

FENYLKETONURIE

P. Sobotka

Ústav patologické fyziologie LF UK Plzeň

V r. 1909 se začala psát nová kapitola medicíny, když Garrod publikoval monografii o vrozených poruchách metabolismu (36). Ukázalo se, že je člověk nejen genetickou, ale také biochemickou individualitou. Přestože jsou známy mechanismy a průběh základních metabolických procesů, existují jejich individuální kvantitativní i kvalitativní odchylky, zejména ve skladbě a průběhu enzymatických reakcí.

Defekt enzymů má různé následky. 1. Nevytváří se konečný produkt metabolické reakce – melanin, albinismus. 2. Dochází k akumulaci substrátu před enzymatickým defektem – galaktóza, galaktosemie. 3. Akumulovaný substrát je nedostatečně metabolizován alternativní cestou – fenylylalanin, fenylketonurie. 4. Dochází k akumulaci z primární poruchy exkrece ledvinami – cystin, cystinóza. 5. Defekt tubulární rezorpce v ledvinách vede ke ztrátě substrátu – aminoacidurie. 6. Mutantní enzym produkuje patologický substrát – hemoglobinopatie.

Projevy enzymatických defektů jsou značně variabilní. 1. Defekt přenášený autosomálně recesivní dědičností probíhá asymptomaticky u heterozygotů. Také u homozygotů může být porucha klinicky bezvýznamná – pentosurie. 2. Klinické příznaky jsou podmíněny přítomností přidatného faktoru. Defekt ryanodinového receptoru v kombinaci s volatilními anestetiky – maligní hypertermie. Defekt 6-fosfát dehydrogenázy erytrocytů v kombinaci se sulfonamidy nebo chloramfenikolem – hemolýza. 3. Defekt enzymu je doprovázen variabilní charakteristickou klinickou manifestací – většina vrozených metabolických chorob. 4. Enzymatický defekt má těžké až letální důsledky – thezaurizmózy, galaktosemie, fenylketonurie.

V řadě známých poruch metabolismu aminokyselin je klinicky nejvýznamnější defekt metabolismu fenylylalaninu. Historie objevu této poruchy začíná v Norsku. V r. 1934 se norský dentista stal alergickým na zvláštní zápach potu a moče svých dvou mentálně postižených dětí. Při jejich podrobném vyšetření na klinice zjistil Fölling odchylnou, dosud neznámou barevnou reakci v moči. Další analýza prokázala přítomnost kyseliny pyrohroznové. Stejný nález v moči získal u několika mentálně postižených jedinců z místního azylového zařízení. Po dalších podobných nálezech zavedl novou diagnózu imbecilitas fenylypyruvica (35).

Dalším článkem historie je rok 1947, v němž Jervis prokázal, že podstatou této choroby je defekt enzymu fenylylalanin hydroxylázy (FHX), která metabolizuje aminokyselinu

fenylalanin (FA) na tyrozin (52a). Následkem je hyperfenylalaninemie, která poškozuje vývoj mozku. Později se název choroby změnil na fenylketonurii (FKU). Nepříznivý průběh choroby se podařilo zvrátit v r. 1952, když Bickel zavedl dietu, která pomáhá snižovat hladinu FA v krvi (12). V r. 1963 zavedl Guthrie do praxe mikrobiologickou screeningovou metodu, která umožnila diagnostikovat PKU již v raném postnatálním období (46).

Základní a perspektivní poznatky o FKU byly získány pokusy na zvířatech (109).

Fenylalanin je esenciální aminokyselina nezbytná pro normální vývoj organismu. Její metabolický řetězec zahajuje enzym fenylalanin hydroxyláza přeměnou na tyrozin, dále na L-dopu a dopamin. Nedostatek tyrozinu snižuje tvorbu adrenalinu a thyroxinu, nedostatek L-dopy snižuje tvorbu melaninu, nedostatek dopaminu narušuje tvorbu neurotransmiterů. Při hyperfenylalaninemii se část FA metabolizuje transaminací hlavně na kyselinu fenylpyrohroznovou, fenylmléčnou a fenylactovou. Tyto ketokyseliny se vylučují močí, částečně i potem a jsou zdrojem charakteristického zápachu (144).

Enzym PHX tvoří komplex s řadou nezbytných kofaktorů, z nichž nejdůležitější jsou tetrahydrobiopterin (BH_4) (139) a dihydropteridin reduktáza (DHPR) (117).

Gen PHX na 12 chromozomu se skládá z 13 exonů a intronů. Dosud bylo popsáno několik set mutací tohoto genu, k dispozici je jejich katalog (25, 92). Polymorfismy exonů a intronů byly identifikovány také ve slovenské populaci (83). Geny mají velice různou expresivitu (15, 99, 110). To vysvětluje odchylnou tíži onemocnění. Normální hladina FAL v krvi je 50–110 $\mu\text{mol/l}$. Jedinci s hladinou 120–600 $\mu\text{mol/l}$ jsou klasifikováni jako pouhá hyperfenylalaninemie (43, 61), s hladinou 600 $\mu\text{mol/l}$ jako mírná FKU, s hladinou nad 1200 $\mu\text{mol/l}$ jako klasická FKU. Je také možná klasifikace podle tolerance obsahu FAL v dietě. Pacienti s mírnou FKU tolerují příjem do 400 mg za den, pacienti s klasickou FKU pouze do 250 mg za den (42).

