

# Maternal Fenilketonüri Sendromuna Bağlı Çoklu Konjenital Anomali Gelişen İki Olgu

## Two Cases with Multiple Congenital Anomalies Caused by Maternal Phenylketonuria

Sara EROL, Dilek ULUBAŞ IŞIK, İstemi Han ÇELİK, Ahmet Yağmur BAŞ, Nihal DEMİREL

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Fenilketonüri otozomal resesif geçişli kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Fenilalaninden kısıtlı diyet, hastalığın metabolik kontrolü için esastır. Gebelik sırasında annenin yüksek plazma fenilalanin düzeyleri teratojeniktir. Makalede maternal fenilketonüri sendromlu iki yenidoğan sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Diyet, Fenilketonüri, Teratojen

### ABSTRACT

Phenylketonuria is an inherited autosomal recessive metabolic disorder. A phenylalanine-restricted diet is the essential for metabolic control of the disease. Elevated maternal plasma phenylalanine concentrations during pregnancy are teratogenic. Two newborns with maternal phenylketonuria are reported in this article.

**Key Words:** Diet, Phenylketonuria, Teratogen

### GİRİŞ

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz enzim eksikliğine ya da yokluğuna bağlı otozomal resesif geçişli bir metabolizma bozukluğudur (1). Klinik bulguları, ciddi entelektüel gerilik, nöbetler, otizm benzeri davranış paterni, mikrosefali, raş, biriken fenilasetik asite bağlı koku ve hipopigmentasyondur (2). Fenilketonüri prevalansı etnik farklılıklar göstermektedir ve Türkiye'de sıklığı 1/6094'dir (3). Türkiye'de fenilketonüri için yenidoğan tarama programı 1994 yılından itibaren ülke genelinde uygulanmaktadır. Tarama programı sayesinde erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımı ile mental ve nörogelişimsel gerilik önlenerek üreme çağına gelen, normal zeka ve sosyal gelişim gösteren birey sayısı artmaktadır.

Adolesan dönemde fenilketonürinin metabolik kontrolü için temel olan fenilalaninden kısıtlı diyetle uyum sosyal faktörler nedeniyle kötüdür (4). Gebelik sırasında diyet uygulamayan hastalarda yükselen kan fenilalanin düzeyleri fetus için teratojenik etkilidir. Maternal fenilketonüri sendromu, bu teratojenik etki sonucu yenidoğanda düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı, fasial dismorfizm bulguları, bilişsel ve gelişimsel gerilik ile karakterize bir klinik tablodur (5).

Bu makalede kliniğimizde maternal fenilketonüri sendromu nedeniyle izlenen, intrauterin büyüme geriliği, siyanotik konjenital kalp hastalığı ve ağır mikrosefali saptanan iki olgu sunulmaktadır. Gebelik öncesinde ve gebelik döneminde anne fenilalanin düzeylerinin sıkı kontrolü ile ciddi sekellerin ve ölümcül malformasyonların önlenebileceğini vurgulamak amaçlanmaktadır.

### OLGU SUNUMLARI

**Olgu 1:** 22 yaşında annenin ilk gebeliğinden 35 haftalık 2300 gram ağırlığında doğan erkek bebek solukluk ve beslenememe nedeniyle postnatal dördüncü saatinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Fizik incelemesinde vücut ağırlığı (2300 gr) ve baş çevresi (28 cm) üç persentilin altındaydı. Tüm kardiyak odaklarda 2/6 sistolik üfürüm duyuldu ve femoral nabızları alınamadı. Tam kan sayımı ve kapiller kan gazı analizi normal olan hastanın ekokardiyografisinde hipoplastik sol kalp, aort hipoplazisi ve parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomali saptandı. Maternal öyküden annenin baba arasında kuzen evliliği olduğu ve annenin fenilketonüri tanısıyla izlendiği ancak son dört yıldır diyet yapmadığı, gebelik sırasında da bu açıdan

takip edilmediği öğrenildi. Annenin fenilalanin düzeyi yüksekken (1930  $\mu\text{mol/L}$ ) bebeğin kan fenilalanin seviyesi normal bulundu. Hasta kardiyak malformasyonları nedeniyle opere edilmek üzere sevk edildi.

