

Fenyloketonuria, wrodzona choroba metaboliczna – przegląd literatury

Agnieszka Kocoł¹

Abstrakt

Fenyloketonuria (ang. *phenylketonuria* – PKU) jest rzadkim schorzeniem z punktu widzenia zdrowia publicznego, o globalnej częstości występowania około 1 na 24 000 osób. Niemniej jednak konsekwencje dla osób i rodzin dotkniętych tą chorobą są znaczące. Skuteczne wdrożenie programów badań przesiewowych noworodków, interwencji żywieniowych i ciągłego leczenia PKU wymaga znacznej alokacji zasobów i płynnej współpracy między pracownikami służby zdrowia. Zdobyte wiedzy na temat epidemiologii, naturalnej progresji i wpływu fenyloketonurii na organizm chorego ma kluczowe znaczenie dla formułowania skutecznych strategii zdrowia publicznego i rozdzielania dostępnych środków, w celu zapewnienia pomocy osobom chorym na fenyloketonurię i ich rodzinom. Wczesne wykrywanie, szybka interwencja, poradnictwo genetyczne i ciągle zarządzanie dietą są kluczowymi elementami kompleksowej opieki nad osobami z PKU.

Słowa kluczowe

fenyloketonuria, hydroksylaza fenyloalaninowa, zdrowie publiczne, diagnostyka, terapia dietetyczna, opieka długoterminowa

1. Wprowadzenie

Fenyloketonuria (PKU) jest wrodzoną wadą metabolizmu fenyloalaniny (Phe) dziedziczną w sposób recesywny. Charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem w występowaniu w różnych grupach etnicznych i lokalizacjach geograficznych, dotycząc około 1 na 24 000 osób na całym świecie (Elhawary, AlJahdali, Abumansour i in., 2022;

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

Korespondencja: agawerakocol@gmail.com

© Copyright by Akademia Tarnowska, 2024

Udostępnione na podstawie Międzynarodowej Licencji Publicznej Creative Commons CC-BY-SA 4.0

DOI: 10.55225/9788397066120/4

Hillert, Anikster, Belanger- Quintana i in., 2020). Podstawowym problemem przy PKU jest nadmierne gromadzenie się Phe w organizmie chorego przez niewystarczającą aktywność lub brak aktywności hydroksylazy fenyloalaninowej (PAH) – enzymu przekształcającego L-fenyloalaninę do tyrozyny. Wada ta jest najczęściej spowodowana mutacjami w genie PAH. Toksyczne produkty uboczne fenyloalaniny gromadzą się we krwi i tkankach organizmu, co wywiera dewastujący wpływ szczególnie na układ nerwowy (Cybulski, Krajewska-Kułak, Łukaszuk, 2022). Kluczową rolę w identyfikacji nosicieli oraz diagnozie choroby zarówno u noworodków, jak i u dorosłych odgrywają badania genetyczne. Poznanie tych genetycznych podstaw PKU jest fundamentalne dla skutecznego leczenia tej rzadkiej choroby metabolicznej i zarządzania nią (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in, 2017; Spronsen van, Blau, Harding i in., 2021).

Celem pracy jest zwiększenie świadomości na temat choroby, jaką jest fenyloketonuria, oraz przedstawienie wyzwań towarzyszących pacjentom cierpiącym z powodu tej wrodzonej wady metabolizmu.

2. Przegląd

2.1. Genetyczne podstawy PKU

Fenyloketonuria jest chorobą dziedziczną, która występuje w przypadku zmian w genie hydroksylazy fenyloalaniny, znajdującym się w 12. chromosomie. Jest ona dziedziczona w sposób autosomalny recesywny (Cybulski, Krajewska- Kułak, Łukaszuk, 2022; Elhawary, AlJahdali, Abumansour i in. 2022; ; Płoszaj, 2022; Merkel, Berg, Brüggemann i in., 2023).

Dziedziczenie autosomalne recesywne wymaga, aby dana osoba otrzymała dwie kopie wadliwego genu, po jednej od każdego z rodziców, w celu wystąpienia objawów zaburzenia. W przypadku PKU oboje rodzice są zwykle nosicielami jednej zmutowanej kopii genu PAH, ale sami nie wykazują żadnych objawów. W konsekwencji istnieje 25% prawdopodobieństwa, że dziecko rodziców posiadających taką mutację zachoruje na PKU, 50% prawdopodobieństwa, że będzie nosicielem i 25% prawdopodobieństwa, że nie odziedziczy choroby, ani nie będzie nosicielem (Płoszaj, 2022; NIH, 2024; NCBI, 1998–). Zrozumienie wzorca dziedziczenia i dokładnych zmian genetycznych związanych z PKU ma kluczowe znaczenie dla celów diagnozowania, leczenia i poradnictwa genetycznego.

2.2. Mutacje genetyczne występujące w genie PAH

Odkryto łącznie ponad 950 różnych mutacji w genie PAH, które odgrywają rolę w ciężkości choroby obserwowanej u osób z PKU (Spronsen van, Blau, Harding i in., 2021; Cybulski, Krajewska-Kułak, Łukaszuk [red.], 2022).

Wpływ mutacji na aktywność enzymu wykazuje znaczną zmienność. Niektóre mutacje powodują obecność resztkowej aktywności enzymu, co może prowadzić do mniej poważnych objawów fenyloketonurii lub łagodnej hiperfenyloalaninemii (MHP). Na przykład niektóre mutacje typu *missense* mogą utrzymywać znaczną aktywność PAH, gdy obecny jest kofaktor tetrahydrobiopteryna (BH4), co skutkuje poprawą metabolizmu fenylalaniny. Natomiast mutacje, które całkowicie eliminują aktywność enzymu, prowadzą do klasycznej PKU, charakteryzującej się podwyższonym poziomem fenylalaniny i znacznymi reperkusjami neurologicznymi, jeśli nie jest odpowiednio kontrolowana (Spronsen van, Blau, Harding i in., 2021; Elhawary, AlJahdali, Abumansour i in., 2022).