Kolem 3% mutací postihuje pouze kofaktor BH_4 (117). Tato forma FKU je označována za maligní, poněvadž nereaguje na dietu (74).

Základem diagnostických metod FKU je Guthrieho test (40). Spóry bacillus subtilis jsou na Petriho misce s agarem inhibovány 2-thienylalaninem. Po přiložení filtračního papírku se suchou kapkou krve, která obsahuje FAL, se kolem něho aktivuje růst bakterií. Rozsah kolonie umožňuje semikvantitativní hodnocení FKU. K dispozici jsou hotové diagnostické kity různých firem (132). Výsledky mohou být ovlivněny současně podávanými léky novorozenci, především antibiotiky.

Pro novorozenecký screening FKU jsou v současnosti používány kvantitativní diagnostické metody. V České republice je celostátní vyhledávací novorozenecký screening hrazen u FKU, kongenitální hypotyreózy a kongenitální adrenální hyperplázie. Výsledky testů hodnotí 4 laboratoře, pozitivním nálezem FKU je hodnota FAL 240 $\mu\text{mol/l}$ a výše (129).

Z kvantitativních diagnostických metod se uplatňuje papírová, kapalinová a vysokotlaková chromatografie (70, 94), imunoassay s fluorescenčními enzymy (29, 138). Tandemová hmotnostní spektrometrie určuje diagnózu desítek poruch z jednoho vzorku (22). Nukleární magnetická rezonanční spektroskopie měří in vivo koncentraci FAL v krvi a v mozku (56, 76, 78). Z molekulárně genetického vyšetření lze diagnostikovat mnoho dědičných metabolických chorob (93). Prenatální diagnóza FKU je možná genetickou analýzou (111),

pomocí klonované FHX (142) anebo z biopsie trofoblastu (91). Doplňkem diagnózy FKU může být analýza moči (16, 27, 49), orientačně i její zápach (48). Zátěžovým testem lze stanovit diagnózu heterozygotů FHX. Po aplikaci 0,1 g/kg FAL per os se za 1 h stanoví hladina FAL a tyrozinu v krvi.

Přestože je screening dokonale organizován, mohou se ojediněle vyskytnout omyly, výsledky falešně pozitivní nebo negativní (50, 66). Nicméně z výčtu uvedených metod vyplývá, že je FKU spíše biochemickou než klinickou diagnózou.

Výskyt FKU se značně liší v různých geografických oblastech. V České republice připadá jeden postižený na 8000 porodů. V Irsku je poměr 1 : 4000 (147), v USA 1 : 15 000, v Japonsku 1 : 70 000 (6), ve Finsku 1 : 100 000 (39), v Číně 1 : 150 000.

Novorozenec s FKU je po porodu klinicky bez příznaků, metabolismus heterozygotní matky zajistil v průběhu těhotenství jeho normální vývoj (23). Teprve postnatálně se postupně zvyšuje jeho hladina FAL v krvi s maximem, které převyšuje normu 20 až 30×, u chlapců osmý den a u dívek šestý den.

Klinické příznaky FKU jsou vážné. Převládají změny neurologické (80), psychiatrické (81), psychologické (104, 112, 146) a sociální (107). FAL aktivně prostupuje hematoencefalickou bariérou do mozku. Jeho vysoká koncentrace v krvi navíc kompetitivně zabraňuje vstupu vysokomolekulárních neutrálních aminokyselin a tím neumožňuje jejich využití pro syntézu bílkovin (47, 82, 125), neurotransmiterů (128) a myelinu (115, 137). Dominujícím příznakem je vážná neurální retardace s nízkým IQ (3, 7, 24, 100, 130).

Pestrá škála příznaků různé expresivity zahrnuje epileptické záchvaty (128), abnormální EEG (133), sluchové či zrakové evokované potenciály (120, 126, 135), poruchu spánku (106), zvýšený svalový tonus, hyperkineze, autismus (9). Některé změny připomínají fetální alkoholový syndrom (141). Je porušen růst (73, 101), vývoj kostní hmoty (32, 149), je tendence k obezitě především u dívek (140), vážne tvorba spermií (33), za zmínku stojí snížená pigmentace, zvýšená tvorba varixů (102), sklerodermie, ekzémy a jiné nespecifické kožní změny (19).

Celkově je snížena kvalita života (38), narušeny jsou sociodemografické vztahy (108), dítě je více závislé na rodině (136), v dospělosti je finančně samostatných pouze kolem 20% jedinců (57). Komplikovaná je také situace rodiny (89). Je nutné se vyrovnat s počátečním šokem po sdělení diagnózy (127) a připravit se na zvýšené nároky spojené s výchovou postiženého dítěte. Nezanedbatelné nejsou ani ekonomické důsledky spojené např. s drahou dietou. Významně je snížena další reprodukční aktivita (20).

