

# Loše regulirana fenilketonurija s prikazom bolesnika

---

**Marinović, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:313976>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Marinović**

**Loše regulirana fenilketonurija s prikazom  
bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavoda za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Marija Ćuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: doc.dr.sc. Mario Ćuk, dr. med.

## **Popis i objašnjenje kratica:**

ADHD - *attention deficit hyperactivity disorder* (poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću)

BH<sub>4</sub> - tetrahidrobiopterin

FAS - fetalni alkoholni sindrom

KMB - krvno-moždana barijera

L-DOPA - L-dihidroksifenilalanin

LAT1 - *large neutral amino acid transporter* (nosač velikih neutralnih L-aminokiselina)

LNAA - *large neutral amino acid* (velika neutralna L-aminokiselina)

NADPH - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

PAH - fenilalanin hidroksilaza

PAL - *phenylalanine amonia-lyase* (fenilalanin amonijak-liaza)

Phe - fenilalanin

PKU - fenilketonurija

QR - kvocijent razvoja

P-percentila

Trp - triptofan

TT - tjelesna težina

TV - tjelesna visina

Tyr - tirozin

z - *z-score*

## Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

|  |    |
|--|----|
| 1. O FENILKETONURIJI.....  | 1  |
| 1.1. Normalni metabolizam fenilalanina .....                     | 2  |
| 1.2. Klasifikacija fenilketonurije.....                          | 3  |
| 1.3. Patofiziologija fenilketonurije.....                        | 3  |
| 1.4. Dijagnoza fenilketonurije .....                             | 5  |
| 2. LIJEČENJE FENILKETONURIJE.....                                | 7  |
| 2.1. Dijetoterapija i dijetetski pripravci bez fenilalanina..... | 7  |
| 2.2. Ostali načini liječenja fenilketonurije.....                | 8  |
| 2.3. Terapijski ciljevi.....                                     | 9  |
| 3. POSLJEDICE LOŠE REGULACIJE FENILKETONURIJE.....               | 12 |
| 4. PRIKAZ BOLESNIKA.....   | 16 |
| 5. RASPRAVA.....   | 20 |
| 6. ZAKLJUČAK.....  | 21 |
| 7. ZAHVALE.....  | 22 |
| 8. LITERATURA.....   | 23 |
| 9. ŽIVOTOPIS.....  | 26 |

## SAŽETAK

### Loše regulirana fenilketonurija s prikazom bolesnika

Lucija Marinović

Fenilketonurija (PKU) je nasljedna metabolička bolest koja nastaje zbog poremećaja u oksidaciji aminokiseline fenilalanina (Phe) u tirozin. Nasljeđuje se autosomno recesivno, a incidencija u Europi je oko 1 na 10000 stanovnika. Nastaje zbog mutacije gena koji kodira jetreni enzim fenilalanin hidroksilazu (PAH). Insuficijencija enzima PAH dovodi do hiperfenilalaninemije koja ima negativan učinak na mozak. Fenilketonurija se klinički može očitovati širokim spektrom simptoma koji ovise o kvaliteti regulacije bolesti. Takva djeca mogu imati usporeni psihomotorički razvoj, mentalno i somatsko zaostajanje, promjene u ponašanju, epileptičke napadaje, hiperaktivnost, motoričke smetnje i brojne druge simptome. Fenotipski, dio oboljele djece ima hipopigmentaciju kože, kose i očiju te karakterističan miris znoja i mokraće na miševu koji potječe od fenilmliječne kiseline. U trudnica s loše reguliranom bolešću, hiperfenilalaninemija ima teratogeni učinak na plod i postoji rizik za mentalnu retardaciju, mikrocefaliju, kongenitalnu srčanu bolest te intrauterini zastoje u rastu. Fenilketonurija se otkriva probirom koji je obavezan za svu novorođenčad u Republici Hrvatskoj. Tip bolesti najčešće se određuje koncentracijom Phe u plazmi u trenutku postavljanja dijagnoze. Najčešći tip u RH je klasična PKU (Phe u plazmi > 1200  $\mu\text{mol/L}$ ), a postoje i blaže varijante. Terapija se sastoji od striktno niskoproteinske prehrane koja se uvodi odmah nakon dijagnoze i provodi do kraja života. Terapijski ciljevi su normalni intelektualni i somatski razvoj djeteta.

Prikazan je slučaj sedmogodišnjeg dječaka sa fenilketonurijom koja je loše regulirana (unatoč pravodobno postavljenoj dijagnozi). Zbog socijalnih prilika u obitelji i lokalnoj zajednici, briga za dijete nije bila adekvatna: nije se provodila pravilna dijeta za PKU, nedostajao je kontinuitet pregleda djeteta i interes za edukaciju o bolesti. Nepovoljno okruženje u kojem je dječak odrastao rezultiralo je padom kvocijenta inteligencije te zaostajanjem u neurokognitivnom razvoju.

Ključne riječi: fenilketonurija, loša regulacija, prikaz bolesnika, socijalni problemi

## SUMMARY

### Poorly regulated phenylketonuria: a case report

Lucija Marinović

Phenylketonuria (PKU) is an inherited metabolic disorder that occurs due to impaired oxidation of phenylalanine (Phe) to tyrosine. It is inherited in an autosomal recessive pattern, with incidence of around 1:10 000 in European population. It is caused by mutated gene for the liver enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH). PAH deficiency leads to hyperphenylalaninemia which has negative impact on brain. Clinically, patients with PKU can present with wide range of symptoms, depending on the quality of disorder management. These patients can have delay in psychomotor development, slowed mental and somatic development, changes in behaviour, epileptic seizures, hyperactivity, motoric disbalans and many other symptoms. Phenotypic features of these patients include skin, hair and eye hypopigmentation as well as characteristic mousy odor of sweat and urine due to phenyllactic acid. In pregnant women with poorly regulated PKU, hyperphenylalaninemia has teratogenic effects on the fetus and there is an elevated risk for mental retardation, microcephaly, congenital heart disease and intrauterine growth restriction. Newborn screening (which is mandatory in Republic of Croatia) is a standard way to discover PKU. The type of disorder is usually determined by the Phe plasma concentration. Most common type in Croatia is classical PKU (plasma Phe > 1200  $\mu\text{mol/L}$ ), however less severe forms also exist. Therapy consists of strict low-protein diet which is implemented right after the confirmed diagnosis and must be conducted throughout the whole life. Therapeutic goals are normal intellectual and somatic development of the child.

This paper presents a case of an 7 year old boy with PKU which has been poorly regulated since birth (despite timely set diagnosis). Due to social status of family and local community, care for the child was not adequate: PKU diet hasn't been correctly implemented, there was no continuity in doctor visits and there was lack of interest for education about PKU. Unfortunate circumstances during patients early childhood have resulted in drop of IQ and delay in neurocognitive development.