Genotyp ma również kluczowy wpływ na kształtowanie fenotypu metabolicznego. Pacjenci ze złożonymi mutacjami heterozygotycznymi mogą wykazywać różne cechy w zależności od dokładnych mutacji, które nabyli od każdego z rodziców. Związek między genotypem a fenotypem ma kluczowe znaczenie dla dostosowania diety i metod leczenia osób z PKU (Sumaily, Mujamammi, 2017).

2.3. Obraz kliniczny fenyloketonurii oraz konsekwencje braku odpowiedniej terapii

Fenylalanina jest kluczowym aminokwasem pozyskiwanym ze źródeł dietetycznych, takich jak: mięso, jaja, orzechy i produkty mleczne. Enzym PAH katalizuje konwersję fenylalaniny w tyrozynę u osób zdrowych. Powstała w ten sposób tyrozyna jest wykorzystywana w szeregu procesów metabolicznych, a także w syntezie neuroprzekazników i hormonów (Płoszaj, 2022). W PKU niedobór aktywności hydroksylazy fenylalaniny utrudnia skuteczną transformację fenylalaniny w tyrozynę. W konsekwencji dochodzi do akumulacji fenylalaniny we krwi i tkankach, a w szczególności w układzie nerwowym (Cybulski, Krajewska-Kułak, Łukaszuk, 2022; Elhawary, AlJahdali, Abumansour i in., 2022; Płoszaj, 2022).

Nieleczona lub źle kontrolowana fenyloketonuria może mieć poważne konsekwencje neurologiczne i rozwojowe. Charakterystyczne dla PKU nadmierne stężenie fenylalaniny we krwi prowadzi do szeregu neurotoksycznych zmian, które objawiają się różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi i behawioralnymi (Zuniga Vinuesa, 2023).

Niepełnosprawność intelektualna stanowi jedno z najbardziej dotkliwych następstw nieleczonej PKU. Dzieci, u których zdiagnozowano klasyczną fenyloketonurię często wykazują głębokie deficyty poznawcze, a u znacznej ich liczby iloraz inteligencji (IQ) kształtuje się poniżej przeciętnej. Badania wykazały, że prawie 77% osób z PKU doświadcza umiarkowanego spadku lub opóźnienia w całkowitym IQ, a u 50,4% z nich zdiagnozowano zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder* – ASD) (Burlina, Lachmann, Manara i in., 2019; Rovelli, Longo, 2023). Stopień niepełnosprawności intelektualnej jest silnie skorelowany z czasem interwencji

żywnościowej. Rozpoczęcie leczenia na wczesnym etapie znacznie poprawia wyniki poznawcze.

Wiele dzieci z PKU doświadcza kompleksowych opóźnień rozwojowych, w tym w zakresie umiejętności językowych i motorycznych. Badania pokazują, że około 54,9% osób z PKU doświadcza opóźnień rozwojowych, podczas gdy 29,2% ma opóźniony rozwój mowy (Rovelli, Longo, 2023). Narażenie na podwyższony poziom fenyloalaniny w decydujących fazach rozwoju mózgu ma kluczowe znaczenie, ponieważ może skutkować nieodwracalnymi uszkodzeniami.

Osoby z PKU często doświadczają trudności behawioralnych. Najczęstsze problemy obejmują nadpobudliwość, złość i trudności w interakcjach społecznych. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) stwierdzono u znacznego (88,5%) odsetka pacjentów z PKU (Rovelli, Longo, 2023). Uważa się, że obserwowane objawy behawioralne są związane ze zmianami poziomów neuroprzekaźników, w szczególności dopaminy i serotoniny, spowodowanymi zmniejszeniem dostępności ich prekursorów, wytwarzanych z tyrozyny (Burlina, Lachmann, Manara i in., 2019).

Nieleczona PKU często prowadzi do drgawek, a problemy neurologiczne mogą objawiać się mikrocefalią i zaburzeniami motorycznymi. Pacjenci z PKU niejednokrotnie wykazują nieprawidłowe wyniki neuroobrazowania, takie jak nieprawidłowości istoty białej, które sugerują zmiany strukturalne w mózgu, związane z podwyższonym poziomem fenyloalaniny (Burlina, Lachmann, Manara i in., 2019; Rovelli, Longo, 2023).

2.4. Diagnostyka fenyloketonurii

Badania przesiewowe w kierunku PKU mają kluczowe znaczenie dla szybkiej identyfikacji tej jednostki chorobowej i interwencji. Najistotniejszym ich elementem są badania krwi wykonywane wkrótce po urodzeniu dziecka, w ciągu pierwszych kilku dni, najlepiej od 24 do 72 godzin. Taki czas gwarantuje, że niemowlę spożyło pewną ilość białka, co jest niezbędne do dokładnej oceny poziomu fenyloalaniny we krwi (Spronsen van, Blau, Harding i in., 2021; Cybulski, Krajewska-Kułak, Łukaszuk, 2022; Płoszaj, 2022).

