

<https://doi.org/10.21784/IwP.2022.024>

Fenyloketonuria wybrany przykład rzadkiej choroby metabolicznej

Phenylketonuria selected as an example of a rare metabolic disease

KATARZYNA MARIANNA PŁOSZAJ¹

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Włocławku, Oddział Ortopedii

Streszczenie

Wstęp. Fenyloketonuria, choroba metaboliczna, późno zdiagnozowana i nieleczona w odpowiedni sposób prowadzi do ciężkiego kalectwa.

Cel. Celem pracy było przedstawienie charakterystyki fenyloketonurii jako rzadkiej choroby metabolicznej.

Materiał i metody. Metoda zastosowana w pracy to analiza literatury.

Przebieg. Istotą choroby jest brak lub znaczny deficyt aktywności enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej (w skrócie PAH), który wytwarzany jest wątrobie. Deficyt prowadzi do zaburzeń przemiany fenyloalaniny (Phe) w tyrozynę. Konsekwencją takiej reakcji jest pojawiająca się w surowicy dziecka nadmierna ilość aminokwasu, co w ostateczności prowadzi do znacznych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Wnioski. W dzisiejszych czasach osoby chore na Fenyloketonurię mają ogromne szanse na prawidłowy rozwój intelektualny, a sama choroba nie ma wpływu na poziom wykształcenia czy karierę zawodową. Sukces badań przesiewowych jest niewątpliwie namacalny, gdyż poprzez szybką diagnozę daje szansę chorym pacjentom na normalne życie.

Słowa kluczowe: Fenyloketonuria, choroba metaboliczna

Summary

Introduction. Phenylketonuria, a metabolic disease, diagnosed late and untreated leads to severe disability.

Aim. The aim of the study was to present the characteristics of phenylketonuria as a rare metabolic disease.

Material and methods. The method used in the work is the analysis of literature.

Overview. The essence of the disease is the lack or a significant deficit in the activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH for short), which is produced by the liver. The deficit leads to disturbances in the transformation of phenylalanine (Phe) into tyrosine. The consequence of such a reaction is an excessive amount of the amino acid appearing in the child's serum, which ultimately leads to significant damage to the central nervous system.

Conclusions. Nowadays, people suffering from Phenylketonuria have a great chance for proper intellectual development, and the disease itself does not affect the level of education or professional career. The success of screening is undoubtedly tangible, because through a quick diagnosis it gives patients a chance for a normal life.

Key words: Phenylketonuria, a metabolic disease

Wstęp

Chcąc zapobiec skutkom skrywanym w organizmie chorób w 1962 r. w USA wprowadzono pierwsze na świecie badania przesiewowe noworodków. „Prekursorem” tych badań był Robert Guthrie, który użył testu mikrobiologicznego do wykrywania fenylketonurii. Próbkę krwi pobierano na specjalną bibułę i po wysuszeniu badano stężenie fenylalaniny. Z czasem wspomniane badania stały się standardowym materiałem do wykrywania innych chorób tj. Hipotyreoza, mukowiscydoza, galaktozemia, wrodzony przerost kory nadnerczy, jak i wielu innych zaburzeń metabolicznych.

Badania przesiewowe zostały rozpowszechnione na całym świecie, a w Polsce pierwsze badania w kierunku fenylketonurii rozpoczęto w 1964 r. w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie (IMiD), które z czasem objęły cały kraj. W 1998 roku zastąpiono test Guthriego oznaczeniem ilościowym metodą kolorymetryczną. Pobranie próbki krwi następuje po 48 godzinach od narodzin dziecka. Współcześnie wspo-

mniane badania dotyczą wielu różnorodnych chorób metabolizmu oraz finansowane są z funduszy Ministerstwa Zdrowia i obejmują wszystkie noworodki, nawet bez aktualnego ubezpieczenia zdrowotnego. Wykonanie tego rodzaju badań ma charakter profilaktyczny [1,2].

