

*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

# **Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu**

**Maternal phenylketonuria  
- prevention of the fetal damage**

Diplomová práce k SZZ z oboru Preventivní lékařství  
prosinec 2005

**Miroslav Procházka**  
3. lékařská fakulta UK, Praha  
VI. ročník, 8. kruh

školitelé:  
as. MUDr. L. Hejčmanová, as. MUDr. D. Marx, MUDr. R. Pazdírková

## **Souhrn:**

*Cílem této diplomové práce je podat přehled současných znalostí o syndromu mateřské fenylketonurie a porovnat je s patnáctiletou zkušeností z metabolického centra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Studovanou skupinu tvořilo 29 žen, kterým se narodilo celkem 41 dětí (22 z nich pocházelo z těhotenství s prekoncepčně zavedenou fenylalanin-restriktivní dietou). Sledované antropometrické znaky dětí (výška, váha, obvod hlavy) při porodu i v jednom roce věku vykazují statisticky významně nižší hodnoty v porovnání s celostátním průměrem. Celkem byl hlášen výskyt lehčích forem poškození u sedmi dětí (17%), u dalších 4 dětí (10%) bylo pozorováno těžší poškození ve formě vrozených srdečních vad. Výskyt patologických nálezů byl spojen s vysokými hladinami mateřské fenylalaninémie a byl devětkrát častější u těhotenství bez diety. Celková intrauterinní expozice dítěte fenylalaninu velmi významně záporně korelovala s obvodem hlavy dítěte (při porodu i v jednom roce věku), stejně jako s jeho výškou v jednom roce. Nejlepší výsledek těhotenství lze očekávat, pokud je docíleno ještě před početím optimální metabolické kompenzace matky s hladinami fenylalaninémie nižšími než 6 mg/dL a tyto hladiny jsou udržovány po celé těhotenství.*

## **Summary:**

*The aim of this dissertation is to present a summary of today's knowledge about the maternal phenylketonuria syndrom and to compare it with the 15-year experience from the Metabolic Centre of the Faculty Hospital Kralovské Vinohrady. The studied group consisted of 29 women, who gave birth to 41 children (22 of them originated from a pregnancy with a phenylalanin-restricted diet introduced before conception). The observed antropometric features of these children (height, weight, head circumference), which were measured after birth as well as in the first year of the life, show statistic significantly lower values in comparison with the national average. Totally 7 cases of a minor damage to the children were reported. Among 4 others*

*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

*some damage in a form of an inborn heart defect was observed. The occurrence of the pathological effects was connected with high levels of phenylalanin in the maternal blood and its frequency was nine times higher among pregnancies without the diet. The intrauterine exposition of the child to phenylalanin showed a very significant negative correlation with the head circumference of the child (measured after the birth and at the age of one year), as well as with the height in the first year. The best outcomes of a pregnancy may be expected when an optimal maternal metabolic compensation with levels of maternal phenylalanin less than 6 mg/dL is achieved before conception and continued throughout the pregnancy.*

## **Obsah:**

Souhrn/Summary.....	str. 2
Obsah.....	str. 4
Poděkování.....	str. 4
Úvod.....	str. 5
Literární rešerše.....	str. 6
Hypotézy.....	str. 10
Soubor a metodika.....	str. 10
Výsledky.....	str. 14
Diskuze.....	str. 21
Závěr.....	str. 23
Literatura.....	str. 26

## **Poděkování:**

Je mi velmi líto, že již nemohu poděkovat jinak než touto cestou nedávno zesnulé paní asistentce MUDr. Ludmile Hejcmanové. Její mnohaleté zkušenosti mně pomohly při realizaci této diplomové práce, která se stala posledním a nejuplnějším souhrnem její celoživotní práce s těhotnými s fenylketonurií. Navíc mě spolupráce s paní asistentkou obohatila o poznání jejího vždy osobitě laskavého přístupu k pacientům, který bych si přál nikdy nezapomenout.

Dále můj dík patří i panu asistentovi MUDr. Davidu Marxovi, stejně jako paní MUDr. Renatě Pazdírkové, kteří se po smrti paní asistentky staliými školiteli a celou práci pomohli dovést do této konečné podoby.

## **Úvod:**

Fenylketonurie (PKU) je vrozená porucha metabolismu aminokyselin způsobená deficitem enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH), která se projevuje abnormálně vysokými hladinami fenylalaninu (PHE) v krvi. Incidence tohoto onemocnění v ČR je udávána 1:7290, pro klasickou formu 1:9869 a pro ostatní typy hyperfenylalaninemií (HPA) 1:27901.

Již více než padesát let je známo, že vysoká hladina PHE v krvi těhotné způsobuje závažné poškození plodu [2]. Jeho jedinou účinnou prevencí je radikální snížení až normalizace hladiny PHE v krvi těhotné s pomocí striktní diety s nízkým obsahem PHE. Literatura uvádí jako nejzávažnější riziko poškození centrálního nervového systému – z něj je nejčastější mentální retardace vyskytující se až u 92%. Mikrocefalie se projeví u 73%, vrozené srdeční vady u 12% a intrauterinní růstová retardace (porodní hmotnost < 2500 g) u 40%. Tyto frekvence výskytu abnormalit odpovídají těhotenství, při kterých plazmatická koncentrace mateřské fenylalaninémie v průměru přesahovala hodnotu 20 mg/dL [1]. Dále bývá uváděn i výskyt dalších vad jako je faciální dysmorfismus, ageneze corpus calosum, tracheoesofageální malformace a rozštěpy patra. Neexistují však souborné práce zaměřené na zjištění četnosti těchto vad a veškeré dostupné údaje pochází spíše z kazuistik jednotlivých případů.

Definice syndromu mateřské PKU je u žen, u kterých byla fenylketonurie známa již před těhotenstvím, založena na hodnocení záznamů ultrazvukem měřených parametrů charakterizujících fetální růst. Dále také na základě vyšetření novorozence po porodu včetně základních antropometrických ukazatelů, dynamiky jeho postnatálního růstu, cíleného vyhledávání vrozených vývojových vad...atd. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit jiné embryopatie - například fetální alkoholický syndrom a embryopatie způsobené užíváním antiepileptik během těhotenství.

Cílem této diplomové práce je shrnout formou rešerše dosavadní

poznatky o syndromu mateřské PKU a pokusit se je porovnat s patnáctiletou zkušeností z péče o těhotné s PKU v metabolickém centru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Kromě vlastních pozorování je důraz kladen i na výsledky studie MPKUCS (Maternal PKU Collaborative Study), která je dosud nejobsáhlejší prací zabývající se touto problematikou. V závěru práce byla snaha předložit jednoduchý návrh doporučení sloužících k prevenci poškození dětí matek s fenylketonurií.

