

Terapia nutrițională în fenilcetonurie

Nutritional treatment in phenylketonuria

Asist. Univ. Dr. DANA-TEODORA ANTON, Șef Lucr. Dr. LELIOARA TOCAN,
Conf. Dr. LILIANA ILIESCU, Asist. Univ. Dr. ADORATA-ELENA COMAN,
Prof. Dr. MARIN BURLEA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

În fenilcetonurie (PKU) – afecțiune datorată unui deficit de fenilalaninhidroxilază, singura modalitate terapeutică acceptată prin consens internațional este dieta. În ultimii ani, managementul nutrițional a devenit mai complex, scopul fiind optimizarea creșterii și dezvoltării bolnavilor și îmbunătățirea complianței la dietă. Rezultatele tratamentului depind de calitatea controlului fenilalaninei (Phe) sanguine în primii ani de viață, cât și de vârsta în momentul începerii tratamentului.

Cuvinte cheie: dietă, fenilcetonurie.

ABSTRACT

In phenylketonuria (PKU) – a disease due to a deficit of phenylalanine hydroxylase, the only therapeutic modality accepted by international consensus is represented by diet. In recent years, the nutritional management has become more complex. The objective is to optimize patient's growth, development and diet compliance. The results of the treatment depends on the quality of control of plasma phenylalanine (Phe) in the first years of life and on the age at the start of treatment.

Key words: diet, phenylketonuria

Fenilcetonuria, descrisă pentru prima dată de Fölling în 1934, a reprezentat mult timp o boală incurabilă. Dar, două evenimente au schimbat radical aspectul problemei:

- introducerea regimului sărac în fenilalanină în 1954 de către Bickel;
- depistarea precoce a bolii prin *screening* neonatal (care se practică astăzi și în România).

În ultimii ani managementul PKU a devenit mai complex datorită:

- colectării regulate a probelor de sânge;
- urmării aportului alimentar;
- menținerii unei diete restrictive;
- efectuării de către pacient a vizitelor frecvente și regulate la medic (7).

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Anton Dana-Teodora, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Vasile Lupu, Nr. 62, Iași
e-mail: antondana66@yahoo.com

Scopul acestui management este reprezentat de optimizarea creșterii și dezvoltării pacienților, cât și de ameliorarea complianței la dietă (4).

Dieta reprezintă principala modalitate terapeutică în PKU.

Obiectivul principal al dietei este reprezentat de prevenirea tulburărilor neurologice prin reducerea nivelului Phe la valori între 2-6 mg/dl sau 120-360 μmoli/l cât mai rapid posibil.

Acest lucru se poate realiza prin:

- diagnosticul precoce al bolii și inițierea tratamentului cel târziu la vârsta de 20 zile;
- continuarea tratamentului toată viața (un regim mai „relaxat” după vârsta de 15 ani);
- tratamentul mamelor cu PKU înainte de concepție, cât și pe toată durata sarcinii. (2,6)

Vârsta în momentul inițierii dietei și nivelul controlului metabolic influențează evoluția. Astfel, între vârsta în momentul inițierii dietei și coeficientul de inteligență (QI) există o relație de tip invers: cu cât vârsta în momentul începerii dietei este mai mică, cu atât QI va avea valori mai mari. De asemenea, un control metabolic rău va conduce la un QI mai scăzut și la apariția tulburărilor de comportament. (6,7)

Studii recente au demonstrat că nivele plasmatice crescute ale Phe în primele 2 săptămâni de viață pot afecta dezvoltarea structurală a sistemului vizual. (7)

Dieta discontinue înainte a vârstei de 8 ani conduce la un QI mai mic, iar după 12 ani – vârsta la care se termină maturarea cerebrală, efectele dietei discontinue sunt mai puțin clare.

Punctul de pornire în stabilirea regimului dietetic este toleranța la fenilalanină. Aceasta reprezintă „cantitatea de Phe exprimată în mg/kgc/zi pentru care nivelul său plasmatic se menține în limite normale (1-4 mg% sau 60-240 μM/l), aport care permite dezvoltarea normală a copilului.

