



## فنیل کتونوری کلاسیک (Phenylketonuria)

### معرفی :

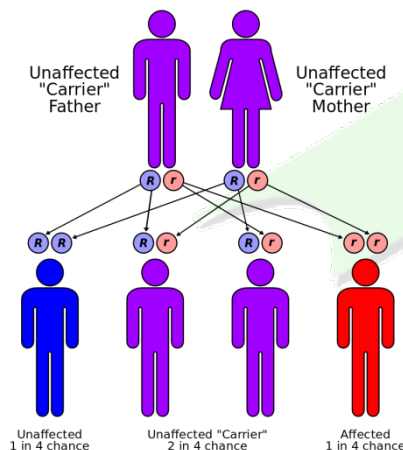
بیماری فنیل کتونوری یک نقص مادرزادی متابولیکی نادر است که منجر به کاهش سوخت و ساز اسید آمینه فنیل آلانین در بدن می شود. اختلال اصلی در این بیماری، تجمع اسید آمینه فنیل آلانین در مایعات بدن و سیستم عصبی است. به دلیل عدم وجود آنزیم مورد نیاز برای تبدیل فنیل آلانین به تیروزین این اسید آمینه در بدن باقی می ماند. تجمع غیرطبیعی این اسید آمینه در بدن کودک، خطرناک بوده و منجر به بروز اختلالاتی در مغز و پوست می شود. در صورت عدم درمان PKU، این بیماری می تواند منجر به کم توانی ذهنی، تشنج، مشکلات رفتاری و اختلال روانی شود.

### بیماری زایی:

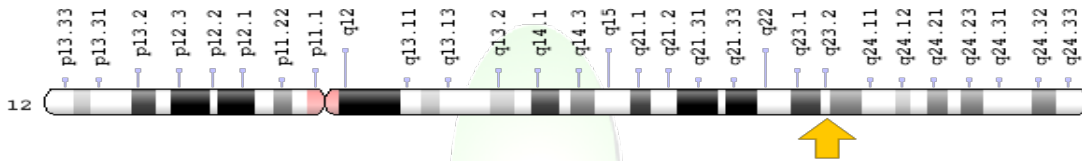
متابولیسم فنیل آلانین در بدن :

فنیل آلانین پس از ورود به بدن توسط آنزیمی به نام فنیل آلانین هیدروکسیلاز و با کمک کوانزیم تتراهیدروبیوپترین (BH4) شکسته شده و به تیروزین تبدیل می شود، سپس تیروزین به مواد متعددی از جمله رنگدانه پوست و مو تبدیل شده و متابولیت های نهایی آن از بدن دفع می شود. پس اگر آنزیم «فنیل آلانین هیدروکسیلاز» که فقط در کبد ساخته می شود به دلیل نقص های ژنی حضور نداشته باشد «فنیل آلانین» وارد شده به بدن، با تجمع در بافتهای مختلف از جمله مغز سبب آسیبهای متعددی به بافت مغز می گردد.

### علت :



PKU اختلال ژنتیکی است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد و این یعنی جنسیت فرد در ابتلا به آن نقش مستقیم و ویژه ای ندارد، ژن این بیماری بر روی کروموزوم ۱۲ لوکوس ۱۲q22-q24.1 واقع شده است. بیش از ۴۰۰ جهش بیماری زا 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. از آنجا که تشخیص آن بسیار ساده است در بیمارستان‌های کشورهای پیشرفته این آزمایش روی نوزادان پس از تولد انجام میشود. 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 بیماریهای ژنتیکی وجود دارد.

### علائم و نشانه ها :



بیماری «فنیل کتونوری» در ابتدای تولد بدون علامت است. اما به تدریج در پایان ماههای اول سبب تأخیر در تکامل، استفراغ، کاهش رشد، روشن شدن رنگ موهای سر و چشم و تشنج می‌شود. سپس با افزایش سن علائمی نظیر کوچکی دورسر، بیقراری، کاهش توجه، حرکات تکراری دستها و اندامها و عقبماندگی ذهنی بروز می‌کند. همچنین ادرار و تنفس این کودکان به دلیل وجود فراورده‌های فنیل آلانین، بوی کپک می‌دهد و ممکن است راش‌های پوستی (کهیر) در بدن کودکان مبتلا مشاهده شود که با رشد کودک از بین می‌رود.

