

استانداردهای بالینی کنترل *PKU*

ویژه متخصصین

مرکز مدیریت بیماریها
اداره ژنتیک

هیپرفنیل آلانیمی، فنیل کتونوری

کلیات:

فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری و حلقوی می باشد. هیپرفنیل آلانیمی (HPA) در اثر اشکال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین (PA) بوجود می آید. اختلال آنزیمی در فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) در کبد است که مانع تبدیل PA به تیروزین می گردد. این گروه بیماریها بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می شوند. این بیماریها بدون درمان منجر به عقب ماندگی شدید ذهنی می شوند. در صورت تشخیص زود هنگام با رژیم درمانی مناسب، شخص می تواند بهره مند از IQ طبیعی باشد، بنابراین در این دسته از بیماریها، غربالگری در دوره نوزادی ارزشمند است. سطح طبیعی PA در پلاسما کمتر از 2mg/dl است. HPA ترم کلی برای بالا بودن مستمر سطح PA می باشد. فنیل کتونوری (PKU)، هیپرفنیل آلانیمی است که در اثر فقدان فعالیت آنزیم PAH بوجود آمده است.

فرق بین سطح PA در PKU و Non PKU اختیاری است. در این بحث در صورتی که سطح PA ≥ 20 mg/dl باشد به آن PKU اطلاق می شود. در این حالت تحمل PA خوراکی کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در روز است. رابطه مستقیمی بین بالا بودن سطح PA و عقب افتادگی ذهنی وجود دارد.

میزان بروز PKU:

در گذشته بر اساس آمار موارد عقب ماندگی شدید ناشی از این بیماری و مواردی که نقص کامل آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز وجود دارد، شیوع بیماری ۱/۲۵۰۰۰ تخمین زده می شد. امروزه بر اساس مواردی که در طرح غربالگری نوزادان کشف شده شیوع بیماری در امریکا ۱/۱۰۰۰۰ تا ۱/۱۲۰۰۰ تخمین زده می شود. در ترکیه این میزان ۱/۲۵۰۰ و در ایرلند ۱/۴۰۰۰ می باشد.

علائم کلینیکی PKU:

این نوزادان در زمان تولد طبیعی هستند و تا چند ماه اول ممکن است علائم واضحی نداشته باشند. معمولاً اولین علامت استفراغ است که گاهی پزشک را به فکر استنوزپیلور می اندازد. بی قراری، بثورات اگزمائی، بوی کپک ادرار در چند ماه اول جلب توجه می کند. بوی غیر طبیعی به علت فنیل استیک اسید است. اکثر مبتلایان به PKU، سفید و بور می باشند، لیکن در ده در صد موارد ممکن است موها پر رنگ باشد. مهمترین و گاهی تنها علامت این بیماری مشکلات عصبی است. در ۱/۳ دیگر موارد ممکن است علائم عصبی خفیف بوده و بصورت افزایش رفلکس و یا وجود رفلکس بابینسکی یک طرفه باشد. در ۱/۳ موارد نیز ممکن است علائم نورولوژیک یافت نشود و فقط عقب افتادگی ذهنی وجود داشته باشد. تشنج در ۱/۴ موارد بیماری دیده می شود، لیکن در ۸۰٪ موارد اختلال در نوار مغزی وجود دارد. ممکن است بیش فعالی، حرکات بدون منظور، حرکات ریتمیک و ترمور نیز وجود داشته باشد. به ازای هر ماه تاخیر در شروع درمان، ۴ نمره از IQ شیر خواران کاسته می شود؛ در پایان سال اول بدین ترتیب ۵۰ نمره از IQ کاهش می یابد.

پاتوژنز:

PKU به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می رسد و ژن آن روی کروموزوم ۱۲q است. حدود ۴۰۰ نوع موتاسیون مربوط به بیماری شناخته شده که چند نوع آن شایعتر می باشند. برای مثال در جمعیت اروپائی ۸ موتاسیون در برگیرنده ۶۴٪ موتاسیونهای مربوط به ژن آنزیم PAH است. PAH، کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین (BH₄) را برای عمل هیدروکسیلاسیون نیاز دارد. در این عمل دی هیدرو بیوپترین تولید می شود که احیای این ماده برای بازسازی BH₄ توسط آنزیم دی هیدروبیوپترین رودوکتاز (DHPR) صورت می گیرد.

