

Fenylketonurie

Ujíždí nám v léčbě vlak?

Na přelomu srpna a září jsem se zúčastnila mezinárodního kongresu SSIEM (Společnost pro studium dědičných poruch metabolismu) v tureckém Istanbulu. Šlo o každoroční setkání lékařů, biochemiků, genetiků, nutričních terapeutek a metabolických sester z celého světa, zaměřené na dědičné poruchy metabolismu. Stejně jako v minulých letech jsem se i letos soustředila na novinky v léčbě fenylketonurie.

Fenylketonurie (PKU) je dědičná porucha metabolismu fenylalaninu s incidencí asi 1:10 000 živě narozených dětí. Je způsobena mutací v genu pro fenylalaninhydroxylázu (PAH), která vede k poruše přeměny fenylalaninu na tyrozín v játrech, za účasti tetrahydrobiopterinu (BH₄) jako kofaktoru. Nahromadění fenylalaninu v mozku narušuje normální vývoj a vede k mentálnímu postižení a poruchám učení. Novorozenecký screening PKU a zavedení terapeutické restriktivní nízkobílkovinné diety zlepšuje prognózu nemocných a mnoho dětí a dospělých s PKU má normální inteligenci.

Na co čekáme?

Novou naději pro pacienty s tímto onemocněním je zavedení syntetické formy BH₄, tj. sapropterin dihydrochloridu (Kuvan; MerckSerono) do léčby PKU. Někteří pacienti s PKU odpovídají na farmakologickou léčbu BH₄ redukcí fenylalaninu v krvi, což umožňuje snížit či dokonce vysadit léčbu směsí aminokyselin bez fenylalaninu a zvýšit obsah přirozených bílkovin ve stravě. Čestí pacienti s PKU či hyperfenylalaninemií (HPA) zatím jako jedni z posledních v rámci Evropské unie na možnost tohoto typu farmakologické léčby stále čekají (pozn. red.: o tom, že život s PKU je opravdu mimořádně náročný a nesmírně zatěžuje nemocné a jejich nejbližší okolí, svědčí i příběh Jak to vidí pacienti, který najdete na této straně ve zvláštním rámečku).

Enzymová náhradní terapie

Bohužel většina pacientů s klasickou PKU a někteří s mírnou PKU nereagují na léčbu pomocí BH₄. Takoví by mohli v budoucnu profitovat z enzymové náhradní terapie. Jde o fenylalaninamoniakylázu (PAL) modifikovanou polyetylglykolem (PEG) ke snížení imunogenicity. Enzym se nachází v mnoha



Standardním testem prochází každý novorozenec. Foto: Profimedia

rostlinách, některých plísňích a bakteriích. Nevyžaduje exogenní kofaktor. Fenylalanin je alternativně metabolizován na stopové množství amoniaku a kyseliny trans-skořicovou. Náhradní enzym se podává 1krát týdně subkutánně. Byla dokončena 1. fáze klinické studie u pacientů s PKU (viz <http://clinicaltrials.gov>) pomocí rekombinantní PAL z Anabaena variabilis. Dávka náhradního enzymu 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti v klinické studii snižuje hladinu fenylalaninu v krvi o 62 procent.

Další sdělení o PKU a HPA byla na kongresu zaměřena zejména na studium genu pro fenylalaninhydroxylázu a na mechanismus působení BH₄ na enzymovou aktivitu PAH. Klinická sdělení se zabývala neurologickými, psychologickými a sociálními výsledky léčby PKU. Značná pozornost byla věnována úpravě terapeutické

restriktivní diety při léčbě pomocí sapropterinu a sledování biochemických markerů (prealbumin, transferin, stopové prvky – zinek, selen) jako ukazatelů nutričního stavu léčených pacientů s PKU. Byly předneseny první výsledky dlouhodobého sledování pacientů s HPA a PKU při terapii pomocí BH₄ se zřetelem na účinnost a bezpečnost nové léčby. Je tedy zřejmé, že od roku 1954, kdy prof. Horst Bickel zavedl nízkobílkovinnou dietu s nízkým obsahem fenylalaninu ve stravě jako léčbu PKU, se našim pacientům otevírají nové možnosti terapie. Nová léčba je finančně náročná, ale významným způsobem ovlivní kvalitu života pacientů s PKU.

