

Bożena DIDYCYZ
Lucyna DOMAGAŁA
Jacek J. PIETRZYK

Zespół fenyloketonurii matczynej – problem nadal aktualny

The maternal phenylketonuria problem

Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium w
Krakowie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk

Dodatkowe słowa kluczowe:

fenyloketonuria (PKU)
hiperfenyloalaninemia (HPA)
fenyloketonuria matczyzna (PKU matczyzna)
fenyloalanina (phe)

Additional key words:

phenylketonuria (PKU)
hyperphenylalaninemia (HPA)
maternal phenylketonuria (MPKU)
phenylalanine (phe)

Fenyloketonuria (OMIM 261600) jest wrodzonym uwarunkowanym genetycznie błędem metabolizmu fenyloalaniny do tyrozyny. Nie leczona lub leczona niewystarczająco fenyloketonuria (PKU) prowadzi niekiedy do nieodwracalnego uszkodzenia mieliny. Podobnie wysokie stężenia fenyloalaniny we krwi kobiety ciężarnej z PKU wywierają teratogeny wpływ na rosnący i rozwijający się płód (w większości przypadków będący nosicielem), co prowadzi do wystąpienia zespołu fenyloketonurii matczynej (PKU matczynej). Na zespół ten składają się: mała masa ciała przy urodzeniu, małogłowie, upośledzenie rozwoju umysłowego, wady wrodzone układu krążenia, przewodu pokarmowego, układu kostnego. U kobiet ciężarnych z nieleczoną PKU znamienne częściej występują samoistne poronienia. Cel pracy: ocena wpływu hiperfenyloalaninemii kobiet ciężarnych z PKU na płód w zależności od kontroli metabolicznej w okresie pre- i postkonceptyjnym. Materiał i metody: pod opieką Poradni Chorób Metabolicznych Gabinetu Fenyloketonurii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie pozostaje 430 pacjentów z hiperfenyloalaninemią w wieku od 0 do 56 lat. W rejestrze Poradni znajdują się również dane o 50 ciążach 21 pacjentek z hiperfenyloalaninemią (od łagodnej do klasycznej PKU). Tylko 10 ciąż naszych pacjentek było planowanych – dietę niskofenyloalaninową obowiązkowo wprowadzono 3 miesiące przed i stosowano przez cały okres ciąży celem utrzymania poziomów fenyloalaniny w granicach od 2 do 6 mg/dl – 1 ciąża zakończyła się samoistnym poronieniem, pozostałe 9 – urodzeniem zdrowego potomstwa. Natomiast z 40 nieplanowanych ciąż 8 zakończyło się przedwczesnym poronieniem, a z pozostałych 32 ciąż urodziło się 24 (75%) dzieci z zespołem PKU matczynej, 1 dziecko zmarło w 1 roku życia, o 3 brak jakichkolwiek danych, a tylko 5 (15,6%) dzieci urodziło się klinicznie zdrowych (1 poród bliźniaczy). U dzieci z zespołem matczynej PKU rozpoznano: małogłowie w 17 przypadkach, wrodzoną

Phenylketonuria (OMIM 261600) is a congenital genetically conditioned error of metabolism phenylalanine to tyrosine. Being untreated or insufficiently treated phenylketonuria (PKU) sometimes leads to irreversible damage of myelin. Similarly, high phenylalanine concentration in the blood of pregnant woman with PKU exert the teratogenic effect on growing and developing foetus (in the majority of cases being the carrier of PKU), which leads to appearance of maternal phenylketonuria syndrome (MPKU syndrome). The features of MPKU syndrome consist: low weight at birth, the congenital heart defects, digestive tract defects, osseous arrangements, microcephaly, handicap of intellectual development. Spontaneous miscarriages at pregnant women with PKU are more often. The aim of work: the evaluation of influence hyperphenylalaninemia of pregnant woman with PKU on her foetus, depending on the metabolic control in the pre- and postconception period. Material and method: under the care of Outpatient Metabolic Clinic of University Children's Hospital in Cracow remain 430 patients aged from 0 to 56 years with hyperphenylalaninemia. In the register of Outpatient Metabolic Clinic there are the data about 50 pregnancies of 21 women with hyperphenylalaninemia (from mild hyperphenylalaninemia to classic PKU). Only 10 pregnancies were planned – the low-phenylalanine diet was obligatory introduced 3 months before conception and was applied throughout the whole period of pregnancy in order to maintain the levels of phenylalanine in the range of 2 to 6 mg/dl. One pregnancy finished with spontaneous miscarriage, the other 9 – the birth of healthy offspring. By contrast, out of 40 unplanned pregnancies 8 ended in spontaneous miscarriage, and of the remaining 32 unplanned pregnancies 33 children were born: 24 (75%) newborns with the maternal PKU features, 1 child died during the 1st year of life, 3 have the lack of any data, and only 5 (15.6%) children were born clinically healthy (1 twin

