

FENİLKETONÜRİ

Dr. Alev HASANOĞLU*

ÖZET : Fenilketonüri fenilalanini tirozine çeviren enzim sistemindeki defekt neticesi meydana gelir. Başlıca klinik bulguları mental retardasyon, mikrosefali, konvülsiyon, egzema ve pigment eksikliğidir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Metabolizma bölümünde kağıt kromatografisi ile mental retardasyonlu 380 hastanın 12'sinde fenilketonüri tanımlandı.

PHENYLKETONURIA

SUMMARY : Phenylketonuria is caused by a genetic defect in the enzyme system that catalyzes the conversion of phenylalanine to tyrosine. The major clinical features of phenylketonuria are mental deterioration, microcephaly, seizures, eczema and deficient pigmentation. In Erciyes University Medical Faculty Metabolism Unit, 380 infants with mental retardation are screened by paper chromatography and 12 cases with phenylketonuria are detected.

KEY WORDS. phenylketonuria, mental retardation

Fenilketonüri ilk defa Folling tarafından 1934 yılında vücutlarında özel bir koku bulunan mental retardasyonlu iki kardeşte tanımlanan otozomal resesiv geçiş gösteren metabolik bir hastalıktır (3, 4, 12, 13). Folling ve Closs daha sonra bu hastalarda plazma dışında da fenilalanin biriktiğini, idrarların fenilprüvik aside bağlı olarak FeCl₃ ile yeşil renk verdiğini göstermişlerdir (4).

Ankara'da yapılan tarama testleri ile fenilketonüri sıklığı yeni doğanda 3066 da bir olarak saptanmıştır (9, 10).

Erken tanı ve tedavinin önemine dikkati çekmek amacı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi metabolizma beslenme ünitesinde fenilketonüri tanısı konulan 12 vaka ve görülme sıklığı takdim edilecektir.

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyesi.

VAKA TAKDİMİ : Vakaların özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Oniki vakanın dokuzu kız, üçü erkek, dördü kardeşi. Yedi vakada anne - baba akrabalığı yoktu. İki ve altı numaralı vakalar kardeşlerinde aynı hastalık olduğundan yenidoğan döneminde tanı aldılar.

Vakaların hepsinde geliş şikayetleri mental motor gelişimde gecikme idi. İki vakada konvülsiyon, beş vakada mikrosefali, birinde katarakt tanımlandı.

Erken tanımlanan bir vaka halen beş yaşında olup tamamen normaldir. Bu hastaya onbir günlükken tanı konmuş olup 40 mg/kg fenilalanin içeren diyetle beslenmektedir. Beş vaka tedaviyi uygulayamadılar. Diğer vakalarda tedavi geç başladığından yeterli cevap alınmadı.

Bir vaka erken tanımlandığı halde gastroenterit ile eksitus oldu. Aynı hastanın kardeşi de akciğer enfeksiyonu ile ölmüştü.

TARTIŞMA : Fenilketonüri fenilalaninin tirozine dönüşünde rol oynayan enzim defektleri sonucu meydana gelir (Tablo II).

Tablo II : Fenilalanin Metabolizması

1. Fenilalanin + O₂ + tetrahidrobiopterin → tirozin + H₂O + Kinonoid dihidrobiopterin
2. DPNH (TPNH) + H⁺ Kinonoid dihidrobiopterin → DPN⁺ (TPN⁺) + tetrahidrobiopterin
3. TPNH + H⁺ + 7,8 dihidrobiopterin → tetrahidrobiopterin + TPN⁺

Klasik fenilketonuride fenilalanin hidroksilaz enzimi, malign fenilketonuride ise tetrahidrobiopterin yapımında eksiklik olur. Tetrahidrobiopterin L dopa, dopamine serotonin oluşmasında esansiyel bir koenzim olduğundan düzenli tedaviye rağmen konvülsiyon ve mental retardasyon devam eder. Tedavide L dopa ve 5 hydroxytriptophan ilave edilir (1, 2, 4, 6, 8).

Klasik fenilketonuride klinik olarak mikrosefali mental motor gerilik, konvülsiyon, sarı saç, açık göz rengi ve vakaların % 25 inde egzematöz cilt lezyonları, adalede hipertonsite vardır (1, 2, 4, 11). Nadiren göz bulguları olabilir (5). Yaşam süresi kısadır. Hastaların

idrarında fenilasetik asite bağlı olarak fare idrarı veya küf kokusu vardır (7). Fenilketonüri tanısı idrarın FeCl_3 ile yeşil renk vermesi, serum fenilalanin düzeyinin % 20 mg üzerinde olması ile konur (8). Şüphe edilen vakalarda hastalara BH, Tetrahidrobiopterin yüklem testi yapılarak klasik ve malign fenilketonüri ayırt edilebilir.

Fenilketonüri tanısı koyduğumuz iki kardeş enfeksiyon ile ölümlerinden bu hastalarda malign fenilketonüri düşünülebilir.

