

Pregledni članek povzema številna zgodovinska dejstva o bolezni fenilketonuriji in je izšel v reviji Slovenska Pediatrija leta 2003: Slov Pediatr 2003;10(4):225-35

FENILKETONURIJA – ZGODBA O USPEŠNEM ZDRAVLJENJU PRESNOVNE BOLEZNI

M. Žerjav Tanšek

POVZETEK

Fenilketonurija je ena prvih presnovnih bolezni, ki jo uspešno odkrivamo s presejalnim testom novorojencev in tudi uspešno zdravimo z dieto. Postavila je temelj za nadaljnjo organizacijo zdravstva na področju neonatalnega presejanja, pa tudi pri raziskovanju drugih presnovnih bolezni. V prispevku želim povzeti zgodovinske mejnike, ki so omogočili napredek medicine na tem področju in poudariti pretekle in sodobne principe vodenja bolezni. Dieta kot temelj zdravljenja fenilketonurije (PKU) je predstavljena predvsem z opisom nastajanja beljakovinskega nadomestka z odstranjenjo aminokislino fenilalaninom (Phe), ki je pomenil začetek sodobne obravnave presnovnih bolezni.

Ključne besede: fenilketonurija, zgodovina, zdravljenje.

UVOD

Razvoj znanosti in znotraj nje tudi medicine je v zadnjih 50 letih napredoval z velikimi koraki. Zgodbe o pomembnih odkritjih in velikih uspehih zdravljenja se nizajo že od začetka antibiotične dobe. Tudi pediatrija pozna nekaj zgodb o uspehu med katerimi se najpogosteje spomnimo preprečevanja prenosa nalezljivih bolezni in cepljenja, preventive z vitaminom D, pa tudi odkritja inzulina. Majhni koraki za človeka, a veliki za človeštvo.

PKU s svojo zgodovino odkritja bolezni, kasnejšega presejalnega testa in zdravljenja, je svojevrsten model napredka znanosti, ki stopničasto napreduje do končnega obvladovanja posameznih zdravstvenih problemov (1). Poleg medicine so pri tem sodelovale tudi druge veje naravoslovnih znanosti, predvsem biokemija.

ZAČETKI ODKRIVANJA DEDNIH BOLEZNI

Prepoznavanje in razumevanje presnovnih bolezni je tesno povezano z napredkom patofiziologije, predvsem pa z razvojem kemije, saj je šele razvoj znanosti na teh področjih omogočil prve korake nove medicinske stroke.

Ko je daljnega leta 1854 na majhnem vrtu odkrival prve osnove genetike avguštinski menih Gregor Mendel, njegovi sodobniki niso niti najmanj slutili pomembnosti odkritja. Danes vemo, da je bilo to odkritje le vrh ledene gore, ki jo še vedno »odkopavamo«. Pomembnost odkritja je dolga leta ostala neopažena, šele leta 1900 jo je ponovno predstavil javnosti nizozemski botanik Hugo de Vries ter dodal še idejo o pojavljanju mutacij kot možnem spontanem načinu spreminjanja genetskih dejavnikov (2).

Šele v 40 letih 20. stoletja se je razumevanje genetike preneslo tudi na področje dedovanja bolezni pri ljudeh, kar je z zgodovinskim odkritjem strukture deoksiribonukleinske kisline leta 1953 sprožilo razvoj molekularne genetike (3). Omogočen je bil prestop od raziskovanja genov k beljakovinam oz. encimom, določanje sprememb (mutacij) genov oz. beljakovin ter

sklepanje o vplivu mutacije na razvoj bolezni. Danes medicina pozna že preko 4000 bolezni oz. motenj, ki so posledica mutacije dednega zapisa.

Pediatija v začetku 20. stoletja ni razmišljala o dednih boleznih, saj so bile infekcijske bolezni in prehranski primanjkljaji najpogostejši vzrok zgodnje umrljivosti dojenčkov in otrok. V pediatričnem učbeniku tistega časa so obsegale dobro tretjino strani (4).

PRVI MEJNIK RAZISKOVANJA FENILKETONURIJE

V drugem desetletju preteklega stoletja je mati male deklice v ZDA iskala zdravnika, ki bi odkril vzrok hčerine duševne zaostalosti. Njeno ime je bilo Pearl S. Buck in njeno pisateljsko ustvarjanje je bilo kasneje nagrajeno z Nobelovo nagrado. V knjigi »Otrok, ki ni nikoli rasel«, je opisala svoje boleče izkušnje s hčerino boleznijo (5). Šele leta 1960 so potrdili, da ima njena odrasla, močno razvojno zaostala hči PKU.