Adres do korespondencji:
Lek. med. Bożena Didycz
Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium
Kraków 30-663, ul. Wielicka 265
Tel.: 012 658 20 11 wewn. 1236
Fax: 012 658 44 46
e-mail: bozenadidycz@wp.pl

wadę serca i małogłowie u 6 dzieci, a małogłowie i atreżę odbytu u 1 dziecka. Spośród dzieci, urodzonych z nieplanowanych ciąż, jest dwoje (bliźnięta), których matka od 6 tygodnia ciąży powróciła do stosowania diety (średnia phe 6,37 mg/dl); dwoje dzieci matek, którym postępowanie lecznicze wdrożono od 18 i 32 tyg. ciąży (średnia phe 7,5 mg/dl) (o dzieciach tych brak szczegółowych danych, gdyż kobiety nie zgłosiły się z dziećmi do Poradni), u jednego dziecka, którego matka zgłosiła się i rozpoczęła terapię od 12 tygodnia wieku płodowego (średnia poziomów phe 10,37 mg/dl), obserwowane są cechy zespołu nadpobudliwości ruchowej. Wnioski: 1. Wszystkie ciążę u kobiet z hiperfenyloalaninemią powinny być planowane, co pozwoli uniknąć powikłań w postaci PKU matczynej. 2. Konieczna jest konsekwentna edukacja pacjentek z PKU i ich rodzin, dotycząca problemów PKU matczynej. 3. Konieczne jest również informowanie pediatrów, lekarzy rodzinnych i ginekologów-położników o zespole PKU matczynej.

Fenyloketonuria (PKU) jest genetycznie uwarunkowanym, dziedzicznym autosomalnie recesywnie zaburzeniem hydroksylacji fenyloalaniny do tyrozyny, spowodowanym defektem aktywności enzymu hydroksylazy fenyloalaniny (PAH). Od pierwszej wzmianki o fenyloketonurii przez *Asbjörna Föllinga* w 1934 roku do wdrożenia przesiewu noworodkowego w kierunku PKU w Stanach Zjednoczonych przez *Roberta Guthrie*go upłynęło 29 lat.

W Polsce pierwsze pilotażowe badania przesiewowe noworodków w kierunku PKU były podjęte z inicjatywy *K. Bożkowej* i *B. Cabalskiej* (IMIzDz w Warszawie) w 1964 roku [2]. Obligatoryjne badania przesiewowe w kierunku PKU wdrożono w 1985 roku. Wprowadzenie programu badań przesiewowych noworodków i możliwość efektywnej leczenia fenyloketonurii spowodowały [3], że obecnie w Polsce do okresu reprodukcyjnego dochodzą kobiety zdrowe fizycznie i psychicznie, które zakładają rodziny, pragną zdrowego potomstwa. Dlatego też w grupie tej ważny stał się problem fenyloketonurii matczynej, w którym istnienie choroby u matki związane jest z uszkodzeniem płodu w okresie ciąży [17].

Do chwili obecnej patogenezę embriopatii w zespole fenyloketonurii matczynej nie jest dokładnie poznana [18]. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto hipotezę, że płód matki, chorej na fenyloketonurię, w czasie trwania ciąży narażony jest przewlekłe na wysokie stężenia fenyloalaniny (phe). W przebiegu ciąży wyższe naturalnie selektywnie gromadzi wyższe stężenia aminokwasów, w tym fenyloalaniny, co powoduje, że po stronie płodu koncentruje się 1,6-2 razy więcej fenyloalaniny (gradient żożkowy phe) w porównaniu do stężenia we krwi kobiety ciężarnej (kobieta – 10,0 mg/dl, a płód – 15-20 mg/dl) [18].

Teoria *Appena* o hamowaniu syntezy białek przez duże stężenia fenyloalaniny, co w konsekwencji uniemożliwia prawidłowy rozwój struktur narządowych oraz produkcji neurotransmiterów [17], hamuje przecho-

birth). Among the children with maternal PKU syndrome: microcephaly was diagnosed in 17 cases, congenital heart defect and microcephaly in 6 children, and microcephaly and the anal atresia in 1 child. Among the children, born from unplanned pregnancies, there are two (twins), whose mother from the 6 week of gestation had returned to applying diet (average phe levels 6.37 mg/dl); two children of mothers who were conducting the therapeutic implemented since 18-th and 32-th weeks of gestation (average phe 7.5 mg/dl) (there is the lack of detailed data about these children, because the women are never reported to our Outpatient Clinic), and one child, whose mother raised and began the therapy from 12-th week of gestation (average phe levels 10.37 mg/dl), who presents the features of ADHD syndrome. Conclusions: 1. All pregnancies of women with hyperphenylalaninemia should be planned to avoid the complications in the form of maternal PKU syndrom. 2. It is essential to educate the women with PKU and their families about the problems concerning maternal PKU. 3. It is also necessary to inform pediatricians, family physicians and gynaecologists-obstetricians about the features of maternal PKU syndrom.

dzenie przez barierę krew-mózg prekursorów neurotransmiterów (tyrozyny i tryptofanu), znalazła potwierdzenie w wynikach doświadczeń prowadzonych w następnych latach [16].

Na skutek przewlekłego oddziaływania wysokich stężeń fenyloalaniny, a szczególnie w krytycznym okresie embriogenezy, u płodu dochodzi do poważnych uszkodzeń [4,5], a u noworodka obserwuje się zespół objawów, który jest wynikiem braku leczenia lub niedostatecznego leczenia choroby podstawowej u matki – zwany zespołem fenyloketonurii matczynej [2,3]. Na zespół ten składają się następujące objawy: zaburzenia wzrastania wewnątrzłonowego, małogłowie, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki, wady wrodzone serca, przewodów pokarmowych, cewy nerwowej [1].

