

Kazuistika

Pozdní záchyt klasické fenylketonurie u kojence

Případ 9,5-měsíční dívenky, která byla vyšetřována pro blíže neobjasněnou psychomotorickou retardaci na úrovni 2.trimenonu

Anamnéza:

- RA: bez nápadností
- OA: z 4.gravidity, 2x spontánní potrat, zdravý bratr, oligohydramnion, UZ v graviditě 2x (12. a 38. týden), biochemický skríníng na M. Down, vše v normě, porod ve 40. týdnu císařským řezem pro nepostupující porod, 3600g/ 51 cm, kojena 6 měsíců, pak smíšená kojenecká strava, rodiče pozorovali *odlišnost od staršího zdravého bratra* - neusmívala se, nenavazovala kontakt, rodinný lékař radil vyčkat
- V 8,5 měsíci – vyšetřena na očním k vyloučení poruchy zraku jako možné příčiny opoždění vývoje, nález v normě
- V 9,5 měsíci vyšetřena za hospitalizace na KDN FN Brno – opoždění psychomotorického vývoje (PMV), neseďí, neleze, přetočí se na břicho a zpět, na břichu je na loktech, občas na dlaních, říká slabiky
- výživa přiměřená věku, *obvod hlavy 41 cm, tj. menší*, další antropometrické parametry v normě

Vyšetření

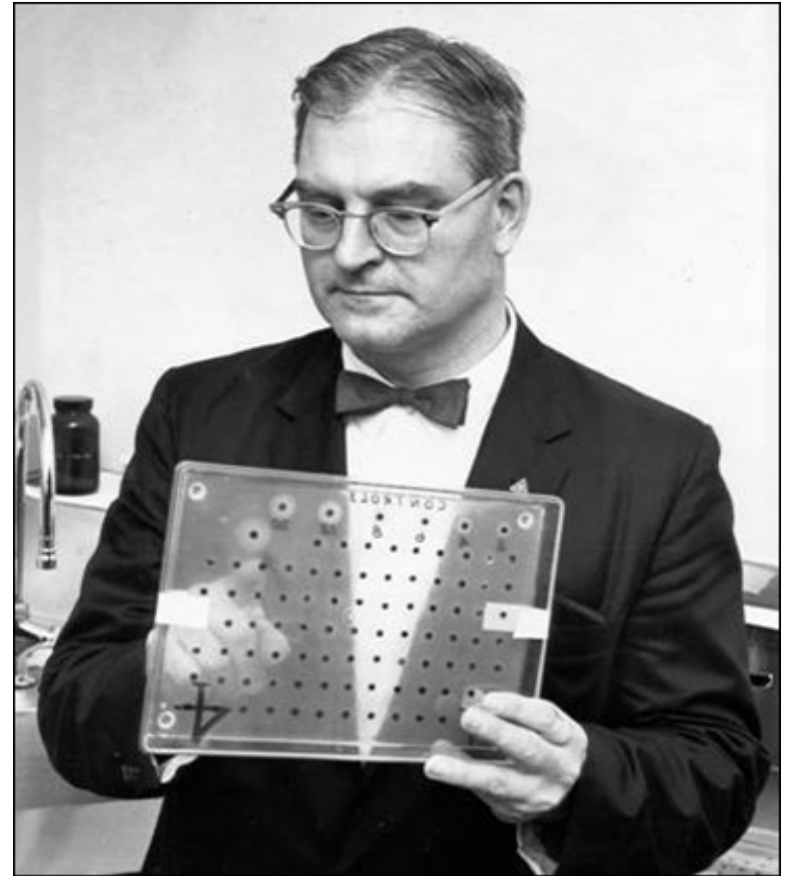
- *Diferenciální diagnostika:*
- *MRI mozku: myelinizace bílé hmoty odpovídá 6.-8. měsíci věku, opožděna, další nález v normě*
- proveden **metabolický screening** k vyloučení dědičné poruchy metabolismu
- bylo zjištěno, že *hodnota fenylalaninu (Phe) v krvi je* signifikantně zvýšena a dosahuje hodnoty **1768 μ mol/l** (norma do 120 μ mol/l), což odpovídá klasické fenylketonurii (PKU)
- molekulárně-genetické vyšetření *PAH* genu pro PKU/HPA: **genotyp p.(Gly272*)/p.(Thr328Ala)**, mutace jsou popsány kauzální mutace uvedené v HGMD databázi (www.hgmd.org)

