

# Pacient s fenylketonurií: současné léčebné možnosti a výhled do budoucnosti

doc. MUDr. Dagmar Procházková, Ph.D., MUDr. Petra Konečná, Ph.D., MUDr. Kateřina Slabá

Pediatrická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

Fenylketonurie (PKU) je autozomálně recesivně dědičná porucha metabolismu aminokyseliny fenylalaninu, která je způsobena deficitem enzymu fenylalaninhydroxylázy v játrech. Neléčená PKU vede především k poruše kognitivních funkcí. Nejčastěji se k léčbě používá nízkobílkovinná dieta s nízkým obsahem fenylalaninu ve stravě (směsi aminokyselin bez fenylalaninu, glykomakropetid – GMP, neutrální aminokyseliny s dlouhým řetězcem – LNAs). Snížené organoleptické vlastnosti nízkobílkovinné diety vedou ke špatné adherenci k dietě s možnou poruchou kognitivních a exekutivních funkcí. Z těchto důvodů se hledají nové možnosti léčby, tj. léčba pomocí kofaktoru BH4, enzymová náhradní terapie, využití probiotik a potenciálně i terapie genová. Evropská doporučení k diagnostice a léčbě PKU byla vytvořena s cílem optimalizovat léčbu PKU.

**Klíčová slova:** dědičné poruchy metabolismu, fenylketonurie, léčba.

## Patient with phenylketonuria: current treatment options and future prospects

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inherited disorder of the metabolism of the amino acid phenylalanine, which is caused by a deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase in the liver. Untreated PKU primarily leads to cognitive impairment. The most commonly used treatment is a low-protein diet with a low content of phenylalanine in the diet (phenylalanine free amino acid mixtures, glycomacropeptide-GMP, neutral long-chain amino acids-LNAs). Decreased organoleptic properties of a low-protein diet lead to poor adherence to a diet with possible cognitive and executive dysfunction. For this reasons, new treatment options are sought, ei. treatment with cofactor BH4, enzyme replacement therapy, the use of probiotics and potentially gene therapy. The Key European Guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria (PKU) were developed to optimise PKU care.

**Key words:** inborn errors of metabolism, phenylketonuria, treatment.

## Úvod

Fenylketonurie (PKU, OMIM 261600) je autozomálně recesivně dědičná porucha metabolismu aminokyseliny fenylalaninu (Phe), která je způsobena deficitem enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH, E.C 1. 14. 16.1) v játrech. PAH gen je uložen na chromozomu 12 (oblast 12q22-24.1). Vysoká hodnota Phe v krvi (hyperfenylalaninémie, HPA) při neléčené PKU vede především k poruše neurokognitivních funkcí. Incidence onemocnění kolísá ve světě od 1 : 2600 živě narozených dětí v Turecku k hodnotě 1 : 100 000 živě narozených dětí v Japonsku (1, 2). V České republice činí 1 : 5 550 živě narozených dětí (3, 4).

Rozšířený novorozenecký laboratorní screening umožňuje včasnou diagnózu a terapeutickou intervenci s cílem zabránit postižení pacienta. Nejčastěji jsou k diagnostice využívány metody tandemové hmotnostní spektrometrie, kdy je za pozitivní nález považována hodnota Phe v krvi > 120  $\mu\text{mol/l}$  a zvýšení poměru Phe/tyrozin. Kromě PAH deficitu musíme vyloučit další příčiny hyperfenylalaninémie, a to jaterní postižení a poruchy tvorby a recyklace tetrahydrobiopterinu (BH4), který je přirozeným kofaktorem PAH. Provádí se vyšetření k vyloučení deficitu dihydrobiopteridin reduktázy v suché krevní kapce a analýza moči na pteriny. U dětí,

které mají nejasné výsledky a známky neurologického postižení, je indikován zátěžový test s BH4 (Tabulka 1). V časném věku se také doporučuje provedení molekulárně-genetického vyšetření PAH genu, což má nejen význam pro léčbu pomocí BH4, ale i pro genetické poradenství v rodině (1, 2, 5).