در اختلال PAH اولین ماده تجمع یافته PA است. در فرم کلاسیک، PA همیشه بیشتر از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر است. بدنبال آن سطح فنیل پیرووات بالا می رود که یک فنیل کتون است. متابولیت های این ماده در ادرار دفع می شود و باعث مثبت شدن تست فریک کلراید می شود. فنیل پیرووات تبدیل به فنیل لاکتیک اسید، فنیل استیک اسید و فنیل استیل گلوتامین می شود که اینها همه متابولیت های طبیعی هستند ولی در بیمار به مقدار غیر طبیعی و بسیار زیاد می باشند. بدنبال تجمع این مواد سطح سروتونین، اپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین و GABA در این بیماری کاهش می یابد.

تشخیص:

تشخیص بیماری باید در دوره نوزادی با غربالگری انجام شود. در آمریکا غربالگری با تست گوتری (Guthrie) بر روی کاغذ فیلتر انجام شده و در صورت مثبت بودن با روش کمی مانند فلورومتري، HPLC یا Tandem mass sepectrometry (MS/MS) تأیید می شود. در ۹۸٪ موارد HPA، موتاسیون در ژن PAH وجود دارد. در کمتر از ۲٪ موارد HPA به علت اختلال در ساختن و یا باز سازی BH₄ است.

درمان:

درمان باید هر چه سریعتر با رژیم غذایی با محدودیت PA شروع شود. شیرهای مخصوص رژیمی مانند Lofenalac و Analog xp وجود دارد و نوزاد حتماً باید تحت نظر متخصص بالینی و تغذیه بطور مشترک قرار گیرد و طبق برنامه مشخص از این مواد استفاده کند. در حین درمان باید توجه داشت که اسید آمینه تیروزین در بیماری PKU تبدیل به یک اسید آمینه ضروری می شود و باید به مقدار کافی در رژیم گنجانده شود. همچنین به اضافه کردن ویتامینها و مواد معدنی نیز باید توجه داشت.

در مورد طول مدت درمان، در سالهای قبل پس از ۱۲-۱۰ سالگی از محدودیت رژیم کم می شد، لیکن جدیداً، این باور وجود دارد که باید رژیم در تمام عمر ادامه یابد. پس از قطع درمان اختلال در ماده سفید مغز در MRI ظاهر می شود. برای دستیابی به نتیجه خوب، باید درمان هر چه سریعتر شروع شده، سطح PA هر چه بیشتر به طبیعی نزدیک شود و درمان در تمام عمر ادامه یابد.

اختلالات تتراهیدروبیوپترین (Malignant Hypephenylalaninemia):

این گروه اختلالات تشکیل دهنده ۱-۲٪ کل HPA می باشند. این بیماران علیرغم تشخیص زودرس با روش غربالگری و اعمال رژیم درمانی و طبیعی شدن سطح PA پلاسما، مشکلات مغزی شدید شامل هیپوتونی تنه و هیپرتونی دستها و پاها و علائم پارکینسون پیدا می کنند. شایع ترین اختلال در سنتز BH₄، توسط کمبود آنزیم ۶- پیروویل تتراهیدروپترین سنتتاز (6-PTS) می باشد که در برگیرنده ۶۰٪ موارد است. اختلال دیگر، کمبود آنزیم دی هیدروبیوپترین ردوکتاز (DHPR)، ۳۰٪ موارد، می باشد. کمبود BH₄ از آنجا اهمیت دارد که هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان وابسته به BH₄ است. بنابراین در کمبود آن، کمبود مشتقات نوروترانسمیترهای وابسته به تیروزین (دوپامین، اپی نفرین) و تریپتوفان (سروتونین) پدید می آید.

تشخیص:

غربالگری کمبود BH₄ در هر فرم HPA با تست های زیر انجام می شود:

- ۱- آنالیز Pterine (پترین) در ادرار شامل نفوپترین و بیوپترین
- ۲- اندازه گیری فعالیت DHPR در خون روی کاغذ فیلتر
- ۳- تست BH₄ (دادن BH₄ خوراکی به میزان ۷/۵ mg/kg و اندازه گیری فنیل آلانین و تیروزین خون در ساعات ۱-۰، ۲-۴، ۶-۸ و ۲۴ ساعت)
- ۴- آنالیز پترین، فولات و متابولیت های نوروترانسمیترها در CSF
- ۵- اندازه گیری فعالیت آنزیمی

درمان:

بیماران با اختلال BH₄ باید با BH₄ درمان شوند. درمان کمبود 6PTS شامل جایگزینی BH₄ به میزان ۲۰-۴۰ mg/kg/day می باشد و از آنجائی که BH₄ وارد مغز نمی شود جایگزینی با Ldopa (۱۰-۱۲ میلی گرم / کیلوگرم در روز)، ۵ هیدروکسی تریپتوفان (۸-۱۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز) دکربی دوپا (۱/۱۰ مقدار Ldopa) لازم می باشد.