Badania przesiewowe są rutynową procedurą po przyjściu dziecka na świat. Pracownik służby zdrowia wykonuje tzw. badanie krwi metodą Heel-Prick. Pobiera niewielką ilość krwi z pięty dziecka za pomocą małej igły. Technika ta charakteryzuje się minimalną inwazyjnością i stanowi znikome ryzyko dla noworodka. Następnie próbka krwi jest umieszczana na specjalistycznej bibule filtracyjnej i wysyłana do laboratorium (*Diagnostyka+*, 2023). Próbkę krwi jest analizowana w celu sprawdzenia, czy występuje w niej wysoki poziom fenyloalaniny. Podwyższony poziom fenyloalaniny sugeruje możliwą diagnozę PKU. Jeżeli wstępny test przesiewowy wskazuje na podwyższony poziom Phe, konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia

diagnozy. W przypadku, gdy powtórzony wstępny test da wynik pozytywny, przeprowadzane są dalsze badania. Profilowanie genetyczne odgrywa także kluczową rolę w potwierdzaniu diagnozy PKU. Chociaż wstępne badania przesiewowe mogą wykazać istnienie PKU, badania genetyczne pozwalają wskazać konkretne mutacje w genie PAH, odpowiedzialne za wywoływanie choroby. Potwierdzenie tego jest kluczowe dla rozpoczęcia wdrażania odpowiednich technik kontroli diety i terapii, w celu zminimalizowania uszkodzenia mózgu spowodowanego podwyższonym poziomem fenyloalaniny (Sumaily, Mujamammi, 2017; Cybulski, Krajewska-Kułał, Łukaszuk [red.], 2022).

2.5. Leczenie dietetyczne PKU

Podstawą leczenia PKU jest dieta, którą należy rozpocząć w ciągu pierwszego miesiąca życia niemowlęcia, najlepiej między 7 a 10 dniem po urodzeniu. Dieta jest zalecana, gdy poziom fenyloalaniny we krwi wynosi powyżej 10 mg/dl. Skuteczność leczenia dietetycznego PKU przypisuje się niezdolności organizmu do syntezy Phe, co czyni go aminokwasem egzogennym. W związku z tym ilość Phe w krwiobiegu w dużym stopniu zależy od spożycia go w diecie (Spronsen van, Blau, Harding i in. 2021; Płoszaj, 2022).

Fenyloalanina jest podstawowym aminokwasem występującym w białkach. Różne rodzaje żywności zawierają różne ilości fenyloalaniny. Źródła białka zwierzęcego, takie jak: mięso, ryby, mleko, jaja oraz zboża, zazwyczaj zawierają około 50 mg fenyloalaniny na 1 g białka. Stężenie fenyloalaniny w białkach zwierzęcych i zbożowych wynosi zwykle około 5% (Weetch, MacDonald, 2006; Araújo, Araújo, Marquez, Akutsu, Nakano, 2016). Dlatego ilość fenyloalaniny w tych produktach spożywczych można oszacować na podstawie etykiety żywności, nawet bez znajomości dokładnej zawartości fenyloalaniny. Niemniej jednak poziom fenyloalaniny w owocach i warzywach jest zazwyczaj niższy i bardziej zmienny, w zakresie od 20 do 40 mg na 1 g białka. W związku z tym dokładna ilość fenyloalaniny w owocach i warzywach nie może być uzyskana z etykiety analizy wartości odżywczej podanej na opakowaniu produktu, ponieważ wskazuje ona wyłącznie zawartość białka. Poziom białka w wielu produktach spożywczych może stwarzać wrażenie, że mają one większą zawartość fenyloalaniny niż w rzeczywistości. Warto jednak zauważyć, że niektóre produkty odstające mają wyższy stosunek fenyloalaniny do białka (MacDonald, Wegberg van, Ahring i in., 2020).

Tolerancja fenyloalaniny odnosi się do maksymalnej ilości fenyloalaniny, jaką osoba z PKU może przyjąć bez przekraczania pożądanego zakresu poziomów fenyloalaniny we krwi. Indywidualna tolerancja na fenyloalaninę jest bardzo różna, a dawka musi być skrupulatnie ustalona, indywidualnie dla każdej osoby (MacDonald, Wegberg van, Ahring i in., 2020; Cybulski, Krajewska-Kułał, Łukaszuk, 2022; Płoszaj, 2022). Zakresy oczekiwanego stężenia fenyloalaniny we krwi są następujące: 120–360 mol/L dla dzieci poniżej 12 roku życia i kobiet stosujących dietę przed poczęciem lub przez

cały okres ciąży oraz 120–600 $\mu\text{mol/L}$ dla pacjentów, którzy ukończyli 12 rok życia. Dopuszczalna ilość fenyloalaniny w diecie będzie różnić się u poszczególnych osób w zależności od stopnia zaawansowania PKU, ilości i konsystencji spożywanego substytutu białka. Dodatkowy wpływ mają czynniki, takie jak: wzrost, ciąża i stan kataboliczny podczas choroby. Większość pacjentów stosujących dietę może przyjmować nie więcej niż 500 mg fenyloalaniny dziennie (Chyż, Hozyasz, 2018; MacDonald, Wegberg van, Ahring i in. 2020).