Približno v istem času konec 20 let prejšnjega stoletja je iskala pomoč in vzrok bolezni dveh duševno zaostalih otrok tudi družina Egeland na Norveškem. Starši so ugotavljali poseben vonj urina obeh otrok in dr. Asbjornu Føllingu v Oslu so prinašali vzorce urina na preiskavo (6). Ker je imel dr. Følling tudi temeljno znanje kemije, je ob ugotovitvi pojava zelene barve urina s železovim kloridom poskušal izolirati neznano snov. Reakcija se je namreč pojavila le pri bolnih otrocih. Po dolgotrajnih raziskavah, ki jih je opravljal v poznih urah po opravljeni zdravniški praksi, je ugotovil, da je neznan snov fenilpiruvična kislina. Testiral je z železovim kloridom še urine 430 otrok po različnih ustanovah in potrdil spremembo barve urina in podobno klinično sliko še pri 8 otrocih. S tem je bila dokončno potrjena povezava med biokemičnim izvidom in organsko bolezensko prizadetostjo. Potrdil je tudi povezavo med zaužitjem aminokislina fenilalanina in povečanjem koncentracije fenilpiruvične kisline v urinu, kar je kazalo na možno vzročno povezavo med prehranskim vnosom in moteno presnovo v telesu. Leta 1934 je objavil članek z naslovom »Izločanje fenilpiruvične kisline v urinu kot dokaz presnovne motnje v povezavi z imbecilnostjo« (7). To je prva objava, ki povezuje napako v človeški presnovi z bolezensko sliko motnje v duševnem in motoričnem razvoju ter predstavlja mejnik v medicinskem znanju o dednih boleznih v otroškem obdobju. Za oba otroka v družini Egeland je prišlo to odkritje prepozno, velik pa je pomen za naslednje generacije otrok. Glede na družinsko pojavljanje bolezni pri sorojencih je bilo zaključeno, da gre najverjetneje za dedno avtosomno recesivno bolezen. Poimenovali so jo »imbezillitas phenylpyruvica« in šele kasneje je bila preimenovana v skladu s pojavom fenilketonov v urinu v fenilketonurijo.

Dolgo časa je sporno veljalo, da se Phe v telesu razgrajuje v fenilpiruvično kislino. Leta 1944 sta znanstvenika Bernheim objavila, da se esencialna aminokislina fenilalanin v prvi stopnji hidroksilira v aminokislino tirozin (Tyr) (8). Ob pregledu zapisov preteklih poskusov je bilo razvidno, da je bila ta hipoteza postavljena že v začetku stoletja, vendar biokemično znanje še ni dopuščalo znanstvene potrditve.

Šele leta 1952 sta znanstvenika Udenfried in Cooper dokazala v vzorcu jetrnega tkiva prisotnost encima fenilalanin hidroksilaze, ki katalizira spremembo fenilalanina v tirozin, kasneje pa je bilo potrjeno, da gre za nepovratno reakcijo (9).

Že leta 1953 je raziskovalec Jervis objavil (10), da je manjkajoča aktivnost tega encima vzrok za PKU, vendar pa je trajalo 20 let, da je bila prepoznana vloga kofaktorja tetrahidro-biopterina (BH4), ki je pomemben za pravilno delovanje encima in ima tudi svojo lastno presnovno pot v telesu. Tudi motnje presnove BH4 povzročajo hiperfenilalaninemijo, vendar pa dieta ne more preprečiti hudih nevroloških posledic, saj je BH4 udeležen tudi v sintezi transmiterjev v možganih (dopamin, serotonin)(11). Danes se pri vsakem novorojencu s povišano vrednostjo Phe opravijo tudi dodatni testi presejanja na motnjo presnove BH4 (12).

Kasneje je bila dokazana aktivnost encima fenilalanin hidroksilaze tudi v trebušni slinavki in v ledvicah, ki sodelujejo v ponovnem privzemu fenilalanina, vendar ostajajo jetra najpomembnejši organ presnove Phe.

DRUGI MEJNIK – POSKUS UVEDBE ZDRAVLJENJA

Nemški zdravnik dr. Horst Bickel se je leta 1949 med strokovnim izpopolnjevanjem o presnovnih boleznih srečal z dvoletno deklico Sheilo, ki je imela fenilketonurijo. Njena mamica je dolgo vztrajala, da bi pri deklici poskusili z zdravljenjem. S filtracijo preko oglja so poskušali odstraniti fenilalanin iz hidrolizata kazeina, saj se je zdela odstranitev Phe iz prehrane edina možna pot zdravljenja (13). Po 4 tednih zdravljenja z dieto brez Phe je vsebnost fenilpiruvične kisline v urinu res padla, vendar pa se je razvila aminoacidurija in deklica ni pridobivala na teži. Z majhnim dodatkom Phe v obliki mleka se je stanje popravilo. Postalo je očitno, da popolna odstranitev Phe iz prehrane ni prava pot, saj je kot esencialna aminokislina nepogrešljiva sestavina hrane in zato nujna za normalno rast in razvoj (14). V hidrolizat so začeli dodajati manjšo količino polnega mleka in s tem zadostili potrebam organizma.

V naslednjih mesecih je Sheila začela plaziti, stati, celo splezala je na stol. Njeni lasje so potemneli, manj je jokala in začela se je zanimati za okolico (14). Za dokaz, da je napredek otroka posledica uspešnega zdravljenja, so v poskusu začeli v hrano deklice dodajati 5g Phe. Že v tednu dni so se vrnil podobni simptomi bolezni, kot jih je mama opažala pred uvedbo diete. S tem je bila potrjena uspešnost diete, ki so jo znanstveniki v naslednjih letih izpopolnjevali. Vzporedno je bilo tudi dokazano, da je visoka raven Phe v telesu kriva za možganske okvare otrok s PKU, ne pa pomanjkanje tirozina, kot so sprva zmotno mislili (14).

TRETJI MEJNIK – ISKANJE BOLNIKOV

Čeprav je prof. Føllingu uspelo dokazati prisotnost fenilpiruvata v urinu bolnikov s PKU in s tem potrditi bolezen, pa ta metoda ni bila primerna za odkrivanje vseh bolnikov. Test je bil pozitiven šele pri serumskih vrednostih nad 0,9 mmol/l. Poskušali so sicer prepojit plenico z reagentom in po uriniranju novorojenca preveriti barvno reakcijo, toda test je bil običajno pozitiven šele po 1. tednu življenja, obenem pa so ugotavljali, da s to metodo ne odkrijejo vseh bolnikov. Natančnejša metoda za ugotavljanje ravni Phe v krvi pa ni bila potrebna le za odkrivanje bolnih novorojencev, ampak tudi za opredeljevanje uspešnosti diete.

