



فنیل کتونوری غیر کلاسیک (Phenylketonuria)

معرفی :

بیماری فنیل کتونوری یک نقص متابولیکی مادرزادی نادر است. اختلال اصلی در این بیماری، تجمع اسید آمینه فنیل آلانین در مایعات بدن و سیستم عصبی است. تجمع این اسید آمینه به دلیل عدم وجود آنزیم مورد نیاز برای تبدیل فنیل آلانین به تیروزین رخ می‌دهد. تجمع غیرطبیعی این اسید آمینه در بدن کودک، خطرناک است و منجر به بروز اختلالاتی در مغز و پوست می‌شود. در صورت عدم درمان PKU می‌تواند منجر به کم توانی ذهنی، تشنج، مشکلات رفتاری و اختلال روانی شود. نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به PKU با درمان ناقص ممکن است با مشکلات قلبی، سر کوچک و وزن کم هنگام تولد، متولد شوند.

فنیل کتونوری یک اختلال وراثتی است که به دلیل جهش در ژن PAH ایجاد می‌شود که منجر به کاهش سطح آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز می‌گردد. این امر منجر به افزایش فنیل آلانین موجود در رژیم غذایی به سطح سمی می‌شود. بسته به این است که چه مقدار از عملکرد آنزیمی باقی مانده باشد، این بیماری به دو نوع اصلی PKU کلاسیک و PKU غیر کلاسیک، تقسیم بندی می‌شود. بسیاری از کشورها برنامه های غربالگری نوزادان را برای این بیماری دارند.

متابولیسم فنیل آلانین :

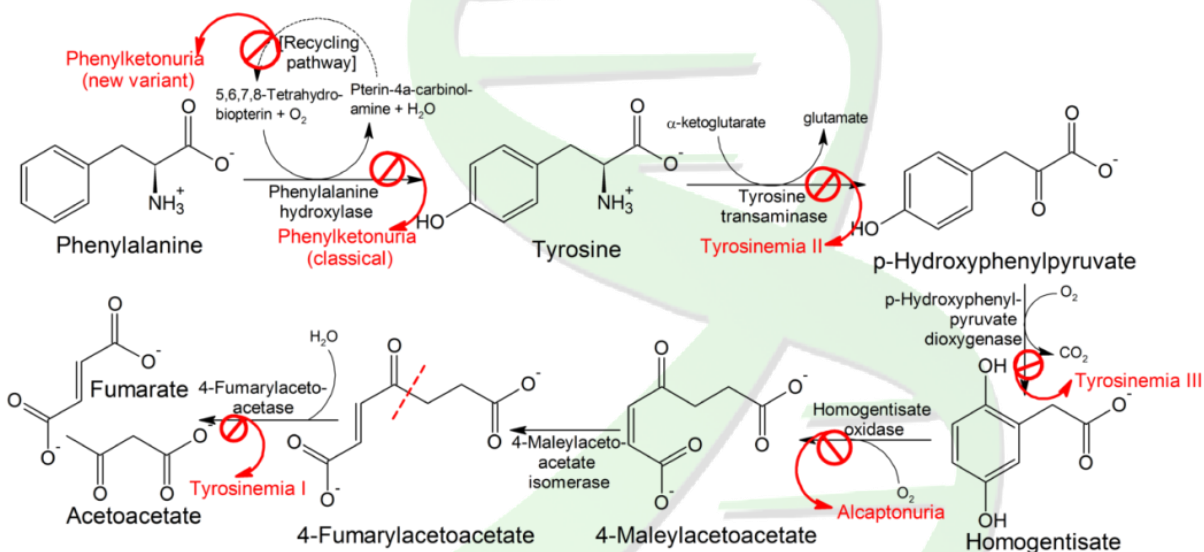
فنیل آلانین پس از ورود به بدن توسط آنزیمی به نام فنیل آلانین هیدروکسیلاز شکسته و به تیروزین تبدیل می‌شود. کوآنزیم این واکنش، تتراهیدروبیوپترن (BH4) می‌باشد. سپس تیروزین شکسته شده و به مواد متعددی از جمله رنگ دانه پوست و مو تبدیل شده و متابولیت‌های نهایی آن از بدن دفع می‌شود. پس چنانچه آنزیم «فنیل آلانین هیدروکسیلاز» که فقط در کبد ساخته می‌شود به دلیل اختلالات ژنی وجود نداشته باشد «فنیل آلانین» وارد شده به بدن، در بافتهای مختلف از جمله مغز تجمع یافته و سبب آسیبهای متعددی به بافت مغز می‌شود.

