

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Fenylketonuria

Synonimy: ang. Phenylketonuria, PKU

OMIM: 261600

ORPHA kod: 716

ICD-10: E70.0

### Definicja choroby

Fenylketonuria jest wrodzoną wadą metabolizmu aminokwasu fenylalaniny (Phe) związaną z obecnością mutacji w genie PAH kodującym enzym hydroksylazę fenylalaniny (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 hiperfenylalaninemii (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 tęczęwki 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  $\leq 130 \mu\text{mol/L}$  oraz wartości stosunku Phe/Tyr  $\leq 1,3$  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. Znacznie 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 indywidualnie 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  $\sim 46 \text{ mg Phe/100 ml}$ . Rekomendowane stężenia Phe wynoszą: <12. rz. – 120–360  $\mu\text{mol/l}$ ,  $\geq 12$ . rz. – 120–600  $\mu\text{mol/l}$ , u kobiet z PKU planujących ciążę oraz u ciężarnych z PKU – 120–360  $\mu\text{mol/l}$ . W przypadkach PKU wrażliwych na BH4 stosuje się chlorowodorek sapropteryny, możliwe jest też leczenie enzymatyczne z zastosowaniem liazy amonowej Phe.

### Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań 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 ubogofeniloalaninową jest niepełna i wymaga kontynuacji badań. Osoby pozostające poza wielospecjalistyczną 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.

Ulotki dla pacjenta – (pdf do pobrania, maksymalnie 1 strona A4, min podwójny odstęp, możliwość więcej niż jednego załącznika do ew wydrukowania)

Organizacje pacjenckie

<https://fenyloketonuria.org>

Ważne strony internetowe

[Orphanet: Phenylketonuria](#)

[www.ncbi.nlm.nih.gov/books](http://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](#)

Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Poradnie Chorób Metabolicznych

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Autor/autorzy opisu: Maria Giżewska, Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego 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.