

# Phenylketonuria in adulthood: exploring long-term consequences

## (Fenilketonuria felnőttkorban: hosszútávú szövődmények vizsgálata)

Doktori tézisek

**Dr. Barta András Gellért**

Rácz Károly Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Semmelweis Egyetem

Témavezető: Dr. Reismann Péter PhD, egyetemi docens  
Hivatalos bírálók: Dr. Zsidegh Petra PhD, egyetemi adjunktus  
Dr. Bajnok Éva PhD  
Komplex vizsga elnök: Dr. Szalai Csaba DSc, PhD, egyetemi tanár  
Komplex vizsga tagok: Dr. Hubina Erika PhD  
Dr. Balogh Lídia PhD, egyetemi docens

**Budapest**

**2022**

# 1. Bevezetés

A Fenilketonuria (PKU) a leggyakoribb veleszületett anyagcsere betegség, becsült prevalenciája hazánkban 1:8500.

A betegséget a fenilalanin-hidroxiláz (PAH) enzim génjének patogén mutációi okozzák, melyek az enzim elégtelen működéséhez vezetnek. A csökkent enzimaktivitás következményeként magas fenilalanin és csökkent tirozin szint alakul ki, miközben a fenilalanin egy része szerves savakká alakulva a veséken választódik ki. A tünetek kialakításában a vér magas fenilalanin koncentrációja játssza a legfontosabb szerepet. Mivel a neurokognitív kimenetel szoros összefüggést mutat a vér fenilalanin szintjeivel, a terápia elsődleges célja ennek csökkentése.

A PAH enzimnek körülbelül 1000 patogén mutációja ismert, melyek eltérő mértékben rontják az enzim funkcióját. A betegek többsége a legsúlyosabb, ún. klasszikus PKU-val bír, maradvány enzimaktivitásuk a 0%-hoz közelít. Magyarországon a PKU szűrése 1975 óta a kötelező újszülöttkori tömegszűrés része. A születéstől kezelt PKU-sokat „early-treated patients with PKU” (ETPKU)-nak nevezzük. A terápia alapját az élethosszig tartó szigorú, természetes fehérjében szegény diéta és fenilalanin mentes orvosi tápszerek fogyasztása adja.

Az újszülöttkori tömegszűrésnek és a javuló terápiás lehetőségeknek köszönhetően az érintett betegek életkilátásai jelentősen javultak az

elmúlt évtizedekben. Míg a betegség kezeletlen esetekben súlyos neuropszichiátriai következményekkel jár, a megfelelő terápiában részesülő betegeknél elkerülhetőek a súlyos, irreverzibilis agyi károsodások.

Ugyanakkor az élethosszig tartó mesterséges tápszerfogyasztás, restriktív diéta és a normálisnál kezelt esetben is magasabb fenilalanin szintek hosszútávú következményei még nem teljesen ismertek. A lehetséges szövődmények közé tartoznak a neuropszichiátriai tünetek súlyosbodása, szuboptimális pszichoszociális kimenetel, illetve a megváltozott test- és csontösszetétel egyaránt.

## 2. Célkitűzés

PhD tanulmányaim és kutatásom elsődleges célja a PKU betegeket érintő hosszútávú szövődmények és ezek terápiás hűséghez való viszonyának felderítése volt. Három, a felnőtt betegeket kiemelten érintő területet vizsgáltam: az egészséggel kapcsolatos életminőségkimenetel pontos értékelése kritikus fontosságú a betegközpontú kezelésben, míg a csontsűrűség csökkenése és a testösszetétel megváltozása súlyos szövődményekhez vezethet idősebb korban. Klinikai vizsgálataink célkitűzéseit a következőkben ismertetem:

## 2.1. ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLAT

A PKU és szigorú terápiája egyaránt érzelmi, szociális, anyagi terhet jelenthet a betegeknek. Mindez hozzájárulhat a terápiás hűség csökkenéséhez és a testi szövődmények megjelenéséhez.

