

MUNI
MED

Kazuistika

Pozdní záchyt klasické fenylketonurie u kojence

Dagmar Procházková

Výstupy z učení

- student bude seznámen s významem novorozeneckého screeningu pro diagnostiku a léčbu fenylketonurie (PKU)

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, akontakt, 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), nasedí, 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

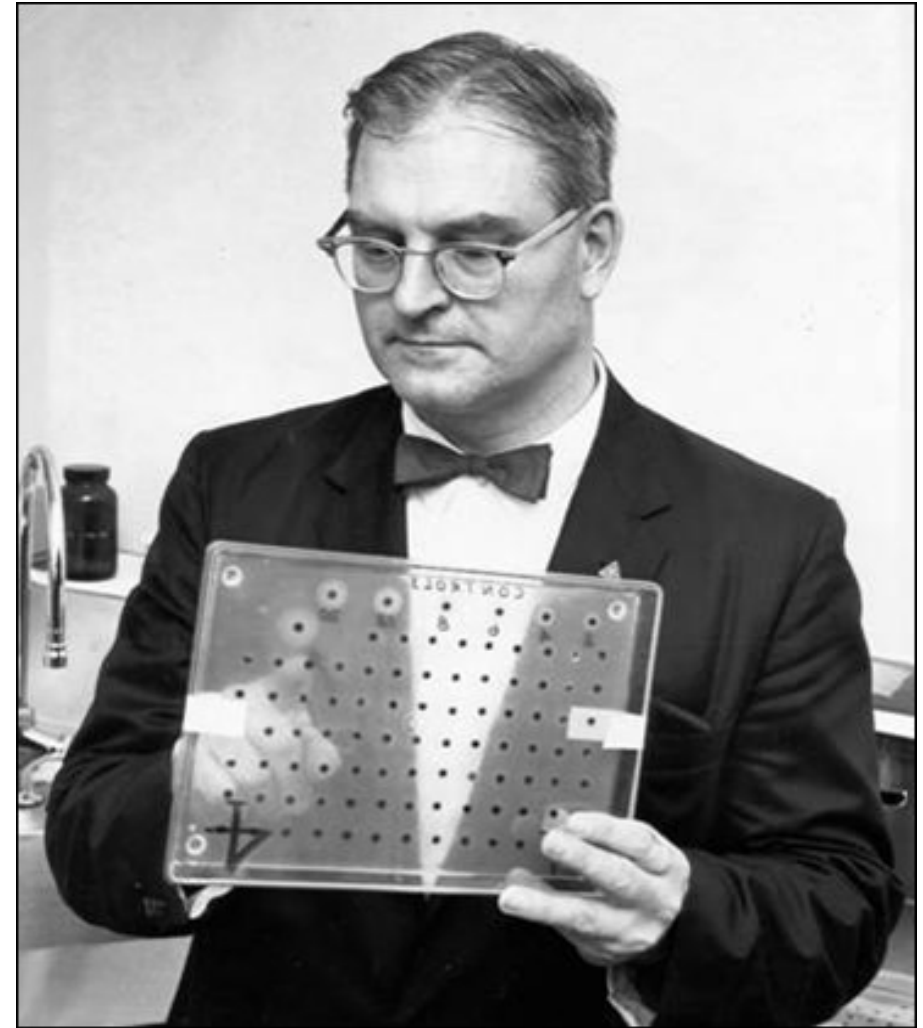
- *Diferenciální diagnostika:*
- *MRI mozku: myelinizace bílé hmoty odpovídá 6.-8. měsíci věku, opožděna, další nález v normě*
- proveden **metabolický screening** k vyloučení dědičné poruchy metabolismu
- bylo zjištěno, že hodnota fenylalaninu (Phe) v krvi je signifikantně zvýšena a dosahuje hodnoty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

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)



Tandemový hmotnostní spektrometr (MS/MS)



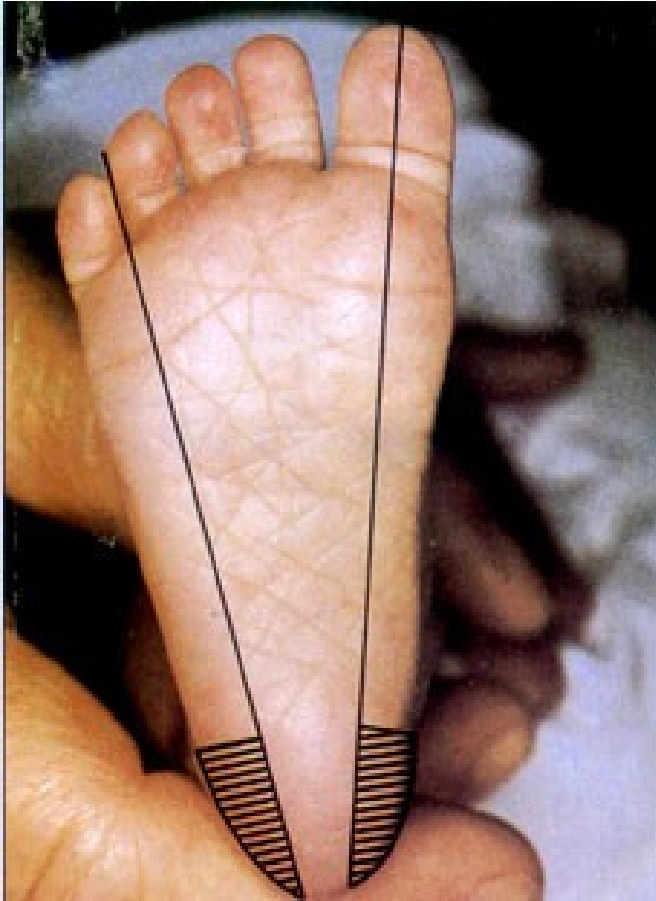
Za 48-72 hodin po narození, v indikovaných případech

