

Fenilketonüri

Doç. Dr. Yeşim ÖZTÜRK

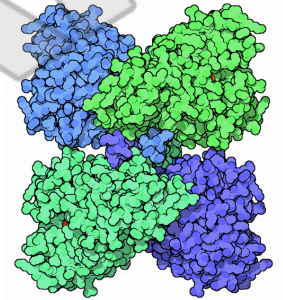
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi

2008- İZMİR

Fenilketonüri

- ✓ Otozomal resesif
- ✓ **Fenilalanin hidrosilaz (PAH)** eksikliği
- ✓ Mutant homozigot fenotip ise;
 - metabolik (Kanda fenilalanin yüksekliği-HPA)
 - klinik (Kognitif gelişim ve fonksiyonda gerilik)



Fenilketonüri (PKU;MIM# 261600)

İlk kez 1934 yılında **Asbjorn Fölling** tarafından
Norveçli bir ailenin iki çocuğunda
“phenylpiruvic oligophrenia”



Fenilketonüri

1953'te Jervis, **hepatik fenilalanin hidroksilaz (PAH) aktivitesindeki eksikliği**

1954-55'te Bickel, Woolf, Armstrong ve Tyler, **diyette fenilalanin kısıtlamasının** zeka geriliğini önlediği

1963'te Gutrie ve Susi tarafından **Gutrie testi** yenidoğan tarama programı



Fenilketonüri (PKU;MIM# 261600)

1980'lerde PAH geninin cDNA'sı klonlandı

1990'larda PAH Mutasyon Analiz Konsorsiyumu

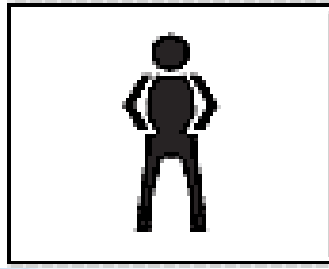
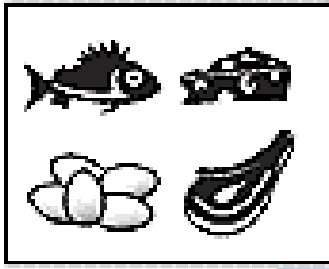
PAHdb online database

PAH'ın yapısı 2-Å rezolüsyonda tanımlandı

Fenilketonüri (PKU;MIM# 261600)

