

Joanna Żółkowska¹, Kamil Konrad Hozyasz², Maria Nowacka²

Received: 06.10.2017

Accepted: 14.12.2017

Published: 30.03.2018

Zapobieganie zespołowi fenylketonurii matczynej, czyli leczenie dietetyczne fenylketonurii w okresie prekoncepcyjnym i w czasie ciąży

Prevention of maternal phenylketonuria. Dietary management in the preconception period and during pregnancy

¹ Poradnia Chorób Metabolicznych, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

² Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Joanna Żółkowska, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa, tel.: +48 22 327 71 21, e-mail: joanna.zolkowska@imid.med.pl

¹ Clinic of Metabolic Diseases, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

² Department of Paediatrics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

Correspondence: Joanna Żółkowska, Institute of Mother and Child, Kasprzaka 17A, 01-211 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 327 71 21, e-mail: joanna.zolkowska@imid.med.pl

Streszczenie

Fenylketonuria (Online Mendelian Inheritance in Man 261600) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą z kręgu wad metabolizmu, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Jest to schorzenie dietozależne, występujące w Polsce z częstością 1:8000 żywych urodzeń. Szacuje się, że częstość występowania tej choroby na świecie (w populacji objętej badaniami przesiewowymi) wynosi 1:12 000, a nosicielem wadliwego genu hydroksylazy fenylalaniny jest co 55. osoba. Istotą fenylketonurii stanowi brak lub częściowy deficyt aktywności enzymu hydroksylazy fenylalaninowej. Efektem bloku metabolicznego jest gromadzenie się w płynach ustrojowych nadmiernej ilości fenylalaniny i jej metabolitów, co prowadzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Dostosowanie żywienia chorych na fenylketonurię do ich wydolności metabolicznej decyduje o prawidłowym rozwoju psychomotorycznym. Metodą referencyjną leczenia klasycznej postaci fenylketonurii pozostaje dieta niskofenylalaninowa. Szczególną grupę chorych na fenylketonurię stanowią dorosłe kobiety w okresie prekoncepcyjnym i w ciąży. Pacjentki te wymagają stosowania bardzo restrykcyjnej diety niskofenylalaninowej, gdyż nieprawidłowe stężenia fenylalaniny w ich krwi prowadzą do wystąpienia zespołu fenylketonurii matczynej, czyli uszkodzenia płodu u ciężarnych chorych na fenylketonurię ze złą kontrolą metaboliczną. Dlatego konieczne jest, aby dorosłe kobiety z hiperfenylalaninemią pozostawały pod ścisłą opieką specjalistyczną (lekarzy oraz dietetyków), a zagadnienie zespołu fenylketonurii matczynej nie było obce także ginekologom położnikom, neonatologom, pediatrom i lekarzom rodzinnym.

Słowa kluczowe: fenylketonuria, hydroksylaza fenylalaninowa, dieta niskofenylalaninowa, zespół fenylketonurii matczynej

Abstract

Phenylketonuria (Online Mendelian Inheritance in Man 261600) is the most common genetic autosomal recessive disease affecting metabolism. This diet-dependent condition is found in Poland in 1:8,000 live births. Its prevalence in the world (in screened populations) is estimated at 1:12,000, and every 55th individual is a carrier of the defective phenylalanine hydroxylase gene. Phenylketonuria involves the complete absence or partial activity deficit of the phenylalanine hydroxylase enzyme. The metabolic block results in the accumulation of excessive amounts of phenylalanine and its metabolites in body fluids, which leads to central nervous system injury. Adjusting nutrition to the metabolic efficiency of phenylketonuria patients determines proper psychomotor development. A low-phenylalanine diet is the referential treatment method of the classic form of phenylketonuria. Adult women with phenylketonuria in the preconception period and during pregnancy are a particular group of patients. They require a very restrictive low-phenylalanine diet as abnormal blood concentrations of phenylalanine lead to maternal phenylketonuria syndrome, i.e. foetal injury, in pregnant woman with phenylketonuria and poor metabolic control. It is therefore important that adult women with hyperphenylalaninaemia remain under close specialist care (doctors and dieticians), and that gynaecologists, obstetricians, neonatologists, paediatricians and primary care physicians are familiar with maternal phenylketonuria syndrome.

Keywords: phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase, low-phenylalanine diet, maternal phenylketonuria

Dzięki wprowadzeniu badań przesiewowych noworodków i możliwości skutecznego leczenia fenylketonurii (*phenylketonuria*, PKU) sprawne fizycznie i intelektualnie chore na PKU osiągają wiek reprodukcyjny i decydują się na posiadanie potomstwa. W przypadku nieleczonej PKU występuje istotny problem powiązania choroby matki z uszkodzeniem płodu w okresie ciąży⁽¹⁻⁵⁾.