Materiał i metody

W obserwacji Gabinetu Fenyloketonurii Poradni Chorób Metabolicznych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie pozostaje 430 pacjentów z fenyloketonurią (PKU)/hiperfenyloalaninemią (HPA) w wieku od 0 do 56 lat, w tym 81 kobiet w wieku powyżej 16 lat. W przesiewie noworodkowym, prowadzonym od 1985 roku przez Pracownię Badań Przesiewowych USD, PKU rozpoznano u 52 pacjentek. Z różnych powodów badania przesiewowe nie były wykonane u 3 pacjentek, co spowodowało, że obecnie są to osoby upośledzone umysłowo w różnym stopniu.

Pod opieką Poradni obecnie pozostaje dziesięć pacjentek, urodzonych przed 1985 rokiem, które wyłoniono w pilotażowym przesiewie noworodkowym, prowadzonym do 1985 roku przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie. U 16 pacjentek, które urodziły się przed 1985 rokiem i nigdy nie miały wykonywanych badań przesiewowych w okresie noworodkowym, rozpoznanie fenyloketonurii ustalono w wieku od 8 miesięcy do 2,5 lat, gdy już były obecne objawy opóźnienia rozwoju psychoruchowego. Rozwój umysłowy pacjentek, urodzonych przed 1985 rokiem, jest oceniany jako prawidłowy w 1 przypadku, lekkie upośledzenie rozwoju umysłowego rozpoznano u 8 pacjentek, umiarkowane u 4 kobiet, natomiast ciężkie u 3 kobiet (tabela 1).

Przeanalizowano retrospektywnie (od 1985 do 2008 roku) wszystkie ciążę kobiet chorych na fenyloketonurię klasyczną (phe bez kontroli dietetycznej >20 mg/dl), fenyloketonurię łagodną (phe 10-20 mg/dl) oraz hiperfenyloalaninemię łagodną (phe 6-10 mg/dl) w wieku >16

lat, pozostających obecnie pod opieką Gabinetu Fenyloketonurii. Oceniano kontrolę dietetyczną u kobiet z PKU/HPA w okresie pre- i postkonceptyjnym. Za dobrą kontrolę melaboliczną uznawano stabilizację stężeń fenyloalaniny (phe) we krwi w granicach 2-6mg/dl w okresie prekonceptyjnym oraz utrzymywanie takiej kontroli przez cały okres ciąży, a szczególnie w I i II trymestrze. Ponadto oceniano wiek płodowy, masę ciała i obwód głowy noworodka, występowanie wad rozwojowych oraz rozwój intelektualny dzieci matek z PKU/HPA.

Od rozpoczęcia obligatoryjnego badania przesiewowego noworodków w kierunku PKU w Poradni zarejestrowano 50 ciąż 21 kobiet z hiperfenyloalaninemią. W grupie tej jest 11 kobiet, u których rozpoznano fenyloketonurię przed 1985 rokiem, u 7 kobiet fenyloketonurię rozpoznano po 1985 roku, a u trzech kobiet, urodzonych przed 1985 rokiem i nie rozpoznanych w przesiewie noworodkowym, rozpoznano fenyloketonurię łagodną dopiero po urodzeniu potomstwa z cechami zespołu fenyloketonurii matczynej.

Wyniki

Tylko 10 (20%) ciąż spośród wszystkich 50 ciąż były planowane (u 7 z 21 kobiet (33,3%), jedna (10%) zakończyła się samodzielnym poronieniem).

Wszystkie planowane ciążę były prowadzone zgodnie z zaleceniami: stabilizacja stężeń fenyloalaniny w granicach wartości bezpiecznych (<6,0mg/dl) w 3 miesięcznym okresie prekonceptyjnym oraz utrzymanie takich stężeń phe przez cały czas trwania ciąży.

Jedna pacjentka przez okres dwóch ciąż była prowadzona przez Poradnię Metaboliczną Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, pozostałe ciążę były planowane i prowadzone w tutejszej Poradni.

Spośród pozostałych kobiet tylko u 2 pacjentek z klasyczną fenyloketonurią stosowano rygorystyczną dietę w okresie prekonceptyjnym z uwagi na fakt, że jedna z nich pozostawała na diecie niskofenyloalaninowej dość liberalnej, natomiast druga zaprzestała leczenia dietetycznego od 18 roku życia, powracając do diety przed każdą planowaną ciążą. Średnia stężeń phe we krwi pacjentek, obliczona na podstawie badań przeprowadzanych co 2 tygodnie w okresie pre- i postkonceptyjnym, mieściła

Tabela I

Kobiety z PKU/HPA > 16 roku życia, leczone w Poradni Chorób Metabolicznych Gabinet Fenylketonurii.
 Women with PKU/HPA >16 years old, treated in Outpatient Metabolic Clinic Diseases (PKU Cabinet).

