

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta
Katedra biologie

Fenylketonurie

Bakalářská práce

Autor: Veronika Kapustová

Studijní program: B1501 / Biologie

Studijní obor: Český jazyk a literatura se zaměřením na vzdělávání / Biologie se zaměřením na vzdělávání / Bc. Učitelství – všeobecný základ

Vedoucí práce: RNDr. Alena Myslivcová Fučíková, Ph.D.

Zadání bakalářské práce

Autor: Veronika Kapustová

Studium: S15BI053BP

Studijní program: B1501 Biologie

Studijní obor: Biologie se zaměřením na vzdělávání, Český jazyk a literatura se zaměřením na vzdělávání

Název bakalářské práce: Fenylyketonurie

Název bakalářské práce AJ: Phenylketonuria

Cíl, metody, literatura, předpoklady:

Fenylyketonurie je dědičně podmíněná metabolická choroba, která je charakterizována poruchou metabolismu aminokyseliny fenylalaninu. V organismu dochází k patologickým procesům, které při nedodržování léčby mohou vést mimo jiné k nevratnému poškození mozku a mentální retardaci. Toto onemocnění je nevléčitelné, pacienti, kteří touto vrozenou poruchou metabolismu trpí, musí dodržovat přísná dietní opatření, jejichž základem je omezení stravy s vysokým obsahem fenylalaninu. Neléčená fenylyketonurie je spojena s abnormálním fenotypem, který zahrnuje poruchu růstu, špatnou pigmentaci kůže, záchvaty. K včasnému určení nemoci slouží od roku 1975 novorozenecký screening, který se provádí odběrem suché kapky krve 3. ? 6. den po narození. Bakalářská práce se zabývá historií této choroby, možnostmi léčby, prevencí a základní statistikou nemocných v České republice.

PAZDÍRKOVÁ, Renáta, KOMÁRKOVÁ, Jana. Fenylyketonurie a mateřství. Praz: Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK: Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 2010. BLEHOVÁ, Bohunka. Fenylyketonurie. 1. vyd. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1963 PAZDÍRKOVÁ, Renáta. Léčba fenylyketonurie v současnosti. Zdravotnické noviny, 2009, roč. 58, č. 42, s. 11. ISSN: 0044-1996. S.Keffler, R.Denmead, A.Green, Neonatal screening for phenylketonuria: Evaluation of on automated enzymatic method, Annals of Clinical Biochemistry, Volume 31, Issue 2, 1994, str. 134 ? 139 R.Matalon, K. Michals, Clinical Biochemistry, Phenylketonuria: screening, treatment and matenal PKU, Volume 24, Issue 4, August 1991, str. 337 ? 34.

Garantující pracoviště: Katedra biologie,
Přírodovědecká fakulta

Vedoucí práce: RNDr. Alena Myslivcová Fučíková, Ph.D.

Datum zadání závěrečné práce: 23.10.2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny prameny, z kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové dne

Jméno a příjmení

Poděkování

Ráda bych poděkovala RNDr. Aleně Myslivcové Fučíkové, Ph.D. za její profesionální přístup a cenné připomínky při vypracování bakalářské práce.

Anotace

KAPUSTOVÁ, Veronika. *Fenylketonurie*. Hradec Králové: Přírodovědecká fakulta Univerzity Hradec Králové, 2018. 56 s. Bakalářská práce.

Bakalářská práce se zabývá fenylketonurií, dědičnou metabolickou poruchou fenylalaninu. V úvodu práce je vymezení funkce aminokyselin v těle. Dále se práce zabývá dělením dědičných metabolických poruch a jejich stručnou charakteristikou. Následující část práce se podrobněji zabývá jednou konkrétní nevléčitelnou poruchou aminokyselin - fenylketonurií. Analyzuje historii, počátky léčby, výskyt a diagnostiku této nemoci. Velký prostor věnuje novorozeneckému screeningu a léčbě pomocí diety.

Klíčová slova:

Fenylketonurie, nízkobílkovinná dieta, novorozenecký screening, dědičné metabolické poruchy.

Annotation

KAPUSTOVÁ, Veronika. *Phenylketonuria*. Hradec Králové: The Faculty of Natural science, University of Hradec Králové, 2018. 56 pp. Bachelor thesis.

The bachelor thesis deals with phenylketonuria, a hereditary metabolic disorder of phenylalanine. At the beginning of the work is the definition of amino acid function in the body. Furthermore, the thesis deals with the division of hereditary metabolic disorders and their brief characteristics. The following part of the thesis deals in detail with one particular incurable amino acid deficiency - phenylketonuria. It analyzes the history, the origins of the treatment, the occurrence and the diagnosis of this disease. Great space devotes to neonatal screening and diet therapy.

Keywords:

Phenylketonuria, low-protein diet, neonatal screening, hereditary metabolic disorders.

Obsah

Úvod	8
1. Definice fenylketonurie	9
2. Dědičné metabolické poruchy	9
2.1. Dělení dědičných metabolických poruch	10
2.2. Dědičné metabolické poruchy aminokyselin	13
3. Molekulární podstata onemocnění fenylketonurie	20
4. Historie fenylketonurie	22
4.1. Rozvoj léčebných postupů	23
4.2. Počátek léčby fenylketonurie v České republice	26
5. Výskyt fenylketonurie	27
6. Klinické příznaky a projevy	28
7. Diagnostika fenylketonurie	30
7.1. Metodika odběru suché kapky krve na screeningovou kartičku	32
7.2. Postup a povinnosti screeningových laboratoří	35
8. Léčba fenylketonurie	36
8.1. Léčba fenylketonurie nízkobílkovinnou dietou	36
8.2. Léčba s tetrahydrobiopterinem	42
8.3. Enzymová náhradní terapie	42
8.4. Glykomakropeptid	43
8.5. Genová terapie	43
9. Syndrom mateřské (maternální) fenylketonurie	44
10. Deficity ostatních výživových složek nemocných s fenylketonurií	45
Závěr	48
Seznam použitých zkratk	49
Seznam použité literatury	50

Úvod

Definice života mluví o neustálém koloběhu biochemických reakcí, během kterých jsou vytvářeny důležité látky pro růst a funkci buněk a organismu, současně jsou odbourávány a odstraňovány degradační produkty, které nemají již v těle uplatnění. Zmíněný proces je nazýván látková výměna neboli metabolismus. Vrozené poruchy tohoto komplikovaného procesu se označují jako dědičné metabolické poruchy (Honzík, Zeman, 2012).

Aktuálně se v České republice rozlišuje přes 850 metabolických poruch. Přibližně 100 z nich je léčitelných nebo se dají zmírnit dietou. Odhaduje se, že se každým rokem narodí kolem 1000 dětí s některou dědičnou metabolickou poruchou (Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2009-2018).

Tématem rešeršní bakalářské práce jsou metabolické poruchy, a to zejména závažné onemocnění fenylketonurie. Jedná se o dědičnou metabolickou poruchu aminokyseliny fenylalanin. Důvodem výběru tohoto tématu byl autorčin zájem o genetické pozadí této choroby a mechanismy její patogeneze a molekulární příčiny tohoto onemocnění. Cílem práce je výstižně popsat zásadní poznatky o tomto vzácném onemocnění.

V první části bakalářské práce je definice dědičné metabolické poruchy. V druhé části se práce zaměřuje na jednu konkrétní dědičnou metabolickou poruchu - fenylketonurii. V dalších kapitolách se zabývá výskytem, historií, klinickými projevy nemoci, diagnostikou a léčbou fenylketonurie. Bakalářská práce popisuje vývoj fenylketonurie od jejího zjištění, pokračuje přes historická úskalí léčby, přes současnou diagnostiku a léčbu, až po složení diety pacientů. Ze současných poznatků vyplývá, že dodržování diety je jedinou možnou léčbou tohoto onemocnění, které v případě nedodržování režimu vede k mentálnímu postižení.

1. Definice fenylketonurie

Ve Velkém lékařském slovníku (2002) je fenylketonurie definována jako: *„Vrozená porucha metabolismu – fenylalaninu s autozomálně recesivní dědičností způsobená kompletním nebo téměř kompletním deficitem fenylalaninhydroxylázy.“*

Blehová a Mauerová definují fenylketonurii takto: *„Je to onemocnění, které je způsobeno poruchou látkové výměny (metabolismu) aminokyseliny fenylalaninu, která je součástí všech bílkovin.“* (Blehová, Mauerová, 1980). Fenylketonurie patří mezi vrozené metabolické poruchy, jedná se o to, že organismus nemůže přeměnit a vyloučit určitou látku získanou z potravy, neboť ji neumí metabolizovat. Hromadění této látky v organismu způsobuje onemocnění (Blehová, Jiroušková, 1985).

2. Dědičné metabolické poruchy

„Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou onemocnění způsobovaná patogenními mutacemi, které jsou přítomné v DNA zárodečných i somatických buněk pacienta.“ (Honzík, 2011). Nejčastěji se jedná o autosomálně recesivní onemocnění, časté jsou také gonozomálně recesivní onemocnění (například Fabryho nemoc) nebo s přenosem maternálním (mutace v mitochondriální DNA). Je známo přes 900 těchto onemocnění. DMP tvoří 15 % tzv. vzácných chorob. (Honzík, 2011). Dědičné metabolické poruchy jsou velkou skupinou onemocnění jednoho genu, nejčastěji diagnostikovaných na začátku života, které jsou individuálně vzácné, ale společně mají odhadovanou počáteční prevalenci nejméně 1 z 2500. Požadavky na zdravotní péči u těchto poruch jsou nepřiměřeně vysoké a často složitě splnitelné (Hutton, 2017). Příčinou DMP je deficit aktivity enzymu (apoenzymu, tj. bílkoviny s enzymatickou aktivitou, či kofaktoru, tj. látky nebílkovinného charakteru, která je nutná k účinku některých enzymů). Základní příčina DMP je na úrovni DNA, důvodem některých DMP je deficit transportního proteinu. DMP se projevují především v novorozeneckém a kojeneckém věku, ale mohou být diagnostikovány v jakémkoliv věku od prenatálního období do stáří (Kolektiv autorů, 2010). Diagnostika DMP může probíhat jako populační screening u všech osob v určitém vzorku populace (např. novorozenecký

screening PKU) nebo jako selektivní, tj. výběrový screening u vybraných osob s příznaky onemocnění, které vedly k podezření na některou z DMP nebo tandemovou hmotnostní spektrometrií, která zajišťuje testování velkého množství vzorků z krevního papírku pro novorozenecký screening mnoha DMP, hlavně poruch metabolismu aminokyselin, organických acidurií a poruch beta-oxidace mastných kyselin (Šťastná, 2001).

2.1. Dělení dědičných metabolických poruch

Dědičné metabolické poruchy se mohou rozdělovat podle patofyziologie onemocnění na:

- a) poruchy komplexních molekul (například lysosomální poruchy)
- b) akutní intoxikační typ (například organické acidurie)
- c) poruchy energetického metabolismu buňky (například poruchy β -oxidace mastných kyselin)

Podle věku manifestace a podle klinických projevů na:

- a) onemocnění s akutním začátkem v novorozeneckém a kojeneckém věku s výraznými projevy defektu centrální nervové soustavy (kóma, letargie, křeče, svalová hypotonie), jater (hepatomegalie, jaterní selhání, cholestatický ikterus) nebo srdce (kardiomyopatie, srdeční selhání)
- b) pozdně infantilní typ s rekurentními stavy akutního zhoršení, jako je kóma, ataxie, zvracení a acidóza
- c) chronický a progresivní typ především s postižením gastrointestinálního traktu, CNS a kosterních svalů
- d) onemocnění se specifickými orgánovými příznaky jako kardiomyopatie, hepatomegalie, dislokace oční čočky atd.

Dělení podle postižené metabolické dráhy:

- a) porucha metabolismu sacharidů
- b) porucha metabolismu aminokyselin
- c) porucha metabolismu lipidů
- d) porucha metabolismu glykoproteinů
- e) porucha metabolismu sfingolipidů

f) porucha metabolismu neurotransmiterů

V klinické praxi se upřednostňuje dělení DMP pouze do dvou skupin:

a) nemoci malých molekul

b) nemoci komplexních molekul (Honzík 2011)

Poruchy metabolismu látek, které člověk přijímá ve stravě, způsobují nemoci malých molekul. Látkami způsobující nemoci malých molekul mohou být například aminokyseliny z bílkovin. Tyto nemoci se vyskytují u malých dětí, ale mohou se znovu vrátit nebo objevit u dospělých. Pokud se v těle člověka nahromadí mnoho toxických malých molekul, dojde k poruše vědomí nebo se změní chování. Nejčastější příčinou tohoto stavu je vyšší koncentrace aminokyselin při katabolickém stavu v momentě horečnatého infarktu. Příznakem bývá acetonemické zvracení nebo metabolické acidózy, dále také hypoglykemie a hyperamonemie. Do této skupiny patří organické acidurie, tyrozinemie, porucha metabolismu galaktózy, jaterní glykogenózy, porucha β -oxidace mastných kyselin, porucha detoxifikace amoniaku – cyklu močoviny, mitochondriální poruchy (Honzík, 2011).

Poruchy tvorby, přenosu nebo odbourávání endogenně syntetizovaných složitých makromolekul způsobují nemoci komplexních molekul. Mezi makromolekuly, které tyto nemoci způsobují, patří například glykosaminoglykany, glykoproteiny, glykolipidy. U nemocných dochází k abnormalitám buněčných membrán a organel, především lysozomů a peroxizomů. Tyto jevy mohou i několik desítek let probíhat v těle nemocného bez jeho vědomí. Pacienti po vypuknutí nemoci mají strukturální postižení orgánů s kraniofaciální dysmorfii, organomegalií nebo postižení CNS, proto nemoc postihuje více orgánů současně. Do této skupiny patří porucha metabolismu glykosaminoglykanů, porucha metabolismu oligosacharidů, svalové glykogenózy, porucha metabolismu glykoproteinů, peroxizomální onemocnění, porucha transportu cystinu (Honzík, 2011).

U akutních dědičných metabolických poruch jsou klinické příznaky viditelné časně po narození, u ostatních až v 6. – 12. měsíci, ty naznačují ireparabilní změny centrálního nervového systému. Jen některé dědičné metabolické poruchy je možné léčitelné dietou, která brání vývinu poškození

tkání. Samotné onemocnění ale nevyléčí. Léčba je dlouhodobá a vyžaduje striktní laboratorní i klinickou kontrolu (Hyánek, 1990).

