molekularnego.¹⁻⁴ Pacjenci kwalifikowani są do grupy z łagodną hiperfenylalaninemią, gdy stężenie fenylalaniny we krwi bez leczenia dietetycznego jest zwiększone, ale nie przekracza 600 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl).² Klasyczna postać fenylketonurii charakteryzuje się stężeniem fenylalaniny we krwi przekraczającym 1200 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) przy spożyciu zwykłej ilości białka w diecie.³ Istnieją także „warianty” lub „nietypowe” formy fenylketonurii (stężenie fenylalaniny 600-1200 $\mu\text{mol/l}$ [10-20 mg/dl]), które nie spełniają definicji łagodnej hiperfenylalaninemii ani klasycznej postaci fenylketonurii, aczkolwiek nie istnieje jeszcze powszechnie przyjęta definicja tych nietypowych form. W rzadkich przypadkach zwiększone stężenie fenylalaniny we krwi może być następstwem wrodzonych zaburzeń biosyntezy lub odtwarzania tetrahydrobiopteryny (BH_4), będącej kofaktorem reakcji enzymatycznej hydroksylazy fenylalaninowej.

Od lat 60. XX stulecia prowadzone u noworodków badania przesiewowe w kierunku fenylketonurii pozwalają na wczesne wykrywanie i leczenie tego defektu metabolicznego, co zapobiega rozwojowi niekorzystnych następstw. Współczesne typowe leczenie polega na wybiórczym ograniczeniu podaży fenylalaniny oraz suplementacji tyrozyny (produkt prawidłowo funkcjonującej hydroksylazy fenylalaninowej) przez zastosowanie specjalnego rodzaju diet, pozbawionych fenylalaniny lub zawierających jej małą ilość, a przy tym dostarczających odpowiednią ilość białka, witamin i składników mineralnych, aby zapewnić prawidłowe wzrastanie. Przy dobrej kontroli stężenia fenylalaniny we krwi we wczesnym dzieciństwie większość dzieci dotkniętych chorobą wykazuje prawidłowy przebieg rozwoju oceniany w wieku 5 lat. Zalecenia dotyczące leczenia dietetycznego ewoluowały w miarę gromadzenia się doświadczeń po zastosowaniu różnych schematów terapeutycznych oraz czasu leczenia. We wcześniejszych protokołach terapeutycznych

Słowa kluczowe

Fenylketonuria, matczyna fenylketonuria, ciążarna, zapobieganie wadom wrodzonym

Wszystkie zalecenia American Academy of Pediatrics tracą ważność automatycznie po upływie 5 lat od publikacji, o ile nie zostaną ponownie potwierdzone, zweryfikowane lub wycofane w tym czasie lub przed jego upływem.

leczenie kontynuowano jedynie przez kilka pierwszych lat życia, odwołując się teoretycznie do wieku, w którym następuje zakończenie mielinizacji mózgu. W miarę zbierania danych na temat rozwoju dzieci chorych na fenylketonurię stało się oczywiste, że najlepszym sposobem zapewnienia prawidłowego rozwoju inteligencji jest utrzymanie leczenia przez okres dzieciństwa i młodości. W najnowszych pracach wykazano, że u dorosłych nieograniczających podaży fenylalaniny, w badaniach mózgu metodą rezonansu magnetycznego oraz elektrofizjologicznych stwierdza się nieprawidłowości w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Zatem kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym jest uzasadnione i większość ośrodków zaleca terapię dietetyczną przez całe życie. Ścisłe stosowanie się do zaleceń dietetycznych w fenylketonurii ma szczególne znaczenie u kobiet w wieku reprodukcyjnym ze względu na ryzyko dla płodu.

Dorośli chorzy na fenylketonurię, u których w dzieciństwie kontrola choroby była prawidłowo prowadzona, na ogół wykazują się prawidłową inteligencją lub niewielkiego stopnia deficytem intelektualnym. W dokładnych badaniach psychometrycznych u prawidłowo leczonych chorych wykryto przypadki różnie nasilonych zaburzeń koordynacji wzrokowo-ruchowej, myślenia abstrakcyjnego, rozwiązywania problemów, szczególnych aspektów kontroli wykonawczej, uwagi, pamięci słownej, mowy ekspresyjnej oraz płynności słownej,⁵ chociaż ogólny iloraz inteligencji może u takich ludzi mieścić się jeszcze w zakresie wartości prawidłowych. Jedno z możliwych wyjaśnień wymienionych wyżej zaburzeń neuropsychologicznych odwołuje się do zaburzeń czynności kory przedczołowej w środkowym regionie grzbietowo-bocznym, spowodowanych nieprawidłową zawartością amin katecholowych.⁶ Inna teoria sugeruje się, że rolę w zaburzeniach poznawczych może odgrywać nieprawidłowa mielinizacja mózgu i niedobór dużych aminokwasów obojętnych w mózgu.⁷⁻⁹