Az elmúlt évtizedben több vizsgálat célozta a születéstől kezelt PKU betegek életminőségének felmérését, ezek többsége a betegek szubjektív életminőségében nem talált érdemi eltérést egészséges kontrollokkal összehasonlítva. A kutatások túlnyomó többsége ugyanakkor generikus kérdőívet használt, amelyek nem alkalmasak egyes betegcsoportokat speciálisan érintő területek vizsgálatára.

Vizsgálatunk elsődleges célja a magyar felnőtt ETPKU-populáció életminőségének felmérése volt betegség-specifikus kérdőív segítségével. A terápiás hűség és az egészséggel kapcsolatos életminőségi eredmények kapcsolatát szintén vizsgáltuk.

## 2.2. TESTÖSSZETÉTEL VIZSGÁLAT

Az elmúlt években egyre több PKU beteget vizsgáló kutatásban írtak le emelkedett túlsúly és elhízási kockázatot, különösen nők körében. Az eltérés pontos háttere ugyanakkor még ismeretlen.

Kutatásunk során felnőtt ETPKU betegek testösszetétel eltéréseit és ezen eltérések terápiás hűséghez való viszonyát vizsgáltuk.

A testösszetétel elemzése mutifrekvenciás bioelektromos impedancia analízis (MF-BIA) módszerrel történt, melynek nagy előnye, hogy ionizáló sugárzás használata nélkül képes részletes testösszetétel elemzést alkotni.

## 2.3. CSONTSÚRÚSÉG VIZSGÁLAT

Bár ismert, hogy a PKU betegek átlagosan csökkent csontsűrűséggel rendelkeznek egészséges kontrollokhöz képest, súlyosan csökkent csontsűrűség mindössze a betegek töredékénél fordul elő. Egyes szerzők feltételezik, hogy a szigorú diétás terápia szerepet játszhat a csontok megváltozott egészségében, bár a mögöttes patomechanizmus kevésbé ismert, és számos etiológiai tényező közrejátszhat:

Vizsgálatunk célja a magyar felnőtt ETPKU populáció csontsűrűségének felmérése illetve az anyagcsere-kontroll és a csontsűrűség változása közötti összefüggés vizsgálata volt.

# 3. Módszerek

## 3.1. ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLAT

Vizsgálatunkba 88 felnőtt ETPKU beteget vontunk be. Az egészséggel kapcsolatos életminőség felmérésére a 2015-ben

fejlesztett, betegség-specifikus PKU-QoL kérdőívet használtuk, mely képes a PKU betegeket érintő területeket célzottan vizsgálni.

A PKU-QoL kérdőív 65 kérdésből és 4 nagyobb modulból áll, melyek egyenként 5-10 fontos területre ('domain') bonthatók. Egy-egy domain érintettségének pontszámát a hozzá tartozó kérdések válaszainak pontszáma határozza meg. A kérdőívet a kutatás kezdetén magyar nyelvre fordítottuk majd szaknyelvi lektorálást követően a forgalmazó engedélyével hivatalosan validáltuk.

A betegek terápiás hűségét vér fenilalanin szintjeik alapján összesítettük. A hosszútávú terápiás hűséget a megelőző 10 év átlagos vér fenilalanin szintjei alapján, míg a rövidtávú anyagcsere kontrollt a kérdőív kitöltésekor mért vér fenilalanin szint meghatározásával határoztuk meg.

Kutatásunk során összesítettük ezen felnőtt ETPKU-s csoport szubjektív életminőségét, és korrelációs analízissel vizsgáltuk az anyagcsere kontroll és az életminőség eredmények összefüggéseit. Emellett a klasszikus ETPKU csoportban alsó csoport analízist végeztünk: rövid és hosszútávú diétás hűség alapján hasonlítottuk össze a jól és elégtelenül diétázó csoportok életminőség eredményeit.