**Olgu 2:** 30 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden ilk yaşayan olarak 41 haftalık 3110 gram ağırlığında doğan kız bebek mikrosefali nedeniyle tetkik amacıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın baş çevresi 30 cm olup üç persentilin altındaydı. Diğer sistem muayeneleri ve nörolojik muayenesi normal olan hastanın prenatal öyküsünde annenin 3 tane nedeni bilinmeyen abortusunun olduğu ve bu hamileliği sırasında takiplerine gittiği öğrenildi. Gebelikte enfeksiyon geçirme ve ilaç kullanma öyküsü olmayan annenin fenilketonüri tanısıyla metabolizma bölümü tarafından izlendiği ancak gebelik öncesinde ve gebelik boyunca diyet yapmadığı öğrenildi. Ekokardiyografisinde sekundum ASD saptanan hastanın kranial ve abdominal ultrasonografisinde patoloji saptanmadı. Bebeğin, anne sütü ile tam enteral beslenmeye geçildikten 1 hafta sonra gönderilen tetkiklerinde kan fenilalanin düzeyi normaldi. Annenin kan fenilalanin düzeyi ise 1570  $\mu\text{mol/L}$  saptandı. Kranial MR görüntülemesi de normal olan hasta çocuk nöroloji ve gelişimsel pediatri izlemi planlanarak taburcu edildi. Aileye bebeğin izlemi, annenin sonraki gebelikleri için prekonsepsiyonel ve antenatal bakımın önemi hakkında bilgi verildi. Aile genetik danışmanlık için uygun merkeze yönlendirildi.

## TARTIŞMA

Fenilalanin gebelik boyunca aktif transportla plasentayı geçmekte ve maternal fenilalanin konsantrasyonu ile karşılaştırıldığı fetal kanda fenilalanin düzeyinde %70-80 artış olmaktadır (6). Artan fenilalanin düzeyi, gelişen fetüs için toksik ve teratojeniktir. Maternal fenilketonüri, fenilketonürinin iyi tanımlanmış bir komplikasyonudur ve gebeliğin en sık görülen teratojen sendromlarından biridir (7). Fenilketonürlü takipsiz gebelerde %24 oranında spontan düşükler, bebeklerinde ise %73 oranında mikrosefali, %92 oranında entelektüel gerilik, %12 oranında konjenital kalp hastalıkları ve %40 oranında intrauterin büyüme geriliği görülmektedir (8). Sunulan her iki olgunun da anneleri fenilalaninden kısıtlı diyet uygulamıyorlardı ve gebelik öncesinde veya gebelik sırasında bu açıdan takip edilmemişlerdi. İlk olgumuzda ağır bir konjenital kalp hastalığı, intrauterin büyüme geriliği ve mikrosefali varken ikinci olgumuzun annesinde spontan abortuslar ve bebekte ise ağır mikrosefali mevcuttu.

Maternal fenilalanin düzeylerinin konsepsiyon öncesinde ve gebelik sırasında iyi kontrolü ile mikrosefali insidansında azalma, normal fiziksel ve nörolojik gelişim sağlanabilmektedir (9). Gebelik öncesinde kan fenilalanin düzeyi 120-360  $\mu\text{mol/L}$  olan hastaların bebeklerinde prognoz en iyiyken, gebelik sırasında fenilalanin düzeyi 360  $\mu\text{mol/L}$ 'yi aşan hastaların bebeklerinde ise gelişimsel prognoz kötüleşmektedir (10). Fenilalaninden kısıtlı diyetin 7.-18. gestasyon haftasına kadar başlamadığı

ve yüksek kan fenilalanin düzeyine sahip tedavisiz gebelerin bebeklerinde ciddi konjenital kalp hastalıkları bildirilirken, gebeliğin ilk 8 haftası boyunca fenilalanin düzeyi 120-360  $\mu\text{mol/L}$  olan gebelerde bu açıdan risk artışı izlenmemektedir (11). Gebelikte anne fenilalanin düzeyilerindeki ciddi dalgalanmalar da prognozu olumsuz etkilemektedir (12).

