

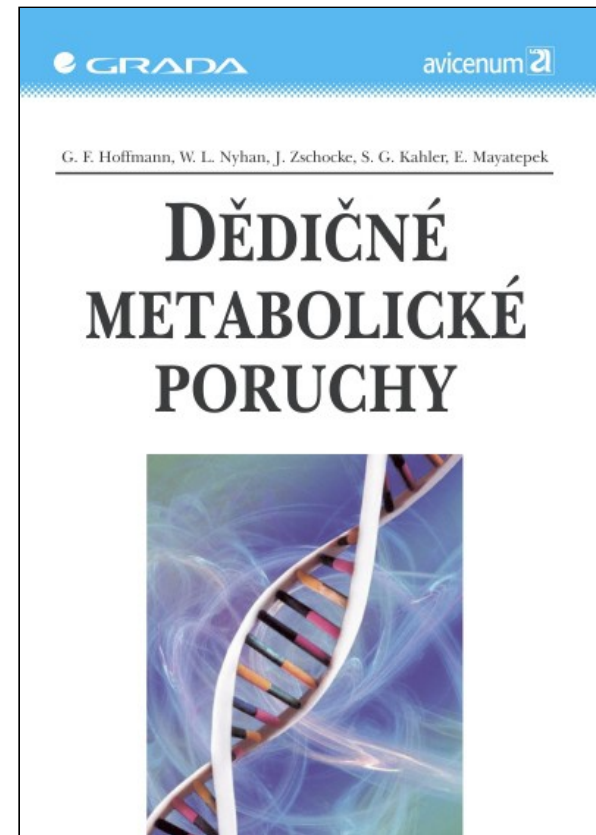
A collection of colorful goldfish swimming around a central speech bubble. The fish are in various colors, including orange, red, and blue. The speech bubble is white with a black outline and contains the text "KAŽDÝ BOHUŽEL NENÍ ZDRAVÝ JAKO RYBA".

**KAŽDÝ BOHUŽEL
NENÍ ZDRAVÝ
JAKO RYBA**

Fenylketonurie

Osnova

- Dědičné poruchy metabolismu (DPM)
- Novorozenecký screening
- Fenylketonurie (PKU)
- Dieta při fenylketonurii
- Maternální PKU