Pacjentki:	Liczba	Rozwój umysłowy	Liczba
rozpoznane w przesiewie noworodkowym (urodzone po 1985 roku)	52	prawidłowy lub lekki stopień upośledzenia	52
późno rozpoznane i późno leczone (urodzone po 1985 roku)	3	upośledzenie w stopniu umiarkowanym ciężkim	2 1
późno rozpoznane i późno leczone (urodzone przed 1985 rokiem)	16	Prawidłowy upośledzenie w stopniu lekkim umiarkowanym ciężkim	1 8 4 3
rozpoznane w pilotażowym przesiewie prowadzonym przez IMiDz w Warszawie przed 1985 rokiem (leczone od chwili ustalenia rozpoznania)	10	Prawidłowy upośledzenie w stopniu lekkim umiarkowanym ciężkim	4 1 1 4
Ogółem:	81		Ogółem: 81

Tabela II

Kobiety z PKU/HPA i ich potomstwo.

Women with PKU/HPA and their offsprings.

	Liczba kobiet	Liczba ciąży	Małogłowię	Wady wrodzone serca	Inne wady
Kobiety, rozpoznane przed 1985r. r	11	30	14	5	
rozpoznane po 1985r.	7	11	5	1	1 atrezja odbytu
rozpoznane po urodzeniu dzieci z objawami MPKU,	3	9	5		
Ogółem:	21	50	24	6	1 atrezja odbytu

się <6,0 mg/dl (1,63-5,74 mg/dl).

Pozostałe 4 pacjentki nie stosowały terapii dietetycznej z uwagi na stabilne poziomy pHe (<6,0 mg/dl), co wynikało z postaci choroby – łagodnej fenylketonurii (tabela III).

W wyniku prawidłowo prowadzonych pod względem metabolicznym 9 ciąży urodziło się 9 zdrowych dzieci (tabela III).

Pozostałe 40 (80%) ciąży nie były planowane. Kobiety z PKU, które urodziły dzieci z nieplanowanych ciąży, nie stosowały diety leczniczej lub stosowały ją niewystarczająco w okresie prekonceptyjnym. Nieplanowane ciąże u kobiet z PKU/HPA dwukrotnie częściej kończyły się samoistnym poro-

nieniem (8 z 40 ciąży – 20%), z pozostałych 32 nieplanowanych ciąży urodziło się 33 dzieci (jedna ciąża bliźniacza), z tego 24 (72,7%) – z cechami zespołu PKU matczynej: 24 (72,7%) dzieci z małogłowiem, 6 (18,8%) dzieci z wrodzonymi wadami serca oraz jedno (9%) dziecko z atrezią odbytu (tabela II, III).

Osiem ciężarnych zastosowało dietę późno w ciąży – od 6 tyg. lub nawet od 28 tyg. Stężenia pHe najczęściej nie były oznaczane w ciąży, a skontrolowane przypadkowo wynosiły znacznie powyżej zalecanego 6,0mg/dl (10,9-31,96 mg/dl). Wdrożona w tym okresie terapia u 4 z 8 pacjentek z PKU,

pozostających pod kontrolą lekarską i dietetyczną, wobec czego świadomych zagrożenia wystąpienia zespołu PKU matczynej u ich potomstwa, pozwoliła na urodzenie 5 (15,6%) dzieci klinicznie zdrowych. Były to dwoje dzieci (bliźnięta), których matka od 6 tygodnia ciąży powróciła do diety (średnia pHe 6,37mg/dl); dwoje dzieci matek, którym postępowanie lecznicze wdrożono od 18 i 32 tyg. ciąży (średnia stężenie pHe 7,5mg/dl) (o dzieciach tych brak szczegółowych danych, gdyż kobiety nie zgłosiły się z dziećmi do Poradni); jedno dziecko, którego matka zgłosiła się i rozpoczęła terapię od 12 tygodnia ciąży (średnia pHe 10,37mg/dl), pozostaje w obserwacji z powodu występujących u niego cech zespołu nadpobudliwości ruchowej (tabela IV). Z pozostałych 4 nieplanowanych ciąży urodziło się 4 dzieci, z których jedno zmarło w okresie niemowlęcym w następstwie powikłań wcześniaczych, natomiast o 3 dzieci nie udało się uzyskać szczegółowych danych.

Rozwój umysłowy dzieci urodzonych z ciąży nieplanowanych, pozostających pod opieką Poradni, jest upośledzony w stopniu znacznym u 1 dziecka (3%), w stopniu umiarkowanym u 14 dzieci (43,8%), w stopniu lekkim u 4 dzieci (12,5%), nieznanne są oceny psychologiczne 9 dzieci, pod opieką psychologiczną pozostaje 1 dziecko, natomiast 3 dzieci, urodzonych w 2008 roku, wymagają kontynuacji obserwacji psychologicznej.

U dzieci kobiet, które w ciąży nie stosowały leczenia dietetycznego, obserwowano tendencję do małej masy ciała przy urodzeniu w stosunku do wieku płodowego – 13/32 dzieci (40,6%).

