

SOUBORNÉ SDĚLENÍ

50 let novorozeneckého screeningu fenylketonurie

50 years of newborn screening for phenylketonuria

Renata Tyčová

Klinika dětí a dorostu,
3. lékařská fakulta, Univerzita
Karlova, Fakultní nemocnice
Královské Vinohrady, Praha

SOUHRN

Tyčová R. 50 let novorozeneckého screeningu fenylketonurie

V roce 2025 si připomínáme 50 let od zahájení celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu fenylketonurie v České republice. Jeho význam v diagnostice této vrozené poruchy metabolismu fenylalaninu je neoddiskutovatelný. Předkládaný článek se věnuje nejen historii zavádění screeningu, ale také jeho současnému provedení a léčbě zachycených pacientů.

Klíčová slova: fenylketonurie, novorozenecký screening, suchá krevní kapka, fenylalanin

SUMMARY

Tyčová R. 50 years of newborn screening for phenylketonuria

In 2025, we commemorate the 50th anniversary of the nationwide newborn screening for phenylketonuria in the Czech Republic. Its significance in diagnosing this congenital disorder of phenylalanine metabolism is indisputable. The presented article focuses not only on the history of the introduction of screening but also on its current implementation and the treatment of diagnosed patients.

Key words: phenylketonuria, neonatal screening, dry blood spot, phenylalanin

Korespondující autorka:

MUDr. Renata Tyčová
Ambulance dědičných metabolických poruch
Klinika dětí a dorostu FNKV a 3. LF UK
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10
renata.tycova@fnkv.cz

ÚVOD

Fenylketonurie/hyperfenylalaninémie (PKU/HPA) je jedna z častějších dědičných poruch metabolismu s incidencí v České republice (ČR) 1 : 5100.^(1,2) Poprvé byla popsána v roce 1934 norským biochemikem profesorem A. Föllingem. Porucha vzniká změnou genetické informace na 12. chromozomu.⁽³⁾ Jedná se tak jako u mnoha jiných metabolických poruch o autozomálně recesivně dědičné onemocnění, při kterém je postižena tvorba enzymu fenylalaninhydroxylázy v játrech. Tento enzym se účastní přeměny aminokyseliny fenylalaninu (Phe) na tyrozin za přítomnosti kofaktoru tetrahydrobiopterinu (BH4). Podle toho, jak závažná je porucha tvorby či funkce enzymu, dochází k hromadění fenylalaninu v krvi a tkáních. Míra poškození centrálního nervového systému závisí na věku pacienta a době, po kterou je organismus vystaven vyšší hladině Phe či jeho kolísání.^(3–5)

Nejvíce ohrožené jsou malé děti, ale léčba je nutná celý život.⁽⁶⁾ V době před zavedením novorozeneckého screeningu bylo toto onemocnění ve svém klinickém obrazu vyjádřeno hlavně neurologickým postižením. Zpočátku života dominovalo opoždění psychomotorického vývoje, dále docházelo k významnému snížení intelektu až po těžkou mentální retardaci provázenou poruchami pohybu, třesy, někdy neklidem až agresivitou či jinou poruchou chování a řeči. Někdy se PKU manifestovala epileptickými záchvaty. Mikrocefalie vznikala vzhledem k nedostatečnému rozvoji mozkové tkáně. Časté byly ekzémy a světlý fenotyp kůže kvůli nedostatečné tvorbě pigmentu. Doprovodným znamením klinicky vyjádřené PKU byl typický zápach moči po myšíně způsobený vylučováním fenylacetátu vznikajícího z fenylpyruvátu, který se tvoří z nadbytečného fenylalaninu.^(3,4,8)