În tabelul 1 este prezentată toleranța la Phe la diferite vârste ale pacienților cu PKU.

Planul dietetic va fi stabilit luând în considerare nivelul inițial al Phe.

TABELUL 1. Toleranța la Phe la pacienții cu PKU (6)

Vârsta	Toleranța la Phe (mg/kgc/zi)
0-6 luni	70-20
6-12 luni	50-15
1-4 ani	40-15
4-7 ani	35-15
7-15 ani	30-15
15-19 ani	30-10

Dieta se bazează pe 2 elemente:

- restricția proteinelor naturale (cu Phe);
- suplimentarea cu aminoacizi (cu excepția Phe) pentru a asigura aportul normal de proteine (3,7).

În practică se procedează astfel: inițial, o perioadă scurtă de 2-3 zile, se administrează numai formule fără Phe. În acest timp se urmărește aducerea nivelului Phe la valori cât mai apropiate de normal. După această perioadă în care s-au administrat numai formule fără Phe, bolnavul va primi cantități specifice de Phe pentru a menține nivelul plasmatic la o valoare sigură (7).

Pentru sugarii cu PKU alimentația naturală nu este contraindicată deoarece laptele uman are conținut scăzut de Phe (0,48 g/l). De asemenea, trebuie respectate recomandările OMS și UNICEF cu privire la promovarea alimentației naturale datorită avantajelor binecunoscute ale laptelui uman. Ca și modalități de alimentație se recomandă fie administrarea la aceeași masă de lapte uman și formule fără Phe, fie administrarea alternativă de lapte uman și formule fără Phe.

Pentru sugarii alimentați artificial, la începutul tratamentului se administrează 200 mg Phe/zi (50-70 mg/kgc/zi) provenită dintr-o formulă de lapte praf corespunzătoare vârstei. Apoi, cantitatea va fi ajustată în funcție de toleranța individuală. Cantitatea calculată va fi împărțită în 5-6 prânzuri, ordinea administrării fiind întâi laptele praf, apoi formula fără Phe. (6,7)

În momentul diversificării alimentației, se vor respecta aceleași principii de bază pentru introducerea alimentelor ca la sugarul normal. Distribuția macronutrienților, necesarul de vitamine și minerale nu diferă față de cele ale sugarului sănătos. Aportul de proteine naturale va fi restricționat, dar va fi administrată cantitatea de Phe necesară creșterii. Dieta va fi de tip traffic light în care alimentele sunt împărțite în trei grupe:

- *grupa roșie*: include alimentele nepermise datorită conținutului crescut în Phe;
- *grupa galbenă*: include alimente cu conținut moderat de Phe (1 g proteine = 50 mg Phe) și care sunt permise în cantități limitate;
- *grupa verde*: include alimente sărace în Phe sau fără Phe, care sunt permise în cantități normale, dar nu în exces – tabelul 2 (7).

Bolnavul va primi proteine naturale care să asigure necesarul de Phe corespunzător toleranței, cât și substituenți proteici.

TABELUL 2. Tipuri de alimente

Alimente cu conținut crescut de proteine	– carne, pește – ouă, brânză – soia, cacao, cereale, alune, nuci – pâine, paste făinoase, biscuiți, prăjituri
Alimente cu conținut moderat de proteine	– cartofi, morcovi, roșii, ardei, castraveți – varză, gulii, spanac, conopidă – portocale, banane, mere, pere, piersici
Alimente cu conținut neglijabil sau lipsite de Phe	– zahăr, ulei, unt, margarină – gem, miere, siropuri – amidon din cartof / porumb

Necesarul de proteine va fi calculat astfel încât să asigure creșterea optimă și să mențină balanța azotată (tabelul 3).

TABELUL 3. Necesarul de proteine în funcție de vârstă (6,9)

Vârsta	Proteine (g/kgc/zi)
0- 6 luni	2,5
6-12 luni	2,5
1-4 ani	1,2-2,5
4-7 ani	1,1
7-10 ani	1,0
10-13 ani	1,0
13-15 ani	1,0
15-19 ani	0,8-0,9

În momentul calculării necesarului proteic trebuie ținut cont de faptul că utilizarea aminoacizilor din mixturi este semnificativ mai mică decât cea din proteine naturale. Prin urmare, nivelul din rația zilnică recomandată (RZR) pentru persoane sănătoase trebuie înmulțit cu coeficientul 1,7.