Uzyskane wyniki pozwalają twierdzić, że nieplanowane ciąże u kobiet z PKU/HPA znacznie częściej kończą się przedwczesnymi samoistnymi poronieniami. Noworodki z takich ciąży rodzą się z małą, w stosunku do wieku płodowego, masą ciała. U kobiet z PKU/HPA z nieplanowanych ciąży w 75% rodzą się dzieci z zespołem PKU matczynej i upośledzeniem rozwoju umysłowego. Nasze obserwacje również potwierdzają konieczność przestrzegania zaleceń dietetycznych przez kobiety z PKU/HPA planujące

Tabela III

Planowane ciąże w latach 1995-2008.

Planned pregnancy in years 1995-2008.

Postać choroby	ID	Liczba dzieci	Liczba ciąży	Dieta prekonc.	Średnia pHe			Objawy MPKU
					I trym.	II trym.	III trym.	
Klasyczna PKU	KI	2	I	Tak	dane nie zachowały się			brak
	GJ	1	I	Tak	3,18	1,63	1,63	brak
	B-ZA	2	I	Tak	4,07	1,94	5,74	brak
Klasyczna PKU ogółem:		5	5	5	dane w IMiDz			brak
Łagodna PKU		-	-	-	dane w IMiDz			brak
HPA łagodna	WE	1	I	Tak	dane nie zachowały się			brak
	LP	1	I	Nie	4,5	2,68	2,01	brak
	HA	1	II	Nie	Sam. poron.			
	SE	1	I	Nie	4,55	3,27	2,46	brak
HPA łagodna ogółem:		4	5	1	2,76	2,1	1,95	brak
Ogółem:		9	10	Tak - 6; Nie - 4	3,94	2,68	2,14	



Fotografia 1

Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na publikowanie zdjęć bez zasłaniania oczu



Fotografia 2

Fotografia 3

ciążę, co pozwala zapobiec wystąpieniu zespołu PKU matczynej. Pamiętać należy także o możliwości urodzenia dzieci z zespołem PKU matczynej przez kobiety, które nie były objęte powszechnym przesiewem noworodków w kierunku fenylketonurii.

Dyskusja

Zespół PKU matczynej jest najcięższym powikłaniem ciąży u kobiety z nie leczoną lub leczoną niedostatecznie PKU. Pierwsze doniesienia o zespole fenylketonurii matczynej pojawiły się w 1956 roku, były to obserwacje amerykańskiego pediatry Denta. W publikacji zatytułowanej „Czynniki etiologiczne opóźnienia umysłowego” opisał on troje upośledzonych umysłowo dzieci matki z nie leczoną PKU. W kolejnych latach pojawiały się doniesienia o „Wrodzonych nieprawidłowościach u potomstwa matek z fenylketonurią” *Stevensona i Huntleya* w 1967r., a w 1973r. *Peny* w pracy „Nierozpoznana fenylketonuria w wieku dorosłym – wskazówki dla położników i psychiatrów” jednoznacznie wykazał korelację pomiędzy stopniem upośledzenia umysłowego u dzieci, a wysokimi stężeniami fenylalaniny we krwi matek [17].

W przeprowadzonym w latach 1984-2000 dużym wieloosrodkowym badaniu *International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria* [7, 10-12] zbadano 572 noworodków matek chorych na PKU stwierdzając jednoznacznie, że 73% dzieci matek z wysokimi stężeniami phe w krytycznych okresach ciąży rodzi się z małogłowie, 92% dotkniętych jest upośledzeniem umysłowym, wrodzone wady serca występują u 12%, u 40% noworodków występują wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrastania [13, 19, 20].

Ta sama grupa ekspertów doszła do



wniosku, że kobiety z PKU w okresie prekoncepcyjnym i przez całą ciążę powinny utrzymywać stężenia phe <6mg/dl w surowicy krwi. Podnoszono również problem identyfikacji wszystkich kobiet z PKU, które w dzieciństwie były leczone i odstąpiły od diety niskofenylalaninowej. Zwracano uwagę na możliwość identyfikacji kobiet z łagodną PKU, którym nie wykonywano nigdy noworodkowych badań przesiewowych, a urodziły dzieci z embriopatią fenylalaninową – zespołem fenylketonurii matczynej [8, 9, 14].

Uzyskane wyniki analizy przebiegu 50 ciąż u 21 kobiet z PKU/HPA potwierdzają, że wysokie stężenia phe we krwi w I i II trymestrze ciąży wywierają teratogeny wpływ na rosnący płód. U kobiet ze znaczącą hiperfenylalaninemią w pierwszym okre-

sie ciąży samoistne poronienia wystąpiły dwukrotnie częściej (8/40 vs 1/10) w porównaniu do kobiet, u których zachowana została kontrola metaboliczna w okresie pre- i postkoncepcyjnym.

Małogłowie (75%) oraz towarzysząco temu upośledzenie rozwoju umysłowego (w stopniu umiarkowanym 53,13% lub w stopniu lekkim 6,25%), są najczęściej występującymi objawami u dzieci matek z nieleczoną lub leczoną niewystarczająco w ciąży PKU/HPA. Wrodzone wady serca wystąpiły u 18,8% dzieci, a atrezja odbytu w jednym przypadku ciąży niekontrolowanych metabolicznie. Zaburzenia wewnątrzłonowego wzrastania płodu, a w kosekwencji mała masa dziecka przy urodzeniu, występowały u 40,6% dzieci urodzonych z nieplanowanych ciąż.