Oprócz tego, w porównaniu z ogólną populacją, u osób leczonych z powodu klasycznej postaci fenylketonurii częściej spotyka się zaburzenia emocjonalne (depresja, lęki, fobie), a także zachowania hiperaktywne.¹⁰ Osoby z nieleczoną łagodną hiperfenylalaninemią najwyraźniej nie są jednak zagrożone rozwojem zaburzeń neuropsychologicznych.¹¹

Nieprzestrzeżenie diety powoduje przekroczenie aktualnie zalecanego stężenia fenylalaniny we krwi.⁴ Zwiększone stężenie fenylalaniny we krwi osób, które przestały stosować specjalną dietę, często skutkuje zmniejszeniem ilorazu inteligencji, trudnościami w nauce, zaburzeniami zachowania, a nawet powikłaniami neurologicznymi. U chorych na fenylketonurię, którzy nie przestrzegają diety, może dojść do rozwoju zmian patologicznych w istocie białej. W badaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego można u tych osób wykryć zaburzenia mielinizacji, szczególnie wzmocnienie sygnału w obrębie istoty białej okołokomorowej w obrazach T2-zależnych. Nieprawidłowe obszary istoty białej również mogą wyka-

zywać ograniczenie dyfuzji wody świadczące prawdopodobnie o zwiększonym obrocie metabolicznym mielin.¹² Zmiany te są potencjalnie odwracalne, jeśli tylko dojdzie do przywrócenia właściwego leczenia dietetycznego.¹³

W czasie ciąży fenylalanina przechodzi przez łożysko przy udziale transportu czynnego, przez co jej stężenie we krwi płodu zwiększa się o 70-80% w stosunku do stężenia u matki.¹⁴ Zwiększone stężenie fenylalaniny jest toksyczne i działa teratogennie na rozwijający się płód.¹⁵ O nieprawidłowościach u dzieci matek z fenylketonurią źle kontrolowaną w czasie ciąży donieśli po raz pierwszy Dent¹⁶ w 1957 roku oraz Mabry i wsp.¹⁷ w 1963 roku. W międzynarodowym sondażu dotyczącym kobiet chorych na fenylketonurię, którego wyniki opublikowano w 1980 roku, udokumentowano zwiększenie zagrożenia samoistnym poronieniem (24%), wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrastania (40%), małogłowie (73%), ogólnym opóźnieniem rozwoju (92%) oraz wrodzoną wadą serca (12%) u ich potomstwa.¹⁸ Opisano również opóźnienie wzrastania w życiu pozalonowym, nieprawidłowości w badaniu neurologicznym oraz zmiany dysmorficzne twarzoczaszki lekkiego stopnia.¹⁸ Wydaje się, że częstość występowania tych nieprawidłowości bezpośrednio koreluje ze stężeniem fenylalaniny we krwi matki podczas ciąży.¹⁹ Prawdopodobieństwo słabego tempa wzrastania płodu, małogłowia oraz wad anatomicznych serca jest także dużo większe, jeśli podczas kluczowej fazy embriogenezy we wczesnych okresach ciąży wystąpił „brak kontroli” stężenia fenylalaniny we krwi matki.¹⁹

W wielośrodkowym badaniu poświęconym fenylketonurii matczynej (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) sponsorowanym przez National Institute of Child Health and Human Development, rozpoczętym w 1984 roku w Stanach Zjednoczonych, określono wpływ poprawy kontroli stężenia fenylalaniny we krwi matek w okresie ciąży na rozwój płodu.^{19,20} To badanie stało się międzynarodową pracą, w której od 1985 roku uczestniczyły kliniki z Kanady, a od 1991 również z Niemiec. Podczas konferencji uzgodnieniowej dotyczącej fenylketonurii, która odbyła się w 2000 roku pod egidą National Institutes of Health, położono nacisk na znaczenie kontroli dietetycznej choroby przed zapłodnieniem. Tę wspólną międzynarodową akcję zakończono w 2002 roku, a jej uwieńczeniem była International Conference on Maternal Phenylketonuria zorganizowana w kwietniu 2002 roku, na której ustalono przejrzyste wytyczne dotyczące prowadzenia ciąży u kobiet chorych na fenylketonurię. Badanie dostarczyło niezbędnych informacji na temat skutecznego leczenia kobiet chorych na fenylketonurię. Obecnie są one dostępne dla lekarzy klinicyistów do przekazywania pacjentkom chorym na fenylketonurię. Gwarantuje to zapoznanie chorych kobiet z zagrożeniami oraz przekazanie im wiedzy, że mogą mieć zdrowe dzieci przy zastosowaniu w porę odpowiedniej interwencji.¹⁸