Fenylketonurie - PKU

- Dědičná porucha metabolismu aminokyseliny Phe, způsobená deficitem enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH) v játrech (EC 1.14.16.1), *PAH* gen je lokalizován v oblasti 12q23.2
- Dědičnost autozomálně recesivní, incidence v ČR 1: 5 250 živě narozených dětí
- r.1954 – prof.Bickel – nízkobílkovinná dieta s nízkým obsahem fenylalaninu ve stravě jako léčebná metoda PKU
- Časná postnatální, dostatečně intenzivní a dlouhodobá **dieta s nízkým obsahem Phe** ve stravě umožňuje normální či téměř normální vývoj kognitivních funkcí
- Dieta se sestavuje individuálně podle pohlaví, hmotnosti, věku, potřeby bílkovin, sacharidů a tuků a tolerance Phe ve stravě
- *Jiné možnosti léčby: GMP-glykomakropetid, kofaktor BH4-Kuvan®, ERT-Pegvaliasa® BIOMARINE*

Fenylketonurie - skríníng

- prof. Robert Guthrie (1916-1995),
University of Buffalo, USA, NY
- PKU - bakteriální inhibiční test (*B. subtilis*)
- r.1963 zaveden - novorozenecký
skríníng HPA, v ČR ze zákona až
v r. 1975
- Od r.2009 v ČR skríníng pomocí
MS/MS (tandemová hmotnostní
spektrometrie)



Novorozenecký skríníng dědičných poruch metabolismu v ČR

- fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninemie (HPA)
- leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)
- deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
- deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
- deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I)
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)
- deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)
- glutarová acidurie typ I (GA I)
- izovalerová acidurie (IVA)
- poruchy metabolismu homocysteinu
- argininémie, citrulinemie
- deficit biotinidasy



Jak se to mohlo stát?

- Dítě se narodilo v Thajsku, rodiče zde pracovali v cestovním ruchu
- Rodiče měli zdravotní pojištění
- Screening byl proveden: 2. den po narození, hodnota Phe v krvi 204 μ mol/l, norma do 120 μ mol/l
- Zpětně bylo rodičům sděleno, že hodnota Phe v krvi do 240 μ mol/l je v Thajsku považována za normu, opakování vyšetření se neprovádí v tomto rozmezí

Thajsko a dědičné poruchy metabolismu (DPM)

- Incidence DPM v Evropě a Severní Americe 29-40/100 000, v Asii 16-26/100 000 živě narozených dětí
- V Thajsku-skríning PKU od r.1996, incidence 2,22/ 100 000 živě narozených dětí (v r.2012 vyšetřeno 180 000 novorozenců v Siriraj Hospital Bangkok)
- Metoda: Guthrieho test pro nízkou cenu a jednoduché vyšetření
- V r.2015 pilotní studie na vybrané DPM pomocí MS/MS – metoda pro Thajsko vysoce nákladná, přesto zavedení doporučují pro PKU, IVA, MSUD, MCD

(Thiboonboon K et al.: An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand, Plos One, srpen 2015)

Naše pacientka s pozdním záchytem PKU ve věku 24 měsíců:

- Antropometrické parametry: hmotnost 12,1 kg, délka 86,5 cm, obvod hlavy 46,7 cm
- Laboratorní vyšetření: Phe v krvi 60-360 μ mol/l; Zn v krvi 10,5 μ mol/l (11,5-15,3); Se v krvi 0,67 μ mol/l (0,7-1,24); další laboratorní parametry v normě
- Neurologické vyšetření: patologické EEG ve smyslu epilepsie, ale nález zlepšen, klinicky bez záchvatů, antiepileptika neužívá
- NMR mozku nyní neprovedeno vzhledem k pokroku v PMV a zlepšení EEG
- psychologické vyšetření: úroveň motorických funkcí se pohybovala na úrovni 12-ti měsíců, celková úroveň mentálních funkcí odpovídala asi 10-ti měsícům vývoje. Predikce do budoucna **IQ 44, postižení neurokognitivních funkcí je nevratné**