Pierwszym klinicystą, który zwrócił uwagę na problem embriopatii wśród potomstwa kobiet chorych na PKU, pozostających w czasie ciąży na zwykłej diecie, był brytyjski pediatra Charles E. Dent. W 1956 roku przedstawił przypadek trojga niepełnosprawnych intelektualnie dzieci matki z nieleczoną PKU i zasugerował, że wysokie stężenia fenylalaniny we krwi ciężarnej uszkadzają układ nerwowy płodu^(1,2,4-7).

Kolejne opracowania na ten temat pojawiły się w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Mabry i wsp. opisali czternaścioro dzieci z niepełnosprawnością intelektualną urodzonych przez kobiety chore na PKU. Nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny uszkodzenia układu nerwowego u dzieci poza wysokimi stężeniami fenylalaniny we krwi matek^(1,2,8).

W 1966 roku Fish i wsp. opisali małogłowie u dwóch noworodków matek chorych na PKU. Zasugerowali również wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, rozszerzając tym samym zakres wpływu fenylalaniny we krwi matki z PKU poza obszar mózgu płodu⁽⁹⁾.

W 1967 roku Stevenson i Huntley sugerowali, że wysokie stężenia fenylalaniny we krwi ciężarnej pacjentki mogą spowodować poronienie lub urodzenie dziecka z małą masą urodzeniową, małogłowie, wadami układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego. Następnym wad wrodzonych w zespole PKU matczynej może być zgon w okresie noworodkowym lub opóźnienie rozwoju psychoruchowego^(1,2,10).

W 1980 roku Lenke i Levy opisali 523 przypadki ciąży 155 kobiet z nieleczoną PKU i 34 kobiet będących na diecie niskofenylalaninowej. Autorzy ci wnioskowali jednoznacznie, że częstość i nasilenie nieprawidłowości u dzieci były związane z nieprawidłowymi stężeniami fenylalaniny we krwi ich matek w okresie ciąży, co stało się wiedzą podręcznikową^(1,2,11).

ZASADY LECZENIA DIETETYCZNEGO Kobiet w ciąży chorych na PKU

Dla kobiet chorych na PKU ciąża jest szczególnym etapem życia, w którym należy dynamicznie modyfikować dietę (tab. 1)⁽¹²⁾. Konieczne jest wówczas zwiększenie podaży wszystkich składników odżywczych oraz ograniczenie podaży fenylalaniny do ilości zapewniającej utrzymanie stężenia tego aminokwasu we krwi w zakresie 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (2–6 mg/dl). Rekomendacje te wynikają z 12-letnich obserwacji 416 kobiet w ciąży chorych na PKU. Wykazały one zależność między obniżonym poziomem inteligencji,

Thanks to newborn screening and possibility of effective treatment of phenylketonuria (PKU), physically and intellectually healthy women with PKU reach the reproductive age and decide to have children. In untreated PKU, the maternal disease is significantly associated with foetal injury during pregnancy⁽¹⁻⁵⁾.

The first clinician to draw attention to the problem of embryopathy in the offspring of PKU women with normal diet during pregnancy was Charles E. Dent, a British paediatrician. In 1956, he reported three intellectually disabled children of a mother with untreated PKU and suggested that high maternal blood phenylalanine concentrations during pregnancy affect the foetal nervous system^(1,2,4-7).

Next reports appeared in the 1960s. Mabry et al. described fourteen intellectually disabled children born of PKU women. Apart from high maternal phenylalanine concentrations, no other causes of central nervous system defects were identified in these children^(1,2,8).

In 1966, Fish et al. reported microcephaly in two neonates born of PKU women. They also noted intrauterine growth restriction, thereby extending the influence of blood phenylalanine in PKU women beyond the foetal brain⁽⁹⁾.

In 1967, Stevenson and Huntley suggested that high blood phenylalanine levels in pregnant patients might lead to miscarriage or birth of a child with low birth weight, microcephaly as well as cardiovascular and bone defects. Neonatal death or psychomotor retardation may be consequences of congenital defects in maternal PKU syndrome^(1,2,10).

In 1980, Lenke and Levy described 523 pregnancies of 155 women with untreated PKU and of 34 women following a low-phenylalanine diet. These authors claimed that the frequency and severity of abnormalities in children were correlated with abnormal blood phenylalanine concentrations in their mothers during pregnancy, which has become textbook knowledge^(1,2,11).