Wczesne wykrycie wrodzonych wad metabolicznych ma ogromny wpływ na proces leczenia i daje pozytywne rokowania. Wspomniana wcześniej Fenyloketonuria, choroba metaboliczna, późno zdiagnozowana i nieleczona w odpowiedni sposób prowadzi do ciężkiego kalectwa. W Polsce przypadkami nieleczonej fenyloketonurii są osoby, które urodziły się przed wprowadzeniem badań przesiewowych lub u których podjęto zbyt późne próby leczenia. Większość tych chorych jako osoby niepełnosprawne intelektualnie są pensjonariuszami domów opieki społecznej lub pod opieką rodziny, co wiąże się z wieloma wyrzeczeniami i ogromem ciężkiej pracy ze strony najbliższych [3].

Cel

Celem pracy było przedstawienie charakterystyki fenyloketonurii jako rzadkiej choroby metabolicznej.

Przegląd

Definicja i etiologia fenyloketonurii

Fenyloketonuria (z ang. PKU – phenylketonuria) jest to wrodzona wada metabolizmu aminokwasów. Choroba uwarunkowana jest genetycznie i dziedziczy się ją w sposób autosomalny recesywny. Występowanie PKU nie zależy od płci i występuje we wszystkich rasach. W Polsce szacunkowo występuje 1:7500 urodzeń [4].

Historia poznania tej choroby sięga do roku 1934, w którym norweski lekarz i biochemik Absjorn Folling chcąc pomóc zrozpaczonej matce dwójki niepełnosprawnych intelektualnie dzieci, podczas rutynowych badań moczu dodał 10% chlorek żelaza i zaobserwował nieznaną dotąd reakcję. Otóż mocz przybrał oliwkowozieloną barwę, a przyczyną tej reakcji okazał się metabolit fenyloalaniny – kwas fenylopirogronowy. Le-

karz potwierdził obecność tego kwasu w moczu oraz wysokich stężeń fenyloalaniny we krwi jeszcze u innych badanych pacjentów. Od tamtej pory notuje się postęp w diagnozowaniu i leczeniu fenyloketonurii [5].

Istotą choroby jest brak lub znaczny deficyt aktywności enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej (w skrócie PAH), który wytwarzany jest wątrobie. Deficyt prowadzi do zaburzeń przemiany fenyloalaniny (Phe) w tyrozynę. Konsekwencją takiej reakcji jest pojawiająca się w surowicy dziecka nadmierna ilość aminokwasu, co w ostatecznie prowadzi do znacznych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Wpływ dużych stężeń Phe na OUN rozpatrywany jest w trzech aspektach:

1. Zaburzenia w transporcie innych aminokwasów poprzez błony komórkowe oraz barierę krew – mózg.
2. Nieprawidłowości przemiany i syntezy mieliny.
3. Zmniejszenie syntezy neurotransmiterów – dopaminy i serotoniny.

Powyższe nieprawidłowości jednoznacznie wskazują na neurotoksyczność wysokich stężeń Phe [6].

Fenyloalanina jest aminokwasem egzogennym, którego źródłem jest białko naturalne pochodzące z pokarmów tj. mięso, ryby, nabiał, jaja, w niewielkim stopniu zboża i niektóre owoce i warzywa. U osób zdrowych 75% fenyloalaniny pochodzącej z pokarmów przebudowuje się w tyrozynę, natomiast u osób chorych na PKU występuje blokowanie głównych dróg metabolicznych fenyloalaniny i w takiej sytuacji następuje dwudziestokrotnie większe stężenie tego aminokwasu w płynach ustrojowych, a w samym moczu pojawiają się metabolity niepożądanych szlaków jej przemian, czyli kwas fenylopirogronowy, fenylooctowy oraz ortohydroksyfenylooctowy odpowiedzialny u chorych na PKU za charakterystyczny „mysi zapach” [1,2].

Choroba ta jest dziedziczona autosomalnie recesywnie, pojawia się niezależnie od płci, a jedynie u homozygot (organizmy, które posiadają tożsame allele danego genu). Rodzice, którzy są bezobjawowymi heterozygotycznymi nosicielami naznaczonego genu mogą mieć dzieci,

które: w 25% będą zdrowe, w 50% będą heterozygotycznymi nosicielami jak rodzice oraz w 25% będą osobnikami chorymi.

Związek osoby z wadliwym genem z osobą zdrową nie będzie prowadził do pojawienia się choroby u ich potomstwa. Jedynie połowa ich dzieci będzie heterozygotycznymi nosicielami tej choroby [4,7].

