

Maternális phenylketonuria

Bókay János dr. ■ Kiss Erika ■ Simon Erika ■ Szőnyi László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Phenylketonuriában szenvedő várandós anya vérének emelkedett phenylalanin-koncentrációja a magzatra teratogén hatással van, embryo-foetopathiát okoz. Élveszülés esetén a kórkép jellemzői az intrauterin sorvadás, az általában jelentős fokú pszichomotoros retardáció és a gyakori fejlődési rendellenességek. Az így kialakuló tünetcsoportot maternális phenylketonuria szindrómának nevezzük. Azoknak a fogamzóképes korba került nőknek, akik vérében a phenylalanin-koncentráció a normálnál magasabb, akár a phenylketonuria bármely formája, akár az egyébként kezelést nem igénylő enyhe variáns, a hyperphenylalaninaemia esetén, még a gyermek vállalása előtt részletes felvilágosításban kell részesülniük arról a potenciális veszélyforrásról, amit állapotuk/betegségük a magzatra nézve jelenthet. A maternális phenylketonuria megelőzésének legbiztosabb módja, ha a fogamzás előtt és mindvégig a terhesség alatt az anyai vér phenylalanin-koncentrációja a normális tartományban van. A szerzők a Budapesti Anyagcsere Szűrő és Gondozó Központban a megelőzés érdekében tett intézkedéseket, valamint a gondozás gyakorlati kérdéseit ismertetik, és áttekintik a budapesti központhoz tartozó phenylketonuriás anyák várandósságainak kimenetelét a hazai phenylketonuria-szűrés bevezetésétől napjainkig. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 683–687.

Kulcsszavak: phenylketonuria, maternális phenylketonuria, metabolikus kontroll

Maternal phenylketonuria

Elevated maternal phenylalanine levels during pregnancy are teratogenic, and may result in embryo-foetopathy, which could lead to stillbirth, significant psychomotor handicaps and birth defects. This foetal damage is known as maternal phenylketonuria. Women at the childbearing age with all forms of phenylketonuria, including mild variants such as hyperphenylalaninaemia, should receive detailed counselling regarding their risks for adverse foetal effects, optimally before contemplating pregnancy. The most assured way to prevent maternal phenylketonuria is to maintain the maternal phenylalanine levels within the optimal range already before conception and throughout the whole pregnancy. Authors review the comprehensive programme for prevention of maternal phenylketonuria at the Metabolic Center of Budapest, they survey the practical approach of the continuous maternal metabolic control and delineate the outcome of pregnancies of mothers with phenylketonuria from the introduction of newborn screening until recently. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 683–687.

Keywords: phenylketonuria, maternal phenylketonuria, metabolic control

(Beérkezett: 2013. március 3.; elfogadva: 2013. március 27.)

Rövidítések

BH4 = tetrahydrobiopterin; HPA = hyperphenylalaninaemia; MPKU = maternális phenylketonuria; PAH = phenylalanine hydroxylase; Phe = phenylalanin; PKU = phenylketonuria; Tyr = tirozin

Phenylketonuria – az egyik leggyakoribb anyagcsere-betegség

A phenylketonuria (PKU) autoszomális recesszív módon öröklődő enzimopathia. A PKU az úgynevezett ritka betegségek közül a negyedik leggyakoribb, hazánk-

ban incidenciája 1:8500, Magyarországon évente átlag 10–12 ilyen beteg születik. A kórkép lényege a phenylalanin-tirozin átalakulásért felelős phenylalanine hydroxylase (PAH) enzim defektusa [1]. Lényegesen ritkábban a magas phenylalanin- (Phe-) szint, illetve a betegség létrejöhet a tetrahydrobiopterin (BH4) bioszintézisének veleszületett zavaraként is. A BH4 ugyanis kofaktor szerepet játszik, többek között a PAH enzim működésében is [2].

A PAH enzim hibás működésének következtében a vérben felszaporodó phenylalanin és phenylalanin-metabolitok, mint a phenyl-piroszólósav, az idegrendszerre toxikus hatást fejtenek ki [1, 3].