DIETARY MANAGEMENT IN PREGNANT WOMEN WITH PKU

Pregnancy is a special stage of life for women with PKU as their diet must be dynamically modified in this period (Tab. 1)⁽¹²⁾. It is necessary to increase the intake of all

Czas trwania ciąży/laktacja <i>Gestational age/lactation</i>	Dobowa podaż <i>Daily intake</i>		
	Fenylalanina [mg] <i>Phenylalanine [mg]</i>	Tyrozyna [mg] <i>Tyrosine [mg]</i>	Białko [g] <i>Protein [g]</i>
1. trymestr <i>First trimester</i>	265–770	6000–7600	≥70
2. trymestr <i>Second trimester</i>	400–1650	6000–7600	≥70
3. trymestr <i>Third trimester</i>	700–2275	6000–7600	≥70
Laktacja <i>Lactation</i>	700–2275	6000–7600	≥70

Tab. 1. Zalecenia dla kobiet w ciąży chorych na PKU

Tab. 1. Recommendations for pregnant women with PKU

niepełnosprawnością intelektualną, małogłowie i wrodzonymi wadami serca u noworodków, których matki w okresie ciąży miały stężenia fenylalaniny we krwi powyżej 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl)⁽¹³⁾.

W badaniach brytyjskich z udziałem 228 noworodków stwierdzono korelację między obniżonym rozwojem intelektualnym dziecka a stężeniem fenylalaniny we krwi matki >300 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl). W związku z tym w Wielkiej Brytanii za optymalne stężenie fenylalaniny we krwi matki w czasie ciąży uważa się wartość 100–250 $\mu\text{mol/l}$ ⁽¹⁴⁾. Niektóre ośrodki w Stanach Zjednoczonych oraz Australii również zalecają utrzymanie niższych stężeń fenylalaniny we krwi kobiet z PKU w okresie ciąży – na poziomie <240 $\mu\text{mol/l}$. Należy jednak pamiętać, że zbyt niskie stężenia fenylalaniny we krwi ciężarnej chorej (<120 $\mu\text{mol/l}$) powodują nieprawidłowy wzrost i rozwój płodu^(14,15).

Najnowsze zalecenia europejskie z 2017 roku uznają za obligatoryjne utrzymanie stężenia fenylalaniny we krwi kobiet w ciąży z PKU w granicach 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (2–6 mg/dl)⁽¹⁶⁾. Dzięki prekoncepcyjnemu wprowadzeniu restrykcyjnej diety niskofenylalaninowej, pokrywającej zapotrzebowanie na wszystkie składniki odżywcze i energię, oraz kontynuowaniu jej w czasie trwania ciąży szanse na urodzenie zdrowego dziecka radykalnie się zwiększają.

FENYLOALANINA

Fenylalanina to aminokwas, który w nadmiernej ilości jest niezwykle szkodliwy dla rozwijającego się płodu. Związek ten (zależnie od indywidualnej tolerancji) powinien być dostarczany organizmowi w takiej ilości, aby utrzymać stężenie fenylalaniny we krwi w zalecanych, bezpiecznych granicach 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (2–6 mg/dl)^(12,16–19). Trzeba pamiętać, że poprzez aktywny transport fenylalaniny przez łożysko jej stężenie we krwi płodu jest około dwukrotnie większe niż we krwi matki^(18,20).

U kobiet, które zaszyły w ciążę przed obniżeniem stężenia fenylalaniny we krwi, należy je znormalizować najszybciej, jak to możliwe (tab. 2). W niektórych ośrodkach początkowo zaleca się tzw. oczyszczanie (*washout*), w czasie którego dietę opiera się tylko na preparacie bezfenylalaninowym, owocach, warzywach niskofenylalaninowych

1.	Wizyta w poradni chorób metabolicznych w ciągu 24 godzin <i>Consultation in a clinic of metabolic diseases within 24 hours</i>
2.	Natychmiastowe wprowadzenie diety niskofenylalaninowej (szybkie obniżenie stężenia fenylalaniny we krwi matki) <i>Immediate introduction of low-phenylalanine diet (rapid reduction of phenylalanine levels in maternal blood)</i>
3.	Hospitalizacja! <i>Hospitalisation!</i>
4.	Nudności, wymioty: specjalne zalecenia dietetyczne <i>Nausea, vomiting: special dietary recommendations</i>

Tab. 2. Nieplanowana ciąża u kobiety chorej na PKU, z wysokim stężeniem fenylalaniny we krwi

Tab. 2. *Unplanned pregnancy in a woman with PKU with a high blood phenylalanine concentration*

nutrients and reduce the intake of phenylalanine to the amount that ensures blood concentrations of this amino acid at the level of 120–360 $\mu\text{mol/L}$ (2–6 mg/dL). These recommendations follow from a 12-year observation of 416 pregnant women with PKU. It has revealed a relationship between lower intelligence level, intellectual disability, microcephaly and congenital heart defects in neonates of mothers whose phenylalanine blood levels during pregnancy exceeded 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL)⁽¹³⁾.