W obrazie klinicznym PKU znaczącym biochemicznym objawem jest hiperfenyloalaninemia, która jest wynikiem pomniejszenia aktywności PAH. Biorąc pod uwagę stężenie fenyloalaniny w okresie noworodkowym, wyniki obciążenia białkiem oraz aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej w próbkach wątroby, należy wyróżnić następujące postacie PKU:

- Ciężką PKU, nazywaną również klasyczną Fenyloketonurią, gdzie stężenie fenyloalaniny w surowicy (bez leczenia) przekracza 20 g/dl (1 mg/dl = 0,06 mmol/l);
- Łagodną PKU, jeśli stężenie fenyloalaniny w surowicy, również bez leczenia zmieści się w granicach 10-20 mg/dl;
- Łagodna odmiana choroby, która wymaga leczenia u dzieci do 12 roku życia oraz u kobiet w ciąży ze względu na rosnący płód, rozpoznawaną, gdzie stężenie fenyloalaniny w surowicy i bez leczenia wynosi 6-10 mg/dl;
- Najłagodniejsza postać PKU ze stężeniem fenyloalaniny w surowicy poniżej 6 mg/dl, która nie wymaga leczenia dietetycznego [8].

Zespół Fenyloketonurii Matczynej (MPKU) jest to choroba matki, ale odnosi się do uszkodzenia płodu w przebiegu ciąży kobiety z hiperfenyloalaninemią. Stężenie Phe płodu może być nawet dwukrotnie większe niż u chorej matki, ze względu na aktywny transport przez łożysko. Teratogenne działanie MPKU rozpoczyna się we wczesnej ciąży i może skutkować u dziecka: opóźnieniem rozwoju psychoruchowego nawet do 95%, małągłowie 70-90%, wrodzonymi wadami serca 12-40% oraz niską masą urodzeniową 40-50%. Dużo częściej niż u zdrowych kobiet, obserwuje się samoistne poronienia we wczesnym etapie ciąży oraz porody przedwczesne [9].

Bardzo istotnym faktem jest, by kobieta chorująca na PKU w okresie prokreacyjnym utrzymywała poziom Phe w surowicy krwi w granicach 2-6 mg/dl, a w czasie ciąży nie przekraczała poziomu 4 mg/dl. Kobietom, które wcześniej zrezygnowały z leczenia dietetycznego specjaliści zalecają powrót do diety, nawet 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę [9].

Diagnostyka, objawy i powikłania fenyloketonurii

Znaczącym momentem w rozpoznawaniu choroby są powszechne badania przesiewowe, które „identyfikują” chore niemowlęta i tym samym pozwalają na szybkie wdrożenie leczenia. Czas w diagnostyce PKU odgrywa znaczącą rolę, gdyż toksyczne stężenie fenyloalaniny wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, co może skutkować ciężkim upośledzeniem intelektualnym i fizycznym. U tych osób stwierdza się IQ poniżej 50. Natomiast w przypadku najłagodniejszej postaci PKU zmiany w mózgu mogą być nieco mniejsze, a co za tym idzie poziom inteligencji takich pacjentów jest często prawidłowy [8].

W trakcie ciąży płód jest odciążony od toksycznego wpływu choroby, gdyż na deficyty enzymu PAH dziecka wpływa dobroczynnie enzym heterozygotycznej matki. W związku z taką sytuacją dziecko chore na Fenyloketonurię rodzi się na pozór zdrowe i żadne kliniczne objawy nie świadczą o jakichkolwiek nieprawidłowościach. Ewentualne opóźnienie rozwoju umysłowego zwykle rozwija się powoli i jest niezauważalne przez kilka miesięcy [10].

W pierwszych chwilach po urodzeniu dziecka stężenie fenyloalaniny we krwi jest jeszcze prawidłowe. Wpływ na pełny rozwój choroby ma ekspozycja na fenyloalaninę i jest to często karminie piersią. Stopniowo nagromadzona fenyloalanina w konsekwencji prowadzi do zahamowania tego aminokwasu oraz do zaburzeń równowagi aminokwasowej w organizmie, co prowadzi do najpoważniejszych i trwałych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Stały przyrost stężeń Phe w ustroju, nawrotowe zaburzenia w przemianach aminokwasów oraz pojawiające się metabolity przemiany fenyloalaniny sugerują pierwsze

objawy choroby, które w połowie przypadków pojawiają się w pierwszych tygodniach i miesiącach życia noworodka – zwykle w okolicach trzeciego miesiąca [11].