Bílkoviny se skládají z aminokyselin a jsou podstatnou součástí výživy lidského organismu. Pokud je porušen metabolismus některé aminokyseliny, dochází k ohrožení celého organismu. Každá bílkovina je složená z 20 aminokyselin. V játrech probíhá postupné štěpení bílkovin až na jednotlivé aminokyseliny (Blehová, Mauzerová, 1980). Kromě valinu, leucinu a izoleucinu, tyto aminokyseliny játry pouze prochází (Muntau, 2009). Poté dochází k přesnému zpracování každé aminokyseliny. Ke svému zpracování vyžaduje specifické podmínky – např. svůj enzym. Pokud se příslušný enzym v organismu nevytvořil, aminokyselina není přeměňována, hromadí se v organismu a často ho poškozuje (Blehová, Mauzerová, 1980).

	Plazmatická koncentrace Phe před terapií	Aktivita PAH
Klasická fenylketonurie	> 1200 $\mu\text{mol/l}$	< 1 %
Mírná fenylketonurie	600 – 1200 $\mu\text{mol/l}$	1 – 3 %
Mírná hyperfenylalaninémie	120 – 600 μmol	3 – 10 %

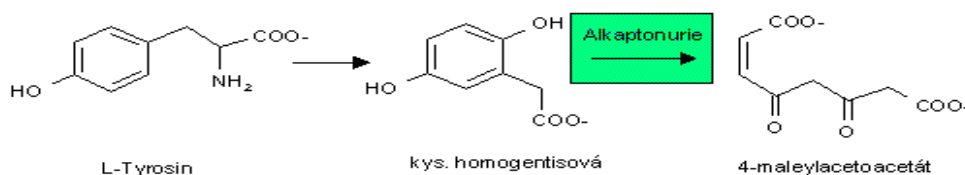
Tab. 1. Klinická klasifikace defektu fenylalaninhydroxylaza (PAH) (Muntau, 2009).

Problematikou dědičných metabolických poruch se zabývá Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LK UK v Praze (Šťastná, Kožich, 2011). Pro všechna metabolická onemocnění, která jsou doprovázená zvýšenou hladinou Phe, se používá název „hyperfenylalaninémie“ (Hyánek, 1990). Muntau definuje hyperfenylalaninémii jako: „Zvýšení plazmatické hladiny fenylalaninu nad 120 $\mu\text{mol/l}$ při poměru fenylalanin- tyrozin > 3. Porucha je podmíněná funkčním omezením enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH, 98 %) nebo poruchou biosyntézy či regenerace kofaktoru fenylalaninhydroxylázy, tetrahydrobiopterinu (BH_4 , 2 %). Neléčené onemocnění vede zpravidla k těžké psychomotorické retardaci.“ (Muntau, 2009). Doporučená hladina fenylalaninu je v různých

zemích odlišná, platí ale, že by neměla překročit 360 $\mu\text{mol/l}$ především v prvních 10 letech života (Hoffmann, 2006).

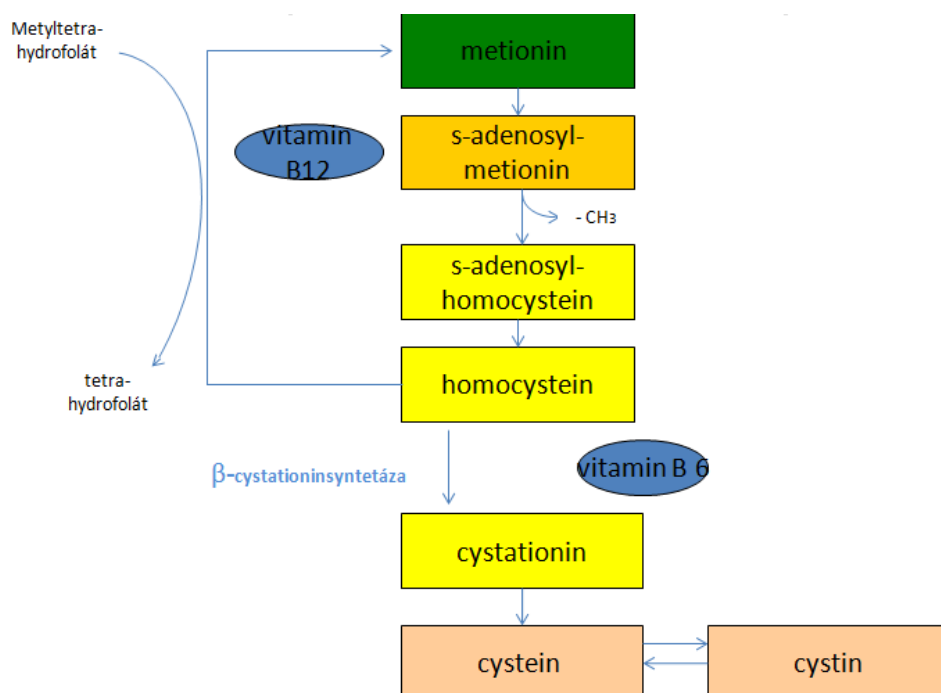
2.2. Dědičné metabolické poruchy aminokyselin

Jednou z metabolických poruch aminokyselin je alkaptonurie. „Autozomálně-recesivně dědičný defekt enzymu oxygennace kyseliny homogentisové. Kyselina homogentisová nemůže být dále přeměňována v metabolismu fenylalaninu a tyrozinu.“ (Muntau, 2009). Dochází k rozvoji homogentisurie, ochronózy a artritidy. Artritida postihuje hlavně velké klouby jako kyčle a kolena, ale i páteř. „Ochronóza je tmavé zbarvení pojivové tkáně, chrupavek ukládáním kyseliny homogentisové, tmavé skvrny v sklěře, difuzní černé zbarvení spojivek, rohovky a ušních chrupavek.“ (Muntau, 2009). Oxidace a polymerace kyseliny homogentisové způsobuje tmavnutí moče v dětském věku. Alkaptonurie se léčí dietou chudou na bílkoviny (Muntau, 2009).



Obr.1. Schéma alkaptonurie (Masarykova univerzita, online).

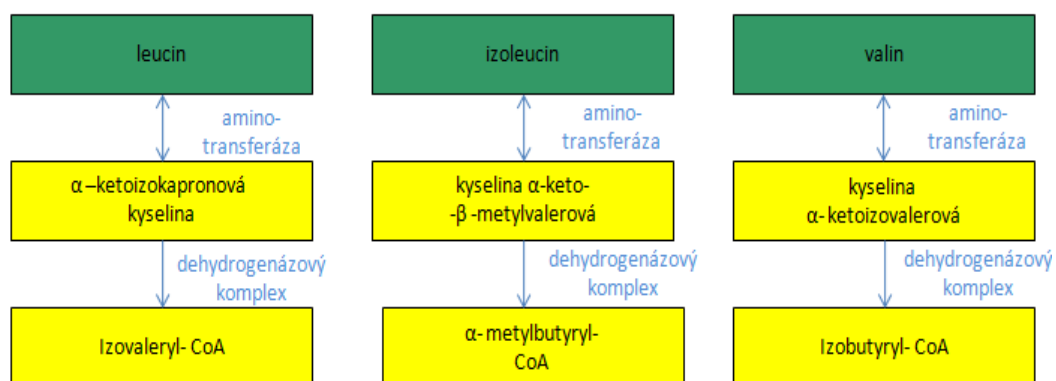
Tyrozínémie jsou: „Vrozené defekty enzymů metabolismu tyrozinu, které vedou k přesně určeným klinickým obrazům onemocnění s postižením jater, ledvin, očí a kůže.“ (Muntau, 2009). Tyrozínémie typu I (hepatorenální tyrozínémie) je autosomálně recesivní onemocnění. Výskyt tyrozínémie typu I je 10x nižší než PKU. Je způsobená defektní aktivitou enzymu fumarylacetoacetát hydrolázy (FAH) v ledvinách a játrech. V organismu nemocných dětí se hromadí mimo aminokyselinu tyrozinu i velmi toxické metabolity, hlavně sukcinylaceton, které způsobují poškození a zánik jaterních buněk a buněk ledvinných tubulů. Zvýšená hladina tyrozinu se zjišťuje v krvi nemocných dětí a zvýšené vylučování sukcinylacetonu se zjišťuje v moči (Honzík, 2009-2018). „Enzymatický defekt způsobený mutací v FAH genu vede k akumulaci fumarylacetoacetátu a maleylacetoacetátu, které jsou přeměňovány na hepatotoxické metabolity



Obr. 3. Schéma metabolismu aminokyselin obsahujících síru (Muntau, 2009).

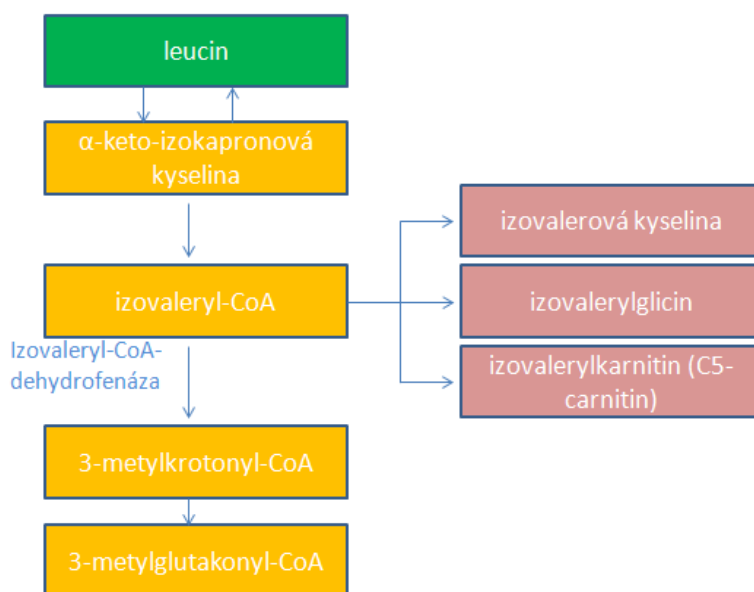
Cystinurie je autosomálně recesivní onemocnění. Ukládání cystinu v tubulech ledvin způsobuje poškození jejich buněk s poruchou resorpce typu Fanconiho syndromu (Vokurka, Hugo a kol., 2002). V moči pacienti mívají zvýšenou hladinu cystinu, ornitinu, argininu a lyzinu (Muntau, 2009).

Leucinóza neboli nemoc javorového sirupu je onemocnění způsobené poruchou metabolismu rozvětvených aminokyselin leucinu, izoleucinu a valinu. Leucinóza je autosomálně recesivní onemocnění (Košťálová, 2013-2018). Moč zapáchá jako javorový sirup nebo maggi, proto název javorový sirup (Muntau, 2009).



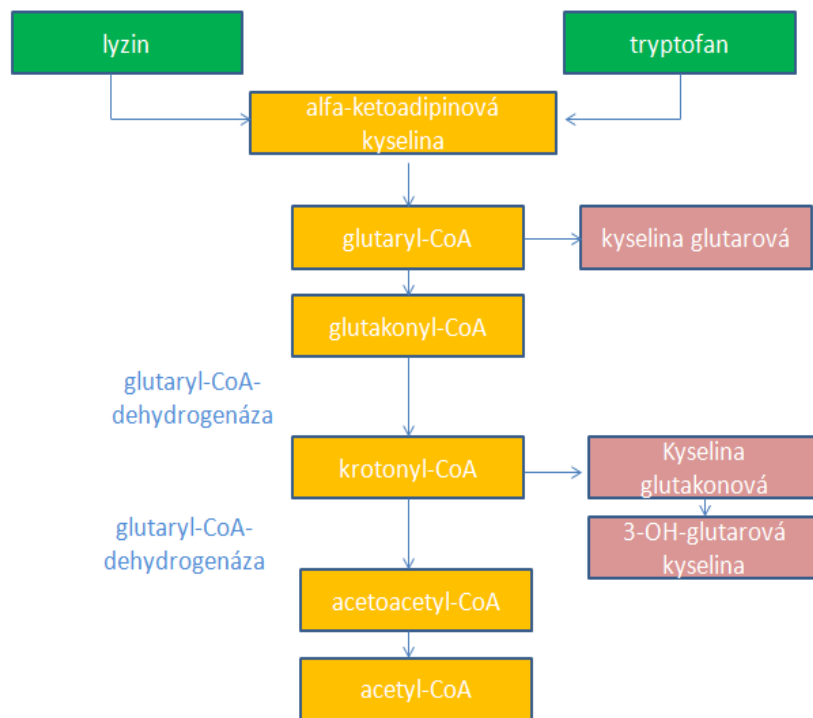
Obr. 4. Schéma metabolického defektu u nemoci javorového sirupu (Muntau, 2009).

Izovalerová acidemie je vzácné onemocnění zapříčiněné neschopností organismu zpracovávat aminokyselinu leucin, způsobené defektem izovaleryl-CoA-dehydrogenázy (Muntau, 2009). Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění (Košťálová, 2013-2018).



Obr. 5. Schéma metabolismu leucinu a metabolitu u izovalerové acidemie (Muntau, 2009).

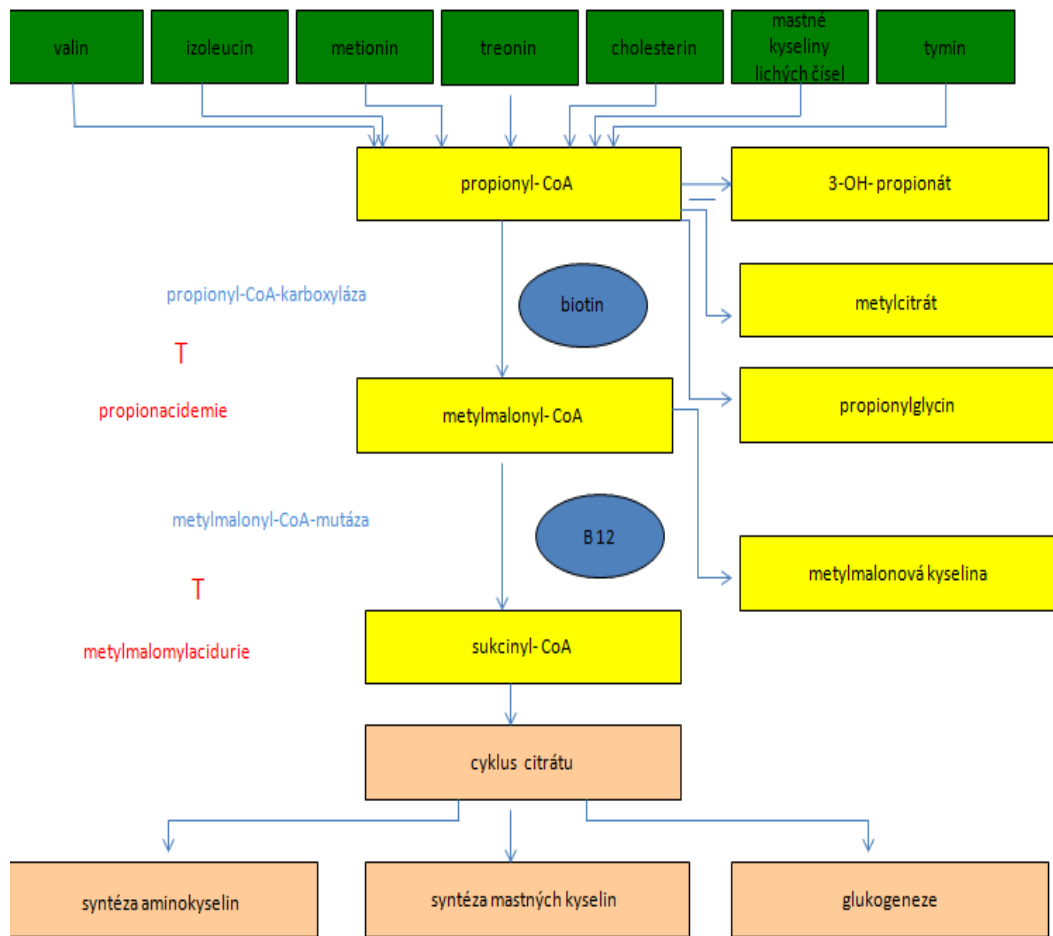
Glutarová acidurie typu 1 je onemocnění zapříčiněné neschopností organismu zpracovávat aminokyseliny lysin a tryptofan, způsobené defektem glutaryl-CoA-dehydrogenázy (Muntau, 2009). Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění (Košťálová, 2013-2018).