Léčba pacienta by měla být zahájena do 10. dne věku a při hodnotách Phe v krvi > 360  $\mu\text{mol/l}$ . Děti, jejichž hodnoty Phe v krvi se nachází v rozmezí 120–360  $\mu\text{mol/l}$ , jsou určeny ke sledování. Doporučené hodnoty Phe v krvi při léčbě by měly dosahovat u dětí od narození do 12 let 120–360  $\mu\text{mol/l}$ . U dětí od 12 let a u do-

**INZERCE**

spělých 120–600  $\mu\text{mol/l}$ . U dětí nad 12 let, které mají hodnoty Phe v krvi bez léčby < 600  $\mu\text{mol/l}$ , není nezbytně nutné v léčbě pokračovat. U pacientů, kteří mají vstupní hodnotu Phe v krvi > 600  $\mu\text{mol/l}$ , je nutná celoživotní léčba (1, 2).

Pokud pacient porušuje režimová opatření, doporučuje se následující: u dětí do 12 let, které mají 50 % hodnot Phe v krvi za 6 měsíců > 360  $\mu\text{mol/l}$  reedukace pacienta, pohovor s nutričním terapeutem, zvýšení počtu kontrol Phe v krvi, psychologické vyšetření a hospitalizace k úpravě dietního režimu. V případě, že všechny hodnoty Phe v krvi za 6 měsíců > 360  $\mu\text{mol/l}$ , rodina nespolutracuje a nedostaví se na ambulantní kontroly, je nutné provést sociální šetření v rodině. Obecně se doporučuje provést aspoň 13 měření Phe v krvi za rok (1, 2).

Musíme zmínit, že hodnoty Phe v krvi, které se měří v suché krevní kapce, jsou o 8–26 % nižší než hodnoty z venózní krve. Pacientům doporučujeme odběry za opakovaně stejných podmínek, např. ráno a nalačno. Často bývá s hodnotou Phe v krvi měřena i hodnota tyrozinu. Je nutné upozornit, že obě hodnoty během dne kolísají (6).

## Nízkobílkovinná dieta

K léčbě byla v polovině 60tých let minulého století zavedena nízkobílkovinná dieta s nízkým obsahem Phe. Jedná se o dietu s vyloučením škodlivé látky a podání náhradního substrátu s využitím potravin pro zvláštní lékařské účely (PZLU). Dieta je složena ze směsí aminokyselin bez Phe, malého množství přirozených bílkovin a z tzv. nízkobílkovinných výrobků. Časná postnatální, dostatečně intenzivní a dlouhodobá (celoživotní) dieta s nízkým obsahem Phe ve stravě umožňuje normální či téměř normální vývoj kognitivních funkcí (1, 2, 5). Neléčení pacienti jsou charakterizováni ireverzibilním mentálním postižením, mikrocefalií, křečemi, poruchami chování, psychiatrickými příznaky, poruchami motoriky, spánku a ekzémem (1, 7). V graviditě má zvýšená hodnota Phe v krvi matky teratogenní účinek na plod. Tzv. syndrom maternální PKU zahrnuje nejčastěji mentální retardaci, vrozené srdeční vady (nejčastěji Fallotovu tetralogii, defekt komorového septa, stenózu aorty, stenózu plicnice) mikrocefalii, stigmatizaci v obličeji (hypertelorismus, deformity boltce, široké mezery mezi zoubky, krátké filtrum), nízkou porodní hmotnost, poruchu pozornosti a hyperaktivitu (ADHD), riziko potratu nebo předčasného po-

rodu, vzácněji další vývojové vady: anencefalii, atrezii jícnu, atrezii rekta, přístěle, renální agenezi, syndrom Potterové apod. (2).

Doporučujeme podávat PZLU pravidelně ve 3 denních dávkách během dne, aby hladina Phe v krvi kolísala co nejméně. Ovoce a zelenina s výjimkou brambor nemusí být v dietě omezeny (8). Podávání tyrozinu v separátním množství v dietě doporučováno není. Stejně jako deficit karnitinu je považován za špatnou adherenci k dietě. Proto by v těchto případech měla být provedena úprava dietního režimu. Podávání aspartamu, který obsahuje Phe, se v dietě při PKU/HPA nedoporučuje. Aspartam bývá také součástí různých léčiv. Tato by měl pacient dostat jen v případě, že neexistuje jiná alternativa (1, 2).