Keywords: phenylketonuria, poor regulation, case report, social problems

## 1. O fenilketonuriji

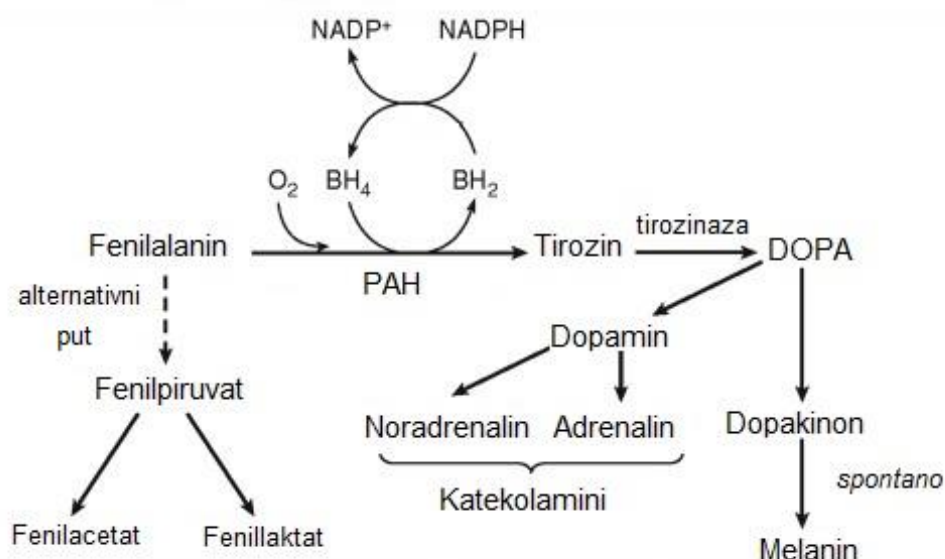
Fenilketonurija je nasljedna metabolička bolest u kojoj je poremećen metabolizam aminokiseline fenilalanina (Phe). Nasljeđuje se autosomno recesivno, a nastaje zbog mutacija gena koji kodira enzim fenilalanin hidroksilazu (PAH). Najveći udio (oko 50%) tih mutacija su *mis-sense* mutacije koje dovode do pogrešne konformacije proteina i posljedično reducirane katalitičke funkcije enzima (1). Nedostatna funkcija enzima uzrokuje hiperfenilalaninemiju koja negativno utječe na razvoj i funkciju mozga (2).

Fenilketonurija je najčešća aminoacidopatija među nasljednim metaboličkim bolestima. Prosječna incidencija u Europi iznosi 1 na 10000 novorođenčadi, sa znatno višim incidencijama u Irskoj (1 na 4500) ili Turskoj (1 na 2600), odnosno s vrlo niskom incidencijom u Finskoj, gdje iznosi <1 na 100000 (3)(1). U Republici Hrvatskoj incidencija fenilketonurije iznosi približno 1 na 8500 novorođene djece (4).



## 1.1. Normalni metabolizam fenilalanina

Fenilalanin (Phe) je esencijalna aminokiselina koju unosimo hranom. Sastavni je dio mnogih namirnica, npr. mesa, grahorica, jaja, ribe, a nalazi se i u majčinom mlijeku. Važna je u biosintezi drugih aminokiselina i dio je strukture brojnih proteina i enzima. Fenilalanin je prekursor za tirozin, monoaminske neurotransmitore (dopamin, noradrenalin i adrenalin) te kožni pigment melanin (prikazano na slici 1).



**Slika 1:** Metabolizam fenilalanina. Najveći dio fenilalanina se pomoću fenilalanin hidroksilaze (PAH) pretvara u drugu esencijalnu aminokiselinu - tirozin. Za aktivnost PAH-a potreban je kofaktor, BH<sub>4</sub> (tetrahidrobiopterin). Enzim tirozinaza pretvara tirozin u L-DOPA-u koja je prekursor za dopamin i dopakinon. Iz dopamina nastaju katekolamini (adrenalin i noradrenalin) a iz dopakinona melanin. Alternativnim putem razgradnje fenilalanina nastaju fenilpiruvat, fenilacetat i fenillaktat koji su neurotoksični (5).

Preuzeto i prilagođeno iz: Elsevier's Integrated Review Biochemistry (2012), str. 99., uz dopuštenje Elsevier Books (6).

## 1.2. Klasifikacija fenilketonurije

Fenilketonurija se klasificira prema izmjerenoj koncentraciji fenilalanina u krvi. Normalan raspon fenilalanina u krvi je 50-110  $\mu\text{mol/L}$ . Postoji i drugi način klasifikacije, prema toleranciji fenilalanina u prehrani (tablica 1).

**Tablica 1.** Klasifikacija PKU utemeljena na koncentraciji Phe u plazmi u trenutku postavljanja dijagnoze. Ukoliko je koncentracija Phe u plazmi viša od 20 mg/dl, postavlja se dijagnoza klasične PKU koja je najčešći oblik bolesti (7). Prema koncentracijama Phe u plazmi se također određuje maksimalni dnevni unos fenilalanina.

|                                | Guthrie<br>mg/dl | Fluorometrijski<br>$\mu\text{mol/L}$ | Tolerancija Phe<br>mg/kg/dan |
|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Klasična PKU                   | >20              | > 1200                               | < 20                         |
| Umjerena PKU                   | 15-20            | 900–1200                             | 20-25                        |
| Blaga PKU                      | 10-15            | 600–900                              | > 25                         |
| Hiperfenilalaninemije<br>(HPA) | 5-10             | 120–600                              | > 25                         |