### **Literární rešerše:**

První zmínka v literatuře o mateřské fenylketonurii pochází od Jervise, který v roce 1937 publikoval studii zabývající se těhotenstvím dvou žen s PKU [2]. Jeho cílem bylo popsat typ dědičnosti. Upozornil především na to, že dvě z pěti narozených dětí trpěly touto metabolickou chorobou stejně jako jejich matky. Současně zmínil i to, že tyto dvě děti musely být umístěny do speciálního ústavu. Nepodal však bližší informace o jejich klinickém stavu.

K rozpoznání syndromu mateřské PKU došlo až v roce 1956 během Ross Pediatric Conference [2]. Charles Dent svým pozorováním tehdy upozornil, že vysoké hladiny PHE v mateřské krvi mohou mít za následek poškození mozku plodu. K tomuto závěru dospěl pozorováním tří dětí matek s PKU a mentální retardací. Tyto děti byly mentálně postiženy, přestože samy PKU neměly.

Zpočátku se zdálo, že efekt mateřské PKU je omezen jen na mentální retardaci. Nové poznatky do tohoto problému vnesl až v roce 1966 Fisch et al [2], který popsal i případy mikrocefalie a intrauterinní růstové retardace, čímž rozšířil spektrum poškození i mimo mozek. O rok později k tomu přistoupilo překvapivé zjištění Stevensona a Huntleye o zvýšeném výskytu vrozených srdečních vad. Od této doby je mateřská PKU chápána jako teratogenní syndrom postihující nejen fetální mozek, ale i samotný fetální růst a srdeční vývoj. Výskyt těchto abnormalit je pravděpodobnější při nedostatečné kontrole hladin mateřské fenylalaninémie především během kritických období

embryogeneze a organogeneze v časných stádiích těhotenství.

Dlouhou dobu po tomto objevu byla pozornost mnohých badatelů zaměřena především na publikování nových případů syndromu maternální PKU. Současně ale vyvstal závažný problém spočívající v tom, že díky dokonalejší a časně diagnostice novorozenců stoupal počet dívek s PKU, které dosáhly reprodukčního období jako plně zdraví jedinci. Bylo jasné, že existuje řada nevyjasněných otázek o četnostech jednotlivých možných poškození (zejména z hlediska závažnosti metabolické abnormality matky). Částečnou odpověď přinesla v roce 1980 práce Harveye a Levyho [3], kteří analyzovali publikované případy mateřské PKU a doplnili je o data poskytnutá různými centry zabývajícími se touto problematikou. Tím položili základ pro výzkum vztahu mezi hladinami mateřské fenylalaninémie a výskytem teratogenních efektů.

Společně s novými poznatky ohledně syndromu mateřské PKU stoupala snaha o jeho léčbu během těhotenství. Bylo již známo, že lze předcházet poškození mozku dítěte účinnou kontrolou mateřské fenylalaninémie. Navíc se předpokládal podobný preventivní efekt i ve vztahu k ostatním možným komplikacím. Přestože první pokusy s podobnými opatřeními navrhovaly zavedení diety až po dvacátém týdnu gestace s udržováním hladin mateřské fenylalaninémie pod 4mg/dL (tj. < 242mmol/l) do konce těhotenství, byl vývoj dětí takto léčených žen prokazatelně příznivější. Možnost vzniku fetálního poškození otevřelo diskuzi o tom, zda by takováto dietní léčba neměla být zavedena již okamžikem početí. Nielsen a Wamberg se pokusili zavést léčbu již prekoncepčně s udržováním hladin fenylalaninémie mezi 3 a 8 mg/dL (181,5 a 484 mmol/l). Děti tímto způsobem léčených matek nevykazovaly žádné známky poškození při porodu ani v průběhu prvních dvou týdnů života.

Nejpodrobněji se otázkou vlivu diety na prevenci vzniku komplikací zabývala prospektivní longitudinální observační studie MPKUS (Maternal PKU Collaborative Study) [4], [5] pod vedením Richarda Kocha. Do výzkumu proběhlého v období 1984 až 2002 se zapojilo celkem 78 metabolických klinik v USA, Kanadě, Německu, Švýcarsku a Rakousku. Celkem bylo studováno

253 dětí matek s PKU, 33 dětí matek s neléčenou lehkou formou hyperfenylalaninemií a 71 dětí matek bez známých metabolických problémů.

Studie dospěla k jednoznačnému závěru, že pečlivě monitorovaná a kontrolovaná fenylalanin-restriktivní dieta u těhotných s hyperfenylalaninemií snižuje incidenci mentální retardace, mikrocefalie, vrozených srdečních vývojových vad a intrauterinní růstové retardace.

Ze studie vyplynulo doporučení, že k optimálnímu výsledku těhotenství je nutno dosáhnout v mateřské krvi hladin PHE mezi 120 a 360  $\mu\text{mol/L}$  před početím a udržovat je po zbytek těhotenství (průměrná hodnota 600  $\mu\text{mol/L}$  za jednotlivý trimestr). Tato doporučení jsou minimálně stejně přísná, ne-li dokonce přísnější, jako současné požadavky na léčbu PKU v dětství. Je to dáno tím, že fetální hladiny fenylalaninu dosahují vyšších hodnot v porovnání s mateřskými. To je vysvětlováno placentárním gradientem ve prospěch plodu, který je popisován přibližně 1,8. Pokud se této optimální metabolické kompenzace nepodaří dosáhnout před 20. týdnem těhotenství, dochází k výraznému zhoršení prognózy dítěte. Dále bylo vyzpozorováno, že škodlivé účinky mateřské PKU na vývoj dítěte vykazují závislost typu dávka-účinek (tj. čím lepší metabolická kontrola, tím menší riziko poškození).

Data naznačují, že nejsou prokazatelné rozdíly (z pohledu incidence vrozených vývojových vad) mezi výsledky těhotenství žen, které dodržovaly dietu již před početím a těmi, u kterých se podařilo dosáhnout optimálních hodnot do 10.týdne gestace. Byl ale pozorován trend postupného snižování hodnot porodní délky, hmotnosti i obvodu hlavy vzhledem k pozdějšímu dosažení metabolické kompenzace.

Studie MPKUCS dále konstatovala závislost kvality dosažené metabolické kontroly během těhotenství na řadě proměnných, zejména inteligenci, vzdělání a socioekonomickém statutu matky (např. kvalita rodinného nebo partnerského zázemí, dostupnost léčby, finanční náročnost dodržování diety nebo informace poskytnuté ženě zdravotnickými odborníky). Význam je přisuzován stejně tak i výživě v průběhu těhotenství a nakonec i genotypu ovlivňujícímu hladinu PAH. Závažnost mutace se stane určující pro



výsledek těch těhotenství, u kterých selhala léčba před nebo po početí.