Są różne metody określania spożycia fenyloalaniny, trudno jednak stwierdzić, że któraś z nich jest lepsza od innych. Obliczenie spożycia fenyloalaniny można określić na podstawie dziennego spożycia gramów białka lub miligramów fenyloalaniny. W Europie pracownicy służby zdrowia mają możliwość wykorzystania dowolnego z pięciu dostępnych systemów do określenia dziennego spożycia fenyloalaniny. Wszystkie te systemy skutecznie pozwalają kontrolować poziom fenyloalaniny w krwiobiegu. W przypadku wszystkich systemów owoce i warzywa mogą być podawane bez konieczności obliczania ich indywidualnej zawartości fenyloalaniny, chyba że zawierają fenyloalaninę w ilości równej lub większej niż 75 mg na 100 g. Oznacza to, że nie są one uwzględniane w obliczeniach dziennego spożycia fenyloalaniny. Jednym z godnych uwagi wyjątków są ziemniaki. Większość odmian ziemniaków zawiera wprawdzie ≤ 75 mg na 100 g fenyloalaniny, jednak ponieważ potencjalne, dzienne spożycie ziemniaków jest wysokie, są one uwzględniane w ogólnym dziennym spożyciu fenyloalaniny (Chyż, Hozyasz, 2018; MacDonald, Wegberg van, Ahring i in., 2020).

Celem diety w fenyloketonurii jest przede wszystkim regulowanie spożycia naturalnego białka/fenyloalaniny, aby zapobiegać gromadzeniu się nadmiernej ilości fenyloalaniny w krwiobiegu, a następnie w mózgu. Naturalne białko, które zostało wyeliminowane z diety, zostaje zastąpione bezpiecznym białkiem wolnym od fenyloalaniny, znanym jako białko syntetyczne, mieszanka/suplement aminokwasów lub substytut białka. Substytuty białka nie zawierają fenyloalaniny lub mają minimalną jej zawartość. Ostatecznym zadaniem diety jest umożliwienie pacjentowi osiągnięcia optymalnego wzrostu i właściwego odżywienia. Osiąga się to poprzez zapewnienie proporcjonalnego spożycia wszystkich niezbędnych pierwiastków. Suplementy witaminowo-mineralne wchodzi w skład substytutu białka lub są dostarczane jako odrębny suplement (MacDonald, Wegberg van, Ahring i in., 2020; Spronsen van, Blau, Harding i in., 2021; Ubaldi, Frangella, Volpini i in., 2023).

Podczas gdy podstawowe koncepcje żywienia w fenyloketonurii pozostały niezmienione przez lata, nastąpił znaczny postęp w formułach zastępujących białko. Nowoczesne mieszanki aminokwasów niezawierające Phe umożliwiają osobom z PKU pozyskiwanie fenyloalaniny wyłącznie z naturalnych źródeł. Pomimo szeroko zakrojonych starań mających na celu poprawę jakości (poprzez włączenie witamin, selenu, karnityny i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych),

tekstury, smaku i użyteczności tych mieszanek, smak pozostaje niezadowolający dla większości pacjentów. Preparat zawierający glikomakropeptyd (GMP) zapewnia lepszy smak. Niemniej jednak preparat ma tę wadę, że zawiera pewną ilość Phe, ze względu na proces izolacji GMP z białek serwatkowych, z których pochodzi. Badania wskazują, że spożywanie go może zwiększać uczucie sytości i zmniejszać stan zapalny. Oprócz obecności fenyloalaniny, preparaty z GMP zawierają bardzo ograniczoną ilość kluczowych aminokwasów, takich jak: tryptofan, leucyna, metionina i histydyna. Aminokwasy te są niezbędne do hamowania transportu Phe przez przewód pokarmowy i barierę krew–mózg (BBB). Podczas stosowania preparatu z GMP zalecana jest dodatkowa suplementacja tych aminokwasów (Pena, Pinto, Daly i in., 2018; MacDonald, Wegberg van, Ahring i in., 2020; Spronsen van, Blau, Harding i in., 2021; Ubaldi, Frangella, Volpini i in., 2023;).

Leczenie fenyloketonurii to trwający całe życie proces, wymagający ścisłej kontroli dietetycznej. Szczególnie istotny jest okres wczesnodziecięcy, kiedy układ nerwowy jest najbardziej wrażliwy na toksyczne działanie fenyloalaniny. Dieta w tym okresie powinna być bardzo restrykcyjna, aby zapobiec uszkodzeniu mózgu. Bardzo pomocne w kontrolowaniu stężenia Phe są badania kontrolne, możliwe do wykonania w domu. Częstotliwość ich wykonywania jest dostosowana do wieku pacjenta. W pierwszym półroczu życia należy je prowadzić co 7 dni, w drugim półroczu co 14 dni, po ukończeniu pierwszego roku życia oraz w wieku dorosłym co najmniej raz w miesiącu. Wyjątek w przypadku osób dorosłych stanowią kobiety ciężarne chore na PKU, które powinny wykonywać pomiar dwa razy w tygodniu. U dzieci do 12 roku życia zaleca się utrzymanie stężenia Phe we krwi na poziomie 2–6 mg/dl. Po tym okresie dopuszczalne są nieco wyższe wartości, wynoszące 2–12 mg/dl, choć optymalne jest utrzymanie stężenia na poziomie około 10 mg/dl. U osób dorosłych górna granica może wynosić nawet 15 mg/dl, jednak nadal najbardziej pożądane są niższe wartości stężeń Phe (MacDonald, Chyż, Hozyasz, 2018; Wegberg, van, Ahring i in., 2020; Płoszaj, 2022).

2.6. Nowatorskie metody leczenia

Zwiększenie wiedzy o fenyloketonurii pozwoliło na opracowanie nowych leków, które umożliwią niektórym pacjentom wprowadzenie mniej rygorystycznych ograniczeń dietetycznych. Terapie te obejmują leki farmakologiczne poprawiające metabolizm fenyloalaniny, a także nowe preparaty odżywcze.