Fenilketonürlü gebelerde saptopterin fenilalanininden kısıtlı diyetle birlikte kullanılan bir diğer tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalarda kısa süreli sonuçlarının iyi olduğu görülen saptopterin, olgu raporlarında 20 mg/kg/güne ulaşan dozlarda güvenle kullanılmıştır (13). Fenilketonürlü hastalarda kullanılan diğer diyet alternatiflerinden büyük nötral aminoasit (LNAA) tedavisi ise kan fenilalanin düzeylerini azaltmada başarısız olduğu için gebelikte kontrendikedir (14).

Fenilketonürlü annenin diyetindeki enerji, protein, yağ, esaslı yağ asitleri, vitaminler ve mineraller yeterlilik açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Laktasyon döneminde de annenin diyeti yakından izlenmelidir. Fenilketonürlü annelerin sütündeki fenilalanin düzeyi normalden yüksektir. Ancak hasta annelerin sütüyle beslenen sağlıklı bebeklerde kan fenilalanin düzeyleri normal saptanmıştır (15). Hasta bir annenin bebeğinde de fenilketonüri varsa ve bebek anne sütü ile besleniyorsa bebeğin kan fenilalanin düzeyleri monitorize edilmelidir (16).

Fenilketonüri ülkemizde yenidoğan tarama programıyla taranan bir metabolik hastalıktır. Hastaların tedavisi için yeni yöntemler araştırılmakla birlikte temel tedavi yaklaşımı fenilalaninden kısıtlı diyettir. Erken çocukluk döneminde ve reproduktif çağda diyetle uyum sosyal nedenlerle azalmaktadır. Bu durum gebelik öncesinde ve sırasında kontrolsüz fenilalanin düzeyleriyle ve yenidoğanda ağır anomalilerle sonuçlanmaktadır. Fenilketonüri tedavisinin temelini oluşturan fenilalaninden kısıtlı diyetle uyulması ve bu hastalığın komplikasyonlarının farkında olunması için ailelere tıbbi tedavilerin ve genetik danışmanlığın yanı sıra sosyal, eğitsel ve psikolojik destek sağlanmalıdır. Bu olguların sunumları ile sadece diyet tedavisi uygulanarak önlenemeyen bir durum olan maternal fenilketonüri sendromuna dikkat çekilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jervis GA. Deficiency of phenylalanine oxidizing system. Proc Soc Exp Biol Med 1953;82:514-51.
2. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: A meta-analysis of genotype-phenotype correlations. Am J Hum Genet 1997;61:1309-17.
3. Kızılelma A, Şirin H, Acıcan D, Baştürk S, Özbaş S, Dilmen U, Demirkol M. Türkiyede ulusal yenidoğan fenilketonüri taraması sonuçları. 19. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kitabı 2011:27.
4. Levy HL, Waisbren SE. PKU in adolescents: Rationale and psychosocial factors in diet continuation. Acta Paediatr 1994;117:92-7.

5. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: Pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:374-82.
6. Cetin I, Corbetta C, Sereni LP, Marconi AM, Bozzetti P, Pardi G, et al. Umbilical amino acid concentration in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:253-61.
7. Waisbren SE, Rohr F, Anastasoae V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, et al. Maternal phenylketonuria: Long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics. *JIMD Rep* 2015;21:23-33.
8. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherited Metab Dis* 2007;2:198-201.
9. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. 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;88:700-5.
10. Koch R, Azen C, Friedman E, Hanley W, Levy H, Matalon R, et al. Research design, organization, and sample characteristics of the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics* 2003;112:1519-22.
11. Rouse B, Azen C. Effect of highmaternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: The importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr* 2004;144:235-9.
12. Widaman KF, Azen C. Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: Results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics* 2003;112:1537-43.
13. Moselely K, Skrabal J, Yano S, Koch R. Sapropterin dihydrochloride (6R-BH4) and maternal phenylketonuria two case studies. *ICAN Infant Child Adolesc Nutr* 2009;1:262-6.
14. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:153-8.
15. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: Case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539-42.
16. van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2003;162:323-6.