Tabela IV
Nieplanowane ciąże z lat 1995-2008.
Unplanned pregnancies in years 1995-2008.

Postać choroby	ID	Kolejność ciąży	Liczba urodz. dzieci	Samoistne poronienia	Dieta prekonc.	Dieta w ciąży	Stężenia pch w ciąży			Hbd	Masa urodz.	Rozwój umysł.	Malo glowie	Wady serca	Inne cechy zespołu	Inne objawy u dziecka
							I trym.	II trym.	III trym.							
Klasyczna PKU	SA	I			nie	brak			36	2 400	umiark.	m	VCC			
		II				brak			40	?	umiark.	m	VCC			
		III				brak			40	2600	umiark.	m	VCC			
		V		IV		brak			40	2 100	?	m	-			
		VI				brak			?	2 230	?	m	m	VCC		
		VII		6		brak			?	?	?	?	?	?	brak danych	
	KH	II	1	I	nie	brak brak	28,26- 31,96		40	2 600	umiark.	m	VCC			
	CB	I			nie	brak	5,0		36	1 700	zgon	-	-			
II					brak od 6 tyg. od 6 tyg.	4,11	4,5	40	2 240	II=102 II=98						
blizniacza		3				brak od 8 tyg. brak od 6 tyg.			40	2 130						
	GB	II		I	nie	brak	12,7		-	2 900	umiark.	m				
III		2	IV		brak	13,7		40	2 150	lekkie	m					
	TD	I	2		nie	brak od 28tyg.	22,05		41	1 700	umiark.	m				
II		2			nie	brak od 28tyg.	22,05	4,27	37	2 700	umiark.	m				
	ZA	I			nie	brak			42	2 680	umiark.	m				
II					nie	brak			?	2 500	umiark.	m				
III					nie	brak od 17tyg.	10,9		40	?	umiark.	m				
IV			5			brak			42	2 600	umiark.	m				
V						brak			?	?	?	?			atrezja odbytu	
	KO	I			nie	od 28tyg.	29		41	3 060	umiark.	m				
II		2			nie	brak		14,3	40	3 200	umiark.	m				
	SA	III	1	I	nie	brak			-	-	-	-				
IV				II		brak			39	2 900	?	-		pozost. w obs.		
	KK	I	2		nie	od 12tyg. brak	12,3	5,81	39	2 780		m			ADHD?	
II					nie	brak	17,64		40	2 600	?	m			pozost. w obs.	
	DE	I	1		nie	brak			27	850	?	m				
Lagodna PKU	GE	I	1		nie	od 8 tyg.	15,61	13,06	39		?	m	VCC			
Brak rozpoznania przed urodzeniem dzieci po ustaleniu rozpoznania	ML	II		I	nie	brak			-	-	-	-				
		III				brak			40	2 100	lekkie	m				
		IV				brak			36/37	2 250	lekkie	m				
		V	4			brak od 14tyg.	8,3	2,8	40	2 555						
										40	3 100					
	LL	I	2		nie	brak			40	3 400	umiark.	m			PKU	
II					brak			40	2 750	lekkie	m					
	HE	II	1	I	nie nie	brak brak	15,1	15,1	-	2 200	ciężkie	m	-		PKU, Epi	

Dieta niskofenyloalaninowa wdrożona w I, a czasami nawet II trymestrze ciąży nie pozwala skutecznie zapobiec wystąpieniu „embriopatii fenylalaninowej”. Natomiast stała edukacja dziewczynek i kobiet z PKU/HPA, planowanie i prowadzenie ciąży przy stałym monitorowaniu stężeń phe we krwi pacjentek i wsparciu najbliższego otoczenia oraz prowadzących ciężę lekarzy i dietetyków, pozwalają na uzyskanie pozytywnych efektów i zagwarantowanie urodzenia dziecka bez objawów PKU matczynej.

Przesiew noworodkowy oraz szybko wdrożone i przestrzegane leczenie dietetyczne fenylketonurii spowodowały, że obecnie w Polsce do okresu prokreacyjnego dochodzą kobiety zdrowe fizycznie i psychicznie, które zakładają rodziny, pragną i mogą mieć zdrowe potomstwo. W obecnych czasach istnieje także dość liczna grupa pacjentek z PKU, które, zgodnie z wcześniejszymi obowiązującymi rekomendacjami, zaprzestały leczenia dietetycznego z zaleceniem powrotu do diety w okresie prekoncepcyjnym i w ciąży, a będąc w zaawansowanej ciąży „przypominały” sobie o istnieniu choroby od urodzenia. Nierzadko do grona pacjentów Poradni Fenylketonurii dołączają także kobiety z łagodną hiperfenylalaninemią lub fenylketonurią łagodną, urodzone przed 1985r., z „epoki przedprzesiewowej”, które zostały rozpoznane po urodzeniu własnych dzieci z objawami zespołu fenylketonurii matczynej. Wyniki analizy danych naszych pacjentek oraz historii ciąż, w wyniku których urodziły się dzieci z objawami matczynej PKU, wydają się to potwierdzać.