V tomto roce je novinkou v léčbě PKU na českém trhu glykomakropeptid (GMP). GMP je přirozený protein, který vzniká ze syrovátky při výrobě sýra. Obsahuje jen minimální množství Phe, tyrozinu a tryptofanu. Má probiotický a protizánětlivý účinek, lépe chutná oproti směsi aminokyselin a je tedy atraktivní pro pacienty s PKU. GMP je incompletní intaktní protein a proto musí být pro léčebné účely obohacován o esenciální aminokyseliny s cílem nabídnout nutričně kompletní produkt. Může se podávat pacientům od 3 let věku (9).

V některých zemích se k léčbě používají i neutrální aminokyseliny s dlouhým řetězcem (LNAAAs – tyrozin, tryptofan, threonin, methionin, valin, isoleucin, leucin, histidin). Tyto aminokyseliny sdílí stejný transportér s Phe v mozku a intestinální mukóze. Cílem léčby je snížit koncentraci Phe v mozku a plasmě, zvýšit syntézu neurotransmiterů v mozku, zlepšit metabolickou kontrolu pacienta a jeho kognitivní funkce. LNAAAs jsou doporučovány pro dospělé s PKU se špatnou metabolickou kontrolou (10).

## Farmakologický „chaperone“

Někteří pacienti dobře reagují na podání tetrahydrobiopterinu (BH4), který je přirozeným kofaktorem PAH a který působí jako farmakologický „chaperone“. BH4 zvyšuje termální stabilitu a ochranu proti proteolytické degradaci a oxidační inaktivaci mutovaného proteinu, tj. fenylalaninhydroxylázy, což vede ke snížení hladiny Phe v krvi a zvýšení tolerance Phe ve stravě. Léčivo (Kuvan®) je určeno pro mírnější formy postižení. Vzhledem k tomu, že léčba je finálně náročná, je v České republice dosud hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění jen v mimořádných případech (1, 2, 11).

**Tab. 1.** Vysvětlivky důležitých pojmů (1, 2)

<b>Deficit PAH</b> je nejčastěji klasifikován na základě hodnoty Phe v krvi před zahájením terapie na těžkou (klasickou) PKU: Phe $\geq 1\,200\,\mu\text{mol/l}$ , mírnou PKU: Phe > 600 $\mu\text{mol/l}$ nebo < 1200 $\mu\text{mol/l}$ a hyperfenylalaninemií: Phe $\leq 600\,\mu\text{mol/l}$ .
<b>BH4</b> (tetrahydrobiopterin) BH4 je kofaktorem PAH. Poruchy vedou k BH4 deficitu. Rozlišujeme několik variant: deficit GTP cyklohydrolázy 1 (fenotyp #MIM 233910) deficit 6-pyruvoyltetrahydropterinsyntázy (fenotyp #MIM 261640) deficit dihydropteridinreduktázy (fenotyp #MIM 261630) deficit pterin-4a-karbinolamindehydratázy (fenotyp #MIM 264070) deficit sepiapterinreduktázy (fenotyp #MIM 612716) Dopa-responzivní dystonie (fenotyp #MIM 128230)
<b>Možná BH4 responzivita</b> Pokles Phe v krvi o více než 30 % v zátěžovém testu s BH4 nebo přítomnost dvou tzv. BH4 responzivních mutací v genotypu pacienta (dle BIOPKU database). Existuje několik typů BH4 testu, např. 30 min před jídlem BH4 20 mg/kg a odběr krve na Phe a Tyr v čase 0, 4, 8 a 24 hod.
<b>BH4 responzivita</b> Navýšení přirozených bílkovin o 100 % a více v dietě pacienta po podávání BH4 nebo zlepšení metabolické kontroly pacienta, tj. snížení Phe v krvi o 75 % v doporučeném terapeutickém rozmezí či obojí. Doporučená dávka BH4 činí 5–20 mg/kg/den.
<b>Tolerance Phe ve stravě</b> Množství Phe ve stravě u konkrétního pacienta za 24 hodin, které umožní udržet Phe v krvi v doporučeném terapeutickém rozmezí. Může být udáváno i v gramech přirozených bílkovin za 24 hodin. Obvykle počítáme, že 1 g přirozených bílkovin obsahuje 50 mg Phe. Množství obvyklé pro pacienty s klasickou těžkou PKU činí asi 350 mg Phe/24 hodin. U mírných forem cca 2x více.
<b>Potraviny pro zvláštní lékařské účely k léčbě HPA/PKU</b> Jsou to směsi L-aminokyselin bez Phe nebo glykomakropeptid, který obsahuje malé množství Phe. Mohou být podávány s příchutí či bez ní. Ve formě prášku, kapslí, gelu, tyčinek nebo již připravené s tekutinou tzv. ready to drink formulas.
<b>Doporučená frekvence monitorování Phe v krvi při léčbě HPA/PKU</b> Věk 0–1 rok: 1x týdně. Věk 1–12 let: 1x za 2 týdny. Věk 12–18 let: 1x měsíčně. Prekoncepční příprava žen: 1x týdně. V graviditě: 2x týdně.