در کمبود DHPR رژیم کم فنیل آلانین توصیه می شود. جایگزینی BH₄ با مقدار ۷۰-۱۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز توصیه می شود. همچنین پیش سازهای آمین های مغزی به میزانی که قبلاً اشاره شد باید تجویز شوند. علاوه بر آن، از آنجائی که سطح فولات در سرم و مغز پایین است، Folinic Acid به میزان ۱۲/۵ میلی گرم / روز، باید تجویز شود.

برنامه غربالگری PKU در ایران:

سن غربالگری:

سن غربالگری بین روز سوم تا پنجم بعد از تولد می باشد و این در صورتی است که نوزاد به اندازه کافی با شیر تغذیه شده باشد. قطره ای از پاشنه پا، بر روی کاغذ فیلتر گرفته می شود و به روش رنگ سنجی (جزئیات روش در متن نقش آزمایشگاه در برنامه غربالگری PKU آمده است) مقدار PA تعیین می گردد.

نتایج منفی کاذب شامل انجام تست قبل از سه روز اول تولد، دیالیز، تزریق خون، اشکالات تکنیکی، تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد فاقد پروتئین، NPO بودن بیمار می باشد که در این صورت باید تست در سطح یک غربالگری با روش فوق پس از ۷۲ ساعت تغذیه با شیر و رفع عامل، تکرار گردد.

در صورتیکه به علت زود مرخص شدن نوزاد، قبل از ۴۸ ساعت خونگیری شده باشد، باید در سطح یک مجدداً در هفته دوم زندگی تست تکرار شود.

نتایج مثبت کاذب شامل بیماریهای کبد، نارسای نوزاد، PKU مادر، هیپرالیمانتاسیون و اشکالات تکنیکی می باشد. چنانچه تست مثبت گردد باید در سطح دو به روش HPLC تکرار شود.

ارزیابی نتایج مثبت:

در صورتی که PA در غربالگری (سطح یک) برابر یا بیش از ۴ mg/dl باشد، نتیجه مثبت ارزیابی شده و باید در سطح دوم با روش HPLC میزان PA مشخص شود.

تفسیر نتایج آزمایش تائید (به روش HPLC):

در صورتی که PA برابر یا بیش از ۱۰ mg/dl باشد، شیرخوار باید به بیمارستان منتخب در مرکز استان ارجاع شود. در این مرکز سطح تیروزین باید اندازه گیری شود و رژیم درمانی با همکاری متخصص بالینی و کارشناس تغذیه شروع گردد.

در صورتی که PA در آزمایش غربالگری (سطح یک) برابر یا بیش از ۲۰ mg/dl باشد، آزمایش به روش HPLC انجام شده و در صورتیکه بیماری تائید شد نوزاد می بایست فوری به بیمارستان منتخب ارجاع شود. کل این فرایند نباید بیش از ۷۲ ساعت به طول انجامد.

در صورتی که میزان PA با PHLC ۷-۱۰ mg/dl باشد، بعد از یک هفته با رژیم معمولی مجدد سطح PA به روش HPLC آزمایش شود و در صورتی که به طور مستمر سطح PA برابر یا بیش از ۷ mg/dl باشد، رژیم درمانی تحت نظر متخصص بیمارستان منتخب و با مشاوره با کارشناس تغذیه، شروع خواهد شد.

در صورتیکه میزان PA ۷-۴ mg/dl باشد، نیاز به رژیم درمانی نیست، لیکن نوزاد باید توسط متخصص کودکان در بیمارستان منتخب بررسی بالینی شود. در صورتی که وی در زمان بررسی دارای علائم پوستی، استفراغ مکرر، سابقه مثبت عقب ماندگی ذهنی در خانواده با مشکلات تکاملی با توجه به سن نوزاد داشت، بعد از مشورت با متخصص مجرب در یکی از بیمارستان های مرجع،

ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی برای رد PKU بدخیم همچنین باید والدین آگاه باشند که هر زمان علام یاد شده در فرزندشان مشاهده نمودند، به درمانگاه بیمارستان منتخب شهرستان مراجعه نمایند و چنانچه پزشک درمانگاه PKU موارد را تأیید کرد، کودک برای بررسی بالینی و آزمایشگاهی بیشتر به بیمارستان منتخب مرکز استان ارجاع شود. در آن مرکز در همین زمینه والدین باید آگاه شوند که در هر بار مراجعه برای واکسیناسیون تا ۶ ماهگی کودکان توسط پزشک مرکز بهداشتی درمانی بررسی شود.