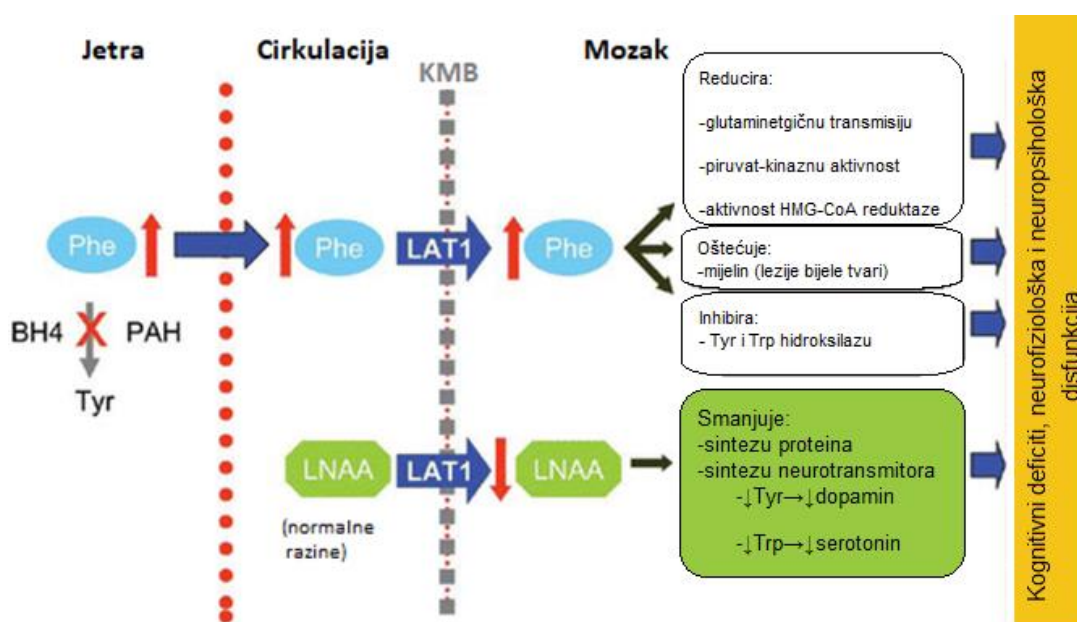
## 1.3. Patofiziologija fenilketonurije

Klasična fenilketonurija i blaže varijante bolesti uzrokovane su mutacijama gena za enzim PAH koji pretvara fenilalanin u tirozin. Za razliku od klasične PKU, u blažim varijantama postoji određena rezidualna aktivnost enzima PAH. Insuficijencija enzima dovodi do povišenih koncentracija fenilalanina u krvi, koji prelazi krvno-moždanu barijeru te oštećuje funkciju mozga (8). Alternativnim putem razgradnje fenilalanina nastaju fenilketoni koji su također neurotoksični (5).

Patofiziologija neuroloških oštećenja nije jednoznačno definirana pa je predloženo nekoliko mogućih mehanizama (slika 2). Prelazak fenilalanina kroz krvno-moždanu barijeru posredovan je prijenosnikom velikih neutralnih L-aminokiselina (engl. *large neutral amino acid carrier L-aminoacid transporter 1*, LAT1) (9). Ovim transporterom

krvno-moždanu barijeru prelaze i tirozin, prekursor dopamina i noradrenalina te triptofan, prekursor serotonina. Povišene koncentracije fenilalanina u krvi onemogućuju ulazak preostalih dviju aminokiselina u mozak. To dovodi do njihove smanjene raspoloživosti za sintezu proteina u mozgu te uzrokuje disbalans neurotransmitske sinteze (2).

Manje čest patofiziološki uzrok hiperfenilalaninemije je poremećaj u metabolizmu tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), kofaktora enzima fenilalanin hidroksilaze.



**Slika 2:** Patofiziologija fenilketonurije. Prikazani su potencijalni mehanizmi neurokognitivnih oštećenja koja mogu nastati neposredno, zbog posljedica visokih koncentracija fenilalanina u mozgu ili posredno, zbog manjka ostalih velikih neutralnih L- aminokiselina.

Preuzeto i prilagođeno iz: Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria (2017.), str. 4., uz dopuštenje The Lancet Diabetes & Endocrinology (2).

## 1.4. Dijagnoza fenilketonurije

Fenilketonurija se otkriva novorođenačkim probirom koji se u Republici Hrvatskoj provodi od 1978. godine kada je prof. dr. sc. Duško Mardešić u KBC-u Zagreb uveo Guthrijev test za fenilketonuriju kao prvu pretragu novorođenačkog probira (10). Napretkom tehnologije, Guthrijev inhibicijski test bakterijskog rasta s vremenom je zamijenila fluorimetrijska metoda, a danas se koristi tandemska spektrometrija masa (11).

Uzorak suhe kapi krvi za novorođenački probir uzima se u rodilištima, neonatalnim odjelima ili djetetovom domu. U dobi između 48 i 72 sati, djetetu se iz pete uzima nekoliko kapljica krvi koje se stavljaju na označene dijelove filter papira kartice za neonatalni probir (slika 3) (12) .

Ukoliko je test pozitivan, roditeljima se upućuje hitan poziv kako bi se napravio pregled djeteta i daljnja dijagnostička obrada. Potrebno je ponoviti testiranje krvi, napraviti dodatne testove urina te diferencijalno-dijagnostički isključiti ostale bolesti. Diferencijalna dijagnoza fenilketonurije uključuje nedonošenost, poremećaje u metabolizmu BH<sub>4</sub> i bolesti jetre (13).

**5005-2903HR Kartica za neonatalni probir**

**LOT** 8212  2022-12

**UPUTE ZA UZORKOVANJE KRVI ZA NOVOROĐENAČKI PROBIR**

1. Ugrrijati petu prije vađenja i prema potrebi nježnim trijanjem stimulirati cirkulaciju.
2. Obrisati petu vatom umočenom u alkohol.
3. Pričekati da alkohol ishlapi i suhom sterilnom gazom obrisati mjesto uboda kako bi bilo u potpunosti suho.
4. Ubosti petu sterilnom lancetom na neko od mjesta kako je označeno na slici. Za donošenu novorođenčad koristi se lanceta koja ubada 1,8-2mm, a za manju nedonoščađ može biti pliće.
5. Prvu kap krvi obrisati.
6. Pričekati da se formira slijedeća velika kap krvi.
7. Formiranu kap krvi pristoniti na središte iscrtanog kruga filter papira na kartici pažeći da koža ne dodirne filter papir.
8. Pustiti da kap natopi cijeli krug na filter papiru pažeći da krv u potpunosti proдре na drugu stranu. Ukoliko jedna kap ne ispuni cijeli krug, nova kap se smije nanijeti na isto mjesto istog kruga jedino ukoliko druga kap dolazi nakon prethodne bez prekida.
9. Treba nastojati da svi krugovi budu potpuno nakapani. Ukoliko je to nemoguće, nakapati ispravno barem 2 kruga.
10. Tako nakapane kartice pustiti da se potpuno osuše, minimalno 3 sata na sobnoj temperaturi bez direktnog utjecaja svjetla, topline i kontakta s drugim karticama.
11. Osušene kartice staviti u plastične folije i što prije poslati u laboratorij u pripremljenim omotnicama.

Kontakt telefon: 01 23 76 412  
e-mail: novorodjenacki.probir@kbc-zagreb.hr

Nakapati sve krugove samo s jedne strane dok krv ne proдре na drugu stranu, osušiti i spremiti u omotnicu.

**MOLIMO PISATI VELIKIM, TISKANIM SLOVIMA. PAŽLJIVO PROČITATI UPUTE NA POLEĐNJI.**

**Podaci o majci:**

Prezime majke: \_\_\_\_\_

Dijete/jedno prezime majke: \_\_\_\_\_

Ime majke: \_\_\_\_\_

Adresa (ulica, broj, mjesto): \_\_\_\_\_

Poljski broj: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Podaci o ustanovi: \_\_\_\_\_

**ŽIG USTANOVE - RODIŠTA**

Telefon: \_\_\_\_\_

**Podaci o djetetu:**

Prezime djeteta: \_\_\_\_\_ Datum prvog mliječnog obroka: \_\_\_\_\_

Ime djeteta: \_\_\_\_\_ dan \_\_\_\_\_ mli \_\_\_\_\_ ml \_\_\_\_\_ god \_\_\_\_\_

Datum rođenja: \_\_\_\_\_ dan \_\_\_\_\_ mli \_\_\_\_\_ god \_\_\_\_\_ sat \_\_\_\_\_

Spol: M  Ž  Korisne informacije:

Porodiljna masa (kg): \_\_\_\_\_ Žutica:

Gestacijska doba (tjedni): \_\_\_\_\_ Arhivirani:

Potpis osobe odgovorne za uzorkovanje: \_\_\_\_\_

Transkripcija krvi: \_\_\_\_\_

**Slika 3.** Kartica s filter papirom za uzimanje krvi za novorođenački probir. Stražnja strana (lijevo) sadrži upute za uzimanje krvi, a na prednjoj strani (desno) nalaze se polja za unošenje administrativnih i medicinskih podataka (12).