2.6.1. Dichlorowodorek sapropteryny

Sapropteryna to sztuczna wersja tetrahydrobiopteryny, która jest substancją wspomagającą funkcjonowanie enzymu PAH. Sapropteryna ma zdolność wzmacniania pozostałej funkcji enzymu PAH u niektórych pacjentów z PKU, poprawiając w ten

sposób rozkład fenyloalaniny. Badania empiryczne wykazały, że sapropteryna może skutecznie obniżyć poziom fenyloalaniny we krwi u osób ze specyficznymi mutacjami w genie PAH, umożliwiając im spożywanie większych ilości fenyloalaniny w diecie, bez odczuwania negatywnych konsekwencji. Może to złagodzić rygorystyczność diety z ograniczoną zawartością fenyloalaniny, poprawiając w ten sposób jakość życia pacjentów (Cybulski, Krajewska-Kułak, Łukaszuk, 2022; Feillet, Ficiocioglu, Lagler i in., 2024).

2.6.2 Pegwaliaza

Pegwaliaza jest formą enzymatycznego leczenia zastępczego, która zapewnia alternatywną drogę rozkładu fenyloalaniny. Ten produkt jest przeznaczony szczególnie dla dorosłych osób chorych na fenyloketonurię, u których w organizmie nadal występuje duża ilość fenyloalaniny, pomimo stosowania regulowanej diety. W badaniach klinicznych wykazano, że pegwaliaza skutecznie zmniejsza stężenie fenyloalaniny we krwi, umożliwiając niektórym pacjentom zwiększenie spożycia białka w diecie przy jednoczesnym kontrolowaniu metabolizmu. Terapia ta oznacza znaczny postęp dla osób, dla których przestrzeganie rygorystycznej diety stanowi wyzwanie (Harding, Amato, Stuy i in., 2018; Thomas, Levy, Amato i in., 2018).

2.6.3. Terapia genowa

Chociaż badania są na etapie eksperymentalnym, naukowcy poszukują możliwości prowadzenia terapii genowej, mającej na celu skorygowanie podstawowej anomalii genetycznej w PKU. Celem tych wysiłków jest wprowadzenie funkcjonalnej kopii genu PAH do komórek wątroby, z możliwością przywrócenia prawidłowej aktywności enzymów i metabolizmu fenyloalaniny. Strategia ta, choć wciąż na początkowym etapie badań, wykazuje potencjał w zakresie zapewnienia zrównoważonej kontroli PKU bez konieczności stosowania ograniczeń dietetycznych (Martinez, Harding, Schwank, Thöny, 2024).

Postępy w zakresie preparatów aminokwasowych, takich jak odżywka dla niemowląt niezawierająca fenyloalaniny, wykazały potencjał w zapewnianiu wystarczającego odżywiania przy jednoczesnym zmniejszaniu spożycia fenyloalaniny. Preparaty te zostały stworzone specjalnie w celu wspierania wzrostu i rozwoju noworodków i dzieci z PKU, umożliwiając lepszą regulację metabolizmu i większe możliwości właściwego skomponowania diety. Badania wykazały, że stosowanie nowych formuł niezawierających fenyloalaniny może wspomagać prawidłowy wzrost i utrzymanie właściwego poziomu fenyloalaniny we krwi. Może to pomóc złagodzić wyzwania związane z ograniczeniami dietetycznymi (MacDonald, Wegberg van, Ahring i in. 2020; Yilmaz, Cochrane, Wildgoose i in., 2024).

Nowatorskie preparaty i eksperymentalna terapia wydają się być obiecującym rozwiązaniem na przyszłość, poprawiającym jakość życia pacjentów z PKU poprzez zmniejszenie rygorów diety z ograniczoną zawartością fenyloalaniny. Oferują ponadto pacjentom, którzy mają trudności z przestrzeganiem ograniczeń dietetycznych lub doświadczają negatywnych konsekwencji ze względu na podwyższony poziom fenyloalaniny, alternatywne możliwości leczenia.

2.7. Trudności napotymane przez pacjentów

Osoby, u których zdiagnozowano fenyloketonurię i ich rodziny doświadczają znacznych trudności emocjonalnych i społecznych, głównie w wyniku rygorystycznych ograniczeń dietetycznych koniecznych w leczeniu tej choroby. Kwestie te mogą mieć wpływ na inne aspekty życia, takie jak relacje społeczne, dobrostan psychiczny i dynamika rodziny.

Stała konieczność przestrzegania diety ograniczającej spożycie fenyloalaniny może wyzwalać emocje, takie jak: frustracja, zmartwienie i smutek. Osoby chore na PKU mogą doświadczać stresu związanego z kontrolą diety, która wiąże się z ciągłym wymogiem monitorowania spożycia żywności i poziomu fenyloalaniny we krwi. Badania wykazały, że pacjenci z PKU mogą odczuwać podwyższony poziom lęku i melancholii w porównaniu z populacją ogólną. Można to przypisać wyzwaniom związanym z przestrzeganiem rygorystycznej diety i obawą dotyczącą potencjalnych zagrożeń dla zdrowia, związanych z nieprzestrzeganiem zasad żywieniowych (Jusiene, Cimbališiene, Bieliauskaite, 2002).

Ograniczenia dietetyczne mogą prowadzić do poczucia odrębności od rówieśników, szczególnie w dzieciństwie i w okresie dojrzewania. Poczucie izolacji społecznej czy napiętnowania z powodu specyficznych wymagań dietetycznych może prowadzić u osób chorych na PKU do niskiej samooceny i negatywnego obrazu własnego ciała. Ograniczanie spożycia określonych pokarmów, zwłaszcza w sytuacjach towarzyskich, takich jak przyjęcia czy obiady w szkole, może nasilać poczucie izolacji i wpływać na rozwój społeczny (Di Ciommo, Forcella, Cotugno, 2012).