Az eredetileg 1934-ben *Fölling* által leírt, eredeti néven „oligophrenia phenylpyruvica”-ként ismert betegség kezdetlen eseteiben súlyos pszichomotoros visszamaradás, izom-hypertonia, spasticitas, epileptiform görcsrohamok, ataxia jellemzők. Gyakoriak a pszichiátriai kórképek, a viselkedési zavarok, az autisztikus, illetve szkizoid magatartásformák, a depresszió [2]. A magas Phe-szint a központi idegrendszerben gátolja a szabad L-aminosavak (leucin, izoleucin, valin, tirozin, triptofán, lizin) transzportját, amelyek viszont nélkülözhetetlenek a fehérje és a neurotranszmitter (dopamin, szerotonin)-szintézishez [3]. Az agyi koleszterinszintézis elégtelen volta következtében oligodendrocytakárosodás jön létre, következményes fehérállományi károsodással. Ez egy ideig reverzibilis, majd irreverzibilis myelinszintézis-károsodást okoz, ami MRI képalkotó eljárással jól kimutatható [4, 5].

Mivel a tirozin (Tyr) vérszintje alacsonyabb, a melanin termelése is csökkent. Ennek következtében a betegek fenotípusa is jellegzetes. Jellemző a hypopigmentáció, a világos bőr és haj, valamint a testszerte észlelhető szep-lők. A verejtéknek jellegzetes, kellemetlen „egérszaga” van [6].

Szűrés és diagnózis

Tekintettel a cerebrális károsodás megelőzésének lehetőségére, sorsdöntő volt a betegség korai felismerése. Az 1960-as évek közepétől-végétől kezdve a világ sok országában, így hazánkban is bevezetésre került a PKU újszülöttkori szűrése a Guthrie-teszt segítségével. Ez volt az első, újszülöttkorban kiszűrhető anyagcsere-betegség.

A *phenylketonuria* (PKU) és egyéb *hyperphenylalaninaemiák* (HPA) szűrése, s a kiszűrt betegek kivizsgálása, kezelésének beállítása és szakgondozása 1975 óta a szűrőközpontok feladata, amit az 51/1997. (XII. 18.) NM-rendelet szabályozott a galactosaemia, hypothyreosis és biotinidázhiány szűrése mellett. A 2007 októbertől bevezetett, tandem tömegspektrográfias (MS) módszerrel végzett tömegszűrés jelenleg 26 veleszületett anyagcsere-betegség korai felismerésére alkalmas.

Magyarországon két szűrőközpont működik: a Szege-di Tudományegyetem Gyermekklinikájába és a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikájába integrált *Szege-di és Budapesti Anyagcsere Szűrő és Gondozási Központok*. Jelenleg e két központ gondozza a magas Phe-szint miatt kiszűrt gyermekeket. A PKU-szűrés 2007 októbertől Magyarországon is a minisztériumi rendelet által szabályozottan, módszertani irányelvnek megfelelően, tandem tömegspektrográfias módszerrel történik.

Kezelés

A betegség kezelésének lényege és ma is legáltalánosabban elfogadott módja a fehérjeszegény diéta, ami során táplálkozással csak annyi természetes fehérje fogyaszt-

ható, amennyivel a vér Phe-szintje még nem emelkedik az ártalmasan magas tartományba. Ma a betegségnek közel 500 mutációját ismerjük, alapvetően a genetikai mutáció határozza meg az adott beteg „phenylalanin-toleranciáját”, tehát azt, hogy természetes fehérjéből mennyi a napi bevihető maximális mennyiség [6]. A Phe-toleranciát számos tényező befolyásolja, mint például az általános egészségi állapot, az anyagcsere-sta-tus, a növekedés, a fizikai terhelés, fertőzések vagy maga a várandósság [7].

