

Fenylketonurie

De vele gezichten van een genetische aandoening

Dr Harold W de Valk

Internist-endocrinoloog UMC Utrecht

Genetische metabole aandoeningen

- DNA-mutatie leidt tot een metabole verandering
- Genotype-fenotype relatie (verschillende mutaties in hetzelfde enzym)
- Mutaties in verschillende enzymen geven eenzelfde biochemisch effect
- Tekort aan het product
- Teveel aan de precursor(s)
- Teveel/tekort aan een andere metaboliet
- Rol voor andere genetische invloeden bij klinische expressie
- Rol voor andere mechanismen bij klinische expressie

Onderwerpen

- Aetiologie en pathofysiologie
- Geschiedenis
- Frequentie
- Symptomatologie
- Diagnose
- Behandeling en bewijs van effect
- Prognose

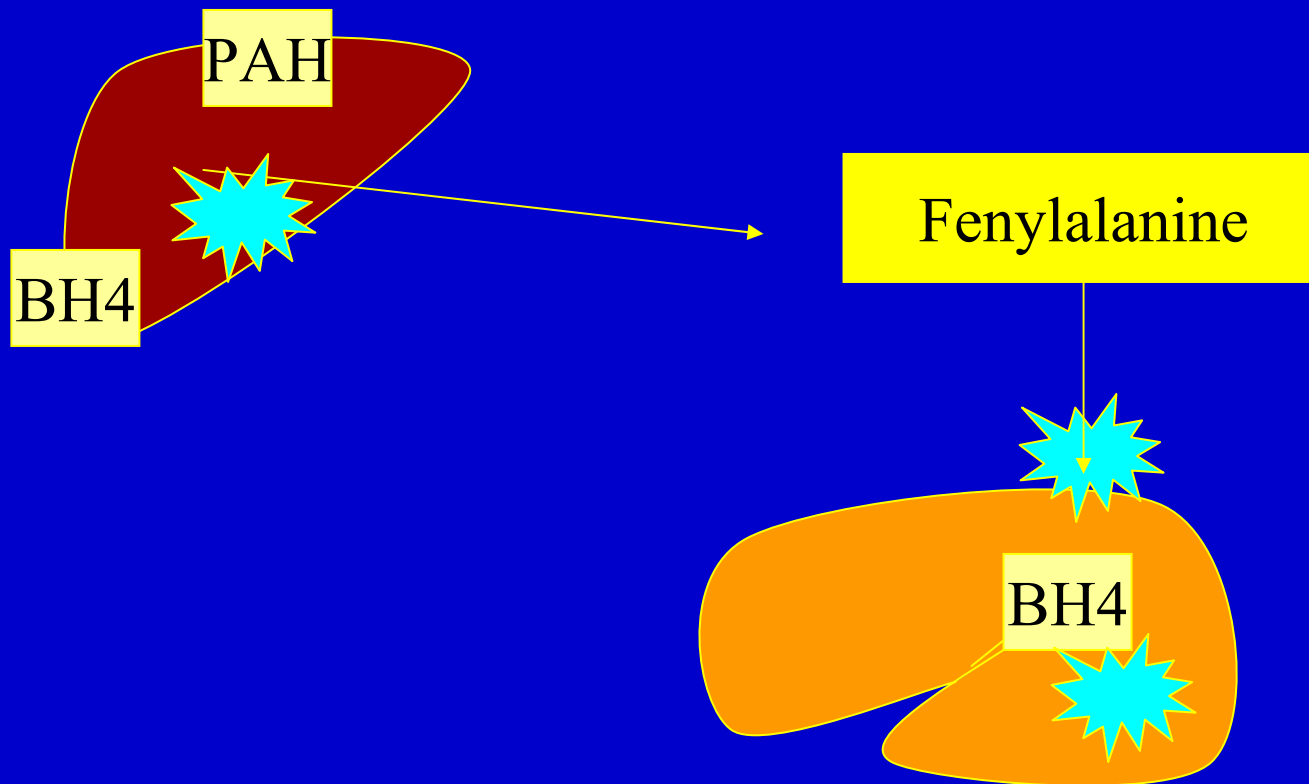
Aetiologie

- PKU is een autosomaal recessief overervende aandoening
- Frequentie (genotype) 1/18.000 neonaten
- Mutatie leidt tot een verandering in het enzym **Fenylalanine hydroxylase** (PAH)
- DNA-mutatie op chromosoom 12
- Variant (“maligne PKU”) door defect in cofactor metabolisme
- Centraal staat **hyperfenylalaninemie**