Zvláštní kapitolou je FKU těhotných žen. U žen, které nedodrží dietu, je zvýšený počet potratů, novorozenci mají četné anomálie, nižší porodní váhu a v dalším vývoji všechny příznaky FKU (44, 55, 62, 71). Ani u žen léčených v průběhu těhotenství dietou nebývá novorozenec bez zřetelných klinických příznaků (103). Je optimální, když žena v rámci plánovaného rodičovství zahájí přísnou dietu ještě před početím (42, 69, 85).

Základem terapie FKU je dieta (13, 51). Je náročná organizačně, finančně, psychicky a společensky. Před zahájením diety je třeba provést kvantitativní analýzu aminokyselin v krvi. Při FKU je zvýšená koncentrace FAL, pokles koncentrace tyrozinu a normální koncentrace ostatních aminokyselin. V diferenciální diagnóze se zjišťuje defekt syntézy BH₄, který činí asi 3%.

Dieta se zahajuje bezprostředně po stanovení diagnózy FKU. Spočívá v omezení příjmu potravin bohatých na bílkoviny, jako je např. maso, ryby, vajíčka, běžný chléb, většina sýrů atd. a nápojů s aspartamem (28, 41, 145). Potraviny s nízkým obsahem bílkovin, např. brambory a zelenina lze konzumovat v omezeném množství. Komerčně vyráběné diety obsahují směsi aminokyselin bez FAL, minerálů, vitaminů a stopových prvků anebo bílkovinné hydrolyzáty s uhlohydráty. Osmolalita dietních potravin může ovlivnit jejich resorpci (4, 23).

Vzhledem k náročnosti diety dochází často k výkyvům jejího dodržování (31, 88). Při kontrole 100 pacientů s FKU zjistila Procházková, že přísnou dietu nedodržuje 55 %, 11 % z nich dietu obnovilo pro potíže (87). Metabolity FAL mohou být indikátorem compliance diety (75). Je také tendence omezit dietu po dosažení puberty, kdy je ukončen vývoj nervové soustavy, anebo ji docela přerušit. Na tento problém není jednotný názor (68, 84, 124), přibývá však autorů, kteří přerušeni diety nedoporučují. Menší vzrůst může být sekundární z nižšího energetického příjmu. Tento nutriční deficit lze sledovat kontrolou sérového prealbuminu (86) a zlepšit podáváním vysokomolekulárních neutrálních aminokyselin valinu, izoleucinu a leucinu (11, 53, 72, 82) nebo aplikací glykomakropeptidů ze syrové syrovátky bohatých na esenciální aminokyseliny (60, 77). Aplikace velkých dávek tyrozinu zvyšuje syntézu dopaminu (65).

Neustále se vyvíjí nové terapeutické postupy. Slibné jsou pokusy s aplikací rekombinantní FHX (30), transplantací buněk nebo jater (45, 121) a s genovou terapií (10, 123).

Urychlenou deplecí FAL z krve umožňuje extrakorporální enzymový reaktor s imobilizovanými enzymy (2). Aplikace enzymu z kvasinek *Rhodospiridium toruloides* do gastrointestinálního traktu natravuje FAL pocházející jednak z diety, jednak vstupující do střeva z endogenního poolu (98). Podařila se první nedietetická terapie maligní FKU perorální aplikací dihydrochloridu sapropterinu, který je syntetickým kofaktorem BH_4 (14, 46, 63, 97, 118).

SOUHRN

Fenylketonurie je nejdůležitější vrozenou poruchou metabolismu aminokyselin. V přehledu je uvedena její historie, genetika, diagnostické metody, klinické příznaky a terapie.

Phenylketonuria

SUMMARY

Phenylketonuria belongs to the most important inborn errors of metabolism of aminoacids. The review deals with its history, genetics, diagnostic methods, clinical symptoms and therapy.