سطح سرمی قابل قبول در حین درمان:

سطح سرمی قابل قبول برای بیماران PKU در حین درمان، $2-6 \text{ mg/dl}$ * تا ۱۲ سال و بعد از آن $2-10 \text{ mg/dl}$ * در نظر گرفته شده است.

آزمایشات کنترل در طول درمان:

آزمایش PA هر هفته تا رسیدن PA به سطح قابل قبول در بیمارستان منتخب مرکز استان انجام می شود. سپس بیمار برای ادامه بررسی ها به بیمارستان منتخب شهرستان ارجاع می گردد. در این مرکز هر ماه تا پایان سه سالگی آزمایشات کنترل انجام می شود. بدیهی است فواصل فوق در صورت دستیابی به سطح قابل قبول سرمی در حین درمان است. در صورت اختلال در جواب آزمایشات باید رژیم بیمار با مشورت با کارشناس تغذیه بیمارستان منتخب مرکز استان تغییر یافته و هر هفته تا رسیدن سطح PA به حد مطلوب PA سرم چک شود و پس از آن طبق برنامه مدیریت شود. از ۱۸-۳ سالگی هر سه ماه یکبار باید سطح PA چک شود. در صورت اختلال در جواب آزمایش، هر هفته باید سطح PA همانگونه که گفته شد تا دستیابی به حد مطلوب، چک شود.

سطح PA کمتر از 2 mg/dl * در حین درمان مطلوب نمی باشد زیرا در صورت پایین بودن مداوم سطح PA، عوارض پوستی، گوارشی و مغزی بیمار را تهدید می کند. بنابراین در آن صورت نیز با مشاوره با متخصص تغذیه باید از محدودیت PA در رژیم کاسته شود و هر هفته تا زمانیکه سطح PA به حد مطلوب برسد، سطح سرمی آن چک شود.

لازم است در هنگام ویزیت بیماران، علاوه بر سطح PA، پزشک معالج به علائم بیماری و چگونگی رشد و تکامل وی توجه مخصوص نماید. اندازه گیری وزن، قد و دور سر تا سه سالگی و اندازه گیری وزن و قد بعد از آن تا پایان بلوغ اهمیت بسیار دارد. کودکان مبتلا به PKU در سن ۴ سالگی باید با تست Stanford Binet Intelligence Scale مورد ارزیابی نمره هوشی قرار گیرند و نتایج بررسی در پرونده بیمار (پرونده همراه بیمار و پرونده بیمارستانی وی) در فرم مربوطه ثبت شود.

* سطح پائینی فنیل آلانین به جهت تصحیح آزمایشگاهی با توجه به این که برای کنترل درمان نیز از روش کالریمتری و بر روی کاغذ صافی استفاده می شود، عملاً باید ۳ در نظر گرفته شود.

در تمام بیماران، کمبود BH₄ باید رد شود. لیکن از آنجایی که در این مرحله از اجرای برنامه انجام تست های گفته شده برای همه بیماران مقدور نیست، گرچه راه اندازی این آزمایشات در آینده نزدیک صورت خواهد گرفت، در صورت مواجهه با مواردی که سطح فنیل آلانین آنها بین ۴ تا ۷ میلی گرم در دسی لیتر است بررسی بالینی در بیمارستان منتخب مرکز استان انجام می شود. در صورتی که نوزاد دارای علائم پوستی، استفراغ مکرر و سابقه عقب ماندگی ذهنی در خانواده است و یا علائم تأخیر تکامل واضح با توجه به سن نوزاد دارد، باید ارزیابی آزمایشگاهی برای رد PKU بدخیم با مشورت با متخصص مجرب در بیمارستانهای مرجع انجام گیرد. همچنین باید والدین آگاه شوند هر گاه مشکلات یاد شده در فرزندشان بروز کرد، فوراً مراجعه نمایند و در صورت تأیید علائم، کودک به بیمارستان منتخب مرکز استان ارجاع و در آنجا روند ذکر شده به انجام رسد. والدین همچنین باید آگاه باشند که ضروری است کودک آنها در موقع مراجعه برای واکسیناسیون تا ۶ ماهگی توسط پزشک مرکز بهداشتی درمانی معاینه شود و در صورت وجود علائم یاد شده از جمله تأخیر تکامل ارجاع شود. چون در بیماری PKU تیروزین از اسید آمینه های ضروری برای بدن می باشد، لازم است سطح تیروزین نیز سالیانه در بیماران چک شود و تحت کنترل قرار گیرد.