Raportul dintre proteinele naturale și proteinele de substituție trebuie să fie 1:2.

Tabelul 4 prezintă necesarul de calorii, lipide, glucide și lichide pe grupe de vârstă. Ajustarea necesarului caloric se va face prin aport adecvat de lipide și glucide, asigurându-se totodată necesarul de lichide, vitamine și minerale.

Aplicarea în practică a regimului pentru PKU se bazează pe:

TABELUL 4. Necesarul de calorii, lipide, glucide și lichide pe grupe de vârstă (6,9)

Vârsta	Calorii (/kgc/zi)	Lipide (g/kgc/zi)	Glucide (g/kgc/zi)	Lichide (ml/kgc/zi)
0-6 luni	112	5,4 -6,0	11, 0-12,5	140
6-12 luni	95	4,1-4,6	11,0-12,5	110
1-4 ani	102	3,5-4,0	13,0-14,0	110
4-7 ani	90	3,0-3,5	13,5-14,5	90
7-10 ani	73	2,5-3,0	11,5-12,5	65
10-13 ani	54-61	1,8-2,3	7,5-9,0	50
13-15 ani	46-53	1,5-1,9	6,0-7,0	40
15-19 ani	41-45	1,3-1,7	5,5-6,5	35

- *liste de alimente* în care se precizează conținutul în Phe, nutrienți și calorii/100 g produs;
- *sistemul echivalențelor:* greutatea, volumul, valoarea energetică diferă de la un aliment la altul, dar conținutul în Phe este identic pentru același volum.

Repartiția aportului de Phe în cursul zilei trebuie să țină cont de variațiile diurne, în cursul zilei existând o tendință la scădere a Phe sanguine (tabelul 5). De asemenea, variații mai mari apar la sugari probabil datorită modificărilor în viteza creșterii, infecțiilor intercurente sau modificărilor de aport.

TABELUL 5. Repartiția aportului de Phe în cursul zilei

Mic dejun	25% din necesarul zilnic
Prânz	30% din necesarul zilnic
Gustări	20% din necesarul zilnic
Cină	25% din necesarul zilnic

Formulele comerciale fără Phe sunt reprezentate de:

- hidrolizate proteice (sub formă de pudră);
- aminoacizi (pudră) cu/fără adaos de carbohidrați, fără vitamine și minerale;
- aminoacizi (pudră) cu adaos de carbohidrați, cu/fără grăsimi, vitamine și minerale;
- aminoacizi (capsule/tablete) fără carbohidrați, vitamine și minerale;
- batoane cu aminoacizi , fără vitamine și minerale.

Produsele disponibile în România sunt prezentate în tabelul 6.

TABELUL 6. Produse pentru bolnavii cu PKU din România (Nutricia)

0-1 an	PKU1; PKU 1-mix (LCP)
1- 8 ani	PKU 2 – prima; PKU 2-mix
9-14 ani	PKU 2 – secunda; PKU 2 - shake
Peste 15 ani	PKU 3 – advanta; PKU 3-shake Pink Orange; PKU 3 tablete
Amestec cu conținut proteic redus, pentru copt (făină)	Baking Mix (Loprofin)
Biscuiți cu aromă de lămâie cu conținut proteic redus	Sweet biscuits

Alte produse disponibile pentru bolnavii cu PKU sunt:

- ANAMIX Infant: conține acizi grași nesaturați cu lanț lung (LCPUFA), în special acid arahidonic și acid docosahexanoic și

prebiotice (galacto- și fructo-oligozaharide) care realizează complexul „Immunofortis“;

- Neophe – formulă nouă a aminoacizilor neutri (LNAA) care promovează transportul mai bun al acestor aminoacizi în tractul gastro-intestinal;
- Avonil (PreKUlab);
- XP MAXAMAID;
- Easiphen, Lophlex;
- Aprotin.