هنگامی که آنزیم PAH طبیعی است، یک نوع نادر تر از هیپر فنیل آلانینمی اتفاق می‌افتد که به علت نقص در بیوسنتز یا بازیافت کوفاکتور تتراهیدروبیوپترن (BH4) ایجاد می‌شود. BH4 (به نام بیوپترین) برای فعالیت مناسب آنزیم PAH ضروری است و این کوآنزیم می‌تواند به عنوان درمان تکمیلی استفاده شود. کسانی که از این نوع هیپر فنیل آلانینمی رنج می‌برند ممکن است کمبود تیروزین (که از فنیل آلانین توسط PAH ایجاد می‌شود)



شود) داشته باشد. این بیماران باید برای تایید این کمبود باید با تیروزین تیمار شوند. فعالیت دی هیدروبیوپترین ردوکتاز برای بازگرداندن کوینونوئید دی هیدروبیوپترین به فرم تتراهیدروبیوپترین آن ضروری است، که در بسیاری از واکنش ها در متابولیسم اسید آمینه بسیار مهم است. افراد مبتلا به این کمبود ممکن است سطح کافی فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) تولید کنند، اما از آنجاییکه تتراهیدروبیوپترین یک عامل برای فعالیت PAH است، دی هیدروبیوپترین ردوکتاز ضعیف، هر PAH تولید می کند که قادر به استفاده از فنیل آلانین برای تولید تیروزین نیست. تتراهیدروبیوپترین کوفاکتور در تولید L-DOPA از تیروزین و ۵-هیدروکسی L-تریپتوفان از تریپتوفان است که باید به عنوان درمان علاوه بر مکمل های PKU کلاسیک نیز اضافه شود. سطح دوپامین می تواند برای تشخیص بین این دو نوع استفاده شود. تتراهیدروبیوپترین مورد نیاز برای تبدیل فنیل آلانین به تیروزین و مورد نیاز برای تبدیل تیروزین به L-DOPA از طریق آنزیم هیدروکسیلاز است.

L-DOPA به نوبه خود به دوپامین تبدیل می شود. سطح پایین دوپامین باعث بالا رفتن سطح پرولاکتین می شود. در مقابل، در PKU کلاسیک (بدون دخالت دی هیدروبیوپترین)، سطح پرولاکتین نسبتاً طبیعی است.



علت :

این بیماری به صورت اتوزوم مغلوب (aa) به ارث می رسد که هر دو نسخه ژن باید برای ایجاد بیماری جهش یافته باشند. ژن این بیماری بر روی کروموزم ۱۲ باندهای ۱۲q22-q24.1 واقع شده است. بیش از ۴۰۰ جهش بیماریزا در ژن PAH یافت شده است. این یک نمونه هتروژنیتی آلی است. چنانچه والدین هر دو حامل این ژن باشند و



خود سالم باشند (که معمولاً در ازدواج‌های خویشاوندی این احتمال بالاتر است) در تولد هر فرزندانشان ۲۵ درصد احتمال ابتلا به فنیل کتونوریا وجود دارد. البته از آن جا آزمایش تشخیص این بیماری بسیار آسان و کم هزینه است، بسیاری از کشورها برنامه های غربالگری نوزادان را برای این بیماری دارند. به طور کلی توصیه میشود افراد قبل از هرگونه اقدام در زمینه ازدواج به مشاوران ژنتیک حتماً مراجعه کنند به ویژه افرادی که در خانواده آنان سابقه ابتلا به هریک از بیماری های ژنتیکی وجود دارد.

تمام PAH هایی که ناشی از کمبود BH4 هستند، به شکل اتوزومی مغلوب می باشند. آنها تقریباً ۲٪ از افراد با سطوح بالای فنیل آلانین در اکثر جمعیت ها را تشکیل می دهند. BH4 همچنین در سروتونین و بیوسنتز اکسید نیتریک دخیل است. حداقل در ۲٪ کودکانی که افزایش فنیل آلانین خون دارند نقص در آنزیم هایی است که ایجاد یا تجدید BH4 را موجب می شوند. در این کودکان حتی در صورتی که فنیل آلانین خون کنترل شود پیشرفت صدمه مغزی ادامه می یابد. BH4 کوفاکتور آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، تیروزین هیدروکسیلاز و تریپتوفان هیدروکسیلاز است و هیدروکسیلازهای تیروزین و تریپتوفان برای ساخت نوروترانسمیترهای دوپامین و سروتونین ضروری است. چهار اختلال آنزیمی که منجر به کمبود این کوفاکتور می شوند، شناخته شده اند. بیش از ۵۰٪ اختلال مربوط به کمبود آنزیم ۶- پیروویل تتراهیدروپترین سنتتاز (6-PTS) و کمبود DHPR است.