Istotne jest szybkie zróżnicowanie przyczyn hiperfenyloalaninemii z uwagi na późniejsze postępowanie lecznicze. Obecnie wszystkie noworodki, u których zdiagnozowano HPA wymagają specjalistycznej diagnostyki różnicowej w klinikach zajmującymi się chorobami metabolicznymi. Diagnostyka opiera się na badaniach biochemicznych jeszcze przed wprowadzeniem leczenia dietetycznego. Owe badania obejmują: oznaczenie stężenia aminokwasów fenylalaniny i tyrozyny w surowicy, 12 h zbiórkę moczu określającą profil wydalanych pteryn, oznaczenie aktywności enzymu reduktazy dwuhydropterydynowej w suchej kropli krwi, test obciążenia tetrahydrobiopteryną w 0, 4, 8 i 24 godzinie. Niektóre ośrodki w Polsce oferują badania z zakresu diagnostyki molekularnej pozwalające ocenić mutację w genie PAH, co pozwala poszerzyć obraz choroby, jednak nie są one ujęte w standardach diagnostyki fenylketonurii.

Pierwsze objawy wyglądają następująco:

- Nawrotowe, uporczywe wymioty, które nie powodują ubytku masy ciała;
- Nieokreślone zmiany skórne, czasem przypominające zmiany alergiczne o różnym nasileniu, w innych przypadkach może być zauważona znaczna suchość skóry, bądź też zmiany łojotokowe lub wypryskowe;
- Zaburzenia barwnikowe, osłabiona pigmentacja na skutek pomniejszenia syntezy melanin. U większości chorych obserwuje się jaśniejszy koloryt cery, włosy w kolorze jasnego blond oraz niebieskie oczy;
- Wystąpienie tzw. „mysiego” zapachu moczu związanego wydalaniem kwasu ortohydroksyfenylooctowego, zauważalny około 2 miesiąca życia;
- Spowolnienie rozwoju ruchowego, które pojawia się w różnym natężeniu u poszczególnych chorych [10,2].

Po wdrożeniu badań skринingowych w Polsce oraz na świecie, powikłanych przypadków PKU można doszukiwać się jedynie u chorych urodzonych w latach 60., 70., 80., którzy nie zostali przebadani w okresie noworodkowym i nigdy nie zastosowano u nich leczenia. Są to osoby niepełnosprawne intelektualnie (bardzo często w stopniu znacznym), przebywające zwykle w domach opieki społecznej lub w domach rodzinnych.

Do objawów późno leczonej lub nieleczonej fenyloketonurii należą:

- w pierwszej kolejności wspomniana już ciężka niepełnosprawność intelektualna (iloraz inteligencji w większości przypadków trudny do oceny);
- napady padaczkowe niełatwe w leczeniu, inne problemy ze strony układu nerwowego np. wzmożone lub zmniejszone napięcie mięśniowe, zespoły spastyczne charakterze paraquardi lub teteraplegii, niemożność chodzenia i chód atetotyczny, hiperkineza postaci drżenia, mioklonii i atetozy;
- problemy w poruszaniu się (w niektórych przypadkach zwłaszcza w późniejszych latach życia poruszanie się z pomocą osób trzecich jak również długotrwałe unieruchomienie);
- zaburzenia zachowania (nadpobudliwość, agresja, drażliwość, autoagresja, samookaleczenia i samouszkodzenia, pobudzenie psychoruchowe, niekontrolowane wybuchy złości i ataki furii, stany psychotyczne, zachowania destrukcyjne, lęk i niepokój, zachowania przypominające spectrum autyzmu, brak koncentracji, problemy ze snem);
- problemy z mową lub brak możliwości porozumiewania się;
- małogłowie;
- jasna karnacja, bardzo jasne włosy i niebieskie tęczęwki (zjawisko tzw. rozcieńczenia" barwnika);
- problemy skórne (zmiany wypryskowe, znacząca suchość skóry);
- nieprawidłowy tzw. „mysi” zapach związany z wydalaniem metabolitów fenyloalaniny, czyli kwasu ortohydroksyfenylooctowego [3,11].