### 3.2. TESTÖSSZETÉTEL VIZSGÁLAT

Vizsgálatunkba ötven, 18-42 év közötti ETPKU beteget és 40 egészséges, korban és nemben illeszkedő kontrollszemélyt vontunk be. Minden résztvevő MF-BIA vizsgálaton esett át. Ezzel egyidőben

a PKU betegeknél a szérum fehérje- és zsírparaméterek meghatározása céljából részletes laborkémiai vizsgálat is történt, illetve a megelőző 10 év vér fenilalanin szintjeinek átlagos értékét és az aktuális aminosav-alapú tápszerfogyasztást is összesítettük.

Kutatásunk során összehasonlítottuk a férfi és a nőbetegek testösszetétel- és vérvizsgálatának eredményeit illetve anyagcsere-kontrollját egyaránt. Emellett korrelációs vizsgálatot végeztünk az anyagcsere-kontroll és a testösszetétel eredmények viszonyának elemzésére. Végül betegeink testösszetétel vizsgálatának eredményeit korban és nemből illeszkedő egészséges kontrollcsoport eredményeivel vetettük össze.

### 3.3. CSONTSŰRŰSÉG VIZSGÁLAT

Retrospektív vizsgálatunk alapját két kettős energiájú röntgen-abszorpciometria (DXA) mérés közötti csontsűrűség változás és az ebben az időszakban rögzített átlagos aminosavszintek kapcsolatának analízise adta. A vizsgálatba 59 fiatal felnőtt ETPKU-beteget vontunk be, a két DXA-vizsgálat közötti átlagos időtáv 3,32 év volt.

A betegeket átlagos vér fenilalanin szintjeik alapján a többi kutatásunkhoz hasonlóan terápiás hűség alapján jól és részlegesen diétázó csoportra osztottuk.

Kutatásunk során összesítettük ezen felnőtt betegcsoport csontsűrűségét és annak változását. A terápiás hűség és a csontsűrűség változás kapcsolatának felmérése céljából korrelációs analízist

végeztünk a vér aminosavszintjei (fenilalanin és tirozin) és a csontsűrűség változása között, illetve összehasonlítottuk a jól és részlegesen diétázó betegcsoportok csontsűrűség változását.

## 4. Eredmények

### 4.1. ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLAT

A vizsgálatba bevont betegek között hasonló arányban voltak férfiak és nők (42/46), többségük (75%) klasszikus - vagyis 0%-hoz közelítő reziduális enzimaktivitással bíró - PKU-s. Vizsgálatunkban a klasszikus PKU-tól szenvedő betegek átlagos Phe szintje a vizsgálatot megelőző 10 évben a felnőttek számára ajánlott Phe koncentráció határértékénél magasabb volt.

A teljes betegcsoportot vizsgálva a medián pontszámok nem érték el a "súlyos vagy gyakori" érintettséget egyik területen sem. A "terhesség alatti magas Phe-szinthez kapcsolódó szorongás" volt a leginkább érintett terület, mely eredmény megerősíti hogy a PKU-s nők jól ismerik a magas Phe szintek magzatra gyakorolt teratogen hatásait. A fentiek mellett a PKU kezelésével és az érzelmi hatásokkal kapcsolatban számoltak be betegeink a legtöbb nehézségről.

A három időtávot vizsgálva a PKU-QoL-pontszámok és a vér fenilalanin-szintjei között erős korrelációt nem találtunk, ugyanakkor



gyenge-közepes korrelációs kapcsolatok előfordultak, magasabb fenilalanin szintek súlyosabb érintettséggel jártak számos domainben.

A klasszikus PKU betegek fenilalanin toleranciája extrém mértékben csökkent, a szigorú diéta pedig elengedhetetlen a jó általános egészségi állapot fenntartásához. A klasszikus PKU-csoportban alcsoport-elemzést végeztünk: a terápiás hűség alapján jól és elégtelenül diétázó alcsoportot alakítottunk ki rövid és hosszú időtávot vizsgálva egyaránt. Hosszútávon jól diétázó betegek kevésbé szenvedtek kézremegéstől és hasi fájdalomtól, míg azon betegek akik a vizsgálatot megelőzően rendelkeztek magasabb szintekkel többször érezték gondolkodásukat meglassultnak, a terápia tartását pedig nehezebbnek élték meg.