Az optimális növekedéshez szükséges fehérje fennmaradó mennyiségét speciális összetételű gyógytápszerrel kell fedezni. A *gyógytápszerek Phe-mentes aminosav-keverékek, vitaminokkal, nyomelemekkel és ásványi anyagokkal kiegészítve*, hogy megelőzhető legyen valamely hiány-állapot kialakulása. A megfelelően beállított és ellenőrzött diéta mellett a betegek többnyire tünetmentesek, teljes életet élnek, és intellektuális fejlődésük is megfelelő.

A diétás compliance sok betegnél romlik a pubertás idején. Ebben a korban a legjellemzőbb a tápszerek fogyasztásának elhanyagolása és a diéta liberalizálása vagy felfüggesztése. Gyakori tehát, hogy a felnőttkor küszöbén az érintett nők vérének Phe-koncentrációja éppen akkor emelkedik ismét a kórosan magas tartományba, amikor a reprodukciós életkorba lépnek.

Létezik a veleszületett phenylalanin-anyagcserezavaroknak olyan enyhe formája is, a PKU-s betegekhez közel hasonló gyakorisággal, ahol a kiszűrt betegekben a vér Phe-koncentrációja a későbbi kontrollok során, az emelkedő fehérjebevitel ellenére sem emelkedik olyan mértékben (360 $\mu\text{mol/l}$ koncentráció fölé), ami diétás megszorítást tenne szükségessé. Ezek az úgynevezett hyperphenylalaninaemiák (HPA-s) egyének optimális esetben időszakos orvosi ellenőrzés mellett, diétás megszorítás nélkül, teljes életet élnek. Betegségi tudat nem alakul ki, és az évek múlása során sokuknál a vérminta küldése egyre rendszertelenebbé válik, elhanyagolják az ellenőrzéseket is, és sajnálatos módon egyre többen válnak elérhetetlenné a gondozás számára.

A maternális phenylketonuria (MPKU)

A PKU-szűrés 1975-ben történt hazai bevezetése óta, az akkor kiszűrt betegek az elmúlt két évtizedben kerültek fogamzóképes korba, és ezeknek a terhességeknek az anyagcsere szempontjából történő menedzselése, a magzati károsodások megelőzése új feladatként jelentkezett, és mind a mai napig változatlan kihívást jelent.

Az embryogenezis során a szervrendszerek kialakulása az egyik legfontosabb lépcsőfok. A központi idegrendszer, a koponya és a szív kifejlődése a terhesség ötödik-nyolcadik hetében megy végbe [8]. A terhesség kapcsán azonban a placentában az aktív transzport olyan gradienst eredményez, aminek következtében a foetus vérében mérhető Phe-koncentráció az anyai vérszintnél magasabb, elérheti annak többszörös értékét is. Ez a

magzat számára már súlyosan toxikus, különösen a korai terhességben, az embryo- és organogenezis idején [8, 9]. A kialakuló károsodás természetesen független attól, hogy a születendő gyermek örökli-e a PKU-t mint betegséget. Az ellenőrizetlen anyai Phe hatása sokban hasonlít a magzati alkoholexpozícióra, és a kialakuló klinikai tünetek is nagyban hasonlóak ahhoz, mint amit a foetalis alkoholszindrómában látunk [10]. Az MPKU-ról szóló első részletes leírások az 1950-es évek végén, 1960-as évek elején jelentek meg [11, 12].

Az érintett esetekben a spontán vetélések számának kockázata jelentősen megnő (24%). A felmérések során az intrauterin növekedés elmaradását 40%-ban, a microcephalia előfordulási gyakoriságát 73%-ban, pszichomotoros retardációt 92%-ban és veleszületett szívhibákat 12%-ban tapasztalták [13]. Beszámoltak még egyéb, enyhe craniofacialis dysmorphismáról és idegrendszeri eltérésekről, valamint gyakorta érintett a postnatalis növekedési ütem is [14]. A megfigyelt rendellenességek közvetlen összefüggést mutattak a terhesség alatt az anyai vérben mért Phe-koncentrációval. Azt is kimutatták, hogy az időszakosan nagyon magas Phe-szintek, az úgynevezett „spike”-ok a későbbi neurológiai károsodás szempontjából különösen veszélyesek, ezek szoros negatív korrelációt mutattak a magzatok későbbi IQ-jával, 4, 8 és 14 éves korban [3, 15].