A British investigation of 228 neonates has demonstrated a correlation between lower intellectual development and phenylalanine concentrations in maternal blood >300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL). That is why, a value of 100–250 $\mu\text{mol/L}$ is believed to be an optimal blood phenylalanine level during pregnancy in the United Kingdom⁽¹⁴⁾. Certain centres in the United States or Australia also recommend lower phenylalanine levels in PKU women during pregnancy (<240 $\mu\text{mol/L}$). It must be remembered, however, that too low phenylalanine concentrations in pregnant patient's blood (<120 $\mu\text{mol/L}$) result in abnormal foetal growth and development^(14,15).

According to the latest European guidelines issued in 2017, it is mandatory to maintain blood phenylalanine levels in pregnant women with PKU in a range from 120 to 360 $\mu\text{mol/L}$ (2–6 mg/dL)⁽¹⁶⁾.

Thanks to the introduction of a restrictive low-phenylalanine diet in the preconception period and its continuation during pregnancy, with the diet covering the requirement for all nutrients and energy, chances for giving birth to a healthy child increase radically.

PHENYLALANINE

Phenylalanine is an amino acid which, in excessive amounts, is very harmful for the developing foetus. This compound should be delivered in sufficient amounts (depending on individual tolerance) to maintain safe phenylalanine concentrations between 120 and 360 $\mu\text{mol/L}$ (2–6 mg/dL)^(12,16–19). It must be remembered that, due to active phenylalanine transport through the placenta, its foetal blood concentration is approximately twice as high as in maternal blood^(18,20).

In women who got pregnant before phenylalanine levels were decreased, they must be normalised as soon as possible (Tab. 2). In some centres initial washout is recommended. It is based only on a phenylalanine-free product, fruit, low-phenylalanine vegetables and low-protein food. This diet should be followed until maternal phenylalanine levels reach values that are safe for the foetus⁽¹²⁾.

If the phenylalanine concentration is too low and ranges from 60 to 120 $\mu\text{mol/L}$ (1–2 mg/dL), the intake of this amino acid is increased by 10%, and when it is lower than 60 $\mu\text{mol/L}$ (<1 mg/dL), it is increased by 25%. Undetectable concentrations indicate the need to increase intake by 50% for 1 day, continue the diet with its intake increased by 25% and control phenylalanine levels after 3 days of this management^(16,21).

oraz żywności niskobiałkowej. Taką dietę stosuje się do czasu uzyskania bezpiecznego dla płodu stężenia fenyloalaniny we krwi matki⁽¹²⁾.

Jeżeli stężenie fenyloalaniny jest zbyt małe i waha się w granicach 60–120 µmol/l (1–2 mg/dl), to podaż aminokwasu zwiększa się o 10%, natomiast gdy wynosi poniżej 60 µmol/l (<1 mg/dl), podaż zwiększa się o 25%. Stężenia nieoznaczalne są wskazaniem do zwiększenia podaży fenyloalaniny o 50% przez 1 dzień, następnie zaś kontynuowania diety z podażą zwiększoną o 25% oraz sprawdzenia stężenia fenyloalaniny po 3 dniach stosowania diety^(16,21).

Najnowsze zalecenia europejskie uznają za konieczne (na dowolnym etapie ciąży) zwiększenie podaży fenyloalaniny o 50–100 mg/dobę, jeżeli stężenie tego aminokwasu we krwi jest mniejsze niż 2 mg/dl⁽¹⁶⁾.

Wraz z wiekiem ciąży tolerancja fenyloalaniny wzrasta. Udział produktów naturalnych będących źródłem fenyloalaniny w kolejnych tygodniach trwania ciąży zazwyczaj może się zwiększać. Rozszerzanie diety odbywa się pod kontrolą lekarza i dietetyka.

BIĄŁKO

Źródłem białka dla pacjentek w ciąży są specjalnie opracowane bezfenyloalaninowe substytuty białkowe ze zwiększoną zawartością tyrozyny – aminokwasu deficytowego w PKU, dodatkowo wzbogacone w witaminy i składniki mineralne umożliwiające pokrycie zapotrzebowania organizmu kobiety i rozwijającego się płodu. Preparaty te różnią się od siebie formą, składem oraz właściwościami organoleptycznymi. Wybór preparatu zależy od akceptacji ciężarnej (tab. 3)⁽²²⁾.

Białko dostarczane w formie wolnych L-aminokwasów jest szybko utleniane, co ogranicza jego pełne wykorzystanie i dlatego jego podaż u kobiet chorych na PKU będących w ciąży jest 1,2–1,4-krotnie większa niż podaż białka u zdrowych ciężarnych (około 80% podaży białka stanowi preparat bezfenyloalaninowy)^(12,16–18).