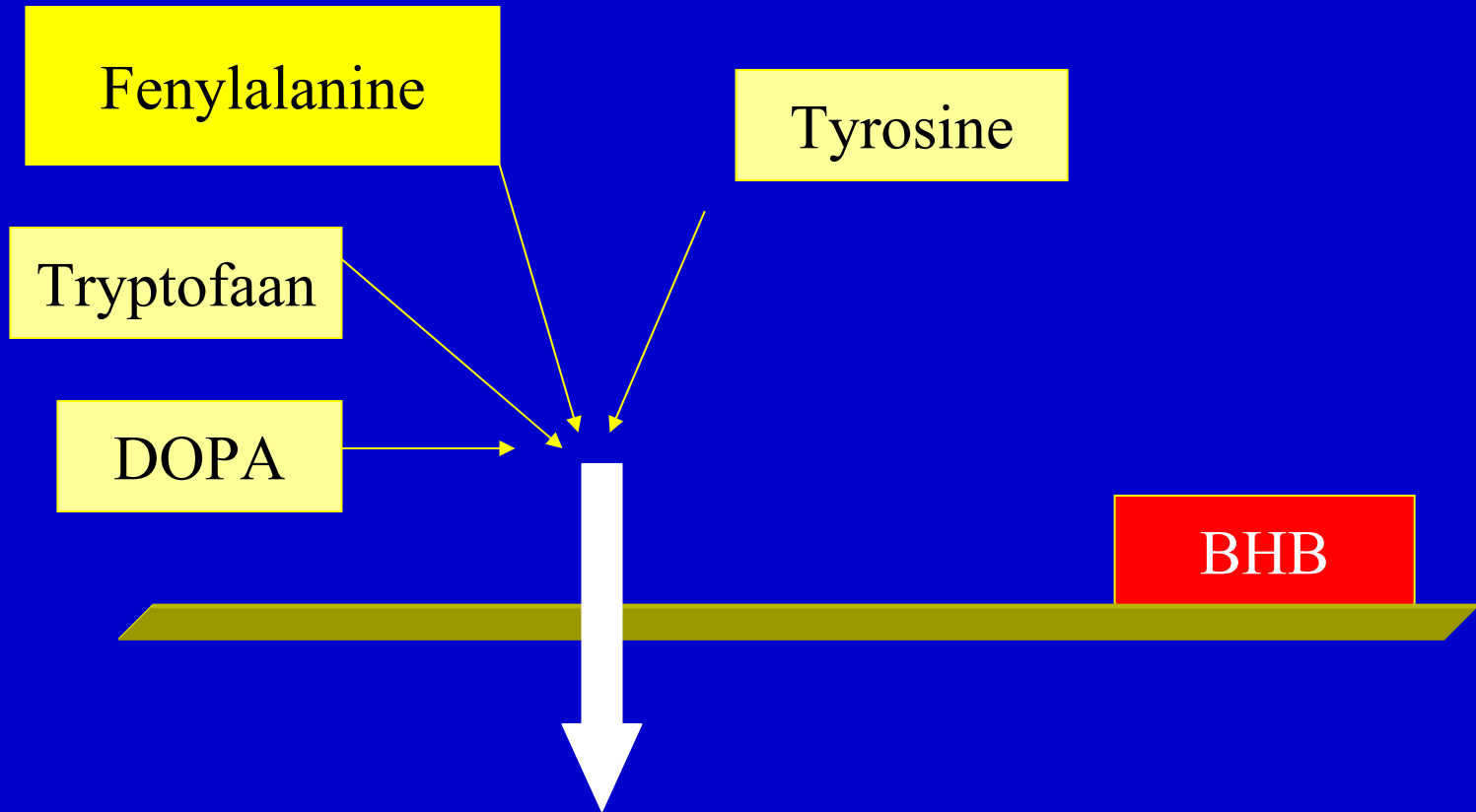
DNA Mutaties

- Locus Fenylalaninehydroxylase Chr 12
- Vele mutaties
- 80% verklaard door 6 mutaties

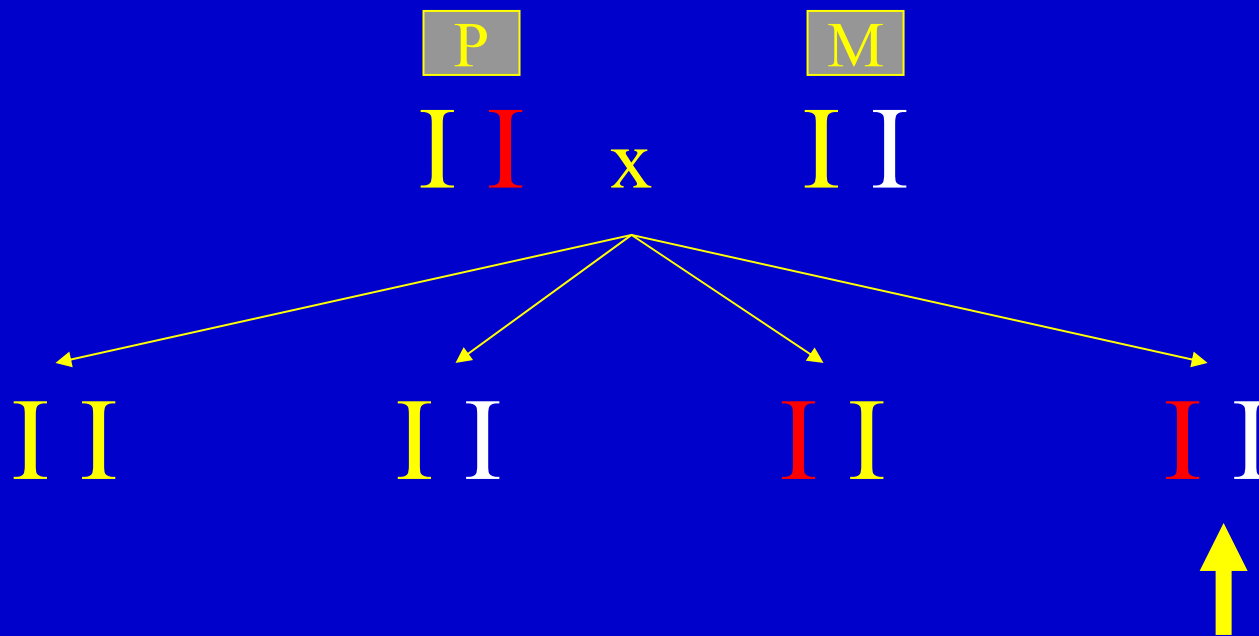
Metabolisme



Metabolisme



Autosomaal recessieve overerving



Geschiedenis PKU

- 1934: Fjølling (Noorwegen):
Twee geretardeerde broers met een verhoogde uitscheiding fenylketonen in de urine
- 1935: Penrose (Engeland):
Familie met “amentia phenylketonuria”

INHERITANCE OF PHENYLPYRUVIC
AMENTIA (PHENYLKETONURIA)