## 2. Liječenje fenilketonurije

Fenilketonurija je zbog svoje genetske podloge još uvijek neizlječiva odnosno uvjetno izlječiva bolest - pacijenti s ovom bolesti neće se razlikovati od zdravih vršnjaka ukoliko se strogo pridržavaju preporučenih načina kontrole bolesti. Osnovni način regulacije PKU je prehrana s niskim unosom fenilalanina i suplementi ostalih aminokiselina koji omogućavaju normalni neurokognitivni razvoj djeteta. Budući da se neurološke smetnje u razvoju javljaju već od prvog mjeseca života, smjernice za liječenje preporučuju što ranije započinjanje dijete sa niskim udjelom fenilalanina (1).

### 2.1. Dijetoterapija i dijetetski pripravci bez fenilalanina

Temelj svakog uspješnoga liječenja fenilketonurije je prehrana. Kako bi se pacijentima olakšalo pripremanje jelovnika na dnevnoj bazi, većina prehrambenih namirnica podijeljena je u tri kategorije (tzv. *traffic light system*) - crvena, žuta i zelena (14).

**Crvena kategorija** sadrži namirnice sa previsokim udjelom fenilalanina koje se nikad ne smiju konzumirati. To uključuje: meso (svinjetina, janjetina, govedina, šunka, slanina, piletina, puretina itd.), mesne proizvode (kobasice, sušeno meso, mesne pite itd.), ribu (uključujući sve morske plodove), jaja u svim oblicima, sir (uključujući i sirne namaze), orašaste plodove, sjemenke, proizvode od brašna (kruh, kolači, torte, itd.), soju i sve sojine proizvode, tofu i aspartam. Aspartam je umjetni zaslađivač koji se može naći u gaziranim pićima, pudinzima, slatkišima i nekim žvakaćim gumama. Prije konzumacije takvih i sličnih proizvoda bitno je provjeriti na deklaraciji sadrži li taj proizvod aspartam.

**Žuta kategorija** su namirnice koje sadrže određenu količinu fenilalanina i mogu se konzumirati u izmjerenim količinama. To znači da se za svaku od ovih namirnica prije konzumacije mora izračunati udio fenilalanina. Pritom se može koristiti tzv. *exchange* metoda (metoda izmjene) u kojoj 1 g proteina sadrži 50 mg fenilalanina (15). Hrana se važe nakon kuhanja. Također pritom treba paziti da se ne prijeđe dnevni preporučeni unos fenilalanina koji ovisi najviše o dobi, ali i o nekim drugim faktorima kao npr. izmjerene razine Phe u krvi ili akutna bolest. U žutu kategoriju su između ostalih

svrstane ove namirnice: krumpir, riža, tjestenina, kukuruz, žitarice, špinat, grahorice i mliječni proizvodi. Na tržištu postoji skupina specijalno proizvedenih proizvoda sa niskim udjelom fenilalanina koji se dobivaju na recept i konzumiraju kao alternativa za neke prehrambene proizvode, npr. nisko-proteinsko brašno, tjestenina, mlijeko, žitarice, kruh, keksi, itd.

**Zelena kategorija** su namirnice koje sadže male količine fenilalanina i koje se mogu konzumirati u normalnim količinama. Tu pripadaju voće (jabuka, naranča, banana, lubenica, grožđe, breskva, jagode itd.) i povrće (mrkva, cvjetača, celer, krastavac, salata, paradajz itd.)

Dojenčad se hrani posebnim adaptiranim mlijekom koje ne sadrži fenilalanin uz manje količine majčinog mlijeka ili uobičajenog adaptiranog mlijeka (8). Svim roditeljima djece sa PKU trebao bi na raspolaganju biti nutricionist koji će ih educirati o vaganju hrane i računanju udjela fenilalanina u pojedinom obroku te im ponuditi primjere jelovnika.

**Dijetetski pripravci bez fenilalanina** neizostavan su dio prehrane za pacijente sa fenilketonurijom i moraju se svakodnevno uzimati kako bi rast i razvoj organizma bio uredan. Sadržavaju sve esencijalne aminokiseline potrebne tijelu (osim Phe), kao i vitamine i minerale. Posebno je potreban tirozin, koji normalno nastaje razgradnjom fenilalanina, a prijeko je potreban za izgradnju proteina odnosno urednu funkciju mozga (16). Ovi pripravci također smanjuju koncentraciju Phe u krvi na način da zaustavljaju katabolizam proteina i otpuštanje Phe pohranjenog u mišićima i ostalim tkivima u krvotok (17).

## **2.2. Ostali načini regulacije fenilketonurije**

Zbog striktnosti prehrambenog režima pacijenata sa PKU, u zadnjih 10-ak godina traže se alternativne terapije koje bi poboljšale kvalitetu života ovih pacijenata. Većina ovih terapijskih opcija ili pokriva mali dio pacijenata sa PKU ili je još u početnim fazama istraživanja (13).

**Sapropterin dihiroklorid** je sintetski oblik BH<sub>4</sub> (tetrahidrobiopterina) koji je odobren kao oralna terapija za pacijente sa hiperfenilalaninemijom. Kod manjeg dijela pacijenata koji

imaju PKU zbog manjkavosti kofaktora PAH enzima, ovaj lijek se može prepisati uz standardnu prehranu za pacijente sa fenilketonurijom.

**Pripravci velikih neutralnih aminokiselina (LNAA)** osim tirozina mogu uključivati i druge aminokiseline (leucin, triptofan, metionin, histidin, valin, treonin, izoleucin). LNAA se natječu sa fenilalaninom iz krvi za mjesto na prijenosniku aminokiselina (LAT1) koji ih prenosi kroz krvno-moždanu barijeru. Time se smanjuje koncentracija Phe, a povećava koncentracija esencijalnih aminokiselina i neurotransmitora u mozgu. Istraživanja pokazuju da ova terapija koristi jedino odraslim pacijentima koji se ne pridržavaju PKU prehrane (18).

**Glikomakropeptid** je prirodni protein i posebno je povoljan za PKU prehranu jer je jedini poznati prehrambeni protein koji ne sadži fenilalanin, a može se naći u sirutki (15).

U posljednjih nekoliko godina razvijena je supstitucija za enzim PAH - **PAL (fenilalanin amonijak-liaza)**, enzim koji može razgraditi L-fenilalanin iz krvi. U svibnju 2018. odobren je kao lijek na recept za odrasle pacijente sa PKU koji imaju koncentracije Phe u krvi iznad 600  $\mu\text{mol/L}$  (19).