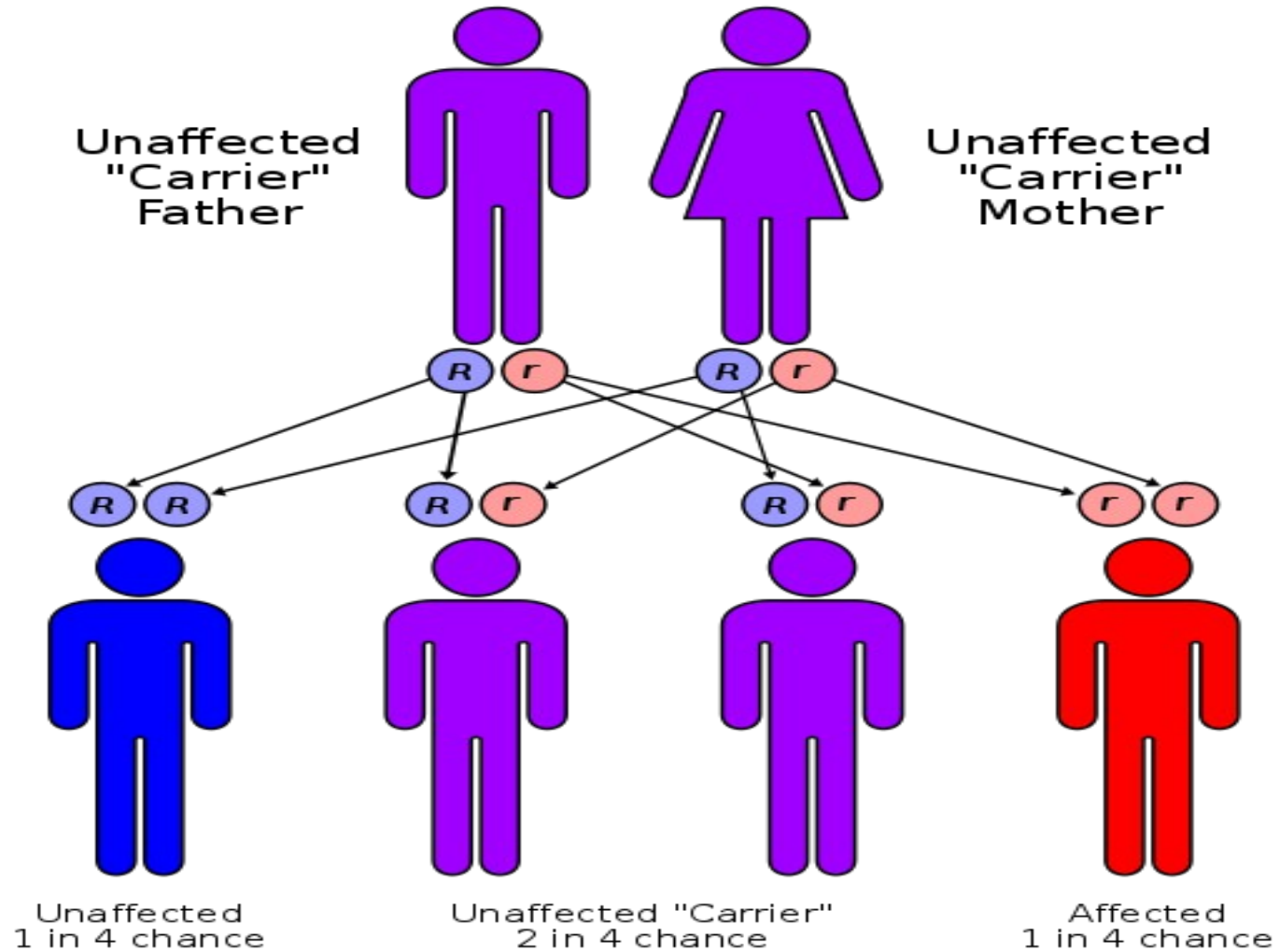
Dědičné poruchy metabolismu

- geneticky podmíněné choroby, které ovlivňují metabolické dráhy v našem těle,
- široká a různorodá skupina diagnóz (400)
- Průběh onemocnění:
relativně lehké x závažné x smrtelně závažné
- narušují metabolismus prakticky všech typů látek

DPM

- Příčinou onemocnění je deficit aktivity enzymu, jeho aktivátoru či transportního proteinu
- Důsledkem je *hromadění substrátu* či jeho patologických *metabolitů*, *chybění produktu*
- Incidence všech DPM je 1:1 000

DPM - genetika



Rozdělení DPM:

- Poruchy metabolismu AMK a peptidů
 - Poruchy metabolismu organických kyselin
 - Poruchy metabolismu uhlohydrátů
 - Poruchy metabolismu ketolátek
 - Poruchy metabolismu lipidů a lipoproteinů
 - Poruchy metabolismu vápníku
 - Poruchy metabolismu kovů
 - Poruchy metabolismu cholesterolu, žlučových kyselin
 - Poruchy metabolismu vitamínů
 - Poruchy metabolismu pojivové tkáně
 - Hyperamonémie a poruchy cyklu močoviny
 - Poruchy oxidace MK
 - Lyzozomální poruchy
 - Peroxizomální poruchy
 - Kongenitální laktátová acidóza a metabolická myopatie
 - Poruchy membránového transportu
 - Poruchy glykosylace (CDG syndrom)
- DPM bílkovin,
 - DPM sacharidů,
 - DPM tuků,
 - DPM vitaminů,
 - DPM stopových prvků

Novorozenecký screening

- aktivní celoplošné vyhledávání chorob u novorozenců v jejich časném, preklinickém stádiu
- Screening se provádí metodou odběru suché kapky krve z patičky na filtračním papírku – tzv. novorozenecké screeningové kartičce.
- **vyhledávání onemocnění** na základě stanovení koncentrace specifické látky (event. i průkazu genové mutace)