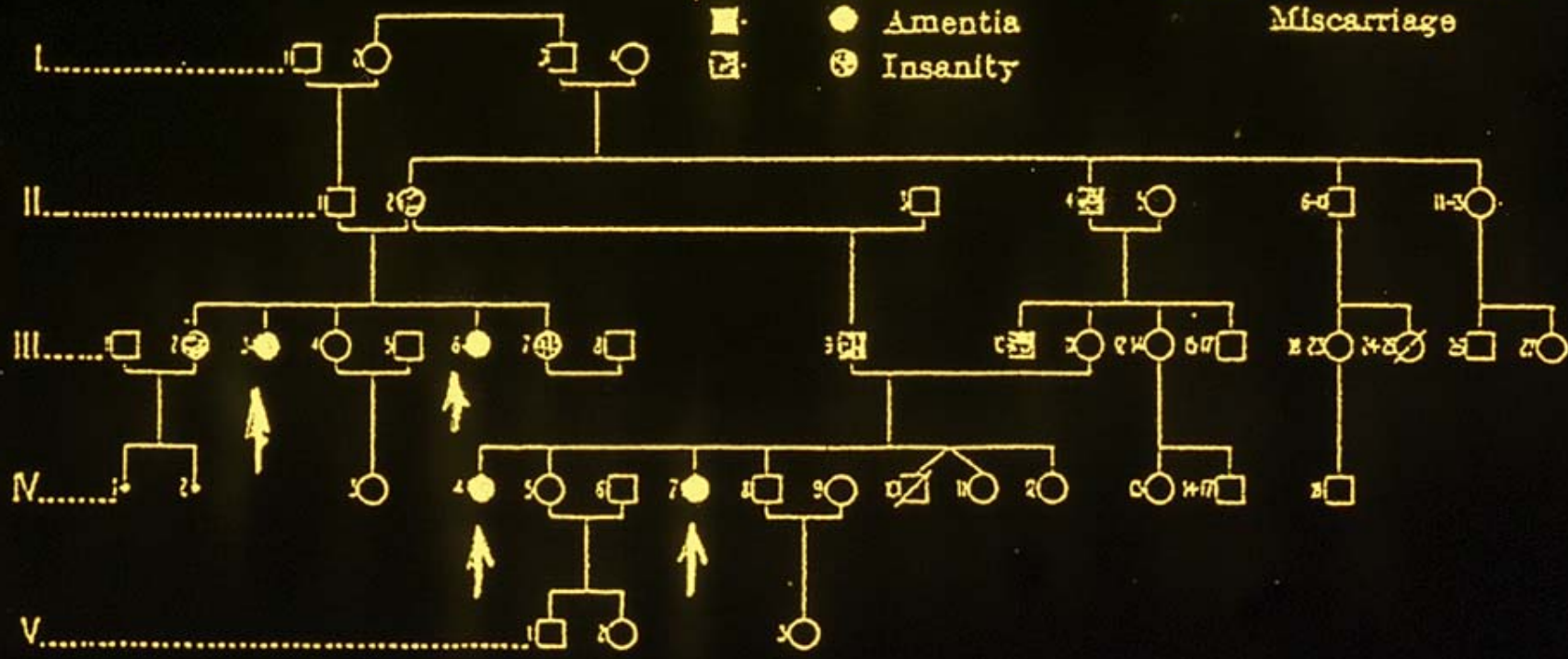
By L. S. PENROSE, M.D. Camb.

RESEARCH MEDICAL OFFICER, ROYAL EASTERN COUNTIES'
INSTITUTION, COLCHESTER

A PEDIGREE OF PHENYLKETONURIA

Male Female
 □ ○ Normal
 ■ ● Amentia
 ⊠ ⊕ Insanity

♂/♀ Died in infancy
 ⊘ Miscarriage



Geschiedenis PKU

‘Aged 41; imbecile; mental age 4 years and 3 months. Excitable and talkative, stumbles over her words, and uses them in the wrong sense; she can run about, feed herself, and keep herself clean with supervision, (...). The head is small. (...) Tendon reflexes were exceptionally brisk’.