Francouzská studie [6] sledující antropometrická data matek s PKU naznačuje, že rozložení jejich BMI je posunuto doleva v porovnání s normální populací. Tento nízký BMI společně s malým váhovým přírůstkem během těhotenství by mohl být zodpovědný za intrauterinní růstovou retardaci (IUGR) pozorovanou u dětí, jejichž matky byly během těhotenství na fenylalanin-restriktivní dietě.

Lehká mateřská hyperfenylalaninémie (HPA) do 600  $\mu\text{mol/L}$  nevyžaduje podle autorů Lenkeho a Levyho [7] speciální dietní opatření. Nízké hladiny PHE v krvi těhotných jsou prevencí teratogenních poškození. Nebyly prokázány rozdíly mezi skupinou žen s HPA a kontrolní skupinou z pohledu mechaniky porodu, četnosti těhotenství, pohlaví dětí nebo jejich Apgar skóre. Nicméně ve studii MPKUCS byla v této skupině pozorována zvýšená četnost spontánních potratů a výskytu intrauterinní růstové retardace [4].

Výsledky další studie [8] naznačují vztah mezi zvýšenými hladinami PHE a symptomy nedostatku pozornosti a hyperaktivity (ADHD). Autoři se domnívají, že manifestace příznaků je pravděpodobně závislá na období, po které je jedinec zvýšeně exponován takovému prostředí. Prenatální expozice se zdá být spojena spíše s projevy hyperaktivity nebo impulzivity, zatímco postnatální expozice u dětí trpících PKU spíše s projevy nepozornosti. Tento toxický efekt fenylalaninu vykazuje závislost na dávce, rozhodující jsou zejména vysoké hladiny PHE. Zvýšená incidence syndromu ADHD je nezávislá na IQ hodnotě.

Existuje studie [9] zaměřená na roli perorální suplementace tetrahydrobiopterinem (BH4) jako preventivního opatření u osob s atypickou PKU (HPA). Tento postup v kombinaci s dietou by umožnil matkám vyšší příjem PHE, aniž by docházelo k jeho nebezpečným hodnotám v krvi. U žen s mírnou PKU by pravděpodobně mohl být tento postup dokonce i alternativou léčby. Tento postup se doposud ovšem nedočkal rozšíření mimo oblast experimentu.

Dalším novým přístupem k léčbě je perorální podávání enzymu fenylalaninlyázy, který je schopen hydrolyzovat volný PHE ve střevě za vzniku

produktu vylučovaného do moče. Stevens dále publikoval úspěch ve výzkumu metody stabilizace rekombinantního enzymu lidské PAH, který by snad v budoucnosti mohl posloužit ke genové terapii PKU prostřednictvím perorálního dodání tohoto enzymu. Rozšíření tohoto postupu však naráží na problém krátkodobého účinku preparátu a na dosud nedostatečně známé nežádoucí účinky [10].

### **Hypotézy:**

Podobně jako některé již publikované studie zabývající se mateřskou PKU byla pozornost zaměřena na to, které faktory charakterizující matku a průběh těhotenství mají prokazatelný vliv na stav a následný vývoj novorozence.

Jednou z dnes již obecně přijímaných tezí je, že nedostatečně kontrovaná hladina PHE v krvi matky má vliv nejenom na zvýšený výskyt vrozených vývojových vad, ale i na poškození dítěte ve formě intrauterinní růstové retardace. Proto byla sledována četnost těchto komplikací ve studovaném souboru. Obecně se předpokládá, že porodní hmotnost a délka, zejména však obvod hlavy dětí matek s PKU, budou posunuty směrem k nižším hodnotám v porovnání s běžnou zdravou populací. V této souvislosti bylo studováno, zda se tato situace nějak vyvíjí v závislosti na věku.

Na základě závěrů studie MPKUS bylo očekáváno, že pro vznik poškození má rozhodující význam pozdní dosažení metabolické kompenzace až v průběhu prvního trimestru. Cílem bylo především potvrdit, že nejúčinnějším preventivním opatřením je zavedení diety ještě prekoncepčně. Snahou bylo i dokázat to, že významné je nejenom dosažení ideálních hladin fenylalaninémie na počátku, ale v průběhu celého těhotenství.

Dále bylo hodnoceno, zda je kvalita dodržování diety matkou ovlivněna jejím vzděláním nebo IQ, jak předpokládá studie MPKUS.

### **Soubor a metodika:**

### *Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

Soubor této retrospektivní studie tvořilo všech 29 žen s dříve diagnostikovanou PKU, které byly léčeny na Klinice dětí a dorostu FNKV Praha. Medián jejich věkového složení v době porodu byl 24let, všechny byly v rozmezí mezi 19 a 33 lety. Mezi lety 1990 a 2005 se jim celkem narodilo 41 dětí, z toho 21 chlapců a 20 dívek. Pouze jedno z dětí mělo v anamnéze PKU.

Přestože z dokumentace je jasné, že během prekoncepční přípravy matek došlo k několika spontánním abortům, byly potřebné informace o těchto událostech zaznamenány jen ve dvou případech (v 6. a 8. týdnu těhotenství), a to jen u jedné z matek. U dalších tří matek byla v anamnéze interrupce provedená na základě doporučení lékaře. Takto malá data neumožňují bližší analýzu vlivu mateřské PKU na výskyt spontánních abortů.

Skupina matek byla charakterizována na základě typu hyperfenylalaninémie – klasická PKU s hodnotami fenylalaninémie vyššími než 20mg/dL při nedodržování řádné diety byla přítomna u 26 matek, mírná HPA s nutností dodržovat dietu byla u 2 matek a HPA bez nutnosti dodržovat dietu u 1 matky. U žen léčených v nedávné době byla navíc k dispozici i informace o zjištěné mutaci. Nejčastěji byla zastoupena závažná mutace 12. chromozomu R408W (v homozygotní i heterozygotní formě).

Průměrný BMI matek na začátku těhotenství byl 23,8 (95% CI = (22,7; 24,8)). Dosažené vzdělání matek je zaznamenáno v tabulce č.1.

