

Retningslinjer for oppstart av behandling av fenylketonuri - PKU med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig barnelege ved Barne og ungdomsklinikken, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet koordinerer umiddelbar innleggelse av den nyfødte ved Barnemedisinsk avdeling, OUS, Rikshospitalet.

Foreldre informeres direkte av medisinsk ansvarlig ved Rikshospitalet etter at denne har innhentet opplysninger om barnet ved aktuelle fødeavdeling / fødested.

Kontroll filterpapirblodprøve tas umiddelbart etter ankomst til avdelingen, for å bekrefte diagnosen fenylketonuri. Blodprøven analyseres ved Nyfødtscreeningen.

Ved bekreftet diagnose:

Det gjøres genetisk undersøkelse av genet som koder for enzymet: fenylalaninhydroxylase (PAH) . Undersøkelsen gjøres ved Nyfødtscreeningen med materiale fra screeningprøven. Undersøkelsen får stor betydning for identifisering av sykdomsfenotype og forståelse av alvorlighetsgrad.

For å avdekke en mulig defekt syntese eller defekt omsetting av tetrahydrobiopterin (BH4) sendes filterblodprøve sammen med en rekvisisjon (finnes her:

<http://www.bh4.org/docs/AuftragsformulaE> til University Children's Hospital, Zürich Division of Clinical Chemistry and Biochemistry, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich / Switzerland.

Daglige filterblodprøver til analyse av fenylalanin nivå. Daglig veiing og vurdering av væskebalanse.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23073179/23072791 evt 23070000, calling 26923/22791.
Etter kl 16: Vakthavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26870

OPPSTART BEHANDLING:

Kontroll filterblodprøven viser et fenylalanin nivå mellom 300 $\mu\text{mol/l}$ og 1000 $\mu\text{mol/l}$:

For å redusere blodets fenylalaninnivå gis 60-70 % av barnets væskebehov i form av en proteinerstatning (en aminosyreblending uten fenylalanin, tilsatt mineraler og vitaminer [f. eks PKU Anamix Infant eller PKU Baby). Dette tilsvarer ca 90-100 ml proteinerstatning/kg. Denne mengden fordeles på dagens måltid og gis først i hvert måltid. Fri amming etterpå. Mor må pumpe seg for å holde melkeproduksjonen oppe. Mengden proteinerstatning justeres i forhold til fenylalaninnivået . Målet er å få fenylalanin nivå under 200 $\mu\text{mol/l}$ og stabilisert innen det har gått en uke.

Kontroll filterblodprøven viser et fenylalanin nivå på 1000 $\mu\text{mol/l}$ eller mer:

Ammingen seponeres i 1-3 dager, barnet spiser fritt av en proteinerstatning (en aminosyreblending uten fenylalanin, tilsatt mineraler og vitaminer [PKU Anamix Infant eller PKU Baby]). Mor må pumpe seg for å holde melkeproduksjonen oppe. Når fenylalanin nivået er under 1000 $\mu\text{mol/l}$ gjenopptas fri amming til alle måltider etter inntak av proteinerstatning. Mengden proteinerstatning justeres i forhold til fenylalaninnivået. Målet er å få fenylalanin nivå under 200 $\mu\text{mol/l}$ og stabilisert i løpet av 1 – 1 ½ uke.

Retningslinjer for oppstart av behandling av fenylketonuri - PKU med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Stikkord: Hyperfenylalaninemi, MHPA, Fenylketonuri, PKU, Pterinundersøkelse, fenylalaninhydroxylase, PAH.

<http://omim.org/>

Screeningfunn:

Filterpapirblodprøve (48-72 timer etter fødsel) analysert ved tandem massespektrometri viser et fenylalanin nivå på 300 $\mu\text{mol/l}$ eller mer og samtidig et normalt tyrosin nivå mindre enn 150 $\mu\text{mol/l}$. Fenylalanin/tyrosin ratio vil være 1,5 eller mer.

Barn med fenylalanin nivå mellom 150 $\mu\text{mol/l}$ og 300 $\mu\text{mol/l}$ og samtidig et normalt tyrosin nivå mindre enn 150 $\mu\text{mol/l}$ har mild hyperfenylalaninemi (MHPA). Denne tilstanden utredes på samme måte som PKU, men barna starter ofte ikke på medisinsk diett behandling. Denne gruppen følges med månedlige blodprøver de første tre leveår og deretter med blodprøve kontroll fire ganger årlig. Noen få av disse pasienter kan gradvis øke sitt fenylalanin nivå og trenge diettbehandling på et senere tidspunkt.

Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning og behandling av tilstanden PKU etter påvist avvikende analyseresultat i screeningprøven eller ved kjent forekomst i familien. Protokollen skal sikre enhetlig diagnostisk utredning, behandling og oppfølging av pasientgruppen.

Definisjoner

- Sykdomsgruppe: Defekt i omsetning av aminosyrer.

Forekomst og hereditet:

- Insidensen: 1: 12.500 i Norge. Dette innebærer at vi vil se gjennomsnittlig 4 – 5 nyfødte med denne tilstand hvert år.
- PKU er en autosomalt recessiv tilstand, dvs 25 % gjentakelsesrisiko ved neste svangerskap.

Etiologi og patogenese:

Tilstanden oppstår hos personer med nedsatt funksjon av leverenzymet: Fenylalanin hydroxylase (PAH), som omsetter aminosyren fenylalanin til aminosyren tyrosin. Enzymet er avhengig av kofaktoren: Tetrahydrobiopterin (BH4) for å kunne fungere normalt. Kroppen kan ikke syntetisere fenylalanin selv og er derfor avhengig av det den kan få fra proteinholdige matvarer. Barn med PKU vil pga. nedsatt eller manglende funksjon av PAH få opphopning av fenylalanin og en relativt nedsatt mengde tyrosin i kroppen. Kroppen og hjernen vil gradvis forgiftes av fenylalanin. Lavt tyrosinnivå vil føre til forstyrret dopaminsyntese i hjernen og derved påvirke barnets kognitive utvikling negativt. Store konsentrasjoner av fenylalanin hemmer dessuten transport av viktige aminosyrer over blod-hjerne barrieren. Dette går især ut over tyrosin og tryptofan, hvor den siste er en viktig byggestein for serotonin syntesen i hjernen og dermed av betydning for stemningsleie.

Ubehandlet vil tilstanden PKU gradvis over uker og måneder føre til varierende grad av mental retardasjon, avhengig av tilstandens alvorlighetsgrad.

- Avhengig av hvilke mutasjoner pasienten har i PAH genet snakker man om enten klassisk PKU eller mild PKU. Ved klassisk PKU er det lite eller ingen enzymfunksjon og det tåles lite fenylalanin i kosten. Diettbehandlingen blir derfor streng. Har man en mild PKU vil det fortsatt være enzymaktivitet og omsetning av fenylalanin til tyrosin. Disse pasienter vil tåle mer fenylalanin i kosten.
- Genet som koder for PAH er lokalisert til kromosom 12q23.2 og man kjenner til mer enn 800 forskjellige mutasjoner på verdensbasis. I Norge finner vi mellom 30 og 40 forskjellige mutasjoner, hvor noen få er meget hyppige.
- Noen mutasjoner fører til dannelsen av PAH som er følsom for medikamentell behandling med kofaktoren BH4 (tetrahydrobiopterin). Det betyr at behandling med BH4 kan føre til en forbedret PAH funksjon.

Sykehistorie og forløp

- Så lenge diettbehandlingen startes i nyfødtp perioden og følges nøye regner vi med at de fleste barn med PKU utvikler seg normalt. Noen kan imidlertid ha forstyrrelse av den kognitive utvikling med bl.a. problemer som nedsatt arbeidsminne og nedsatt konsentrasjonsevne. ADHD ses også i denne pasientgruppe.

- Diettbehandlingen justeres ved hjelp av regelmessige blodprøver, som de første 1 til 2 år tas ukentlig. Deretter hver 14. dag frem til 7 års alder, hvor man fortsetter med prøver tatt hver 3. uke.
- Vi ønsker å holde barn opp til 1 års alder på et fenylalanin nivå mellom 80 og 200 $\mu\text{mol/l}$ og pasienter på 1 år eller mer på et fenylalanin nivå mellom 80 $\mu\text{mol/l}$ og 300 $\mu\text{mol/l}$.
- Ved tilstander som medfører høy feber eller på andre måter gjør pasienten katabol vil fenylalanin nivået i blodet gå opp, fordi kroppen mobiliserer sine egne proteiner. Viktigst her blir å behandle disse tilstander slik at effektiv diettbehandling kan gjenetableres og pasienten kan bli anabol igjen. Ofte trenger pasienten flere dager til å få normalisert sitt fenylalanin nivå.

Bekreftelse av diagnosen PKU

Bekreftelse av diagnosen får man ved undersøkelse av fenylalanin og tyrosin nivå i en filterblodprøve. Alvorlighetsgraden av tilstanden finner man ut dels ved mutasjonsanalyse av PAH genet og dels ved den toleranse barnet viser overfor protein og fenylalanin i kosten.

