Fenyloketonuria
Kod Orpha: 716 Kod OMIM: 261600

Opis choroby *

Definicja
A rare inborn error of amino acid metabolism characterized by elevated blood phenylalanine and low levels or absence of phenylalanine hydroxylase enzyme. If not detected early or left untreated, the disorder manifests with mild to severe mental disability.
Dane

Klasyfikacja
Choroba

Synonimy
PAH deficiency
Niedobór hydroksylazy fenyloalaninowej
Niedobór PAH
PKU
Phenylketonuria
Phenylalanine hydroxylase deficiency

Kod ORPHA
716

Kod OMIM
261600

Kod ICD10
E70.1

Kod ICD11
5C50.0

---

*Źródło

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Fenyloketonuria

Synonimy: ang. Phenylketonuria, PKU

OMIM: 261600

ORPHA kod: 716

ICD-10: E70.0

Definicja choroby

Fenyloketonuria jest wrodzoną wadą metabolizmu aminokwasu fenyloalaniny (Phe) związaną z obecnością mutacji w genie PAH kodującym enzym hydroksylazę fenyloalaniny (PAH), który odpowiada za przemianę w hepatocytach Phe w tyrozynę (Tyr). Jest to najczęstszy wrodzony błąd w metabolizmie aminokwasów. Reakcja konwersji Phe w Tyr wymaga obecności kofaktora PAH – tetrahydrobiopteryny (BH4). Następstwem braku lub częściowego deficytu PAH jest zwiększone stężenie Phe we krwi i płynach ustrojowych oraz jej wielokierunkowe, neurotoksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Przy braku wczesnej diagnozy i leczenia PKU, szczególnie w swojej klasycznej postaci z aktywnością PAH < 1%, choroba powoduje rozwój ciężkiej niepełnosprawności intelektualnej i patologiczne objawy neurologiczne.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Choroba uwarunkowana jednogenowo, dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. W genie PAH, zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 12 (12q-22-24.1), zidentyfikowano dotychczas ponad 1700 mutacji, które w różnym stopniu ograniczają aktywność enzymu. Mutacje silne, całkowicie wygaszające aktywność PAH, odpowiadają za wystąpienie klasycznej postaci PKU ze stężeniami Phe u chorych nieleczonych >1200 µmol/L, mutacje pośrednie lub łagodne odpowiadają za wystąpienie łagodnej PKU (Phe 600-1200 µmol/L) oraz łagodnej hiperfenyloalaninemii (HPA) (Phe 120-600 µmol/L). Niektóre mutacje mogą odpowiadać za warianty PKU wrażliwe na BH4. W populacji polskiej, w której nosicielstwo mutacji w genie PAH wynosi 1:46, najczęściej występują mutacje silne.

Epidemiologia

Częstość występowania różna w zależności od obszaru geograficznego, średnio 1:23 930 urodzeń (0,45 mln. chorych), w Polsce 1:7.000 - 1:8.000.

Opis kliniczny

Noworodek z PKU rodzi się pozornie zdrowy. Dopiero ekspozycja na Phe po porodzie, karmienie dziecka mlekiem matki lub mieszanką modyfikowaną, powoduje wzrost stężenia Phe i odpowiada za rozwój objawów choroby, szczególnie ciężkich w klasycznych postaciach choroby.

Wczesne objawy są niecharakterystyczne. Należą do nich uporczywe wymioty oraz zmiany skórne przypominające zmiany na tle alergicznym lub zapalnym. Następstwem zaburzeń w syntezie melaniny jest zmniejszona pigmentacja (zjawisko „rozcieńczenia barwnika" - jasne włosy, niebieskie tęczówki oczu). Jednym z pierwszych objawów jest pojawienie się „mysiego" zapachu będącego skutkiem wydalania z moczem i potem metabolitu Phe - kwasu ortohydroksyfenylooctowego. Kolejno rozwija się wyraźne opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Iloraz inteligencji większości nieleczonych chorych wynosi 20-40 pkt., co odpowiada głębokiej niepełnosprawności intelektualnej. Osoby nieleczone mają szereg zaburzeń zachowania i deficytów neuropsychologicznych, w tym: nadpobudliwość, drażliwość, agresję i autoagresję, pobudzenie psychomotoryczne, napadowe wybuchy złości, stany psychotyczne, zachowania destruktywne, niepokój i lęk, zachowania ze spektrum autyzmu, zaburzenia koncentracji i snu. Obserwuje się u nich także postępujące małogłowie, zaburzenia neurologiczne, w tym lekooporną padaczkę. Wiele ma zaburzenia w rozwoju mowy, nie potrafi się samodzielnie poruszać, w wieku dorosłym jest istotnie uzależniona od opieki osób trzecich. Wysokie stężenia Phe u kobiet chorych na PKU powodują częste poronienia, a także rozwój u ich potomstwa objawów zespołu fenyloketonurii matczynej.