Odběr suché kapky krve z patičky



Postup

- odběr vzorku se provádí z patičky novorozence cca za 48–72hodin po porodu
- novorozenec s hmotností pod 1500 g, 8.–14. den po narození nebo po dosažení hmotnosti 1500 g → zopakovat odběr,
- Kapka krve na novorozeneckou screeningovou kartičku
- Po zaschnutí do laboratoře

Zakladatel

Za zakladatele novorozeneckého screeningu je považován pan

profesor **Robert Guthrie** (1916-1995) z New Yorku, v roce 1963 vynalezl a v roce 1965 zavedl do celoplošného provádění jednoduchou, levnou a spolehlivou metodu pro novorozenecký screening fenylketonurie (bakteriální inhibiční test – bacillus subtilis, minulost).



Novorozenecký screening (od 1. 1. 2009)

1. **kongenitální hypotyreóza (CH)** – vrozená snížená funkce štítné žlázy,
2. **kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)** – vrozená nedostatečnost tvorby hormonů v nadledvinách,
3. **cystická fibróza (CF)** – vrozená porucha tvorby hlenu,
4. **fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninemie (HPA)**,
5. **leucinóza, nemoc javorového sirupu (MSVID)** – porucha látkové výměny větvených aminokyselin,
6. **glutarová acidurie typ I (GA I)**, - porucha met. lysinu a tryptofanu
7. **izovalerová acidurie (IVA)**, - porucha met. leucinu
8. **deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK se středně dlouhým řetězcem** (deficit MCAD),
9. **deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem** (deficit LCHAD),
10. **deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK s velmi dlouhým řetězcem** (deficit VLCAD),
11. **deficit karnitinpalmitoyltransferázy I** (deficit CPT I),
12. **deficit karnitinpalmitoyltransferázy II** (deficit CPT II),
13. **deficit karnitinacylkarnitintranslokázy** (deficit CACT)

