

Fenilcetonuria (PKU)

Prezintă Dr. Angelica Filimon
Secția Clinică Neonatologie

Istoric

- Descoperirea fenilcetonuriei îi aparține medicului norvegian Dr.Asbjörn Fölling, care în 1934 a izolat acidul fenilpiruvic în urina cu miros de mucegai al unor copii cu retard mental sever.El a denumit boala oligofrenia fenilpiruvică.
- Denumirea de fenilcetonurie a fost dată de Dr.Lionel Penrose, genetician englez.
- În 1950, apare primul tratament dietetic pentru PKU.

Definiție și incidență

- Este o boală genetică, cu transmitere autosomal recesivă, produsă de creșterea nivelelor sangvine ale fenilalaninei în organism.
- Incidența bolii este variabilă în funcție de grupele populaționale etnice și de regiunile geografice.
 - ✓ În SUA: 1/10000-15000 nou-născuți
 - ✓ În Turcia: 1/ 2600 nou-născuți
 - ✓ În România: 1/10000 nou-născuți

Cauze

- Deficiența activității enzimei denumită fenilalaninhidroxilază (PAH), enzimă ce realizează transformarea aminoacidului fenilalanină în tirozină.
- Pe de altă parte, poate fi produsă și de un deficit al enzimei care catalizează regenerarea tetrahidrobiopterinei.

Cauze

Fenilalanină

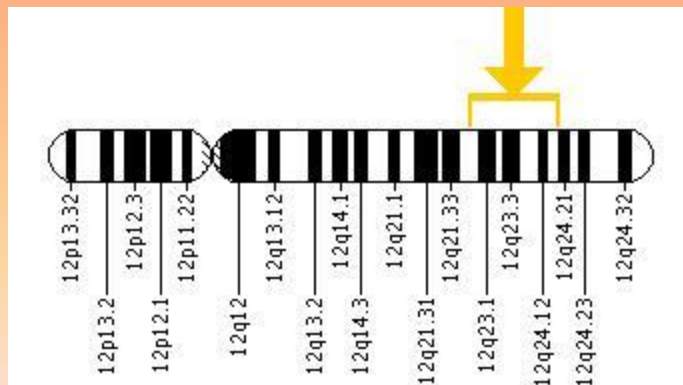


Tirozină

- Phe = fenilalanina = aminoacid esențial.
- Tir = Tirozina = precursor al hormonilor glandei tiroide (tiroxina), al melaninei și al adrenalinei și noradrenalinei.
- PAH = fenilalaninhidroxilaza

Cauze

- Deficiența enzimei PAH este determinată de mutații în gena fenilalaninhidroxilazei, care se află pe brațul lung al cromozomului 12, între poziția 22 și 24.2.
- S-au identificat peste 500 de mutații ale genei PAH la indivizii care suferă de PKU.



Forme de fenilcetonurie

- În funcție de nivelul PHE din sânge:
 - ✓ Forma PKU clasică $> 1200 \mu\text{mol/l}$ (20mg/dl)
 - ✓ Forma PKU moderată = $900-1200 \mu\text{mol/l}$ (15-20mg/dl)
 - ✓ Forma PKU ușoară = $600-900 \mu\text{mol/l}$ (10-15mg/dl)
 - ✓ Forma de hiperfenilalaninemie ușoară = $300-600 \mu\text{mol/l}$ (5-10mg/dl)

Mitchell J, et al. Mol Genet Metab. 2005;86:S81–S85

Tablou clinic

- La naștere boala este asimptomatică.
- Simptomatologia precoce care apare la câteva luni de la naștere:
 - Urina cu miros particular de «șoarece», datorită acumulării metaboliților toxici (acid fenilpiruvic și fenilacetic).
 - Vărsături, diaree, pierdere în greutate.
 - Tegumente uscate, eczeme, fotosensibilitate.
- Afectare SNC ireversibilă: convulsii recurente, retard mental, tulburări de comportament, iritabilitate, microcefalie.
- Hipopigmentare: păr blond, tegumente albe, ochi albaștri.
- Deficit staturo-ponderal.

Diagnostic

- Prenatal:
 - Teste genetice pentru depistarea purtătorilor genei pentru PKU.
 - Diagnostic fetal prin prelevări de la nivelul vilozităților coriale la gravide.
- Postnatal:
 - Screening pentru PKU la toți nou-născuții.

Tratament

- Tratament dietetic precoce în perioada neonatală, cu formule speciale de lapte care nu conțin Phe + monitorizarea nivelelor sangvine ale Phe.
- Ex:



PKU și consecințele sale

- **Probleme de complianță în aplicarea tratamentului dietetic.**
- Există studii care au dovedit că nivelele sangvine ale PHE sunt peste cele recomandate. Aprox. 1 din 3 copii cu PKU, cu vârsta sub 10 ani, au valori ale fenilalaniniei mai mari decât cele acceptate.
- Există corelație între nivelele sangvine ale PHE și IQ.

Waisbren SE, et al. Mol Genet Metab. 2007;92:63–70.

PKU și consecințele sale

- **Probleme de sănătate care apar secundar dietei din PKU:**
 - Probleme de nutriție
 - Retard de creștere
 - Reducerea masei osoase la vârste tinere
 - Obezitate
 - Deficite neurocognitive
 - Neuropatii

PKU și consecințele sale

- **Prognosticul cognitiv și de comportament este alterat**, chiar și la pacienții tratați (prin dietă), datorită dificultății de menținere constantă a nivelelor sanguine recomandate ale PHE.
- Deficit verbal, de memorie, de atenție, deficit cognitiv, tulburări de comportament, probleme școlare (repetă clasele, necesită învățământ special).
- La vârsta adultă sunt mai frecvente tulburările psihiatrice: anxietate, depresii, fobii, hipocondrie.

Imapctul economic al PKU în SUA

- Screening neonatal/nou-născut – 25-100 \$
- Screening neonatal anual – 200 milioane \$
- Cost anual/persoană pt formule medicale – 7100 \$
- Cost anual pt tratamentul persoanelor cu PKU – 142 milioane \$
- Cost anual pt tratamentul persoanelor cu disabilități, depistate tardiv – 1-2 bilioane \$

<http://www.npkua.org/index.php/the-economic-impact-of-pku>

Date statistice despre PKU În România

- Incidența bolii este 1/7500 nou-născuți.
- Copii tratați pentru PKU în perioada 2002-2009: 549190.
- Copii diagnosticați cu PKU în perioada 2002-2009: 95.
- Copii tratați pentru PKU în perioada 2005 - 2009: 198.

Nanu M si colab. Screening neonatal pentru depistarea fenilcetonuriei si hipotiroidismului congenital, IOMC, 2010.

Bibliografie

- **Nanu M si colab.** Screening neonatal pentru depistarea fenilcetonuriei si hipotiroidismului congenital, IOMC, 2010.
- **Waisbren SE, et al.** Mol Genet Metab. 2007;92:63–70.
- **Filiano JJ.** Neurometabolic diseases in the newborn. *Clin Perinatol.* Jun 2006; 33(2): 411-79.
- **Gassio R.** School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* Oct 2005; 33(4): 267-71.
- **Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA.** Avery, s Diseases of the Newborn. Elsevier Saunders, 2005; 8 th ed., pg 338-341.
- **Popescu A, Miu N.** Strategii terapeutice in unele boli metabolice si digestive la copil. 1997; pg 139-253.