### 2.3. Terapijski ciljevi

Primarni i dugoročni terapijski cilj je normalni neurokognitivni i psihomotorički razvoj djeteta. Na dnevnoj ili mjesečnoj bazi to znači vođenje dnevnika prehrane, praćenje koncentracije fenilalanina u krvi te redovite kontrole psihosomatskog napredovanja djeteta. Vođenje dnevnika prehrane neophodno je kako bi se osiguralo da se ne prijeđe preporučeni dnevni unos fenilalanina. U dnevniku se zapisuju obroci u danu i namirnice koje su konzumirane. Za svaku namirnicu treba upisati koliko grama proteina sadrži i preračunati u miligrame fenilalanina. Također je poželjno pratiti sveukupni dnevni unos kalorija jer postoji opasnost od preniskog unosa hranjivih tvari koji će usporiti normalan rast i razvoj djeteta (tablica 1).



**Tablica 1.** Smjernice za dnevni unos proteina, fenilalanina i kalorija za pacijente sa PKU, prema dobi. ND-nema dostupnih podataka za ovu skupinu. Preuzeto i prilagođeno (uz dopušenje) iz: *Nutritional Management of Phenylketonuria* Erin L. MacLeod, Denise M. Ney (16).

| Dob                | Unos proteina<br>g/kg | Minimalan<br>unos Phe<br>mg/kg | Raspon unosa<br>Phe<br>mg/dan | Energetski unos |             |
|--------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------|
|                    |                       |                                |                               | kcal/kg/dan     | kcal/dan    |
| 0–6 mjeseci        | 3–3.5                 | 20–70                          | –                             | 95–145          |             |
| 7–12 mjeseci       | 2.5–3                 | 10–35                          | –                             | 80–135          |             |
| 1–3 godina         | 2–3                   | ND                             | 200–400                       |                 | 900–1,800   |
| 4–6 godina         | 2                     | 13–20                          | 210–450                       |                 | 1,300–2,300 |
| 7–10 godina        | 2                     | 13–20                          | 220–500                       |                 | 1,650–3,300 |
| Dječaci i muškarci |                       |                                |                               |                 |             |
| 11–14 godina       | 2                     | ND                             | 225–900                       |                 | 2,000–3,700 |
| 15–18 godina       | 2                     | ND                             | 295–1,100                     |                 | 2,100–3,900 |
| ≥ 19 godina        | ND                    | 4.6–13.6                       | 290–1,200                     |                 | 2,000–3,300 |
| Djevojčice i žene  |                       |                                |                               |                 |             |
| 11–14 godina       | 2                     | ND                             | 250–750                       |                 | 1,500–3,000 |
| 15–18 godina       | 2                     | ND                             | 230–700                       |                 | 1,200–3,000 |
| ≥ 19 godina        | ND                    | 4.6–13.6                       | 220–700                       |                 | 1,400–2,500 |

Koncentracija Phe u krvi je važna povratna informacija o pravilnom provođenju PKU prehrane i prognostički čimbenik o razvoju djeteta. Za novorođenčad se preporuča mjeriti 1 do 2 puta tjedno, za dojenčad jednom tjedno, do 12.-e godine svaka dva tjedna, a nakon 12.-e godine jednom mjesečno (13). Trudnicama se preporuča mjeriti koncentracije Phe u krvi najmanje svaka 2 tjedna. Prilikom interpretacije koncentracije Phe u krvi treba imati na umu da neke okolnosti mogu utjecati na razinu kao npr. akutna bolest koja često povisuje razinu ili tjelesna aktivnost koja snizuje Phe u krvi.

Istraživanja su pokazala da se za djecu do 12.-e godine fenilalanin u krvi treba održavati u razinama između 120 i 360  $\mu\text{mol/L}$  (2–6 mg/dL), a za starije od toga između 120 i 600  $\mu\text{mol/L}$  (13).

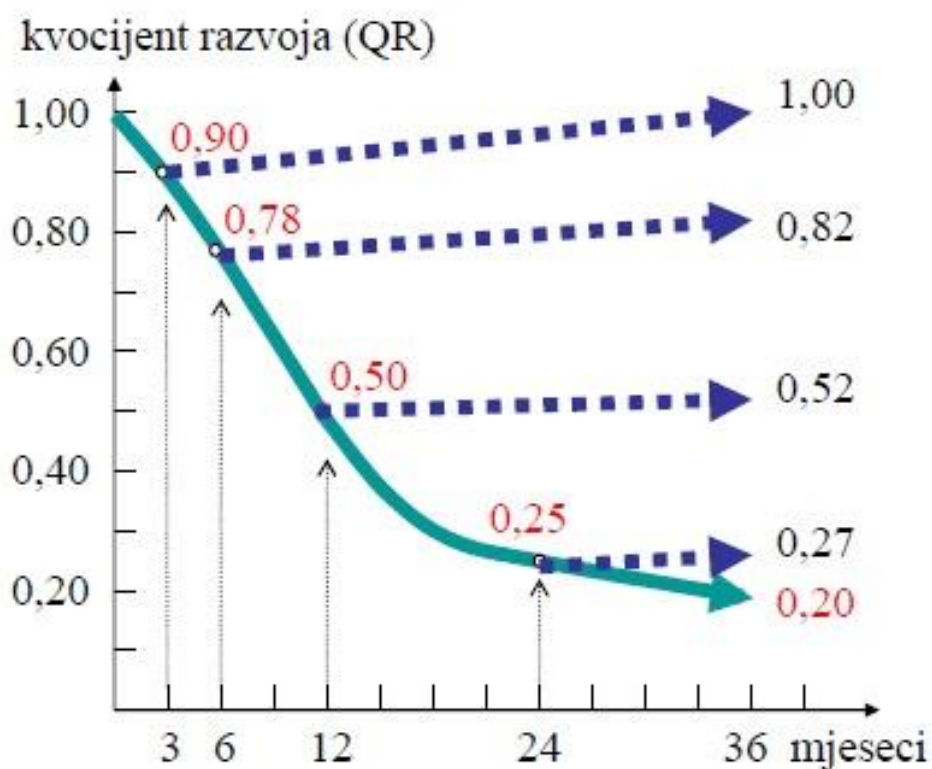
Učestalost posjeta specijalistu liječniku i kliničkih pregleda također ovisi o dobi, pa se tako preporuča u prvoj godini života ići na kontrole svaka dva mjeseca, do 18.-e godine

dva puta godišnje, a nakon toga jednom godišnje. Trudnicama se preporuča kontrola svaka 3 mjeseca (13). Frekvencija posjeta može se povećavati ukoliko za to postoji potreba (promjene životnih okolnosti pacijenta, loši klinički i laboratorijski pokazatelji, slaba adherentnost za terapiju, promjena terapije, promjena prehrane itd.)