Obr. 6. Schéma metabolizmu lyzinu a tryptofanu a metabolity u glutarové acidurie typu I (Muntau, 2009).

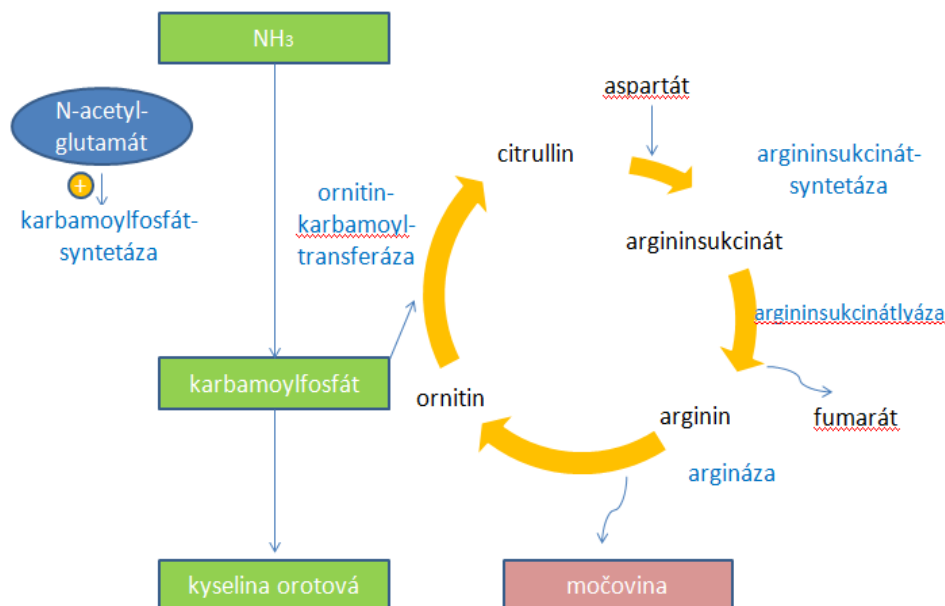
Methylmalonová acidurie je dědičná metabolická porucha ve zpracování leucinu, izoleucinu a valinu se zvýšeným vylučováním organických kyselin. Jedná se o defekt metylmalonyl-CoA-mutázy (Muntau, 2009).

Propionová acidemie je dědičná metabolická porucha ve zpracování leucinu, izoleucinu a valinu se zvýšeným vylučováním organických kyselin. Jedná se o defekt propionyl-CoA-karboxylázy (Muntau, 2009).



Obr. 7. Schéma poruch degradace rozvětvených aminokyselin u metylmalonové acidurie a propionové acidemie (Muntau, 2009).

Poruchy cyklu močoviny jsou vrozené defekty enzymů podílejících se v metabolickém cyklu močoviny. Často se projevují hyperamonemií. Defekty karbamoylfosfátsyntetázy, argininsukcinátsyntetázy, argininsukcinátlyázy, arginázy a N-acetylglutamat-syntetázy jsou autozomálně recesivní onemocnění. Defekt ornititranskarbamoylázy je chromozomálně recesivní onemocnění. Metabolický cyklus močoviny slouží k vylučování nadbytečného dusíku, při kterém je amoniak přeměňován na netoxickou močovinu. Často bývá zvýšená hladina glutaminu v plazmě (Muntau, 2009).



Obr. 8. Schéma cyklu močoviny (Muntau, 2009).

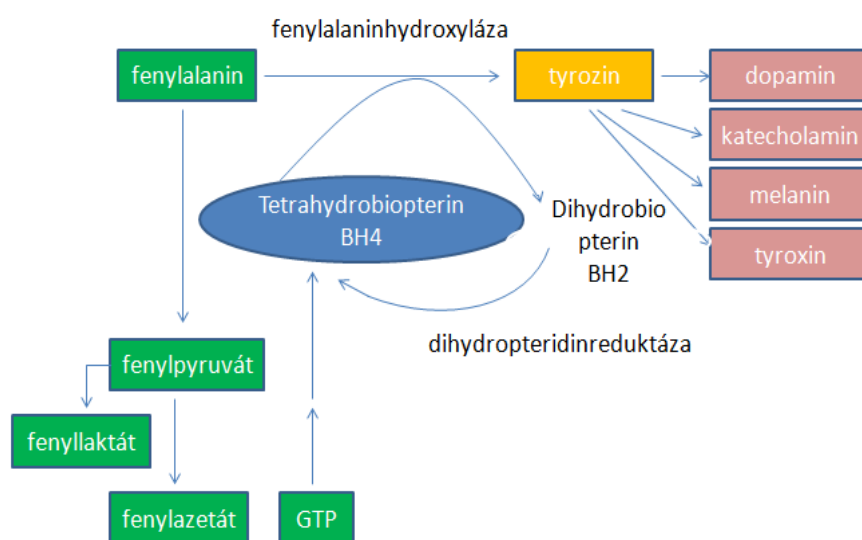
Mezi metabolické poruchy aminokyselin patří také fenylketonurie. Organismus fenylketonuriků neumí zpracovat aminokyselinu fenylalanin. Fenylalanin je přijímán jen bílkovinami v potravě, tělo si ho nedokáže samo vytvořit. Pro organismus je fenylalanin důležitý, neboť je potřebný pro růst, obnovu tkání a pro tvorbu dalších pro tělo důležitých látek (Blehová, Mauzerová, 1980).

Už od narození dítěte s fenylketonurií chybí v játrech enzym fenylalaninhydroxylasa, který přeměňuje aminokyselinu fenylalanin. Fenylalanin se hromadí v krvi a ve tkáních. Nadbytek fenylalaninu poškozuje vyvíjející se mozek dítěte a tím způsobuje i těžké duševní poškození (Hejčmanová, Čechák, Pohlová, 1993). Z tohoto důvodu je důležité dodržovat speciální dietu v dětství, hlavně v prvních měsících a letech života. V této fázi vývoje se mozek vyvíjí, vyžívají nervové buňky, vytváří se jejich vzájemná propojení, která mají na starost budoucí intelektové schopnosti dítěte. Pokud je tento proces narušen, nejde ho později už napravit a vzniklé poškození je doživotní (Pazdírková, Komárková, 2010).

Každá bílkovina obsahuje asi 5 % fenylalaninu. Organismus u fenylketonuriků nemůže fenylalanin přeměňovat, proto se fenylalanin hromadí v krvi. Jeho hladina je u zdravého dítěte přibližně 2 mg, u nemocných

s fenylketonurií stoupá na 20 až 40 mg%. Současně se v moči vyskytují látky, které se u zdravých osob nevyskytují, např. kyselina fenylpyrohroznová, proto má moč zvláštní zápach (Blehová, Mauzerová, 1980).

Člověk s PKU nedokáže Phe zcela zpracovat. Pazdírková a Komárková (2010) se zabývají příčinou PKU a popisují procesy v těle fenylketonuriků. Je omezena schopnost přeměnit přijatý fenylalanin na jinou aminokyselinu – tyrozin. K této reakci dochází v játrech pouze v přítomnosti enzymu, fenylalaninhydroxylázy (PAH) a kofaktoru tetrahydrobiopterinu (BH4). „*Jaterní buňky člověka s PKU/ HPA většinou nemají k dispozici správně fungující PAH, pouze výjimečně je porucha v metabolismu BH4.*“ (Pazdírková, Komárková, 2010). Játra nejsou více poznamenána touto nemocí. Jádro buněk fenylketonuriků obsahuje pozměněnou genetickou informaci, a tím dochází k nesprávné tvorbě fenylalaninhydroxylázy. To je důvodem nesprávné látkové výměny v těle fenylketonuriků (Pazdírková, Komárková, 2010).



Obr. 9. Schéma metabolismu fenylalaninu a tetrahydrobiopterinu (Muntau, 2009).

3. Molekulární podstata onemocnění fenylketonurie

Toto onemocnění je autozomálně recesivně dědičné (Blehová, Jiroušková, 1985). To znamená, že přenašeči jsou rodiče pacienta a pacient zdědil od obou

rodičů mutaci (Šťastná, Kožich, 2011). Autosomálně recesivní dědičnost se projevuje pouze u homozygotů, jejichž obě alely jsou mutované. Rodiče jsou zdraví heterozygoti. Jejich děti mohou být zdraví homozygoti (AA), heterozygoti (Aa), postižení homozygoti (aa) (Hyánek, 1990).

Pazdírková, Komárková (2010) uvádí, že gen pro PKU je uložen na 12. chromozomu a je určující pro tvorbu jaterního enzymu fenylalaninhydroxylazy (PAH), který slouží k přeměně aminokyseliny fenylalaninu.

Pokud jsou oba rodiče přenašeči mutace pro PKU, existuje 25% riziko, že jejich potomek bude mít také fenylketonurii. Stejně tak je 25% šance, že jejich potomek bude zcela zdravý, nebude přenašečem mutace pro PKU a je 50% možnost, že se narodí zdravé dítě, které bude přenašečem mutace pro PKU. Pokud mají oba rodiče PKU, získává dítě mutovaný gen od otce i od matky. Každé jejich dítě bude mít PKU (Pazdírková, Komárková, 2010).

V případě, že otec má PKU a matka ne, mutovaný gen předává otec každému svému dítěti. Mutovaný gen může předat matka svým dětem, pokud je jeho přenašečkou. Existují dvě možnosti pro jejich potomky. Pokud matka není přenašečkou mutace, předává vždy jen zdravý gen svým potomkům. Jejich děti budou přenašeči jedné z mutací, kterou získali od otce. Nebudou mít PKU. Pokud matka je přenašečkou mutace, může svým potomkům předat buď mutovaný, nebo zdravý gen. Je zde 50% riziko, že se narodí dítě s PKU, pokud získá mutovaný gen od obou rodičů a 50% šance, že se narodí zdravé dítě, které je ale přenašečem mutace získané od otce. Nezáleží na tom, zda je, či není žena tohoto páru přenašečkou mutace, vždy má normální hladinu Phe v krvi. V těhotenství žena může jíst normálně, léčba dietou není nutná (Pazdírková, Komárková, 2010).

Pokud matka má PKU a otec ne, mutaci předává matka každému svému dítěti. Mutovaný gen může předat otec svým dětem, pokud je jeho přenašečem. Existují dvě možnosti pro jejich děti. Pokud otec není přenašečem mutace, předává vždy jen zdravý gen svým potomkům. Jejich děti budou přenašeči mutace, kterou získaly od matky. Nebudou mít PKU. Pokud otec je přenašečem mutace, může svým potomkům předat buď mutovaný, nebo zdravý gen. Je zde 50% riziko, že se narodí dítě s PKU, pokud získá mutovaný gen od obou rodičů a 50% šance, že se narodí zdravé dítě, které ale bude přenašečem mutace, kterou získalo od matky. Bez ohledu na to, zda jejich dítě bude mít, či nebude mít PKU, musí žena s PKU

dodržovat přísnou dietu alespoň tři měsíce před otěhotněním a také po celou dobu těhotenství, aby nedošlo k poškození plodu (Pazdírková, Komárková, 2010).

Přenašečství mutace lze zjistit molekulárně genetickými metodami. Toto vyšetření provádí při jakémkoliv podezření lékař specialista – genetik (Pazdírková, Komárková, 2010). Heterozygoty PKU lze určit pomocí perorálního tolerančního testu s L-Phe. (Hyánek, 1990).

4. Historie fenylketonurie

Toto onemocnění poprvé popsal profesor lékařské fakulty, biochemik Asbjörn Fölling v Norsku v roce 1934. Proto bývá někdy tato nemoc nazývána jako Föllingova nemoc (Blehová, 1963).

Jedna mladá matka dvojčat vyhledala Föllinga po té, co se u nich projeví příznaky vývojového opoždění a mentální retardace. Obě děti se narodily zdravé, ovšem později se u obou dětí objevil nápadný nezvyklý zápach moči, kterého si všimla matka, když byl sourozencům přibližně rok (Honzík, Zeman, 2012). Jejich otec byl těžký astmatik a stěžoval si, že právě kvůli tomuto zápachu nemůže s dětmi být v uzavřené místnosti. Norský lékař obě děti vyšetřil, nic neobvyklého kromě duševního opoždění nenalezl. Společně s mladým studentem medicíny Kaare Clossem vyšetřil moč sourozenců. Po přidání chloridu železitého moč dětí získala zelenavé zbarvení místo očekávaného červenohnědého. Fölling, kterého velice zaujal tento náález, se rozhodl určit neznámou látku, která způsobila tuto neobvyklou reakci. Domníval se, že neznámá substance způsobila duševní postižení sourozenců. Díky matčině spolupráci nasbíral během jednoho týdne 20 litrů moči dětí a neznámou látku se mu podařilo izolovat. Během dalších týdnů se mu podařilo substanci, kyselinu fenylpyrohroznovou, izolovat. Vyšetřením moči dalších 430 dětí z ústavů pro mentálně postižené nalezl dalších osm dětí se stejným nálezem v moči (Hejcmanová, 1999).

Fölling přisuzoval zápach moči abnormálním metabolitům, především kyselině fenylpyrohroznové. V moči normálních lidí neobjevil kyselinu fenylpyrohroznovou, přisuzoval její přítomnost mentálnímu opoždění nemocných a nazval nemoc „fenylpyrohroznová imbecilita“. Mezi další navržené názvy patří: „fenylpyrohroznová oligofrenie“, „fenylpyrohroznová amentie“ (Blehová, 1963).