Należy wspomnieć, że całokształt symptomów tej choroby, nie jest ostateczny dla jej rozpoznania i może być związany z innymi chorobami, którym towarzyszy upośledzenie umysłowe. Reasumując, warto zaznaczyć, że w fenyloketonurii rozwój fizyczny zwykle przebiega prawidłowo i nie występują zaburzenia innych układów czy narządów, poza wyjątkiem, czyli ośrodkowym układem nerwowym.

Każdy nieleczony lub późno leczony pacjent z PKU ma swoją indywidualną postać kliniczną i w zależności od rodzaju choroby, czy jest to postać klasyczna, czy łagodna, funkcjonuje na swój sposób w środowisku rodzinnym czy też placówce opiekuńczej. Nie zmienia to faktu, że są to osoby z ciężkimi deficytami intelektualnymi i fizycznymi, potrzebujące opieki i nadzoru ze strony innych osób przez całą dobę.

Istotnym faktem dla osób z powyżej grupy jest ponowne wprowadzenie leczenia w postaci diety ubogofenyloalaninowej. Samo ponowne wprowadzenie diety jest nie lada wyzwaniem, ponieważ w organizacji tego typu leczenia musi uczestniczyć grono specjalistów tj. lekarza, dietetyk, psycholog, rodzina oraz opiekunowie w danej placówce. Ponadto trzeba zdobyć produkty i żywność niskobiałkową, a także preparaty aminokwasowe. Należy pamiętać, że każdy pacjent jest indywidualnym przypadkiem i trudno jest jednoznacznie stwierdzić, jak zareaguje na wprowadzenie diety i czy da ona pozytywne efekty [12,3,13].

Do najbardziej efektywnych zmian u chorych którym znacznie obniżył się poziom fenyloalaniny po wprowadzeniu diety należą:

- zauważalne wyciszenie, poprawa nastroju się oraz nawiązywanie kontaktu wzrokowego, a co z tym idzie poprawa w codziennym funkcjonowaniu (opieka nad takim chorym staje się znacznie łatwiejsza);
- poprawa funkcji układu nerwowego tj. zmniejszenie liczby napadów padaczkowych, czasem nawet znaczna modyfikacja leków przeciwpadaczkowych;
- znaczne ograniczenie ataków agresji i autoagresji;
- dodatkowo zaobserwowano ustąpienie zmian skórnych na ciele, ustąpienie „mysiego” zapachu oraz przyrost masy ciała.

Wprowadzenie ponownej diety, szczególnie u osób z ciężkim stopniem niepełnosprawności wymaga ogromu pracy z strony personelu opiekuńczego, jak i doświadczonych lekarzy i dietetyków. Wypada tu wspomnieć, że dieta przynosi efekty tylko wtedy, gdy jest sumiennie stosowana. Nie znamy również zachowania chorego pacjenta, który musi się dostosować do nowych nawyków żywieniowych. Konieczne jest wykazanie się dużą dawką cierpliwości ze strony opiekunów, podczas przyzwyczajania podopiecznego do nowych smaków. Pacjenci po pewnym czasie w większości akceptują dietę oraz preparaty aminokwasowe. Dieta powinna być dobrze rozpisana przed dietetyka, urozmaicona i dokładnie zbilansowana, gdyż wtedy nietrudno o niedobory pokarmowe. Efekty zauważalne są indywidualnie u każdego pacjenta, niektórym wystarczy kilka tygodni, innym kilka miesięcy nawet do roku. Podczas leczenia konieczne są kontrolne pomiary stężeń fenyloalaniny, ogólnie raz w miesiącu, jednak na początku wprowadzania leczenia dietetycznego nawet częściej [3].