Važan je multidisciplinarni pristup pacijentu, u kojem trebaju sudjelovati obitelj, liječnik specijalist, nutricionist, psiholog, medicinske sestre i ostali koji će omogućiti da se svi koraci u liječenju kontinuirano i uspješno provode.

### 3. Posljedice loše regulirane fenilketonurije

Novorođenčad sa fenilketonurijom klinički se ne razlikuje od svojih zdravih vršnjaka zato što su majčini jetreni enzimi uspješno razgrađivali djetetov fenilalanin *in utero*. Loše regulirana fenilketonurija počinje se klinički manifestirati u dobi od oko 3 mjeseca kad dojenče počinje gubiti interes za okolinu. Rezultati psihomotoričkih razvojnih testova upućuju da je neurokognitivni razvoj djeteta usporen (8). Dijete ne nauči na vrijeme sjediti, stajati i hodati. Oštećenje mozga u prvim godinama života fenilalaninom je ireverzibilno, kao što je prikazano na slici 3.



**Slika 4.** Psihomotorički razvoj djeteta u ovisnosti o dobi pri početku liječenja. Na slici je prikazan pad kvocijenta razvoja djeteta i mogućnosti oporavka kvocijenta prema dobi u kojoj je započeta terapija (20).

Fenilketonurija se može klinički očitovati spektrom simptoma, od diskretnih promjena (npr. poremećaj pažnje) do značajnih intelektualnih teškoća. Najtežu kliničku sliku (koja je danas najrjeđa) imaju neliječena djeca. Uz simptome navedene u tablici 2, takva djeca imaju kasniji razvoj govora, niži kvocijent razvoja, a 25% ih ima epileptičke napadaje (8). Fenotipska obilježja ove djece mogu biti (8):

- hipopigmentacija kože, kose i očiju
- hipotonija muskulature
- fotosenzitivnost
- karakterističan miris znoja i mokraće na miševе (koji potječe od fenilmliječne kiseline)
- zaostatak u tjelesnom razvoju

Zbog navedenih simptoma, prognoza neliječene fenilketonurije izrazito je loša. Takva djeca zahtjevaju konstantnu brigu i njegu roditelja/skrbnika. Oko polovica djece doživi 20 godina, a oko trećina 30 godina (8).

U usporedbi s time, djeca s rano liječenom fenilketonurijom imaju uredan rast i razvoj te se naizgled ne razlikuju od zdravih vršnjaka. Ipak, istraživanja pokazuju kako ta djeca, unatoč pravilnoj prehrani i urednim vrijednostima Phe u krvi, imaju suptilne kognitivne promjene (tablica 2) (slika 5) (22).

**Tablica 2.** Psihijatrijski i bihevioralni simptomi u bolesnika sa PKU (21). Neliječeni bolesnici imaju najtežu kliničku sliku. Rano liječena djeca imaju simptome koji najviše dolaze do izražaja polaskom u školu. Rano liječeni odrasli su pacijenti stariji od 18 godina koji su se prestali pridržavati pravilne prehrane.

| Neliječeni bolesnici           | Rano liječena djeca i adolescenti | Rano liječeni odrasli   |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| psihotični simptomi            | problemi s pažnjom                | depresivno raspoloženje |
| autistično ponašanje           | problemi u školi                  | anksioznost             |
| hiperaktivnost                 | smanjena motivacija za uspjehom   | fobije                  |
| agresija                       | snižene socijalne kompetencije    | sniženo samopouzdanje   |
| anksioznost                    | smanjena samostalnost             | socijalna izolacija     |
| depresivno raspoloženje        | sniženo samopouzdanje             |                         |
| snižene socijalne vještine     | ograničene izvršne funkcije       |                         |
| značajne intelektualne teškoće | oslabljeno procesiranje podataka  |                         |



**Slika 5.** Poteškoće u školi u pacijenata sa PKU. \* $P=0.028$  u odnosu na kontrolu (21).

Posebno je zanimljiva skupina adolescenata i odraslih s fenilketonurijom koji su otkriveni na vrijeme i liječeni tokom ranog djetinjstva, ali su kasnije u nekom trenutku života prestali sa dijetom, tzv. *"off-diet adults with PKU"*. Ti pacijenti također imaju povećanu sklonost za razvoj anksioznosti, depresije, fobije i drugih mentalnih bolesti (tablica 2).

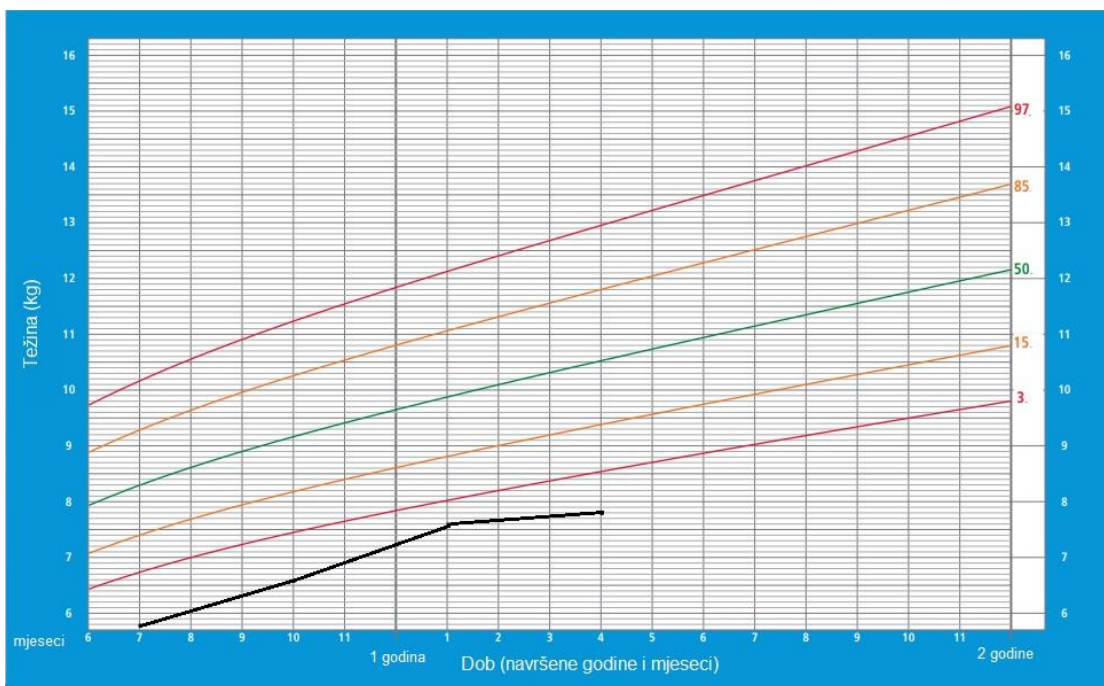
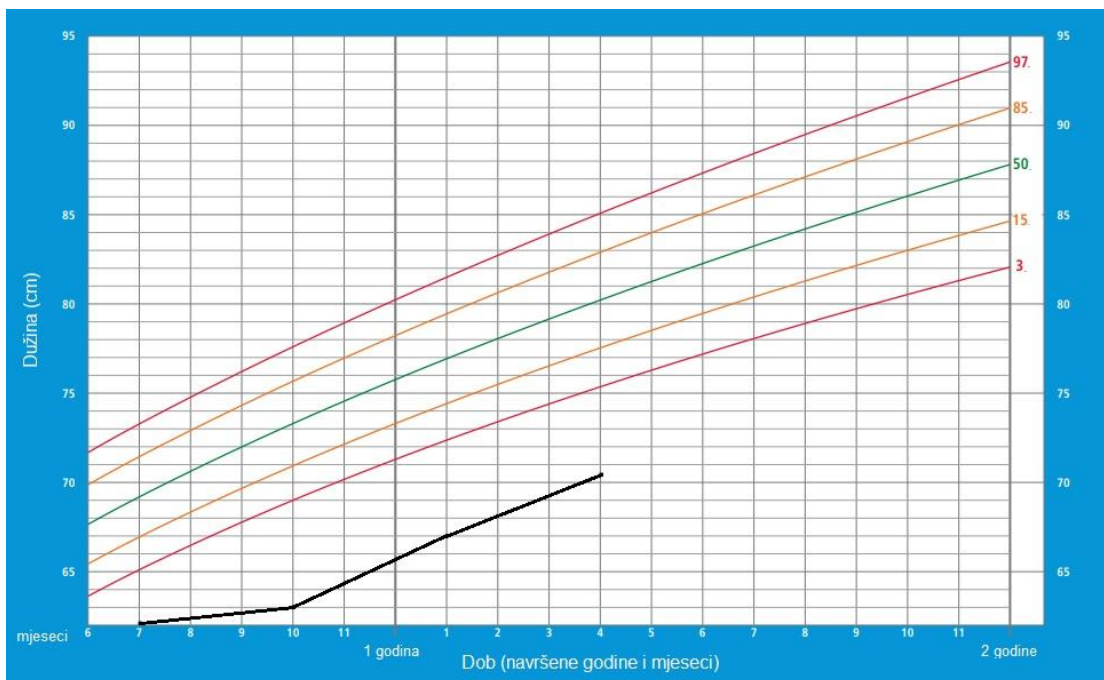
U trudnica sa loše reguliranom fenilketonurijom, hiperfenilalaninemija ima teratogeni učinak na plod i postoji rizik za mentalnu retardaciju, mikrocefaliju, kongenitalnu srčanu bolest i intrauterini zastoje u rastu (tzv. maternalna fenilketonurija) (8).