Obr. 1: Docentka MUDr. Bohunka Blehová, CSc., zdroj vlastní



Obr. 2: Profesor MUDr. Josef Hyánek, DrSc., zdroj vlastní

NOVOROZENECKÝ SCREENING FENYLKETONURIE

V roce 2025 slavíme 50. výročí zavedení celoplošného (tzn. celostátního) novorozeneckého screeningu (NS) v naší zemi. Za zakladatele NS ve světě je považován profesor Robert Guthrie, který působil na univerzitě v Buffalu v USA. V roce 1963 vyvinul a pak v roce 1965 zavedl jednoduchou mikrobiologickou semikvantitativní metodu používanou k vyhledávání dětí právě s fenylketonurií. Byla založena na inhibičním účinku beta-2-fenylalaninu na růst bakterie *Bacillus subtilis*. Na plotnu s živnou půdou, obsahující inhibitor a spory *B. subtilis*, se kladly disky vyražené ze suchých krevních kapek novorozenců. V případě přítomnosti vyššího množství fenylalaninu se v okolí krevního terčíku objevila vizuální růstová zóna bakterií. V porovnání se standardy byla stanovena výše pozitivita nálezu.⁽⁸⁾ Těmto plotnám se posléze říkalo Guthrieho destičky. Jelikož se jednalo o levnou, jednoduše proveditelnou a spolehlivou metodu, začala se koncem minulého století využívat v mnoha zemích světa. Se zahájením screeningu je spojeno i formulování obecných pravidel pro jeho provádění, což učinili na popud Světové zdravotnické organizace Wilson a Junger v roce 1968.

V bývalém Československu se od druhé poloviny 60. let věnovala problematice vrozených poruch metabolismu docentka

MUDr. Bohunka Blehová, CSc., (1917–1996, obr. 1), působící na dětské klinice Vinohradské nemocnice, a paralelně profesor MUDr. Josef Hyánek, DrSc., (nar. 1933, obr. 2), z druhého pražského pracoviště ve Všeobecné fakultní nemocnici.

V roce 1964 použil profesor Hyánek chromatografický test na detekci aminokyselin podle profesorky Efronové z Bostonu v USA, který byl víceúčelový a dovozoval zjištění zvýšených hladin více aminokyselin v krvi včetně fenylalaninu. Od roku 1966 se začal používat tento test ke screeningu na novorozeneckých odděleních v Praze a okolí. Byl používán zpočátku k odhalování fenylketonurií a dalších pacientů s jinými dědičnými metabolickými poruchami z azylových ústavů, psychiatrických léčeben, zvláštních škol, dětských domovů apod. s cílem přimět odpovědné zdravotnické orgány k přijetí NS. Tato metoda se později v tomto regionu používala paralelně s Guthrieho metodou.^(2,8)

Docentka Blehová zahájila práci na vyhledávání dětí postižených fenylketonurií již v roce 1958. Svoje klinické zkušenosti shrnula mimo jiné v monografii *Oligofrenie a demence v pediatrické praxi* (1968), kterou napsala s britským neuropatologem Leonardem Cromem. V té době byl jediným dostupným vyšetřením močový test s chloridem železitým na pleně, prováděný ve 4–6 týdnech života, což bylo již poměrně pozdě k zahájení léčby a tato metoda narážela na organizační nedostatky. V roce 1959 vyšel písemný apel na pediatrickou obec, aby bylo započato s vyšetřováním již novorozenců na toto onemocnění. V roce 1966 bylo v evidenci vinohradské kliniky 62 pozdě diagnostikovaných pacientů. Po léta trvajících marných snahách o celoplošné zavedení močového testu se pozornost převedla na krevní test s použitím Guthrieho metody, protože krevní vzorek bylo možné odebrat ještě před propuštěním dítěte z porodnice. Tuzemskou výrobu screeningových setů se podařilo vyvinout ve spolupráci s Ing. Židlickým z Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze. Vyráběla se pak v podniku Imuna v Šarišských Michaľanech na Slovensku. Návrh zákona pro obligatorní screening fenylketonurie byl

na Ministerstvu zdravotnictví ČR připraven pod vedením prof. MUDr. Houšťka, DrSc. V roce 1968 byl doporučen k realizaci, ale pro události pražského jara byl návrh odsunut na pozdější dobu.