O alternativă sigură și acceptabilă la aminoacizii sintetici ca sursă proteică primară o reprezintă glicomacropptidele (GMP). Acestea reprezintă proteine intacte formate în cursul producerii brânzei care conțin cantități minime de Phe (2,5-5 mg/g proteină). Ameliorează retenția proteică și utilizarea Phe comparativ cu aminoacizii, complianța la dietă și controlul metabolic al PKU (5,8).

După inițierea regimului dietetic este necesară menținerea nivelurilor sanguine ale Phe la valorile indicate în tabelul 7.

TABELUL 7. Nivelul sanguin al Phe (7)

0-7 ani	2-4 mg%	120-360 $\mu\text{M/l}$
7-14 ani	2-8 mg%	120-480 $\mu\text{M/l}$
Peste 14 ani	Sub 15 mg%	Sub 900 $\mu\text{M/l}$

Ritmul monitorizării nivelului Phe este menționat în tabelul 8.

TABELUL 8. Ritmul monitorizării Phe la bolnavii cu PKU (6,9)

Vârsta	Ritm
0-4 ani	săptămânal
4-10 ani	bilunar
Peste 10 ani	lunar

FENILCETONURIA MATERNĂ

Transportul caracteristic prin placentă favorizează concentrații crescute de Phe la făt. Tratatamentul PKU materne trebuie să aibă ca scop menținerea concentrației plasmatică la nivel normal în timpul sarcinii. Tratatamentul trebuie urmat minimum 3 luni înainte de concepție și pe întreaga durată a sarcinii.

Controlul strict al Phe este necesar atât înainte, cât și în cursul sarcinii pentru a preveni riscul apariției embriopatiilor, cât și efectele teratogene ale Phe.

Nivelul Phe trebuie determinat de 2 ori/săptămână și trebuie menținut la valori între 1-4 mg%. În funcție de toleranța anterioară, dieta inițială trebuie să furnizeze 250-500 mg Phe/zi (6 mg/kgc/zi). În primele luni de sarcină când gravida prezintă grețuri și tulburări de apetit,

este necesară administrarea suplimentelor calorice pentru a menține aportul caloric adecvat și a preveni scăderea ponderală.

În a doua jumătate a sarcinii, toleranța la Phe crește datorită creșterii rapide a fătului și creșterii sintezei proteice. Prin urmare, scade cantitatea necesară de suplimente proteice.

Aportul de Phe în momentul nașterii trebuie să fie de 30 mg/kgc/zi, iar aportul proteic 70 g/zi.

Dacă concentrația tirozinei scade sub 40 $\mu\text{M/l}$ sunt necesare suplimente cu L-tirozină (3 g/zi) adăugate în suplimentele proteice fără Phe (1).

MANAGEMENTUL ÎN CURSUL ÎMBOLNĂVIRILOR OCAZIONALE

În aceste situații, este necesar:

- un aport suplimentar de lichide, calorii și subsituenți proteici;
- un aport scăzut de proteine naturale;
- un regim restrictiv în Phe pe cât posibil.

Aportul energetic va fi crescut prin adaos de polimeri de glucoză în lichide (inclusiv în formulele fără Phe). Dacă bolnavul refuză alimentele, se va *renunța* pentru scurt timp la regimul restrictiv în Phe (7).

TRATAMENTUL PACIENȚILOR NETRATAȚI ANTERIOR

Pacienții cu retard mental sau cu tulburări severe de comportament de etiologie nedeterminată trebuie supuși screening-ului pentru PKU.

Pacienții depistați pozitivi vor primi tratament dietetic minimum 6 luni, controlul metabolic ameliorând comportamentul (7).