غربالگری PKU در آمریکا:

غربالگری فنیل کتونوری در نوزادان امریکائی به کمک Guthrie inhibition assay یا McCammon - Robins fluorometric test و یا tandem mass chromatography انجام می گیرد. هر سه تست را میتوان با قطره خونی که بر filter paper ریخته میشود انجام داد و هر سه از دقت زیادی برخوردارند.

در امریکا نمونه خون جهت غربالگری PKU باید حداقل ۴۸ ساعت پس از تولد گرفته شود اما در سالهای اخیر ثابت شده این کار دشوار است زیرا نوزادان را در ظرف چند ساعت پس از تولد مرخص می کنند. انجمن متخصصین کودکان امریکا (AAP) پیشنهاد می کند چنانچه تست غربالگری PKU به هر دلیلی در ۲۴ ساعت اول عمر انجام گرفت حداکثر تا دو هفته مجدداً تکرار شود.

در ایران چنانچه تست غربالگری در ۷۲ ساعت نخست زندگی انجام شده باشد و پاسخ آن منفی باشد (4mg/dl) باید تا پایان هفته اول تکرار شود.

مقادیر طبیعی و غیر طبیعی فنیل آلانین خون در شیرخواران:

در نوزادان سطح طبیعی فنیل آلانین پلاسما 2mg/dl (Cut-off) برای حداکثر فنیل آلانین خون در ۲۴ ساعت اول زندگی در نظر گرفته شود تعداد بسیار معدودی از موارد بیماری بصورت منفی کاذب شناسایی نمی شوند. انتخاب این آستانه از سوی دیگر سبب موارد زیادی مثبت کاذب میشود.

در امریکا در ۴۰ ایالت غلظت 4mg/dl (242micmol/ l) در ۶ ایالت 3mg/dl (182micmol/ l) و در ۷ ایالت 2mg/dl آستانه ارجاع بیمار به سطح دوم غربالگری است.

در ایران نخستین نمونه در ۳ تا ۵ روزگی از خون پاشنه پا بر *Filter Paper* گرفته می شود و به روش کالری متریک مقدار کمی فنیل آلانین تعیین می گردد. مقدار برابر یا بالاتر از ۴ mg/dl آستانه ارجاع بیمار به سطح دوم غربالگری برای انجام آزمایش تائید (به روش HPLC) خواهد بود.

بعضی از نوزادان غیر مبتلا به PKU سطح گذرای بالائی از فنیل آلانین (بیشتر از 6mg/dl یا 363micmol/l) دارند که بدلیل تاخیر غیر اختصاصی در تکامل آنزیم های لازم در متابولیسم اسیدهای آمینه است. سطح فنیل آلانین خون معمولاً در شیر مادر خواران کمی کمتر از شیر خشک خواران است. شیر مادر در هرانس فقط ۱۴-۱۲ میلی گرم فنیل آلانین دارد ولی در هرانس شیرخشک ۲۸-۲۴ میلیگرم فنیل آلانین وجود دارد.

از آنجائیکه PKU یک اختلال هتروژن است، سطح فنیل آلانین خون بین شیرخواران مبتلا خیلی متفاوت است. بعضی موارد خفیف هستند و حد قابل قبولی از فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز را دارند. بیمارانی که مبتلا به موتاسیونهای شدیدند سطح بالاتر از فنیل آلانین را دارند. شیرخواران دختر مبتلا باید در سنین تولید مثل تحت مراقبت و پیگیری قرار گیرند تا از تولد نوزاد دچار اختلال تکاملی به دلیل فنیل آلانین بالا در خون مادر جلوگیری شود.