Az MPKU megelőzésének lehetősége

Felismerve a kérdés orvosi jelentőségét, az 1980-as évek végén az Egyesült Államokban államilag támogatott átfogó nemzetközi programot indítottak a terhességek magzati kimenetelének pontos feltérképezése és a születési rendellenességek megelőzése céljából. A Németország és Kanada részvételével végzett Maternal Phenylketonuria Collaborative Study eredményei szerint a kockázat minimalizálása csak előre tervezett terhességgel, az anyai vér Phe-koncentrációjának már a fogamzás előtti szoros ellenőrzésével lehetséges [3, 16]. Ugyanerre a következtetésre jutottak angol szerzők is a brit felmérések eredménye alapján [17]. Ezt a szoros ellenőrzést – a metabolikus kontrollt – a terhesség teljes időtartama alatt elengedhetetlenül szükséges fenntartani.

Ugyanakkor ennek gyakorlati kivitelezése számos nehézségbe ütközik:

1. A betegek egy részének compliance-e minden igyekezet ellenére sem megfelelő – ennek szerteágazó szociális, gazdasági, családi okai lehetnek –, nem járnak gondozásra, nem küldenek rendszeres vérmin-tát ellenőrzés céljából, nem tartják a diétát. De még jobb compliance esetén is a PKU-s betegek egy része a felnőttkorba érve lazít a diétáján vagy teljesen fel-függeszti azt, hiszen közvetlenül nem tapasztalja ennek negatív következményeit. Így mindezen betegek Phe-szintjei messze magasabbak a terhesség előtt vagy alatt megengedhető biztonságos szintnél.

2. A fehérjepótló tápszerek íze még a gyártók legnagyobb igyekezte ellenére sem igazán kellemes, a várandósok egy része egyenesen fogyaszthatatlannak tartja [18], és ez különös nehézséget jelent, amikor a terhesség kapcsán még hányinger, hányás is jelentkezik [19, 20]. Mindez néhány ritka esetben még tartós szondatáplálás bevezetését is szükségessé teheti [21].

3. Különös nehézséget jelentenek azok a HPA-s felnőttek, akiknek Phe-vérszintje soha nem emelkedett meg annyira, hogy az diéta bevezetését tegye szükségessé. Ezeknek az egyéneknek nincs betegségtudata, nem járnak gondozásra. Előfordulhat, hogy még a nőgyógyásznál vagy a terhesgondozás során sem derül ki, hogy anyagcsere-problémájuk volt, illetve van, ugyanakkor magasabb Phe-szintjük a magzatra nézve már veszélyes lehet.

Mindezeket megelőzendő, 1994-től már *prevenációs programot* indítottunk a maternális PKU szövődményeinek megelőzésére, amelyet 2010-től tovább szélesítettünk. Ennek keretében:

- Minden regisztrált PKU-s, illetve HPA-s betegünknek ötévente tájékoztató levelet küldünk a maternális PKU veszélyeiről és a megelőzés lehetőségéről.
- Ugyanezt a levelet a gondozáson való megjelenéskor, évente a 12 évnél idősebb lányok, illetve szü-leik személyesen is kézhez kapják, miközben szóban is tájékoztatjuk őket.
- Az évente megrendezésre kerülő PKU-s táborainkban külön felvilágosító előadást tartunk a témában. Ötévente speciális, tematikus hétvégéket is szervezünk a szülőképes korba került fiataloknak.
- Speciális oktató hétvégéket, sütő-főző stúdiókat rendezünk a diétás compliance javítására.
- Szakmai előadásokat tartunk szülész-nőgyógyászoknak, védőnőknek (PIC-konferencia), hogy gondoljanak az MPKU-ra, és terhesgondozás kapcsán célzottan kérdezzenek rá az esetleges anyagcsere-betegségekre.
- Közösségi portálon, dietetikai blogon, a PKU-egyesület weboldalán, valamint tájékoztató kiadványokon keresztül tájékoztatunk [22].