Niewystarczająca wiedza na temat PKU w populacji ogólnej często skutkuje stygmatyzacją i błędnymi wyobrażeniami na temat tej choroby. Osoby chore na PKU mogą spotkać się z sytuacjami, w których inni nie dostrzegają znaczenia ich ograniczeń dietetycznych, co prowadzi do dyskomfortu społecznego lub przymusu trzymania się konwencjonalnych nawyków żywieniowych. To piętno społeczne może skutkować izolacją jednostek lub niechęcią do uczestniczenia w wydarzeniach społecznych związanych z jedzeniem (Diesen, Wiig, Grut, Kase, 2015).

Leczenie PKU na ogół wymaga znacznego zaangażowania członków rodziny chorego, zapewnienia pomocy, co może rodzić niejednokrotnie napięcia w relacjach rodzinnych. Rodzice dzieci chorych na PKU mogą odczuwać stres związany

z planowaniem posiłków, nadzorowaniem przestrzegania ograniczeń dietetycznych i spełnianiem oczekiwań społecznych. Rodzeństwo może również doświadczać konsekwencji ograniczeń żywieniowych swojego brata lub siostry. Może to przyczyniać się do odczuwania wrogości lub lekceważenia, zwłaszcza gdy dotknięte chorobą rodzeństwo otrzymuje więcej uwagi lub zasobów (Sharman, Mulgrew, Katsikitis, 2013).

Ograniczenia dietetyczne związane z PKU mogą utrudniać budowanie i utrzymywanie relacji także w dorosłym życiu. Niezrozumienie przez partnerów specyfiki niezbędnej diety często prowadzi do konfliktów i nieporozumień. Konieczność ciągłego zarządzania dietą może również stanowić przeszkodę w improwizowanych kontaktach społecznych, a w konsekwencji wpływać na dynamikę relacji (Gentile, Ten Hoedt, Bosch, 2010; Roberts, Muller, Sweeney i in., 2016).

2.8. Znaczenie prowadzenia leczenia przez całe życie pacjenta oraz poszerzania świadomości o fenylketonurii

Przestrzeganie diety przez całe życie i regularne wizyty kontrolne to kluczowe elementy leczenia fenylketonurii. Procedury te są konieczne do uniknięcia powikłań związanych z wysokim poziomem fenylalaniny, powodujących poważne problemy neurologiczne i rozwojowe. Głównym celem diety z ograniczoną zawartością fenylalaniny jest utrzymanie prawidłowego poziomu tego aminokwasu we krwi. Zwiększony poziom fenylalaniny może spowodować trwałe uszkodzenie mózgu, prowadząc do upośledzenia funkcji poznawczych, wystąpienia drgawek i innych zaburzeń neurologicznych. Badania wykazały, że ścisłe przestrzeganie diety o niskiej zawartości fenylalaniny od wczesnego dzieciństwa znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo zaburzeń poznawczych i wspiera zgodny z normami wzrost i rozwój. Przestrzeganie tego ograniczenia dietetycznego jest niezbędne przez całe życie, ponieważ nawet niewielkie podwyższenie poziomu fenylalaniny może negatywnie wpłynąć na funkcjonowanie mózgu (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in., 2017).

Przestrzeganie diety nie tylko zapobiega problemom fizycznym, ale także poprawia ogólną jakość życia osób z PKU. Kiedy poziom fenylalaniny we krwi utrzymuje się w zalecanych zakresie, osoby chore są bardziej podatne na doświadczanie stabilnych emocji, poprawę wydajności poznawczej i budowanie relacji społecznych. Z drugiej strony nieprzestrzeganie przepisanej diety może spowodować wahania poziomu fenylalaniny, co może prowadzić do zmian nastroju, problemów w zachowaniu i mniejszego udziału w aktywnościach społecznych (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in., 2017).

Dieta z ograniczoną zawartością fenylalaniny wymaga skrupulatnego planowania, aby zagwarantować uzyskanie wystarczającej ilości pożywienia bez udziału pokarmów o wysokiej zawartości fenylalaniny. Wiąże się to ze stosowaniem specjalnie opracowanych produktów niskobiałkowych i suplementów aminokwasowych

w celu zastąpienia białka, które nie jest dostarczane z naturalnych źródeł. Regularna ocena diety, prowadzona przez dietetyka, jest niezbędna do monitorowania sposobu odżywiania się i zapobiegania niedoborom niezbędnych składników odżywczych (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in., 2017; Zuniga Vinueza, 2023).

Regularne badania lekarskie umożliwiają monitorowanie ilości fenyloalaniny we krwi, pomagają utrzymać poziom fenyloalaniny w pożądanym zakresie, modyfikować jej podaż lub włączać do diety odpowiednie suplementy, jeśli to konieczne. Regularne badania krwi są szczególnie istotne w fazach wzrostu – dzieciństwie i okresie dojrzewania – kiedy zmieniają się wymagania żywieniowe (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in., 2017; Cybulski, Krajewska-Kułak, Łukaszuk, 2022; Zuniga Vinueza, 2023).

Okresowe wizyty kontrolne pozwalają zweryfikować postępy poznawcze i rozwojowe. Pracownicy służby zdrowia mają możliwość oceny skuteczności zarządzania żywieniowego i wprowadzenia wszelkich wymaganych modyfikacji w celu poprawy wyników. Badania sugerują, że dzieci chorujące na PKU, które są monitorowane i otrzymują częste wsparcie, statystycznie osiągają wyższe wyniki w nauce, a ich ogólny rozwój jest lepszy w porównaniu z dziećmi, które nie korzystają z regularnej opieki (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in., 2017; Zuniga Vinueza, 2023).