در PKU کلاسیک سطح فنیل آلانین خون معمولاً بالاتر از 20mg/dl است و متابولیت های فنیل آلانین (فنیل کتون ها) در خون و ادرار وجود دارند که سبب بوی بد بیمار (بوی موش) می گردند. در هیپر فنیل آلانینمی های non-PKU سطح فنیل آلانین خون معمولاً بین 20mg/dl-4 است و متابولیت های فنیل آلانین (فنیل کتون ها) در خون و ادرار وجود ندارند. این موارد شامل نقص نسبی فعالیت فنیل آلانین هیدروکسیلاز، اختلال تولید BH4 یا بازسازی آن، بیماریهای کبد، تیروزینمی گذرای نارس و موارد ابتلای مادر به PKU می باشند.

نتایج منفی کاذب:

نتایج منفی کاذب نادرند و شامل انجام تست در ۳ روز نخست زندگی، دیالیز، تزریق یا تعویض خون نوزاد، اشکالات تکنیکی، عدم تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد دارای پروتئین حداقل ۴۸ ساعت قبل از انجام تست مثل مواقعی که نوزاد به هر علتی NPO می شود و فرآورده پروتئینی دریافت نمی کند، می شوند.

در ایران، در این موارد، باید تست در سطح یک غربالگری پس از ۷۲ ساعت از تغذیه با شیر و رفع آن عامل تکرار گردد.

نتایج مثبت کاذب:

موارد مثبت کاذب شامل، بیماریهای کبد، نارسایی (GA < 37 weeks)، PKU مادر، Hyperalimentionation نوزاد و اشکالات تکنیکی می شوند. البته وجود هر کدام از این موارد امکان PKU را رد نمی کند.

در ایران چنانچه نتیجه تست غربالگری در هر شرایط مثبت گردد، تست باید به روش HPLC تکرار شود و ملاک قضاوت نتیجه تست به روش HPLC (آزمایش تائید) است.

ارزیابی نتایج مثبت:

در امریکا در سطح یک، موارد مثبت دو بار تست می شود و اکثرا روش کار کیفی (تست Guthrie) است. وقتی نتایج تست اولیه غربالگری نوزاد و تست دوم مثبت باشند یک تست کمی قطعی کننده نظیر Mc Camon-Rohims Florometric test باید توسط آزمایشگاه مرجع متابولیک انجام گیرد.

در ایران چنانچه نتیجه تست در سطح یک غربالگری مثبت گردد، تست به روش HPLC (آزمایش تائید) انجام خواهد شد و در صورتی که مقدار فنیل آلانین برابر یا بالاتر از ۴ میلی گرم در دسی لیتر باشد، شیرخوار به مرکزی که امکانات درمانی، تغذیه ای و آزمایشگاهی مخصوص شیرخواران PKU را دارد (بیمارستان منتخب مرکز استان) ارجاع می شود. در بیمارستان منتخب براساس الگوریتم درمانی و استانداردهای تعیین شده برخورد بالینی صورت می گیرد.

تنظیم رژیم محدود از نظر فنیل آلانین با همکاری کارشناس تغذیه مجرب در امر درمان PKU نیاز دارد. بررسی تکامل کودک (تست هوش) باید قبل از ورود به کودکان انجام گیرد.

نکات مهم برای درمان مبتلایان در ایران:

- شیرخواران تا زمان تشخیص قطعی باید رژیم طبیعی داشته باشند.
- هنگامی که در سطح یک غربالگری مقدار فنیل آلانین برابر یا بالاتر از 20mg/dl باشد مسئول مربوطه باید حداکثر تا سه روز ضمن پیگیری نتیجه تست HPLC براساس نتیجه، تکلیف بیمار را معلوم و وی را در صورت تائید سطح فنیل آلانین به بیمارستان منتخب مرکز استان ارجاع و از مراجعه وی اطمینان حاصل نماید.

دقت در نتایج:

چنانچه یک تست مثبت مورد غفلت قرار گیرد و شیرخوار مبتلا به PKU باشد خطای پزشکی قانونی رخ داده است.

ممکن است برای نوزادانی که در منزل به دنیا می آیند یا شیرخوارانی که متولد کشور دیگری هستند تست غربالگری PKU انجام نگیرد، باید در اولین فرصت برای ایشان این تست به عمل آید. چنانچه در پیگیری روتین پایش رشد یک شیرخوار مشخص شد که تاخیر تکاملی دارد باید نتیجه غربالگری PKU مورد بررسی قرار گیرد و باید تست تکرار شود حتی اگر جواب تست غربالگری PKU منفی بوده باشد. چه بسی تست غربالگری اولیه این افراد به بطور کاذب منفی شده است.