Skutki niekontrolowanej fenylketonurii matczynej występują bez względu na to, czy płód choruje na fenylketonurię. Najlepsze wyniki osiąga się wtedy, gdy prowadzono ścisłą kontrolę stężenia fenylalaniny we krwi matki przed zajściem w ciążę i przynajmniej do 8 tygodnia ciąży.^{19,21,22} Kobiety chore na fenylketonurię utrzymujące odpowiednią kontrolę stężenia fenylalaniny we krwi przed zapłodnieniem mają ogromne szanse na prawidłowy przebieg ciąży i urodzenie zdrowego noworodka. Uzyskanie dobrej kontroli dietetycznej w okresie przed i po zapłodnieniu za pomocą diety z ograniczoną zawartością fenylalaniny znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia małowłowa, wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania, wrodzonej wady serca i opóźnienia rozwoju u potomstwa kobiet z hiperfenylalaninemią.¹⁹ Prawidłowy przebieg ciąży oraz urodzenie zdrowego noworodka stwierdzono u kobiet chorych na fenylketonurię, u których stężenie fenylalaniny we krwi mieściło się w granicach 120-360 $\mu\text{mol/l}$ przed zapłodnieniem i przynajmniej do 8 tygodnia ciąży.²²

U kobiet chorych na klasyczną fenylketonurię lub jej warianty oraz z łagodną hiperfenylalaninemią zasadniczą rolę w osiągnięciu optymalnego rozwoju płodu odgrywa poradnictwo w okresie przedkoncepcyjnym i wczesne włączenie do programu opieki prenatalnej. Uważa się, że ponowne wprowadzenie diety z ograniczeniem podaży fenylalaniny oraz zastosowanie suplementów jest trudne.²³ Ponieważ wiele ciąż jest nieplanowanych, istotne znaczenie ma kontrola choroby za pomocą diety przez cały okres reprodukcyjny, aby zapobiec wspomnianym zagrożeniom dla płodu.²⁴ Aktualnie zalecane stężenia fenylalaniny we krwi w okresie ciąży (w Stanach Zjednoczonych 120-360 $\mu\text{mol/l}$ [2-6 mg/dl])³ są zgodne z proponowanymi w leczeniu fenylketonurii we wczesnym dzieciństwie. Osiągnięcie takiego stopnia kontroli wymaga dużego zaangażowania kobiety oraz wsparcia ze strony leczącego ją fachowego personelu medycznego. Zalecenia dotyczące kontroli choroby u matki opierają się na stężeniach fenylalaniny we krwi, a nie genotypie lub ciężkości stanu metabolicznego kobiety. W jednym z badań iloraz inteligencji u potomstwa narażonego na duże stężenia fenylalaniny występujące podczas ciąży we krwi matki ($>750 \mu\text{mol/l}$) był mały (średni IQ: 56) i miał podobną wartość niezależnie od tego, czy matka chorowała na fenylketonurię, czy też miała hiperfenylalaninemię, i nie wykazywał związku z genotypem, natomiast u potomstwa narażonego na średnie stężenia fenylalaniny we krwi matki podczas ciąży (nieprzekraczające 360 $\mu\text{mol/l}$) rozwój sfery poznawczej był prawidłowy (średni IQ: 105).²⁵

Kontrola dietetyczna przebiegu choroby u dorosłych chorych na fenylketonurię stanowi wyzwanie. Wprawdzie mąka, makarony, ciastka i batoniki z małą zawartością fenylalaniny poprawiły wybór produktów dietetycznych przeznaczonych dla chorych, to jednak dieta w fenylketonurii pozostaje nadal mało zróżnicowana, a tym samym ciągle duży problem stanowi jej słabe przestrzeganie. Oprócz względów smakowych diety w fenylketonurii na trudności