LITERATURA

1. Albrecht J., Garbade S. F., Burgard P.: Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 2009: 414–421. – 2. Ambrus C. M., Horvath C., Kalgatgi K. et al.: Depletion of phenylalanine in the blood of phenylketonuric patients using a FAL – enzyme reactor. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 37, 1982: 105–111. – 3. Anastasoae V., Kurzius L., Forbes P. et al.: Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 95, 2008: 17–20. – 4. Anderson K., Acosta P. G., Kennedy B.: Osmolality of enteral formulas for maternal phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 9, 1986: 39–43. – 5. Antonozzi I., Carducci C., Vestri L. et al.: Plasma aminoacid values and pancreatic β -cell function in phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 10, 1987: 66–72. – 6. Aoki K., Ohwada M., Kitagawa T.: Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J. Inher. Metab. Dis.* 30, 2007: 608. – 7. Arnold G. I., Kremer B. M., Kirby R. S. et al.: Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediat.* 87, 1998: 565–570. – 8. Bach F. W., Nielsem J. B., Buchholt J. et al.: Correlation between cerebrospinal fluid phenylalanine and β -endorphin in patients with phenylketonuria. *Neurosci. Lett.* 129, 1991: 131. – 9. Baieli S., Pavona I., Meli C. et al.: Autism and phenylketonuria. *J. Autism Dev. Disord.* 33, 2003: 201–204. – 10. Bélanger-Quintana A., Burlina A., Harding C. O. et al.: Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 104, 2011: 19–25. – 11. Berry H. K., Brunner R. L., Hunt M. M. et al.: Valine, isoleucine and leucine a new treatment for phenylketonuria. *Amer. J. Dis. Child.* 144, 1990: 539–543. – 12. Bickel H., Gerrard J. Hickmans E. M.: The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behavior of a phenylketonuric child. *Acta Paediat. Scand.* 43, 1954: 64–67. – 13. Blau N., Belanger-Quintana A., Demirkol M. et al.: Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol. Genet. Metab.* 99, 2010: 109–115. – 14. Blau N., Belanger – Quintana A., Demirkol M. et al.: Optimizing the use of sapropterin (BH_4) in the management of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 96, 2009: 158–163. – 15. Blau N., Hennermann J. B., Langenbeck V. et al.: Diagnosis, classification and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH_4) deficiencies. *Mol. Genet. Metab.* 104, 2011: 52–9. – 16. Blau N., Kierat L., Heizmann C. W. et al.: Screening for tetrahydrobiopterin deficiency in newborn using dried urine on filter paper. *J. Inher. Metab. Dis.* 15, 1992: 402–404. – 17. Bosch A. M., Tyboul W., van Spronsen F. S. et al.: The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 30, 2007: 29–34. – 18. Bourget L., Chang T. M. S.: Phenylalanine ammonia-lyase immobilized in microcapsules for the depletion of phenylalanine in plasma in phenylketonuria rat model. *Biochim. Biophys. Acta* 883, 1986: 432–438. – 19. Brown E. H., Berry H. K., Olson S. et al.: Phenylketonuria and scleroderma. *J. Inher. Metab. Dis.* 9, 1986: 405–406. – 20. – Burns J. K., Azeu C. G., Rouse B. et al.: Impact of PKU on the reproductive patterns in collaborative study families. *Amer. J. Med. Genet.* 19, 1984: 515–524. – 21. Cabalska B., Miesowicz I., Zorska K. et al.: Influence of the phenylketonuria heterozygote on the developing fetus. *J. Inher. Metab. Dis.* 5, 1982: 129–131. – 22. Campos H. D.: Tandem mass spectrometry as screening for inborn errors of metabolism. *Rev. Med. Chil.* 139, 2011: 1356–1364. – 23. Cobet G., Beyreiss K.: Resorptionsstörungen bei Kindern mit Phenylketonuria. *Acta Biol. Med. Germ.* 41, 1982: 659–663. – 24. Čechák P., Hejzmanová L., Rupp A.: Long – term follow – up of patients treated for phenylketonuria (PKU). *Eur. J. Pediatr.* 115, 1996: 59–63. – 25. Daiger S. P., Chakraborty R., Reed L. et al.: Polymorphic DNA haplotypes at the phenylalanine hydroxylase locus in European families with phenylketonuria. *Amer. J. Hum. Genet.* 45, 1989: 310–318. – 26. Diny Z., Harding C. O., Thony B.: State of the art 2003 on PKU gene therapy. *Mol. Genet. Metab.* 81, 2004: 3–8. – 27. Dhouat J. L., Largilliere C., Azdoun P. et al.: Diagnosis of variants of hyperphenylalaninemia by determination of pterins in urine. *Clin. Chim. Acta* 110, 1981: 205–214. – 28. Dokoupil K., Gokmen-Ozel H., Lammardo A. M. et al.: Optimizing growth in phenylketonuria: current state of the clinical evidence base. *Clin. Nutr.* 31, 2012: 16–21. – 29. Dooley K. C.: Enzymatic method for phenylketonuria screening using phenylalanine dehydrogenase. *Clin. Biochem.* 25, 1992: 271–275. – 30. Eavri R., Lorberboum – Galski A.: A novel approach for enzyme replacement therapy. The use of phenylalanine hydroxylase – based fusion proteins for the treatment of phenylketonuria. *J. Biol. Chem.* 282, 2007: 23402–23409. – 31. Enns G. M., Koch R., Brumm V. et al.: Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Biochem. J.* 438, 2011: 397–414. – 32. Fisch R. O., Feinberg S. B., Weisbery S. et al.: Bony changes in PKU neonates unrelated to phenylalanine levels. *J. Inher. Metab.*