Część badaczy sugeruje, że w pierwszym trymestrze ilość spożywanego białka powinna wzrosnąć do 1,1 g/kg m.c./dobę, a w drugim i trzecim – do 1,3–1,5/kg m.c./dobę⁽¹⁸⁾.

Uważa się, że niedostateczna ilość białka dostarczonego z preparatu bezfenyloalaninowego i żywności naturalnej, prowadząca do niedoboru takich aminokwasów, jak prolina, walina, metionina, izoleucyna, lizyna i arginina, może być przyczyną wrodzonych wad serca^(13,16).

ENERGIA

Zalecenia dotyczące dowozu energii dla kobiet w ciąży chorych na PKU są takie same jak dla kobiet zdrowych. Dostarczenie odpowiedniej ilości składników energetycznych zapobiega wykorzystaniu białka jako źródła energii i tym samym wzrostowi stężenia fenyloalaniny uwalnianej z peptydów we krwi, co zasługuje na szczególne podkreślenie^(1,2,17,22).

The latest European guidelines deem it essential to increase phenylalanine intake by 50–100 mg daily (at any stage of pregnancy) if its blood concentration is lower than 120 µmol/L (2 mg/dL)⁽¹⁶⁾.

Phenylalanine tolerance increases with the gestational age. The dietary intake of natural products that are sources of phenylalanine may increase in consecutive weeks of pregnancy. Diet extension must be supervised by a doctor and dietician.

PROTEIN

Protein is delivered to pregnant women using specially prepared phenylalanine-free protein substitutes with an increased content of tyrosine (a deficient amino acid in PKU), additionally enriched with vitamins and minerals to cover daily requirement of the woman and developing foetus. These products differ from one another in their form, composition and organoleptic properties. A choice of a product depends on patient acceptance (Tab. 3)⁽²²⁾.

Protein delivered in the form of free L-amino acids is rapidly oxidised, which reduces its full usage. That is why, its intake is 1.2–1.4 times higher in pregnant women with PKU than in healthy pregnant women (the phenylalanine-free product constitutes approximately 80% of the protein intake)^(12,16–18).

Some researchers suggest that protein intake should increase to 1.1 g/kg body weight daily in the first trimester and to 1.3–1.5 g/kg body weight daily in the second and third trimesters⁽¹⁸⁾.

Producent <i>Manufacturer</i>	Nazwa preparatu bezfenyloalaninowego dostępnego w Polsce <i>Name of phenylalanine-free products available in Poland</i>
Mead Johnson	Phenyl-Free 2HP <i>Phenyl-Free 2HP</i>
Nutricia	Milupa PKU 3 tempora PKU Lophlex LQ (10): Berries, Orange, Tropical, Citrus PKU Lophlex LQ (20): Berries, Orange, Tropical, Citrus XP Maxamum o smaku pomarańczowym
Vitaflo	PKU Cooler 10: Orange, Purple, Red, White PKU Cooler 15: Orange, Purple, Red, White PKU Cooler 20: Orange, Purple, Red, White PKU Express 15 o smaku: cytrynowym, pomarańczowym, owoców tropikalnych, neutralnym <i>PKU Express 15 is available unflavoured and in three different flavour options: orange, lemon and tropical</i> PKU Express 20 o smaku: cytrynowym, pomarańczowym, owoców tropikalnych, neutralnym <i>PKU Express 20 is available unflavoured and in three different flavour options: orange, lemon and tropical</i>

* Nazwy preparatów podano zgodnie z informacją na opakowaniu.
* Product names are presented as stated on the label

Tab. 3. Preparaty bezfenyloalaninowe stosowane u kobiet w ciąży chorych na PKU

Tab. 3. Phenylalanine-free products used for pregnant women with PKU

Podaż energii u kobiet chorych na PKU powinna być zwiększona już od pierwszych tygodni ciąży (tab. 4)⁽¹⁸⁾.

Źródłem energii są preparaty zawierające tłuszcze i węglowodany, węglowodanowe produkty PKU oraz tłuszcze. Cukier i słodycze, bogate w łatwo przyswajalną energię, nie mogą stanowić jej podstawowego źródła.

TŁUSZCZ

Tłuszcz jest niezbędnym składnikiem pokarmowym w okresie ciąży, stanowiącym bogate źródło nie tylko energii, ale również długołańcuchowych, nienasyconych kwasów tłuszczowych niezbędnych do prawidłowego rozwoju mózgu płodu. W czasie ciąży około 30–35% energii powinno być dostarczane w postaci tłuszczu. W przypadku kobiet, których dieta opiera się na preparacie bezfenylalaninowym niezawierającym tłuszczu, należy zwrócić szczególną uwagę na dostarczenie tego składnika z innych źródeł. Zalecane spożycie DHA wynosi 300 mg/dobę^(17,22).