Geschiedenis van PKU

Patient IV-7:

“Idiot; never learned to talk but could say one or two words which she used for anything and everything; no fits; unable to walk but showed no definite signs of paralysis; unable to attend to herself; died age 15”.

Geschiedenis van PKU

Patient III-3:

“Idiot-quite helpless; died at age 4 years”.

Patient III-6:

“Idiot; never sat up; quite helpless; died at age 4 years”.

Voorkomen van PKU

Voorkomen PKU (n/miljoen geboorten)

Turkije	385	Maligne PKU	1-2
Schotland	190		
Tsjecho-Slow.	150		
Polen	130		
Hongarije	90		
Frankrijk	75		
Denemarken	85		
Noorwegen	70		
Zweden	25		
Finland	5		
Engeland (London)	70		
Nederland	56		
Italie	60		
China	60		
Canada	45		
Japan	7		

Symptomatologie

- Symptomatologie is vooral cerebraal
 - cognitieve stoornissen
 - denkstoornissen
 - gedragstoornissen
 - neurologische afwijkingen
- Huidsymptomen

Diagnose

- Diagnose op basis van vertraagde ontwikkeling
- Diagnose bij geboorte in familie met een aangedaan kind
- Diagnose door neonatale screening

Neonatale screening

Voorwaarden voor neonatale screening

- Voldoende frequentie van de aandoening
- Gemakkelijke, valide en goedkope methode van screening
- Zinvolle behandeling voorhanden
- Voorbeelden:
 - PKU
 - Congenitale hypothyreoïdie

Preliminary Communication

INFLUENCE OF PHENYLALANINE INTAKE
ON PHENYLKETONURIA .

Effect van behandeling van PKU

Heinz Bickel (1954)

“She was an idiot and unable to stand, walk, or talk; she showed no interest in her food or surroundings, and spent her time groaning, crying, and banging her head”.

Effect van behandeling van PKU

“During a four-week preliminary period, when no phenylalanine was permitted, no definite clinical change other than loss of weight was observed”.

Effect van behandeling van PKU

“During continued outpatient treatment a gradual improvement in the child’s mental state took place within the next few months; she learnt to crawl, to stand, and to climb on chairs; her eyes became brighter; her hair grew darker; and she no longer banged her head or cried continuously”.