Koňářková (2010) dále k historii PKU uvádí, že v roce 1962 dostal Fölling v Bílém domě mezinárodní ocenění od prezidenta Kennedyho. Název onemocnění „Imbecillitas phenylpyruvic“ se v roce 1935 změnil na fenylketonurii. Za pojmenováním PKU stojí britský genetik Lionel Penrose, který později také určil chemický základ poruchy.

V roce 1937 bylo odhaleno Georgem Jervicem, že příčinou PKU je odchylka ve funkci enzymu fenylalaninhydroxylázy (Koňářková (ed), 2010). V roce 1951 byla vyvinuta Evelyn Hickmanovou první dietní léčba PKU v Anglii ve spolupráci s Horstem Bickelem, který se inspiroval myšlenkami britského lékaře Louise Wolfa z roku 1949 (Koňářková (ed), 2010).

Bickel působil v Univerzitní dětské nemocnici v Birminghamu, kde jako první na světě léčit dítě s fenylketonurií. V říjnu v roce 1953 Bickel nechal otisknout první informace o výsledcích léčby PKU v lékařském časopise Lancet (The Lancet). Více informací k tomuto tématu vyšlo v lednu v roce 1954 v časopisu Acta Paediatrica v článku, na kterém se podíleli jeho dva spolupracovníci Gerrard a Hickmanová. Článek nesl název „Vliv příjmu fenylalaninu na biochemické nálezy a chování dítěte s fenylketonurií.“ (Hejcmanová, 2001).

V České republice je historie PKU spojována s Bohunkou Blehovou, která byla inspirována Föllingovým článkem a kladla si otázku, zda se toto onemocnění vyskytuje i na našem území. Od roku 1958 začala hledat děti s PKU u nás, nemocné děti hledala především v ústavech. V průběhu roku 1959 vyšetřila v psychiatrické léčebně v Opařanech u Tábora více než 700 dětí, z nichž tři byly nemocné fenylketonurií. V ústavu v Dobřanech objevila při vyšetření dva dospělé s PKU. Postupně byla vyšetřena moč 2444 lidí z různých ústavů, mezi nimi bylo dalších 10 fenylketonuriků. Doktorka Blehová přišla na to, že u téměř 0,4 % lidí, kteří žijí v ústavech sociální péče, je příčinou jejich duševního postižení právě PKU. Řadu nemocných s PKU našla také v jejich rodinách. Z těchto zjištění bylo v roce 1960 doporučeno dětským lékařům, aby vyšetřovali moč dětí v 6. týdnu věku chloridem železitým (Hejcmanová, 2000).

4.1. Rozvoj léčebných postupů

První pacientkou doktora Bickela byla dvouletá Sheila, která se narodila v říjnu roku 1949. Její rodiče byli Irové. Její dva sourozenci i rodiče byli zdraví.

Holčička byla na první pohled zdravé dítě. Po porodu vážila 3 700 g. Její vývoj byl zpomalený už v prvním roce. V 18 měsících se poprvé posadila, ve dvou letech se ještě nedokázala postavit, nechodila, nemluvila, nejevila zájem o okolí. Často a vytrvale křičela, tloukla hlavou do polštáře nebo pohybovala hlavou ze strany na stranu. Hlavička holčičky byla menší, tělesná váha byla vzhledem k věku normální. Měla světlé vlásky, zhrubělou kůži a ekzém po těle. Kůže a moč zapáchaly po myších (Hejčmanová, 2001).

Před zahájením léčby byla hladina fenylalaninu v její krvi 67 mg (4,050 mmol/l). Překročila tedy více než třicetinásobně normální hodnotu. Doktor Bickel u pacientky provedl test s chloridem železitým a prokázal PKU díky olivově zelené barvě moči. Pro Sheilininu matku nebylo snadné přijmout, že léčba pro její dítě neexistuje (Hejčmanová, 2001).

Doktorka Hejčmanová (2001) uvádí, že „*první léčebný pokus v historii fenylketonurie byl založen na předpokladu, že příčinou poškození vývoje mozku je nahromadění velkého množství fenylalaninu v krvi a mozkomíšním moku.*“ Fenylalanin se do organismu člověka dostává bílkovinami v potravě, bylo proto potřeba snížit příjem normálních bílkovin a zamezit tak hromadění nezpracovaného fenylalaninu v krvi a mozkomíšním moku (Hejčmanová, 2001). V prosinci roku 1951 byla zahájena léčba dvouleté Sheily. Ze začátku dostávala stravu bez obsahu bílkovin, tedy i bez fenylalaninu. Bílkoviny ve stravě dostávala ve formě hydrolyzátu mléčné bílkoviny, tzv. kaseinu. Kasein obsahuje fenylalanin, nejdříve musel být rozštěpen na aminokyseliny a z této směsi byl poté vyloučen fenylalanin. Brzy se přišlo na to, že se bude muset do jídelníčku dítěti přidat určité množství fenylalaninu. Začaly se totiž mezi 3. a 5. týdnem léčby projevovat příznaky z nedostatku fenylalaninu. Holčička zhubla, zvracela, v její moči se vyskytla vysoká koncentrace aminokyselin, což je neobvyklé. Lékaře dovedly tyto příznaky a biochemické nálezy k tomu, že holčičce chybí fenylalanin ve stravě a rozhodli se ho do stravy začlenit. Vybrali jako zdroj fenylalaninu mléko (100 mililitrů denně). Dále jedla ovoce, zeleninu a pečivo z bezlepkové mouky. Dále se projevil nedostatek tyrozinu, což je aminokyselina, která se za běžných okolností vytváří v organismu z fenylalaninu. Hejčmanová (2011) uvádí, že „*u dětí s fenylketonurií touto cestou tyrozin vznikat nemůže, a proto je jeho přídavek ke stravě nezbytný.*“ Jakmile zvládla Sheila všechny problémy, mohla

být propuštěna domů, musela dodržovat jídelníček, chodit každý týden na kontrolu a pro další dávku kaseinového hydrolyzátu (Hejčmanová, 2001).

V průběhu dalších 6 měsíců se projeví určité změny. „*Holčička se zajímala o dění v okolí a o jídlo, naučila se lézt, stát a postavit se u nábytku. Vlasy jí ztmavly, jejich barva se změnila na tmavě hnědou, zmizel ekzém i zápach moči.*“ (Hejčmanová, 2001). Rodiče pravidelně kontrolovali moč chloridem železitým. Charakteristická zelená barva, která určuje vysokou hladinu fenylalaninu v krvi, se neobjevila (Hejčmanová, 2001).

Lékaři museli prokázat, že se stav zlepšil díky léčbě, nikoliv kvůli vývojové změně dětského organismu. Lékaři tedy nemocnému dítěti bez vědomí matky podali denně 5000 miligramů fenylalanin do kaseinového hydrolyzátu a sledovali, zda se projeví změna (Hejčmanová, 2001).

Změna se projeví již za 6 hodin po návratu domů. Dítě ztratilo všechny dovednosti, opět křičelo, bušilo hlavou, ztratilo jistotu ve stání i lezení, ale také čilost a zájem o okolí. Matka přerušila podávání hydrolyzátoru a dítě se vrátilo do původního stavu (Hejčmanová, 2001).

Sheila v nemocnici se souhlasem matky dostávala do stravy 4000 miligramů fenylalaninu. Projeví se u ní změny v chování. Během 1 dne začala být dráždivá, nechtěla jíst, nezajímalo ji okolí, začala slinit, na obličejí se jí objevil ekzém, zvracela, většinou 2-3 hodiny po podání fenylalaninu. Stát ani lézt již nedokázala po šesti dnech. V tuto dobu hladina fenylalaninu vystoupila z původních 12 až na 90 mg% (z 0,75 na 5,5 mmol/l), proto podávání fenylalaninu bylo ukončeno. V této době dítě onemocnělo planými neštovicemi, proto bylo období zotavování delší. Holčička byla propuštěna domů a za tři týdny se stav opět upravil (Hejčmanová, 2001).

Lékaři se nad výsledky prvního léčebného pokusu shodli, že jejich nálezy potvrdily původní předpoklad. „*Vysoká hladina fenylalaninu nebo produkty jeho abnormálního zpracování jsou příčinou poškození vývoje mozku u dětí s PKU (pozdější práce ukázaly, že příčinou poškození je sám fenylalanin.)*“ (Hejčmanová, 2001). Výroba a kvalita kaseinového hydrolyzátu je obtížná, proto do této doby se neprovedl pokus o léčbu. Lékaři přemýšleli nad zdrojem aminokyselin a přišli na směs uměle připravených aminokyselin, které by byly připraveny podle některého vzoru z přírody, například podle vaječného bílku nebo

mléčné bílkoviny. Kvůli vysoké ceně byl v té době takový přípravek nedostupný (Hejčmanová, 2001).

Léčba, která byla založena na dietě s velmi nízkým obsahem fenylalaninu, se dále ověřovala a zdokonalovala. Lékaři v té době léčili i další děti různého věku. Přišli na to, že u starších dětí propuklo těžké duševní postižení. Ve velmi časném věku, nejlépe již v novorozeneckém období lze dosáhnout nejlepších výsledků léčby (Hejčmanová, 2001).

Lékaři Amstrong a Tyler z University v Salt Lake City v USA zkoušeli také v té době léčit děti s PKU a používali stejný princip léčby. Léčili tři děti ve věku od 13 měsíců do 4,5 roku. Nepoužívali kaseinový hydrolyzát, ale léčeným dětem podávali určitou dávku aminokyselin ve formě směsi aminokyselin bez fenylalaninu podle Bickelova postupu. U všech třech dětí lékaři pozorovali výrazné zlepšení v projevech (Hejčmanová, 2001).

4.2. Počátek léčby fenylketonurie v České republice

Před rokem 1970 se u nás začala léčit PKU. V té době byly děti obvykle léčeny příliš pozdě, proto jejich vývoj nemohl být úplně ovlivněn. Jako první lék se u nás používal americký přípravek Lofenalac založený na enzymově hydrolyzovaném kaseinu. (Hejčmanová, 2001). Tento přípravek byl poprvé vyroben v roce 1958 (Koňářiková (ed), 2010).

V roce 1970 se začal využívat screening, od roku 1975 byli již v Československu vyšetřováni všichni novorozenci. PKU byla od té doby již diagnostikována v novorozeneckém období a počet léčených dětí s diagnózou PKU stoupal. (Hejčmanová, 2001).

Se zavedením rozsáhlého screeningu souvisely dva problémy. Pro smysluplné hromadné vyšetření musela být zajištěna i výroba výživy dětí. Lékaři tedy zahájili pokusy s přípravou vlastního preparátu, který by obstaral výživu tak, aby nebyli závislí na importu z ciziny. Druh domácího dietetického preparátu byl vypracován a klinicky otestován (Blehová, Židlický, 1970).

Začalo se pracovat na vývoji domácího přípravku tzv. Sinfenal, o výrobu se postarala firma Imuna v Šarišských Michalanech. Sinfenal byl vyráběný na základě kyselé hydrolyzy kaseinu. Tento produkt vznikl ve spolupráci s Výzkumným ústavem pro farmacii a biochemii v Praze. V osmdesátých letech

byl Sinfenal zaveden do léčby PKU, díky němu léčba byla dostupná pro stále větší a větší počet dětí. Po roce 1990 se mohlo využívat ve větším množství dietní přípravky, které byly vyráběné na bázi směsi aminokyselin s doplněním o vitamíny, minerály a stopové prvky (Hejčmanová, 2001).

Druhým problémem bylo obstarání výroby testovacích souprav pro Guthrieho test (Blehová, Židlický, 1970). Jedná se o diagnostický nástroj pro testování kojenců na PKU několik dnů po narození (Zhu, 2017). I to se podařilo zajistit, a tak 1. 1. 1970 začali pediatři s vyšetřováním touto metodou (Blehová, Židlický, 1970).

Blehová, Židlický (1970) zmiňují počáteční nespolupráci lékařů, v roce 1963 konalo Ministerstvo zdravotnictví schůzi krajských pediatrů, zde žádali lékaře, aby zavedli vyšetřování chloridem železitým v krajích. Poté co zjistili, že děti nejsou lékaři vyšetřovány, žádost po dvou letech opakovali. „*Pediatři se hájili tím, že vyšetřili 5000 dětí, žádného fenylketonurika nenašli, a tak s vyšetřováním přestali.*“ (Blehová, Židlický, 1970). Tato první metoda, díky které bylo možné objevit děti trpící PKU, byla během roku 1975 nahrazena vyšetřením hladiny fenylalaninu v krvi v 5.-7. dni po narození. Od roku 1975 se stala zkouška povinná u všech novorozenců. Od roku 1975 si nechalo vyšetřit krev na obsah fenylalaninu 4 miliony novorozenců a mezi nimi bylo objeveno 400 novorozenců s PKU. V České republice existují tři specializovaná pracoviště (dvě v Praze a jedno v Brně), kde o děti, dospívající i dospělé pečují (Hejčmanová, 2000).

5. Výskyt fenylketonurie

Fenylketonurie byla poprvé popsána Asbjörnem Föllingem v Norsku v roce 1934. Dále byla popsána v Anglii, v Americe, ve Švýcarsku, ve Francii, v Japonsku, v Indii, v Polsku, v Austrálii, v Mexiku, v Rakousku, v Německu a v mnoha dalších zemích. Onemocnění se vyskytuje ve všech světadílech a mezi všemi rasami (Blehová, 1963).

Nejvíce se PKU vyskytuje v západním Irsku (1:4500), nejméně často ve Finsku, zde žije 5 miliónů obyvatel a do roku 2005 byli publikováni jen 4 pacienti (Šťastná, 2005).

V České republice v roce 2013 se narodilo 106 751 živých novorozenců. 107 305 novorozenců bylo vyšetřeno na dědičné metabolické poruchy. Též

roku bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 96 novorozenců s některou ze 13 vyhledávaných nemocí. V roce 2013 bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 20 pacientů s PKU, prevalence téhož roku byla 1 : 5338 (Votava, 2013 – 2018).

V České republice v roce 2014 se narodilo 108 680 živých novorozenců. 109 054 novorozenců bylo vyšetřeno na dědičné metabolické poruchy. Téhož roku bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 101 novorozenců s některou ze 13 vyhledávaných nemocí. V roce 2014 bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 27 pacientů s PKU, prevalence téhož roku byla 1 : 4 069 (Votava, 2013 – 2018).

V České republice v roce 2015 se narodilo 110 800 živých novorozenců. 110 492 novorozenců bylo vyšetřeno na dědičné metabolické poruchy. Téhož roku bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 87 novorozenců s některou ze 13 vyhledávaných nemocí. V roce 2015 bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 21 pacientů s PKU, prevalence téhož roku byla 1 : 5 276 (Votava, 2013 – 2018).