rescreening,

demografická data,

správné sušení (3 hod), pokojová teplota, bez kontaktu

ruky v místech kapky krve



Klinická genetika – cvičení (VLKGC7X1)

Whatman 903[®] Lot 6272207/51 SN 2009-05 8690900

SN 0050598

Kartičku vyplnit před odběrem
Nedotýkat se oblasti pro kapky krve
Při poškození kartičku nepoužít

Požadavek (zaškrtnout): SKH: CAH: Jiný (vypsat): Odběr: První:
Jméno novorozence: 053173 Opakovaný:

Jméno <u>N</u>	Příjmení <u>CER</u>
Rodné číslo, pojišť'ovna <u>075902/477</u>	Porodní hmotnost <u>3070</u> 160
Datum a čas narození <u>2.9.2004 - 18</u>	Datum a čas odběru <u>6.9.2004</u>
Kódové číslo odběru <u>A37/3187</u>	Praktický dětský lékař <u>M. Novák</u>
Jméno matky <u>A</u>	Příjmení <u>CER</u>
Telefon matka (rodina) <u>7</u>	Adresa matky (pobytu) <u>Plzeň / Trojská</u>
Odesílatel vzorku <u>Hnězdenská 1767/117</u>	

Čitelné razítko, jmenovka, podpis

ÚSTAV PRO PÉČI O MATKU A DÍTĚ
Podolské nábřeží 157
PSČ 147 00 PRAHA - PODOLÍ
pediatrické pracoviště / FNK /

CE, VDI, ISO 9001, ISO 13485, REF 10539735 Rev.0 LOT 6272207/51

Whatman GmbH
Hahmestraße 3,
37586 Dassel Germany

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 karnitinpalmityltransferázy I (CPT I)
- deficit karnitinpalmityltransferázy II (CPT II)
- deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)
- glutarová acidurie typ I (GA I)
- izovalerová acidurie (IVA)
- poruchy metabolismu homocysteinu
- argininémie, citrulinemie
- deficit biotinidasy

Další choroby:

- Kongenitální hypotyreóza
- Kongenitální adrenální hyperplázie
- Cystická fibróza

- Od 1.1.2022 SMA, SCID - pilotní studie



Kli

MUNI
MED

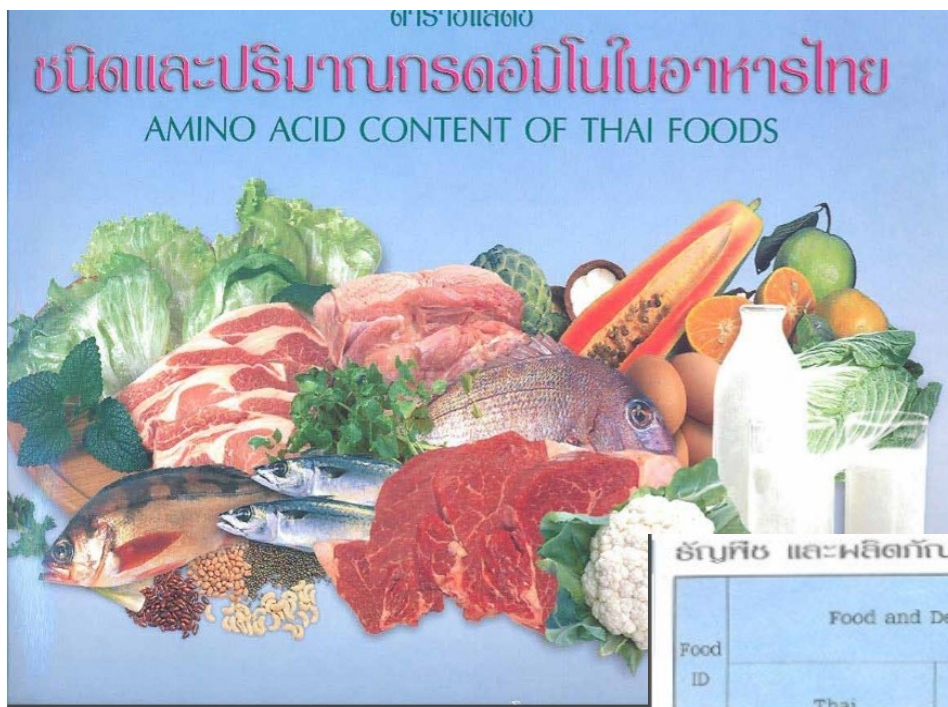
Jak se to mohlo stát?