w kontroli dietetycznej składają się kwestie ekonomiczne oraz związane z funkcjonowaniem systemu ochrony zdrowia. W jednym badaniu, w którym analizowano przeszkody uniemożliwiające skuteczną kontrolę dietetyczną choroby, kobiety mające prywatne ubezpieczenie jako utrudnienie postrzegały rzadko uzyskiwane wsparcie finansowe przeznaczone na pokrycie kosztów żywności i napojów leczniczych oraz pokarmów ubogobiałkowych, mimo istnienia w Stanach Zjednoczonych powszechnego prawa definiującego mieszkankę odżywcza jako preparat przeznaczony do leczenia żywieniowego.²⁶ Programy prowadzone przez pomoc społeczną zapewniają większe pokrycie kosztów żywności leczniczej, wizyt kontrolnych w poradniach oraz żywności z małą zawartością białka.²⁶ Kobiety korzystające z nich miały jednak mniejsze szanse na osiągnięcie kontroli metabolicznej przed 10 tygodniem ciąży. Brown i wsp.²⁶ uważają, że to zjawisko można tłumaczyć młodszym wiekiem i niższym wykształceniem wielu kobiet przyjętych do programów pomocy społecznej, co wiąże się z późnym uzyskaniem kontroli przebiegu choroby. Nastolatki chore na fenylketonurię i zachodzące w ciążę są szczególnie narażone na brak kontroli dietetycznej aż do późnej fazy ciąży ze względu na ich młody wiek i większe ryzyko nieplanowanej ciąży.

W swoich wytycznych National Institutes of Health zalecają, aby u ciężarnych chorych na fenylketonurię monitorować stężenie fenylalaniny dwa razy w tygodniu.³ Zaleca się również, aby te chore często zgłaszały się do lekarzy klinicyistów specjalizujących się w leczeniu fenylketonurii. Biorąc jednak pod uwagę ograniczoną liczbę ośrodków specjalistycznych, zwłaszcza z doświadczeniem w opiece nad chorymi dorosłymi, może zaistnieć konieczność pokonywania dość znacznych odległości, aby uzyskać odpowiednie leczenie. Tego rodzaju bariery w dostępie do specjalistów prowokują niestosowanie się do częstości wizyt zalecanych w monitorowaniu leczenia fenylketonurii. W tworzeniu barier utrudniających skuteczną kontrolę fenylketonurii podczas ciąży mają także swój udział czynniki psychospołeczne, emocjonalne i społeczne.²⁶

Każde spośród potomstwa matek chorych na fenylketonurię odziedziczy przynajmniej jeden nieprawidłowy allel w locus genowym dla *PAH*. Chore matki mają mutację w obu loci genowych dla *PAH* albo w postaci homozygotycznej (dwie identyczne mutacje), albo heterozygotycznej złożonej (dwie różne mutacje). Zależnie od statusu nosicielstwa genów dla fenylketonurii przez ojca średnio 1 potomek na 120 również odziedziczy nieprawidłowy gen dla *PAH* od ojca i zachoruje na fenylketonurię.

Prowadzone są prace nad kilkoma nowymi sposobami leczenia fenylketonurii, w tym suplementacją dużych aminokwasów obojętnych, podawaniem tetrahydrobiopteryny oraz terapią enzymatyczną z wykorzystaniem amoniakolizy fenylalaninowej. Duże aminokwasy obojętne współzawodniczą z fenylalaniną w transporcie przez barierę krew-mózg przy udziale nośników L-aminokwasów i w rezultacie zmniejszają stężenie fenylalaniny w ośrodkowym

układzie nerwowym.²⁷ W jednym badaniu klinicznym z wykorzystaniem suplementacji dużych aminokwasów obojętnych zaobserwowano zmniejszenie stężenia fenyloalaniny w mózgu mierzone za pomocą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego oraz zwiększenie stężenia tyrozyny i tryptofanu we krwi (prekursorów odpowiednio dopaminy i serotoniny).²⁸ Wykazano, że doustnie podawana tetrahydrobiopteryna, będąca naturalnie występującym kofaktorem reakcji amoniakolizy fenyloalaninowej, zmniejsza stężenie fenyloalaniny w surowicy, zwłaszcza u chorych na łagodną hiperfenyloalaninemię.^{29,30} Udokumentowano także odpowiedź na leczenie tetrahydrobiopteryną u chorych na fenyloketonurię klasyczną oraz jej warianty.^{30,31} W innym, nowym rozwiązaniu terapeutycznym wykorzystano amoniakolizę fenyloalaninową nie pochodzącą od ssaków. Ten enzym przekształca fenyloalaninę do kwasu *trans*-cynamonowego, który jest nieszkodliwym związkiem chemicznym. W zwierzęcych modelach fenyloketonurii wykazano, że prowadzi to do zmniejszenia hiperfenyloalaninemii.³² Terapia enzymatyczna mogłaby teoretycznie zwiększać tolerancję fenyloalaniny zawartej w diecie, ale trzeba pokonać znaczne przeszkody praktyczne, ponieważ amoniakolizy fenyloalaninowa ulega inaktywacji pod wpływem kwaśnego pH żołądka oraz proteolizy w jelicie. Wprawdzie wyżej wymienione rozwiązania są fascynujące, ale na razie nie uzyskały aprobaty do stosowania podczas ciąży, zatem rola, którą tego rodzaju terapie odgrywają w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zespołu fenyloketonurii matczynej, pozostaje do ustalenia.