## Enzymová substituční terapie (ERT – enzyme replacement therapy)

ERT je založena na pravidelném intravenózním podávání specifických enzymů, které se vyrábí pomocí DNA rekombinantních technologií. V případě PKU se jedná o použití rekombinantního enzymu fenylalaninamoniaklyázy (PAL), která štěpí fenylalanin na kyselinu trans-kořicovou a malé množství amoniaku, které není pro organismus toxické. Oproti PAH nevyžaduje při přeměně kofaktor. Ke snížení imunogenicity je enzym modifikován polyetylglykolem (PEG). Subkutánní podání enzymu Pegvaliasa® (rAV-PEG-PAL) v jedné denní dávce snižuje hodnoty Phe v krvi. V současnosti je v Evropě léčba schválena pro pacienty s PKU od 16 let věku (12).

## Probiotika

Probiotika jsou definována jako „živý mikroorganismus, který při použití v přiměřeném množství, přináší hostiteli zdravotní benefit“. Nejčastěji se jedná o dva producenty kyseliny mléčné: bifidobakterie a laktobacily, tzv. „lactic acid bacteria“ (LAB). LAB jsou přítomna ve fermentovaných potravinách (např. podmáslí). *Lactococcus lactis* (L. lactis) je gram-pozitivní LAB, který přežívá pasáž žaludkem, ale jen asi 30 % přežívá pasáž dvanáctníkem. Geneticky modifikovaná (GM) probiotika by mohla být využita pro přenos a produkci různých enzymů. Probiotika by mohla být uplatněna jako vektor pro genový přenos PAL do tenkého střeva. Rizikem je akumulace jiných toxických metabolitů, které by mohly organismus hostitele poškodit (13).

## Genová terapie

Genová terapie je léčebný postup, při kterém je do genomu pacienta vložena, případně opravena (editována), sekvence DNA, která kóduje chybějící či nefungující protein. Principem je přenos funkčního rekombinantního genu PAH pomocí vhodného vektoru do genomu cílových buněk. V případě PKU jde nejčastěji o hepatocy-

ty, neboť aktivita PAH je primárně lokalizována v játrech. Jako vektory jsou používány především rekombinantní adeno-asociované viry (rAAV) nebo nevirální plazmidová DNA („nahá DNA“). Další možností je editace genomu založená na systému CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) a použití tzv. bazových editorů, které jsou do buňky transportovány pomocí rAAV a umožňují přímou korekci chybné báze v sekvenci DNA (14, 15). I když je genová terapie PKU v současnosti vázána především na zvířecí modely, pro PKU dospělého věku již probíhá i jedno klinické hodnocení fáze 1/2 (studie pheNIX, NCT03952156; <https://clinicaltrials.gov>).