### تشخیص بالینی :

PKU از حدود ۴۰ سال پیش شناخته شده و امروزه یک بیماری کنترل شده است. در بدو تولد چند قطره خون که از پاشنه پای کودک گرفته می‌شود، و در روز دوم یا سوم تولد، با آزمایش تشخیصی که هم از طریق ادرار و هم از طریق خون میسر است می‌توان بیماری را تشخیص داد. البته اگر از طریق خون آزمایش انجام شود



بهرتر است. برای اندازه‌گیری سطح «فنیل آلانین» خون باید ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تولد کودک تست انجام پذیرد. در صورتی که فنیل آلانین خون بیش از ۲۰ mg/dl و تیروزین خون طبیعی باشد و همچنین متابولیت‌های فنیل آلانین دار افزایش یافته باشد و اختلال مربوط به تتراهیدروبیوپترین (کوفاکتورد فنیل آلانین هیدروکسیلاز) رد شود، تشخیص PKU کلاسیک تأیید می‌شود.

### تشخیص ژنتیکی :

PKU ابتدا به روش مولکولی با روش ARMS PCR تعیین جهش می‌شود و در صورت نیاز تعیین توالی و MLPA مورد استفاده قرار می‌گیرد. در تشخیص ابتدا زوجین ناقل تشخیص داده شده و پس از تعیین جهش آنها، از هفته ۱۱ تا ۱۳ بارداری از جنین آنها، نمونه CVS گرفته می‌شود. پس از استخراج DNA از نمونه جنین، با انجام تعیین توالی و استفاده از روش‌های غیر مستقیم با کمک مارهای 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. این بیماری در اکثر موارد از توارث پذیری بسیار بالایی برخوردار است و از سوی دیگر این بیماری درمان دارویی ندارد ولی از طریق رژیم مناسب غذایی می‌توان سطح «فنیل آلانین» را در حد نرمال نگه داشت و از این رو با تشخیص زودرس بیماری (از روز سوم تولد) و شروع تغذیه کودک با شیرهای مخصوص سطح سرمی «فنیل آلانین» در ۱۲ سال اول زندگی بین ۲ تا ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بعد از آن تا ۲ تا ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نگه داشته می‌شود. ولی باید به موازات آن ویتامین‌ها، کلسیم و کالری کافی به کودک برسد. بعد از ۶ ماهگی نیز غذاهای مخصوص بتدریج شروع می‌شود.

### اقدامات حمایتی :

با افزایش سن چون کودک به تغذیه نیاز بیشتری دارد می‌تواند از سیب‌زمینی، سبزیها، انواع میوه، نشاسته، چربی، برنج و نان‌ها و به مقدار کمتر از حبوبات و شیرمخصوص استفاده نماید. البته در فواصل منظم باید سطح «فنیل آلانین» سرم اندازه‌گیری شود. رژیم غذایی هر بیمار با توجه به سطح فنیل آلانین بایستی توسط کارشناس تغذیه تعیین گردد. همچنین عدم ادامه رژیم غذایی مناسب در بزرگسالی منجر به اشکال در بهره



هوشی و عملکرد شناختی بیمار می‌شود بنابراین توصیه می‌شود بیماران رژیم محدود از فنیل آلانین را برای همه عمر رعایت کنند.

### شیوع :

بروز این بیماری همراه با افزایش مداوم فنیل آلانین خون بین ۱ در ۳۰۰۰ تا ۶۰/۱۰۰۰ بر حسب کشور متفاوت است. در ایران بر اساس نتایج برنامه غربالگری نوزادان از سال ۱۳۷۶ تا سال ۱۳۸۹، ۱ در ۸۰۰۰ است. بیماری اتوزوم مغلوب است و شیوع آن در صورتی که ازدواج‌های خویشاوندی شایع باشد افزایش می‌یابد.

Country	Incidence of PKU	Country	Incidence of PKU
Australia	1 in 10,000	Ireland	1 in 4,500
Canada	1 in 22,000	Italy	1 in 17,000
China	1 in 17,000	United States	1 in 15,000
Czechoslovakia	1 in 7,000	Korea	1 in 41,000
Denmark	1 in 12,000	Norway	1 in 14,500
Finland	1 in 200,000	Turkey	1 in 2,600
France	1 in 13,500	Philippines	1 in 102,000
India	1 in 18,300	Scotland	1 in 5,300
Japan	1 in 125,000	Iran	1 in 8,000



منابع :

1. "phenylketonuria". Genetics Home Reference. September 8, 2016. Retrieved 12 September 2016.
2. Al Hafid, N; Christodoulou, J (October 2015). "Phenylketonuria: a review of current and future treatments.". *Translational pediatrics*. 4 (4): 304–17. PMID 26835392.
3. "What are common treatments for phenylketonuria (PKU)?". NICHD. 2013-08-23. Retrieved 12 September 2016.
4. "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Phenylketonuria: Screening and Management". NICHD. October 16–18, 2000. Retrieved 12 September 2016.
5. Kalter, Harold (2010). *Teratology in the Twentieth Century Plus Ten*. Springer Science & Business Media. pp. 89–92. ISBN 9789048188208.

