

Fenilketonüri: Olgu Sunumu

Merve PEHLİVAN^{1}*
İdrani KALKAN²

Özet

Fenilketonüri (FKU), fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği ile görülen otozomal resesif geçişli yenidoğan metabolizma hastalığıdır. Hastalık, geç fark edildiği ya da tedavisi yapılmadığı zaman hastayı mental retardasyona kadar götüren bir seyire sahiptir. Fenilketonürinin kesin tedavisi yoktur. Hastalara hayat boyu tedavi verilir: bu tedaviler, BH4 tedavisi(eğer yanıtı ise) ve ya fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisidir. Bu makalede İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Metabolizma Bölümü'ne getirilen yenidoğan taramasında fenilalanin yüksekliği tespit edilen 16 günlük kız bebeğe uygulanan tedavi protokolü anlatılmıştır.

***Anahtar Kelimeler:** Fenilketonüri, Fenilalanin, BH4 Yanıtlı Fenilketonüri, Fenilalaninden Kısıtlı Diyet*

Phenylketonuria: Case Report

Abstract

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error of metabolism caused by a deficiency in the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH). If phenylketonuria is lately diagnosed or left untreated, the main clinical feature is mental retardation. It has no certain cure: Patients with pku are given lifelong treatment:

^{1*}İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Metabolizma Anabilim Dalı,
Sorumlu Yazar: mervepehlivan@aydin.edu.tr

²Yard. Doç. Dr. İstanbul Aydın Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

BH4 treatment (if patients are BH4 responsive) or phenylalanin restricted diet therapy. In this article, the treatment protocol administered to a 16 days old baby girl who was diagnosed with high level of phenylalanin in İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Child Disease Metabolism was reported.

Keywords: *Pheylketonuria, Phenylalanin, BH4 Responsive Phenylketonuria, Phenylalanin Restricted Diet Therapy*

Giriş

Fenilketonüri (FKU) vücudun fenilalanini metabolize etme yeteneğinde bozulma ile karakterize olan nadir görülen otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır. ^[1] FKU, fenilalanin hidrosilaz eksikliği olarak da adlandırılır.

Klasik FKU'nun prevalansı dünyada 1/10.000, ülkemizde 1/4500'dir. Her yıl ülkemizde 250-300 çocuk bu hastalıkla doğmaktadır. Ülkemizde her 20-25 kişiden biri bu hastalığı taşımaktadır. ^[2]

Fenilalanin hidrosilaz enziminin tamamen ya da kısmi işlevselliğini yitirmesi sonucu; fenilalanin kanda, beyinde ve vücut dokularında birikir. Yüksek konsantrasyondaki fenilalanin, merkezi sinir sistemi için toksiktir, bu nedenle tedaviyi bırakmak ya da ara vermek ciddi nörolojik komplikasyonlara ve zekâ geriliğine neden olur. ^[3]

Klasik FKU' da gelişimsel gecikme ilk 1 yıl içinde fark edilir ve ağır mental retardasyonla seyrederek (IQ<50). Muayenede ekstremitelerde spastisite, tremor, mikrosefali, EEG anomalileri, nöbet görülür. Saç, deri ve iriste melanin sentezinin azlığından dolayı hipopigmentasyon yaygındır. Hiperaktivite, agresyon, anksiyete gibi davranış anormallikleri bu hastalarda gözlenen diğer bulgulardandır. ^[4]

Fenilketonüri tedavisi genellikle tirozin desteğiyle beraber diyetle fenilalanin kısıtlamasını içerir. Diğer gerekli amino asitlerin çeşitli medikal mamalar kullanılarak verilmesi sağlanır.

İkinci bir tedavi yöntemi ise hastaya BH4 (tetrahidrobiprotein-fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü) verilmesidir. Hastalara BH4 yükleme testi yapılarak, BH4 tedavisine uyumlu olup olmadığı kolayca anlaşılabilir. FKU hastalarının üçte biri BH4 tedavisi için potansiyel hastalardır. [5]

Bu makalede Fenilketonüri hastası olan bir kız bebeğin bulguları sunulmuştur.

Olgu

Nisan 2016 doğumlu 50 cm boy ve 3.460kg olan kız bebek, topuk taramasında fenilalanin düzeyi 168mg/dl olarak bulunmuş ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Metabolizma bölümünde 25.04.2016 tarihinde servise yatırılmıştır. Yatıştan sonra hastadan alınan kanda fenilalanin/tirozin oranı 2023/60 $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür.

Hastaya önce BH4 yükleme testi yapılmış ve yüklemeden sonra belirli saat aralıklarıyla hastanın fenilalanin/tirozin değeri ölçülmüştür.(Tablo1)

Tablo 1

HASTANIN BH4 YANIT ŞEMASI (fenilalanin/tirozin)	
0.saat	1852/43 $\mu\text{mol/L}$
4.saat	1815/54 $\mu\text{mol/L}$
8.saat	1454/31 $\mu\text{mol/L}$

15.saat	1770/67 µmol/L
24.saat	1800/128 µmol/L

Hastada fenilalanin / tirozin düzeyinin düşmesi istenilen düzeyde(>%30) olmadığı için hasta BH4 yanıtı buldu.