Opis przypadku TD

Pacjentka TD (lat 34) zgłosiła się do Gabinetu Fenylketonurii skierowana przez ginekologa-położnika w 27 tygodniu trwania ciąży. Powodem zgłoszenia się była fenylketonuria, o istnieniu której kobieta „przypomniała” sobie przypadkowo. Po konsultacji z neonatologiem lekarz prowadzący pokierował pacjentkę do specjalistycznej poradni.

Przy zbieraniu wywiadu okazało się, że u TD chorobę rozpoznano w przesiewie noworodkowym, od 3 miesiąca życia miała wdrożone leczenie, a do 18 roku życia pozostawała pod kontrolą IMiDz w Warszawie. Matka pacjentki poinformowała ją, że może zaprzestać stosowania diety. Starszy brat pacjentki cierpi na znacznego stopnia upośledzenie umysłowe z powodu późno rozpoznanej fenylketonurii. U brata pacjentki rozpoznanie ustalono w wieku 5 lat po rozpoznaniu PKU u TD.

Z pierwszej ciąży pacjentki urodził się chłopiec z małogłowie i deformacjami kostnymi. Z tego powodu dziecko było konsultowane w Poradni Genetycznej, gdzie matka nie ujawniła choroby, na którą cierpiała od urodzenia (fotografia 1).

Ciąża, z którą zgłosiła się pacjentka, była II w kolejności. Oznaczone w chwili zgłoszenia stężenie phe wynosiło 22,05 mg/dl. Podjęto próbę wdrożenia diety niskofenyloalaninowej, osiągającą pożądane „bezpieczne dla płodu” poziomy phe dopiero w ostatnim trymestrze jej trwania. Pacjentka we właściwym terminie urodziła kolejnego syna z ob-

jawami małogłowie, z odpływami pęcherzowo-moczowodowymi. Obecnie stwierdza się, że rozwój umysłowy dziecka jest umiarkowany (fotografia 2).

Opis przypadku KK

Pacjentka KK (lat 17), rozpoznanie PKU ustalono w przesiewie noworodkowym, pozostawała w opiece Gabinetu Fenylketonurii od urodzenia. Leczenie dietetyczne zostało wdrożone we właściwym czasie, ale w miarę dorastania dziewczynki dieta stawała się coraz bardziej liberalna, kontrolowane stężenia phe były bardzo wysokie, oceny rozwoju umysłowego mieściły się na dolnej granicy normy dla wieku (brak rzetelnej współpracy ze strony rodziców, brak akceptacji choroby przez otoczenie).

Wobec zawsze realnego zagrożenia, którym jest zespół fenylketonurii matczynej, w Poradni jest prowadzona regularna edukacja dziewczynek i kobiet, mająca na celu profilaktykę tego zespołu: uświadcianie o konieczności planowania ciąży, zasadach diety w okresie pre- i postkoncepcyjnym.

Nasza pacjentka będąc w wieku 17 lat zgłosiła się do Poradni w 12 tygodniu ciąży, oznaczone w tym okresie stężenie phe wynosiło 20,5mg/dl. Natychmiast przy współudziale małżonka kobiety podjęto restrykcyjne działania dietetyczne, uzyskując w dość krótkim terminie pożądaną kontrolę metaboliczną. KK urodziła o czasie córkę bez objawów zespołu wad wrodzonych powszechnych dla PKU matczynej, która natomiast pozostaje w stałej obserwacji psychologicznej z powodu podejrzenia zespołu nadpobudliwości ruchowej.

Wydawało się, że sytuacja została szczęśliwie opanowana, gdy pacjentka pojawiła się w Poradni z kolejnym dzieckiem, które miało małogłowie (obwód głowy przy urodzeniu – (-3,2)SD). O swojej II ciąży nie poinformowała lekarzy prowadzących w Poradni PKU, diety nie stosowała (fotografia 3).

Opis przypadku ML

Po raz pierwszy pacjentka ML (lat 35) zgłosiła się do Poradni Genetycznej USD w 2000r. z dwójką dzieci z wrodzonym małogłowie i opóźnieniem rozwoju umysłowego celem diagnostyki. Przy zbieraniu wywiadu okazało się, że pierwsza ciąża pacjentki obumarła wewnątrzmacicznie w III trymestrze, z następnymi dwoma o czasie urodziła dzieci z małą masą ciała: 2 100 g i 2 250 g i małogłowie, z upośledzeniem umysłowym w stopniu umiarkowanym, a z IV ciąży urodziła dziecko z anomaliami kostnymi kończyn dolnych (stopy końsko-szpotałe).

Z osobniczego wywiadu ML stwierdzono, że ma ona wykształcenie podstawowe, skończyła szkołę fryzjerską, ale w zawodzie pracowała krótko. W kontakcie osobistym początkowo nieco skrupowana, powolna, na postawione pytania odpowiadała po dłuższym zastanowieniu, niektórych pytań nie rozumiała. Społecznie zorientowana prawidłowo. Pacjentka o jasnej karnacji, niebieskie oczy. Oznaczony poziom fenylalaniny wynosił 16,7 mg/dl, co pozwoliło na rozpoznanie u ML łagodnej fenylketonurii.