Dis. 14, 1991: 890–895. – 33. Fisch R. O., Tsai M. Y., Chark B. A. et al.: Semen studies on phenylketonurics. *Biochem. Med.* 26, 1981: 427–434. – 34. Fiege B., Blau N.: Assessment of tetrahydrobiopterin (BH₄) responsiveness in phenylketonuria. *J. Pediatr.* 150, 2007: 627–630. – 35. Fölling A.: Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechsellanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Z. Physiol. Chem.* 227, 1934: 169–176. – 36. Garrod A. E.: *Inborn errors of metabolism*. Oxford, London 1909. – 37. Galluzzo C. R., Ortisi M. T., Castelli L. et al.: Plasma lipid concentrations in 42 treated phenylketonuric children. *J. Inher. Metab. Dis.* 8, Suppl. 2, 1985: 129–130. – 38. Gassio R., Campistol J., Vilaseca M. A. et al.: Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction, resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr.* 92, 2003: 1474–1478. – 39. Guldberg P., Henriksen K. T., Sipilä I. et al.: Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J. Med. Genet.* 32, 1995: 976–978. – 40. Guthrie R., Susi A.: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatr.* 32, 1963: 338–343. – 41. Güttler F., Lou H.: Aspartame may imperil dietary control of phenylketonuria. *Lancet* 1/8427, 1985: 525–526. – 42. Güttler F., Lou H., Andersen J. et al.: Cognitive development in offspring of untreated and preconceptionally treated maternal phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 13, 1990: 665–671. – 43. Hanley W. B.: Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP) – the dilemma. *Mol. Genet. Metab.* 104, 2011: 23–26. – 44. Hanley W. B., Clarke J. F. R., Schoonheydt W.: Maternal phenylketonuria – a review. *Clin. Biochem.* 20, 1987: 149–156. – 45. Harding C.: Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 32, 2009: 3–9. – 46. Hegge K. A., Horning K. K., Peitz C. J.: Sapropterin: a new therapeutic agent for phenylketonuria. *Ann. Pharmacother.* 43, 2009: 1466–73. – 47. Hoeksma M., Reijgoud D. S., Pruijm S. et al.: Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol. Genet. Metab.* 96, 2009: 177–183. – 48. Hyánek J.: Diagnostický význam močového zápachu u vrožených metabolických poruch. *Čs. Pediatr.* 28, 1973: 556–557. – 49. Hyánek J.: Vrožené poruchy metabolismu aminokyselin, cukrů, mukopolysacharidů a purinů – jejich vyhledávání a laboratorní diagnostika. *Biochem. Clin. Bohemoslov.* 3, 1974: 67–91. – 50. Hyánek J.: Postnatální diagnostika dědičných metabolických chorob. *Prakt. Léč.* 69, 1989: 222–226. – 51. Channon S., Goodman B., Zlotowitz S. et al.: Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch. Dis. Child.* 92, 2007: 213–218. – 52a. Jervis G. A.: Studies of phenylpyruvic oligophrenia. The position of the metabolic error. *J. Biol. Chem.* 169, 1947: 651–656. – 52b. Jeonung P., Pirkle H. C., Wilson A. F.: Behavioral alternation of plasma phenylalanine concentration. *Physiol. Behav.* 19, 1977: 611–4. – 53. Jordan M. K., Brunners R. L., Hunt M. M. et al.: Preliminary support for oral administration of valine, isoleucine and leucine for phenylketonuria. *Develop. Med. Child Neurol.* 27, 1985: 33–39. – 54. Kang T. S., Wang J., Sarkissian C. N. et al.: Converting an injectable protein therapeutic into an oral form: phenylalanine ammonia lyase for the treatment for phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 99, 2010: 4–9. – 55. Koch R., Hanley W., Levy H. et al.: The maternal phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics* 112, 2003: 1523–1529. – 56. Koch R., Moats R., Gutter F. et al.: Blood-brain phenylalanine relationships in persons with phenylketonuria. *Pediatrics* 106, 2000: 1093–1096. – 57. Koch R., Ysin M., Fishler K.: Successful adjustment to society by adult with phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 8, 1985: 209–211. – 58. Kudo Y., Boyd C. A. R.: Transport of aminoacids by the human placenta: predicted effects thereon of maternal hyperphenylalaninemia. *J. Inher. Metab. Dis.* 13, 1990: 617–626. – 59. Kure S., Hou D. C., Ohurre T. et al.: Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J. Pediatr.* 135, 1999: 375–378. – 60. Laclair C. E., Ney D. M., MacLeod E. L. et al.: Purification and use of glycomacropptide for nutritional management of phenylketonuria. *J. Food Sci.* 74, 2009: 199–206. – 61. Lang M. S., Koch R., Fishler K. et al.: Nonphenylketonuric hyperphenylalaninemia. *Amer. J. Dis. Child* 143, 1989: 1464–1466. – 62. Leuke R. R., Levy H. L.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *New Engl. J. Med.* 303, 1980: 1202–1208. – 63. Levy H. L., Milanowski A., Chakrapani A. et al.: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R – BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomized placebo-controlled study. *Lancet* 370, 2007: 504–510. – 64. Longhi R., Rottoli A., Vittorelli A. et al.: Trace elements nutriture in hyperphenylalaninemia patients. *Europ. J. Pediatr.* 146, Suppl. 1, 1987: A 32–37. – 65. Lou H. C., Lykkelund C., Berdes A. M. et al.: Increased vigilance and dopamine synthesis by large doses of tyrosine. *Acta Paediatr. Scand.* 76, 1987: 560–565. – 66. Mabry C. C., Reid M. C., Kuhn R. J.: A source of error in phenylketonuria screening. *Amer. Clin. Pathol.* 90, 1988: 279–283. – 67. Mac Donald M. J., D’Cunha G. B.: A modern view of phenylalanine ammonia lyase.