*Tab.1: Nejvyšší dosažené vzdělání matky*

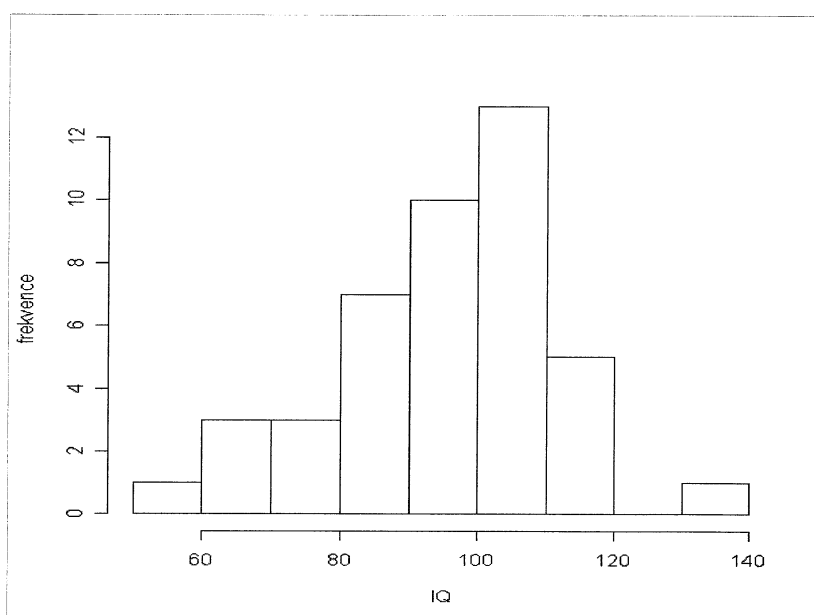
<b>dosažené vzdělání</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Zvláštní škola</b>	<b>3</b>	<b>10,3</b>
<b>Základní škola</b>	<b>2</b>	<b>6,9</b>
<b>Učební obor</b>	<b>15</b>	<b>51,7</b>
<b>Střední škola s maturitou</b>	<b>8</b>	<b>27,6</b>
<b>Vysoká škola</b>	<b>1</b>	<b>3,4</b>

### *Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

U pacientek byly vzhledem k jejich známé anamnéze PKU k dispozici i údaje o jejich IQ v patnácti letech věku. Histogram (Obr. 1) zachycuje rozložení hodnot do jednotlivých skupin. Za pozornost stojí přítomnost dvou žen s extrémními hodnotami IQ. V prvním případě se jedná o ženu spadající díky IQ 53 do skupiny střední imbecility, v druhém případě jde o ženu s IQ 135 spadající do skupiny velmi vysokého IQ.

Další sledovanou charakteristikou byla informace o dodržování prekoncepční přípravy. Z celkového počtu 41 těhotenství dodržovalo dietu s omezeným příjmem PHE před početím 22 (55%) žen. Dalších 19 (45%) žen začalo dodržovat dietu až v průběhu těhotenství – dvě z nich (5%) až po desátém týdnu gravidity.

*Obr. 1: Histogram rozložení IQ matek v 15 letech věku*



U dětí bylo podrobně hodnoceno perinatální období. Údaj o pořadí těhotenství chyběl u 2 dětí. O první těhotenství se jednalo ve 26 případech (67%), o druhé v 8 (21%), o třetí ve 4 (10%) a o páté v jednom případě (2%). Délku těhotenství zobrazuje histogram (Obr.2).

Údaje o skóre dle Apgarové chyběly u čtyř dětí. Patologické hodnoty

hladiny před začátkem diety a dále pak i několikrát během každého trimestru, byla využívána relativně spolehlivější chromatografická metoda (HPLC). Širší uplatnění této metody bylo limitováno nižším počtem pozorování a faktem, že tato metoda nebyla k dispozici u několika málo pacientek sledovaných na počátku studie.

Aby bylo možno přehledněji hodnotit vliv mateřské fenylalaninémie v jednotlivých fázích těhotenství, byly naměřené hodnoty u každého těhotenství rozděleny do tří skupin podle trimestrů. Každý trimestr byl charakterizován jednou hodnotou. Abychom vyloučili případný vliv odlehlých pozorování byl pro tyto účely použit medián pro potlačení vlivu případných odlehlých pozorování. Podobně byla definována i tzv. „celková fenylalaninémie“ jako průměr hladin za celé těhotenství.

Ke statistickému zpracování byl použit statistický program SPSS for Win verze 12 a program R projektu Gnu verze 2.1.1 .

Pomocí Kolmogorov-Smirnovova testu byla testována normalita spojitých veličin. Odchylku od normality vykazuje především porodní délka ( $p < 0,05$ ). Tato nenormalita ale může být způsobena i určitou nespolehlivostí měření porodní délky. Hodnoty mateřské fenylalaninémie mají charakter koncentrace, a proto byl pro jejich analýzu využit geometrický průměr. Tento přístup podporují i výsledky Kolmogorov-Smirnovova testu normality pro tyto hodnoty a jejich logaritmy.

### **Výsledky:**

Z popisných charakteristik populace dětí byla sledována jejich hmotnost, délka (výška) a obvod hlavy (OH). Všechny tyto proměnné byly měřeny při porodu a dále ve věku jednoho roku, aby bylo možno posoudit jejich vývoj v čase (především jakési „dohánění“ zdravé populace ve formě urychleného postnatálního růstu). Průměry těchto proměnných byly hodnoceny zvlášť pro každé pohlaví a výsledky byly porovnány s daty 6. Celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže z roku 2001 (6.CAV) [11]. Výsledky

*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

jsou zaznamenány v tabulkách 2, 3, 4 a 5.

*Tab.2:*

Hodnoty při narození - chlapci	Průměr	95% CI	Průměr 6.CAV
Por. hmotnost [kg]	2,97	(2,544;3,386)	3,51
Por. délka [cm]	48,6	(47,4;49,9)	50,79
Obvod hlavy [cm]	32,5	(31;34)	35,06

*Tab.3:*

Hodnoty při narození - dívky	Průměr	95% CI	Průměr 6.CAV
Por. hmotnost [kg]	2,79	(2,293; 3,29)	3,32
Por. délka [cm]	46,3	(42,8; 49,8)	49,79
Obvod hlavy [cm]	32,2	(30,5; 33,9)	34,33

*Tab.4:*

Hodnoty v 1.roce chlapci	Průměr	95% CI	Průměr 6.CAV
Hmotnost [kg]	9,12	(8,404; 9,843)	10,42
Výška [cm]	73,3	(71; 75,7)	77,62
Obvod hlavy [cm]	44,1	(43,2; 45)	46,98

*Tab.5:*

Hodnoty v 1.roce dívky	Průměr	95% CI	Průměr 6.CAV
Hmotnost	8,86	(7,944; 9,776)	9,74
Výška	72,9	(69,9; 75,8)	76,03
Obvod hlavy	43,8	(41,3; 46,3)	45,83

Z těchto tabulek je zřejmé, že všechny sledované proměnné u obou

pohlaví při porodu i v jednom roce věku vykazují statisticky významně nižší hodnoty v porovnání s celostátním průměrem. Tuto skutečnost potvrzuje i fakt, že v naprosté většině případů je i hodnota horní hranice 95%-ního konfidenčního intervalu nižší než zmiňovaný celostátní průměr.