#### 4.2. TESTÖSSZETÉTEL VIZSGÁLAT

A vizsgálatot megelőző 10 év alapján a férfiak 35%-ának míg a nők 67%-ának átlagos vér fenilalanin szintje meghaladta a céltartomány felső értékét.

Összehasonlítottuk a PKU-s nő- és férfibetegek testösszetétel, vérvizsgálati eredményeit és terápiás hűségét egyaránt. Férfiaknál jobb terápiás hűségről számolunk be mind a fenilalanin szinteket mind az aminosav alapú tápszerfogyasztást illetően. A prealbumin, az albumin és a fehérje koncentráció a referenciatartományon belül volt minden résztvevőnél, ugyanakkor a prealbumin relatív csökkenését találtuk a női betegeknél a férfi páciensekhez képest. A derék-csípő

hányados az egészséges populációban férfiaknál szignifikánsan magasabb érték mint nőkben, a vizsgált betegcsoportban azonban a nők és férfiak esetében hasonló értékeket láthattunk.

Alacsony testzsír százalékot (PBF) mindössze egy betegnél találtunk, ám a normális tartomány felső határértékét meghaladó PBF a férfiaknál 48% míg a nőknél 86%-ban fordult elő. A túlsúly és elhízás egyaránt gyakrabban fordult elő nők körében.

A teljes betegcsoportban végzett korrelációs analízis során nem találtunk szignifikáns összefüggést az anyagcsere-kontroll és a testösszetétel eltérései között ebben a 10 éves időtartamban.

Összehasonlítottuk negyven PKU beteg (20 férfi, 20 nő) MF-BIA vizsgálatának eredményeit negyven korban és nemben illeszkedő, egészséges felnőtt kontroll személlyel. A PKU-s nők és kontrolljai között több paraméterben szignifikáns eltérést láttunk. A fenilketonuriás nőbetegek derék-csípő hányadosa (WHR) és testzsír százaléka szignifikánsan magasabb volt, míg a testtömeg indexük magasabb tendenciát mutatott kontrollszemélyekkel összehasonlítva. Ezzel párhuzamosan a női kontrolloknál magasabb volt az ásványianyag-tartalom, a zsírmentes tömeg, a fehérjetartalom és a vázizomtömeg testsúlyra vetített százalékos aránya is. Fenilketonuriás és egészséges férfiak összehasonlításakor a testösszetétel jellemzőkben nem igazolódott eltérés.

#### 4.3. CSONTSÚRŰSÉG VIZSGÁLAT

A két csontsűrűség mérés között a betegek átlagos csontsűrűsége növekedett mindkét lokalizációban. Csontritkulást nem diagnosztizáltunk, mivel egyetlen betegnek sem volt érdemi törési előzménye. Kronológiai korhoz képest csökkent csontsűrűség – vagyis az ISCD irányelv szerinti -2 alatti z-score-t a betegek 15%-ánál találtunk. Bár a betegek többségénél a csontsűrűség (BMD) a normális tartományon belül volt, a már csökkent csontsűrűséggel rendelkező egyéneknél a későbbi csontritkulás kialakulásának kockázata emelkedett lehet. Ebben a betegcsoportban nem találtunk szignifikáns korrelációt a vér átlagos fenilalanin és tirozin szintjei és a BMD változása között ebben az időszakban egyik vizsgálati helyen sem. A jól és elégtelenül diétázó betegcsoport viszonylatában nem találtunk szignifikáns különbséget a csontsűrűség változásában a vizsgált időtávon.

## 5. Következtetések

### 5.1. ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLAT

1. Vizsgálatunk során a betegek nem számoltak be súlyos életminőségromlásról. A betegség kezelése és a PKU-val kapcsolatos érzelmi teher okozza a legtöbb nehézséget ebben a betegcsoportban.
2. A részleges terápiás hűség az életminőség romlásával jár együtt felnőtt, születéstől kezelt PKU betegek körében. A szigorú

terápiát megfelelően tartó klasszikus PKU betegek a legtöbb vizsgált területen jobb eredményeket értek el, mint a terápiát csak részlegesen folytató társaik.