WITAMINY I SKŁADNIKI MINERALNE

Restrykcyjna dieta niskofenylalaninowa, pozbawiona wielu wysokowartościowych produktów, bogatych nie tylko w białko, ale również w witaminy i składniki mineralne, może sprzyjać niedoborom mineralno-witaminowym w okresie ciąży. Substytuty białkowe wzbogaca się w witaminy i składniki mineralne, których podaż w diecie może być zbyt niska. Szczególnie istotne znaczenie mają witamina B₁₂ oraz kwas foliowy. Ich niedobory wiążą się ze wzrostem ryzyka wrodzonych wad serca u płodu^(12,13,17,18). Mogą się także rozwijać niedobory takich składników mineralnych, jak cynk i żelazo, występujących w wysokobiałkowych produktach naturalnych, niedozwolonych dla ciężarnych chorych na PKU, co skutkuje koniecznością suplementacji mineralno-witaminowej.

Nadmierna ilość retinolu w diecie powoduje hiperwitaminozę prowadzącą do wad wrodzonych czaszki, oczu, płuc i serca. Bezpieczna górna granica dobowej podaży aktywnej witaminy A pochodzenia zwierzęcego to 2800–3000 j.m.⁽¹²⁾. Witamina A w postaci karotenoidów nie powoduje hiperwitaminozy, ponieważ ich przekształcanie do aktywnej formy jest dostosowane do potrzeb organizmu⁽¹²⁾.

It is thought that insufficient amount of protein from phenylalanine-free products and natural food, which leads to deficiency of proline, valine, methionine, isoleucine, lysine and arginine, may cause congenital heart defects^(13,16).

ENERGY

Recommendations concerning energy intake for pregnant women with PKU are the same as for healthy women. Appropriate energy intake prevents the usage of protein as the source of energy, thereby preventing an increase in the concentration of phenylalanine released from peptides in blood, which is of particular importance and must be emphasised^(1,2,17,22).

Energy intake in PKU women should be increased in the first weeks of pregnancy (Tab. 4)⁽¹⁸⁾.

Sources of energy include products containing fats and carbohydrates, PKU carbohydrate products and fats. Sugar and sweets, which are rich in easily assimilated energy, cannot be its basic source.

FAT

Fats are essential dietary components during pregnancy. Not only are they a rich source of energy, but also contain long-chain unsaturated fatty acids essential for normal foetal brain development. During pregnancy, approximately 30–35% of energy should be delivered as fats. In the case of women whose diet is based on a phenylalanine-free product that does not contain fat, particular attention must be paid to the delivery of this component from other sources. The recommended intake of DHA is 300 mg daily^(17,22).

VITAMINS AND MINERALS

Restrictive low-phenylalanine diet, free from many high-quality products rich not only in protein, but also in vitamins and minerals, may lead to mineral and vitamin deficiency during pregnancy. Protein substitutes are enriched with vitamins and minerals which might be delivered in diet in insufficient amounts. Vitamin B₁₂ and folic acid are particularly important. Their deficiency is associated with increased risk of foetal cardiac defects^(12,13,17,18). Moreover, deficiencies of other minerals, such as zinc and iron, which

Wiek Age	Aktywność Activity			
	Poziom 1. Level 1	Poziom 2. Level 2	Poziom 3. Level 3	Poziom 4. Level 4
<19 lat <19 years	2255 kcal/dobę 2,255 kcal/day	2555 kcal/dobę 2,555 kcal/day	2855 kcal/dobę 2,855 kcal/day	3155 kcal/dobę 3,155 kcal/day
19–25 lat 19–25 years	2155 kcal/dobę 2,155 kcal/day	2455 kcal/dobę 2,455 kcal/day	2755 kcal/dobę 2,755 kcal/day	3055 kcal/dobę 3,055 kcal/day
>25 lat >25 years	2155 kcal/dobę 2,155 kcal/day	2355 kcal/dobę 2,355 kcal/day	2655 kcal/dobę 2,655 kcal/day	2955 kcal/dobę 2,955 kcal/day

Tab. 4. Podaż energii u kobiet chorych na PKU w zależności od wieku i aktywności fizycznej