Leczenie fenyloketonurii

W pierwszych miesiącach życia noworodka następuje intensywny rozwój układu nerwowego. Mózg dziecka jest bardzo wrażliwy, ponieważ osłonki mielinowe, otaczające włókna nerwowe, nie są w pełni wykształcone. W pacjenta z nieleczoną Fenyloketonurią, gdy dojdzie do uszkodzenia mózgu, zmiany są nieodwracalne. Ciężkiej niepełnosprawności można zapobiec jedynie poprzez wczesne wykrycie choroby oraz poprzez ustalenie odpowiedniej diety, która będzie zawierać ograniczoną zawartość fenyloalaniny [6].

Pierwsze próby leczenia dietetycznego w PKU zostały podjęte w latach 30-tych, chwilę po odkryciu choroby, jednak nie przyniosły one pożądanego efektu.

Dieta była bardzo uboga i w konsekwencji prowadziła do skrajnego wyniszczenia organizmu. Badania trwały dalej i dopiero w 1951 roku w szpitalu uniwersyteckim w Birmingham nastąpił przełom. Pracujący tam lekarz Horst Bickel, w wyniku ogromnej determinacji matki, przy-

jął na oddział małą pacjentkę (miała wówczas 17 miesięcy) Sheilę Jones. Dziewczynka miała wszystkie objawy fenyloketonurii, poza tym była upośledzona intelektualnie i fizycznie. Lekarz początkowo nie chciał leczyć chorego dziecka, jednak matka dziewczynki była nieugięta i w końcu Bickel skapitulował. Pierwsze prace nad pokarmem dla dziewczynki były nieudane, przyniosły one sukces dopiero, gdy do opracowywania diety dołączył chemik Louis Wolf. Dzięki wskazówkom chemika stworzono pierwszy preparat PKU, z którego specjalną metodą usuwano poszczególne aminokwasy z mleka poprzez filtrację z użyciem aktywnego węgla. Po kilku miesiącach stosowania diety lekarze, jak i matka Sheili zauważyli ogromną poprawę u dziecka. Dziewczynka zaczęła chodzić przy pomocy osoby dorosłej, przestała być niespokojna i płaczliwa, poza tym ściemniały jej włosy. Dr Bickel bez konsultacji z matką zarządził odstawienie preparatu, żeby sprawdzić zasadność jego stosowania. Już po tygodniu było widać, że wszystkie postępy jakie dziecko poczyniło w ostatnim czasie zniknęły. Stan zdrowia dziewczynki wrócił do punktu wyjścia. Matka dziewczynki była załamana, jednak dr Bickel wyjaśnił kobiecie przyczyny takiej sytuacji. Następnie już za zgodą pani Jones podano ponownie preparat PKU i całość eksperymentu nagrano. Użycie preparatu stało się niebywałym sukcesem, jednak pomimo stosowania diety, poziom inteligencji badanych pacjentów (2 lata i 5 lat), nadal był na niskim poziomie. Stwierdzono wtedy, że u dzieci, które były poddane leczeniu zmiany w mózgu, które nastąpiły we wczesnym dzieciństwie, są nieodwracalne. Efekty nastąpiły dopiero wtedy, gdy dzieci poddano siedemnastodniowego noworodka. Ten przypadek sprawił, że podjęto decyzję o przeprowadzaniu badań u wszystkich brytyjskich noworodków, a sytuacji pozytywnej diagnozy jak najwcześniejsze wprowadzenie diety niskofenyloalaninowej [14,5].

Reasumując podstawą leczenia PKU jest dieta, którą trzeba wprowadzić w pierwszym miesiącu życia dziecka, a najbardziej optymalnie w 7-10 dniu życia noworodka. Wskazaniem do wprowadzenia diety jest wynik pomiaru fenyloalaniny we krwi, czyli poniżej 10 mg/dl. Założeniem diety jest ograniczenie podaży Phe, bodźca zaburzającego rów-

nowagą aminokwasową organizmu. Z racji tego, że fenyloalanina jest aminokwasem niezbędnym do prawidłowej biosyntezy białek, w przypadku jej ograniczenia niezbędne jest zapewnienie zasadniczego zapotrzebowania na ten aminokwas. Dziecko musi otrzymywać dzienną dawkę fenyloalaniny, ale taką, która nie będzie szkodliwa dla jego organizmu. Tolerancja na Phe jest bardzo indywidualna i dla każdego musi być ściśle obliczona dawka. W przypadku dzieci, zawartość Phe w diecie zależna jest od masy ciała i stężeń fenyloalaniny we krwi [4].