V České republice v roce 2016 se narodilo 112 663 živých novorozenců. 112 888 novorozenců bylo vyšetřeno na dědičné metabolické poruchy. Téhož roku bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 99 novorozenců s některou z 18 vyhledávaných nemocí. V roce 2016 bylo novorozeneckým screeningem zachyceno 19 novorozenců s PKU, prevalence téhož roku byla 1 : 5 930 (Votava, 2013 - 2018).

6. Klinické příznaky a projevy

Děti s PKU se narodí bez jakýchkoliv příznaků onemocnění. Během nitroděložního života získávají výživu od matky, a proto je látková výměna závislá na regulaci těla matky. Po porodu se v těle dítěte začne zvyšovat hladina fenylalaninu v souvislosti s přijímáním bílkovin z mateřského mléka (Blehová, Jiroušková, 1985).

Většina rodičů si všimne, že děti nepozorují ukazovaný předmět během prvních měsíců. S odstupem času bývá mentální opoždění více nápadné, děti s PKU začínají sedět během 12.-15. měsíce, chodit ve dvou a půl letech a mluvit

kolem druhého roku. Více postižené děti vůbec nezačnou mluvit, vydávají pouze neartikulované skřeky. Jen lehce nemocní se dovedou domluvit s okolím. Děti s fenylketonurií v porovnání s normálními dětmi se naučí udržovat základní hygienické návyky později. Mezi nemocnými bývá více děvčat, je to dané díky snadnějšímu přežívání. Výška a váha fenylketonuriků je v porovnání s normálními dětmi a dospělými menší. Je to z důvodu problému s výživou, většina nemocných se samostatně nenají. Výjimečně se popisují mezi fenylketonuriky nanismy. U většiny nemocných se setkáváme s abnormalitou kůže. Mohou mít suchou, hrubou kůži nebo těžký ekzém, který se častěji vyskytuje u menších dětí, občas přetrvává i do adolescence. Hojně se vyskytují furunkulosis i dermatitis factitia. Někteří fenylketonurici se špatně opalují, spálí se, neboť mají nedostatek pigmentu. Fenylketonurici mají světlé vlasy, světle modré oči a světlou pleť. Blehová (1963) píše, že: „*Relativní světlost fenylketonuriků souvisí s neschopností nemocných metabolizovat fenylalanin na tyrosin, který je prekursorem melaninu.*“ (Blehová, 1963).

U těžších forem onemocnění jsou typické automatické stereotypní pohyby prstů a rukou, např. luskání prsty, tření prstů o sebe, třepání rukou, neustále se opakující kývání horní poloviny těla, dupání. Také mívají nemocní záchvaty zlosti, např. pobíhají po místnosti, křičí, bijí a tahají za vlasy své sousedy. Pouze někteří se sami svléknou, nebo alespoň sami spolupracují při oblékání. Jen někteří se sami najedí. Častá je u nemocných citová labilita a strach z okolí. Epileptické záchvaty jsou více pravděpodobné u dětí s větším mentálním postižením, s přibývajícím věkem často ustupují. První záchvaty se obvykle projeví po dovršení osmnáctého měsíce. Tyto záchvaty mizí po zahájení léčby dietou s nízkým obsahem Phe. Především u dětí se záchvaty vyskytuje abnormální EEG (Blehová, 1963).

Typickým znakem u fenylketonuriků je akrocyanóza. Také mívají anomálie v postavení zubů, především širokou mezeru mezi řezáky. Nemocným se velmi kazí zuby. Výjimečně byla pozorována hluchota a změny na očním pozadí. Moč nemocných výrazně páchne, připomíná zápach stáje, ovčí, myší, vlní. Často pozorovaným znakem jsou změny i na kostech. U většiny nemocných je těžké postižení inteligence (Blehová, 1963). Pokud budou děti s PKU správně léčené, nebudou těžce mentálně retardované a budou mít normální nebo téměř normální IQ, ale často budou mít mírné potíže s učením (Thompson, 2004).

Výše uvedené klinické příznaky bývají málo výrazné, vyskytují se u neléčených dětí během prvních měsíců, prvního roku, ale mohou se vyskytovat i později v průběhu života (Blehová, 1963).

7. Diagnostika fenylketonurie

V roce 1963 bylo publikováno o použití jednoduchých rychlých testů, které sloužily k diagnostice PKU. Test s chloridem železitým byl nejstarším a nejběžnějším testem. (Blehová, 1963). S tímto testem začali v Anglii v roce 1959. Do laboratoře matky posílaly zkumavky s močí novorozenců (Blehová, Židlický, 1970). Do vzorku moči bylo přidáno několik kapek 5% - 10% chloridu železitého. Moč fenylketonuriků obsahuje fenylpyrohroznovou kyselinu, která při kontaktu s chloridem železitým způsobí tmavozelené nebo zelenomodré zbarvení, při negativním výsledku moč zůstávala čirá, žlutá nebo se zakalila do běla (Blehová, 1963). Po čase se přišlo na to, že se zachytil výskyt pouze u 25 % novorozenců (Blehová, Židlický, 1970). Modifikací zmíněné zkoušky byl test na pomočené pleni, na kterou se nakapal kapátkem opět 5% – 10% chlorid železitý. Při pozitivním výsledku se na pleni objevila tmavě zelená skvrna (Blehová, 1963). Původně se také vyšetřovalo tzv. Fenistixem. Šlo o proužky papíru, které na jednom konci obsahovaly chlorid železitý (Blehová, 1963). Ten byl vkládán do plen, po pomočení byl následně usušen a poslán do laboratoře (Blehová, Židlický, 1970). Nebo se proužek papíru namočil do zkumavky s močí (Blehová, 1963). Tímto způsobem se zachytilo 99 % novorozenců v britském Cardiffu, kde se testováním zabývali. Vyšetřování přinášelo řadu problémů. Byl problém s plenami, které jsou vyráběny ze svého materiálu, proto byl poslán do laboratoře proužek diagnostického papíru málo prosáklý močí, z kterého již nebylo možné odečíst spolehlivý výsledek. Matka musela opakovaně navštívit středisko, aby se do laboratoře poslal čerstvě pomočený filtrační papír. Test byl spolehlivý v momentě, kdy dítě přes noc nejedlo nebo delší dobu nejedlo a nevylučovalo pak velké množství fenylpyrohroznové kyseliny (Blehová, Židlický, 1970).

Americký lékař Robert Guthrie v roce 1957 vypracoval mikrobiologickou metodu pro stanovení hladiny Phe v krvi, pro kontrolu léčených pacientů dietou s nízkým obsahem Phe. Když se v roce 1961 objevila PKU u jeho neteře,

rozpracoval použití mikrobiologického testu pro účely celosvětového screeningu. Zkouška spočívá v odběru kapky krve z paty novorozence na filtrační papírek, který se po usušení posílá s popisem do zkušební laboratoře (Blehová, Židlický, 1970). Princip vyšetření tehdy spočíval v tom, že bakterie *Bacillus subtilis* potřebuje pro svůj růst Phe. V 60. – 70. letech se Guthrieho test rozšířil po celém světě (Honzík, Zeman, 2012). Guthrieho test v roce 1961 v USA zaznamenal téměř milion novorozenců s pozitivním výsledkem na PKU (Koňářková (ed), 2010).

První plošný novorozenecký screening byl zaveden v USA v 60. letech 20. století Robertem Guthriem za účelem prevence oligofrenie u dětí s PKU (Hyánek (ed), 2013). Novorozenecký screening slouží k rychlé diagnostice a k okamžité léčbě novorozenců s vrozeným či dědičným onemocněním. Novorozenecký laboratorní screening se provádí u všech novorozenců narozených v České republice jako aktivní celoplošné vyhledávání choroby v jejím preklinickém stádiu (Marešová, Hazmuková, 2010).

Novorozenecký screening je založen na analýze suché kapky krve na filtračním papírku nazývaného také jako novorozenecká screeningová kartička (Košťálová, 2010). Screeningové vyšetření neslouží k závěrečnému určení diagnózy. Jestliže dojde k nález, je potřeba provést další podrobná vyšetření, odběry, dítě hospitalizovat k potvrzení diagnózy (Marešová, Hazmuková, 2010). Od 1. 1. 1975 byl ze zákona legalizován celoplošný screening novorozenců v Československu (Procházková, 2005). Novorozenecký screening se provádí dle zákona č. 372/2011 Sb. a č. 373/2011 Sb v platném znění (Kožich, 2013-2018).

Novorozeneckým laboratorním screeningem se v České republice od 1. června 2016 vyšetřuje 18 onemocnění: vrozená snížená funkce štítné žlázy (kongenitální hypotyreóza), vrozená nedostatečnost tvorby hormonů v nadledvinách (kongenitální adrenální hyperplazie), vrozená porucha tvorby hlenu (cystická fibróza), dědičné poruchy látkové výměny aminokyselin (fenylketonurie, hyperfenylalaninémie, argininémie, citrulinémie I. typu, leucinóza, homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy, homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy, glutarová acidurie typ I, izovalerová acidurie), dědičné poruchy látkové výměny mastných kyselin (deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem, deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem, deficit

acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem, deficit karnitinpalmitoyltransferázy I, deficit karnitinpalmitoyltransferázy II, deficit karnitinacylkarnitranslokázy), dědičná porucha přeměny vitamínů (deficit biotinidázy) (Chrastina, 2013-2018).

Ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví České republiky (2009) je uvedeno, že: „*Za informování rodičů, resp. zákonných zástupců (dále jen rodičů), o principu a účelu novorozeneckého screeningu, za správně provedený odběr krve v předepsaném věku dítěte, za správné a úplné vyplnění údajů na kartičce, za včasné odeslání této kartičky a za indikaci a provedení eventuálního tzv. rescreeningu odpovídají vedoucí lékaři novorozeneckých či jiných oddělení zdravotnických zařízení, v jejichž péči se v době provádění odběru novorozence nachází. U novorozence narozeného mimo zdravotnické zařízení odpovídá za tyto úkony registrující praktický lékař pro děti a dorost, který převzal novorozence do péče.*“

Kromě novorozeneckého screeningu je diagnostika PKU prováděna testy, při kterých je zjišťována hladina Phe v krvi (norma < 120 μ mol/l). Stanovení dihydropteridinreduktázy v krvi ze suché kapky krve, vyšetření moči na pteriny, zátěžový test na BH4 a také stanovení neurotransmiterů v likvoru (Procházková, 2010).

Před zahájením léčby by měl být prováděn především zátěžový test s BH4 (Muntau, 2009). Pacientovi se před jídlem podává BH4 (tetrahydrobiopterin) v dávce 20 mg/kg. Poté se provádí odběry krve na fenylalanin a tyrozin před jídlem v čase 0, 4, 8, 24 hodin. Při pozitivním testu by měl fenylalanin klesnout po podání BH4 (obvykle v 8. hodině) a naopak by se měla hladina tyrozinu v krvi zvýšit (Procházková, 2010). Pokud klesne plazmatická koncentrace fenylalaninu o minimálně 30 %, jedná se o BH4 senzitivní hyperfenylalaninemii (Muntau, 2009).

7.1. Metodika odběru suché kapky krve na screeningovou kartičku

Zdravotní sestra či laborantka potřebuje k odběru kapilární krve z patičky novorozence následující pomůcky: sterilní lancetu, sterilní alkoholový preparát, sterilní gázové tampóny, žínku, formulář s filtračním papírem a rukavice (Ješina, 2013). Odběr krve se provádí na dvojitou samopropisovací kartičku (Věstník MZ

ČR, 2009). Krev se odebírá mezi 48. – 72. hodinou po narození dítěte (Marešová, Hazmuková, 2010). Před samotným odběrem sestra vyplní informace na formuláři. Posléze je vybráno vhodné místo pro odběr, které je pomocí žínky navlhčené v teplé vodě (do 41°C) nahřáto po dobu tří až pěti minut. Místo odběru je očištěno pomocí dezinfekčního prostředku, následně je potřeba místo dosucha otřít sterilním gázovým tamponem. Sterilní lancetou je proveden vpich do paty, první kapka krve je vždy setřena sterilním tamponem. Až je vytvořena dostatečně velká kapka krve, je přiložen filtrační papír k velké kapce krve po dobu, než krev prosákne papírek, jelikož je potřeba, aby se vyplnil předtištěný kroužek. Krev se musí aplikovat pouze na jednu stranu filtračního papíru. Ostatní předtištěné kroužky se musí vyplnit jediným přiložením k velké kapce krve. V momentě, kdy přestane tok krve, následuje péče o místo kožního vpichu (Ješina, 2013). Zdravotní sestra nechá krevní vzorky zaschnout po dobu minimálně dvou až čtyř hodin na suchém, čistém, rovném a nesavém povrchu při pokojové teplotě (Marešová, Hazmuková, 2010).

Před zasláním vzorku je nutná kontrola správnosti odběru. Krví se musí vyplnit všechny požadované kroužky. Nesmí se sbírat další kapky krve a krev se musí aplikovat pouze jednou do jednoho kroužku. Vzorků se nesmí dotýkat a rozmačkávat je (Pešková, 2013). Krevní kapky nesmí přijít do kontaktu s jakýmkoli předmětem nebo plochou stolu (Marešová, Hazmuková, 2010).

Po zaschnutí, nejpozději však do 24 hodin od odběru, se musí odeslat vyplněný formulář do laboratoře pro novorozenecký screening (Ješina, 2013). Formuláře (kartičky) se odesílají poštou nebo kurýrem v přepravním boxu do laboratoře. Na kartičce se zaznamenávají veškeré informace o novorozenci (jméno a příjmení novorozence, jeho rodné číslo, pojišťovna, pohlaví, porodní hmotnost, gestační věk (v týdnech), datum a čas narození, čas prvního a opakovaného odběru, důvod rescreeningu, kód odběru, jméno, adresa a telefon praktického lékaře pro děti a dorost, jméno a příjmení matky, její rodné číslo a pojišťovnu (v případě absence rodného čísla novorozence), telefonní číslo na matku či jiného nejbližšího příbuzného, adresu pobytu matky a čitelné razítko s adresou a podpis odesílatele (Marešová, Hazmuková, 2010).

Odběr vzorku krve pro novorozenecký screening se provádí i *post mortem* a to u novorozenců, kteří zemřeli před odběrem pravidelného screeningu. Účelem odběru je vyšetření, které může výrazně přispět ke stanovení příčin smrti a

genetickému poradenství. U novorozenců, kteří potřebují léčbu kortikoidy, dopaminem, nebo dostali výměnnou transfuzi, převod krve či plazmy v době odběru screeningu (mezi 48. - 72. hodinou života), se provede odběr krve před příslušným výkonem (Věstník MZ ČR, 2009).