## 4. Prikaz bolesnika

Prikazujemo muško dijete koje je rođeno iz prve, maloljetničke (uredne) trudnoće zdravih roditelja (neupadljive obiteljske anamneze) koji su pozvani na daljnju obradu nakon pozitivnog probira za fenilketonuriju (Phe >20 mg/dl). Porod u 32. tjednu protekao je uredno. Porođajna masa: 1964 g (za korigiranu dob: 0,3z, 61.P), porođajna dužina: 44 cm (za korigiranu dob: 0,3z, 60.P), Apgar 10/10. Nedonošće je u dobi od 3,5 tjedana primljeno u KBC Rebro gdje je flourimetrijskom metodom potvrđena dijagnoza klasične fenilketonurije. Na prvom pregledu psihomotorički razvoj djeteta bio je uredan te su liječnik specijalist i dijetetičarka proveli potpunu edukaciju za roditelje o načinu regulacije bolesti. Dojenče je konzumiralo mliječni pripravak bez fenilalanina i mliječnu formulu, a sa 7 mjeseci uvedena je dohrana prema posebnim jelovnicima za fenilketonuriju. U prvoj godini života dijete je somatski zaostajalo za kronološku dob (slika 6), a za korigiranu dob je bilo bliže normalni uz vidljiv napredak (TT sa 7 mjeseci:-2z →sa 10 mjeseci:-1,5z). Razine Phe u krvi bile su prihvatljive (slika 7), a pregledi redoviti. Zbog pogoršanja socijalne situacije u obitelji (manjak međusobne komunikacije), uslijedilo je razdoblje bez pregleda djeteta, do djetetove 3. godine života kad je ustanovljeno zaostajanje u razvoju govora. Izmjerene razine Phe u krvi su bile više od ciljnih razina (slika 7) te su roditelji ponovno upućeni dijetetičarki. Sa 4 godine dijete postaje psihomotorički nemirno uz daljnji zaostatak u razvoju govora i verbalnog znanja. U iduće 3 godine djetetova života, kvaliteta regulacije bolesti drastično je pala. Socio-ekonomski uvjeti u obitelji i dalje su bili loši (majka napušta dijete, razvod roditelja), a nekontinuiranost pregleda se nastavila. Prehrana nije bila adekvatna, hrana se nije vagala te dnevnik prehrane nije bio vođen unatoč edukaciji koja je bila provedena u više navrata za više članova obitelji. Roditelji se nisu odazivali na pozive liječnika (unatoč aktivaciji lokalne socijalne službe) te su dolazili na preglede u prosjeku svakih godinu dana. Podaci o unosu Phe te vrijednostima Phe u krvi bili su nepoznati, a vrijednosti izmjerene u bolnici prilikom pregleda bile su više od ciljnih razina (slika 7). Nalazi EEG-a su bili dizritmično promijenjeni, ali bez epileptogenih obrazaca (EEG se povremeno nije mogao izvesti zbog nemirnosti). U vrtiću za dijete nije moglo biti dogovoreno pripremanje adekvatne prehrane za bolest, a upis u školu odgođen je zbog zaostajanja u razvoju. Djetetov kvocijent razvoja (QR) sa 6 godina bio je

0,47, a opće intelektualno funkcioniranje i psihomotorni razvoj na granici lakog i umjerenog zaostajanja. U tom periodu, otac je preuzeo puno skrbništvo nad dječakom. Sa dječakovih nepunih 7 godina života, aktivirana je državna socijalna služba i ponovno provedena edukacija oca o regulaciji bolesti. Od tada se razine Phe u krvi češće kontroliraju (slika 7) i u prihvatljivijim su granicama. Danas dječak ima 7 godina (TT 18,5 kg = -1,93z, 3.P, TV 115,5 cm = -1,42z, 8.P, BMI 13,9 = -1,45z, 7.P). Kvocijent razvoja je 0,51, a opće intelektualno funkcioniranje dječaka je u granicama lakog zaostajanja. Psihomotorički razvoj je na razini dobi između treće i četvrte godine, a razvoj govora između druge i treće godine. Izražen je poremećaj pažnje te je dijagnosticiran ADHD.





**Slika 6.** Centilne krivulje dužine i težine u odnosu na dob. Crne krivulje predstavljaju dječakov napredak u prvih 16 mjeseci života. Krivulje imaju uzlazni trend, ali su ispod 3. percentile. Podaci o težini i visini između 16 mjeseci i 3. godine života nisu poznati zbog neredovitih pregleda.