Biochem. Cell Biol. 85, 2007: 273–282. – 68. Mac Donald A., Gokmen-Ozel H., van Rijn M. et al.: The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 33, 2010: 665–700. – 69. Moillot F., Lilburn M., Baudin J. et al.: Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 2008: 700–705. – 70. Marklová E.: Výsledky chromatografického screeningu poruch metabolismu aminokyselin po pěti letech praxe. *Biochem. Clin. Bohemoslov.* 10: 1981: 21–29. – 71. Matalon R., Michals K., Azen C. et al.: Maternal PKU collaborative study: the effect of nutrient intake on pregnancy outcome. *J. Inher. Metab. Dis.* 14, 1991: 371–374. – 72. Matalon R., Michals-Matalon, Bhaita G. et al.: Double blind placebo control trial of large neutral aminoacids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J. Inher. Metab. Dis.* 30, 2007: 153–158. – 73. Mazur A., Jarchowicz S., Sykut-Cegielska J. et al.: Evaluation of somatic development in adult patients with previously undiagnosed and/or untreated phenylketonuria. *Med. Prim. Pract.* 19, 2010: 46–50. – 74. McInnes R. R., Kaufmann S., Warsh J. J. et al.: Biopterin synthesis defect. *J. Clin. Invest.* 73, 1984: 458–469. – 75. Michals K., Lopus M., Matalon R.: Phenylalanine metabolites as indicators of dietary compliance in children with phenylketonuria. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 39, 1988: 18–23. – 76. Möller H. E., Vermathen P., Ullrich K. et al.: In-vivo NMR spectroscopy in patients with phenylketonuria: changes of cerebral phenylalanine levels under dietary treatment. *Neuroped.* 26, 1995: 199–202. – 77. Ney D. M., Gleason S. T., van Calcar S. C. et al.: Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J. Inher. Metab. Dis.* 32, 2009: 32–39. – 78. Pearsen K. D., Gean-Marton A. D., Levy H. L. et al.: Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 177, 1990: 437–440. – 79. Peterson K., Slover R., Gess S. et al.: Blood phenylalanine estimation for the patient with phenylketonuria using a portable device. *Biochem. Med. Metal. Biol.* 39, 1988: 98–104. – 80. Pietz J., Duncelman R., Rupp A. et al.: Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.* 157, 1998: 824–830. – 81. Pietz J., Fatkenheuer B., Burgard P. et al.: Psychiatric disorders in adult patients with early – treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99, 1997: 345–350. – 82. Pietz J., Kreis R., Rupp A. et al.: Large neutral aminoacids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J. Clin. Invest.* 103, 1999: 1169–1178. – 83. Polák E., Ficek A., Baldovič M. et al.: Komplexní mutační analýza genu PHA u slovenských pacientů postižených fenylketonúriou. *Českoslov. Pediat.* 63, 2008: 528–534. – 84. Potocnik V., Widholm K.: Long-term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review. *J. Amer. Cell Nutr.* 13, 1994: 232–236. – 85. Prick B. W., Hop W. C., Duvekot J. J.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 2012: 374–382. – 86. Procházková D., Kolbová L., Jarkovský J. et al.: Vyšetření sérové koncentrace prealbuminu a selenu ke sledování nutričního stavu pacientů s fenylketonúrií a hyperfenylalaninemií. *Českoslov. Pediat.* 67, 2012: 170–177. – 87. Procházková D., Konečná P., Kolbová L. et al.: Fenylketonurie v dospělosti. *Českoslov. Pediat.* 63, 2008: 601–605. – 88. Pueschel S. M., Fogelson-Doyle L., Kammerer B. et al.: Neurophysiological, psychological and nutritional investigations during discontinuation of the phenylalanine-restricted diet in children with classic phenylketonuria. *J. Ment. Defic. Res.* 27, 1983: 61–67. – 89. Reber M., Kazak A. C., Himmelberg P.: Phenylalanine control and family functioning in early-treated phenylketonuria. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 8, 1987: 311–317. – 90. Rebuffat A., Harding C. O., Ding Z. et al.: Comparison of AAV pseudotype 1, 2 and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. *Human Gene Ther.* 21, 2010: 463–477. – 91. Rey F., Bertholon M., Munnich A. et al.: Dépistage prénatal de la phénylcétonurie dans deux familles à partir de biopsies de trophoblastes. *Arch. Fr. Pediat.* 44, 1987: 565–568. – 92. Rey F., Rey J.: Catalogue des mutations du gène de la phénylalanina hydroxylase. *Arch. Fr. Pediat.* 49, 1992: 63–65. – 93. Riess O., Michal A., Speer A. et al.: Introduction of genomic diagnosis of classical phenylketonuria to the health care system of the German Democratic Republic. *Clin. Genet.* 32, 1987: 209–215. – 94. Roesel K. A., Blankenship P. R., Hommes F. A.: HPLC essay of phenylalanine and tyrosine in blood spots on filter paper. *Clin. Chim. Acta* 156, 1986: 91–96. – 95. Rocha J. C., Martins M. J.: Oxidative stress in phenylketonuria future directions. *J. Inher. Metab. Dis.* 35, 2012: 381–389. – 96. Sandubray J. M., Rey F., Ogier H. et al.: Intellectual and school performances in early-treated classical PKU patients. *Europ. J. Pediatr.* 146, Suppl. 1, 1987: A 20–22. – 97. Sanford M., Keating G. M.: Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninemia. *Drugs* 69, 2009: 461–476. 98. Sarkissian C. N., Shao Z., Blain F. et al.: A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 1999:

2339–2344. – 99. Scriver C. R.: The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum. Mutat.* 21, 2003: 345–356. – 100. Seashore M. R., Friedman E., Novelly R. A. et al.: Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction. *Pediatrics* 75, 1985: 226. – 101. Schaefer F., Burgard P., Batzler V. et al.: Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediat.* 83, 1994: 534–541. – 102. Schlenzka K.: Varikosis und heterozygotie für Phenylketonurie (PKU). *Dt. Gesund. Wesen* 34, 1979: 30–34. – 103. Schlenzka K.: Das Verhalten des Phenylalanins im Serum bei heterozygoten für Phenylketonurie in der Schwangerschaft und bei eiweissreicher Ernährung. *Dt. Gesund. Wesen* 38, 1983: 1606–1608. – 104. Schmidt E., Rupp A., Burgard P. et al.: Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine blood level. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 16, 1994: 681–688. – 105. Schulpi K. H., Scarpalezou A.: Triglycerides, cholesterol, HDL, LDL and VLDL cholesterol in serum of phenylketonuric children under dietary control. *Clin. Pediat.* 28, 1989: 466–469. – 106. Schulte F. J., Kaiser H. J., Engelbart S. et al.: Sleep patterns in hyperphenylalaninemia: a lesson on serotonin to be learned from phenylketonuria. *Pediatr. Res.* 7, 1973: 588–599. – 107. Schweitzer S., Wolf C., Brodehl J.: Psychosoziale Aspekte bei der Behandlung der Phenylketonurie. *Klin. Pädiatrie* 199, 1987: 90–94. – 108. Simon E., Schwarz M., Rood J. et al.: Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Quant. Lifeoutcomes* 6, 2008: 25. – 109. Sobotka P.: Experimentální fenylketonurie. *Plzeň. lék. Sborn.* 64, 1997: 5–15. – 110. Sommer S. S., Cassidy J. D., Sobell J. L. et al.: A novel method for detecting point mutations or polymorphisms and its application to population screening for carriers of phenylketonuria. *Mayo Clin. Proc.* 64, 1999: 1361–1372. – 111. Speer A., Bollmann R., Michel A. et al.: Prenatal diagnosis of clinical phenylketonuria by linked restriction fragment length polymorphism analysis. *Prenat. Ding.* 6, 1986: 447–450. – 112. Šútovec J., Frank V.: Dynamika psychického vývinu u dětí s fenylketonúriou. *Čs. Psychiat.* 80, 1984: 101–106. – 113. Taylor C. J., Moore G., Davidson D. C.: The effect of treatment on zinc, copper and calcium status in children with phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 7, 1984: 160–164. – 114. Tenenholz B., Wenger S. L., Brech J. et al.: A simplified PKU gene carrier detection test using fasting blood. *Clin. Genetics* 23, 1983: 115. – 115. Thompson A. J., Smith I., Brenton D. et al.: Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 336, 1990: 602–605. – 116. Thompson A. J., Smith I., Kendall B. E. et al.: Magnetic resonance imaging changes in early treated patients with phenylketonuria. *Lancet* 337, 1991: 1224. – 117. Thöny B., Blau N.: Mutations in the BH₄ metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine 4 a dehydrogenase, and dihydropteridine reductase genes. *Hum. Mutat.* 27, 2006: 870–878. – 118. Trefz F. K., Burton B. V., Longo N. et al.: Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria. *J. Pediat.* 154, 2009: 700–707. – 119. Uebelhack R., Franke L., Kutter D. et al.: Platelet phenylalanine hydroxylating activity in phenylketonurics and normal controls. *Biochem. Med.* 34, 1985: 376–379. – 120. Ullrich K., Weglargo J., Oberwittler C. et al.: Effect of L-DOPA on pattern visual evoked potentials (P-100) and neuropsychological tests in untreated adult patients with phenylketonuria. – 121. Vajro P., Striscinglio P., Houssin D. et al.: Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 329, 1993: 363. – 122. Van Bieroliet J. P.: Neurotransmitter therapy and diet in malignant phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.* 146, 1987: 93–94. – 123. Van Spronsen F. J.: Phenylketonuria: a 21 st century perspective. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 2010: 509–514. – 124. Van Spronsen F. J., Ahring K. K., Gizewska M.: PKU – what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by phenylketonuric and allied disorders. *J. Inher. Metab. Dis.* 32, 2009: 58–64. – 125. Van Spronsen F. J., Hocksma M., Reijngoud D. J.: Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J. Inher. Metab. Dis.* 32, 2009: 46–51. – 126. Van Spronsen F. J., Herijbregts S. C. J., Bosch A. M. et al.: Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients. A start toward standardised outcome measurement across development. *Molec. Genet. Metab.* 104, 2011: S 45–51. – 127. Vidailhet C., Vidailhet M., Guine A. M. et al.: Le vécu des mères d'enfants phénylcétonuriques. *Neuropsychol. Enf.* 30, 1982: 246–248. – 128. Villasana D., Butler I. J., Williemst C. et al.: Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J. Inher. Metab. Dis.* 12, 1989: 451–457. – 129. Votava F., Strnadová K.: Novorozenecký screening v České republice a v Evropě. *Českoslov. Pediat.* 63, 2008: 96–105. – 130. Výborová L., Náhunek K., Drtílková J. et al.: Psychic changes in phenylketonurie children at phenylalanine load. *Activ. Nerv. Sup. (Praha)* 23, 1981: 298–299. – 131. Waisbren S. E., Noel K., Fahrbach K. et al.: Phenylalanine blood levels and clinical outcome in phenylketonuria: a systematic literature