21. yüzyılın ilk 10 yılı için

basit mendelian fenotipin bir prototipi
kompleks bir hastalık



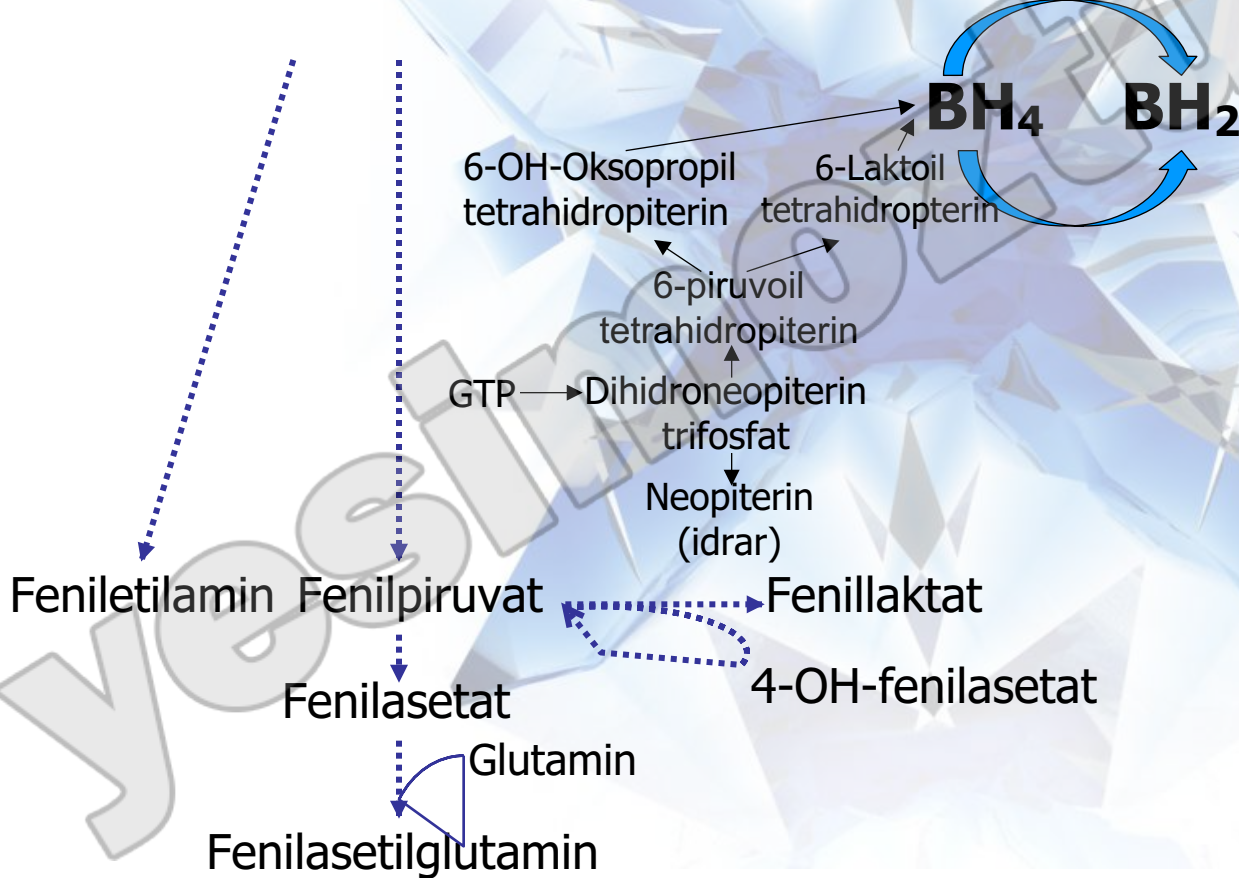
Gıdalardan gelen protein

Kaslardan gelen protein

FENİLALANİN

Fenilalanin hidroksilaz

TİROZİN



Hiperfenilalaninemi nedenleri

Kalıtsal

- ✓ Klasik fenilketonüri (FKÜ)
- ✓ Hafif hiperfenilalaninemiler
- ✓ Tetrahidrobiopterine yanıt veren hiperfenilalaninemiler
- ✓ Tetrahidrobiopterin (BH₄) metabolizması bozuklukları

Akkiz

- ✓ Sirkadian ritm
- ✓ Kwashiorkor
- ✓ Obezite
- ✓ Yanıklar (vücut yüzeyinin \geq %20'sini kapsayan yanıklarda 0-7 gün sonra)
- ✓ Enfeksiyonlar (fenilalanin/tirozin oranı artar)
- ✓ Karaciğer hastalıkları
- ✓ Böbrek yetmezliği
- ✓ Metotreksat tedavisi (fenilalanin/tirozin oranı artar)
- ✓ Yenidoğanlarda geçici tirozinemi ile birlikte
- ✓ Prematürelde geçici olarak

Metabolik fenotipleri

Klasik fenilketonüri (FKÜ)

Plazma FA düzeyi: >20 mg/dL

İdrarda fenilketonlar (fenilpiruvat, fenilasetat)

Hiperfenilalanineminin hafif formları, Non-PKU HPA

Plazma FA düzeyi: 2-20 mg/dL

İdrarda fenilketonlar -

Kofaktör BH4 eksikliğine bağlı hiperfenilalaninemiler

Guanozin trifosfat siklohidrolaz eksikliği

6-piruvoiltetrahidropiterin sentaz eksikliği

Dihidropiteridin redüktaz eksikliği

Karbinolamin dehidrataz eksikliği

HPA'nın eşlik etmediği tetrahidrobiopterin bozuklukları

Klasik Fenilketonüri

- Görülme sıklığı; dünyada 1:10 000, Ülkemizde 1:4500

Her yıl ülkemizde 250-300 çocuk bu hastalıkla doğmakta,
her 20-25 kişiden biri taşıyıcı

- Ülkemizde en sık tanımlanan mutasyon
IVS10nt546
- Prenatal tanısı mümkün

Klasik Fenilketonüri-klinik

- Doğumda normal
- Kusma
- Nörolojik bulgular:
 - ✓ Yavaş gelişen mental retardasyon, çevreye ilgisizlik
 - ✓ Hiperaktif derin tendon refleksleri ile beraber hipertoniye
 - ✓ Hiperaktivite, amaçsız hareketler, ritmik sallanma ve atetoz
 - ✓ %25'inde nöbet, %50'sinden fazlasında EEG anormallikleri
 - ✓ Mikrosefali



Klasik Fenilketonüri-klinik

- Deri ve deri ekleri
Kardeşlerine göre daha açık renkli
Bazen seboreik veya ekzematoid, skleroderma benzeri deri döküntüleri
- Küf kokusu
- Geniş aralıklı dişlerle birlikte belirgin maksilla
- Dişlerde mine hipoplazisi
- Büyüme geriliği