Leczenie chorych na PKU trwa przez całe życie. Prowadzenie diety u dzieci do 6 lat (czasem nawet do 10 lat), tj. do ukończenia mielinizacji komórek nerwowych, musi być szczególnie kontrolowane. U dzieci nastoletnich, u których system nerwowy jest bardziej odporny na szkodliwe działanie stężeń Phe można nieco zmniejszyć rygory dietetyczne, wprowadzając nowe produkty.

Jeżeli dieta prowadzona jest prawidłowo, dziecko rozwija się harmonijnie a stężenia fenyloalaniny powinny wyglądać następująco:

- Dzieci do 12 lat – 2-6 mg/dl
- Dzieci powyżej 12 lat, młodzież – 2-12 mg/dl, najlepiej 10 mg/dl
- Dorośli 2-15 mg/dl.

Pomiary stężeń powinny być wykonywane w pierwszym półroczu życia dziecka co 7 dni, a w drugim półroczu życia co 14 dni. Następnie powyżej roku przynajmniej raz w miesiącu, u osób dorosłych także raz w miesiącu, a u kobiet w czasie ciąży dwa razy w tygodniu [12,13,7].

Dieta PKU - produkty, których nie wolno spożywać to: mięso, ryby, wszelkie wędliny, sery i przetwory mleczne, chleb, wszelkie pieczywo i wyroby ze zwykłej mąki, warzywa strączkowe i inne produkty wysoko białkowe. Lista produktów zakazanych jest dość duża, wobec czego nasuwa się pytanie: co chory na Fenylketonurię może jeść? Dla łatwiejszego zobrazowania diety, konieczne było stworzenie piramidy żywieniowej PKU. W porównaniu do tradycyjnej piramidy żywieniowej nie posiada ona dwóch najwyższych pięter z mięsem i nabiałem, pozostały zaś owoce i warzywa, a zwykłe pieczywo zastąpiono specjalnymi wypiekami z mąki PKU (tzw. produkty węglowodanowe). Powiązania tych

trzech grup produktów spożywczych są zależne od indywidualnych tolerancji fenyloalaniny. Najważniejszym spoiwem diety jest preparat, będący substytutem białka, jednak pozbawionego Phe. Żywność niskobiałkowa (produkty węglowodanowe PKU) zapewnia odpowiednią kaloryczność diety wraz z zastosowaniem produktów całkowicie pozbawionych fenyloalaniny takich jak cukier, olej i margaryna.

Istotne jest, aby preparat był zawsze przyjmowany razem z żywnością o niskiej zawartości Phe i równomiernie rozłożony w ciągu doby, co najmniej na 3 razy, najlepiej na śniadanie, obiad i kolację. Przyjmowanie preparatu z posiłkiem pozwala na lepsze przyswajanie białka, a podział na 3 dawki pozwala na stabilne utrzymanie stężeń fenyloalaniny we krwi. Podnoszenie kaloryczności posiłku poprzez dodawanie oleju, cukru bądź margaryny ma wpływ na asymilację białka i zapobiega katabolizmowi, chroni prawidłowy rozwój organizmu.

Ze względu na zawartość Phe produkty spożywcze dzielimy na trzy grupy: niedozwolone, dozwolone w ograniczonych ilościach i dozwolone w nieograniczonych ilościach [12].

Tab. 1. Grupy produktów [15].

Produkty żywieniowe w PKU		
Niedozwolone	Dozwolone w ograniczonych ilościach	Dozwolone w nieograniczonych ilościach
<ul style="list-style-type: none"> - mięso - mleko - drób - ryby i owoce morza - jaja - produkty zbożowe - rośliny strączkowe - nasiona - orzechy - aspartam - czekolada - żelatyna 	<ul style="list-style-type: none"> - warzywa - owoce - produkty niskobiałkowe - ziemniaki - tapioka - sago - sorbety - żółtko itp. 	<ul style="list-style-type: none"> - cukier - woda mineralna - cukierki owocowe - lizaki owocowe - miód - konfitury

Mówiąc o diecie w PKU, nie można zapomnieć o szczególnej grupie pacjentów, którą stanowią młode kobiety planujące ciążę lub będące w ciąży. Fenyloketonuria jest jedną z tych chorób, w której przyszła mama musi restrykcyjnie pilnować diety, gdyż w taki sposób zwiększa szanse na urodzenie zdrowego dziecka. Zwykle związane jest to ze zmianą stylu życia i nawyków żywieniowych.