Průměr porodní hmotnosti pro obě pohlaví společně byl 3027 g (95% CI: (2788; 3265)). Vzhledem k předpokládanému častějšímu výskytu předčasných porodů a intrauterinní růstové retardace byla pozornost zaměřena i na četnost novorozenců s nízkou porodní hmotností pod 2500 g. Z celkového počtu 38 dětí, u nichž byl údaj o porodní hmotnosti dostupný, spadaly do této skupiny 3 děti tj. 7,9 % (jednalo se o porodní hmotnosti 2300, 1980 a 1870 g). K srovnání lze použít údaj o frekvenci nízké porodní hmotnosti v ČR z roku 1997, která činila 5,7 %. Tento rozdíl není statisticky významný, což může být způsobeno malým počtem sledovaných dětí. Mezi sledovanými novorozenci se nevyskytl žádný s velmi nízkou nebo extrémně nízkou porodní hmotností.

Dále byla sledována četnost novorozenců s mikrocefalií, za kterou byl považován obvod hlavy při narození menší než 31cm. Tato kritéria splňovalo 5 z 35 v termínu narozených dětí (14,3%) a jedno předčasně narozené dítě (2,8 %). Při použití kritéria považujícího za normální OH do 33 cm, vykazovalo subnormální hodnoty 14 z 35 novorozenců (40%).

Dalším sledovanými ukazateli byly abnormality ve vývoji dítěte. Zcela bez poškození bylo 30 dětí (73%). U dalších 7 dětí (17%) bylo zaznamenáno lehčí poškození ve formě některého z následujících projevů: psychomotorická retardace (3x), lehká mozková dysfunkce, hyperaktivita, dyslexie a dysgrafie, dysharmonický neurologický vývoj, hypotrofie, celkové hypotonie, dysmorfické rysy zejména obličeje a poruchy vývoje jeho skeletu (gotické patro, prognatie). U jiných 4 dětí (10%) se vyskytlo závažnější poškození dítěte ve formě vrozené srdeční vady (trikuspidální atrézie, defektu septa komor a síní, hypoplázie pravé komory, pulmonální stenózy, dvouvýtokové pravé komory nebo jiné blíže nespecifikovaná srdeční vady).

Jen u některých dětí (23 z 41) byla dostupná informace o tom, v kolika měsících začaly samostatně chodit. Průměr byl 13,5 měsíce, což lze považovat

*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

za fyziologické.

Pro zhodnocení vlivu prekoncepční diety na prevenci poškození byla sestavena následující kontingenční tabulka (Fisherův přesný test pro kontingenční tabulku  $p < 0,001$ ):

Tab.6:

	Poškození ANO	Poškození NE
Dieta Ne	9	5
Dieta ANO	2	25

Relativní riziko pro tuto tabulku:  $RR = 8,7$  (95% CI: (2,16; 34,83))

Z těchto dat je evidentní, že pokud matka nedodrží dietu s omezením přísunu PHE, má dítě téměř devítinásobné riziko některého z poškození. Tyto výsledky byly potvrzeny i po adjustaci jak na délku těhotenství, tak na porodní hmotnost za pomoci metod logistické regrese.

Následující dva grafy (obr. 3 a 4) zachycují vývoj mateřské fenylalaninémie (měřené chromatografickou i enzymatickou metodou) v průběhu celého těhotenství. Každá z červených čar odpovídá těhotenství, které bylo ukončeno narozením poškozeného dítěte. Modrá barva naopak značí těhotenství s narozením nepoškozeného dítěte. Grafy jsou sice poměrně nepřehledné, ale slouží k hrubé ilustraci veškerých dat. Ta budou dále podrobněji analyzována. Nicméně již na těchto grafech je možno pozorovat, že měření u jednotlivých matek podléhají značně odlišné dynamice. Zejména u křivek zdravých dětí je patrný mírně sestupný trend hladin v průběhu jednotlivých těhotenství. Kromě toho obecně vyšší hladiny fenylalaninémie vykazují těhotenství, která byla ukončena narozením dětí s určitou abnormalitou.

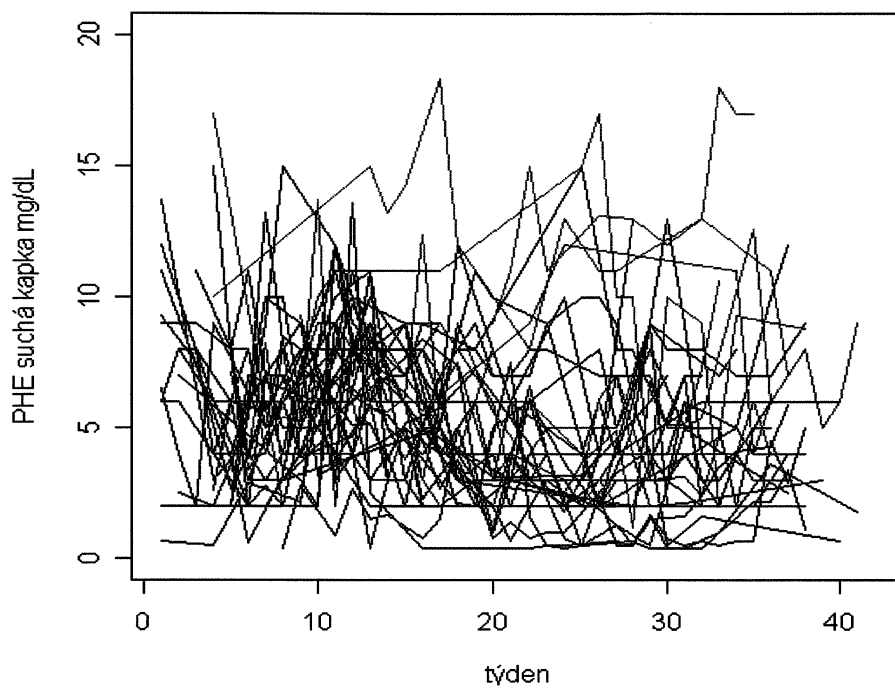
Data lze zpřehlednit použitím grafu zobrazujícího průměrné hladiny mateřských fenylalaninemií všech těhotenství v jednotlivých trimestrech - zvlášť pro zdravé a stigmatizované děti (Obr.5). Z grafu je patrný sestupný trend hladin