Effect van behandeling van PKU

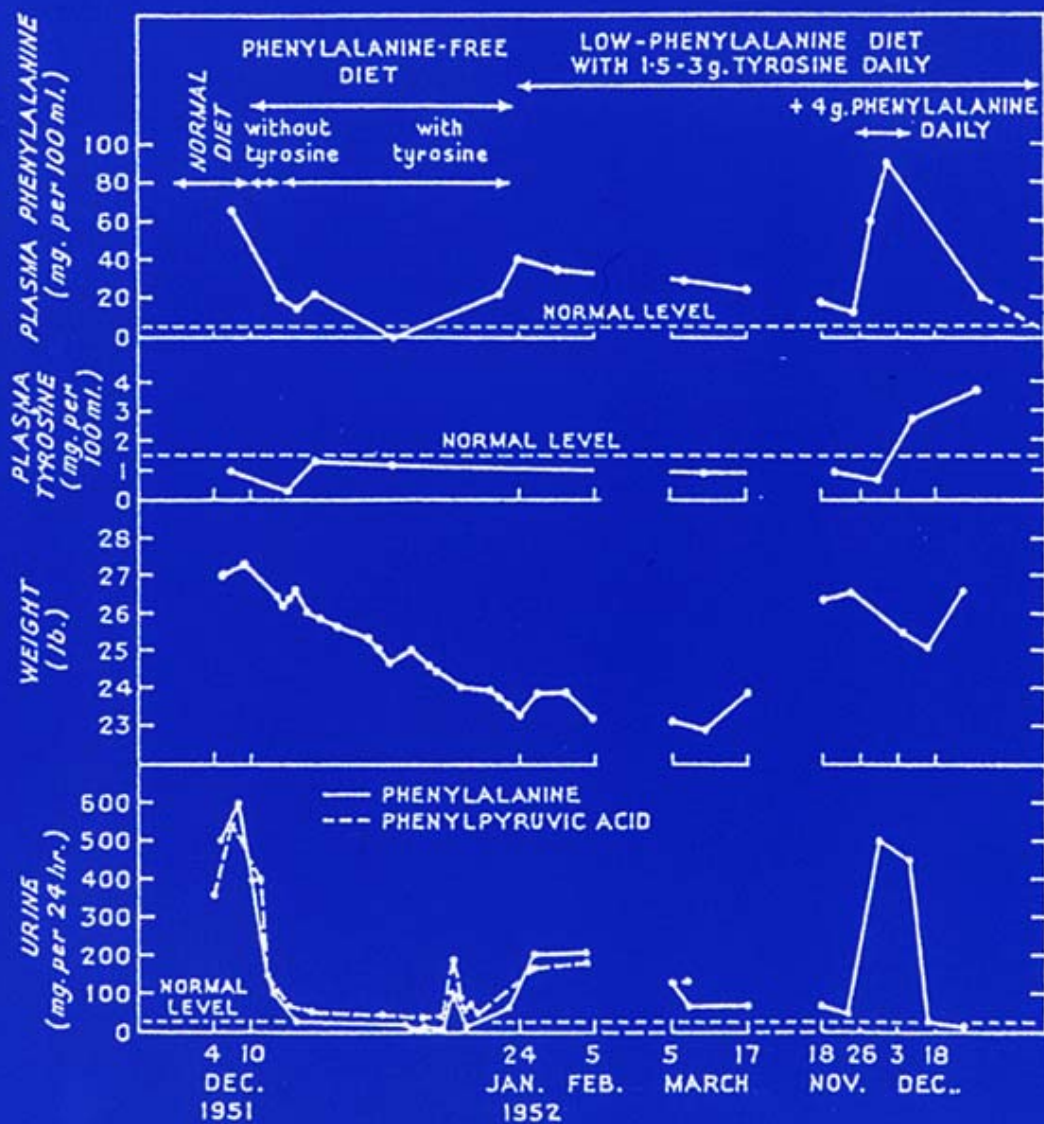
“In view of the importance of establishing whether the clinical improvement noted (which depended largely on the observation of the mother) was real and due to the diet rather than the natural development ...

Effect van behandeling van PKU

... we decided to add L-Phenylalanine 5 gr. daily to the hydrolysate without the mother's knowledge, so that any change should be noted without bias”.

Effect van behandeling van PKU

“A definite deterioration of the child’s condition ensued, the mother reporting with distress that her daughter had lost within a few days all the ground that was gained in the previous ten months; that within six hours of starting the fresh supply of “food” the child had begun to cry and to bang her head as in the past, and within twenty-four hours could no longer stand and could scarcely crawl”.



Biochemical reactions to phenylalanine-free and to low-phenylalanine diets.

Bewijs van effect van “screening”

- Verbetering van de uitkomst bij kinderen die snel na de geboorte ontdekt en behandeld worden in families waar een eerder geboren kind PKU bleek te hebben
- Betere uitkomst in langjarige follow-up van het nationale screeningsprogramma in Engeland

Behandeling

- Reductie van inname van fenylalanine:
stricte eiwitbeperking (cave: groei!)
- aminozuur-suppletie (smaak ↓↓↓)
- suppletie vitaminen en mineralen

Levenslange behandeling

Behandeling

Doelen van behandeling

Kindertijd:

- normale mentale ontwikkeling
- normale groei
- normale schoolprestaties
- normaal sociaal functioneren

Volwassen leeftijd:

- normaal cognitief, psychisch en sociaal functioneren
- mogelijkheid tot een “normale” zwangerschap

