

# دستورالعمل تشخیص فنیل کتونوری غیر کلاسیک

دفتر مدیریت بیماری های غیر واگیر

اداره ژنتیک

سال ۱۴۰۱

معاونت بهداشت

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

1438

## فنیل کتونوری ناشی از کمبود BH $\epsilon$ ( BH $\epsilon$ deficiency )

تتراهیدروبیوپترین (BH $\epsilon$ ) در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان دخالت دارد، بنابراین کمبود آن، سبب کمبود مشتقات نوروترانسمیترهای وابسته به تیروزین (دوپامین، اپی نفرین) و تریپتوفان (سروتونین) می‌شود. بیماران با روش‌های آنالیتیک و بیوشیمیایی مختلفی بر حسب نقص آنزیمی و طریقه توارث تشخیص داده می‌شوند. بیمارانی که با فنیل آلانین بالا تظاهر می‌کنند معمولاً در دوران نوزادی با برنامه‌های غربالگری PKU نوزادان قابل کشف هستند. گروهی که فنیل آلانین در آن‌ها بالا نیست از روی علائم و نشانه‌های بالینی تیپیک یا آنالیز متابولیت‌های نوروترانسمیترها در CSF توسط بررسی فیروبلاست‌های کشت داده شده پوست یا آزمون DNA قابل تشخیص هستند.

➤ اختلالات متابولیسم تتراهیدروبیوپترین شامل دو گروه است:

گروهی که با فنیل آلانین بالا همراهند که توارث اتوزوم مغلوب دارند:

- Dihydropteridine Reductase Deficiency (DHPR) ✓
- Pterin- $\epsilon$ -Carbinolamine Dehydratase (PCD) ✓
- 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin Synthase Deficiency (PTPS) ✓
- Autosomal Recessive GTP Cyclohydrolase I Deficiency (AR GTPCH) ✓

گروهی که بدون فنیل آلانین بالا تظاهر می‌یابند:

- Autosomal Dominant GTP cyclohydrolase I deficiency (AD GTPCH) ✓
- Sepiapterin Reductase Deficiency (SR) ✓

## تشخیص اختلالات تتراهیدروبیوپترین

غربالگری کمبود BH $\epsilon$  (Tetrahydrobiopterin) در هر فرم HPA با تست‌های زیر و با توجه به شرایط بیمار و دسترسی به امکانات استاندارد بررسی در کشور انجام می‌شود:

- ✓ آنالیزپترین‌ها (Pterine) در ادرار شامل نئوپترین و بیوپترین
- ✓ اندازه‌گیری فعالیت آنزیم DHPR در خون خشک شده روی کاغذ فیلتر
- ✓ تست BH $\epsilon$  loading برای تشخیص بیماران PKU غیر کلاسیک

در گذشته از تست BH $\epsilon$  Loading جهت افتراق فرمهای کلاسیک از غیر کلاسیک استفاده میشد ولی امروزه بیشتر در زمینه تعیین پاسخ دهی فرم کلاسیک به BH $\epsilon$  بیشتر کاربرد دارد. در حال حاضر پروتکل واحدی برای تست BH $\epsilon$  Loading وجود ندارد. ممکن است تست کوتاه مدت (۸ ساعت) و یا بلند مدت (۴۸-۷۲ ساعت) با دوزهای متفاوتی از BH $\epsilon$  (۲,۵ تا ۲۰ mg/kg) توصیه شود. روش پیشنهادی که اغلب در آن اتفاق نظر دارند شامل تجویز ۲۰ mg/kg قرص کووان یا BH $\epsilon$  یکبار در روز طی دو روز متوالی و جمع آوری نمونه در ساعت صفر و سپس هر ۸ ساعت طی ۷۲ ساعت میباشد. در بیماران مبتلا به کمبود PCD, AR GTPCH, PTSD طی ۸ تا ۱۲ ساعت افت چشمگیر در میزان فنیل آلانین نسبت به پایه دیده میشود اما در کمبود DHPR میزان افت کمتر و تاخیری میباشد.

آنالیز پترین، فولات و متابولیت‌های نوروترانسمیترها در CSF (در صورت امکان اندازه گیری پترینها و نوروترانسمیترها به همراه متابولیت‌های آنها، ۵ هیدروکس ایندول استیک اسید ۵-HIAA و همووالینیک اسید HVA و ۵-متیل تتراهیدروفولات ۵-MTHF در CSF)

اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی (اندازه گیری پرولاکتین: از انجایی که دوپامین مهار کننده ترشح پرولاکتین است اختلالات بیوسنتز دوپامین در بیماران PKU غیر کلاسیک میتواند با افزایش پرولاکتین همراه باشد و بعنوان یک مارکر ثانویه قابل استفاده است. البته در همه موارد افزایش پرولاکتین دیده نمیشود. بعنوان مثال در کمبود SR, AD GTPCH, میزان آن نرمال است و موارد مثبت کاذب آن نیز بالاست به همین جهت حساسیت و اختصاصیت کمی دارد و یک تست کمکی محسوب میشود.)