Konec 50. let prejšnjega stoletja je v ZDA deloval prof. Guthrie, ki se je sprva ukvarjal z mikrobiološkimi testi pri raziskavah v onkologiji. Razvojni zaostanek pri sinu ga je spodbudil za vključitev v združenje staršev z razvojno motenimi otroki, kjer se je srečal z dr. Warnerjem iz »Buffalo Children's Hospital«. Ta ga je spodbudil za raziskave pri iskanju testa za odkrivanje PKU. Odpovedal se je onkološkemu raziskovanju in se preusmeril v iskanje tako zelenega testa. »Rodil« se je t.i. Guthrijev test (15). Postopek predstavlja enostavna bakteriološka reakcija. Kaplje krvi na filterskem papirju (Guthrijev testni listič) so inkubirane v mediju z bakterijo *Bacillus subtilis*, ki raste le v prisotnosti višje koncentracije fenilalanina, vendar ga sama ne zna proizvesti. Na krvnih vzorčkih bolnikov s fenilketonurijo, ki vsebujejo povišan Phe, se je bakterija razrasla in s tem posredno potrdila bolezen pri otroku. Reakcija je le semikvantitativna, vendar pa mnogo bolj občutljiva kot urinsko testiranje. Prvi začetki presejanja novorojencev so bili v ZDA že leta 1963, v Nemčiji se je od leta 1964 do 1969 testiranje razširilo po vsej državi (16). V Slovenji bolezen odkrivamo po vsej državi od leta 1979.

Za sledenje diete je bila Guthrijeva metoda manj primerna, saj je bila ocena koncentracije Phe v krvi le okvirna. Že leta 1962 sta McCaman and Robins začela določati serumski fenilalanin s fluometrično metodo, ki je natančnejša in hitrejša (17). Guthrijev testni listič je kasneje omogočal tudi dodatne preiskave za dokazovanje motnje presnove BH4.

Presejanje novorojencev je omogočilo tudi oceno pogostnosti bolezni. Leta 1979 je bila incidenca PKU v Evropi glede na 10 letne rezultate ocenjena 1/9400 živorojenih otrok, podobno incidenco pa so pokazali tudi podatki o pogostnosti PKU v Sloveniji (16, 18). Razširjenost in uspešnost presejalnega testa je spodbudila tudi evropske ustanove, ki so oblikovale priporočila za postopek presejanja, ki naj bi veljal za vso Evropo in model zanje je bila prav fenilketonurija. Priporočila so bila strnjena v nekaj bistvenih točk:

- metoda presejanja mora biti specifična, preprosta za uporabo in ne predraga;
- zbiranje in pošiljanje vzorca mora biti v naprej dobro organizirano, odvzem vzorca pa preprost in ne preveč invaziven za otroka;
- vzorce testirajo centralizirani in dobro usposobljeni centri, ki imajo reden nadzor kakovosti dela;
- v primerih dokazane bolezni, mora biti dobro načrtovano klicanje in obravnava novorojenca, najboljše v specializiranem pediatričnem centru.

Ta priporočila veljajo tudi še danes, čeprav se v mnogih evropskih državah uvaja metoda tandemske masne spektrometrije, ki v vzorcu krvi na filtrskem papirju lahko odkrije preko 30 bolezni.

DIETA JE LAHKO UČINKOVITO ZDRAVILO

Beseda »dieta« izhaja iz grške besede »diaita« in v neposrednem prevodu pomeni »način življenja«. V sodobnem jeziku s to besedo običajno opišemo prehranski vzorec, ki se razlikuje od vsakdanje normalne prehrane in jo celo pogosto pomensko enačimo s predpisano prehrano pri prekomerni telesni teži. V sodobni medicini je dieta opredeljena kot znanstveno – prehransko, biokemično in patofiziološko utemeljen prehranski vzorec, ki se razlikuje od vsakdanje, za starost človeka normalne prehrane. Cilj diete pri presnovnih boleznih je, da preventivno ali terapevtsko vpliva na motene presnovne procese v telesu. Prva dieta z zmanjšanim vnosom Phe, ki je že opisana pri zdravljenju deklice Sheile, je temeljila na hidrolizatu kazeina, ki je s filtracijo preko aktivnega oglja izgubil fenilalanin in tirozin, delno pa sta bili uničeni tudi aminokislini triptofan in cistin, ki so ju nato skupaj s tirozinom naknadno dodali filtriranemu hidrolizatu. Pomembnost zadostnega kaloričnega in beljakovinskega vnosa ter vseh esencialnih aminokislin, vključno z ustrežno količino Phe, je še dodatno zapletla poskuse prve diete (1,14). Cilj je bila normalna vrednost Phe v bolnikovem serumu brez motnje ravnotežja osnovnih hranil. Hidrolizat kazeina in govejega seruma je bil osnova diete več kot desetletje, saj je bilo pridobivanje in mešanje posameznih aminokislin še dolgo mnogo predrago, da bi bilo dosegljivo za potrošnika. V ZDA so iz kazeina proizvajali z encimsko metodo beljakovinski preparat, ki je sicer vseboval manj Phe (80mg Phe/100g prahu oz. 80mg Phe/15g beljakovin) in je imel boljši okus, vendar pa je bil s tem dodatno zmanjšan dovoljeni vnos Phe z drugo vsakodnevno hrano (19). Ta preparat se je imenoval Lofenalac in smo ga v Sloveniji uporabljali nekaj let kot edini razpoložljivi beljakovinski nadomestek v dietni prehrani otrok s PKU.