Rutynowe kontrole lekarskie dostarczają także informacji osobom chorym na PKU i ich rodzinom. Specjaliści z zakresu opieki zdrowotnej mogą udzielić porad, jak radzić sobie z ograniczeniami żywieniowymi, trudnościami społecznymi i wszelkimi problemami psychologicznymi, które mogą wynikać z długotrwałej choroby. Pomoc ta ma kluczowe znaczenie dla wspierania przestrzegania zaleceń dietetycznych i poprawy ogólnego dobrostanu osób chorych na PKU (Wegberg van, MacDonald, Ahring i in., 2017; Firman, Ramachandran, Whelan, 2022; Zuniga Vinueza, 2023).

3. Wnioski

Pogłębianie wiedzy i prowadzenie badań na temat fenyloketonurii jest niezwykle istotne dla skuteczności prowadzonych terapii i poprawy jakości życia pacjentów. Znaczenie tych wysiłków można zrozumieć, biorąc pod uwagę wiele czynników. Wczesne wykrycie PKU za pomocą badań przesiewowych noworodków ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu poważnym uszkodzeniom mózgu związanym z nieleczołą fenyloketonurią. Wdrożenie interwencji dietetycznej na wczesnych etapach życia może znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo zaburzeń funkcji poznawczych i opóźnień rozwojowych. Prowadzenie kampanii uświadamiających może skutecznie ułatwić szybkie badania przesiewowe dzieci, umożliwiając wczesne podjęcie interwencji, które poprawią długoterminowe wyniki.

Kluczowe znaczenie ma kontynuacja badań nad środkami zarządzania dietą, takimi jak tworzenie nowych receptur preparatów niezawierających fenyloalaniny

i zamienników białka. Większa wiedza wśród pracowników służby zdrowia i rodzin na temat tych ulepszeń może sprzyjać lepszemu przestrzeganiu zaleceń dietetycznych, poprawiając w ten sposób zdrowie pacjentów i ogólną jakość życia. Osoby chore na PKU często doświadczają trudności emocjonalnych i społecznych w wyniku ograniczeń dietetycznych i negatywnego postrzegania swojej choroby. Zwiększona świadomość może skutkować zrozumieniem i wsparciem w grupach, zmniejszając piętno i przyczyniając się do integracji społecznej. Badanie psychologicznych skutków PKU może dostarczyć cennych informacji na temat tworzenia usług wsparcia, pozwalających na budowanie dobrostanu psychicznego pacjentów i ich rodzin.

Poznanie podłoża genetycznego PKU i zrozumienie wzorców dziedziczenia choroby jest niezbędne do właściwego planowania rodziny. Większa świadomość może skutkować świadczeniem szerszych usług poradnictwa genetycznego, ułatwiając rodzinom zrozumienie zagrożeń i wyborów. Może to umożliwić rodzinom podejmowanie świadomych decyzji dotyczących reprodukcji i skuteczne zarządzanie chorobą.

Przydzielanie zasobów na badania ukierunkowane na PKU może doprowadzić do opracowania nowego podejścia terapeutycznego, jakim może być terapia genowa, a także środków farmakologicznych, które złagodzą dotkliwość ograniczeń dietetycznych. Zmiany te mogą znacząco poprawić jakość życia osób chorych na PKU. Zwiększona świadomość może pobudzić również wsparcie finansowe i ciekawość w wysiłkach badawczych, co może zaowocować nowatorskimi podejściami do leczenia tej choroby.

Bibliografia

- Araújo, A.C.M.F., Araújo, W.M.C., Marquez, U.M.L., Akutsu, R., Nakano, E.Y. (2016). Table of phenylalanine content of foods: Comparative analysis of data compiled in food composition tables. W: E. Morava, M. Baumgartner, M. Patterson i in. (eds.). *JIMD Reports*. Vol. 34 (s. 87–96). Berlin–Heidelberg: Springer. DOI: 10.1007/8904_2016_12.
- Burlina, A.P., Lachmann, A.P., Manara, R. i in. (2019). The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *Journal of Inherited Metabolism Disease*, 42(2), 209–219. DOI: 10.1002/jimd.12065.
- Chyż, K., Hozyasz, K. (2018). Comparison of diet in phenylketonuria and its costs with a traditional diet, based on 24-hour model meal plans. *Pediatrics Polska*, 93(3), 203–216. DOI: 10.5114/polp.2018.77434.
- Cybulski, M., Krajewska-Kułał, E., Łukaszuk, C. (red.). (2022). *Interdyscyplinarne wyzwania nauk o zdrowiu*. T. 2. Białystok: Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.
- Di Ciommo, V., Forcella, E., Cotugno, G. (2012). Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: A qualitative study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 33(3), 229–235. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3182460d8a.