Hafif HPA, Non-PKU HPA-klinik

- Asemptomatik kalabilirler ancak yaşla ilerleyen beyin hasarı gelişebilir

Fenilketonüri- yenidoğanda tarama

- Gutrie testi (duyarlılığı $> \%90$, yalancı pozitiflik oranı $< \%1$)
- Florometrik
- Enzimatik
- Kağıt veya ince tabaka kromatografisi
- HPLC
- Ardışık kütle spektrometrisi



Türkiye'de fenilketonüri tarama programı

1983

HÜTF - TÜBİTAK "Türkiye'de FKÜ insidansı-pilot çalışma"

1987

36 ilde,

1993-2006

"yenidoğan FKÜ tarama programı"

Sağlık Bakanlığı, Hacettepe, Dokuz Eylül, İstanbul, Cumhuriyet Üniversiteleri işbirliği ile

25.12.2006..

"neonatal tarama programı"

Sağlık Bakanlığı



Taramada pozitif sonuç

2-4 mg/dL

- Klasik fenilketonüri**
- Kalıcı HPA'ler**
- Geçici HPA'ler**
- Yalancı pozitiflik**

Tarama

Hangi yaşıta olursa olsun,

mental retarde veya nedeni bilinmeyen **hiperaktivite,**
agresyon, kendine dönük yıkıcı davranışları olan, **pikası**
bulunan vakalarda FKÜ akılda bulundurulmalıdır.

Klasik Fenilketonüri-tanı

- Demir-3-klorür (FeCl_3) testi
idrarda fenilpiruvat atılımı



- Kanda fenilalanin artışı
Florometrik, enzimatik, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
- Sık görülen mutasyonların bakılması

Fenilketonüri tedavisi

**Ömür boyu,
hassasiyetle sürdürülen,
programlı, multidisipliner bir yaklaşım**

Amaç kan FA düzeyini düşürmek veya normale indirmek

Fenilketonüri tedavisi

- Düşük fenilalanin içeren diyetle tedavi
- Büyük nötral amino asitlerle (LNAAs) tedavi
- BH₄ ile tedavi
- Enzim tedavisi
- Gen tedavisi

Düşük fenilalanin içeren diyet tedavisi

Daha erken, daha agresif, daha uzun-ömür boyu

Kan fenilalanin düzeyi **>10mg/dL** olan her vaka tedavi edilmelidir

Düşük fenilalanin içeren diyet tedavisi

Fenilalanin içermeyen formülalar, tıbbi besinler

Günlük fenilalanin ihtiyacı için doğal besinler diyete eklenir

Hedeflenen kan FA düzeyi: yenidoğan-12 yaş = 2-6 mg/dL
12 yaş üzeri = 2-15 mg/dL

Hedef günlük tirozin alımı 100-120 mg/kg/gün



Düşük fenilalanin içeren diyet tedavisi

- **Diyet tedavisi almakta olan hastada yüksek FA düzeylerinin nedenleri;**

- Enfeksiyonlar, travmalar, cerrahi girişimler sonucu artmış katabolizma
- Diğer esansiyel amino asitlerin ve/veya enerjinin yetersiz alınması
- Büyüme hızının yavaşlaması sonucu azalmış FA gereksinimi
- Tedaviye uyumun iyi olmaması

- **Normalden düşük FA düzeylerinin nedenleri;**

- Büyümenin hızlanmasına bağlı FA gereksiniminde artış
- Enfeksiyonları izleyen anabolik dönem
- Diyetin iyi anlaşılabilmesi veya bebeğin verilen besinleri reddetmesi sonucu yetersiz alım

Düşük fenilalanin içeren diyet tedavisi

- Diyet tedavisi sırasında gelişen ciddi FA eksikliğinin semptom ve bulguları
 - Büyüme geriliği
 - PEM
 - Deri döküntüleri
 - Megaloblastik anemi, kemik iliği prekürsör hücrelerinde vakuolizasyon
 - Osteolitik lezyonlar
 - Konvulziyon
 - İshal
 - Saç dökülmesi
 - Ölüm



Tedavi süresi

Ömür boyu

Tedavi erken kesilirse:

- kognitif fonksiyonlarda bozulma
- konsantrasyon süresinde kısalma, unutkanlık
- depresyon, anksiyete, agorafobi, benlik saygısında azalma
- ani gelişen dismiyelinizasyonla karakterize nörolojik tablolar

