

MATERNÁLNA FENYLKETONÚRIA

Oto Úrge^{1,2}, Jaroslava Strnová¹

¹ Klinika pre deti a dorast A. Getlíka SZU a FNŠP, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

² Klinika laboratórnej medicíny, Synlab, s.r.o., Bratislava

Maternálna fenylketonúria (FKÚ) počas gravidity je rizikom vzniku spontánnych abortov a emryopatií. Závažnosť emryopatií závisí od koncentrácie fenylalanínu v sére u matiek s FKÚ a je spojená so vznikom malformácií ako kardiomyopatia, dysmorfia tváre, mikrocefália, retardácia intrauterinného rastu a mentálna retardácia. Vzniku takýchto emryopatií možno predchádzať prísnou nízkofenylalanínovou diétou, ktorá začína ešte pred koncepciou a trvá počas celej gravidity. Dievčatá s FKÚ musia byť plne informované o možných rizikách a musí byť u nich sledovaná koncentrácia fenylalanínu v sére ešte pred otehotnením.

Kľúčové slová: maternálna fenylketonúria, fenylalanín, gravidita.

MATERNAL PHENYLKETONURIA

Maternal phenylketonuria (PKU) during pregnancy leads to a risk of spontaneous abortion or embryopathy. The severity of embryopathies depends on the level of maternal phenylalaninemia and may associate with malformations including cardiomyopathy, facial dysmorphism, microcephaly, intrauterine growth retardation and mental retardation. This embryopathy can be prevented by a strict low-phenylalanine diet started before conception and maintained throughout pregnancy. Girls with PKU must be fully informed about risks and control the phenylalanine level before conception.

Key words: maternal phenylketonuria, phenylalanine, pregnancy.

Via pract., 2007, roč. 4 (9): 417–419

Úvod

Fenylketonúria (hyperfenylalaninémia) patrí medzi najdôležitejšie a najčastejšie dedičné metabolické poruchy. Význam tejto choroby spočíva v tom, že má jednu z najvyšších incidencií v našej populácii, veľmi dobre prepracované diagnostické a terapeutické možnosti a je známa jej genetická podstata.

Fenylketonúria (FKÚ) je autozómovo recesívna dedičná metabolická porucha aminokyselín. U kaukazskej populácie patrí medzi najčastejšie monogénové choroby s vysokou priemernou incidenciou asi 1 : 10 000. Príčinou klasickej formy fenylketonúrie je geneticky podmienená zmena v štruktúre génu pre fenylalanínhydroxylázu (FAH). Lokus pre tento enzým je umiestnený na 12. chromozóme. V súčasnosti je známych viac ako 400 identifikovaných mutácií v géne pre FAH (1). Diagnostické, diferenciálno-diagnostické kritériá a laboratórne nálezy u jednotlivých typov fenylketonúrie (hyperfenylalaninémie) sú uvedené v tabuľke 1.

Nedostatok alebo nedostatočná aktivita enzýmu fenylalanínhydroxylázy spôsobuje hromadenie aminokyseliny fenylalanínu, nedostatok tyrozínu a vylučovanie fenylketónov močom. Každé zvýšenie koncentrácie fenylalanínu v krvi (nad 500 μmol/l) má za následok predovšetkým poškodenie centrálného nervového systému. V klinickom obraze u neliečených pacientov dominuje mentálna retardácia a kŕče. Deti majú väčšinou svetlé vlasy, modré oči, svetlú pokožku a ekzémy (1).

V súčasnosti je primeraný somatický a psychický vývin detí s fenylketonúriou zabezpečený včasným zacytením choroby, ktoré sa realizuje kvalitným novorodeneckým skríningom a rýchlym začatím liečby.