**Slika 7.** Pacijentove razine Phe u krvi. Na grafu su prikazane razine Phe u krvi tijekom prvih 7 godina života. Unutar crvenih linija se nalazi ciljani terapijski interval Phe u krvi (2-6 mg/dL). Zelena linija predstavlja razvod roditelja. Žuta linija predstavlja očevu preuzimanje skrbništva nad djetetom. Plava okomita linija predstavlja aktivaciju lokalne socijalne službe. Smeđa linija predstavlja aktivaciju državne socijalne službe.

## 5. Rasprava

Prikazan je slučaj sedmogodišnjeg pacijenta sa loše reguliranom fenilketonurijom. Dječakove okolnosti u kojima je odrastao dovele su do promjena na mozgu te zaostajanja u rastu i razvoju.

U ovom slučaju postoji više problematičnih okolnosti.

Obitelj djeteta je nesuradljiva u liječenju. Usprkos edukaciji o bolesti koja je bila provedena za više članova obitelji, djetetu nije pružena odgovarajuća skrb što potvrđuju nalazi o kontinuiranom zaostajanju u razvoju. Niži stupanj obrazovanja i nedovoljno znanje majke o prehrani utječu na dugoročnu kontrolu bolesti (23). Dob majke u trenutku rođenja djeteta bila je 17 godina te je njezina razina obrazovanja srednja stručna sprema (kao i očeva).

Loš odnos među roditeljima idući je faktor koji je utjecao na neispravnu regulaciju bolesti. Na preglede (koji su bili neredoviti) većinom je dolazila samo majka te nije postojala komunikacija među roditeljima vezano za djetetovu prehranu. Razvod braka roditelja podudara se sa povišenim razinama fenilalanina u krvi (24). Iz grafa na slici 7 isčitava se da su zabilježene koncentracije Phe u krvi bile najviše nakon razvoda braka roditelja.

Za dječaka se u vrtiću nije moglo biti dogovoreno pripremanje adekvatne prehrane, što dodatno otežava kontrolu bolesti.

Postavlja se pitanje kako prevenirati ovakve slučajeve u budućnosti i koje mjere bi trebale biti poduzete. Iz prikaza je vidljiv značajan pozitivan utjecaj socijalne službe na razine Phe u krvi. U perspektivi, socijalna služba trebala bi biti automatski uključena u proces kontrole bolesti ukoliko se roditelji ne jave na kontrolu. Lokalna zajednica bi pacijentima sa PKU trebala pružiti veću podršku. Vrtići i škole trebali bi provoditi edukaciju zaposlenika o ovoj bolesti kako bi se smanjilo opterećenje roditelja. Edukacija bi omogućila pravilnu prehranu djetetu dok je u vrtiću ili školi, a također bi smanjila stigmu oko bolesti.

## 6. Zaključak

Ovaj prikaz bolesnika pokazuje kako unatoč obaveznom probiru u RH i poznatim načinima liječenja fenilketonurije, obiteljska situacija može imati drastični negativni utjecaj na rast i razvoj djeteta.

Socijalna služba trebala bi biti dio multidisciplinarnog tima za svako dijete sa fenilketonurijom bez obzira na provedenu edukaciju roditelja. Svim pacijentima trebala bi biti pružena jača institucionalna skrb.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem svom mentoru, docentu Mariju Ćuku na pristupačnosti i potpori tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem Draženu i svojoj obitelji koji su mi bili bezuvjetna podrška tijekom svih šest godina studija.

Veliko hvala i mojim prijateljima na podršci, razumijevanju i vjeri u mene.

## 8. Literatura

1. Blau N, van Spronsen F, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376:1417–27.
2. Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, i sur. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes Endo*. 2017;5(9):743-756.
3. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, i sur. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200.
4. Ramadža DP, Sarnavka V, Škaričić A, Fumić K, Barić I. Novorođenački skrining u Hrvatskoj i u svijetu. *Paediatr Croat*. 2013; 57:350-7.
5. Michals K, Matalon R. Phenylalanine metabolites, attention span and hyperactivity. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(2):361-5.
6. Pelley JW. Elsevier's Integrated Review Biochemistry. 2.izd. Philadelphia: Elsevir Books; c2011. Slika 12-12. Synthesis of catecholamines, 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), and melanin from phenylalanine and tyrosine; str. 99.-107.
7. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104:S2-9.
8. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 127-192.
9. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, i sur. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169-78.

10. Sarnavka V, Barić I, Gjurić G, Blau N, Mardešić D. Trideset godina novorođenačkog skrininga u Hrvatskoj- rezultati i perspektive. *Paediatr Croat.* 2008;81–81.
11. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagia S, La Marca G. Expanded newborn screening by mass spectrometry: New tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev.* 2016;35(1):71-84.
12. Bilandžija I, Barić I, Škaričić A, Zekušić M, Križić I, Petković R, i sur. Program proširenog novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj – zahtjevi i izazovi pravilnog uzimanja suhe kapi krvi. 2018;62:10-14.
13. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, i sur. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):162.
14. Hallam P. Dietary Information for the Treatment of Phenylketonuria [Internet]. National Society for Phenylketonuria [pristupljeno 25.05.2019.]. Dostupno na: [http://www.nspku.org/sites/default/files/publications/Dietary%20Information%20Booklet%202013\\_0.pdf](http://www.nspku.org/sites/default/files/publications/Dietary%20Information%20Booklet%202013_0.pdf)
15. Evans S, Ford S, Adam S, Adams S, Ash J, Ashmore C i sur. Development of national consensus statements on food labelling interpretation and protein allocation in a low phenylalanine diet for PKU. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1).
16. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle Eng.* 2010;68(2):58-69.
17. MacDonald A, Rylance GW, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria? *Arch Dis Child.* 1998;78(2):122-6.
18. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, i sur. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: An MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab.* 2007;91(1):48-54.

19. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;124(4):223–9.
20. Sarnavka V. Novorođenački skrining. *Paediat Croat.* 2004;48:197–203.
21. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):99-109.
22. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* 2005; 33(4):267-71.
23. MacDonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Asplin D, et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J Hum Nutr Diet.* 2008; 21(4):351-8.
24. Olsson GM, Montgomery SM, Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(5):708-15.



## 9. Životopis

Rođena sam 1995. godine u Zagrebu, gdje sam pohađala Osnovnu školu Vrbani te XI. gimnaziju. Za vrijeme školovanja bavila sam se rukometom i zborskim pjevanjem.

Srednjoškolsko obrazovanje završila sam 2013. godine i iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja sam demonstrirala na kolegiju Anatomija u akademskoj godini 2014./2015. Također, od 2013.-2019. godine bila sam član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta Lege artis, a od 2017.-2019. član predsjedništva Kardiološke sekcije Medicinskog fakulteta. Dobitnica sam Posebne Dekanove nagrada za društveni doprinos Medicinskom fakultetu (Lege artis).

Aktivno se služim engleskim te pasivno njemačkim jezikom.