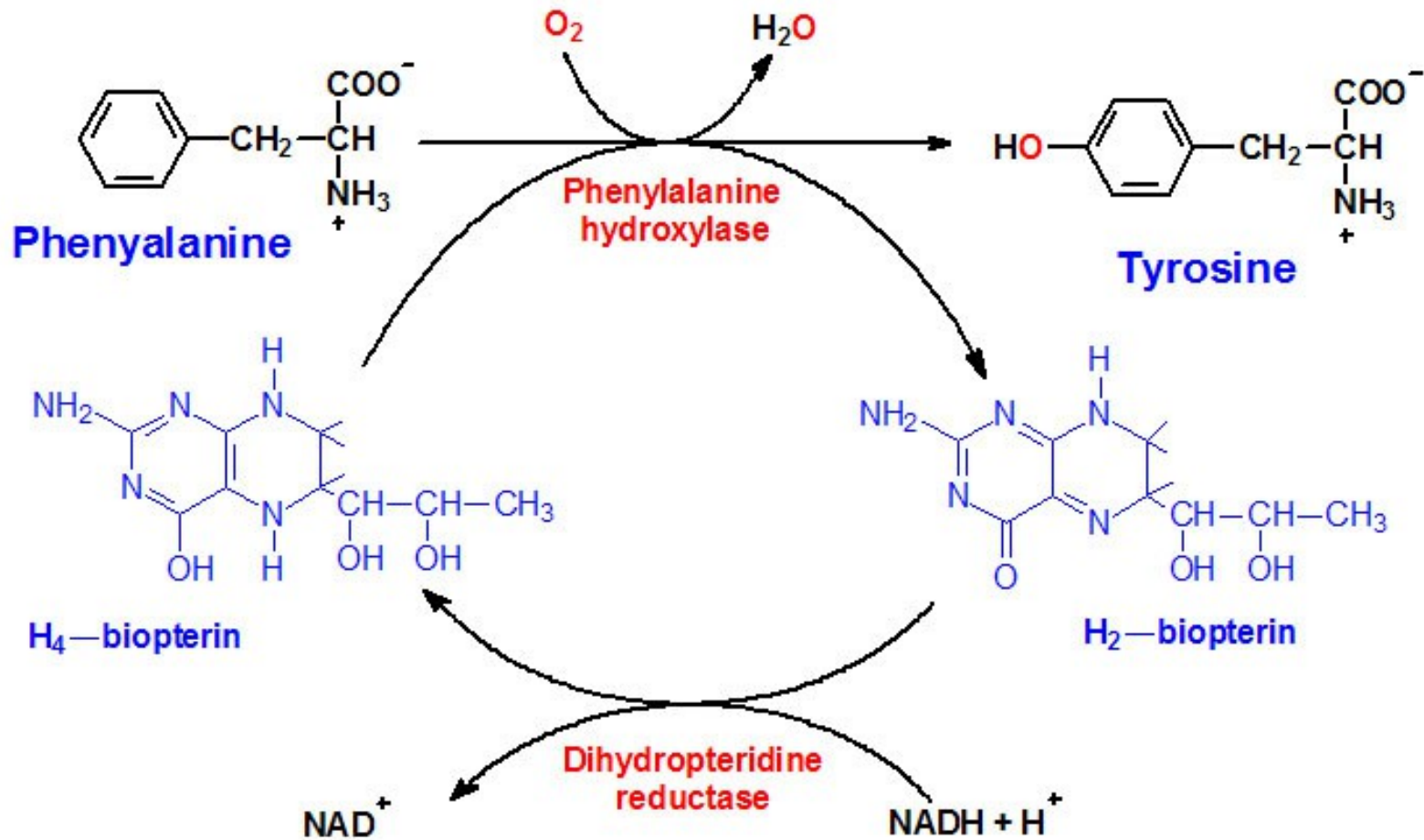
Centra DPM v ČR

1. Klinika dětí a dorostu, FNKV Praha
1. Ústav dědičných metabolických poruch, VFN Praha
1. Ambulance pediatrie a dědičných poruch metabolismu, FN Brno

Fenylketonurie

- <http://www.ceskatelevize.cz/porady/109594661-0-diagnoza/tagy/fenylketonurie/123-fenylketonurie/>
- Incidence 1:10 000 živě narozených dětí
- Finsko (1: 100 000)
- Černošská populace USA (1:50 000),
- Irsko (1: 4500),
- Nejvyšší u waleských Romů (1:40).

Metabolismus fenylalaninu



Porucha metabolismu Phe

1. Poruchy ve **fenylalaninhydroxyláze (PAH)**
2. v tvorbě/v recyklaci **BH4**

1. Defekt v systému fenylalaninhydroxylázy

- Omezená hydroxylace fenylalaninu na tyrosin,
- Phe transaminován na fenylpyruvát, který se pak dostává ve zvýšeném množství do moče, odtud termín **fenylketonurie**
- akumulace fenylalaninu v buňkách lidského organismu
 - genetický defekt v enzymu PAH
 - odchylky v syntéze nebo metabolismu kofaktoru tohoto enzymu

2. Defekt v tvorbě a regeneraci či recyklaci tetrahydrobiopterinu (BH4)

- Při porušení je narušen metabolismus fenylalaninu a také metabolismus tyrosinu a tryptofanu
- KO: bez léčby neurologická poškození: patologický a variabilní tonus, abnormální pohyby, dráždivost a letargie, křeče, mikrocefalie, progresivní zpoždění vývoje
- Nereagují na dietní léčbu bez fenylalaninu.
- Th: dodávka perorálního tetrahydrobiopterinu

Klasifikace

Hyperfenylalaninémie x fenylketonurie

Název	Plasmatická koncentrace fenylalaninu před terapií	Aktivita PAH
Těžká fenylketonurie	1200 $\mu\text{mol/l}$	Méně než 1 %
Mírná fenylketonurie	600-1200 $\mu\text{mol/l}$	1-5 %
Mírná hyperfenylalaninémie	120-600 $\mu\text{mol/l}$	Více než 5 %

Porucha je podmíněna funkčním omezením enzymu PAH (98%)