## PKU guidelines

Diagnostika a léčba PKU probíhá ve specializovaných metabolických centrech, která se řídila v Evropě napříč jednotlivými státy podle lokálních a národních doporučení až do roku 2017 (16). Potřeba standardizace vedla k vytvoření evropských doporučení, jež byla publikována v časopisech Orphanet Journal of Rare Diseases a Lancet Diabetes Endocrinology v roce 2017 (1, 2). Neodmyslitelným partnerem jsou pro pacienty s PKU v dětském věku praktičtí lékaři pro děti a dorost (PLDD). Péči je třeba soustředit zejména na sledování antropometrických parametrů dítěte (hmotnost, délka/výška, obvod hlavy, BMI), sledování rizik nutričních deficitů při terapeutické restriktivní dietě při PKU, monitorování účinnosti léčby odběrem suché krevní kapky v místě bydliště ke kontrole Phe v krvi a prevenci nadváhy a obezity. U dívek klade důraz na plánované rodičovství, genetické poradenství, přípravu na těhotenství a riziko syndromu maternální PKU. Vzhledem k tomu, že PKU je v dospělosti častěji asociována s dalšími onemocněními, doporučujeme monitorovat rizikové pacienty (1, 2).

Vyšetření železa, selenu, vitamínu D, B12 a homocysteinu v krvi se vzhledem k riziku nutričního deficitu při porušování nízkobílkovinné diety obecně doporučuje (v graviditě

i s měřením folátů). Další biochemická vyšetření mají být indikována dle aktuální potřeby v souladu s klinickým stavem pacienta. Výskyt osteopenie či osteoporózy je u pacientů s PKU mírně častější než ve zdravé populaci, proto může být v pozdní adolescenci indikována kostní densitometrie (1, 2).

Vzhledem k možnému riziku poruchy kognitivních funkcí se doporučuje provést psychologické vyšetření ve 12 a 18 letech věku. Neurologické vyšetření provádíme při potížích. Můžeme pozorovat poruchy soustředění, potíže s učením, poruchy nálady, úzkost a depresi. Určitá část pacientů může vyžadovat psychiatrickou léčbu antidepressiv či anxiolytiky. I děti s PKU mohou pociťovat sociální izolaci a mít složité vztahy s vrstevníky. V dospělosti mají častěji partnerské problémy a potíže s rodinou (17–19).

Kromě toho, že špatné organoleptické vlastnosti PZLU k léčbě HPA/PKU mohou vést ke snížené adherenci k dietě, objevují se i různé gastrointestinální obtíže (bolesti břicha, průjem, zácpa) (17–19). U dospělých s PKU byla popsána proteinurie a snížená glomerulární filtrace. Statisticky významný rozdíl proti běžné populaci byl prokázán pro renální insuficienci s hypertenzí, pro nadváhu a obezitu. Další studie navíc uvádí vyšší riziko pro chronickou ischemickou chorobu srdeční, astma, závratě, dorsalgie, dyslipidémie a diabetes mellitus (20). Bylo zjištěno, že dospělí pacienti s PKU mají významně častěji komorbiditu oproti běžné populaci a jejich léčba je 4x dražší (18–19).

## Závěr

V článku uvedená diagnostická a terapeutická sdělení mají charakter doporučení. Optimalizace těchto doporučení pro konkrétního pacienta podle genotypu, fenotypu a pohlaví považujeme za účelné a samozřejmé.

Práce vznikla za podpory projektu  
MZČR, FNB RVO 65269705.

## LITERATURA

1. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2017; 12:162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
2. Van Spronsen FJ, Van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Key European guidelines for diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 743–756.
3. Pešková K, Chrástina P, Bártl J, et al. Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice. Čes.-slov. Pediat. 2018; 73(6): 390–394.
4. [www.novorozeneckyscreening.cz](http://www.novorozeneckyscreening.cz) [online]. Dostupné na internetu.
5. Procházková D. Současné možnosti léčby hyperfenylalaninémie. Čes. Pediat. 2010; 65: 452–458.
6. Grosej U, Murko S, Zerjav Tansek M, et al. Comparison of tan-

dem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring-implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. Clin Biochem 2015; 48: 14–18.

Další literatura u autorky  
a na [www.pediatricproxi.cz](http://www.pediatricproxi.cz)