Behandeling

Monitoring van de behandeling

Laboratorium

- Plasma aminozuren (fenylalanine, tyrosine)
- Monitoring deficienties:
 - vitaminen (B11, B12)
 - ijzer

Zelf monitoring

- Capillair bloed, meting na verzending in laboratorium

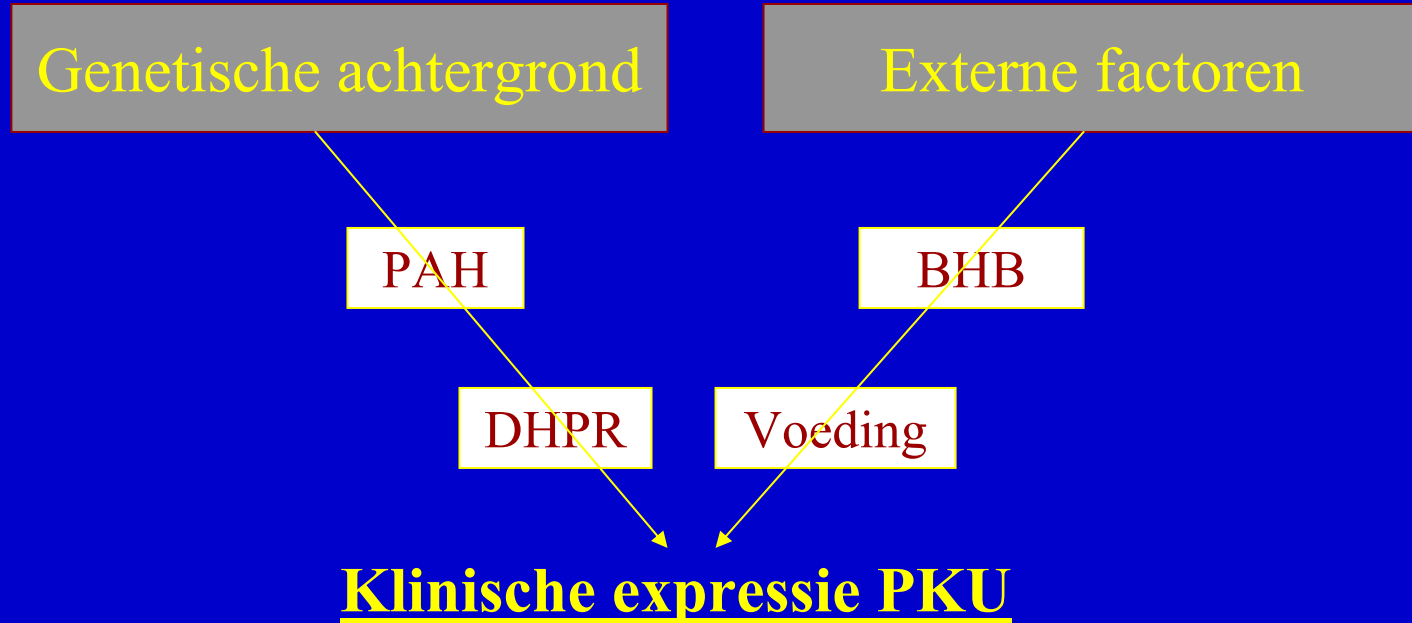
Zwangerschap

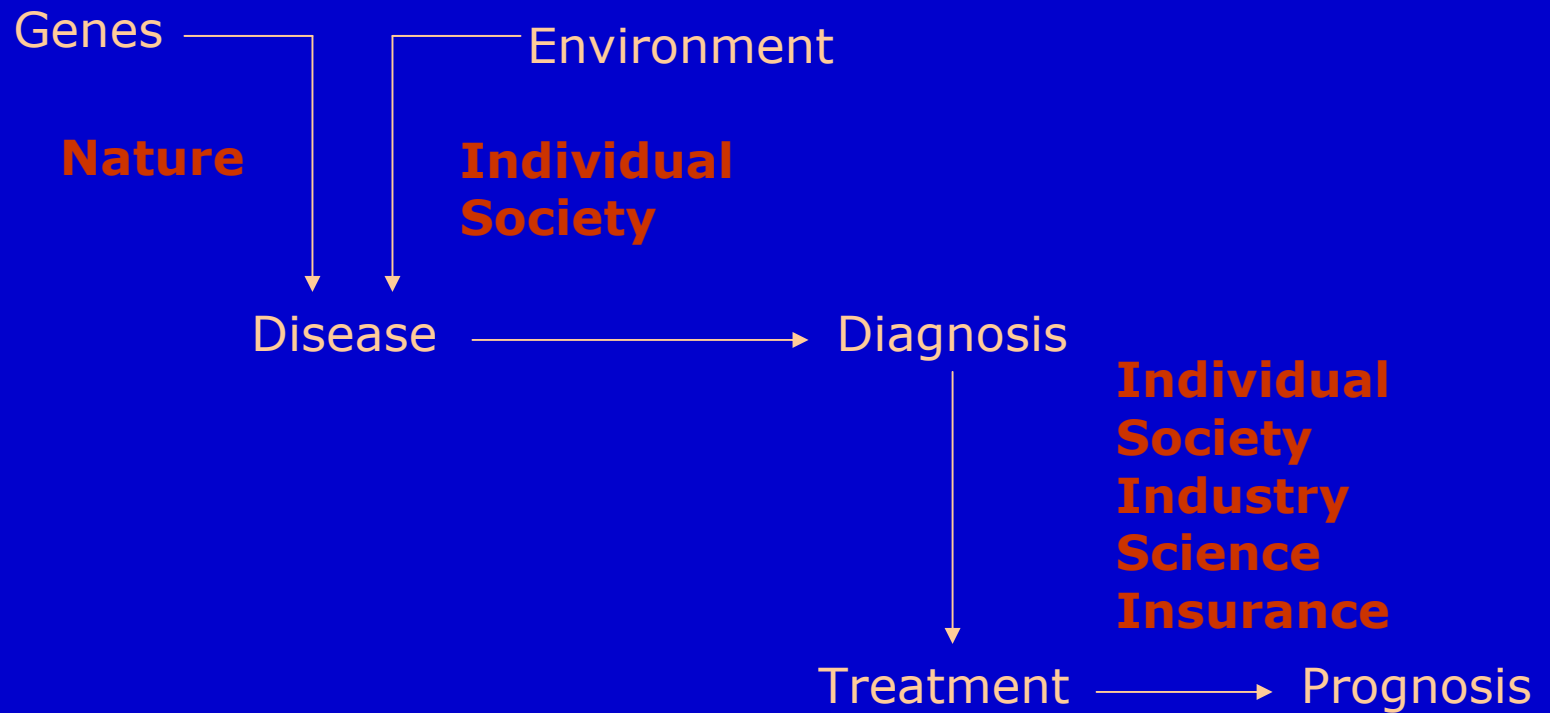
- Minimaal een heterozygoot kind
- Vraag: is de partner een heterozygoot?
 - consanguiniteit?
 - fenylalanine loading test?
 - DNA analyse
- Maternale PKU
 - teratogene effecten van fenylalanine (vooral eerste trimester)
 - cardiale en cerebrale afwijkingen

Samenvatting PKU

- Frequente “zeldzame” metabole stoornis
- Behandeling aanwezig
- Goede prognose
- Manifestaties afhankelijk van genetische en non-genetische factoren
- Levenslange behandeling
- Vele DNA mutaties
- Maternale PKU een groot probleem

Mechanismen klinische expressie PKU





This report was produced by a contractor for Health & Consumer Protection Directorate General and represents the views of the contractor or author. These views have not been adopted or in any way approved by the Commission and do not necessarily represent the view of the Commission or the Directorate General for Health and Consumer Protection. The European Commission does not guarantee the accuracy of the data included in this study, nor does it accept responsibility for any use made thereof.