Fenylalanin

- Esenciální AMK
- Ve stravě musí být malé množství
- Vyskytuje se ve všech bílkovinách
- 1 g bílkovin = **27-56 mg Phe** (dle druhu potravin)
- Normální hodnota Phe v krvi jsou 2 mg/dl (120 μ mol/l)

Problémy při nedodržování diety:

- těžká mentální retardace (IQ<50),
- zápach připomínající myšinu,
- ekzém, menší pigmentace vlasů, kůže a duhovky, menší vzrůst, mikrocefalie a neurologické postižení
- změny kostní denzity
- poruchy chování, které zahrnují hyperaktivitu, mimovolní pohyby, agresivitu, sociální izolaci
- obezita, poruchy metabolismu tuků,
- úzkostná porucha,
- agresivita, snížená koncentrace, náladovost,
- impotence u mužů,
- pyromanie,
- neschopnost dokončit školu.

Cíl léčby

- ▶ snížit hladiny fenylalaninu
- ▶ Léčba by měla začít ihned po jejím zjištění, nejdéle však 7. -10. den po narození
- ▶ Dieta by měla být dodržována po celý život. Dieta se s věkem postupně uvolňuje.
- ▶ K přísné dietě by se měly vrátit ženy v průběhu těhotenství.

Dietní opatření I

- **Nízkofenylalaninová dieta → nízkobílkovinná dieta**
- **Použití směsí AMK bez fenylalaninu**
- **Tyrosin se stává esenciální AMK**
- **Dieta je celoživotní**

Dietní opatření II

- čtyři základní principy:
 - **Vyloučení jídel s vysokou koncentrací fenylalaninu** týká se převážně potravin živočišného původu
 - **Neomezený příjem potravin s velmi nízkým až žádným obsahem fenylalaninu**
 - **Vypočtené množství vybraných přirozených a vyrobených jídel se středním obsahem fenylalaninu (> 30 mg /100 mg)**
 - **Vypočtené množství směsi aminokyselin bez fenylalaninu** obohacené o vitaminy, minerální látky a stopové prvky.

Dietní opatření III

Forma onemocnění	Tolerance Phe	Povolené množství bílkovin
Klasická PKU	300-450 mg Phe/den	6-9 g/den
HPA – mírná forma	Až 800 mg Phe/den	až 16 g/den

Dietní opatření IV

- **Zakázané**

- **Maso:** vepřové, hovězí, telecí, skopové, králík, zvěřina, kuře, ryby, vnitřnosti,...
- **Masné výrobky:** veškeré uzeniny (měkké i trvanlivé salámy, klobásy, párky, šunka, paštika), masové konzervy
- **Mléko, MV:** sýry, tvaroh, jogurt, smetana, šlehačka, sušená mléka, zmrzlina
- **Vejce:** celá vejce, bílek, žloutek, sušená vejce
- **Pečivo:** rohlíky, chléb, sladké pečivo (koblihy, koláče, bábovka, buchty, zákusky), strouhanka, trvanlivé pečivo (sušenky, oplatky, křupky, slané pečivo)
- **Cukrovinky:** čokoláda, čokoládové bonbóny, želatinové bonbóny
- **Ořechy:** vlašské, arašídny, kešu, Para, mák
- **Sušené ovoce:** meruňky, švestky, rozinky, banán, ananas, kokos
- **Obiloviny:** ovesné vločky, krupice, mouka (pšeničná, ovesná, žitná, rýžová, sójová), vaječné těstoviny, špagety, corn flakes, knedlíky z prášku
- **Luštěniny:** čočka, fazole, hrách, sója, sójové maso,...

Dietní opatření V

- **Dovolené omezeně**

- **Brambory a bramborové výrobky:** dle předepsaného množství
- **Rýže:** dle předepsaného množství
- **Zelenina:** špenát, kapusta, zelí, květák, steril. hrášek, kukuřice, zelené steril. fazolky
- **Ovoce:** banány, pomeranče, mandarinky
- **Ostatní:** kečup, hořčice, majonéza