- 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



□ Terapeutická restriktivní dieta při PKU připomíná stravu vegetariána a vegana

ธัญพืช และผลิตภัณฑ์ (Cereals and products)

Food ID	Food and Description		Protein (g/100 g)	Isoleucine	Leucine	Lysine	Methionine	Cysteine	Total S-cont. amino acids	Phenylalanine	Tyrosine	Total Aromatic amino acids	Threonine	Tryptophan	Valine	Arginine	Histidine	Alanine	Aspartic acid	Glutamic acid	Glycine	Proline	Serine	Total essential amino acids	Total amino acids			Chemical Score		
	Thai	English																							A/E	A/T	Limited amino acid	A/E	A/T	Limited amino acid
01001	ก๋วยเตี๋ยวจันท์แห้ง	Noodle, rice, small size, dried	6.3	222	463	214	89	133	202	326	83	309	228	82	312	377	223	272	458	3097	219	318	264	2030	5168	68	62	Lys		
01002	ก๋วยเตี๋ยวเส้นเล็ก	Noodle, rice, small size	3.6	143	262	138	47	91	138	146	40	186	138	66	181	224	116	192	269	644	150	155	162	1252	3194	72	68	Lys		
01003	ก๋วยเตี๋ยวเส้นใหญ่สด	Noodle, rice, big size, fresh	2.4	94	173	94	39	54	93	96	42	138	92	43	115	153	76	114	194	423	90	101	104	842	2091	73	71	Lys		
01004	ข้าวเจ้า 5%	Rice, polished, 5%	6.6	178	487	242	95	176	271	260	76	336	221	108	286	383	193	325	513	1130	360	230	289	2129	5452	74	67	Lys		
01005	ข้าวเจ้า 10%	Rice, polished, 10%	6.5	188	423	243	95	148	243	229	104	333	215	101	222	338	152	290	439	853	238	314	265	1968	4857	81	68	Lys		
01006	ข้าวเจ้า กข 1	Rice, polished	7.8	380	718	331	174	146	320	380	166	546	340	108	459	658	243	432	688	1599	344	341	390	3202	7897	67	76	Lys		
01007	ข้าวเจ้า กข 5	Rice, polished	7.3	222	437	244	94	158	252	298	127	425	249	101	316	466	169	310	481	1029	234	311	290	2243	5533	70	71	Lys		
01008	ข้าวเจ้า กข 7	Rice, polished	6.7	265	471	272	88	142	230	273	109	382	246	104	309	396	206	302	466	943	235	230	286	2279	5327	78	75	Lys		
01009	ข้าวเจ้า กข 21	Rice, polished	8.7	276	690	298	134	254	378	446	109	555	332	134	382	484	226	425	691	1442	324	337	407	2985	7301	63	60	Lys		
01010	ข้าวเจ้า กข 21 ข้าวกล้อง	Rice, unpolished	5.1	287	673	299	153	261	404	377	88	465	346	129	381	494	255	400	638	1405	334	382	406	2984	7298	66	60	Lys		
01011	ข้าวเจ้า กข 23	Rice, polished	8.4	318	705	295	194	258	382	381	124	505	350	140	412	539	255	466	672	1568	376	432	418	3087	7815	62	64	Lys		
01012	ข้าวเจ้า กข 23 ข้าวกล้อง	Rice, unpolished	9.6	364	782	336	149	261	410	432	141	573	402	140	440	645	290	495	740	1485	418	483	483	3437	8476	64	64	Lys		
01013	ข้าวสาร กข 25	Rice, polished	8.9	315	697	291	139	242	381	387	105	492	361	148	414	568	237	473	698	1562	367	400	425	3099	7829	61	59	Lys		
01014	ข้าวเจ้า กข 25 ข้าวกล้อง	Rice, unpolished	9.6	373	765	328	154	267	421	428	130	556	405	148	452	677	274	495	747	1597	484	462	441	3448	8545	62	62	Lys		
01015	ข้าวเจ้า กข 27	Rice, polished	8.5	289	692	288	228	236	463	447	143	590	343	137	422	629	378	481	784	1730	396	494	475	3224	8794	58	61	Lys		

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**

**Další informace:
www.novorozeneckyscreening.cz**

Take home message

- Pokud je terapeutická restriktivní dieta při PKU nasazena včasné a dodržována, pak je vývoj kognitivních funkcí dítěte normální
- Novorozenecký screening má pro diagnostiku a léčbu PKU zásadní význam

MUNI
MED