V Angliji in Nemčiji je bil v 60. letih na tržišču predvsem »Albumaid XP«, pridobljen s hidrolizo govejega seruma, ki prav tako ni vseboval Phe, imel pa je 30g beljakovin v 100g prahu podobno kot hidrolizat kazeina. Preskrba z beljakovinskimi pripravki je bila v Sloveniji

v 70. letih pogosto neredna, prav tako pa je problem predstavljala nizko beljakovinska hrana. Posebno težavna je bila prehrana novorojencev in dojenčkov, saj je bilo potrebno Albumaid ali Lofenalac mešati s prevretim in ohlajenim oljem, sladkorjem in škrobom in nato z zmesjo hraniti novorojenca. Beljakovinske preparate brez Phe so kasneje mešali z ostalo zelenjavno in sadno hrano, kar je v celoti prikrilo osnoven okus hrane in mnogokrat povzročilo otrokov odpor do hrane. Največje breme diete so kljub strokovni pomoči nosile matere.

V 60. letih prejšnjega stoletja je napredek biokemije omogočil pridobivanje in mešanje posameznih aminokislin (s sintezo iz predhodnih spojin, s fermentacijo s pomočjo mikroorganizmov, z encimskimi reakcijami ali z izolacijo iz naravnih virov). Dodatni problemi pa so nastali z ugotovitvijo, da so fiziološko aktivne le leve sučne oblike aminokislin in da je potrebno racemate, ki nastajajo ob sintezi, stereospecifično ločiti ter uporabiti v mešanicah le L-enantiomere aminokislin. Ta postopek je pogosto najdražji v procesu pridobivanja aminokislin in še danes dviga ceno aminokislinskih mešanic. Posamezne izolirane aminokisliline imajo tudi specifičen okus. Alanin, leucin, triptofan in tirozin grenijo, kar seveda daje mešanici poseben okus, ki ga je zelo težko prekriti z dodatki. Ko so aminokisliline vezane v beljakovinah naravnih živil, teh težav ni. Predvsem je pomembno, da mešanica aminokislin, ki služijo praktično kot edini vir beljakovin za otroka s PKU, vsebuje zadostno količino vseh 9 esencialnih aminokislin, saj sta sicer rast in razvoj otroka motena (20).

NAČRTOVANJE DIETE

Načrtno presejanje novorojencev je močno povečalo število bolnikov s PKU, ki so potrebovali ustrezno strokovno vodenje. Čim zgodnejša uvedba diete in nizke vrednosti Phe v krvi ob ustrezno vodeni dieti so bili zagotovilo, da bo razvoj otroka normalen. V 60. in 70. letih so se začeli razvijati pediatrični centri za vodenje bolnikov s presnovnimi boleznimi, ki so sodelovali tudi pri organizaciji preskrbe z beljakovinskimi nadomestki brez Phe ter učili starše pravilne diete. Z večjim številom bolnikov so rasle strokovne izkušnje obenem pa so postali očitnejši tudi nekateri problemi. Izrazit okus hidrolizata beljakovin je povzročil zavračanje hrane in ustvaril resne težave pri prehranjevanju malih bolnikov. Dolgotrajna in mnogokrat zahtevna priprava hrane je preobremenila starše, saj je bilo potrebno hidrolizat mešati v vse obroke hrane. Šele pripravki z mešanico aminokislin so nekoliko izboljšali stanje: količina dnevnega vnosa je bila manjša, ni bilo potrebno mešati aminokislin v vse obroke in dodani so bili že potrebni minerali in vitamini (21). Tak preparat je bil P-AM, ki so ga začeli izdelovati leta 1972 v Nemčiji, kasneje pa smo ga uporabljali tudi v Sloveniji. Proučevanje ustreznosti hidrolizata kazeina za prehrano novorojencev je pokazalo, da povzroča preobremenitev s topljenci in ima neželen vpliv na kislinsko-bazno ravnotežje. Že v začetku 80. let je bila priporočena za to starostno skupino uporaba aminokislinske mešanice, pa tudi ta se je kmalu razdelila v dve prilagojeni obliki: PKU 1 (Milupa) za prvo leto življenja in PKU 2 za starejše otroke z ustreznimi dodatki vitaminov in mineralov glede na starost otroka.

Začetki nizko beljakovinske hrane

Že ob začetkih uvajanja diete z nizko vsebnostjo Phe so starši ugotavljali, da so otroci pogosto lačni, saj je omejen vnos Phe dopuščal v prehrani le sorazmerno majhne količine tehtanega sadja in zelenjave. Kos navadnega pšeničnega kruha ali 2dl mleka vsebujeta namreč več Phe kot je dovoljen dnevni vnos za mnoge bolnike. Poskus pečenja kruha iz čistega koruznega

škroba, vode, kvasa in dodatka rožičeve moke je bil le slab nadomestek. Šele s tehničnim razvojem obdelave netopnega škroba, ki je omogočil pridobivanje vodotopnih oligosaharidov z nevtralnimi okusom, se je priprava nizko beljakovinskega kruha in testenin izboljšala. Leta 1971 je prišel na tržišče »Malto-dextrin19« (Maizena), ki so ga zaradi nevtralnega okusa lahko mešali v različno hrano, s tem omilili tudi intenziven okus aminokislinske mešanice, predvsem pa kalorično obogatili prehrano (1).