U dzieci z C II i III, jako przyczynę wrodzonego małogłowie, rozpoznano zespół fenylketonurii matczynej. Z uwagi na wiek ML zaproponowano przejście na dietę niskofenyloalaninową ze szczególnym uwzględnieniem prawdopodobnych przyszłych ciąż. W listopadzie 2005r. pacjentka będąc na dość liberalnej diecie, z poziomem phe 10,19 mg/dl, zgłosiła się do Poradni w 12 tyg. V ciąży. Podjęto interwencję dietetyczną celem ustabilizowania poziomów phe w granicach wartości bezpiecznych dla płodu (<6,0 mg/dl), co napotkało u pacjentki na wielkie trudności z uwagi na bardzo złą tolerancję bezfenylalaninowej mieszanki. Z ciąży tej ML urodziła w fizjologicznym terminie zdrowego syna z masą ciała 3 100g.

Drogi, które doprowadziły nasze Pacjentki do Poradni Fenylketonurii, są jak widać różne, natomiast los ich potomstwa w przypadku, gdy choroba podstawowa nie jest leczona, jest podobny. Zespół PKU matczynej jest powikłaniem ciąży u kobiety z nie leczoną lub niedostatecznie leczoną PKU, którego można uniknąć. Potwierdzają to wyniki przeprowadzonej analizy oraz losy dzieci naszych pacjentek z PKU, które nie odbiegają od danych uzyskanych w *International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria*.

Wnioski

Kobiety z hiperfenylalaninemią powinny planować wszystkie ciążę i przestrzegać obowiązujących zaleceń i protokołów dietetycznych. Konieczna jest także konsekwentna edukacja pacjentek z PKU i ich rodzin, dotycząca problemów PKU matczynej. Z uwagi na możliwość urodzenia dzieci z zespołem PKU matczynej przez kobiety, które nie wiedzą o istnieniu swojej choroby, a poszukują pomocy dla dzieci u specjalistów z powodu małogłowie, upośledzenia rozwoju umysłowego, wad wrodzonych serca, atrezji różnych odcinków przewodu pokarmowego, niezbędnym wydaje się informowanie pediatrów, lekarzy rodzinnych i ginekologów-położników o zespole PKU matczynej.

Piśmiennictwo

1. Bachman R.P., Schoen E.J., Backstrom M.V. et al.: Phenylalanine embryopathy in thrane siblings implications of maternal diet therapy (letter). *Am. J. Dis. Child.* 1993, 147, 22.
2. Bożkowska K. i wsp.: Ocena przydatności badań przesiewowych u noworodków w świetle 35 lat doświadczeń własnych. *Med. Wieku Rozw.* 1999, III, 4, 529.
3. Cabalska B., Nowaczewska I., Sendecka E.: 25-letnie doświadczenie we wczesnym leczeniu fenylketonurii. *Klinika* 1994, 14, 2.
4. Gambol P.J.: Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. *J. Ped. Nurs.* 2007, 22, 2, 128.
5. Guttler F., Azen C., Guldberg P. et al.: Impact of the phenylalanine hydroxylase gene on maternal phenylketonuria outcome. *Pediatrics* 2003, 112, 1530.
6. Koch R., Friedman E., Azen C. et al.: The international collaborative study on maternal phenylketonuria: status report 1998. *Eur. J. Pediatr.* 2000, (Suppl 2).
7. Koch R., Hanley W., Levy H. et al.: The Maternal phenylketonuria international study: 1984-2000. *Pediatrics* 2003, 112, 1523.
8. Koch R.: Maternal phenylketonuria: the importance of early control during pregnancy. *Arch. Dis. Child.* 2005, 90, 114.
9. Krishnamoorthy U., Dickson M.: Maternal phenylketonuria in pregnancy. *The Obstet. Gin.* 2005, 7, 28.
10. Lee P.J., Liuburn M., Baudin J.: Maternal phenylke-

- tonuria: experience from United Kingdom. *Pediatrics* 2003, 112, 1553.
11. **Lee P.J., Ridout D., Walter J.H., Cockburn F.**: Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 2005, 90, 143.
 12. **Levy H.L., Waisbren S., Guttler F. et al.**: Pregnancy experiences in the women with mild hyper-phenylalaninemia. *Pediatrics* 2003, 112, 1548.
 13. **Magee A.C., Ryan K., Moore A., Trimble E.R.**: Follow up of fetal outcome in cases of maternal phenylketonuria in Northern Ireland. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 2002, 87, 141.
 14. **Matalon K.M., Acosta P.B., Azen C.**: Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003, 112, 1534.
 15. **Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria.** Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch. Dis. Child.* 1993, 68, 426.
 16. **Scriver C.R.**: Science, medicine and phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1994, 404, (Suppl.), 83, 60.
 17. **Sendecka E.**: Zespół fenylketonurii matczynej. Wybrane choroby metaboliczne u dzieci pod redakcją B. Cabalskiej. *Wyd. Lek. PZWL, Warszawa* 2002, 106-14.
 18. **Tolmie J.L., Harvie A., Cockburn F.**: The teratogenic effects of undiagnosed maternal hyperphenylalaninemia: a case of prevention? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992, 99, 347.
 19. **Waisbren SE, Hanley W, Levy HL et al.**: Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria. *JAMA* 2000, 283, 756.
 20. **Widaman K., Azen C.**: Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the international maternal PKU collaborative study. *Pediatrics* 2003, 112, 1537.