### تست BH<sup>۴</sup> loading برای تشخیص بیماران PKU کلاسیک پاسخ دهنده به BH<sup>۴</sup>

در صورت امکان در همه نوزادان در ابتدای تشخیص و قبل از شروع درمان، می توان تست BH<sup>۴</sup> loading را با دوز ۲۰ mg/kg انجام و در ساعت های صفر (قبل از مصرف قرص)، هشت، شانزده، بیست و چهار، و چهل و هشت ساعت پس از مصرف دارو سطح فنیل‌آلانین سرم را چک کرد. کاهش بیش از ۳۰٪ میزان فنیل‌آلانین نسبت به میزان پایه به منزله پاسخ درمانی در نظر گرفته شده و درمان با قرص کووان (BH<sup>۴</sup>) همزمان با رعایت ملاحظات تغذیه‌ای در کنار شیر فاقد فنیل‌آلانین ادامه می‌یابد.

دو روز متوالی به میزان ۲۰ mg/kg قرص BH<sup>۴</sup> مصرف می‌شود چنانچه به میزان ۱۰۰٪ یا بیشتر به مقدار پروتئین مصرفی بتوان اضافه نمود (رژیم آزاد) در حالی که فنیل‌آلانین در بیش از ۷۵٪ نمونه‌ها در محدوده قابل قبول باقی بماند تست مثبت محسوب می‌شود، لیکن برای سنجش دقیق پاسخ‌دهی به درمان بایستی در یک دوره ۶ ماهه دارو مصرف گردد تا پاسخ‌دهی ارزیابی شود.

- ✓ دوز درمانی با BH<sup>۴</sup>، ۱۰-۲۰ mg/kg است.
- ✓ چنانچه میزان فنیل‌آلانین بالاتر از محدوده قابل قبول بماند می‌توان درمان را قطع نمود.
- ✓ در نوزادان به دلیل اجتناب از تأخیر در درمان می‌توان تست ۲۴ ساعته انجام داد.

معاونت بهداشت

# برخورد با سطح فنیل آلانین بالا در غربالگری نوزادی:



نحوه انجام آزمایش فنیل کتونوری غیرکلاسیک در موارد مشکوک بیماری (کلیه موارد با سطح فنیل آلانین بالای ۲ میلی گرم بر دسی لیتر در نمونه HPLC):

۱. بیماران مشکوک به PKU غیرکلاسیک (BH<sub>4</sub> deficient)، توسط پزشک متخصص بیمارستان منتخب ( براساس استاندارد های بالینی کنترل PKU ) تعیین گردیده و بعد از هماهنگی با مسئول برنامه تشخیص pku غیرکلاسیک در بخش بیوشیمی انستیتوپاستور ایران جهت تشخیص نهایی به انستیتو پاستور معرفی و ارجاع داده میشوند.
  ۲. ضروری است داروهایی اعم از مولتی ویتامین، A+D و سایر مکمل ها به مدت ۳ روز قطع شوند. داروهای گروه BH<sub>4</sub> شامل کووان، لوودوپا، اسید فولینیک و ۵-متیل تیازوپریدین به مدت یک هفته قطع شوند. برای جلوگیری از صدمات وارده ناشی از تشنج، داروهای ضد تشنج بنا به صلاحدید پزشک معالج می توانند مصرف شوند.
  ۳. بیماران در روز های یکشنبه به کلینیک خدمات تخصصی انستیتو پاستور ایران مراجعه نمایند. لازم است از قبل با تلفن های ۰۲۱-۶۴۱۱۲۱۹۱ و ۰۲۱-۶۴۱۱۲۸۰۹ هماهنگی لازم را بعمل آورند.
  ۴. در روز مراجعه، بیماران مطابق دستورالعمل پیوست ناشتا باشند و از آنجا که برای تفسیر آزمایشات، اندازه گیری سطح فنیل آلانین خون در روز انجام آزمایش بیوپترین و نئوپترین ادرار ضروری می باشد، بیماران در خواست اندازه گیری میزان فنیل آلانین خون با روش HPLC را با مهر پزشک متخصص بیمارستان در برگه ای جداگانه به همراه داشته باشند.
- لازم به ذکر است که امکان ارسال فوری نمونه به جای اعزام بیمار (کمتر از ۳ ساعت از زمان نمونه گیری تا پذیرش نمونه در پاستور زمان ببرد) مسئول آزمایشات pku آزمایشگاه بیمارستان منتخب می تواند با هماهنگی مسئول بخش بیوشیمی انستیتو پاستور شرایط ارسال را سوال نموده و بعد از اطمینان از احراز آن نمونه را ارسال نماید.

معاونت بهداشت