review and meta-analysis. *Mol. Genet. Metab.* 92, 2007: 63–70. – 132. Wang S. T., Pizzolato S., Demshar D. P.: Receiver operating characteristic plots to evaluate Guthrie, Wallace, and Isolab phenylalanine kit performance for newborn phenylketonuria screening. *Clin. Chem.* 43, 1997: 1838–1842. – 133. Wisser S., Dietrich J., Theile H. et al.: Korrelation klinischer elektroencephalographischer und computertomographischer Befunde bei Phenylketonuric. *Z. klin. Med.* 40, 1985: 1207–1210. – 134. Wässer S., Ettrich K. U., Schmidt K. D. et al.: Fallstudien zum Einfluss von Tyrosingaben bei phenylketonurischen Kindern auf kognitive Prozesse. *Klin. Pädiatr.* 204, 1992: 417–421. – 135. Wässer S., Wagner A., Kuhnert C. et al.: Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (BAEP) bei frühbehandelten phenylketonurischen Kindern. *Z. klin. Med.* 43, 1988: 1417–1419. – 136. Weglage J., Fünders B., Wilken B. et al.: Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.* 151, 1992: 522–525. – 137. Weglage J., Schnierer B., Kurlemann G. et al.: Different degrees of white matter abnormalities in untreated phenylketonurias: findings in magnetic resonance imaging. *J. Inher. Metab. Dis.* 16, 1993: 1047–1048. – 138. Wendel V., Koppelkamm M., Hummel W.: Enzymatic phenylalanine estimation for the management of patients with phenylketonuria. *Clin. Chim. Acta* 201, 1991: 95–98. – 139. Werner E. R., Blau N., Thöny B.: Tetrahydrobiopterine, biochemistry and pathophysiology. *Biochem. J.* 438, 2011: 397–414. – 140. White J. E., Kronmal R. A., Acosta P. B.: Excessweight among children with phenylketonuria. *J. Amer. Coll. Nutr.* 1, 1982: 293–303. – 141. Widman K. F., Azen C.: Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the international maternal PKU collaborative study. *Pediatrics* 112, 2003: 1537–1543. – 142. Woo S. L., Lidsky A. S., Guttler F. et al.: Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 306, 1983: 151–155. – 143. Wurtman R. J., Maher T. J.: Effects of oral aspartame on plasma phenylalanine in humans and experimental rodents. *J. Neural Traum.* 70, 1987: 169–173. – 144. Zelniček E., Sláma J., Podhradská O. et al.: Contribution to the phenylpyruvate metabolism in phenylketonuric children under dietetic treatment. *Scripta medica* 54, 1981: 415–426. – 145. Zeman J., Houštková H., Hyánek J. et al.: Tranzitorní hyperfenylalaninémie z deficitu syntézy tetrahydrobiopterinu. *Čs. Pediatr.* 42, 1987: 426–428. – 146. Zeman J., Pijackova A., Behulova J. et al.: Intellectual and school performance in adolescents with phenylketonuria according to their dietary compliance. *Eur. J. Pediatr.* 155, 1996: S 56–58. – 147. Zschocke J., Mallory J. P., Beu H. G. et al.: Phenylketonuria and the peoples of Northern Island. *Hum. Genet.* 100, 1997: 189–194. – 148. Zwann J.: Eye findings in patients with phenylketonuria. *Arch. Ophthalmol.* 101, 1983: 1236–1237. – 149. Žovková I., Bayer M.: Porucha vývoje kostní hmoty – potenciální komplikace fenylketonurie. *Prakt. Lék.* 91, 2011: 482–484.

Adresa autora: P. S. Lidická 1, 301 66 Plzeň