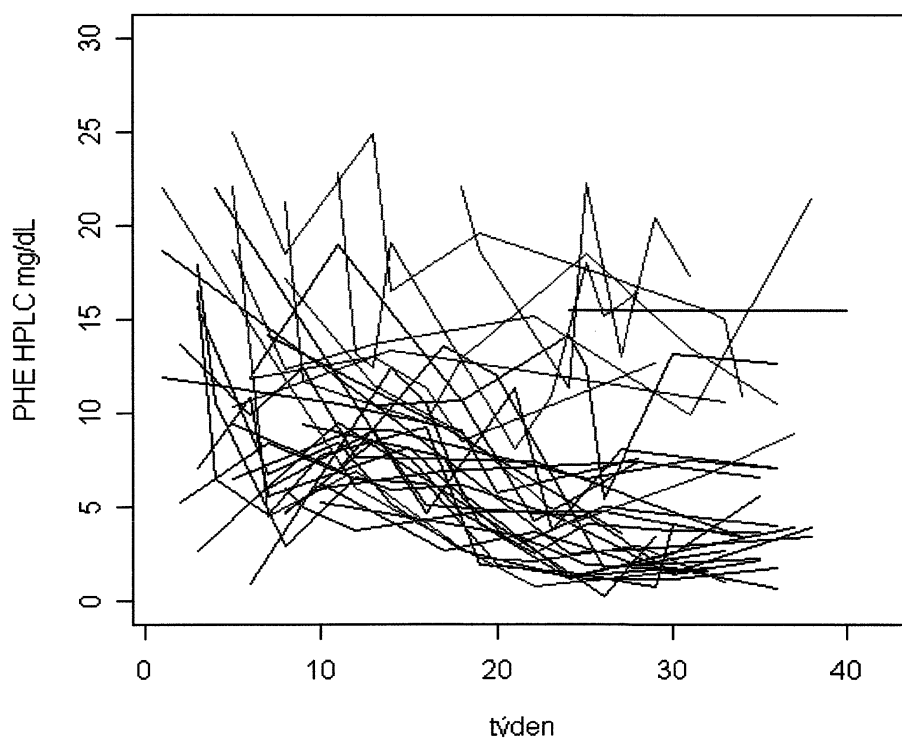
*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

i rozdíl mezi jednotlivými skupinami.

*Obr.3: Trend mateřských fenylalaninemií měřených ze suché kapky*

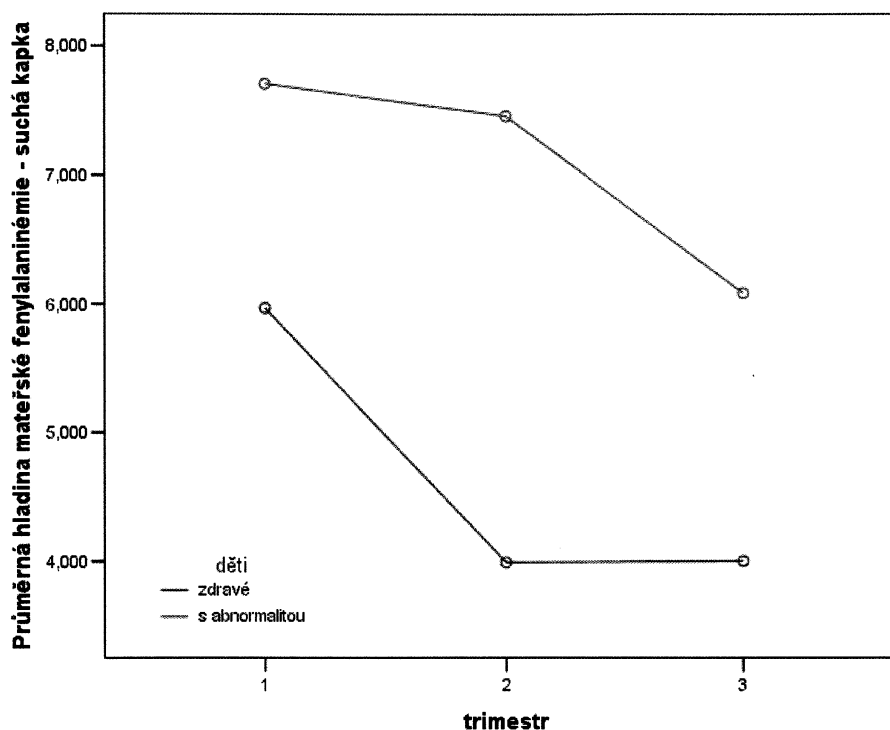


*Obr.4: Trend mateřských fenylalaninemií měřených chromatografickou metodou*



## Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu

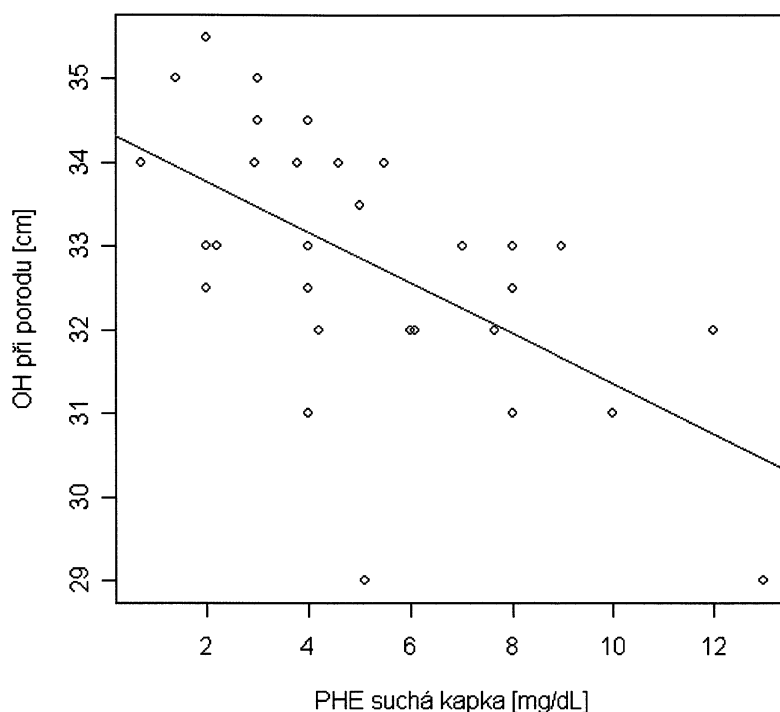
Obr. 5: Průměrná hladina mateřské fenylalaninémie (mg/dL) v jednotlivých trimestrech (pozn.: byla použita pouze data těch těhotenství, u kterých byla dostupná data za všechny trimestry)



Při analýze dat byla zjištěna statisticky velmi významná záporná korelace mezi obvodem hlavy dítěte při porodu a „celkovou fenylalaninémií“ (viz. Obr. 6). Velmi podobné jsou i výsledky v případě vyhodnocení každého trimestru zvlášť. Nicméně se nepodařilo prokázat, že by tato záporná korelace v některém z trimestrů byla významně silnější než v jiném. Dále byl zjištěn statisticky významný vztah mezi porodní hmotností a hladinou v průběhu 3. trimestru.