U některých novorozenců se provádí rescreening. Jedná se o druhý odběr vzorku kapilární krve, který se provádí u novorozenců s porodní hmotností < 1500 g; u novorozenců, v případě, kdy byl matce v posledních 48 hodinách před porodem podán přípravek na bázi kortikoidů, v posledním trimestru těhotenství byla léčena tyreostatiky, léky s obsahem jódu nebo jí byly podány jódové kontrastní látky. Dále se rescreening provádí u novorozenců, kteří byli léčeni před odběrem screeningu dopaminem, léky s obsahem jódu nebo jim byly podány jódové kontrastní látky; u novorozenců, kteří byli na parenterální výživě před odběrem screeningu; u novorozenců, kterým byla podána transfuze krevního derivátu či jim byla provedena před odběrem screeningu výměnná transfuze. Rescreening se provádí mezi 8. – 14. dnem po narození. Na kartičce se uvede důvod rescreeningu. V případě podání kortikoidů se odběr vzorku krve na rescreening může provést až dva dny po vysazení léčby, při podání dopaminu až 24 hodin po ukončení léčby a v případě transfuze krevních derivátů až 4 dny po podání. Pokud byl novorozenec přeložen do jiného zdravotnického zařízení ve věku mezi 48 – 72 hodinami po narození uvede lékař v překladové zprávě, zda byl proveden novorozenecký screening a upozorní na případně potřebný rescreening. Pokud dojde k předčasnému propuštění dítěte z novorozeneckého oddělení, tj. dříve než za 48 hodin po narození, musí lékař informovat matku (resp. rodiče) o nutnosti zajištění odběru novorozeneckého screeningu. O informaci provede záznam do zdravotnické dokumentace dítěte a ve Zprávě o novorozenci připomene příslušnému praktickému lékaři pro děti a dorost o potřebě zajistit v době mezi 48 - 72 hodinami života odběr kapilární krve na kartičku a odeslání kartičky do laboratoře. Kartičku propouštějící lékař přiloží ke Zprávě o novorozenci. Pokud je potřeba provést opakovaný odběr vzorku kapilární krve pro nejasný výsledek předcházejícího screeningového vyšetření (tzv. recall) udělá tento odběr lékař, v jehož péči se novorozenec nachází (většinou příslušný praktický lékař pro děti a dorost). Praktičtí lékaři toto provádějí, pokud jsou k tomu vyzváni screeningovou laboratoří (Věstník MZ ČR, 2009).

7.2. Postup a povinnosti screeningových laboratoří

Pokud je negativní nález, screeningová laboratoř informace nezasílá. V opačném případě, kdy výsledek vyšetření u novorozence vede k podezření na dědičnou poruchu metabolismu, screeningová laboratoř obstará:

- a) Při nejasném nálezu screeningu laboratoř informuje rodiče a příslušného lékaře, v jehož péči se dítě nachází, o nutnosti okamžitého provedení nového odběru kapilární nebo venózní krve pro kontrolní screening dědičných metabolických poruch (tzv. recall).
- b) Při jednoznačně abnormálním nálezu screeningu ve vyšetřovaném vzorku laboratoř zajistí prostřednictvím praktického lékaře další postupy s ohledem na aktuální klinický stav dítěte. V případě abnormálního nálezu screeningu PKU a HPA informuje okamžitě specializovaná pracoviště (Věstník MZ ČR, 2009).

Pokud se nepodaří o nejasném nebo abnormálním nálezu v novorozeneckém screeningu informovat rodiče, ani příslušného lékaře, screeningová laboratoř oznámí o nálezu a o faktu nedohledání pacienta odbor sociálně právní ochrany dětí dle trvalého bydliště matky. Laboratoře novorozeneckého screeningu uchovávají novorozenecké screeningové kartičky minimálně 5 let. Tato nařízení je ukotvené v bodě 15 přílohy č. 3 vyhlášky č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci. Je díky tomu zajištěna možnost opakovat vyšetření v případě nejasností (např. při podezření na falešnou negativitu). Laboratoře zároveň ručí za to, že nedojde k zneužití těchto kartiček (Věstník MZ ČR, 2009).

V České republice léčbu a sledování pacientů s PKU a HPA zajišťují následující specializovaná pracoviště:

- a) Všeobecná fakultní nemocnice, Ke Karlu 2, 128 08 Praha 2, Ústav dědičných metabolických poruch (dále jen ÚDMP) a Klinika dětského a dorostového lékařství,
- b) Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, Klinika dětí a dorostu,
- c) Fakultní nemocnice Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno, pracoviště Dětská nemocnice (Věstník MZ ČR, 2009).

ÚDMP se věnuje laboratorní diagnostice DMP na různých úrovních, monitorování kompenzace, genetickému poradenství a prenatální diagnostice DMP. Pracoviště provádí v rámci celonárodního novorozeneckého screeningu vyšetření suché kapky krve metodou tandemové hmotnostní spektrometrie u přibližně 75 % novorozenců (Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, 2010).

8. Léčba fenylketonurie

V současné době není možné vyléčit PKU, je ale možné zmírňovat dopady nemoci na kvalitu života nemocných. Jedinou možnou léčbou PKU je dieta (Pazdírková, Komárková, 2010).

8.1. Léčba fenylketonurie nízkobílkovinnou dietou

Do praxe nízkobílkovinnou dietu uvedl profesor Horst Bickel v roce 1954 (Bickel, Gerrard, Hickmans, 1954). Cílem léčby dietou je snížit množství Phe v organismu tak, aby se zamezilo jeho negativním účinkům na organismus, především na nervový systém (Pazdírková, Komárková, 2010). Složení jídelníčku se odvíjí od konkrétního jedince. Liší se v závislosti na pohlaví, hmotnosti, potřebě bílkovin, cukrů, tuků a toleranci Phe ve stravě (Procházková, 2010). Individuální tolerance Phe bývá základem pro propočítávání a sestavování diety. Podává totiž informaci o tom, kolik přirozených bílkovin může člověk začlenit do své stravy. Díky vhodným bílkovinám si člověk udrží žádoucí nízkou hladinu Phe v krvi (Mňuková, 2005). K sestavování dietního plánu slouží fenylketonurikům potravinové tabulky, ve kterých naleznou hodnoty Phe v jednotlivých potravinách (Ryšavá, 2008). Dietní plán sestavuje rodina dítěte s nutričním terapeutem a lékařem. Po zaškolení si mohou starší děti, dospívající a dospělí sami sestavovat dietní plán (Pazdírková, Komárková, 2010). Bílkoviny jsou součástí všech potravin. Z jídelníčku je nezbytné vyloučit potraviny s vysokým obsahem bílkovin, např. maso a masné výrobky, mléko a mléčné výrobky, vejce, luštěniny, výrobky z obilovin (Mňuková, 2005). Jedná se prakticky o vegetariánskou dietu (Muntau, 2009). Strava se připravuje z přirozeně nízkobílkovinných potravin. Do jídelního plánu lze zařadit zeleninu, ovoce, brambory, rostlinný škrob, tuky, těstoviny, pečivo v kombinaci s dietními léčebnými přípravky, které jsou hlavním

zdrojem aminokyselin. Jsou v nich přítomny všechny aminokyseliny kromě Phe. Tyto přípravky jsou obohaceny také o vitamíny a minerály. Podávání těchto přípravků je doporučováno po každém jídle, čímž dochází k obohacení nízkobílkovinné stravy o chybějící aminokyseliny (Mňuková, 2005). Směsi mohou být s příchutí či bez příchutě, ve formě prášku, tablet, kapslí, tyčinek a již připravených drinků (Procházková, 2010). Strava musí být vyvážená a musí mít správnou energetickou hodnotu (Mňuková, 2005). Dále je nezbytný pravidelný režim stravování. Pacienti chodí na pravidelné kontroly (Pazdírková, Komárková, 2010). Pacientům je pravidelně kontrolována hladina Phe z kapilární krve. Zpočátku je krev odebírána denně, poté týdně a měsíčně. Obvykle odběry krve provádějí rodiče, vzorky pak zasílají poštou do metabolického centra (Muntau, 2009). Pod vedením lékaře a nutričního terapeuta se pacientovi stanovuje a upravuje dieta individuálně dle závažnosti poruchy a výživových potřeb podle věku a pohlaví (Pazdírková, Komárková, 2010). Pazdírková, Komárková (2010) uvádějí, že: „úspěch v léčbě je podmíněn splněním tří požadavků, co nejdříve, co nejpřesněji a co nejdéle.“

Věk	Hmotnost [kg]	Phe [mg/kg]	Phe [mg/den]
1 měsíc	3	45	135
3 měsíce	4	45	180
6 měsíců	6	40	240
1 rok	8	35	280
3 roky	15	20	300
6 let	20	15	300

Tab. 2. Základní tolerované množství fenylalaninu v závislosti na věku a tělesné hmotnosti (Bohles, 1989).

8.1.1. Speciální aminokyselinové preparáty

Součástí léčby pacientů s PKU je příjem speciálních aminokyselinových preparátů, které jsou důležitým zdrojem bílkovin ve výživě fenylketonuriků. Dietní léčebné přípravky obsahují všechny aminokyseliny kromě Phe, také v nich nejsou přítomny aminokyseliny spojeny chemickými vazbami, proto při jejich

trávení neprobíhá proces postupného štěpení a tak se přípravky velmi rychle vstřebávají do krve. Přípravky se doporučují užívat po jídle a jejich doporučenou denní dávku je dobré rozdělit do 3-5 dílů. Aminokyselinové preparáty se dělí na klasické základní přípravky a dávkované přípravky. Klasické základní přípravky jsou sypké směsi aminokyselin doplněné o vitamíny, minerály a stopové prvky v takovém složení, které splňuje výživové potřeby pro daný věk jedince. Uvedené přípravky lze na trhu sehnat v plechovkách a bez příchutě (Puda, 2012).

Existují ovšem přípravky v modernějším balení (např. gualapack, tetrapack nebo sáčky), jsou ochucené, s ovocnou nebo jinou příchutí (např. jahoda, lesní plody, pomeranč, citrus, čokoláda, kakao). Přípravky jsou již odvážené, sypké nebo tekuté směsi aminokyselin s vitamíny, minerály a stopovými prvky. Přípravky ve formě tekuté směsi se nalévají do hotového teplého jídla. Dále existují přípravky ve formě gelu (Puda, 2012). Zde je výčet nejpoužívanějších přípravků. Na český trh uvádí většinu přípravků výrobce Nutricia (Svět PKU).

Lophlex je směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin bez Phe doplněná o vitamíny, stopové prvky a minerální látky. Přípravek je v práškové a dávkované formě. Určeno fenylketonurikům od osmi let a dospělým. Je dostupný v několika variantách Lophlex lesní ovoce, Lophlex pomeranč (Svět PKU).

PKU LOPHLEX LQ 10 šťavnaté plody je směs aminokyselin bez Phe (může obsahovat stopy Phe z ovocné šťávy v množství < 5 mg Phe na 100 ml) doplněná o vitamíny, stopové prvky, minerální látky. Jedná se o nápoj se směsí ovocných šťáv a přírodním aroma. Obsahuje cukr, sladidla a DHA. Přípravek je v tekuté a dávkované formě. Je dostupný v několika variantách PKU LOPHLEX LQ 10 šťavnatý pomeranč, PKU LOPHLEX LQ 10 šťavnatý citrus, PKU LOPHLEX LQ 10 šťavnaté tropické ovoce. Určeno fenylketonurikům od 4 let, dospělým a těhotným ženám ve spojení s obvyklým příjmem kyseliny listové (Svět PKU).

PKU LOPHLEX Sensation pomeranč je směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin, sacharidů, stopových prvků, vitamínů, minerálních látek s pomerančovou šťávou a přírodním aroma. Obsahuje cukr, sladidla a DHA. Jedná se o polotuhou náhradu bílkovin bez Phe. Přípravek je v dávkované a krémové formě. Je dostupný také ve variantě PKU LOPHLEX Sensation mix ovoce. Určeno fenylketonurikům od 4 let, dospělým a těhotným ženám ve spojení s obvyklým příjmem kyseliny listové (Svět PKU).

PKU ANAMIX First Spoon je směs aminokyselin s velmi nízkým obsahem Phe, se sacharidy, vitamíny, stopovými prvky a minerálními látkami. Směs je obohacena polynenasycenými mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem - DHA a ARA. Přípravek je v dávkované a práškové formě. Tento prášek se smíchá s vodou a konzumuje se v podobě kaše. Určeno fenylketonurikům od 6 měsíců do 5 let (Svět PKU).

PKU ANAMIX Infant je směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin bez Phe obohacená o sacharidy, vitamíny, tuky, stopové prvky, minerální látky, polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem a galakto – a fruktooligosacharidy. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od narození do 1 roku věku a jako doplňková výživa u dětí do 3 let (Svět PKU).

PKU ANAMIX Junior s příchutí čokoládovou je směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin bez Phe. Jedná se o ochucený prášek určený pro přípravu nápoje, se sacharidy, tuky (včetně DHA), vitamíny, stopovými prvky, minerálními látkami a vlákninou. Obsahuje cukr a sladidlo. Přípravek je v dávkované práškové formě. Je dostupný také ve variantě PKU ANAMIX Junior s příchutí vanilkovou. Určeno fenylketonurikům od 3 do 10 let (Svět PKU).

MILUPA PKU 2 Shake čokoláda je směs aminokyselin bez Phe obohacená o tuky, sacharidy, minerální látky, vitamíny a stopové prvky. Přípravek je v dávkované práškové formě. Je dostupná také ve variantě MILUPA PKU 2 Shake jahoda. Určeno pro fenylketonuriky od 8 let věku a dospívajícím. V produktu jsou přítomny stopy Phe (5mg/sáček) z přírodních složek (Svět PKU).

MILUPA PKU 3 Tempora je směs aminokyselin bez Phe obohacená o sacharidy, tuky, vitamíny, minerální látky a stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno ženám s PKU v přípravě na těhotenství, těhotným a kojícím ženám, od 15 let (Svět PKU).

P-AM 2 je směs aminokyselin bez Phe obohacená o vitamíny, minerální látky a stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 1 roku do 13 let (Svět PKU).

P-AM 3 je směs aminokyselin bez Phe obohacená o vitamíny, minerální látky, stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 13 let a dospělým (Svět PKU).

MILUPA PKU 2 Secunda je směs aminokyselin bez Phe obohacená o vitamíny, minerální látky a stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 8 let do 15 let (Svět PKU).

MILUPA PKU 2 Mix směs aminokyselin bez Pku obohacená o tuky, sacharidy, vitamíny, minerální látky a stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 1 roku do 8 let věku (Svět PKU).