Żywienie kobiet w ciąży chorych na PKU, podobnie jak kobiet zdrowych wiąże się ze zwiększeniem podaży na wszystkie składniki odżywcze. Różnicę tutaj stanowi sama fenyloalanina, której podaż zwłaszcza w pierwszych tygodniach ciąży musi być znacznie ograniczona, tak aby stężenia Phe we krwi przyszłej mamy były w granicach 2 – 4 mg/dl i nie zagrażały rozwijającemu się płodowi [16].

Wnioski

W dzisiejszych czasach osoby chore na Fenyloketonurię mają ogromne szanse na prawidłowy rozwój intelektualny, a sama choroba nie ma wpływu na poziom wykształcenia czy karierę zawodową. Sukces badań przesiewowych jest niewątpliwie namacalny, gdyż poprzez szybką diagnozę daje szansę chorym pacjentom na normalne życie.

Bibliografia / Bibliography:

1. Cabaska B. Wybrane choroby metaboliczne. Wyd. Lekarskie PZWL. Warszawa 2002:22-49.
2. Starostecka E., Lange A., Lewiński A. Fenyloketonuria - wrodzona choroba metaboliczna aktualny stan wiedzy. *Klin. Pediatr.* 2011;19(1):4-7.
3. Giżewska M. Fenyloketonuria jako przyczyna niepełnosprawności intelektualnej u osób dorosłych urodzonych przed erą noworodkowych badań przesiewowych - mechanizm neurotoksyczności fenyloalaniny. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2006;8(2):386-391.
4. Lissauer T., Clayden G. *Pediatrics*. Wyd. I. tłumaczenie pod red. Andrzeja Milanowskiego. Wrocław 2007:127,493-494.

5. Walkowiak D.: Ivar Asbjorn Folling - *człowiek, który odkrył fenylketonurię*. *Pediatrics Polska*. 2017;92(1):114-118.
6. Steinborn B. *Neurologia wieku rozwojowego*. Wyd. Lekarskie PZWL. 2017:136-141.
7. Śmigiel R., Stembalska A. Niepełnosprawność intelektualna uwarunkowana genetycznie - wybrane aspekty. *Nowa Pediatrya*. 2007;11(4):89-96.
8. Didycz B., Bik-Multanowski M. Fenylketonuria - diagnostyka, leczenie, wybrane problemy kliniczne. *Pediatrics po Dyplomie*. 2017;21(2):31-37.
9. Kołodziejska A., Drabik J., Wierzba J., Jagłowska J., Krajewska M., Stefanowicz A. Fenylketonuria dawniej - dziś matczyzna PKU, Położ. *Nauka Prakt.* 2013;(3):48-51.
10. Giżewska M. Fenylketonuria: wybrane aspekty genetyczne i następstwa hiperfenyloalaninemii. *Pediatrics Polska*. 2010;85(4):419-421.
11. Jarochołowicz S., Mazur A. Fenylketonuria - choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*. 2007;5(1):76-90.
12. Ciborska H., Rudnicka A. *Dietetyka Żywnienie zdrowego i chorego człowieka*. Wyd. Lekarskie PZWL. Warszawa 2012:582-597.
13. Kram M., Górczyńska E., Kurylak A. Fenylketonuria - kliniczny i pielęgniariski kontekst choroby. *Medycyna Dydaktyka Wychowanie*. 2005;37(1/3):34-37.
14. Mazurak M., Czyżewska M. O noblistce i jej „dziecku, które nigdy nie dorosło” - historia odkrycia fenylketonurii. *Pediatrics Polska*. 2007;82(7):580-584.
15. <https://pkuconnect.pl/artykuly/dieta-dziecka-z-fenylketonuria> - data dostępu: 05.05.2023 r.
16. Nowacka M. Matczyzna Fenylketonuria. *Pediatrics po Dyplomie*. 2009;13(2):18-20.