Zalecenia

Zalecenia American Academy od Pediatrics odzwierciedlają wytyczne pochodzące z Maternal Phenylketonuria Collaborative Study opracowane pod auspicjami National Institutes of Health.^{3,19} Niniejsze zalecenia mają być stosowane u poszczególnych chorych i włączone do ich szczegółowego planu opieki pod okiem lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w porozumieniu z lekarzem specjalistą chorób metabolicznych.

1. Wszystkie dziewczęta i kobiety w wieku reprodukcyjnym, u których występuje zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi, w tym chore na fenyloketonurię oraz łagodniejsze postaci hiperfenyloalaninemii, należy objąć poradnictwem w związku z ryzykiem wystąpienia negatywnych następstw dla płodu, jeżeli stężenie fenyloalaniny we krwi w okresie ciąży nie będzie kontrolowane. Działania edukacyjne dotyczące ryzyka wystąpienia fenyloketonurii matczynej należy rozpocząć wtedy, gdy u dziecka rozpoznana się fenyloketonurię w okresie noworodkowym. Zalecamy, aby pediatrzy ponownie włączyli tę informację do poradnictwa zapobiegawczego prowadzonego w wczesnomłodzieńczym i młodzieńczym okresie u dziewcząt chorych na fenyloketonurię. Wszystkie osoby, zwłaszcza kobiety i dziewczęta w wieku reprodukcyjnym, należy skierować na konsultację do doświadczonego ośrodka leczenia fenyloketonurii w celu

wykonania diagnostyki genetycznej, oceny przez dietetyka oraz prowadzenia poradnictwa przez całe życie chorego.

2. Kobiety z hiperfenyloalaninemią, które nie są w stanie lub nie chcą utrzymywać stężenia fenyloalaniny we krwi w zakresie sprzyjającym osiągnięciu optymalnego przebiegu ciąży, powinny być objęte poradnictwem przed zajściem w ciążę, ze względu na ryzyko rozwoju małowłówa, upośledzenia umysłowego oraz wad wrodzonych u potomstwa. Należy również położyć nacisk na edukację wskazującą, że defekty anatomiczne, takie jak wrodzone wady serca, są wynikiem słabej kontroli choroby we wczesnym okresie ciąży. Należy rozpocząć leczenie dietetyczne przed zapłodnieniem, aby zapewnić optymalne warunki dla płodu. Duże znaczenie dla tych kobiet ma pomoc w uzyskaniu odpowiedniego dostępu do służb zajmujących się medycyną reprodukcyjną.
3. Wszystkim kobietom chorującym na fenyloketonurię należy zaproponować poradę genetyczną przed i po zajściu w ciążę. Ciężarnym z hiperfenyloalaninemią należy zapewnić poradę, ze względu na zagrożenia dla płodu, oraz zaproponować szczegółowe badanie ultrasonograficzne i echokardiografię u płodu w celu wykrycia zaburzeń jego rozwoju (np. opóźnienie wzrastania, wrodzona wada serca). Należy zwrócić uwagę na stężenie fenyloalaniny we krwi matki w kluczowych okresach organogenezy. Ważne jest również, aby te kobiety uzyskały pomoc w znalezieniu ośrodków z wykwalifikowanym personelem lekarskim, który potrafi zapewnić opiekę medyczną ciężarnym chorym na fenyloketonurię.
4. Matki, które urodziły dzieci z objawami wskazującymi na matczyną fenyloketonurię, takimi jak wrodzona wada serca, małowłowie i jednoznaczne zmiany dysmorficzne twarzy powstałe bez ustalonej przyczyny, należy poddać badaniom diagnostycznym krwi pod kątem hiperfenyloalaninemii. U noworodka matki chorej na fenyloketonurię stężenie fenyloalaniny we krwi jest zazwyczaj prawidłowe. Należy także zwrócić uwagę na inne czynniki teratogenne, takie jak cukrzyca u matki, nadużywanie alkoholu lub stosowanie izotretynoiny. Poza tym należy rozważyć wykonanie badania w kierunku fenyloketonurii u matek, których niemowlęta miały wyjściowo zwiększone stężenie fenyloalaniny w badaniu przesiewowym w okresie noworodkowym, później stopniowo się normalizujące.
5. Pediatrzy powinni współpracować z rodzinami chorych na fenyloketonurię, aby zapewnić dostęp do pomocy społecznej, żywności leczniczej oraz regularnych rutynowych wizyt w ośrodku z doświadczeniem w opiece nad osobami chorymi na choroby metaboliczne.