Tabuľka 1. Diagnostické a dif. dg. kritériá, laboratórne nálezy u jednotlivých typov hyperfenylalaninémii (HPA)

Typ HPA	iný názov	Aktivita FAH v %	Phe v umol/l	Tolerancia Phe v mg/kg/deň
HPA I.	klasická FKÚ	< 1	> 1200	15 – 60
HPA II.	atypická FKÚ	1 – 5	600 – 1 200	60 – 200
HPA III.	benígna FKÚ	5 – 30	600	zvýšená
HPA IV.	malígna FKÚ	100	600 – 1 200	v norme
HPA V.	malígna FKÚ	100	600 – 1 200	v norme
HPA VI.	FKÚ z deficitu FAAT	100	do 1200	v norme
HPA VII.	tranzitórna FKÚ	5 – 100	500 – 2 400	znížená
HPA VIII.	sekundárna FKÚ	5 – 100	do 600	znížená
Maternálna FKÚ	maternálna FKÚ			

HPA – hyperfenylalaninémia, FAAT – fenylalanínaminotransferáza, Phe – fenylalanín

U každého pacienta sa zvolí optimálny liečebný režim, ktorý vyžaduje aj pravidelné a komplexné sledovanie efektívnosti liečby a vývinu dieťaťa, spoluprácu s rodinou a dodržiavanie liečebných odporúčaní.

Zabezpečenie starostlivosti o pacientov s fenylketonúriou na Slovensku sa riadi Metodickým pokynom uverejneným vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva SR. Tento určuje regionálne diagnostické a liečebné pracoviská. Ich hlavnou úlohou je zabezpečenie novorodeneckého skríningu, komplexnej dispenzárnej a liečebnej starostlivosti od potvrdenia diagnózy po narodení, počas detského veku, adolescencie a v dospelosti. Uvedený Metodický pokyn jednoznačne poveruje pediatrov starať sa aj o dospelých pacientov.

Maternálna fenylketonúria (maternálna hyperfenylalaninémia)

Maternálna alebo tiež *materská fenylketonúria* sa stáva v súčasnosti jednou z najdôležitejších

oblastí v starostlivosti o pacientov s fenylketonúriou. Svedčia o tom mnohé správy z diagnostických a liečebných centier, publikácií a sympózií, ktoré sa venujú len tejto problematike.

Príčina zvýšeného záujmu o maternálnu fenylketonúriu je v podstate jasná. Zavedením celoplošného skríningu (na Slovensku od r. 1972) so zachytávaním pacientov už v novorodeneckom veku a kvalitnej diétnej liečby FKÚ sa dosiahlo, že dorastá generácia „zdravých“ fenylketonuričiek, ktoré môžu žiť plnohodnotným životom vo všetkých oblastiach.

Už mnoho rokov je známe a aj experimentálne sa dokázalo, že zvýšená koncentrácia fenylalanínu (Phe) v krvi matky vplyva v gravidite negatívne na vývoj plodu. Aj v súčasnosti sme svedkami, že sa matkám s klasickou fenylketonúriou narodia poškodené deti (2). Príčin tohto fenoménu môže byť viacero – neplánovaná gravidita, nedodržanie diéty, resp. nedostatočná nízkofenylalanínová diétna liečba pred koncepciou, nesprávne diétne prípravky,

resp. nezistená a tým aj neliečená hyperfenylalaninémia a pod.

S neplánovanou graviditou sa môžeme stretnúť hlavne u pacientok s FKÚ, ktoré nie sú dostatočne zodpovedné, sú na nižšej mentálnej úrovni alebo pochádzajú zo slabších sociálnych vrstiev. Nedodržanie diéty alebo nedostatočná nízkofenylalanínová diétna liečba pred koncepciou spôsobí, že koncentrácie fenylalanínu v krvi budúcej matky sú na vyššej úrovni, ako odporúčané, čím sa výrazne zvýši riziko poškodenia plodu.

Najrizikovejším obdobím pri maternálnej fenylketonúrii je prvý trimester gravidity. Nesprávne diétna prípravky a hlavne ich nedostatočné dávkovanie je taktiež príčinou nedostatočného poklesu koncentrácií fenylalanínu pred koncepciou. Každá pacientka s fenylketonúriou pred plánovaným otehotnením vyžaduje individuálny špeciálny liečebný režim. Požadované koncentrácie fenylalanínu v krvi pacientok možno dosiahnuť iba veľmi striktnými opatreniami a úpravami diétno-stravovania. S narodením poškodeného dieťaťa sa môže taktiež stretnúť u nezistenej, a tým aj neliečenej hyperfenylalaninémii. Pri týchto poruchách sú koncentrácie fenylalanínu v krvi matiek zvýšené, hoci liečbu nevyžadujú. Je známe, že aj mierne zvýšené hodnoty fenylalanínu môžu vyvíjajúci sa plod poškodiť (3).