A terhesség megtervezésének jelentősége felbecsülhetetlen, hiszen a cél a metabolikus kontroll, a vér-Phe-szintek optimalizálása a fogantatás időpontjára, majd annak fenntartása a gyermek születéséig. Ez a várandósság előtt 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (2–6 mg/dl), alatta pedig 60–240 $\mu\text{mol/l}$ (1–4 mg/dl) anyai szérum-Phe-szintet jelent, a nemzetközi ajánlások iránymutatásainak megfelelően.

PKU-s terhesek anyagcsere-gondozása

Az anyagcsere-gondozás során a szakképzett dietetikusé a főszerep. *Gyermekvállalás előtt három hónapos próbadiéta* során, étrendi változtatásokkal, a fehérjepótló tápszerek adagolásával vagy adagjának módosításával

1. táblázat | A budapesti Anyagszere Szűrő és Gondozó Centrumhoz tartozó PKU-s terhességek kimenetele 1975 és 2012 között

	Terhességek száma	Spontán abortusz	Újszülöttek	Az anyák génmutációja	Az anyák IQ-ja
HPA-s	14	8	14 egészséges	–	–
PKU-s	15	2	4 microcephal* 9 egészséges (2 PKU-s)	R408W/R408W R408W/– R408W/R261Q	68, 75 Átlag: 108

*Nem tervezett terhességek két anyától.

érjük el a kívánatos vérszinteket, és ezt követően kap „zöld utat” a terhesség vállalása. A *dietetikai ellenőrzések havonta egy alkalommal személyesen, telefonon/e-mailben szükség szerint heti több alkalommal* is történnek. Az érintettektől *hetente egy-két alkalommal* kérünk *szűrőpapíros vérmintát Phe-meghatározásra* (célérték 60–240 $\mu\text{mol/l}$), magas érték esetén ismételve.

Egy felnőtt PKU-s beteg átlag 300–500 mg napi Phe-bevitelével szemben (egyéni Phe-toleranciától is függ) a terhesség alatt a javasolt bevétel csak 150–200 mg, tehát a napi bevétel 50–60%-kal is csökken! A PKU-s betegek diétájuk során nem fogyaszthatnak tejtermékeket, tojást, húsféléket, lisztes ételeket, kenyérféleségeket, csokoládét, olajos magvakat, szóját, száraz hüvelyeseket, zöldborsót. Ehhez a várandósság során további szigorítások társulnak (burgonya, zöldségfélék bevitelének mennyiségi korlátozása). Ugyanakkor mindhárom trimeszterben fontos a napi energiabevitelt 2155–3155 kcal mennyiségben biztosítani [23]. A *szintetikus fehérje pótlása a megfelelő tápszerekkel (PAM-Maternal, PAM-3, PKU-3)* elengedhetetlen, az adekvát napi mennyiség meghatározásához segítséget jelent a szérumösszfehérje, -albumin, -karbamid, -nitrogén rendszeres ellenőrzése is. Igen lényeges a várandósság alatt a *tirozin pótlása* is, amennyiben a plazma Tyr-szintje 0,5 mg/dl alatt van [23]. A várandósok *orvosi ellenőrzése az anyagszere-gondozóban háromhavonta történik*, minden alkalommal dietetikai tanácsadással egybekötve. Ezen alkalmak során a testsúly, a vérnyomás ellenőrzése mellett a vérkép és a szérumionok, összfehérje, albumin, Tyr, valamint vesefunkciók ellenőrzése is megtörténik.

Fontos a *szakmák közötti együttműködés*, hiszen bármilyen kiugró értékről, a magzat veszélyeztetettségéről a szülést vezető szakorvosnak is tudnia kell. Célszerű, hogy az MPKU kialakulásának legkisebb gyanúja esetén is a szülés olyan intézményben történjen, ahol az újszülött speciális ellátása is megfelelő szinten biztosítható.