درمان تغذیه ای شیرخواران:

باید مادر شیرخوار مبتلا به PKU را به دادن شیر مادر به میزانی که توسط کارشناس تغذیه تعیین می شود، تشویق کرد. بدیهی است همراه آن باید شیرخشک فاقد فنیل آلانین نیز داده شود. درمان پیشگیری کننده از عقب افتادگی ذهنی و سایر شکلهای نورولوژیک ناشی از PKU بر اساس محدودیت دریافت غذایی فنیل آلانین همراه با دریافت کافی کالری و پروتئین صورت می گیرد. باید در رژیم غذایی مقادیر کافی فنیل آلانین و سایر اسیدهای آمینه به منظور تامین رشد و تکامل طبیعی وجود داشته باشد و رژیم غذایی از نظر دریافت کافی عناصر اصلی و فراهمی زیستی آنها مورد محاسبه قرار گیرد. به علاوه باید توجه خاصی به میزان کلی دریافت چربی و منابع تامین اسیدهای چرب ضروری مبذول شود زیرا در بعضی فرآورده ها (شیرخشک ها) چربی وجود ندارد و در بعضی دیگر اسیدهای چرب اختصاصی وجود دارد.

رژیم اصلی غذایی با محدودیت فنیل آلانین شامل یک فرآورده صنعتی غذائی فاقد فنیل آلانین به علاوه شیر مادر یا شیرخشک معمولی است. سطح قابل قبول فنیل آلانین پلاسما حین درمان ۲ تا ۱۰ میلیگرم در دسی لیتر (۱۲۱ تا ۶۰۵ میکرومول در لیتر) میباشد. تحمل فنیل آلانین در یک شیرخوار نسبت به دیگری متفاوت است لذا محتوای غذا باید بر اساس پیگیری غلظت فنیل آلانین خون به دنبال دریافت فنیل آلانین و سایر ترکیبات غذایی برای هر شیرخوار جداگانه تعیین گردد.

در ایران، کودک باید رژیم درمانی مناسب و بر اساس سطح فنیل آلانین با تنوع و گوناگونی لازم، تحت نظر کارشناس تغذیه و با همکاری و مشورت و هدایت کلی متخصص بالینی داشته باشد.

قطع رژیم درمانی:

نتایج رژیم درمانی در کودکان مبتلا به PKU موفقیت آمیز بوده است. رژیم محدود از نظر فنیل آلانین میتواند از عقب افتادگی ذهنی و سایر آثار نورودژنراتیو PKU درمان نشده جلوگیری کند. در گذشته تصور می شد قطع رژیم غذایی در سن ۶ تا ۱۰ سالگی بی خطر است. اما دیگر این نظریه پذیرفته نیست. اینک توصیه به ادامه درمان در بزرگسالی می شود ولی بعضی از بیماران خودسرانه به محدودیت رژیم غذایی خود خاتمه می دهند. باید این وضعیت با ایجاد تنوع غذایی تحت نظر کارشناس تغذیه کنترل شود. تجویز و ادامه رعایت رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین دشوار است و نوجوانان گاهاً در مقابل آن مقاومت می کنند. به همین دلیل گاهی پزشکانی که اطلاعات قدیمی دارند محدودیت رژیم غذایی را زود هنگام قطع می کنند.

نتایج مطالعات انجام شده در امریکا نشان داده که در حدود ۸۰ درصد مادران مبتلا به PKU در زمان بارداری رژیم غذایی را رعایت نمی کردند. میانگین IQ این مادران بر اساس تست Wechsler Adult Intelligence Scale، ۸۳ بوده که شاید عامل آن یکی از موارد زیر باشد:

عدم تشخیص PKU در غربالگری نوزادی، عدم محدودیت رژیم غذایی در سالهای نخست زندگی و در اکثر موارد قطع رژیم غذایی مخصوص بین ۶ تا ۱۰ سالگی (بر اساس برنامه قدیمی).
مادران مبتلا به PKU باید در طی بارداری محدودیت رژیم غذایی از نظر فنیل آلانین داشته باشند تا از آسیب جنینی جلوگیری شود. با آگاهی از لزوم رعایت رژیم غذایی در حین بارداری به منظور جلوگیری از آسیب ذهنی و جسمی فرزندان، اکثر زنان درمان را ادامه خواهند داد. بزرگسالانی که موتاسیون شدید در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز دارند باید تا پایان عمر محدودیت رژیم غذایی را حفظ کنند.