Až 90 % detí matiek s maternálnou formou FKÚ, ktoré mali počas gravidity zvýšené koncentrácie fenylalanínu v krvi, býva poškodených. Našou snahou je týmto poškodeniam jednoznačne predchádzať.

Etiopatogenéza

Dokázalo sa, že placenta u matiek s FKÚ svojím nasávacím mechanizmom až zdvojnásobuje koncentráciu fenylalanínu v krvi plodu a to úmerne tzv. fetoplacentovému koeficientu pre aminokyseliny (3). Týmto vysokými koncentraciami fenylalanínu je ohrozené každé dieťa, bez ohľadu na to, či má alebo nemá fenylketonúriu.

Existuje mnoho teórií pre toxický účinok fenylalanínu na plod vo včasnej ontogenéze, avšak spoľahlivé vysvetlenie doteraz nie je známe. Rovnako nie je známy ani vzťah medzi stupňom poškodenia plodu a koncentraciou fenylalanínu v krvi matky.

Vysoká koncentrácia fenylalanínu v krvi plodu spôsobuje najčastejšie (4):

- abortus,
- malformácie (dysmorfia tváre),
- poškodenie CNS s následnou mentálnou retardáciou,
- mikrocefalus,
- vrodené chyby srdca,
- nízku pôrodnú hmotnosť (pod 2 500 g).

Liečba maternálnej fenylketonúrie

Príprava na tehotenstvo a samotné tehotenstvo predstavujú pre ženy s fenylketonúriou veľmi náročné obdobie. Potrebná je predovšetkým silná motivácia a vôľa pacientky na to, aby sa dodržala prísna diétna liečba. Jedným z motivujúcich faktorov je určite znalosť, že existuje účinná liečba, pomocou ktorej môže mať žena s fenylketonúriou zdravé dieťa. Narodenie zdravého dieťaťa, ktoré bude viesť normálny život a bude radosťou pre celú rodinu, je odmenou za vynaloženú námahu počas celého obdobia tehotenstva.

Stravovanie žien s fenylketonúriou v tehotenstve vyžaduje mimoriadne náročný diétny režim. Ide predovšetkým o výber živín bez fenylalanínu, čo znamená prísne obmedzenie prirodzených bielkovín v strave. Ženy s takýmto diétnym režimom by boli ohrozené predovšetkým nedostatkom bielkovín, železa, vitamínu B₁₂, selénu a zinku. Tieto neoddeliteľné zložky racionálnej výživy, ktoré v strave chýbajú, musia byť kompenzované dodávaním špeciálnych prípravkov určených na liečbu matiek s fenylketonúriou v prekoncepčnom období a počas celej gravidity. Ide o špeciálne aminokyselinové zmesi obohatené o vitamíny a stopové prvky, čím sa zabezpečí ich dostatočný príjem.

V súčasnej dobe máme k dispozícii na liečbu FKÚ prípravky od štyroch renomovaných firiem. Líšia sa od seba iba percentuálnym zastúpením jednotlivých aminokyselín (neobsahujú aminokyselinu fenylalanín), vitamínov, minerálov a stopových prvkov. Okrem toho majú aj rozdielne fyzikálno-chemické vlastnosti (rozpustnosť, farba, chuť, stabilita), čím je daná možnosť výberu preparátu pre pacienta podľa jeho tolerancie.

Na liečbu maternálnej fenylketonúrie sú určené špeciálne prípravky od firiem Milupa (NSR) a SHS (Veľká Británia). Svojím zložením sú najviac prispôsobené potrebám výživy v gravidite. Ide o preparáty *Milupa PKU 3* a *P-AM maternal*. Liečba fenylketonúrie je finančne veľmi náročná, všetky dostupné prípravky sú hradené zo zdravotného poistenia alebo majú len minimálny doplatok.