Diagnostyka

Podstawą diagnostyki PKU są populacyjne badania przesiewowe noworodków pobierane po ukończeniu 48 godzin życia z oceną stężeń Phe i Tyr. Wartości stężeń Phe ? 130 µmol/L oraz wartości stosunku Phe/Tyr ? 1,3 zobowiązują do przeprowadzenia

diagnostyki różnicowej, w tym wykluczenia deficytów BH4. Do badań niezbędnych w tym kierunku należą: analiza profilu biopteryn, ocena aktywności reduktazy dihydropterydyny, w przypadkach, gdy czas oczekiwania na wyniki w/w badań jest dłuższy – 24-godzinny test obciążenia z BH4, który pozwala na wykluczenie deficytów BH4 i identyfikację przypadków PKU wrażliwych na BH4. Badanie molekularne z oznaczeniem typów mutacji w genie PAH nie jest niezbędne do ostatecznego rozpoznania, ma jednak duże znaczenie prognostyczne - pozwala przewidzieć fenotyp metaboliczny i kliniczny choroby.

Leczenie

Podstawą leczenia w PKU jest specjalistyczna dieta. Jest to dieta ubogofenyloalaninowa, normokaloryczna i normobiałkowa. Znacznemu ograniczeniu podlega podaż bogatych w Phe białek naturalnych - eliminowane są produkty takie, jak: mięso, ryby, nabiał i produkty mleczne, pieczywo i wypieki z mąk innych, niż mąka ubogofenyloalaninowa, rośliny strączkowe, czekolada i inne pokarmy zawierające białko naturalne. Podstawowym źródłem białka są podawane minimum 3 razy w ciągu doby preparaty aminokwasowe pozbawione Phe, pokrywające nawet ponad 80% dobowego zapotrzebowania na białko. Ważnym elementem diety, źródłem niezbędnych kalorii są produkty niskobiałkowe. Skład diety ustalany jest indywidulanie dla każdego chorego z uwzględnieniem dobowej tolerancji Phe, która pozwala na utrzymanie stężeń Phe w zakresach rekomendowanych dla poszczególnych grup wiekowych. U nosicieli silnych mutacji w genie PAH, z klasycznym fenotypem choroby, tolerancja Phe w diecie jest niska i wynosi 200-350 mg Phe/dobę. W okresie noworodkowym i niemowlęcym najwyższym wartościowo źródłem białka naturalnego jest pokarm kobiecy, który zawiera ~ 46 mg Phe/100 ml. Rekomendowane stężenia Phe wynoszą: <12. rż. – 120–360 µmol/l, ?12. rż. – 120–600 µmol/l, u kobiet z PKU planujących ciążę oraz u ciężarnych z PKU – 120–360 µmol/l. W przypadkach PKU wrażliwych na BH4 stosuje się chlorowodorek sapropteryny, możliwe jest też leczenie enzymatyczne z zastosowaniem liazy amonowej Phe.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Rokowanie

Chorzy leczeni systematycznie od pierwszych dni życia i pozostający pod szczegółową kontrolą metaboliczną, osiągają prawidłowe parametry rozwoju fizycznego i intelektualnego, chociaż możliwe są deficyty neuropsychologiczne. Wiedza na temat odległych efektów długoterminowego leczenia dietą ubogofenyloalaninową jest niepełna i wymaga kontynuacji badań. Osoby pozostające poza wielospecjalistyczna kontrolą, w tym dietetyczną, są narażone na niedobory żywieniowe. Chorzy nieleczeni, z racji swojej często głębokiej niepełnosprawności, jako osoby dorosłe stają się nierzadko pensjonariuszami instytucji opiekuńczych, z powodu powikłań zdrowotnych mogą mieć skróconą długość życia.

Organizacje pacjenckie

https://fenyloketonuria.org

Ważne strony internetowe

Orphanet: Phenylketonuria

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

www.OMIM - 261600 - PHENYLKETONURIA; PKU

OJRD - The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment

OJRD - PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines

Autor/autorzy opisu:

Maria Giżewska, Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozowojowego SPSK nr 1 PUM w Szczecinie

Data opisu

21.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.

Orphanet - interntowa baza danych dotyczących rzadkich chorób i sierochych leków. ©INSERM 1999 - Dostępna na stronie www.orphanet.pl