A PKU-s várandósságok kimenetele, 1975–2012

A PKU-szűrés hazai bevezetése óta a budapesti szűrő-gondozó központ felügyelete alá tartozó PKU/HPA-s betegek között 29 várandósság fordult elő. A 14 HPA-s terhességéből 14 egészséges gyermek származik, egyikük esetében sem lehetett rendellenességet kimutatni.

A 15 PKU-s beteg terhességeiből kilenc egészséges, valamint két PKU-s újszülött született (mindkét szülő PKU miatt gondozott), akiknél a maternális PKU tünetei nem voltak jelen. Két PKU-s édesanya, akik gondozásra egyik alkalommal sem jártak, ellenőrizetlen négy terhességből négy MPKU-s microcephal újszülötet hoztak világra. Mindkét PKU-s édesanya genotípus szerint R408W homozigóta, amely egy Kelet-Közép-Európában gyakori mutáció, általában alacsony Phe-toleranciával, kezelés nélkül igen magas Phe-értékekkel. Szemben a többi PKU-s terhes átlagos 108-as IQ-értékével, ezen két édesanya átlagos IQ-ja 68, illetve 75 volt (1. táblázat).

Alternatív kezelési lehetőségek az MPKU megelőzésére

Bár a mai napig a Phe-megszorításos diéta jelenti a kezelés alapját, egyéb kiegészítő terápiás próbálkozások is megjelentek. Leírták, hogy egyes mutációk reagálnak *sapropterin kezelésre*. A sapropterin a PAH-enzim kofaktorának, a BH4-nek szintetikus formája, amely törzskönyvezett gyógyszerként (Kuvan tablettá) is elérhető. Terápiás adagolásával az úgynevezett BH4 reszponder betegekben a residualis enzimaktivitás stimulálásán keresztül a Phe-tolerancia megnő, és így a Phe és ezáltal a természetes fehérje napi bevitel is növelhető [24].

Az utóbbi években esettanulmányok jelentek meg, amelyek alapján a sapropterin kezelést terheseekben, a Phe-megszorításos diétával kombinálva, a Phe-szint veszélyes kiugrásait, a spike-okat és ezáltal az MPKU magzati szövődményeit nagyobb sikerrel tudták kivédeni, ugyanakkor a magzatra, illetve az újszülöttekre nézve mellékhatást nem tapasztaltak [25, 26, 27]. Ezek az esettanulmányok rámutatnak, hogy a sapropterin ígéretes kiegészítő kezelés lehet az MPKU-ban, de terápiás helyének, hatásosságának és biztonságosságának megállapítására további átfogó vizsgálatok szükségesek [28].

Irodalom

- [1] Williams, R. A., Mamotte, C. D., Burnett, J. R.: Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. Clin. Biochem. Rev., 2008, 29, 31–41.
- [2] Hennermann, J. B., Bührer, C., Blau, N., et al.: Long term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. Mol. Genet. Metab., 2005, 86 (Suppl. 1), S86–S90.