Pilotní studii účinnosti screeningu fenylketonurie docentka Blehová realizovala v letech 1970–1972. Z cca 130 000 novorozenců bylo zachyceno 16 případů fenylketonurie. Do screeningu se do konce studie zapojilo 93 novorozeneckých oddělení ze všech českých krajů. Studie jednoznačně prokázala efekt NS fenylketonurie. Na jeho zavedení se dále podílel Ing. Antonín Mrskoš (1923–2014), pracovník biochemického oddělení, později oddělení biochemie a molekulární genetiky Výzkumného ústavu pediatrického, později přejmenovaného na Výzkumný ústav zdraví dítěte v Brně. Měl velkou zásluhu na zavedení celoplošného screeningu novorozenců v Jihomoravském kraji od roku 1972 a v Severomoravském kraji od roku 1973. Spolupracoval s primářkou MUDr. Annou Pijáčkovou, CSc., která pracovala na klinice Fakultní dětské nemocnice v Brně také v oblasti zájmu NS i jiných dědičných metabolických poruch. V roce 1975 se stal v bývalé ČSSR NS PKU povinným pro všechny novorozence. Od té doby posílají novorozenecká oddělení na adresu screeningových laboratoří filtrační papírky se suchými krevními kapkami novorozenců. Došlé vzorky jsou vzápětí testovány. V případě pozitivního výsledku jsou neprodleně telefonicky informováni rodiče nebo registrující pediatr a následuje co nejrychlejší přijetí matky s novorozencem na kliniku k dalšímu vyšetření a k co nejčasnějšímu zavedení léčby. Stovky rodin jsou nyní vděčné za možnost diagnostiky a léčby potomků s tímto onemocněním. Potvrzení diagnózy se provádí stanovením fenylalaninu a tyrozinu ze séra dítěte a také molekulárně genetickým vyšetřením. Diagnostika byla po čase doplněna ještě o vyšetření metabolismu kofaktoru tetrahydrobiopterinu (BH4), jehož porucha může být také vzácnou příčinou hyperfenylalaninémie. Dříve se toto onemocnění nazývalo maligní PKU.

Slovensko začalo provádět screening fenylketonurie v Trenčíně v roce 1978 a od roku 1995 v screeningovém centru při Fakultní nemocnici v Banské Bystrici.

V současné době je NS PKU prováděn na dvou pracovištích v ČR (ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze a ve FN Olomouc) pomocí tandemového hmotnostního spektrometru. Po přechodu na tuto metodu se incidence PKU/HPA zvýšila. Vzhledem k přesnosti metody jsou zachyceny častěji i mírnější formy poruchy, které vyžadují někdy jen sledování bez nutnosti léčby nebo jsou děti léčeny dočasně jen mírnou dietní restrikcí. Péče o diagnostikované fenylketonuriky probíhá v ČR ve třech specializovaných centrech (na Klinice dětí a dorostu FNKV a na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN v Praze, na Pediatrické klinice Dětské nemocnice ve FN Brno).

Do programu NS byly postupně přidávány screeniny dalších vrozených chorob. V současné době v ČR se vyšetřuje ročně cca 110 000 dětí na 20 onemocnění. Odběr krve z paty novorozence na speciální screeningové kartičky je prováděn 48–72 hodin po porodu. Postup při záchytu je standardizován ve vyhlášce ministerstva zdravotnictví. NS je dobrovolný a je hrazen ze zdravotního pojištění novorozence.

LÉČBA A PÉČE O PACIENTY S FENYLKETONURIÍ

Kauzální terapie PKU zatím neexistuje, i když pokusy o genovou léčbu již proběhly, zatím bez úspěchu. Prevencí poškození nervového systému je striktní nízkobílkovinná dieta, používaná od poloviny minulého století v zahraničí, u nás od 70. let. Je charakterizovaná přesně definovaným množstvím obsahu Phe a kalorií. Při výrazné restrikci bílkovin ve stravě je nutno k jejich doplnění, ale i k doplnění dalších potřebných nutrientů užívat pravidelně speciální aminokyselinové bezfenylalaninové směsi (tzv. potraviny pro zvláštní lékařské účely – PZLÚ). Tyto přípravky jsou mnohými pacienty špatně tolerovány pro svou specifickou chuť a zápach. Nemalou část stravy tvoří drahé nízkobílkovinné potraviny obsahující převážně škroby, dále ovoce a zelenina. PKU dieta je tedy z větší části syntetickou náhradou přirozené stravy. Dodržování diety je nekomfortní, vyžaduje vysokou adherenci a je komplikováno výrazným omezením normálních potravin, potřebou plánování a propočítávání diety a nutností pravidelného stravování k dosažení dostatečného kalorického příjmu. Přes veškerou snahu o udržení bezpečných hladin Phe dochází opakovaně u většiny pacientů k jejich vzestupům či poklesům mimo bezpečné rozmezí, způsobeným buď dietní chybou, či katabolismem organismu, např. během infekcí.^(6,7,9) Nestabilní hladiny Phe mohou vést k tomu, že i u dobře a včas léčených dětí s PKU/HPA dochází k problémům s chováním, k poruše neurokognitivních funkcí a dosažení nižšího stupně školních dovedností oproti zdravým dětem. V období dospívání, vzhledem k náročnosti dodržování diety, většina adolescentů začne dietu porušovat. V dospělosti dojde často k uvolnění, či dokonce přerušení diety s možnými zdravotními následky, nejčastěji v celé škále neuropsychických problémů (úzkostné poruchy, deprese, agresivita, zhoršení paměti, zpomalení reakčního času, zvýšená únava, poruchy spánku, psychózy, poruchy exekutivních funkcí).^(6,7,9–11)