Dietní opatření VI

- **Dovolené**

- **Cukr a cukrovinky:** med, džemy, ovocné želé, tvrdé kyselé bonbóny, ovocné lipo, lízátko
- **Tuky:** máslo, sádlo, Perla, Rama, Flora, Hera, rostlinné oleje
- **Nízkobílkovinné pečivo:** Tmavý a světlý chléb PKU, křehký chléb Protam, sladké pečivo (ovocný chlebiček, linecké pečivo, sladké keksy, medovníčky)
- **Ostatní:** kompoty, zeleninový bujón, minerálky, limonády slazené cukrem
- **Obiloviny:** těstoviny PKU (polévkové nudle, hvězdičky, mušle, kolínka, fleky), mouka Apromix, Vitaprotam, na zahuštění – Maizena, Solymyl

Dietní opatření VII



- **Nápoje, které lze podávat volně**
 - Hořký čaj, čaj s citrónem, slazený čaj s cukrem, medem, perlivé i neperlivé vody, minerální vody bez příchutě i s příchutí (slazené cukrem), ovocné šťávy ředěné vodou (1:3)
- **Nápoje nevhodné**
 - Light nápoje slazené aspatamem, 100 % džusy
- **Nápoje mléčné** (musí se počítat, dle rozpisu)
 - Bílá káva ze šlehačky Hole, bílá káva ze smetany ke šlehání 33 % tuku, kakao ze šlehačky Hole, kakao ze smetany ke šlehání 33 % tuku

Ovoce	Obsah Phe (mg) v 100 g produktu
Jablko letní	9
Hruška	14
Švestky	16
Broskve	18
Kiwi	35
Mandarinka	93
Pomeranč	121
Banán	65

Ovoce	Obsah Phe (mg) v 100 g produktu	
	V čerstvém stavu	V sušeném stavu
Jablko letní	9	42
Hruška	14	88
Švestka	16	61
broskev	18	68
fík	35	94

Zelenina a výrobky z ní	Obsah Phe (mg) v 100 g/ 100 ml produktu
Kedluben	54
Mrkev	40
Rajče	47
Paprika	54
Okurka	14
Salát hlávkový	96
Kečup	201
Rajčatový protlak	336
Čistý zeleninový vývar	15
Zeleninová pol. (nezahuštěná, bez vajec, masa, těstovin)	20

Výpočet Phe v potravinách

- Výpočet:
obsah v gramech x (obsah Phe v 100 g / 100g)
- Hruška váží 130 g
- 100g hrušky obsahuje 14 mg Phe
- 1g hrušky obsahuje $14/100 = 0,14$ mg
- 130g hrušky obsahuje $130 \times 0,14 = \underline{18,2 \text{ mg Phe}}$

Vypočítej

- Kolik Phe má 40 g čerstvých švestek??
- Jaký je to rozdíl oproti 40 g sušených švestek??
- 100g čerstvých švestek 16 mg Phe /sušených 61 mg Phe
- 40g čerstvých švestek obsahuje $40 \times (16/100) =$
6,4 mg Phe
- 40 g sušených švestek obsahuje $40 \times (61/100) =$
24,4 mg Phe

Druh potravin

Průměrný obsah Phe (mg) v 1 gramu bílkovin

Čerstvé ovoce

27

Čerstvá zelenina

35

Brambory

49

Pečivo

58

Mléko a MV

51

Vepřové maso

44

Hověží maso

48

Uzeniny

46

Ryby

43

Ořechy

51

Bílek

69

čokoláda

50

sýry

55

Výpočet Phe v potravinách podle obsahu bílkovin

- Jogurt – váží 150 g
- Na obale je uvedeno, že obsahuje 3 g bílkovin na 100g výrobku
- $3 \text{ g bílkovin} \times 51 \text{ mg Phe} = 153 \text{ mg Phe ve } 100 \text{ g jogurtu}$
- Přepočet na 150 g: $153 \times 1,5 = \underline{229,5 \text{ mg Phe}}$

Vypočítej

- Kolik Phe má 30 g čokolády?? Přičemž 100 g čokolády obsahuje 3,5 g bílkovin.
- $3,5 \times 50 = 175$ mg Phe ve 100 g čokolády
- $175 \times 0,3 = \underline{52,5}$ mg Phe v 30 g čokolády

Potraviny bez PHE

- „potraviny bez fenylalaninu“.
- Vyhláška **54/2004** o potravinách určených pro zvláštní výživu a způsobech jejich použití, stanovuje požadavky na potraviny bez fenylalaninu:
 - Potravinami bez fenylalaninu se rozumějí potraviny vyrobené zvláštním technologickým postupem tak, aby **obsah fenylalaninu nebyl vyšší než 20 mg ve 100 g nebo 100 ml potraviny ve stavu určeném ke spotřebě.** U potravin vyrobených ze surovin přirozeně neobsahujících fenylalanin musí být jeho obsah nulový.