- [3] Koch, R., Hanley, W., Levy, H. L., et al.: The maternal phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics*, 2003, 112 (6 Pt 2), 1523–1529.
- [4] Dyer, C. A.: Pathophysiology of phenylketonuria. *Ment. Retard. Dev. Disab. Res. Rev.*, 1999, 5, 104–112.
- [5] Walter, J. H., White, F., Wraith, J. E., et al.: Complete reversal of moderate/severe brain MRI abnormalities in a patient with classical phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1997, 20, 367–369.
- [6] Scriver, C. R., Kaufman, S., Eisensmith, R. C., et al.: The hyperphenylalaninaemias. In: Scriver, R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., et al. (eds.): *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. Mc-Graw-Hill, New York, NY, 1995, 1015–1075.
- [7] dos Santos, L. L., de Castro Magalhães, M., Januário, J., et al.: The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet. Mol. Res.*, 2006, 5, 33–44.
- [8] Rouse, B., Matalon, R., Koch, R., et al.: Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J. Pediatr.*, 2000, 136, 57–61.
- [9] Levy, H. L.: Historical background for the maternal PKU syndrome. *Pediatrics*, 2003, 112 (6 Pt 2), 1516–1518.
- [10] Lipson, A., Beubler, B., Bartley, J., et al.: Maternal hyperphenylalaninemia, fetal effects. *J. Pediatr.*, 1984, 104, 216–220.
- [11] Dent, C. E.: Relation of biochemical abnormality to development of mental defect in phenylketonuria. In: *Etiologic Factors in Mental Retardation: Report of the Twenty-third Ross Pediatric Research Conference*. Ross Laboratories, Columbus, O. H., 1957, 28–33.
- [12] Mabry, C. C., Denniston, J. C., Nelson T. L., et al.: Maternal phenylketonuria: a cause of mental retardation in children without the metabolic defect. *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 1404–1408.
- [13] Lenke, R. R., Levy, H. L.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 1202–1208.
- [14] Güttler, F., Azen, C., Guldberg, P., et al.: Relationship among genotype, biochemical phenotype, and cognitive performance in females with phenylalanine hydroxylase deficiency: report from the maternal phenylketonuria collaborative study. *Pediatrics*, 1999, 104 (2 Pt 1), 258–262.
- [15] Maillot, F., Lilburn, M., Baudin, J., et al.: Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88, 700–705.
- [16] Waisbren, S. E., Hanley, W., Levy, H. L., et al.: Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria: the Maternal PKU Collaborative Study. *JAMA*, 2000, 283, 756–762.
- [17] Lee, P. J., Ridout, D., Walter, J. H., et al.: Maternal phenylketonuria report from the United Kingdom Registry 1978–1997. *Arch. Dis. Child.*, 2005, 90, 143–146.
- [18] Brown, A. S., Fernhoff, P. M., Waisbren, D. M., et al.: Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet. Med.*, 2002, 4, 84–89.
- [19] Brenton, D. P., Lilburn, M.: Maternal phenylketonuria. A study from the United Kingdom. *Eur. J. Pediatr.*, 1996, 155 (Suppl. 1), S177–S180.
- [20] Matalon, K. M., Acosta, P. B., Azen, C.: Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*, 2003, 112, 1534–1536.
- [21] Schwoerer, J. A., Obernolte, L., Van Calcar, S., et al.: Use of gastrostomy tube to prevent maternal PKU syndrome. *JIMD Rep.*, 2012, 6, 15–20.
- [22] Somogyi, Cs., Kiss, E., Kásáné Soltysiak, J.: Maternal PKU syndrome. [Az anyai PKU szindrómáról.] Magyarországi PKU Egyesület, Budapest, 2000, 1–31. [Hungarian]
- [23] Trefz, F. K., Funk-Wentzel, P., Heinemann, J.: *Maternale PKU. in: Erfahrungen und Behandlungsstrategien*. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn, 2005.
- [24] Hennermann, J. B., Bührer, C., Blau, N., et al.: Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.*, 2005, 86 (Suppl. 1), S86–S90.
- [25] Koch, R., Moseley K., Güttler, F.: Tetrahydrobiopterin and PKU. *Mol. Genet. Metab.*, 2005, 86 (Suppl. 1), S139–S141.
- [26] Koch, R., Moseley, K.: Maternal phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics*, 2008, 122, 1367–1368.
- [27] Moseley, K., Skrabal, J., Yano, S., et al.: Sapropterin dihydrochloride (6R-BH4) and maternal phenylketonuria two case studies. *ICAN*, 2009, 1, 262–266.
- [28] Trefz, F. K., Blau, N.: Potential role of tetrahydrobiopterine in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics*, 2003, 112 (6 Pt 2), 1566–1569.

(Bókay János dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: bokay@med.semmelweis-univ.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkr.hu honlapon (kiadványok, folyóirat, különnyomat menüpontok alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (OOpenArt).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkr.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.