Tab. 4. Energy intake in PKU women depending on age and physical activity

1.	Oznaczenie stężenia fenyloalaniny we krwi 1 raz w tygodniu w okresie prekoncepcyjnym <i>Determination of blood phenylalanine levels once a week in the preconception period</i>
2.	Oznaczenie stężenia fenyloalaniny 2 razy w tygodniu w okresie ciąży <i>Determination of blood phenylalanine levels twice a week throughout pregnancy</i>
3.	Oznaczenie stężeń kwasu foliowego, witaminy B ₁₂ , homocysteiny i/lub kwasu metylmalonowego, ferrytyny, pełnej morfologii prekoncepcyjnie i na początku ciąży oraz w przypadku wskazań klinicznych <i>Determination of the levels of folic acid, vitamin B₁₂, homocysteine and/or methylmalonic acid, ferritin and complete blood count in the preconception period, at the beginning of pregnancy and when clinically indicated</i>
4.	Stała kliniczna ocena odżywienia <i>Constant clinical assessment of nutrition</i>
5.	Wizyty w poradni chorób metabolicznych w każdym trymestrze ciąży <i>Consultation in a clinic of metabolic diseases in each trimester of pregnancy</i>
6.	Wizyty dodatkowe w zależności od wyników kontroli metabolicznej <i>Additional consultations depending on the results of metabolic control</i>
7.	Badanie ultrasonograficzne w 18.–22. tygodniu ciąży – ocena rozwoju narządów płodu <i>An ultrasound scan in week 18–22 of gestation for assessment of foetal organs</i>
8.	Badanie echokardiograficzne serca w ośrodku referencyjnym – w przypadku wysokiego stężenia fenyloalaniny na początku ciąży lub złej kontroli metabolicznej <i>Echocardiography in a referential centre if phenylalanine levels are high at the beginning of pregnancy or if metabolic control is poor</i>

Tab. 5. Podstawowe zasady opieki nad ciężarną chorą na PKU
Tab. 5. Basic principles of care for a pregnant patient with PKU

DIETA KOBIETY W CIĄŻY Z ŁAGODNĄ HIPERFENYLOALANINEMIA

Kobiety z łagodną hiperfenyloalaninemią, u których stężenia fenyloalaniny we krwi nie przekraczały 10 mg/dl i nie wymagały stosowania diety niskofenyloalaninowej, w czasie ciąży muszą pozostawać pod stałą opieką poradni chorób metabolicznych w celu utrzymania stężenia fenyloalaniny we krwi w zakresie 2–6 mg/dl. Może się to wiązać z koniecznością nieznacznej modyfikacji diety i częściowego uzupełniania podaży białka preparatem bezfenyloalaninowym. Regularna kontrola stężenia fenyloalaniny jest konieczna, gdyż bezpieczne dla matki stężenia tego aminokwasu we krwi mogą być niewystarczająco bezpieczne dla rozwijającego się płodu^(1,2,22).

PODSUMOWANIE

Dieta niskofenyloalaninowa jako metoda leczenia klasycznej postaci PKU jest restrykcyjną dietą eliminacyjną. Wymaga wykluczenia z codziennego jadłospisu wysokowartościowego białka naturalnego i zastąpienia go preparatami białkozastępczymi w ściśle określonej ilości. Dieta planowana indywidualnie dla każdej pacjentki w ciąży musi zawierać wszystkie składniki odżywcze, tak aby zapewnić prawidłowy wzrost i rozwój płodu. U ciężarnych z hiperfenyloalaninemią prawidłowe zbilansowanie diety z częściowym ograniczeniem podaży fenyloalaniny zabezpiecza potomstwo przed wystąpieniem zespołu PKU matczynej^(3,17,22). Należy pamiętać, że ciężarna chora na PKU wymaga szczególnie troskliwej opieki medycznej (tab. 5)⁽¹⁶⁾.

1.	Jeśli dziecko jest zdrowe, a matka choruje na PKU, nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią <i>If the child is healthy and the mother has PKU, there are no contraindications to breastfeeding</i>
2.	Jeżeli matka i dziecko są chore na PKU, możliwe jest karmienie piersią, ale konieczne jest uważne monitorowanie stężenia fenyloalaniny we krwi matki i dziecka <i>If both the mother and child have PKU, breast-feeding is possible but phenylalanine blood levels must be controlled in both the mother and child</i>

Tab. 6. Karmienie piersią przez kobiety chore na PKU
Tab. 6. Breast-feeding by women with PKU

are present in high-quality natural products but not allowed in pregnant women with PKU, might also develop. This makes it necessary to implement mineral and vitamin supplementation.

Excessive amounts of dietary retinol cause hypervitaminosis, which leads to congenital defects of the cranium, eyes, lungs and heart. A safe upper limit of daily intake of active vitamin A of animal origin is 2,800–3,000 IU⁽¹²⁾.

Vitamin A in the form of carotenoids does not induce hypervitaminosis as their transformation to the active form is adjusted to the needs of the organism⁽¹²⁾.