Komisja ds. Genetyki 2007-2008

Howard M. Saal, MD, przewodniczący

Stephen R. Braddock, MD

Marilyn J. Bull, MD

*Gregory Enns, MB, ChB

Jeffrey R. Gruen, MD
 *Nancy J. Mendelsohn, MD
 Robert A. Saul, MD

Współpracownicy

Anthony Gregg, MD
 American College of Obstetricians and Gynecologists
 James W. Hanson, MD
 American College of Medical Genetics
 National Institute of Child Health and Human
 Development
 Michele A. Lloyd-Puryear, MD, PhD
 Health Resources and Services Administration
 Sonja A. Rasmussen, MD, MS
 Centers for Disease Control and Prevention

Pracownik

Paul Spire

*Główni autorzy

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 122, No 2, August 2008, p. 445: Maternal Phenylketonuria, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 1997;61(6):1309–1317
- Guldberg P, Rey F, Zschocke J, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 1998;63(4):1252–1253]. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):71–79
- National Institutes of Health, Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria—screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics.* 2001;108(4):972–982
- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1667–1724
- Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic.* 1987;92(1):65–73
- Huijbregts SC, de Sonnevill LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26(6):697–712
- Bick U, Ullrich K, Stöber U, et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr.* 1993;152(12):1012–1020
- Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1999;103(8):1169–1178
- Shulkin BL, Betz AL, Koeppe RA, Agranoff BW. Inhibition of neutral amino acid transport across the human blood-brain barrier by phenylalanine. *J Neurochem.* 1995;64(3):1252–1257
- Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2000;159 (suppl 2):S89–S93
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Funders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr.* 1996;155(suppl 1):S26–S28
- Phillips MD, McGraw P, Lowe MJ, Mathews VP, Hainline BE. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22 (8):1583–1586
- Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JR. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr.* 1995;127(2):251–255
- Cetin I, Corbetta C, Sereni LP, et al. Umbilical amino acid concentration in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):253–261
- Levy HL. Historical background for the maternal PKU syndrome. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 2):1516–1518
- Dent CE. The relation of biochemical abnormality to the development of mental defect in phenylketonuria. In: Etiologic Factors in Mental Retardation: Report of the Twenty-third Ross Pediatric Research Conference. Columbus, OH: Ross Laboratories; 1957:28–33
- Mabry CC, Denniston JC, Nelson TL, Son CD. Maternal phenylketonuria: a cause of mental retardation in children without the metabolic defect. *N Engl J Med.* 1963;269:1404–1408
- Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980;303(21):1202–1208
- Koch R, Hanley W, Levy H, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 2):1523–1529
- Friedman EG, Koch R, Azen C, et al. The International Collaborative Study on maternal phenylketonuria: organization, study design and description of the sample. *Eur J Pediatr.* 1996;155(suppl1):S158–S161
- Waisbren SE, Chang P, Levy HL, et al. Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(1):39–48
- Koch R, Azen C, Friedman E, et al. Research design, organization, and sample characteristics of the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 2):1519–1522
- Fisch RO, Matalon R, Weisberg S, Michals K. Phenylketonuria: current dietary treatment practices in the United States and Canada. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(2):147–151
- Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics.* 2003;112(6pt2):1544–1547
- Güttler F, Azen C, Guldberg P, et al. Impact of the phenylalanine hydroxylase gene on maternal phenylketonuria outcome. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 2):1530–1533
- Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med.* 2002;4(2):84–89
- Matalon R, Surendran S, Matalon KM, et al. Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 2):1570–1574
- Koch R, Moseley KD, Yano S, Nelson M Jr, Moats RA. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol Genet Metab.* 2003;79(2):110–113
- Muntau AC, Röschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med.* 2002;347 (26):2122–2132
- Fiege B, Blan N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr.* 2007;150(6):627–630
- Matalon R, Koch R, Michals-Matalon K, et al. Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2004;6(1):27–32
- Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(5):2339–2344

Komentarz

Dr n. med. Maria Nowacka, Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie



Przedstawione stanowisko American Academy of Pediatrics dotyczące zespołu fenylketonurii matczynej jest wynikiem wieloletnich i wielośrodkowych badań prowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy.