Další možností léčby PKU/HPA je užívání syntetické formy kofaktoru BH4 (sapropterin dihydrochlorid). Z počátku se používala pouze k léčbě tzv. maligní PKU, pak i k léčbě HPA/PKU způsobených deficitní tvorbou enzymu PAH. Byla prokázána dlouhodobá účinnost a bezpečnost této léčby pro některé pacienty s PKU/HPA.^(12–17) Lék je v USA schválen pro léčbu v této indikaci od roku 2007, v Evropě o rok později. Naše pracoviště se podílelo na klinickém hodnocení tohoto léku pro nejmenší pacienty.⁽¹⁷⁾

V zahraničí je další realizovanou možností léčby enzymoterapie pegylovanou fenylalanin amonium lyázou. Lék se podává subkutánně 1× denně a snižuje hladinu fenylalaninu v krvi cca o 60 %. Léčba je účinná, ale pro četné vedlejší účinky se podává zatím jen adolescentním a dospělým pacientům.^(18–21) Oba tyto léky jsou dosti finančně nákladné. V ČR jsou registrované pro diagnózu PKU, ale nemají schválenou úhradu ze zdravotního pojištění. Kromě nich se zkouší zatím jen v experimentálních studiích i jiné nové léky. Zlatým standardem zůstává léčba dietou a přes všechny obtíže s její přípravou, akceptováním a dlouhodobou udržitelností.⁽¹¹⁾

Péče o pacienty v metabolických centrech je multioborová. Zahrnuje pravidelná sledování specializovanými lékaři, konzultace s nutričními terapeuty, vyšetření psychology,

neurology, porady s genetiky, podporu od sociálních pracovníků a v neposlední řadě spolupráci s registrujícími

praktickými lékaři. Pacienty sdružuje a podporuje patientská organizace a nadační fond. |

LITERATURA

- David J, Chrastina P, Pešková K, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019; 27(2): 153–159.
- Novorozenecký screening v ČR. Dostupné na: <https://www.novorozeneckyscreening.cz>
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010; 376 (9750): 1417–27.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011; 104: S2–9.
- Van Spronsen FJ, Van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 743–56.
- Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol* 2007; 17: 91–101.
- Enns GM, Koch R, Brumm V, et al. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 99–109.
- Hyánek J, et al. Vrozené poruchy metabolismu aminokyselin. In: *Klinické a biochemické aspekty vrozených metabolických poruch*. Avicenum 1980: 29–137.
- Jahja R, Huijbregts SCJ, de Sonneville LMJ, et al. Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Neuropsychology* 2017; 31 (4): 437–47.
- Weglage J, Fromm J, van Teeffelen, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 2013; 110: S44–48.
- MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab* 2010; 33 (6): 665–70.
- Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics* 2013; 131(6): e1881–8.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a Phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 700–77.
- Levy H, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: Phase III randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370: 504–10.
- Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009; 154: 700–7.
- Blau N, Bélanger-Quintana A, Mübeccel D, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 158–63.
- Pazdírková R, Komarková J, Hedelová M, et al. Inovativní léčba fenylketonurie sapropterinem. *Ces-slov Pediat* 2018; 73(2): 84–88.
- Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: a pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab* 2018; 124: 20–26.
- Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab* 2018; 124: 27–38.
- Longo N, Dimmock D, Levy H, et al. Evidence and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med* 2019; 21: 1851–1867.
- Smith WE, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* Volume 2025; 27(1): 101289.