CONCLUZII

1. Rezultatele tratamentului depind de:
 - precocitatea diagnosticului;
 - precocitatea inițierii dietei restrictive (controlate) în Phe;
 - asigurarea în ritm continuu a produselor dietetice;
 - complianța familiei.
2. Restricțiile dietetice în Phe crează o dietă similară cu dieta vegetariană și multe dintre preocupările nutriționale aplicabile vegetarienilor sunt relevante pentru pacienții cu PKU.
3. Urmărirea dietetică pe termen lung și monitorizarea statusului nutrițional al pacienților cu PKU trebuie să fie parte a programului de follow-up care continuă toată viața.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abadie V, Depondt E, Bresson JL, Vidailhet M** – Dietary recommendations for pregnant women affected with phenylketonuria. *Arch Pediatr.* 2001; 8(4):397-406.
2. **Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A et al** – Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr.* 2009; 28(3):231-6.
3. **De Baulny HO, Abadie V, Feillet F, De Parscau L** – Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr.* 2007; 137(6 Suppl 1):1561S-1563S.
4. **MacDonald A** – Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 Suppl 2:S136-41.
5. **Ney DM, Hull AK, Van Calcar SC, Liu X, Etzel MR** – Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J Nutr.* 2008; 138(2):316-22.
6. **Popescu Antonia, Miu N, Popescu Teodora** – Strategii terapeutice în unele boli metabolice și digestive la copil, Ed. RISOPRINT Cluj-Napoca 1997:214-253.
7. **Ruiz Pons M, Sanchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J** – Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. Ed. ERGON Madrid 2007:68-81.
8. **Van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel M, Clayton MK, Wolff JA et al** – Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(4):1068-77.
9. **Ușurelu Natalia, Țurea V, Ușurelu O, Sacară Victoria, Gavriluc Angela** – Fenilcetonuria: consultul medico-genetic, dietoterapia, integrarea socială (ghid practic), Ed. POLICOLOR Chișinău 2008: 33-51.

REVISTA PRESEI MEDICALE INTERNAȚIONALE

Magnetic fields won't up kids' brain cancer risk

Exposure to extremely low-frequency magnetic fields (ELF-MFs)--emitted by anything from power lines to appliances or improperly grounded wiring--is not likely to increase children's risk of developing brain tumors, the authors of a new analysis conclude.

Researchers have been investigating the health risks of these magnetic fields since 1979. Dr. Leeka Kheifets of the University of California, Los Angeles, and her colleagues note in the *American Journal of Epidemiology*. There is some evidence that exposure at certain levels may be related to childhood leukemia, they add.

Evidence for a link between ELF-MF exposure and childhood brain tumors is weaker, according to Kheifets and her team, but to date a pooled analysis investigating the association has not been performed. Pooled analyses involve taking data from several different studies of the same topic and analyzing them as a whole, using a variety of statistical techniques to take as many differences between the studies into account as possible.

In their report, the researchers pooled results from 10 studies of childhood brain tumors and ELF-MF exposure conducted between 1960 and 2001.

Their analysis included about 8,400 brain tumor cases diagnosed at age 15 or younger and 11,500 healthy controls. Even with such large numbers, the number exposed to high levels of ELF-MF was very small.

Kheifets and her colleagues found no consistent associations between ELF-MF exposure and brain tumor risk, nor did they find any patterns--for example increasing risk with higher levels of exposure--suggesting a relationship.

While there were key differences between the studies, for example in the way exposures were measured, the results remained consistent, the researchers say. "Taken as a whole, our results provide little evidence for an association between ELF-MF exposure and childhood brain tumors," they conclude.

Although epidemiological evidence has linked leukemia to ELF-MF exposure, Kheifets said, most animal or laboratory studies do not support a relationship.

Based on what's currently known, she added, it doesn't make sense for someone living close to a power line, for example, to move only because they're concerned about leukemia.

"The risks are so low, and the association is so uncertain, that only low- and

no-cost exposure reduction is warranted," she said.

For example, parents can take easy measures to reduce their children's exposure to ELF-MFs if they are concerned, she added. If a child sleeps with an alarm clock by the head of their bed, move the alarm clock a few feet away. The strength of ELF-MF exposure is heavily dependent on how close one is to the source, she noted.

New power lines can also be designed to reduce exposure, Kheifets said. One of the study's authors works for the National Grid plc utility company in the U.K., the paper notes. Its authors also acknowledge funding from the Electric Power Research Institute, Southern California Edison and the National Cancer Institute.

"We live with uncertainty and we also live with risks, and so there are benefits that need to be weighed in each particular case," she said. "These exposures really come from many sources, and that's just part of modern life."

By Anne Harding
Sursa: Reuters