## 5.2. TESTÖSSZETÉTEL VIZSGÁLAT

1. Bár az aminosav-tápszerekkel kiegészített, élethosszig tartó, természetes fehérjében szegény diéta feltételezhetően hatással van a testösszetételre, vizsgálatunk során nem találtunk szignifikáns összefüggést a testösszetétel paraméterei és a terápia betartása között 10 éves intervallumban a korán kezelt, felnőtt PKU-s betegek körében.
2. A túlsúly és az elhízás gyakori a fiatal felnőtt PKU-s betegek, különösen a nők körében. Bár a megváltozott testösszetétel háttere nem ismert PKU-ban, vélhetően több tényező együttes hatásaként alakul ki. A kedvezőtlen testösszetétel kialakulásához vezető etiológiai tényezők feltárásához további nagy betegszámon végzett vizsgálatok szükségesek, melyek a betegek sportolási szokásait, genetikai hajlamát, életkörülményeit, diétáját egyaránt részletesen elemzik. Eredményeink megerősítik, hogy a PKU-gondozásában a testsúly-kontroll és az egészséges életmódra nevelés is hangsúlyos szerepet kell kapjon a hosszútávú szövődmények kockázatát mérséklendő.

## 5.3. CSONTSÚRŰSÉG VIZSGÁLAT

1. Magyarországon elsőként vizsgáltuk a csont ásványianyag-sűrűséget születéstől kezelt, felnőtt PKU-s betegek körében. A nemzetközi szakirodalom korábbi beszámolóí alapján várthoz hasonló arányban találtunk betegeink körében csökkent csontsűrűséget. A PKU betegekre jelenleg nincs specifikus csonttrikulás-megelőzési és kezelési stratégia. Hangsúlyozzuk a rendszeres ellenőrzés fontosságát a már csökkent BMD-vel rendelkező betegek körében.
2. A csontsűrűség és az anyagcsere-kontroll között nem találtunk érdemi összefüggést ebben a vizsgált néhány éves intervallumban. Úgy tűnik, hogy a részleges terápiás hűség nem járul hozzá jelentősen a BMD további csökkenéséhez felnőtt betegeknél.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### 6.1. A TÉZISHEZ SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

**Barta AG**, Sumanszki Cs, Turgonyi Zs, Kiss E, Simon E, Serfozo Cs, Reismann P, (2020). Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 23: 100589.

**Barta AG**, Sumanszki Cs, Reismann P, (2017). Csontanyagcsere felnőtt phenylketonuriás pácienseknél – hazai adatok [Bone metabolism in adults with phenylketonuria - Hungarian data]. *Orvosi Hetilap* 158: 1868-1872.

**Barta A, G**, Becsei D, Kiss E, Sumánszki C, Simonová E, Reismann P: The Impact of Phenylketonuria on Body Composition in Adults. *Ann Nutr Metab* 2021. doi: 10.1159/000520047

### 6.2. A TÉZISHEZ KÖZVETETTEN KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

Sumánszki Cs, **Barta AG**, Reismann P, (2017). Phenylketonuria felnőttkorban [Adult phenylketonuria]. *Orvosi Hetilap* 158 : 1857-1863.

Serfozo Cs, **Barta AG**, Horvath E, Sumanszki Cs, Csakany B, Resch M, Nagy ZZ, Reismann P (2020). Altered visual functions, macular

ganglion cell and papillary retinal nerve fiber layer thickness in early-treated adult PKU patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 25: 100649.

Serfozo C, **Barta AG**, Horvath E, Sumanszki C, Csakany B, Resch M, Nagy ZZ, Reismann P. Reduced macular thickness and macular vessel density in early-treated adult patients with PKU. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 May 5;27:100767. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100767. PMID: 34026550; PMCID: PMC8121983.