Liečba v tehotenstve sa vždy riadi individuálnym plánom a pravidelným sledovaním, aby neprichádzalo k poruchám vo výžive. Tieto poruchy by postihli nielen tehotnú matku s FKÚ, ale aj jej nenarodené dieťa. Starostlivosť o matku – fenylketonúričky – musí byť vždy v rukách lekárov centra pre diagnostiku a liečbu fenylketonúrie, ktorí majú s uvedeným typom liečby dlhodobé skúsenosti. Nevyhnutnou súčasťou tejto starostlivosti je spolupráca s ošetrojúcim gynekológom v mieste bydliska matky alebo ešte lepšie v mieste sídla odbornej metabolickej ambulancie (5).

Príprava na tehotenstvo

Príprava na tehotenstvo je u pacientok s fenylketonúriou náročným obdobím. Napriek tomu, že už mnoho rokov platí, že choroba je celoživotná a vyžaduje si aj celoživotnú diétnu liečbu, nároky na graviditu sú oveľa prísnejšie. V období pred plánovaným tehotenstvom sú pacientky nastavené na taký diétny režim, ktorý je bezpečný len pre samotnú pacientku. Pravidelne sa sleduje systém diétno-stravovania a koncentrácie fenylalanínu v sére pacientky, ktoré musia spĺňať medzinárodné kritériá. Napriek tomu vo vzťahu k gravidite a prevencii poškodenia plodu matky ide o voľnejšiu diétnu liečbu a s takými koncentraciami fenylalanínu v sére matky, ktoré by vyvíjajúci sa plod mohli vážne poškodiť. Preto je mimoriadne dôležitá tzv. **predkoncepčná príprava**. V tejto dobe sa musí diétna liečba mimoriadne sprísniť! Príprava na tehotenstvo teda znamená návrat k veľmi prísnej diétno-stravovacej liečbe. Jej cieľom je čo najrýchlejšie dosiahnuť zníženie koncentrácie fenylalanínu v sére matky na najnižšiu možnú odporúčanú mieru, t. j. 120 – 240 μmol/l a túto koncentráciu dlhodobo udržať. Takáto hodnota fenylalanínu sa takmer zhoduje s referenčnými hodnotami zdravých ľudí. Odporúčaná doba prípravy na tehotenstvo je asi tri mesiace (2).

Liečba počas gravidity

Pre optimálny začiatok a celý priebeh tehotenstva treba, aby sa udržiavali koncentrácie fenylalanínu v sére matky v hodnotách, ktoré sú absolútne bezpečné pre vyvíjajúci sa plod. Na dosiahnutie týchto stabilných koncentrácií je nevyhnutné dodržať príjem stanoveného denného množstva fenylalanínu, príjem predpísaného množstva špeciálnych aminokyselinových prípravkov, ktoré by mali byť rozdelené do 4 – 5 denných dávok a dostatočného energetického krytia. Tolerancia na fenylalanín je počas gravidity individuálna. Cieľom je udržať koncentráciu fenylalanínu v krvi od 120 – 240 μmol/l a tyrozínu 40 – 80 μmol/l.

Potreba bielkovín sa počas gravidity zvyšuje z 1 g/kg/24 h v predkoncepčnom období na 1,3 – 1,5 g/kg/24 h. Tuhy majú tvoriť najmenej 30 % dodávanej energie, čo je 1,1 g/kg/24 h. Odporúča sa príjem 1/3 živočíšnych tukov a 2/3 rastlinných olejov. Stopové prvky a vitamíny sa prijímajú v špeciálnych prípravkoch, ktoré majú optimálne zloženie pre potreby v gravidite. Denná potreba energie by mala byť najmenej 147 – 168 kJ/kg/24 h (35 – 40 kcal/kg/24 h).

Pravidelne a častejšie sa musia sledovať koncentrácie fenylalanínu, tyrozínu a ostatných aminokyselín (3). Nevyhnutnou súčasťou starostlivosti sú pravidelné návštevy v gynekologickej ambulancii.

Pôrod a dojčenie

Pacientka s fenylketonúriou nevyžaduje zvláštnu starostlivosť počas pôrodu a ani bezprostredne po ňom. Postupne sa môže vrátiť k bežnej diétnej liečbe, pri ktorej môže bez obáv normálne dojčiť za predpokladu, že jej dieťa nemá fenylketonúriu, čo sa potvrdí novorodeneckým skríningom a aj následnými kontrolami fenylalanínu v sére dieťaťa.