در ایران همراه با اندازه گیری فنیل آلانین بروش HPLC، تیروزین سرم نیز جهت تأیید تشخیص اندازه گیری می شود. مقدار آن باید طبیعی (کمتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر) باشد. در مواردی که در تست HPLC مقدار فنیل آلانین بین ۱۰-۷ mg/dl است، تست مجدداً یک هفته بعد تکرار می گردد. سطح فنیل آلانین خون با این روش به هر علتی بالاتر از ۷ mg/dl ذکر شده باشد باید درمان شود. در مواردی که در تست HPLC مقدار فنیل آلانین شیرخوار بین ۷-۴ mg/dl است، نوزاد باید توسط متخصص کودکان در درمانگاه بیمارستان منتخب بررسی شود و در صورت لزوم با مشورت با متخصصین مجرب در بیمارستانهای مرجع ارزیابی آزمایشگاهی (برای رد PKU بدخیم) انجام گردد.

کنترل در طول درمان:

با تشخیص زودرس PKU و شروع زود هنگام رژیم غذایی محدود از نظر فنیل آلانین، پیش آگهی تکاملی ذهنی کودکان مبتلا، بهبود یافته است و بهره هوشی نهایی کودک مبتلا تقریباً نظیر خواهر یا برادر سالمش خواهد بود. در امریکا قیمت مراقبت غذایی برای هر شیرخوار مبتلا به PKU سالانه ۴۰۰۰ دلار و برای هر بزرگسال مبتلا ۵۰۰۰ دلار است. از آنجا که غذای محدود از نظر فنیل آلانین گران می باشد، لازم است خانواده افراد مبتلا از سوی دولت یا انجمن های خیریه کمک مالی شوند. در امریکا در شیرخواران مبتلا، سطح خونی فنیل آلانین در سال اول عمر معمولاً به صورت هفتگی اندازه گیری میشود زیرا حداکثر رشد مغزی در همین هنگام است. بعد از این اندازه گیری هر ماه انجام میگردد. غلظت آمینو اسیدهای پلازما لازم است هر سال یک یا دوبار اندازه گیری شود تا از کافی بودن سطح تیروزین سرم اطمینان حاصل گردد.

در ایران سطح سرمی فنیل آلانین باید تا زمان طبیعی شدن ($2-6 \text{ mg/dl}$ *) هر هفته یکبار و سپس تا پایان سه سالگی هر ماه یکبار و از سه تا ۱۸ سالگی هر ۳ ماه یکبار اندازه گیری شود. در ۱۲ سال اول زندگی لازم است مقدار سرمی فنیل آلانین بین $2-6 \text{ mg/dl}$ * و بعد از آن $1-2 \text{ mg/dl}$ * حفظ شود. در این پی گیریها بررسی شرایط رشد و تکامل، تغذیه و انجام معاینات فیزیکی دقیق نیز لازم است. همچنین ضروری است کروماتوگرافی به روش HPLC جهت بررسی اسیدهای آمینه دیگر پلازما از جمله تیروزین بصورت سالانه یکبار انجام شود.

دو نکته دیگر حائز اهمیت است. بعضی از فرآورده های غذایی محدود از نظر فنیل آلانین از نظر ویتامین ها و املاح به میزان کافی غنی نمیشوند. در صورت استفاده از این فرآورده ها، سطح سلنیوم و ویتامین B12 خون باید سالانه اندازه گیری شود. اغلب برای بیماران مبتلا به PKU، مولتی ویتامین و مکمل های معدنی نسخه میشود. نیاز به پروتئین معمول جهت شیرخواران حدود ۲ تا ۳ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز است. پس از توقف رشد انسان این نیاز تدریجاً به یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تقلیل می یابد. کفایت غذایی به خصوص توسط سطح فنیل آلانین و تیروزین خون و ارزیابی رشد و تکامل شیرخوار تعیین میگردد.

تهیه کنندگان (با همراهی و مشورت سایر اعضا کمیته فنی کشوری):

دکتر شاداب صالح پور

فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، MPH،
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر آریا ستوده

فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* سطح پائینی فنیل آلانین به جهت تصحیح آزمایشگاهی با توجه به این که برای کنترل درمان نیز از روش کالریمتری و بر روی کاغذ صافی استفاده می شود، عملاً باید ۳ در نظر گرفته شود.