Wysokie stężenie fenylalaniny we krwi kobiet w czasie ciąży powoduje powstanie wad płodu. Brak wyrównania metabolicznego prowadzi do:

- zwiększonego odsetka poronień
- zaburzeń wzrastania płodu
- małogłowia
- wad serca
- dysmorfii twarzy
- opóźnienia rozwoju umysłowego

Wprowadzenie badań przesiewowych oraz wczesne leczenie całkowicie zmodyfikowało naturalny przebieg fenylketonurii. Dziś osoby chore mają szansę na prawidłowy rozwój intelektualny, a fenylketonuria nie ma wpływu na przykład na poziom wykształcenia czy karierę zawodową. Osiągnięto niekwestionowany sukces w leczeniu, co zmodyfikowało poglądy na temat możliwości leczenia niektórych chorób genetycznie uwarunkowanych. Jednocześnie pojawił się problem nowej generacji kobiet w wieku rozrodczym, które nie zawsze kontynuują leczenie dietetyczne. Istnieje obawa, że sukces wynikający z wprowadzenia badań przesiewowych zostanie zaprzeczony w przyszłym pokoleniu, o ile nie uda się wprowadzić w życie wszystkich zaleceń dla kobiet chorujących na fenylketonurię, planujących posiadanie potomstwa.

Opracowane procedury postępowania zapobiegającego zespołowi fenylketonurii matczynej wymagają współpracy specjalistów chorób metabolicznych, dietetyków, ginekologów, genetyków, pediatrów i internistów.

Dziecko urodzone z fenylketonurią, objęte badaniem przesiewowym i wcześniej leczone, rozwija się prawidłowo. Jeśli jednak to matka ma fenylketonurię i nie przestrzega zaleceń dietetycznych, wysokie stężenia fenylalaniny spowodują powstanie wad u jej dziecka, które samo najczęściej nie ma fenylketonurii.

Wady powstałe w wyniku braku kontroli metabolicznej w okresie ciąży u matki chorej na fenylketonurię mają charakter nieodwracalny. Dlatego tak ważne jest prowadzenie szeroko zakrojonej akcji edukacyjnej zarówno wśród chorych z hiperfenylalaninemią, jak i lekarzy różnych specjalności.

Teratogenne oddziaływanie wysokich stężeń fenylalaniny jest udowodnione i nie budzi kontrowersji. Większość niekorzystnych następstw jest skutkiem procesów występujących w pierwszym trymestrze ciąży. American Academy of Pediatrics uznaje, że wartości referencyjne stężenia fenylalaniny dla okresu ciąży powinny wynosić 1-6 mg/dl (60-360 $\mu\text{mol/l}$). Większość ośrodków europejskich zaostrza kryteria dobrej kontroli metabolicznej, przyjmując za optymalne stężenia 1-4 mg/dl (60-240 $\mu\text{mol/l}$).

Należy pamiętać, że stężenie fenylalaniny we krwi płodu, z uwagi na aktywny transport przez łożysko, może nawet 2-krotnie przewyższać stężenie we krwi matki.

Liczne badania potwierdzają korelację między wysokością stężenia fenylalaniny, czasem utrzymywania się podwyższonych stężeń fenylalaniny we krwi matki a ciężkością wad wrodzonych u dziecka. Nie potwierdzono natomiast bezpośredniego wpływu genotypu matki na rozwój fetopatii. Nie powinien zaskakiwać fakt, że stężenie fenylalaniny powyżej 12 mg/dl (750 $\mu\text{mol/l}$) powoduje znaczne obniżenie ilorazu inteligencji u potomstwa. Są to wartości fenylalaniny typowe dla fenylketonurii, a nie łagodnej hiperfenylalaninemii.