Záver

Fenylketonúria je celoživotnou chorobou. Súčasne moderná diétna liečba tejto choroby umožňuje všetkým pacientom žiť plnohodnotným životom.

Zvlášť to platí o ženách – budúcich matkách s fenylketonúriou. Neprerušené diétnej liečby u pacientov s FKÚ je v dnešnej dobe už samozrejmosťou. Iba správna výchova k plánovanému rodičovstvu a dodržanie všetkých odporúčaní má pri maternál-

nej fenylketonúrii rozhodujúci preventívny význam a umožní, aby sa im narodili zdravé deti.

MUDr. Oto Úrge

KLM Synlab, s.r.o., Limbová 5, 833 05 Bratislava
e-mail: oto.urge@szu.sk

Literatúra

1. Strnová J. Hyperphenylalaninaemiae. V: BUCHANEC J. a kol. Vademékum pediatria. Martin: Osveta. 2001, s. 649–652.
2. Hyánek J, et al. Maternal hyperphenylalaninemia in a population of healthy Czech women. 18 years experience with mass screening, diet therapy and metabolic monitoring. Čas Lék čes, 135, 1996, č. 50, s. 87–90.
3. Procházková D, Konečná P, Kozák L, Hrabincová E, Severová J, Vinohradská H, Hrstková H. Maternální fenylketonurie (PKU) v regionu Moravy. Čsl Pediatr, 60, 2005, č. 5, s. 251–256.
4. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: The importance of strict dietary control pre-conception and through pregnancy. J Pediatr, 144, 2004, s. 235–239.
5. Úrge O, Strnová J, Mosendzová B. Fenylketonúria adolescentov a dospelých na Slovensku. Čsl Pediatr, 58, 2003, č. 7, s. 423–425.

SIEŤKA, KTOROU SA NECHYTAJÚ MOTÝLE

tlačová správa

Slovenský výraz **prietrž** je prekladom latinského slova HERNIA. Preto sa v odbornej literatúre môže stretnúť aj s týmto jej ekvivalentom. Samotná prietrž vzniká rozostúpením – „pretrhnutím“ oslabenej brušnej steny. Vzniknutou štrbinou alebo otvorom potom dochádza k vytlačaniu niektorého z brušných orgánov z jeho prirodzeného miesta smerom do prietržového vaku. Prietrž patrí medzi najčastejšie „chirurgické“ ochorenia vôbec: postihuje 5 – 10 % obyvateľov.

Vývoj operačných techník

Najstaršie známe konzervatívne (nechirurgické) spôsoby liečby prietrže spadajú do dôb egyptského lekárstva. Metóda bola založená na pevne obtočených bandážach, ktorých úlohou bolo zmenšiť vydutie prietrže. Postupný vývoj nových protetických materiálov a potreba zníženia výskytu recidív viedli k významným posunom v chirurgickej liečbe prietrže. Princípom operačného zákroku naďalej zostávajú dva základné kroky: 1) odstránenie a uzatvorenie prietržového vaku a 2) uzatvorenie prietržovej bránky, t. j. zosilnenie brušnej steny. Zošívanie tkanivo musí k sebe v každom prípade dobre prilnúť bez napätia!

Beznapäťová operačná technika, ktorá využíva umiestnenie umelého implantátu (tzv. chirurgickej sieťky) na zosilnenie brušnej steny, významne znížila počet recidív u všetkých typov prietrže. Súčasne umožnila robiť rekonštrukcie rozsiahlych defektov brušnej steny, dovtedy neuskutočiteľných. Koncom 50. rokov minulého storočia publikoval Dr. Francis Usher prácu o využití nového materiálu polypropylénu (PP) pri konštrukcii chirurgických sieťok. Polypropylén zostal až dodnes v rôznych modifikáciách materiálom, ktorý sa po celom svete najčastejšie používa pri plastike brušnej alebo slabinej prietrže.

Ideálna sieťka na operáciu prietrže by mala obnoviť funkciu brušnej steny, byť maximálne biokom-

patibilná, nemala by spôsobovať komplikácie (recidívy, infekcie, chronickú bolesť) a mala by mať vlastnosti umožňujúce jednoduché, bezpečné zavádzanie a manipuláciu počas operácie.