کمبود تتراهیدروبیوپترین می تواند ناشی از نقص در چهار ژن باشد. آنها به عنوان HPABH4A، HPABH4B، HPABH4C و HPABH4D شناخته می شوند.

علائم و نشانه های بیماری :

علائم این بیماری شبیه بیماران فنیل کتونوری کلاسیک است با این تفاوت که علی رغم رژیم درمانی مناسب، علائم این بیماران بعد از ۳ ماهگی ادامه می یابد (به استثنای کمبود یا فقدان آنزیم کاربونیلامین دهیدراتاز که علائم بالینی ندارد و این دلیل آن است که دهیدراتاسیون می تواند بطور غیر آنزیماتیک و به آهستگی انجام شود و BH2 ایجاد گردد).

تشخیص بالینی:

یکی از روش های تشخیصی این بیماری تجویز BH4 به بیماران میباشد که به loading test معروف است. در این روش BH4 به صورت خوراکی یا داخل وریدی تجویز می شود و در بیماران مبتلا به این نقص ، فنیل آلانین خون طی ۴ تا ۶ ساعت نرمال می شود . تست در شرایطی انجام می شود که در رژیم غذایی کودک، فنیل آلانین



گنجانده شده باشد. این نقص همچنین می‌تواند از طریق مطالعه ژن مربوطه نیز شناسایی شود. افزایش سطح فنیل آلانین در خون و یا فنیل کتون ها در ادرار، جنبه تشخیصی دارد، اما اکثر بیماران از طریق غربالگری نوزادان تشخیص داده می‌شوند.

تشخیص ژنتیکی :

در این بیماری به علت وجود جهش های نقطه ای متنوع ابتدا از روش ARMS PCR تعیین جهش شده سپس برای تعیین توالی سکانس می‌شود . در تشخیص ابتدا افراد ناقل تعیین شده و پس از تشخیص ابتدایی، از هفته ۱۱ تا ۱۳ بارداری از جنین ، نمونه CVS گرفته می‌شود . پس از استخراج DNA از نمونه جنین ، با انجام تعیین توالی و استفاده از روش های غیر مستقیم STR و VNTR، با توجه به شجره نامه خانواده و جوابهای حاصل از تستهای مولکولی، تشخیص قطعی درباره سلامت جنین در مورد این بیماری داده می‌شود.

درمان :

هدف از درمان این بیماری، کاهش مقدار فنیل آلانین در بدن به منظور پیشگیری از عقب ماندگی ذهنی کودک است .

درمان به روش‌های متنوع انجام می‌شود و اثرات طولانی مدت درمان همچنان نامعلوم است، از جمله روش‌های درمانی در این بیماری رژیم محدود در فنیل آلانین و همچنین تجویز پیش سازهای نوروترانسمیترها (5-hydroxytryptophan, L-dopa) است. روش دیگر درمان، رژیم محدود در فنیل آلانین و تجویز خوراکی BH4 است. دوز کم روزانه این ماده، فنیل آلانین خون را کاهش می‌دهد و در صورتی که با دوز بالا (۲۴h / ۲۰-۴۰ mg/kg) تجویز شود این ماده از سد خونی مغزی نیز عبور نموده و پیشرفت صدمات مغزی را مانع می‌گردد.

منابع:

1. "Phenylketonuria". Genetics Home Reference. September 8, 2016. Retrieved 12 September 2016.
2. "What are common treatments for phenylketonuria (PKU)?". NICHD. 2013-08-23. Retrieved 12 September 2016.



3. Al Hafid, N; Christodoulou, J (October 2015). "Phenylketonuria: a review of current and future treatments.". *Translational pediatrics*. 4 (4): 304–17. PMC 4728993 Freely accessible. PMID 26835392. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07.
4. "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Phenylketonuria: Screening and Management". NICHD. October 16–18, 2000. Retrieved 12 September 2016.