Doc. MUDr. Dagmar Procházková, Ph.D.,
Pediatrická klinika FN Brno,
Ambulance pediatrie a dědičných poruch
metabolismu

Seriál o moderních zobrazovacích metodách

Efektivní diagnostika CMP

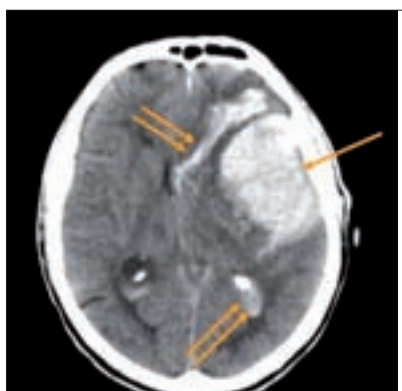
➔ dokončení ze strany 1

Pro léčbu iCMP je možné použít intraarteriální metodu až 6 hodin od vzniku obtíží. Některé práce dokonce zvažují prodloužení terapeutického okna na ještě více hodin. Terapeutické okno pro intraarteriální terapii je pouze 4,5 hodiny. V indikovaných případech lze zvýšit úspěšnost intraarteriální terapie provedením

mechanické rekanalizace pomocí kliček, košiček či extraktorů trombů, kdy se uzavřená tepna mechanicky čistí spolu s aplikací trombololytika. Tato metoda samozřejmě přináší další komplikace, ale může ve vhodných případech urychlit znovuprokrvení postižených částí mozku, a tím snížit vznik definitivní ischemie.

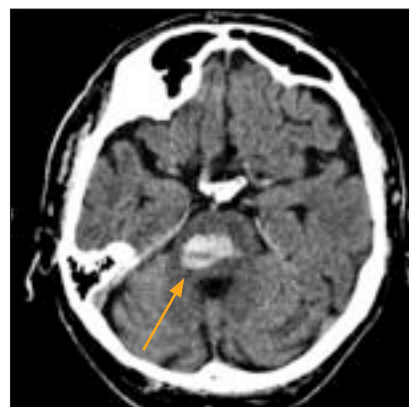
Ani u hemoragické CMP nemusí být intervenční radiolog bez práce. Pokud se prokáže, že příčinou krvácení je aneurysma intrakraniálních tepen, provádí intervenční radiolog někdy ještě v akutním stavu jeho uzavření koily či spirálkami, neboť riziko opakovaného zakrvácení z již krvácejících aneurysmat je velmi vysoké. Samozřejmě část aneurysmat řeší také neurochirurg svými operačními metodami. Je tedy nutné u každého pacienta individuálně rozhodnout, který způsob terapie bude nejvhodnější.

Diagnostika a léčba CMP vyžaduje multidisciplinární tým odborníků, kde má stále nezastupitelné místo radiodiagnostik. Buď provádí sofistikovanou diagnostiku na CT jako metodu první volby, nebo na MR, pokud to je možné či vhod-



Akutní CT mozku – hemoragická CMP při hypertenzi – masivní krvácení do levé hemisféry mozku zejména frontálně (šipka) s proražením krve do komorového systému (dvě šipky). Snímek: archiv autora

né. Do rukou zkušeného intervenčního radiologa patří léčba CMP zejména metodou intraarteriální terapie a případně i provedení mechanické rekanalizace tepen, u aneurysmat naopak provádí jejich uzavření. MUDr. Bc. Martin Horák,
Radiodiagnostické oddělení
Nemocnice Na Homolce, Praha



Akutní CT mozku – hemoragická CMP – krvácení do pontu, uložené více vpravo. Snímek: archiv autora

Jak to vidí pacienti

Dieta u PKU je více než přísná, je to každodenní těžká bitva. Manželům Hruškovým, kteří žijí u Valašského Meziříčí, se narodila nemocná dcerka Linda. Zde je jejich příběh.

Malé Lindě byl, jako každému jinému novorozenci, za několik dní po porodu proveden standardizovaný kontrolní test a za pár týdnů byla potvrzena diagnóza hyperfenylalaninémie (HPA). „Byl to pro nás s manželem neskutečný šok. Zatímco si většina rodičů užívá prvních krásných radostí s novorozencem, my jsme nic takového nezažili. Chvilku nám trvalo, než jsme si skutečně uvědomili závažnost její nemoci a co to pro nás všechny bude znamenat,“ říká maminka Katka. Začala série nekonečných vyšetření a častých návštěv Brna, konkrétně Ambulance pediatrie a dědičných poruch metabolismu Pediatrické kliniky zdejší Fakultní nemocnice v Černopolní.