MILUPA PKU 2 Prima je směs aminokyselin bez Phe obohacená o vitamíny, sacharidy, minerální látky a stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 1 roku věku (Svět PKU).

P-AM Maternal je směs aminokyselin bez Phe obohacená o vitamíny, minerální látky a stopové prvky. Přípravek je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 15 let a těhotným ženám (Svět PKU).

Pro kojence s fenylketonurií se vyrábí speciální kojenecké formule s aminokyselinami bez Phe. Tyto formule jsou obohaceny o esenciální mastné kyseliny, minerály a vitamíny. Kojení je možné bez obtíží, neboť mateřské mléko má nízký obsah Phe (Fernandes a kol., 2008).

8.1.2. Délka léčby dietou s nízkým obsahem fenylalaninu

Důležité je zahájit léčbu, co nejdříve, v prvních dvou týdnech života. Dříve docházelo k uvolnění nebo ukončení diety v pubertě, kdy je ukončeno zrání mozku, nebyly s tím dobré zkušenosti. Po uvolnění diety následovaly poruchy koncentrace, pokles výkonu a poruchy chování. (Muntau, 2009). Není přesně určeno, do kdy by se měla dodržovat dieta s omezením Phe. Přesto se čím dál více odborníků shoduje, že by se měla dieta dodržovat celoživotně (Svačina, 2008). PKU je genetická porucha, je tedy na celý život, proto by měli dietu dodržovat i dospělí. Podle současných doporučení by hladina Phe v krvi neměla přesahovat 15-20 mg/dl (900-1200 $\mu\text{mol/l}$) (Pazdírková, Komárková, 2010).

Procházková provedla v letech 2005-2006 výzkum, kterého se zúčastnilo 100 dospělých pacientů s PKU či HPA ve věku od 18 do 43 let. Výzkum potvrdil, že 55 % pacientů nízkobílkovinnou dietu nedodržuje, 45 % osob dietu s nízkým obsahem Phe sice dodržuje, ale 22,2 % z nich mělo hladinu Phe v krvi vyšší než 20 mg/dl (1200 $\mu\text{mol/l}$). Jedenáct fenylketonuriků začalo opět dodržovat nízkobílkovinnou dietu poté, co ji přerušili nebo ji nedodržovali tak přísně.

Hlavním důvodem k navrácení nízkobílkovinné diety bylo hubnutí, pocit úzkosti, dušnost, porucha spánku, ekzém, migréna, třes (Procházková, 2008).

8.1.3. Případné komplikace při nedodržování nízkobílkovinné diety

Fenylketonurici mají problémy s plánováním diety, často si nepamatují obsah Phe v potravinách, stravují se zakázanými potravinami, nekontrolují si hladinu Phe v krvi (Procházková, 2010). Bylo zjištěno, že pacienti dietu většinou striktně nedodržují či ji úplně vypustí. Časné přerušení či nedodržování nízkobílkovinné diety je doprovázeno následujícími obtížemi: pokles IQ, agresivita, poruchy koncentrace, náladovost, syndrom ADHD, problémy v zaměstnání či ve škole (Procházková, 2008). Ve škole děti mívají problémy s psaním, geometrií či kreslením (Procházková, 2010). Dále je popisována úzkostná porucha, migréna, poruchy spánku, impotence u mužů, poruchy metabolismu tuků projevující se obezitou, u některých hubnutím, změny kostní denzity – osteopenie, osteoporóza. U žen v graviditě se při nedodržování nízkobílkovinné diety objevuje syndrom maternální PKU (Procházková, 2008).

8.1.4. Nízkobílkovinné potraviny

Tyto přípravky na trh dodává výrobce Nutricia. Jedná se o tyto užívané nízkobílkovinné potraviny (Svět PKU):

DAMIN Low Protein Mix je víceúčelová směs, která slouží na pečení nízkobílkovinného chleba či jiného pečiva s nízkým obsahem bílkovin. Produkt je ve formě prášku (Svět PKU).

LOPROFIN rýže je směs kukuřičného, rýžového a bramborového škrobu. Jedná se o nízkobílkovinnou náhradu rýže (Svět PKU).

LOPROFIN PKU Milk Drink je tekutý nápoj podobný kravskému mléku se sníženým obsahem bílkovin a Phe (Svět PKU).

LOPROFIN špagety jsou nízkobílkovinné těstoviny (Svět PKU).

MILUPA LP-Drink je nápoj se sníženým obsahem bílkovin. Produkt je v práškové formě v plechovce. Určeno fenylketonurikům od 1 roku věku. Dostupný je také ve variantě MILUPA LP-Drink s příchutí čokoládovou (Svět PKU).

MILUPA LP-Flakes jsou křupavé lupínky s nízkým obsahem bílkovin obohacené o vlákninu, med a vitamíny. Vhodné pro děti, dospívající a dospělé (Svět PKU).

MILUPA LP-Ringlets jsou křupavé čokoládové kroužky s nízkým obsahem bílkovin bez přidaných aromat obohacené o vlákninu a kakao. Vhodné pro děti, dospívající a dospělé (Svět PKU).

8.2. Léčba s tetrahydrobiopterinem

Preparátem je například Kuvan, sapropterin dihydrochlorid (Procházková, 2010). Kuvan, dostupný na předpis od výrobce Merck (Vitalia, 2018), je v České republice dostupný od 1. 9. 2012 (Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2010). Tetrahydrobiopterin (BH4) je podáván v dávce 5-20 mg/kg tělesné hmotnosti. Principem léčby je dosažení optimální hladiny Phe v krvi, zvýšení obsahu přirozených bílkovin a snížení obsahu směsi aminokyselin v dietě či dokonce vysazení léčby. Léčba je možná u dětí od 4 let. BH4 není možné používat v graviditě a laktaci. Je podáván ve formě tablet, které se rozpouští ve vodě. Většinou se podává celá dávka 1krát denně. Nežádoucí účinky jsou mírné, obvykle se objevují bolesti hlavy a břicha, které odeznívají po úpravě dávky. (Procházková, 2010).

8.3. Enzymová náhradní terapie

Většina pacientů s klasickou PKU a s mírnou PKU nereagují na léčbu pomocí BH4. Tito pacienti by mohli čerpat v budoucnosti z enzymové náhradní terapie (Procházková, 2010). Na toto téma se konalo v březnu roku 2013 v Turecku 5. evropské setkání odborníků. Z této konference vyplynulo i například to, že v USA je používán enzym fenylalaninamoniaklyázy (PAL), který je schopen rozkládat Phe na bezpečné produkty kyselinu trans-skořicovou a amoniak, které jsou vyloučeny močí. Enzym je přítomen v některých rostlinách, houbách, není obsažen v těle savců. (Pazdírková, 2013). Procházková (2010) uvádí, že enzym je obsažený i v některých plísních a bakteriích. Jeho podávání bylo zpočátku testováno na myších modelech (Pazdírková, 2013). Na myších modelech byla sledována změna barvy srsti, nikoli hladina Phe v krvi, protože Phe je součástí metabolismu melaninu (Procházková, 2010). Po roce 2000 začalo testování i na dospělých pacientech s PKU, na nichž je zkoušena účinnost a

bezpečnost přípravku. Enzym je navíc chráněn polyethylenglykolem (PEG) před destrukcí vlastním imunitním systémem pacienta. Z tohoto důvodu můžeme enzym nalézt pod zkratkou PEG-PAL (Pazdírková, 2013). Enzym je podáván jednou za týden subkutánně (Procházková, 2010). Testování prošlo I. a II. etapou klinické studie s pozitivními výsledky. Testování nevykázali žádné vedlejší účinky kromě drobných kožních defektů po vpichu. Na jaře 2014 byla zahájena III. fáze testování. Po jejím skončení se bude rozhodovat, zda bude enzymová náhradní terapie aplikována do praxe celoplošně (Pazdírková, 2013).

8.4. Glykomakropeptid

Dieta je založena na výrobě potravin a nápojů z glykomakropeptidu (GMP). Je známo, že GMP snižuje Phe v krvi přibližně o 13-14 %. GMP je glykofosfopeptid, který se skládá z 64 aminokyselin, vzniká ze syrovátky při výrobě sýra. Obsah Phe je 2,5-2 mg/g proteinu. Součástí GMP jsou LNAA, neobsahuje však všechny esenciální aminokyseliny, je tedy nutno ho obohacovat (Procházková, 2010).

8.5. Genová terapie

PKU genová terapie je hlavním cílem různých výzkumných skupin za posledních 2 desetiletí (Sumaily, Mujamammi, 2017). Vektorem jsou adenoviry nebo lentiviry. Jsou známa rizika a nevýhody této terapie. Gen je opravován pomalu a pouze na omezenou dobu. K opravě je nezbytné použít mnoho vektorů-virů současně s rizikem virémie, zánětu nebo tumoru jater (Procházková, 2010).

Hluboký pokrok v genové terapii jater s adenovirovými vektory byl prokázán na modelech PKU myši. Na rozdíl od studií hepatocytů u myši modelu PKU, vektory asociované s adenovirem se nemohly integrovat do DNA lidských hepatocytů. Předchozí studie neukázaly úspěch při začleňování genu PAH do lidských hepatocytů za použití vektorů spojených s adenovirem, jiné vektory, jako jsou lentivirální vektory, prokázaly stabilní transdukcí požadovaného genu v různých typech buněk, které mohou být použity pro transdukcí a stabilitu PAH v lidských hepatocytech. Svalové buňky mohou být atraktivními cíli pro genovou terapii. Úspěšné doručování genu do myších buněk kosterního svalstva bylo prokázáno v několika studiích. Normální hepatický metabolismus Phe byl

napodoben v systému zahrnujícím dodávání genu do svalových buněk. Genová terapie byla například prokázána jako účinná při léčbě deficitu aminoacylase-2 (známého jako Canavanova choroba), deficitu alfa-1-antitrypsinu, pozdní infantilní varianty neuronální ceroidní lipofuscinózy a familiárního syndromu chylomikronémie (také známého jako nedostatek lipoprotein-lipázy). Lidské PKU genové terapie se mohou objevit v důsledku slibných zlepšení ve studiích genové terapie (Sumaily, Mujamammi, 2017).

9. Syndrom mateřské (maternální) fenylketonurie

Londýnský lékař Charles Dent v roce 1957 poprvé popsal maternální PKU. Všiml si mentálně retardované ženy s PKU, která měla tři těžce retardované děti, které však PKU neměly. Pronesl myšlenku, že příčinou poškození mozku vyvíjejícího se plodu může být vysoká hladina Phe v krvi matky. Ostatní lékaři u potomků matek s PKU objevili mikrocefalii, srdeční vady, intrauterinní růstové retardace. Do povědomí lékařů se však maternální PKU dostala zásluhou Lenkeho a Levyho. Tito lékaři vytvořili mezinárodní studii o maternální PKU, ve které vyšetřili 574 těhotných žen s PKU. Z uvedeného počtu se narodilo 416 živých dětí a pouze 148 žen dodržovalo již před početím nízkobílkovinnou dietu. Poté studii vedl Richard Koch z USA, v roce 1985 se k ní připojily Kanada, Německo, Rakousko a Švýcarsko (Procházková, 2005).

Mezi typické projevy maternální PKU jsou řazeny: mikrocefalie (menší velikost hlavy), vrozená srdeční vada, mentální retardace, nízká porodní hmotnost, riziko spontánního potratu, syndrom ADHD, hyperkinetická porucha chování a pozornosti (Procházková, 2005). Příčinou těchto problémů je vysoká hladina Phe v krvi těhotné ženy. Pro vznik vrozených vývojových vad je nejrizikovější 4. až 10. týden těhotenství. Riziko srdeční vady bylo objeveno u matek dětí, jejichž hladina Phe v krvi byla zvýšena v prvních týdnech těhotenství. Vysoká hladina fenylalaninu v krvi ženy vede k poškození plodu v době jeho vývoje v děloze. Děti se syndromem mateřské PKU mívají charakteristický obličej, pro který je typické šikmé postavení očních štěrbin, široký kořen nosu, níže postavené uši a úzký horní ret (Pazdírková, Komárková, 2010).

Bylo zjištěno, že pokud matka dodržuje dietu s nízkým obsahem Phe již před početím a respektuje ji po celou dobu těhotenství, přináší dieta pozitivní výsledky. Děti, které se narodily z plánovaných a hlídaných těhotenství, v jejichž průběhu měly ženy s PKU hladinu Phe v krvi pod 6 mg/dl (<360 μmol/l), nemají známá postižení, jsou přiváděny na svět se standartními tělesnými rozměry a v dětství se běžně vyvíjejí a rostou (Pazdírková, Komárková, 2010).

Ženy s PKU, které chtějí potomka, by měly těhotenství plánovat, navštěvovat metabolické centrum. Již před otěhotněním je potřeba dodržovat nízkobílkovinnou dietu. V době plánování těhotenství je vhodné genetické poradenství, především pokud chtějí budoucí rodiče vědět, zda jejich potomek bude nebo nebude mít PKU. Prekoncepční příprava neboli příprava na těhotenství trvá přibližně 3 až 6 měsíců. Pokud má žena optimální hodnotu Phe v krvi, může otěhotnět. Ženě se provádějí hladiny Phe v krvi pravidelně jedenkrát za jeden až dva týdny ze suché kapky krve nebo ze žilní krve. Dle výsledků se stanovuje příjem Phe ve stravě. Hladina Phe v krvi by se měla udržet mezi 2-4 mg/dl (120-240 μmol/l). V posledním trimestru těhotenství se snižuje hladina Phe v krvi i ženám, které dietu dodržují špatně. Je to zapříčiněno tím, že většina plodů nemá PKU a samy začnou vytvářet enzym PAH a pomáhají matce zpracovat Phe (Pazdírková, Komárková, 2010). Žena s PKU s blížícím se porodem, ani po něm nevyžaduje speciální podmínky. Po porodu se ženy s PKU mohou znovu vrátit k volnějšímu jídelníčku, na který byly zvyklé. I při volnějším jídelníčku ženy s PKU mohou normálně kojit. Těhotná žena s diagnózou PKU je vždy sledována od počátku těhotenství. Lékaři se zaměřují především na vývoj hladiny Phe a pokud by u narozeného dítěte byla objevena PKU, bylo by nutné kojení omezit (Centrum PKU Vinohrady, 2013).