Chirurgická sieťka PROCEED

Táto tenká sieťka je zložená z niekoľkých špeciálnych vrstiev, ktoré zabezpečujú jej mimoriadne vlastnosti. Polypropylénová časť má vysokú pevnosť a schopnosť udržať zvýšený vnútrobrušný tlak vznikajúci napríklad pri kašli. Je potiahnutá tenkou absorbovateľnou vrstvou, ktorá spojuje polypropylénovú zložku s vrstvou oxidovanej celulózy tkanivy.

Ako to celé funguje? Po implantácii do tela pacienta sa celulózy vrstva postupne mení na gél a udržuje polypropylénovú časť oddelenú od povrchu orgánov počas kritickej fázy hojenia. Telo tak získava potrebný čas na to, aby obnovilo pobrušnicu v mieste zákroku (7 – 10 dní). Dva týždne po operácii sa rozpadá absorbovateľná vrstva a celulóza. Sieťka začne, vďaka svojej poréznej štruktúre, prestať fibroblastami. Ich veľké oká podporujú v procese hojenia vznik pružného jazvovitého tkaniva, čím sa významne znižuje riziko následných nepríjemných pocitov prítomnosti cudzieho telesa v tele. Brušná stena tak získava vlastnosti blízke prirodzenému zdravému tkanivu.

Nová generácia sieťok na prietrž: ULTRAPRO HERNIA SYSTÉM (UHS) a plochá sieťka ULTRAPRO

V čom sa líši UHS od predchádzajúcej sieťky? Ide o čiastočne vstrebateľnú, vysoko kompatibilnú sieťku, ktorá je vyrobená z polypropylénu. Líši sa unikátnou trojrozmernou konštrukciou a tzv. lightweight štruktúrou. Implantovaný systém je tvorený vrchnou a spodnou záplatou, ktoré sú k sebe pripojené špeciálnou valcovou spojkou. Vrchná záplata kryje a chrá-

ni celé dno prietržového kanála. Spodná záplata slúži ako zadná podpora. Vďaka prepojeniu oboch záplat je prakticky vylúčená migrácia (pohyb) implantátu v tkanive. Jednoduchšou verziou **ULTRAPRO** je **plochá sieťka**. Tá ma uplatnenie predovšetkým pri laparoskopickom prístupe. Sieťka s rozmerom približne 15 x 10 cm sa vloží cez brušnú dutinu a priľoží na prietrž ako záplata.

OMICHE pri Rooseveltovej nemocnici v Banskej Bystrici

Oddelenie miniinvazívnej chirurgie a endoskopie (OMICHE) vzniklo v roku 2005 a patrí k unikátnym zariadeniam na Slovensku. Pracuje tam 5 chirurgov špecializujúcich sa na miniinvazívnu chirurgiu. Ročne vykonajú v priemere 500 veľkých operačných miniinvazívnych zákrokov. Svojou špecializáciou ašpiruje na vznik špecializovaného centra, ojedinelého i v rámci EÚ. Primárom tohto oddelenia je doc. MUDr. Ľubomír Marko, PhD. Absolvoval množstvo školení v oblasti endoskopie a miniinvazívnej chirurgie v zahraničí a je priekopníkom a lídrom v rozvoji miniinvazívnej chirurgie na Slovensku.

„Aby sme pacientom zaručili čo najlepšie operácie s minimálnymi komplikáciami a dostatočnou kvalitou života, rozhodli sme sa prejsť od nevstrebateľných sieťok k novým, čiastočne vstrebateľným,“ vysvetľuje doc. Marko. „Prešli sme tiež k metóde „TAPP – trans-abdominálna preperitoneálna plastika“ a ako jediné pracovisko na Slovensku sieťku nefixujeme. Finančné prostriedky ušetrené na fixačných materiáloch tak môžeme investovať do vyššej kvality sieťok a v podstate zostávame na rovnakej úrovni spotrebných materiálov.“

Pre viac informácií kontaktujte:

Katarína Lepiešová
e-mail: klepiesova@nexta.sk