Co nejméně fenylalaninu

Rodina si postupně zvykla na výlety do Brna, frekvence návštěv se po několika letech snížila. Dnes jezdí na kontroly v půlročních intervalech, malé Lindě je zde vždy provedena série vyšetření. Stanoví se hladiny fenylalaninu, který se při špatně léčené HPA může v těle nebezpečně hromadit. Podle výsledků se upraví léčba – Hruškoví se dozvědí, co přesně a v jakém denním množství může jejich dcera další půlrok každý den zkonzumovat. Mohou to být jen takové potraviny, které mají minimální či nejlépe žádný obsah fenylalaninu. Linda má ještě „šťěstí v nešťěstí“ – trpí lehkou formou onemocnění, může tedy jíst denní minimální množství běžné stravy sníst. Bez omezení může v současnosti alespoň ovoce a zeleninu (lídě s těžší formou nemohou ani to), nesmí se ale přejíst. Momentálně, samozřejmě po přísném navážení, může každý den zkonzumovat asi 1 rohlík a 1 bílý, smetanový jogurt. K tomu musí každý den vypít přesné množství (teď jsou to 3krát denně 2 dl) speciální, průmyslově vyráběné aminokyselinové směsi, na kterou by si člověk zvyklý jíst „bez omezení“ opravdu jen těžko přivykal.

Můžeme jen čekat

Oba rodiče stále studují internet a před několika lety narazili na mimořádně zajímavou informaci o novém léku. Jeho účinnou látkou je tetrahydrobiopterin (BH₄), je to vlastně molekula, která „posiluje“ fungování narušeného enzymu, je jeho kofaktorem. Zjednodušeně řečeno – ne všichni nemocní jej mohou dostávat, někteří na něj nejsou vnímaví. Ti, kterým je to však dopřáno, zažívají dříve nemyslitelné. Mohu začít jíst potraviny, na které ještě před několika lety nesměli ani pomyslet. „Zajásali jsme, když paní docentka ověřila, že naše Linda na BH₄ výborně odpovídá. Mohla by jíst maso a luštěniny bez zvláštních omezení, získala by konečně nové chutě a vůně, omezila by ten hrozný stereotyp. Náš život by dostal úplně jiný rozměr, nemuseli bychom jí tak odpírat a nemusela by být pod tak přísnou kontrolou. Lék navíc nemá žádnou chuť, výborně se rozpustí ve vodě a dítě jej bez problémů vypije,“ říká Michal Hruška. Má to ale háček – zatímco v okolních zemích už nemocní lék k dispozici mají a jejich lékaři jej mohou předepisovat, úřední řízení neboli projednávání ceny a úhrady BH₄ u nás stále běží a nabírá neskutečné zpoždění. „I na Slovensku se už léčba rozjela, my stále jen čekáme a če-



Linda Hrušková s maminkou. Foto: archiv ZN

káme. Absolutně nechápeme přístup našich úřadů. Náš život je opravdu velmi těžký, to si málokdo umí představit, moc bychom si jej chtěli trochu usnadnit, a jsme odsouzeni k čekání. Do budoucna hledíme s nadějí, ale ta bezmoc je frustrující,“ doplňuje paní Hrušková. Možná tušíte, proč je proces schvalování ceny a úhrady již registrovaného a zřejmě převratného léčiva právě v tomto případě tak zdoluhavý. Například diabetiků u nás žije kolem 750 tisíc, několik desítek tisíc jich je organizováno a mluví silným hlasem, který úřady nemohou ignorovat. Jak si ve srovnání s nimi stojí rodiny nemocných, jako je malá Linda? Je jich opravdu tak málo a jejich choroba je vážně natolik raritní, aby museli být tímto způsobem nadále přehlíženi a jejich zájmy a potřeby ignorovány? red

Hyperfenylalaninémie

Hyperfenylalaninémie (HPA) je vzácná dědičná porucha metabolismu aminokyseliny fenylalaninu, při které dochází k jeho patologickému nahromadění v krvi a ostatních tělesných tekutinách. Neléčená HPA poškozuje mozek, postihuje duševní vývoj dítěte a vede k těžké retardaci. Při její nejtěžší formě – fenylketonurii – dochází také k vylučování metabolitů přebytečného fenylalaninu močí, která mívá zvláštní, jakoby „myší“ zápach.