10. Deficity ostatních výživových složek nemocných s fenyketonurií

Je důležité, aby se pacienti s PKU vyhýbali v rámci diety výše zmíněným potravinám, proto je jejich strava chudá na některé vitamíny a minerální látky. Mezi nejčastější deficity patří nedostatek vitamínu A, B₆ a B₁₂, minerálních látek jako vápník, zinek, železo, jód a selen. S uvedenými deficity může souviset riziko anémie, osteomalacie a osteoporózy. Pacienti s PKU by měli dostávat zmíněné

vitamíny a minerální látky ve formě suplementů. Dieta s nízkým obsahem Phe vyžaduje také nižší příjem tuků, důvodem je nižší příjem živočišných produktů. Mezi hlavní zdroje tuků patří rostlinné oleje s polynenasycenými mastnými kyselinami a nulovým obsahem cholesterolu. V roce 2002 proběhla studie, která zjišťovala hladiny mastných kyselin v krvi pacientů s PKU. Ze studie vyplývá, že pacienti měli zvýšené množství omega-6 mastných kyselin, ale nedostatek dokosahexaenové kyseliny (DHA). DHA má pozitivní vliv na rozvoj centrálního nervového systému a sítnice, je tedy důležité, aby fenylketonurici zvýšili její příjem ve stravě. Další studie zjistila zlepšení zraku u fenylketonuriků, kteří dostávali vyvážené dávky eikosapentaenové kyseliny (EPA), DHA a arachidonové kyseliny (ARA) (Štajnochová, 2012).

Závěr

Bakalářská práce shrnuje dosavadní poznatky o fenylketonurii, dědičné metabolické poruše aminokyseliny. Toto onemocnění je známé od roku 1934. Od té doby léčba postoupila a dnes je možné diagnostikovat fenylketonurii už od 2. - 3. dne po narození.

Fenylketonurie se řadí mezi vzácná onemocnění, vyskytuje se ve všech populacích. V České republice je ročně zaznamenáno kolem 20 nových pacientů s tímto vrozeným onemocněním. Léčí se ve specializovaných centrech v Praze (Ústav dědičných metabolických poruch a Klinika dětského a dorostového lékařství, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Klinika dětí a dorostu) a ve Fakultní nemocnici Brno (Dětská nemocnice).

Pacienti by měli dodržovat nízkobílkovinnou dietu, která je jedinou možností léčby fenylketonurie. Pacienti si stravou musí udržovat nízkou hladinu Phe v krvi. V případě nedodržování diety hrozí pacientům mentální retardace.

Aktuálně je nejvíce diskutovaná léčba pomocí syntetické formy kofaktoru BH4 a velkou nadějí pacientům s PKU dává i biologická léčba enzymem phenylalanin amonium lyasa (PEG-PAL)(Centrum PKU Vinohrady).

Seznam použitých zkratek

- ARA arachidonová kyselina (arachidonic acid)
BH4 tetrahydrobiopterin
CNS centrální nervová soustava
DHA dokosaheptaenová kyselina (docosahexaenoic acid)
DMP dědičné metabolické poruchy
EEG elektroencefalogram
EPA eikosapentaenová kyselina (eicosapentaenoic acid)
FAH fumarylacetoacetát hydroláza
GMP glykomakropeptid
HPA hyperfenylalaninémie (hyperphenylalaninemia)
LNAA velké neutrální aminokyseliny (large neutral amino acids)
PAH fenylalaninhydroxyláza (phenylalanine hydroxylase)
PAL fenylalaninamoniaklyáza (phenylalanine ammonia-lyase)
PEG polyethylenglykol
PEG-PAL fenylalanin amonium lyasa
Phe fenylalanin (phenylalanine)
PKU fenylketonurie (phenylketonuria)
T enzymatický defekt

Seznam použité literatury

BICKEL, Horst, GERRARD, John, HICKMANS, E.M. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. [online]. *Acta Paediatr*, 1954. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1954.tb04000.x/full>.

BLEHOVÁ, Bohunka, JIROUŠKOVÁ, D. *Fenylketonurie a léčba Sinfenalem*. Praha: Ústav sér a očkovacích látek, 1985. ISBN neuvedeno.

BLEHOVÁ, Bohunka, MAUEROVÁ, D. *Fenylketonurie a léčba Sinfenalem*. Praha: Ústav sér a očkovacích látek, 1980. ISBN neuvedeno.

BLEHOVÁ, Bohunka, ŽIDLICKÝ, A. Fenylketonurie. *Praktický lékař*. Praha: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 1970, 50 (15), s.574 – 576. ISSN 0032-6739.

BLEHOVÁ, Bohunka. *Fenylketonurie*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1963. ISBN neuvedeno.

BOHLES, H. Nutritional aspects of in born errors. In: LEBENTHAL, E. (ed.) *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York: Raven Press, 1989.

PKU dnes [online]. *Centrum PKU Vinohrady* [cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <https://www.espku.cz/o-pku/>.

FERNANDES, John, SAUDUBRAY, Jean-Marie, VAN DEN BERGHE, Georges, WALTER, John H. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. Praha: Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-096-6.

HEJCMANOVÁ, Ludmila, ČECHÁK, Petr, POHLOVÁ, Hana. *Fenylketonurie a její léčba dietou*. Praha: Pressatelier, 1993. ISBN neuvedeno.

HEJCMANOVÁ, Ludmila. Fenylketonurie – zatím stále málo známá. *Listy celiaků*. Praha: LS – Zetis, 1999, 3(2), s.4-5. ISSN neuvedeno.

HEJCMANOVÁ, Ludmila. Trocha historie i současnosti: Fenylketonurie - historie a osobnosti.

Metabolik [online]. 2001, 1(1) [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: http://www.nspku.cz/assets/metabolik/2001/metabolik_1_2001-fdac80ce521b8def649be56d9bfa3dfd7f5816dc737351c6ec93c066ea51df13.pdf.

HEJCMANOVÁ, Ludmila. Trocha historie i současnosti: Fenylketonurie - historie a osobnosti. *Metabolik* [online]. 2000, 0(0) [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: http://www.nspku.cz/assets/metabolik/2000/metabolik_0_2000-05ee12db37009063c20cf317a3c845503ffe7fc73c88f01028a56bd03589d76f.pdf.

HOFFMANN, F., Georg. *Dědičné metabolické poruchy*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-0831-0.

HONZÍK, Tomáš, ZEMAN, Jiří. Dědičné metabolické poruchy: historie a současnost. *Medicína & umění*. Praha: Petr Cincibuch, 2012, 20(2), s. 11-13. ISSN 1803-3679.

HONZÍK, Tomáš. Homocystinurie. [online]. *Národní sdružení PKU a jiných DMP*, 2009-2018. [cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <http://www.nspku.cz/nemoci/homocystinurie.html>.

HONZÍK, Tomáš. Klinické příznaky dědičných metabolických poruch u dětí. *Pediatricpropraxi.cz* [online]. 2011. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/05/06.pdf>.

HONZÍK, Tomáš. Tyrosinemie. *Národní sdružení PKU a jiných DMP*. [online]. 2009-2018. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <http://www.nspku.cz/nemoci/tyrosinemie.html>.

HUTTON, Brian. Establishing core outcome sets for phenylketonuria (PKU) and medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in children: study protocol for systematic reviews and Delphi surveys. 2017. [online]. *Trials*, 2017. [cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735866/>.

HYÁNEK, Josef (ed). Historie novorozeneckého screeningu v ČR. *Novorozenecký screening* [online]. 2013. [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/historie-ns-cr>.

HYÁNEK, Josef. *Dědičné metabolické poruchy: základní biochemické, klinické a genetické aspekty*. Praha: Avicenum, 1990. ISBN 80-201-0064-4.

CHRASTINA, Petr. Co je novorozenecký screening[online]. *Novorozenecký screening*, 2013-2018.[cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/ov-co-je-novorozenecky-screening>.

JEŠINA, Pavel. Podrobný popis odběru novorozeneckého screeningu. *Novorozenecký screening* [online]. 2013. [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/podrobny-popis-odberu-ns>.

Kolektiv autorů. Co jsou dědičné metabolické poruchy? [online]. *Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN*, 2010 [cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <http://udmp.lf1.cuni.cz/co-jsou-dedicne-metabolicke-poruchy>.

Kolektiv autorů. Metabolické nemoci. [online]. *Národní sdružení PKU a jiných DMP*, 2009-2018. [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://www.nspku.cz/nemoci/nemoci.html>.

KOŇAŘÍKOVÁ, Hana (ed). PKU historie: Připomněli jsme si 75 let od objevení PKU. *Metabolik*. Praha: NS PKU a jiných DMP, 2010, 10 (1). ISSN 1214-3057.

KOŠŤÁLOVÁ, Eva. Glutarová acidurie typ I. [online]. 2013-2018. [cit. 2018-02-18]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/glutarova-acidurie-typ-i-ga-i>.

KOŠŤÁLOVÁ, Eva. Izovalerová acidurie [online]. *Novorozenecký screening*, 2013-2018.[cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/izovalerova-acidurie-iva>.

KOŠŤÁLOVÁ, Eva. Leucinóza. [online]. *Novorozenecký screening*, 2013-2018.[cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/leucinoza-msud>.

KOŠŤÁLOVÁ, Eva. Novorozenecký screening. *Klinika dětského a dorostového lékařství I. LF UK a VFN* [online]. 2010. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <http://udmp.lf1.cuni.cz/novorozenecky-screening-12367>.

KOŽICH, Viktor. Legislativa a zdravotní pojištění. *Novorozenecký screening* [online]. 2013-2018. [cit. 2018-02-18]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/legislativa-a-zdravotni-pojisteni>.

Kuvan. [online]. *Vitalia*, 2018 [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <https://120na80.vitalia.cz/leky/kuvan-100mg-por-tbl-sol-30x100mg/>.

Kuvan. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. 2010. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0500870&tab=available>.

MAREŠOVÁ, Gabriela, HAZMUKOVÁ, Petra. Novorozenecký screening. *Sestra*. Praha: Mladá fronta, 2010, (1), s. 46-47. ISSN 1210-0404.

MŇUKOVÁ, Jana. Fenylketonurie. *Výživa a potraviny*. Praha: Výživa servis, 2005, 60 (1), s. 17. ISSN 1211-846X.

MUNTAU, Ania Carolina. *Pediatric*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2525-3.

PAZDÍRKOVÁ, Renáta, KOMÁRKOVÁ, Jana. *Fenylketonurie a mateřství*. Praha: Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 2010. ISBN 978-80-254-7368-9.

PAZDÍRKOVÁ, Renáta. Enzymová substituční terapie. *Metabolik*. Praha: Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2013, 13 (1), s. 6. ISSN 1214-3057.

PEŠKOVÁ, Karolína. Kontrola správnosti odběru. *Novorozenecký screening* [online]. 2013. [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/kontrola-spravnosti-odberu>.

Porod a kojení. *Centrum PKU Vinohrady*. [online]. 2013. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <http://www.espku.cz/materska-fenylketonurie/>.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar. Fenylketonurie. *Československá pediatrie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2008, 63(6), s. 349. ISSN 0069-2328.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar. Fenylketonurie. *Československá pediatrie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2008, 63 (6), s. 349. ISSN 0069-2328.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar. Maternální fenylketonurie (PKU) v regionu Moravy. *Československá pediatrie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2005, 60 (5), s. 251-256. ISSN 0069-2328.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar. Maternální fenylketonurie (PKU) v regionu Moravy. *Československá pediatrie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2005, 60 (5), s. 251-256. ISSN 0069-2328.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar. Současné možnosti léčby hyperfenylalaninémie. *Československá pediatrie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2010, 65 (7), s. 452-458. ISSN 0069-2328.

PUDA, Radek. Dopady léčebného režimu při PKU do vzdělávacího procesu. In: MICHALÍK, Jan. *Metodika práce se žákem se vzácným onemocněním*. [online]. 2012. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: http://www.zivotdetem.cz/wpcontent/uploads/2014/12/Metodika_prace_zak_se_v_zacnym_onemocnenim_verze_elektr-web.pdf.

RYŠAVÁ, Alena. Fenylylketonurie – léčba dietou. *Československá pediatrie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2008, 63 (6), s. 349. ISSN 0069-2328.

Schéma alkaptonurie. Masarykova univerzita. [online]. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: http://orion.chemi.muni.cz/zakladni_pojmy_z_biochemie/page0319.htm.

SUMAILY, Khalid M., MUJAMAMMI, Ahmed H. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies [online]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2017. [cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669513/>.

SVAČINA, Štěpán a kol. *Klinická dietologie*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2256-6.

Svět PKU [online]. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <https://www.svet-pku.cz/produkty/>.

ŠTAJNOCHROVÁ, Sylva. Léčebná výživa při fenylylketonurii. *Výživa a potraviny*. Praha: Výživa servis, 2012, 67 (2), s. 38-40. ISSN 1211-846X.

ŠŤASTNÁ, Sylvie. KOŽICH, Viktor. Na odborné téma: Dědičné metabolické poruchy- to není jen fenylylketonurie. *Metabolik* [online]. 2011, 11(1) [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: http://www.nspku.cz/assets/metabolik/2011/metabolik_1_2011-1f688179f19e73bb9cd8dd250bcab292df97e14dc95831c10bd317c49ace6513.pdf.

ŠŤASTNÁ, Sylvie. Poznali jsme historii, věnujeme se současnosti: Fenylylketonurie a evropské mutace. *Metabolik* [online]. 2005, 5(3) [cit. 2017-11-

19]. Dostupné z: http://www.nspku.cz/assets/metabolik/2005/metabolik_3_2005-83ccd0a79b20fd956a4a4c74480eff3818a6102cce30ee52fb0f0c2a00157630.pdf.

ŠŤASTNÁ, Sylvie. Screening dědičných metabolických poruch aneb co by měl pediatr vědět o dědičných metabolických poruchách a možnostech jejich diagnostiky. [online]. *Pediatric pro praxi*, 2001. [cit. 2018-02-24]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2001/04/07.pdf>.

THOMPSON, James S. *Klinická biologie*. Praha: Triton, 2004. ISBN 80-7254-475-6.

Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky [online]. Praha, 2009(6) [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnikc_3628_1779_11.html.

Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky [online]. Praha, 2016(6) [cit. 2018-02 18]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnikc6/2016_12065_3442_11.html

VOKURKA, Martin, HUGO, Jan a kol. *Velký lékařský slovník*. Praha: Maxdorf, 2002. ISBN 80-85912-43-0.

VOTAVA, Felix. Výsledky novorozeneckého laboratorního screeningového programu v ČR v roce 2016. *Novorozenecký screening* [online]. 2013-2018. [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/vysledky-ns-2012-19-10-2015-131436>.

Zdravotní péče. *Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN* [online]. 2010. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <http://udmp.lf1.cuni.cz/zdravotni-pece>.

ZHU, Meilin. The Guthrie Test for Early Diagnosis of Phenylketonuria.[online]. *Arizona State University. School of Life Sciences. Center for Biology and Society. Embryo Project Encyclopedia*, 2017. [cit. 2018-1-06]. Dostupné z: <https://embryo.asu.edu/pages/guthrie-test-early-diagnosis-phenylketonuria>.