Zaradi individualnega preračunavanja dnevnega vnosa Phe s hrano je s strani staršev prišla pobuda, da se sestavijo tabele vsebnosti Phe v posameznih živilih (v različnih vrstah zelenjave, sadja, industrijskih prehranskih izdelkih). Leta 1962 je izšla prva knjižica tabel z navedeno količino beljakovin v živilih (22), ki so jo dietetiki in starši uporabljali dolga leta. Pri tem so količino Phe računali glede na vsebnost beljakovin. V sadju in zelenjavi naj bi bil delež Phe v beljakovinah 2,6%, v zelenjavi 3,3%, v žitnih izdelkih 4,7% in v mlečnih izdelkih 5,1%. Najpogosteje so starši uporabljali kar splošen izračun z okvirnim deležem 5% Phe v beljakovinah. Tudi kasnejša preverjanja so pokazala, da so navedeni odstotki zelo blizu rezultatom natančnejših analitskih metod.

V 1980-ih so nastajale tudi tabele vsebnosti posameznih aminokislin v živilih, ki so jih kasneje dopolnjevali novi podatki proizvajalcev. Podatki o energetski vrednosti živil, o vsebnosti mineralov, vitaminov in mikroelementov so omogočali sestavo diete na temeljih sodobne fiziologije prehrane. Načrtovanje prehrane s sodobnim znanjem preprečuje nastanek možnih prehranskih primanjkljajev.

Ali je dieta lahko način zdravljenja motenj presnove drugih aminokislin?

Uspešnost diete pri zdravljenju PKU je spodbudila razmišljanja, da bi bil podoben način zdravljenja uspešen tudi pri drugih motnjah presnove aminokislin. Že leta 1971 so v Nemčiji pripravili mešanico aminokislin brez izoleucina, leucina in valina za zdravljenje bolezni javorjevega sirupa (23). Preučevanja patofiziologije drugih bolezni presnove aminokislin so pokazala, da zmanjšanje vnosa teh aminokislin ni vedno enako uspešna metoda zdravljenja kot pri PKU. Na klinično sliko namreč vplivajo tudi drugi dejavniki kot npr. kopičenje škodljivih presnovkov zaradi motene presnovne poti, ki ga dieta ne prepreči ali pa primanjkljaj drugih substratov, ki zaradi motene presnove ne nastajajo v ključnih tkivih. Oblikovanje priporočil za dietno zdravljenje pri drugih motnjah presnove aminokislin je zahtevalo dodatne biokemične analize, spremljanje beljakovinskega ravnotežja bolnikov in vpliv diete na rast in razvoj v posameznih starostnih skupinah, ki sta občutljiva pokazatelja uravnoveženega vnosa posameznih hranil in energije. Teoretično znanje in praktične klinične izkušnje so sčasoma pokazale, da je uspeh dietnega zdravljenja pogosto odvisen od stopnje posamezne encimske okvare. Težja je oblika presnovne motnje, slabši je uspeh zdravljenja. Pri motnjah aminokislin, ki jih je telo sposobno samo sintetizirati, pa dietni ukrepi z zmanjšanim vnosom pogosto niso uspešni, če ne znamo zavreti endogene proizvodnje aminokislina (npr. presnova glicina).

PKU DIETA DANES

Sodobna dietna prehrana otroka s PKU se v temeljnih principih ne razlikuje mnogo od prve diete:

- beljakovine nadomešča aminokislinska mešanica, ki pa je v primerjavi s prvimi hidrolizati pravilno uravnovežena po sestavi in kakovostna z visoko biološko vrednostjo;

- vnos esencialne aminokisliline Phe s hrano je skrbno načrtovan in količinsko predviden glede na vrednosti Phe v serumu bolnika;
- kalorični vnos poleg sadja in zelenjave pokrivajo t.i. nizko beljakovinski dietni izdelki (dietna moka in testenine, ki temeljijo pretežno na ogljikovih hidratih), izbor izdelkov pa se je v zadnjem desetletju bistveno izboljšal.

V čem pa je dietno zdravljenje dodatno napredovalo? Ustreznejše je dodatno nadomeščanje dolgoveržnih večkrat nenasičenih maščobnih kislin, vitaminov, mineralov in elementov v sledovih, ki so v večji meri dodani že aminokislinskim mešanicam. Izboljšuje se okus dietne hrane, več je novih nizko beljakovinskih izdelkov, ki olajšajo in popestrijo prehrano.

Aminokislinska mešanica za novorojenca in dojenčka je pripravljena enako kot adaptirana mleka, le da ne vsebuje Phe, kar zelo olajša pripravo in hranjenje.

Desetletja pravilno vodenih diet pa so potrdila znanstvene zaključke: stroga dieta s serumskimi vrednostmi Phe v normalnem območju v času otrokovega razvoja je zagotovilo, da se bo otrok zelo verjetno razvijal normalno in bo v odraslosti enak vrstnikom (24).

ALI NAJ BO DIETA DOŽIVLJENJSKA?

Ko so raziskovanja v 70. letih pokazala, da povzročijo visoke vrednosti Phe nepovratno okvaro razvijajočih možganov otroka predvsem zaradi motnje mielinizacije, so sklepali, da bi v starosti 8 do 10 let dieto lahko zaključili, saj je razvoj možganov večinoma končan. V 80 letih je veljalo prepričanje, da se dieta lahko prekine brez škode do 10. leta starosti, kar pa kasnejše obsežnejše študije niso v celoti potrdile (25). Raziskave kažejo, da po prekinitvi diete dolgoletne visoke vrednosti Phe povzročijo motnje mielinizacije z večjo vsebnostjo vode v beli možganovini, kar je vidno na slikah z magnetno resonanco (26). S ponovno uvedbo stroge diete spremembe po daljšem času izzvenijo. Nevropsihološki testi so potrdili, da visoka raven Phe v krvi zmanjšuje sposobnost usmerjene pozornosti in upočasnjuje kognitivno obdelavo sprejetih informacij (npr. upočasnjena sposobnost računanja)(27). V zelo redkih primerih pa se je po dolgoletnih visokih vrednostih Phe po opustitvi diete pojavila nevrološka simptomatika s tremorjem in spastično parezo. Te težave se delno izboljšajo ob ponovni uvedbi diete. Pri bolnikih, ki z dieto nadaljujejo v odraslost, se podobne težave ne pojavljajo. Zelo pomembno pa je, da ob dieti vsakodnevno prejemajo zadostno količino aminokislinskega nadomestka, ki zagotavlja tudi suplementacijo s potrebnimi vitamini, minerali in mikroelementi.