Obdobně byla prokázána statisticky významná záporná korelace mezi obvodem hlavy dítěte v jednom roce a hodnotou „celkové fenylalaninémie“, stejně jako v jednotlivých trimestrech. Oproti situaci při porodu byla v jednom roce zjištěna navíc i záporná korelace mezi výškou a hladinami mateřské fenylalaninémie v jednotlivých trimestrech. Hmotnost korelovala o něco méně významněji jen s hladinami v 3. trimestru.

### Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu



Obr. 6: Vztah mezi obvodem hlavy při porodu a hodnotou „celkové fenylalaninémie“

Dále bylo zjištěno, že růst dítěte během prvního roku života (rozdíl jeho výšky v jednom roce a porodní délky), prokazuje zápornou korelaci s hladinou fenylalaninémie v prvním trimestru. To naznačuje, že pravděpodobně nedochází k předpokládanému postnatálnímu dohánění růstu.

Na studovaném souboru se neprokázalo, že by IQ, vzdělání nebo věk matky koreloval s hladinami mateřské fenylalaninémie jako ukazatelem úspěšnosti dietních opatření, ani s hmotností nebo obvodem hlavy dítěte.

Všechny významné korelace mezi hladinami mateřské fenylalaninémie a parametry charakterizujícími novorozence jsou názorně zpracovány v tabulce č. 7 i s odpovídajícími p-hodnotami.

Tab. 7: Korelace (Spearman)

Hladiny PHE – suchá kapka	1. trimestr	2. trimestr	3. trimestr	Celé těhotenství
<b>Porodní hmotnost</b>				
korelační koeficient	-,157	-,244	<b>-,399</b>	-,308
P-hodnota	,383	,165	<b>,021</b>	,076
počet pozorování	33	34	33	34
<b>Porodní délka</b>				
korelační koeficient	-,085	-,252	<b>-,382</b>	-,325
P-hodnota	,639	,150	<b>,028</b>	,061
počet pozorování	33	34	33	34
<b>OH při porodu</b>				
korelační koeficient	<b>-,515</b>	<b>-,545</b>	<b>-,539</b>	<b>-,608</b>
P-hodnota	<b>,004</b>	<b>,002</b>	<b>,002</b>	<b>,001</b>
počet pozorování	30	31	31	31
<b>Hmotnost v 1r</b>				
korelační koeficient	-,406	-,382	<b>-,588</b>	<b>-,573</b>
P-hodnota	,055	,065	<b>,003</b>	<b>,003</b>
počet pozorování	23	24	23	24
<b>Výška v 1r</b>				
korelační koeficient	<b>-,632</b>	<b>-,603</b>	<b>-,551</b>	<b>-,677</b>
P-hodnota	<b>,002</b>	<b>,002</b>	<b>,008</b>	<b>,001</b>
počet pozorování	22	23	22	23
<b>OH v 1r</b>				
korelační koeficient	<b>-,711</b>	<b>-,541</b>	<b>-,510</b>	<b>-,619</b>
P-hodnota	<b>,001</b>	<b>,014</b>	<b>,026</b>	<b>,004</b>
počet pozorování	19	20	19	20
<b>Výška v 1r - porodní délka</b>				
korelační koeficient	<b>-,464</b>	-,179	-,065	-,192
P-hodnota	<b>,030</b>	,414	,773	,380
počet pozorování	22	23	22	23

### **Diskuse:**

Zjištěné výsledky je zajímavé srovnat s jinými studii zabývajícími se mateřskou PKU. Studie Lenkeho a Levyho [3] udává výskyt mikrocefalie v 73 % případů, Kochova studie MPKUCS [4] udává 23%. Je nutné zdůraznit, že v obou těchto studiích byly zastoupeny v daleko menší míře matky s prekoncepčně zavedenou dietou. V této práci pozorovaných 14,3 % se nejvíce shoduje s údajem o výskytu mikrocefalie 16 %, který udává nedávno publikovaná brněnská studie [12].

Co se týče výskytu vrozených srdečních vad, udává studie Lenkeho a Levyho 13 % , studie MPKUCS 7 % a brněnská studie žádnou vrozenou srdeční vadu. V této studii byla četnost 10%. Přestože nevýhodou obou českých prací je malý rozsah souboru, jsou přínosné v tom, že popisují současný stav populace matek s PKU v ČR.

Na dostupných datech se bohužel nepodařilo prokázat vliv syndromu mateřské PKU na vývoj motoriky dítěte. Je otázkou, nakolik jsou údaje, retrospektivně zjišťované od pediatrů a matek přesné a zda nemohou být ovlivněny i individuálním chápáním pojmu „samostatná chůze“. Pro potvrzení předpokladu o častějším výskytu psychomotorické retardace v rámci syndromu mateřské PKU, by bylo nutné sledovat více ukazatelů po delší období vývoje dítěte. Jedno vysvětlení nabízí i studie MPKUCS [4], podle které jsou motorické schopnosti ovlivněny v mnohem menší míře ve srovnání s jazykovými schopnostmi a pamětí.

Studie MPKUCS dospěla k závěru, že úspěšné dodržování diety je ovlivněno IQ, vzděláním a socioekonomickým statutem matky. Tento závěr se v této práci potvrdit nepodařilo. Lze se domnívat, že rozdíl může být způsoben buďto nedostatečnou velikostí studovaného souboru nebo rozdílem ve způsobu poskytování zdravotní péče. V ČR oproti americkému kontinentu je péče pro všechny sociální skupiny mnohem dostupnější a klade menší nároky na finanční spoluúčast těhotné, což může být při dodržování diety rozhodujícím faktorem.

Soubor matek sledovaných ve FNKV odpovídá asi dvěma třetinám celostátní populace matek s PKU. V současnosti se v ČR nachází ve fertilním věku přibližně 100 žen trpících touto nemocí. Protože celoplošný screening novorozenců na PKU byl zahájen počátkem roku 1975, měla by většina potencionálních matek o své PKU vědět. Pokud jim byly v minulosti poskytnuty dostatečné informace o nutnosti dodržování prekoncepční diety a pokud upozorní na své onemocnění ošetřujícího gynekologa, neměly by se vyskytnout případy s pozdním zavedením diety. Z tohoto důvodu se pomalu stává nadbytečným screening matek na PKU, který je doposud na některých

pracovištích prováděný okolo dvacátého týdne těhotenství. Otázkou tedy je, zda bude tento screening opodstatněný i v blízké budoucnosti a dále to, zda by nebylo vhodnější provádět jej mnohem časněji. V případě, že se díky němu podaří odhalit matku s PKU, je již na nějaký dietní zásah pozdě a zbývá jen možnost ukončit těhotenství.