DIET IN PREGNANT WOMEN WITH MILD HYPERPHENYLALANINAEMIA

Women with mild hyperphenylalaninaemia, i.e. those with blood phenylalanine levels not higher than 10 mg/dL and who do not require low-phenylalanine diet, must remain under close surveillance of a metabolic diseases clinic throughout pregnancy in order to keep phenylalanine levels in the range of 2–6 mg/dL. This might be associated with a slight diet modification and partial supplementation of protein with a phenylalanine-free product. Regular control of phenylalanine levels is essential as blood concentrations that are safe for the mother may not be safe enough for the foetus^(1,2,22).

CONCLUSION

Low-phenylalanine diet as a form of treatment of classical PKU is a restrictive elimination diet. High-quality natural protein must be excluded from the daily diet and replaced with protein substitutes in strictly specified amounts. The diet is planned individually for each pregnant patient and must include all nutrients to ensure normal foetal growth and development. A properly balanced diet with partial reduction of phenylalanine intake in pregnant patients with hyperphenylalaninaemia protects children from maternal PKU syndrome^(3,17,22). It must be remembered that a pregnant patient with PKU requires particularly mindful medical care (Tab. 5)⁽¹⁶⁾.

Phenylketonuria in the mother is not a contraindication to breast-feeding of a healthy child. Recommendations concerning breast-feeding for PKU women are presented in Tab. 6⁽¹⁶⁾.

Fenylketonuria u matki nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią zdrowego niemowlęcia. Zalecenia dotyczące karmienia piersią przez matkę z PKU zostały przedstawione w tab. 6⁽¹⁶⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Sendeczka E, Żółkowska J: Leczenie fenylketonurii. In: Cabalska B (ed.): Wybrane choroby metaboliczne u dzieci. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 58–95.
2. Sendeczka E: Zespół fenylketonurii matczynej. In: Cabalska B (ed.): Wybrane choroby metaboliczne u dzieci. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 106–112.
3. Nowacka M: Analiza korelacji genotyp – fenotyp u dzieci z hiperfenylalaninemią. Praca doktorska, 1998.
4. Sendeczka E: Ocena wpływu hiperfenylalaninemii matki na rozwój płodu. Praca doktorska, 1995.
5. Rogowiecka E, Sendeczka E, Chazan B et al.: Zespół fenylketonurii matczynej jako problem położniczy – przedstawienie współczesnych poglądów i własnych doświadczeń klinicznych. Ginekol Pol 1998; 69: 1007–1015.
6. Dent C: Discussion of Armstrong MD: relation of biochemical abnormality to development of mental defect in phenylketonuria. In: Etiologic Factors in Mental Retardation: Report of the 23rd Ross Pediatric Research Conference, November 8–9, 1956. Ross Laboratories, Columbus, OH 1957: 32–33.
7. Hozyasz KK: 80-lecie fenylketonurii. Część III: Charles E. Dent – biochemik-naukowiec i klinicysta, który dostrzegł piętno choroby matki u potomstwa i zrutynizował badanie profilu aminokwasów. Pediatr Pol 2017; 92: 352–359.
8. Mabry CC, Denniston JC, Nelson TL et al.: Maternal phenylketonuria. A cause of mental retardation in children without the metabolic defect. N Engl J Med 1963; 269: 1404–1408.
9. Fish RO, Walker WA, Anderson JA: Prenatal and postnatal developmental consequences of maternal phenylketonuria. Pediatrics 1966; 37: 979–986.
10. Stevenson RE, Huntley CC: Congenital malformations in offspring of phenylketonuric mothers. Pediatrics 1967; 40: 33–45.
11. Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. N Engl J Med 1980; 303: 1202–1208.
12. Bernstein LE, Rohr F, Helm JR (eds.): Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Lessons from Metabolic University. Springer International Publishing, Cham 2015.
13. Yano S, Moseley K, Bottiglieri T et al.: Maternal Phenylketonuria International Collaborative Study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects. J Inher Metab Dis 2014; 37: 39–42.
14. 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.
15. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM et al.; American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee: Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med 2014; 16: 188–200.
16. van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K et al.: Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 743–756.
17. Acosta PB (ed.): Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury 2010.
18. Blau N (ed.): PKU and BH₄. Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn 2006.
19. Levy HL, Guldberg P, Güttler F et al.: Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. Pediatr Res 2001; 49: 636–642.
20. Michals-Matalon K, Platt LD, Acosta P et al.: Nutrient intake and congenital heart defects in maternal phenylketonuria. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 441–444.
21. Matalon KM, Acosta P, Azen C et al.: Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: effects of blood phenylalanine and nutrient intake. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1999; 5: 122–124.
22. Żółkowska J: Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci fenylketonurii. Stand Med Pediatr 2014; 11: 555–564.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.