Potraviny bez PHE

Nízkobílkovinné výrobky

- Nízkobílkovinný Chléb, těstoviny,
- vaječná náhražka,
- nízkobílkovinné mléko,
- nízkobílkovinná čokoláda, cornflakes, musli tyčinky, cracery,
- Nízkobílkovinná paštika, knedlíky, zmrzlina, sušenky, sýry

Hlavní jídlo ze základních surovin

- Vařené brambory s máslem + zeleninový salát/ovocný kompot
- Dušená rýže s máslem (případně s kečupem) + zeleninový salát
- Dušená rýže s cukrem a máslem + ovocný kompot
- Vařené brambory + dušená zelenina

Hlavní jídlo z NB surovin

- Rajská polévka s NB rýží + segedínský guláš s dietním knedlíkem
- Omáčka na paprice + NB těstoviny
- Kysané zelí + dietní bramborový knedlík
- NB palačinky
- Těstovinový salát se žampiony (NB těstoviny)

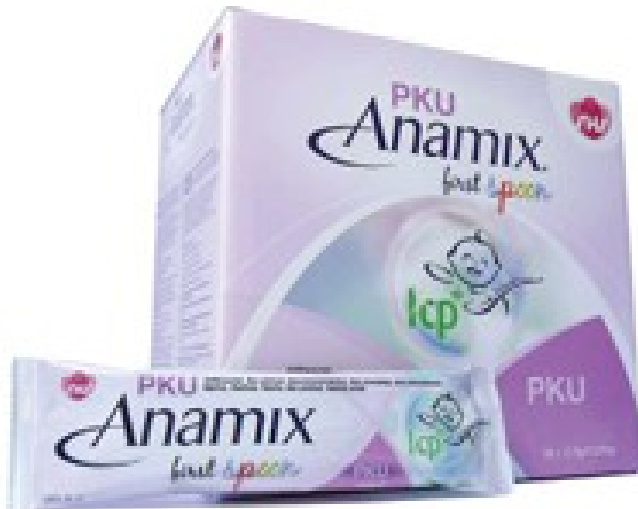
Léčebné přípravky

- 0-1 rok
- Sušená kojenecká výživa s AMK bez Phe
- Podobné složení jako mateřské mléko
- Lehce stravitelné tuky a sacharidy



Léčebné přípravky

- Milupa PKU 2 (1-8 let)
- PKU Lophlex LQ od 4 let
- PKU Anamix Junior (1-10 let)
- PKU Anamix (6m-5 let)



Léčebné přípravky

- 9-14 let



Léčebné přípravky

- 15 let a více



Po přijetí pacienta s PKU do nemocnice

1. Zjistit základní informace:
 - Doporučená denní dávka fenylalaninu
 - Druh a doporučená dávka dietních přípravků
 - Aktuální rozpis jídelníčku + informace o stravovacích preferencích
2. Převzít dietní přípravky potřebné na dobu pobytu
3. Vyžádat si zapůjčení knihy Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky
4. Zjistit jméno a spojení na lékaře specializovaného centra
5. Zajistit potřebnou zásobu nízkobílkovinných potravin
6. Informovat pracovníky odborného centra

Syndrom maternální PKU

- Vzniká u žen trpících fenylketonurií, které v době těhotenství nedodrží dietní opatření
- Problémy jsou dané vysokou hladinou Phe v krvi těhotné.
- Dítě získává živiny z matky
- V krevním oběhu nenarozeného dítěte koluje až 2x více Phe než v krvi jeho matky
- Nezáleží na tom zda je či není dítě s PKU → poškození nastává téměř vždy

Jak došlo k objevu maternální PKU?

