

SOUHRN

Fenylketonurie (PKU) je vrozená metabolická porucha postihující metabolismus esenciální aromatické aminokyseliny fenylalaninu. Je dědičná autozomálně recesivně. Téměř všechny případy jsou způsobeny mutací genu kódujícího fenylalaninhydroxylázu a její deficiencí, která byla zmapována na 12. chromozomu. Bylo identifikováno více než 500 mutací, nejčastější mutace v České republice a v Evropě je mutace R408W. Jaterní enzym fenylalaninhydroxyláza (PAH) katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrozin. Kompletní chybění enzymu způsobuje klasickou PKU, při které hladina fenylalaninu v plazmě převyšuje 20 mg/dl (1200 μ mol/l). Zbytková aktivita PAH způsobuje mírnou PKU (koncentrace fenylalaninu 10-20 mg/dl, 600-1200 μ mol/L) a mírnou hyperfenylalaninémii (HPA, koncentrace fenylalaninu 2,5-10 mg/dl, 120-600 μ mol/l). Koncentrace tyrozinu je normální nebo téměř normální. Tetrahydrobiopterin (BH₄) je kofaktor nutný pro aktivitu PAH. Poruchy metabolismu BH₄ tvoří přibližně 1-2% pacientů se zvýšenou hladinou fenylalaninu. U neléčených je charakteristickým znakem mentální retardace a jiné neurologické a psychické příznaky včetně epilepsie, ale kvůli široce rozšířenému novorozeneckému screeningu jsou dnes raritní. Běžná je světlá pigmentace a pacienti mohou mít ekzém. Tělo a moč mohou mít specifický zápach po „myšíně“ díky zvýšené koncentraci metabolitu – kyseliny fenylpyrohroznové. Diagnóza HPA je založena na zjištěné zvýšené koncentraci sérového fenylalaninu spolu s normální či téměř normální koncentrací tyrozinu. Nejužívanější laboratorní metodou pro novorozenecký screening je tandemová hmotnostní spektrometrie. Celoplošný novorozenecký screening byl v Čechách zaveden dne 1.1.1975. Molekulárně-genetická analýza v periferních leukocytech může být užitečná v potvrzení mutací PAH genu nebo pro prenatální diagnostiku v rodinách se známou mutací. Pacienti s klasickou PKU a mírnou hyperfenylalaninémií vyžadují restrikcii fenylalaninu ve stravě, což vyžaduje užívání aminokyselinových přípravků bez fenylalaninu jako doplňků stravy. Tato restriktivní dieta přináší riziko nutričního deficitu a zátěž pro pacienty a jejich rodiny. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, obvykle během prvního týdne života a koncentrace

fenylalaninu v krvi by měly být pravidelně kontrolovány, zejména v dětství. Před zahájením léčby by měly být vyloučena porucha metabolismu BH4. Diagnóza deficiencie BH4 se provádí na základě BH4 testu a měření zvýšených koncentrací biopterinu a neopterinu v krvi, v moči nebo likvoru a aktivity DHPR v suché krevní kapce. Také se měří metabolity neurotransmiterů v likvoru. Některé typy deficiencie BH4 se také léčí dietou chudou na fenylalanin a navíc suplementací biologicky aktivní syntetickou formou BH4 a prekurzory neurotransmiterů L-dopou, carbidopou a selegilinem. Kyselina listová se suplementuje při deficienci DHPR. Zvýšené sérové koncentrace fenylalaninu během časného těhotenství u matek s PKU či hyperfenylalaninemií mohou způsobit poškození plodu zahrnující intrauterinní růstovou retardaci, mentální postižení, mikrocefalii a vrozené vady, zvláště srdeční. Riziko abnormalit závisí na koncentraci fenylalaninu a není závislé na genotypu plodu (heterozygotičtě či homozygotičtě pro PKU) – to je důvod, proč by ženy měly dosáhnout nízké koncentrace dietní restrikcí fenylalaninu ideálně nejméně tři měsíce před koncepcí a udržet ji během těhotenství pod 4 mg/dl (240 μ mol/l).