Fenilketonüri tedavisinde kan fenilalanin seviyesi % 2,5 - 5 mg/dl olacak şekilde fenilalaninden kısıtlı diyet en az 8 yıl verilir (14).

Yaşayan hastalardan birinde tanı ilk ayda kondu ve düzenli olarak fenilalaninden kısıtlı diyetle takip edildi. Halen 5 yaşında olan hastanın gelişimi tamamen normaldir. Diğer vakalarda ise tanı ve tedaviye başlama yaşı geç olduğundan olumlu sonuç alınmamıştır.

Fenilketonüri Ankara'da yapılan bir çalışmada yenidoğan tarama testleri ile 3066 da bir, Ankara Hacettepe Hastanesinde mental retardasyonlu hastalarda % 5.2 oranında, tesbit edilmiştir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi metabolizma ünitesinde ise taranan 1257 kan ve idrar örneğinin 12'sinde (% 0.95), yenidoğan döneminde tanı konan vakalar hariç tutulursa mental retardasyonlu 380 hastanın 10'unda (% 2.6) fenilketonüri tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak fenilketonüri erken tanı ile mutlak tedavi edilebilen bir hastalık olduğundan mental retardasyonlu hastalarda en azından diğer kardeşlerine yardımcı olabilmek ve riskli doğan her bebeğin tedavi edilebilmek amacıyla aminoasit yönünden taranması gereklidir.

TABLO I : FENİLKETONURİLİ VAKALARIN ÖZELLİKLERİ

Vaka	Yaş	Cins	Akrabalık	Geliş Sıkayeti	Fizik inceleme
1. E.S.	3.5 y	K	—	Havale, geç yürüme	Mikrosefali MMRR*
2. R.S.	11 gün	K	—	—	Normal
3. H.G.	9 ay	K	—	Havale, oturamama	Mikrosefali MMRR
4. M.Ö.	8 ay	E	+	Oturamama, ilgisizlik	MMRR
5. S.D.	4.5 ay	K	—	Etrafı ile ilgilenmeme	Mikrosefali MMRR
6. B.D.	3 gün	K	—	—	Prematürite
7. T.A.	15 ay	E	+	Oturamama	Mikrosefali MMRR
8. Ö.T.	11 ay	K	+	Oturamama	Mikrosefali MMRR
9. S.B.	13 ay	K	+	Görmeme, konuşmama	Katarakt MMRR
10. N.Y.	2 yaş	K	+	Yürüyememe	MMRR
11. E.K.	1 y	E	—	Yürüyememe	MMRR
12. B.K.	9 ay	K	+	Oturamama	MMRR

(*) MMRR : Mental Motor Gerilik

K A Y N A K L A R

1. Danks DM, Cotton RGH : Early diagnosis of hyperphenylalaninemia due to tetrahydrobiopterin deficiency. *J Pediatr* 96 : 854 - 856, 1980.
2. Danks DM, Cotton RGH, Schlesinger P : Tetrahydrobiopterin treatment of variant form of phenylketonuria. *Lancet* 22 : 1043, 1975.
3. Guttler F : Neonatal Hyperphenylalaninemia. *Acta Pediatr Scand Suppl* 280 : 9 - 72, 1980.
4. Hsia DY : Phenylketonuria and its variants. *Prog Med Genet* 7 : 29 - 68, 1970.
5. Hasanoğlu A, Hasanoğlu E : Fenilketonuri ve katarakt. *Erciyes Üniversitesi Tıp Fak Derg* 6 : 259 - 262, 1984.
6. Kaufman S, Berlow S, Summar GK, et al : Hyperphenylalaninemia due to a deficiency of biopterin. *New Eng J Med* 299 : 673 - 675.
7. Mace JW, Goodman SI, Certerwall WR : The Child with an unusual odor. *Clin Pediatr* 15 : 57 - 62, 1971.
8. Mamunes P : Neonatal Screening Tests. *Ped Clin North Am* 27 : 733 - 749, 1980.
9. Özalp İ, Coşkun T, Kitapçı F, Aydın : Fenilketonüri ve ülkemizde görülme sıklığı. *Çocuk Hast Derg* 1 : 108 - 111, 1986.
10. Özalp İ, Tanzer F, Hasanoğlu A : Türk Çocuklarında aminoasit metabolizmasının kalıtsal bozukluklarının görülme sıklığı. *Doğa Bilim Derg* 7 : 282 - 297, 1983.
11. Pedersen HG, Smith EB : Neurological abnormalities in phenylketonuria. *Acta Neurol Scandinav* 50 : 589 - 598, 1974.
12. Rosenberg LE, Scriver CR : Phenylalanine metabolism and hyperphenylalaninemia. In Bondys K, Rosenberg LE (eds) : *Duncan's Diseases of Metabolism*. Saunders Company, Philadelphia 1974, pp 589 - 610.
13. Taurian AY, Sidburg JB : Phenylketonuria. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds) : *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw - Hill Book Company, New York 1980, pp 240 - 255.
14. Williamson M, Koch R, Berlow S : Diet discontinuation in phenylketonuria. *Pediatrics* 63 : 823 - 824, 1979.