- 1957 si anglicky profesor Charles Dent
- lékaři Lenkeho a Levyho v 80. letech minulého století
- definována doporučení (guide-lines) pro léčbu maternální PKU.

Hlavní následky Sy Maternální PKU

- Mentální retardace 92 %
- Mikrocefalie 73 %
- Nízká porodní hmotnost 40 %
- Vrozené vývojové vady 12-15 %



Příznaky maternální PKU

- **mentální postižení, vrozená srdeční vada, mikrocefalii, nízká porodní hmotnost**, riziko spontánního potratu a předčasného porodu, tvářová dysmorfii (zvláštní vzhled v obličeji) a ADHD syndrom (porucha pozornosti a hyperaktivita).
- Dítě bývá agresivní, neposedí a nekontroluje svoje impulzivní chování.
- Vzácně lze pozorovat i rozštěpové vývojové vady: rozštěp rtu, patra.
- V současné době se předpokládá, že fenylalanin poškozuje plod podobným způsobem jako alkohol.

Nejčastější chyby a problémy vedoucí k syndromu maternální PKU

1. Není provedeno genetické poradenství před početím, u budoucího otce dítěte, není vyloučeno nosičství PKU.
2. Budoucí maminka otěhotní neplánovaně a přitom nedodrží nízko bílkovinnou dietu. Má vysokou hladinu fenylalaninu v krvi, která jejího potomka již od početí poškozuje.
3. Pacientka neužívá pravidelně směs aminokyselin bez nebo s nízkým obsahem fenylalaninu, není zvyklá na její chuť a je jí z této formule špatně.
4. Pacientka dietu nedodrží podle doporučení lékaře metabolického centra. Nedožídá celé množství předepsané aminokyselinové směsi bez nebo s nízkým obsahem fenylalaninu, nedbá na dostatečný přísun cukrů a tuků v jídelníčku, nedostatek energie a bílkovin ve stravě.
5. Pacientka nechodí do metabolického centra na pravidelné kontroly. Pacientka nepodstoupí genetické prenatální ultrazvukové vyšetření plodu ve 12., 20.–22. a 30.–32. týdnu gravidity jako prevenci vrozených vývojových vad plodu.

Nejčastější chyby a problémy vedoucí k syndromu maternální PKU II

1. Pacientka neposílá pravidelně suchou kapku krve z místa bydliště ke kontrole fenylalaninu v krvi.
2. Může se stát, že budoucí maminka nemá podporu rodiny a partnera. Cítí, že sama problém nezvládne, ale neví, kam se má obrátit a raději problém neřeší.
3. Pacientka kuřačka si myslí, že jedna cigareta denně neškodí!!!
4. Často poruchy intelektu, emocí a nízký sociálně – ekonomický standard pacientek významně negativně ovlivňují výsledek probíhající gravidity.
5. Potraviny, které obsahují sladidlo aspartam, nepatří do jídelníčku pacienta s PKU.
6. Nedodržování nízkobílkovinné diety celoživotně významně negativně ovlivňuje budoucí rodičovství pacientek s PKU.
7. Každé těhotenství je zatíženo rizikem 3–5 %, že se může narodit dítě s nějakou vrozenou vývojovou vadou.

Doporučení

- před početím genetická porada s partnerem a zátěžový test s L–Phe u partnera k vyloučení nosičství PKU, DNA analýza a PAH genu,
- 3 – 6 měsíců před početím nutná přísná nízkobílkovinná dieta s nižším obsah Phe ve stravě,
- cílové hodnoty v krvi 1–4 mg/dl (zdravé dítě),
- ve 12., 20., 32. týdnu gravidity– genetický ultrazvuk plodu,
- ve stravě minimálně 75 g B/den a ne méně než 2 500 kcal,
- suplementace vitamínu – zvláště kyselina listová a pyridoxin,
- pravidelné kontroly, včetně biochemie a krevního obrazu – 1x za měsíc i častěji podle individuální potřeby.