Det gjøres også genetisk undersøkelse av genet som koder for enzymet: fenylalanin hydroxylase (PAH). Undersøkelsen, som gjøres ved Nyfødtscreeningen med materiale fra screeningprøven, får stor betydning for identifisering av sykdomsfenotype og forståelse av alvorlighetsgrad. Noen ganger er det nødvendig med prøve av foreldrene til gentest, for å understøtte at de påviste genfeil i PAH er årsak til barnets sykdom og bekrefte arvegang av PKU-tilstanden.

Nyfødtscreeningen er forpliktet til å føre diagnose og oppfølgingsregister.

Differensialdiagnoser

- Prøvetaking fra intravenøse eller arterielle kraner, fører til blodprøver, som kan være mer eller mindre forurensede av aminosyreblending (f.eks. Vaminolac). Dette gir ofte et feilaktig høyt fenylalanin nivå i screeningprøven.
- BH4 syntesedefekter
- Dihydropteridinreduktase (DHPR) defekt.
- Påvirket leverfunksjon eller leversvikt av annen årsak

Langsiktig behandling ved etablert diagnose

Diett: Tilstanden krever tett samarbeid med og oppfølging av erfaren klinisk ernæringsfysiolog. PKU behandlingen er i dag en medisinsk diettbehandling, hvor tilførselen av fenylalanin er strengt nedregulert.

Diettbehandlingen består av en del proteinerstatning, en del naturlig protein og når barnet begynner med grøt innføres en del med lavproteinprodukter. Forholdet mellom disse tre komponenter avhenger av kroppens fenylalanin nivå, vekst og alder.

Diettbehandlingen er livslang og den anvendte proteinerstatning er tilpasset alder, behov og smak. Det har kommet nye behandlinger, som kan vise seg å gi pasienter et alternativ til den medisinske diettbehandling. Men pr. dags dato vil mange fortsatt trenge en grad av fenylalanin restriktivt medisinsk diett.

Etter utskrivelsen i nyfødtp perioden kommer barnet tilbake til kontroll ved 3, 6, 9, 12, 18 og 24 måneders alder. Deretter kontrolleres pasienten årlig. Voksne får også et tilbud om årlige kontroller på medisinsk poliklinikk; OUS Rikshospitalet. Til alle kontroller på barnepoliklinikken møter pasient og begge foreldre til undersøkelse og samtale med lege og klinisk ernæringsfysiolog.

Senter for Sjeldne Diagnoser ved Rikshospitalet er involvert i informasjonsarbeid overfor denne pasientgruppe, både ved Rikshospitalet og lokalt i barnehager, skoler, helsevesen og i tverrfaglige ansvarsgrupper. Barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk ved Rikshospitalet er også en ressurs for denne pasientgruppe.

I Norge har vi også et tilbud om årlige seminarer for foreldre/foresatte med barn fra 2 til 4 års alder samt PKU samlinger for barn (med foreldre/foresatte) fra 4 års alder og unge til og med 18 års alder. Disse samlinger foregår på Rikshospitalet. Det dreier seg om grupper på 4-7 barn med foreldre/foresatte (1-2 årskull), som bruker en dag sammen til utveksling av erfaringer. Det er et program for både barn og foreldre

Barn med mild hyperfenylalaninemi (MHPA), som ikke trenger diettbehandling, følges ved polikliniske kontroller ved 6, 12, 18 og 24 måneders alder. Disse kontroller gjøres ved OUS (Barnepoliklinikken, Rikshospitalet). Foreldre sender månedlige blodprøver til analyse for fenylalanin og tyrosin. Avhengig av fenylalaninnivå vil man ofte etter tre års alder gå over til kvartalsvis blodprøve kontroller. Jenter med MHPA vil på like fot med jenter med PKU bli invitert på ungdomskurs med tema familieplanlegging og graviditet.

Prognose:

Tidlig behandling og god metabolsk kontroll muliggjør normal vekst og psykomotorisk utvikling hos de aller fleste. Interkurrente sykdommer som øker fenylalanin nivået i kortere perioder får ingen varige konsekvenser for pasienten.

ICD-10:

E70.0 Klassisk fenylketonuri

Referanser og lenker:

- (1) Anbefalinger vedrørende utvidet nyfødtscreening og screening av gravide for alloimmun trombocytopeni hos fosteret/nyfødte. Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet mai 2008. IS-1689

- (2) Zschocke J., Hoffmann G.F., Vademecum Metabolicum, Diagnosis and Treatment of IEM.
3rd edition. ISBN 978-3-7945-2816-5.

- (3) Motzfeldt K., Lilje R. and Nylander G., Breastfeeding in phenylketonuria, Acta Paediatr Suppl 432: 25-7.1999
- (4) Veileder for PKU. Utgitt av Senter for Sjeldne Diagnoser, OUS, Rikshospitalet