Hastaya 3g/kg/gün aminoasit içeren fenilalaninden kısıtlı bir boşaltma diyeti başlandı. 28.04.2016 tarihinde ölçülen fenilalanin/tirozin oranı 900/120 µmol/L bulundu. Hasta 02.05.2016 tarihinde kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Hastanın 02.05.2016 tarihli fenilalanin/tirozin kan değeri 95/5 µmol/L olarak ölçüldü. Hastaya 2.5g/kg/gün esansiyel ve 0.2gr/kg/gün protein içeren 100kcal/kg/gün'lük bir diyet verildi. Anne sütü mamalardan sonra verilmek kaydıyla serbest bırakıldı. Referans değerler Tablo 2'de verilmiştir.)

Tablo 2

Referans Değerler:	
Fenilalanin düzeyi:	22.9-120 µmol/L
Tirozin Düzeyi	26.9-275 µmol/L

Tartışma ve Sonuç

Sapropterin (BH4); FKU hastalarının %20-50'si için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan alternatif bir tedavi opsiyonudur. FKU

hastalarının hafif ve orta dereceli fenotipleri başlıca olmak üzere ve klasik FKU'lu hastalarının az bir kısmı BH4 tedavisine yanıt verir. Hastalara yapılan BH4 yükleme testi 24-48 saat arası süren bir protokoldür. Bu protokolda hastanın diyeti kısıtlanmaz, sadece BH4 tedavisi verilir. Hastanın kan fenilalanin düzeyi %30 ve daha fazla düşüş göstermişse, hasta BH4 yanıtlıdır denir ve diyet kısıtlaması olmaksızın BH4 tedavisi alır.^[6] Hastanın kan fenilalanin düzeyinde %30 dan az düşüş görülmüşse BH4 yanıtızsız denilir.^[7]

BH4 yanıtızsız hastalar için, hayat boyu diyet kısıtlaması uygulanır. Diyet tedavisi fenilalaninden kısıtlı tirozin destekli bir beslenme düzeni içerir. Yenidoğanlarda haftada 1-2 kez, çocukluk ve yetişkinlikte ise her ay kan takibi önerilir. Birçok Amerika kurumu kan fenilalanin düzeyinin 2-6mg/dl (120-360 µmol/L) arasında tutulmasını öneriyor.^[8]

FKU için tamamen tedavisi olmamakla beraber, diyet tedavisine tam uyum ile birlikte hastada zihinsel disabilite görülmez, normal IQ ya sahip olur. Ancak çocukluktan yetişkinliğe geçerken diyete uyum zorlaşabilir. Yapılan araştırmalarda, yetişkinlikte diyete uyumsuz hastaların zihinsel kapasiteleri normal bulunmuş ancak anksiyete ve depresyon insidanslarının arttığı ve sosyal ilişkilerde iyi olmadıkları saptanmıştır.^[9,10] Her hastaya BH4 yüklemesi yapılmalı, hasta BH4 tedavisine yanıtlı değilse diyet tedavisine geçilmelidir. Fenilketonüri, tedavisi doğru yapıldığı müddetçe hastaların yaşamlarını normal insanlar gibi sürdürebildiği bir hastalıktır. Fenilketonüri ile ilgili ileriye dönük araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- [1] Zurfluh, M. R., Zschocke, J., Lindner, M., Feillet, F., Chery, C., Burlina, A., Stevens, R. C., Thony, B., Blau, N. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. Hum. Mutat. 29: 167-175, 2008. Note: Erratum: Hum. Mutat. 29: 1079 only, 2008.

- [2] Aktuğlu Zeybek, Ç. Fenilketonüri tarama programı. Sağlam Çocuk İzlemi Sempozyum Dizisi 2003 Ekim: (35); 65-71
- [3] Brown, Christine S., and Uta Lichter-Konecki. "Phenylketonuria (PKU): A problem solved?." *Molecular genetics and metabolism reports* 6 (2016): 8-12.
- [4] Cleary, Maureen Anne. "Phenylketonuria." *Paediatrics and Child Health* 25.3 (2015): 108-112.
- [5] Aguado, C., Pérez, B., García, M. J., Bélanger-Quintana, A., Martínez-Pardo, M., Ugarte, M., & Desviat, L. R. (2007). BH4 responsiveness associated to a PKU mutation with decreased binding affinity for the cofactor. *Clinica chimica acta*, 380(1), 8-12.
- [6] Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010 Jul. 100(3):229-33.
- [7] Anjema, K., van Rijn, M., Hofstede, F.C. et al. Orphanet J Rare Dis (2013) 8: 103. doi:10.1186/1750-1172-8-103)
- [8] Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Feb. 30(1):29-34.
- [9] Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE.. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99:S59-S63.
- [10] Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.