Posamezni nacionalni centri še vedno niso popolnoma enotni glede priporočenega območja fenilalanina v krvi, ki naj bi ga bolniki vzdrževali v posameznem starostnem obdobju. V tabeli 1 so podana nekatera priporočila, ki se sicer bistveno ne razlikujejo, kažejo pa, da opravljene raziskovalne študije nudijo le orientacijske rezultate glede škodljivosti zvišanih vrednosti Phe. Visoko diferencirane dejavnosti možganov je namreč v študijah težko oceniti s testiranjem, prav tako pa je problematična izbira kontrolnih skupin.

Tabela 1. Priporočila za vrednosti fenilalanina (v mmol/l) v krvi pri otrocih na dietnem zdravljenju po starostnih skupinah – primerjava različnih nacionalnih smernic (1).

Starost (leta)	Nemška priporočila za vrednost fenilalanina	Angleška priporočila za vrednost fenilalanina	Ameriška priporočila za vrednost fenilalanina	Slovenska priporočila za vrednost fenilalanina

1.	0,04 do 0,24 mmol/l	0,12 do 0,36 mmol/l	0,12 do 0,36 mmol/l	0,12 do 0,36 mmol/l
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.	0,04 do 0,7 mmol/l	0,12 do 0,48 mmol/l	0,12 do 0,7 mmol/l	0,12 do 0,7 mmol/l
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
16.				
17.				
18.				

Če povzamemo trenutno stanje bolnikov s fenilketonurijo glede na zdravstveno stanje in dietno zdravljenje, bi jih lahko razdelili v 5 skupin oz. bi lahko kot šesto dodali tudi skupino deklet s PKU v rodni dobi, ki predstavljajo poseben izziv v dietnem zdravljenju:

1. pozno diagnosticirani bolniki, ki niso bili nikoli zdravljeni;
2. bolniki odkriti kasneje v otroškem obdobju in zdravljeni od potrditve bolezni dalje (v času nepopolnega presejanja ali napake v postopku presejalnega testa);
3. pravočasno diagnosticirani bolniki, ki pa so zgodaj prekinili dieto;
4. pravočasno odkriti bolniki, ki pa so slabo vodili dieto;
5. pravočasno diagnosticirani bolniki, z dobro vodenno neprekinjeno dieto;
6. maternalna fenilketonurija.

V svetu, pa tudi v Sloveniji ostajajo dileme povezane s posameznimi skupinami. Bolniki prve skupine so večinoma po varstvenih ustanovah. Poskusi uvedbe diete pri teh večinoma starejših bolnikih so sicer pokazali izboljšanje vodljivosti in kvalitete življenja, vendar pa dieto pogosto zavračajo (problem okusa in vrste hrane)(28).

Kognitivne sposobnosti bolnikov druge skupine so v veliki meri odvisne od starosti otroka ob diagnozi, vendar pa kažejo, da je uvedba diete vsekakor smiselna.

Primeri v tretji skupini bolnikov kažejo, da prezgodaj zaključena dieta povzroči intelektualen upad, opisani so tudi pogostejši glavoboli in motnje vedenja. Podobno velja tudi za bolnike v četrti skupini (27).

Peta skupina bolnikov dokazuje, da so smernice zdravljenja PKU pravilne in da upoštevanje priporočil zagotavlja skladen in starosti ustrezen razvoj otroka.

Kot pri večini spoznanj, pa tudi na področju medicine veljajo izjeme. Pri nekaj bolnikih po svetu so ugotavljali visoke serumske vrednosti Phe, ob tem pa normalen kognitivni razvoj brez diete. Dokazano je, da gre za redka stanja motenega prenosa Phe preko krvno-možganske bariere, tako da Phe vstopa v možgane v mnogo manjši količini kakor normalno (29, 30). Najverjetneje gre za prirojeno motnjo prenosa, ki v tem primeru služi kot zaščita.

GENETIKA FENILKETONURIJE

Leta 1983 je raziskovalec S. Woo s sodelavci objavil članek, v katerem je potrdil mesto gena, ki kodira encim fenilalanin hidroksilazo, na kromosomu 12 (q22-q24.1) in je sestavljen iz 13 eksonov ter v celoti dolg 95 kb (31). Proteinsko strukturo encima predstavljajo 3 podenote: regulatorna, katalitična in tetramerična. V aktivnem katalitičnem središču z atomom železa poteka glavna reakcija nastanka Tyr iz Phe, medtem ko je kofaktor BH₄ lokaliziran bolj na površju beljakovine.

Danes poznamo že preko 400 mutacij gena, ki posledično povzročajo motnjo presnove Phe. Večinoma so mutacije točkovne, aktivnost encima pa je glede na vrsto mutacije najpogosteje zmanjšana, redkeje pa popolnoma odsotna. Z oblikovanjem natančnega tridimenzionalnega modela beljakovine fenilalanin hidroksilaze je omogočeno proučevanje biokemičnih in fizikalnih vplivov mutacije na aktivnost encima glede na lego mutacije v beljakovini (32). Zanimivo je, da 10 najpogostejših mutacij predstavlja kar 75% vseh genetski napak v genu, obenem pa v približno enakem odstotku otroci s PKU podedujejo od obeh staršev različni mutaciji (sestavljene heterozigoti). Sledenje pogostosti posameznih mutacij po Evropi nam pokaže »zemljevid« regionalno značilnih mutacij, ki so posledica izoliranosti posameznih populacij z izvorno mutacijo (npr. Velika Britanija, Irska, Islandija), posledica vpliva migracij in kombinacij drugih dejavnikov.