V průběhu přípravy této práce vyvstala i řada otázek a problémů, které byly dány jejím retrospektivním charakterem. Ukázalo se, že pro detailnější pochopení syndromu mateřské PKU by bylo vhodné doplnit sledování dětí v dlouhodobějším horizontu, zejména s přihlédnutím k vývoji intelektu (např. studijních výsledků). Dále by mohlo být velmi zajímavé sledovat hmotnostní přírůstek matek v průběhu těhotenství a porovnat výsledky se zdravou populací. Pro tento účel by bylo přínosné, kdyby všechny matky mohly být sledovány jedním gynekologem. To je ale vzhledem k tomu, že se jedná o ženy z celé ČR, organizačně obtížně zvládnutelné. V souvislosti s gynekologickou péčí stojí za zmínku i problém nedostatečných informací o proběhlých potratech. V řadě případů nebyl jejich výskyt spolehlivě zdokumentován a nebylo jasné, do jaké míry byly dány PKU nebo jiným onemocněním. Celé práci by také prospělo, pokud by mohla být pojata formou cílené studie ve spolupráci i brněnského centra. To by i díky početnějšímu studijnímu souboru přispělo k celkovému zkvalitnění výsledků.

### **Závěr:**

Na základě výsledků z této práce, které jsou v souladu s poznatky světové literatury, je zřejmé, že špatná metabolická kontrola u mateřské PKU zůstává i nadále závažným medicínským problémem [13]. Zavedení léčby kdykoliv v průběhu těhotenství má vliv na snížení rizika vývojových problémů spojených se syndromem mateřské PKU.

Za skutečně alarmující lze označit touto prací zjištěný fakt, že i v podmínkách současného českého zdravotnictví je prekoncepčně zavedená

### *Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

dieta dodržována jen u 55% sledovaných žen s fenylketonurií. Navíc 5% sledovaných žen zahájilo léčbu až po desátém týdnu těhotenství. Tyto výsledky jasně naznačují na kterou oblast by se mělo preventivní úsilí zaměřit.

Závěrem nabízíme několik obecně platných doporučení k prevenci poškození dětí matek trpících fenylketonurií [13].

- I. Všechny mladé ženy v reprodukčním věku, u kterých byly zaznamenány zvýšené hladiny fenylalaninu (včetně lehčí formy hyperfenylalaninémie), by měly být včas identifikovány a měly by jim být poskytnut dostatek informací o důsledcích nekontrolované hyperfenylalaninémie v těhotenství. K tomu by mělo dojít již v průběhu adolescence, a proto má v této činnosti nezastupitelnou úlohu pediatr v metabolickém centru. Stejně důležité je i spolupráce s gynekologem, který by měl pacientku dostatečně včas před zamýšleným početím odeslat do speciálního metabolického centra pro zhodnocení metabolického stavu. Zde by mělo dojít k zvážení nutnosti dietních opatření.
- II. U těch žen, které nejsou ochotny dodržovat požadovanou fenylalaninrestriktivní dietu nebo u kterých je dosažení ideálního metabolického stavu z jakéhokoliv důvodu nemožné, je vhodné pacientku v dostatečné míře informovat o možných rizicích a doporučit jí používání spolehlivých antikoncepčních prostředků (American Academy of Pediatrics dokonce zmiňuje i možnost doporučit metodu podvazu vejcovodů).
- III. Nejlepší výsledek těhotenství je dosahován, pokud je docíleno ještě před početím optimální metabolické kompenzace matky s hladinami fenylalaninémie nižšími než 4 mg/dL.
- IV. Ženy, u kterých došlo k početí při hladinách fenylalaninu více než 6 mg/dL (tj. 360 mmol/L ) by měly mít poskytnuty informace o možných rizicích pro plod a měla by u nich být provedeno detailní sonografické vyšetření zaměřené na detekci fetálních abnormalit (zejména se zaměřením na růstovou retardaci a výskyt vrozených vývojových vad srdce). Doporučení ukončit těhotenství připadá v úvahu u těch žen, které

*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

počaly s hladinami fenylalaninémie vyššími než 14,9 mg/dL (tj. 900 mmol/L). Je známo spojení těchto hladin s vysokým rizikem pro plod. Jako mnohem závažnější se spíše než ojedinělá měření s patologicky vysokými hodnotami zdají být především dlouhodobě zvýšené hladiny.

- V. Ženy, které porodily bez známé příčiny dítě s projevy připomínajícími syndrom mateřské PKU, by měly podstoupit testování krve na hyperfenylalaninémii.



**Literatura:**

1. **Fernandes J., Saudubray J.M., G. Van den Berghe:** Inborn Metabolic Disease, 3rd edition, Springer 2000, p.
2. **Levy H.L.:** Historical Background for the Maternal PKU syndrom, Pediatrics, 2003 Dec, Vol. 112 No.6, p. 1516-1518
3. **Lenke R.R., Levy H.L.:** Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia, New Engl. J. Med., 1980, 303, p. 1553-1556
4. **Koch R., et al.:** The Maternal PKU Collaborative Study: 1984-2002, Pediatrics, 2003 Dec, Vol. 112 No.6, p. 1523-1529
5. **Koch R., et al.:** Research design, organisation, and sample charakterisation of the Maternal PKU Collaborative Study, Pediatrics, 2003 Dec, Vol. 112 No.6, p.1519-1522
6. **Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N., et al.:** Maternal phenylketonuria: the French survey, J Inherit Metab Dis. 2004;27(2):145-55.:
7. **Levy H.L., Waisbren SE, Guttler F, Hanley WB et al.:** Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia, Pediatrics, 2003 Dec, Vol. 112 No.6, p. 1548-52.
8. **Antshell KM, Waisbren SE:** Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression.
9. **Trefz FK, Blau N.:** Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria, Pediatrics. 2003 Dec;112(6 Pt 2):1553-6.
10. **Joe T.R. Clarke:** The Maternal PKU Project: A Summary of Progress and Challenges for the Future, Pediatrics, 2003 Dec, Vol 112 No.6
11. **Bláha P., Vignerová J., Riedlová J., Kobzová J., Krejčovský L., Brabec M.:** 6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001 Česká republika, SZÚ Praha 2005
12. **Procházková D., Konečná P., Kozák L., Hrabincová E., et al.:**

*Syndrom mateřské fenylketonurie - prevence poškození plodu*

Maternální PKU v regionu Moravy, Čes.-slov. Pediatrie, 2005, roč. 60, č.5, s. 251-256

13. **Comittee on Genetics, American Academy of Pediatrics:** Maternal Phenylketonuria, Pediatrics Vol. 107 No. 2 February 2001, pp. 427-428