Wszystkie kobiety z hiperfenylalaninemią i fenylketonurią powinny być objęte stałą kontrolą ośrodków specjalistycznych. Ryzyko wystąpienia zespołu fenylketonurii matczynej dotyczy kobiet, które zaprzestały kontroli i leczenia (zgodnie z obowiązującymi jeszcze nie tak dawno zaleceniami kontynuowano dietę tylko do osiągnięcia 15-18 roku życia). Ale także dotyczy ono potomstwa tych kobiet, które pozostają pod opieką poradni metabolicznych, ale nie stosują ścisłych zaleceń dietetycznych. Dodatkowy problem stanowi fakt, że znaczny odsetek ciąż jest nieplanowanych. Powrót do diety jest trudny i wymaga ścisłego nadzoru specjalisty w zakresie chorób metabolicznych oraz pomocy doświadczonego dietetyka. Dieta w fenylketonurii polega na całkowitym wykluczeniu naturalnych produktów wysokobiałkowych, takich jak: mięso, ryby, nabiał, zboża, niektóre warzywa, np. soja, kukurydza, fasola. Źródłem białka są specjalne preparaty – mieszanina aminokwasów – pozbawione fenylalaniny. W Polsce zarejestrowano kilkanaście takich preparatów, dla różnych grup wiekowych. Są to preparaty wydawane na receptę, za opłatą ryczałtową. Specjalna żywność ubogobiałkowa, np. pieczywo, słodczyce, makarony jest pełnopłatna.

W Polsce istnieje osiem specjalistycznych ośrodków, w których prowadzone są badania przesiewowe, weryfikowana jest wstępna diagnoza oraz sprawowana opieka ambulatoryjna obejmująca wszystkich pacjentów, w tym osoby dorosłe.

Specjalistyczna opieka obejmuje:

- okresowe kontrole ambulatoryjne
- monitorowanie stężeń fenylalaniny w próbkach krwi pobieranych przez pacjentów w domu na bibułę
- porady dietetyczne właściwe dla aktualnego stężenia fenylalaniny we krwi
- konsultacje genetyczne

W przypadku ciąży u kobiety niestosującej diety konieczne jest natychmiastowe zgłoszenie do poradni metabolicznej i szybkie obniżenie stężenia fenylalaniny. Niektóre ośrodki europejskie proponują kilkudniową hospitalizację, która ułatwia szybką modyfikację diety pod kontrolą doświadczonych dietetyka.

U kobiet, które urodziły dziecko z małą wagą, wadą serca, cechami dysmorfii twarzy lub opóźnieniem w rozwoju, należy wykonać oznaczenie fenylalaniny. Ten prosty test może okazać się podstawą dalszych działań profilaktycznych.

Niezależnie od trudności leczenie dietetyczne jest jedynym aktualnie dostępnym sposobem postępowania w przypadku fenylketonurii. Przedstawione przez autorów opracowania alternatywne metody leczenia choć budzą nadzieję, są wciąż sprawą przyszłości.

Pewne znaczenie praktyczne ma stosowanie BH_4 . Lek ten pod nazwą Kuvan został niedawno zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Europie. Znajduje on coraz szersze zastosowanie, zwłaszcza w grupie chorych z łagodną fenylketonurią. Istnieją pojedyncze doniesienia o stosowaniu tego leku w okresie ciąży.

Podsumowując należy podkreślić, że wyniki opublikowanych dotychczas badań, jak również doświadcze-

nia własne, potwierdzają skuteczność profilaktyki zespołu matczynnej fenylketonurii. Wiele kobiet dobrze przygotowanych do okresu ciąży urodziło zdrowe dzieci. Dobra kontrola metaboliczna minimalizuje wpływ fenylketonurii matki na rokowanie dla dziecka, a szansa na zdrowe potomstwo jest porównywalna z szansami populacji zdrowych kobiet.

Zalecane piśmiennictwo

Maillot F, Cook P, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:198-201.

Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics.* 2003;112 (6):1534-1536.

Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr.* 2008;88 (3):700-705.

Koch R, Peterson R. Maternal phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *J Inher Metab Dis.* 2007;30 (Suppl 1):20.

Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6):1566-1569.

Krishnamoorthy U, Dickson M. Maternal phenylketonuria in pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2005;7:28-33.

Lee PJ, Ridout D, Walter JH, et al. Maternal phenylketonuria report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child.* 2005; 90:143-146.

Wybrane choroby metaboliczne u dzieci. Red B. Cabalska. PZWL, Warszawa 2004.

Laureaci programu edukacyjnego „Sprawdź swoją wiedzę” za 2008 r.



Od lewej: prof. Ryszard Grenda, dr Andrzej Pawlak, dr Katarzyna Michalska, prof. Wanda Kawalec

- I. **Dr Witold Reizer** z Łańcuta
- II. **Dr Katarzyna Michalska** z Wrocławia
- III. **Dr Andrzej Pawlak** z Kobyłina