Različne mutacije z različno ohranjeno encimsko aktivnostjo (genotip bolnika s PKU) določajo težo bolezni (fenotip) in posledično dovoljen dnevni vnos Phe s hrano. Na osnovi genotipa in fenotipa lahko bolnike razdelimo v dve skupini: prva s klasično obliko bolezni (Phe v krvi brez diete preko 1,2 mmol/l) ter druga z atipično fenilketonurijo (Phe nikoli ne preseže vrednosti 1,2 mmol/l). Atipična PKU ima nato še podskupino – vrednosti fenilalanina, ki ne presežejo 0,6 mmol/l, namreč opredelimo kot benigno hiperfenilalaninemijo. Če otroku po rojstvu določimo genotip, lahko predvidimo okvirno njegovo toleranco za Phe, vendar pa samega zdravljenja ali načrtovanja diete ta informacija bistveno ne spremeni (33). Možna je tudi prenatalna diagnostika in potrditev prenašalcev mutacij za PKU. Prekinitev nosečnosti v primeru klasične PKU ploda ni medicinsko indicirana, saj ustrezno zdravljenje omogoča normalen razvoj otroka.

MATERNALNA FENILKETONURIJA

Leta 1956 je londonski zdravnik dr. Dent prvi opisal družino, kjer je mati s PKU rodila 3 duševno prizadete otroke, ki pa niso imeli PKU. Pravilno je sklepal, da so visoke vrednosti Phe v maternici okvarile razvijajoče se možgane ploda in pripisal Phe teratogeno delovanje. Klinična slika novorojenca prizadetega zaradi materine PKU, je nekoliko spominjala na fetalni alkoholni sindrom, saj so najpogosteje opazili mikrocefalijo, srčno napako, intrauterini zastoj rasti in kasneje duševno zaostalost. Študije so potrdile sorazmerje med višino Phe med nosečnostjo in pogostostjo prizadetosti otroka: ob materinih vrednostih Phe nad 1,2 mmol/l so se otroci rodili v 92% z mikrocefalijo in duševno zaostalostjo (34). Materine vrednosti Phe med 0,4 in 0,6 mmol/l so redko povzročile prizadetost ploda, vendar še vedno v višjem odstotku kot pri zdravi populaciji.

Tudi pri vodenju nosečnic s PKU so še odprta vprašanja:

- Ali obstaja jasna meja vrednosti Phe, nad katero je tveganje za okvaro ploda že pomembno?
- Ali dovolj dobro razumemo patofiziologijo teratogenosti Phe?
- Ali bi bilo potrebno širše obveščati javnost o posledicah maternalne PKU, saj se je tudi v Sloveniji v 80. letih prekinila dieta zgodaj in dekleta niso bila nepretrgano neprekinjeno informirana o pomembnosti diete v nosečnosti?
- Ali je potrebno vztrajati pri dieti v nosečnosti tudi pri dekletih, ki imajo atipično PKU (vrednosti do 0,4 mmol/l) in same niso bile nikoli na dieti, pri tem pa je priporočena vrednost Phe v nosečnosti pod 0,26 mmol/l?

Cilj presnovno uspešno vodene nosečnosti je vrednost Phe pod 0,36 mmol/l ob zanositvi (načrtovana nosečnost) ali najkasneje v prvih tednih nosečnosti in nato dalje Phe med 0,12 in 0,26 mmol/l. Vsak teden visokih vrednosti Phe v prvem trimesečju nosečnosti predstavlja slabšo prognozo za razvoj otroka. Tedensko določamo vrednosti Phe v krvi nosečnice in glede na raven prilagajamo vnos Phe s hrano, kar zahteva organizirano in usklajeno delo zdravnika, laboratorija in dietetika.

V Sloveniji prihajajo dekleta, ki so bila diagnosticirana s presejalnim testom od leta 1979 dalje v rodno dobo, tako da pričakujemo intenzivnejše spremljanje v prihodnjih letih.

PSIHOSOCIALNE RAZSEŽNOSTI FENILKETONURIJE

Dieta pri PKU zahteva vključevanje cele družine, pogosto pa tudi širše okolice, v kateri se otrok s PKU giblje. Poleg znanja o dieti starši potrebujejo pogosto tudi psihološko oporo in nasvete, posebno v času odraščanja mladostnika ali mladostnice.

Veliki problemi zaradi pomanjkanja ustreznih prehranskih izdelkov ob začetkih uvajanja diete v 60. in 70. letih, pomanjkanje izkušenih dietetikov, negotovost pred prihodnostjo in neprestani dvomi, da morda delajo napake, so že zelo zgodaj združili starše otrok s PKU. V Nemčiji so ustanovili leta 1975 prvo tako združenje, ki deluje uspešno še danes. Tudi slovenski starši so se povezali v združenje Društvo PKU Slovenije pred več kot 15 leti in si uspešno pomagajo med seboj, prav tako pa nudijo pomoč mladim staršem, ki se prvič srečujejo z boleznijo pri svojem novorojencu.