Büyük nötral amino asitlerle (LNAAs) tedavi

“ tirozin, izolösin, lösin, valin, triptofan, metiyonin, histidin”

Fenilalanini parankim hücrelerinin içine taşıyan sistemin

(L-tip taşıyıcı- Na^+ bağımsız) ortak kullanımı-**yarışma**

Bu taşıma sistemi kan- beyin bariyeri için de geçerli



**FA'den kısıtlı diyet ile birlikte LNAA verilmesi güvenli
ve etkin**

(HPA'yi %50 ↓)

*Scriver CR, Hum Mutat 2007;28:831-45
Hanley et al, Am J med 2004;590-95.*

BH₄ ile tedavi

(6-R-erythro-5,6,7 tetrahydrobiopterin)

Sentetik BH₄ preparatı: Sapropterin-Kuvan

FA'den kısıtlı diyetle birlikte veya tek başına sentetik BH₄ preparatı

- BH₄ yükleme testine cevap veren,
- PAH geninde belirli mutasyonları olan Hafif HPA ve FKÜ vakalarında

Enzim yerine koyma tedavisi

- FKÜ fare modellerinde

Fenilalanin amonyak liyaz (PAL)



Gen tedavisi

- FKÜ fare modellerinde,

Fare Pah-cDNA içeren rekombinant adenoassociated virus serotip 8

Dihidropteridin redüktaz eksikliği tedavisi

- Fenilalaninden kısıtlı diyet

Kan FA düzeyi normale yakın tutulmalı

- L-Dopa/carbidopa/5-hidroksitriptofan/Folinik asit

Trimetoprim sülfametoksazol veya metotreksat kullanılmamalı !

Dihidropteridin redüktaz eksikliği tedavisi

Yaş	İlaç/diyet	Doz (mg/kg/gün)	Doz/gün (n)
yenidoğan	L-Dopa	1-3	3-6
	Karbidopa	%10-20*	3-6
	5-hidroksitriptofan	1-2	3-6
	Folinik asit	15-20 mg/gün	1-2
	Diyet		
<1-2 yaş	L-Dopa	4-7	3-6
	Karbidopa	%10-20	3-6
	5-hidroksitriptofan	3-5	3-6
	Folinik asit	15-20 mg/gün	1-2
	Diyet		
>1-2 yaş	L-Dopa	8-15	3-6
	Karbidopa	%10-20	3-6
	5-hidroksitriptofan	6-9	3-6
	Folinik asit	15-20 mg/gün	1-2
	Diyet		

İzlem

- Periyodik olarak entelektüel, nörolojik, nöropsikolojik, davranışsal incelemeler
- Prognoz tanı alıp tedaviye başladığı yaş ve mutasyon tipi ile ilişkilidir.

PAH eksikliği

Yaş	Biyokimyasal izlem*	Klinik izlem	Entellektüel ve kişilik gelişimi
0-3 ay	7-14 günde bir	1-3 ayda bir	
4-12 ay	7-14 günde bir	1-3 ayda bir	Kontrol
1-2 yıl	7-14 günde bir	2-6 ayda bir	
2-3 yıl	7-14 günde bir	2-6 ayda bir	Kontrol
4-6 yıl	14 günde bir	3-6 ayda bir	Kontrol
7-9 yıl	14 günde bir	6 ayda bir	
10-12 yıl	Aylık	6 ayda bir	Kontrol
13-15 yıl	Aylık	6 ayda bir	Kontrol
Adölesan/Erişkin	Aylık-2 ayda bir	6-12 ayda bir	Kontrol
Maternal FKÜ	Haftalık	İki ayda bir	

Maternal fenilketonüri/HPA

Gelişen fetüste kalıcı hasara neden olan metabolik bir embriyopati

- Mikrosefali
- Mental retardasyon
- Kalp anomalileri
- Düşük doğum ağırlığı

Maternal fenilketonüri/HPA

- FKÜ ya da HPA'li her anne, gebelik boyunca hatta, prekonsepsiyonel dönemde tedavi edilmeli,
- Konsepsiyondan en az 3 ay önce kan FA düzeyinin $<6\text{mg/dL}$ olmalı,
- Kan FA düzeyi haftada iki kez ya da en az hafta bir kez kontrol edilmeli,
- B₁₂, folik asit gibi diğer vitamin ve nutrient alımına özen gösterilmeli,
- Psikososyal destek verilmeli

DEÜTF Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma FKÜ Deneyimi

550 hasta

200 FKÜ

350 HPA

En büyük hastamız 27 yaşında
En küçük hastamız 4 aylık

yesimozturk.com

Teşekkürler