- Diagnostyka+. (2023). Czym są badania przesiewowe noworodków i jakie mają znaczenie?. W: *Diagnostyka+* [online]. Dostępny w Internecie: <https://diag.pl/pacjent/artykuly/czym-sa-badania-przesiewowe-novorodkow-i-jakie-maja-znaczenie/> [dostęp: 2024-07-31].
- Diesen, P.S., Wiig, I., Grut, L., Kase, B.F. (2015). Betwixt and between being healthy and ill: The stigma experienced by young adults with phenylketonuria. *Scandinavian Journal of Disability Research*, 17(4), 321–334. DOI: <https://doi.org/10.1080/15017419.2014.941003>.
- Elhawary, N.A., AlJahdali, I.A., Abumansour I.S. i in. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human Genomics*, 16(1), 22. DOI: 10.1186/s40246-022-00398-9.
- Feillet, F., Ficicioglu, C., Lagler, F.B. i in. (2024). Efficacy and safety of sapropterin before and during pregnancy: Final analysis of the Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) maternal and Phenylketonuria Developmental Outcomes and Safety (PKUDOS) PKU-MOMs subregistries. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 47(4), 636–650. DOI: 10.1002/jimd.12724.
- Firman, S.J., Ramachandran, R., Whelan, K. (2022). Knowledge, perceptions and behaviours regarding dietary management of adults living with phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 35(6), 1016–1029. DOI: 10.1111/jhn.13015.
- Gentile, J.K., Ten Hoedt, A.E., Bosch, A.M. (2010). Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities – A review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(1), 64–67. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.183.
- Harding, C.O., Amato, R.S., Stuy M. i in. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(1), 20–26. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.03.003.
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A. i in. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234–250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006.
- Jusiene, R., Cimbalištie, L., Bieliauskaite, R. (2002). Fenilketonurija serganciu vaiku psichine sveikata [= Psychological adjustment of children with phenylketonuria]. *Medicina*, 38(4), 424–430.
- MacDonald, A., Wegberg, A.M.J., van, Ahring, K. i in. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 15(1), 171. DOI: 10.1186/s13023-020-01391-y.
- Martinez, M., Harding, C.O., Schwank, G., Thöny B. (2024). State-of-the-art 2023 on gene therapy for phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 47(1), 80–92. DOI: 10.1002/jimd.12651.
- Merkel, M., Berg, D., Brüggemann, N. i in. (2023). Characterisation and differential diagnosis of neurological complications in adults with phenylketonuria: literature review and expert opinion. *Journal of Neurology*, 270(8), 3675–3687. DOI: 10.1007/s00415-023-11703-4.
- NCBI. (1998–). Phenylketonuria. W: *Genes and Disease* [online]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22253/> [dostęp: 2024-07-30].
- NIH. (2024). *About Phenylketonuria* [online]. Bethesda: National Human Genome Research Institute. Dostępny w Internecie: <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Phenylketonuria> [dostęp: 2024-07-30].

- Pena, M.J., Pinto, A., Daly, A. i in. (2018). The use of glycomacropeptide in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(11), 1794. DOI: 10.3390/nu10111794.
- Płoszaj, K. M. (2022). Fenylketonuria wybrany przykład rzadkiej choroby metabolicznej. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu*, 7(4), 125–139. DOI: 10.21784/lwP.2022.024.
- Roberts, R.M., Muller, T., Sweeney A. i in. (2016). Relationships between childhood experiences and adulthood outcomes in women with PKU: A qualitative analysis. W: E. Morava, M. Baumgartner, M. Patterson (eds.). *JIMD Reports*. Vol. 32 (s. 41–49). Berlin–Heidelberg: Springer. DOI: 10.1007/8904_2016_567.
- Rovelli, V., Longo, N. (2023). Phenylketonuria and the brain. *Molecular Genetic and Metabolism*, 139(1), 107583. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107583.
- Sharman, R., Mulgrew, K., Katsikitis, M. (2013). Qualitative analysis of factors affecting adherence to the phenylketonuria diet in adolescents. *Clinical Nurse Specialist*, 27(4), 205–210. DOI: 10.1097/NUR.0b013e31829555d5.
- Spronsen, F.J., van, Blau, N., Harding, C. i in. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 36. DOI: 10.1038/s41572-021-00267-0.
- Sumaily, K.M., Mujamammi, A.H. (2017). Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *International Journal of Health Sciences*, 11(5), 63–70.
- Thomas, J., Levy, H., Amato, S. i in. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(1), 27–38. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.03.006.
- Ubaldi, F., Frangella, C., Volpini, V. i in. (2023). Systematic review and meta-analysis of dietary interventions and microbiome in phenylketonuria. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17428. DOI: 10.3390/ijms242417428.
- Weetch, E., MacDonald, A. (2006). The determination of phenylalanine content of foods suitable for phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 19(3), 229–236. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2006.00696.x.
- Wegberg, A.M.J., van, MacDonald, A., Ahring, K. i in. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- Yilmaz, O., Cochrane, B., Wildgoose, J. i in. (2024). Phenylalanine free infant formula in the dietary management of phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 16. DOI: 10.1186/s13023-023-02621-9.
- Zuniga Vinuesa, A.M. (2023). Recent advances in phenylketonuria: A review. *Cureus*, 15(6), e40459. DOI: 10.7759/cureus.40459.

Phenylketonuria, an inherited metabolic disease – a literature review

Abstract

PKU is a rare condition with a global incidence of approximately 1 in 24,000 people from a public health perspective. Nevertheless, the consequences for the individuals and families affected by this disease are significant. Successful implementation of newborn screening programs, nutritional interventions, and ongoing PKU treatment requires significant resource allocation and seamless collaboration among health care professionals. Gaining knowledge about the epidemiology, natural progression and impact of phenylketonuria on the patient's body is crucial for formulating effective public health strategies and distributing available resources to provide assistance to people with phenylketonuria and their families. Early detection, rapid intervention, genetic counseling and ongoing dietary management are key elements of comprehensive care for people with PKU.

Keywords

phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase, public health, diagnostics, dietary therapy, long-term care