Tudi za otroke s PKU je bolezen psihološko breme, ki ga občutijo že v vrtcu, ko nosijo hrano s seboj. Podobna zgodba se ponovi pri šolski malici, na šolskih letovanjih, potovanjih, na rojstnih dneh. Nositi hrano s seboj, kamorkoli greš, ni enostavno. Že zgodaj se naučijo, kaj smejo jesti, in ob vztrajni podpori staršev uspešno vodijo dieto do odraslosti. Seveda so težave v puberteti najočitnejše in včasih tudi vodijo v opustitev diete.

Pogostnost kontrolnih merjenj Phe v krvi pri otrocih s PKU se spreminja s starostjo otroka. V prvem življenja letu so kontrole tedensko in nato vsakih 14 dni, kasneje v predšolski dobi enkrat do dvakrat mesečno glede na nihanja vrednosti Phe in strogost diete. Z uvedbo metode jemanja kapilarne krvi na filter papir doma in z določanjem Phe v poslanem vzorčku z encimsko metodo v laboratoriju Pediatrične klinike smo staršem in otrokom ponudili enostavnejšo in manj obremenjujočo kontrolo, ki omogoča boljše vodenje in pogostejše kontrole v skladu z evropskimi priporočili.

ZAKLJUČEK

PKU bo ostala zgodovinski model znanstvenega razvoja odkritja, prepoznavanja, zdravljenja in medicinskega vodenja presnovne bolezni. Še vedno ostajajo koraki, ki jih znanost še ni prehodila in morda bomo v prihodnosti lahko posegli z genetskim zdravljenjem bolezni. Do takrat pa vseeno ostaja prijeten občutek, ko spremljamo otroke s PKU skozi njihovo normalno življenje.

LITERATURA

1. Wachtel U. Phenylketonurie – ein Modellfall für die Entwicklung der Kinderheilkunde. Stuttgart, New York: Schattauer, 2004.
2. Krumbiegel I. Gregor Mendel und das Schicksal seiner Entdeckung. Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1967.
3. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-738.
4. Finkelstein H. Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 2ed edition, Berlin; Springer Verlag, 1921.
5. Buck PS. The child who never grew. New York: John Day & Co, 1950.
6. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: The story of a young couple, two retarded children and a scientist. *Pediatrics* 2000; 105: 89-111.
7. Følling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in der Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Z Physiol Chem* 1934; 227: 169-176.
8. Bernheim MLC, Bernheim F. The production of a hydroxyphenyl compound from L-phenylalanine incubated with liver slices. *J Biol Chem* 1944; 152: 481.
9. Udenfriend S, Cooper JR. The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem* 1952; 194: 503.
10. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia: deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82: 514-515.
11. Smith I. Atypical phenylketonuria accompanied by severe progressive neurological illness unresponsive to dietary treatment. *Arch Dis Child* 1974; 49: 245.
12. Blau N, Kierat L, Heizmann CW, Endres W, Giudici T, Wang M. Screening for tetrahydrobiopterin deficiency in newborns using dried urine on filter paper. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 402-404.
13. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2: 812-813.
14. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 1954; 43: 64-77.
15. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-343.
16. Bickel H, Bachmann C, Beckers R et al. Neonatal mass screening for metabolic disorders. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 133-139.
17. McCaman MW, Robins E. Fluorimetric methods for the determination of phenylalanine in serum. *J Lab Clin Med* 1962; 59: 885-890.
18. Battelino T, Kržišnik C, Pavlin K. Early detection and follow up of children with phenylketonuria in Slovenia. *Zdrav Vestn* 1994; 63: Suppl I: I25-28.
19. Wachtel U. Phenylketonurie – Eine Anleitung zu ihrer Behandlung mit phenylalanin armer Diät. Hamburg 1, 1967.
20. Wachtel U. Ernährung und Diätetik in Pädiatrie und Jugendmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1994.

21. Wachtel U. Phenylketonurie – Behandlung mit P-AM. Hamburg: Maizena GmbH; 1971.
22. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: 1962.
23. American Academy of Pediatrics; Committee on Nutrition. Special diets for infants with inborn errors of amino acid metabolism. *Pediatrics* 1976; 57: 783-792.
24. Bickel H, Burgard P, Link R (Hrsg). Phenylketonuria. An international survey of management over 40 years. *Eur J Pediatr* 1996; 155:Suppl 1.
25. Holtzman NA, Kronmal RA, van Doorninck W et al. Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med* 1986; 314: 593-598.
26. Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Phenylketonuria due to phenylalanine hydroxylase deficiency: an unfolding story. *Br Med J* 1993; 306: 115-119.
27. Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria. *Eur J Paediatr* 1999; 158: 46-54.
28. Yannicelli S, Ryan A. Improvement in behavior and physical manifestations in previously untreated adults with phenylketonuria using a phenylalanine restricted diet: a national survey. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 131-134.
29. Koch R, Moats R, Guttler F et al. Blood-brain phenylalanine relationship in persons with PKU. *Pediatrics* 2000; 106: 1093-1096.
30. Weglage J, Moller HE, Wiedermann D et al. In vivo NMR spectroscopy in patients with phenylketonuria: clinical significance of interindividual differences in brain phenylalanine concentrations. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 181-182.
31. Woo SLC, Lidsky AS, Guttler F et al. Cloned phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 1983; 306: 151-155.
32. Erlandsen H, Bjorgo E, Flatmark T, Stevens RC. Crystal structure and site-specific mutagenesis of pterin-bound human phenylalanine hydroxylase. *Biochemistry* 2000; 39: 2208-2217.
33. Guldberg P, Rey F, Zschocke J et al. A European multicentre study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a system of genotype based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 71-79.
34. Lenke RL, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *N Engl J Med* 1980; 303: 1202-128.