

Phenylketonuria (PKU)

الفئة

أمراض وراثية أيضية

مجموعة الصلة

أمراض أيضية وراثية ناجمة عن تراكم سام (toxic accumulation IEMs)

الوراثة

صبغية جسمية متنحية

الجينات الطافرة

PAH

الأعراض

يسبب النقص بالإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز (PAH) عدم تحمل استهلاك الحمض الأميني الأساسي فينيل ألانين ويُحدث مجموعة من الاضطرابات. الأحماض الأمينية الأساسية هي تلك التي لا يستطيع الجسم إنتاجها بنفسه ويجب أن يحصل عليها من الطعام. يختلف خطر حدوث نتائج المرض غير المرغوب فيها حسب مقدار النقص في الإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز (PAH). بدون علاج فعال، تتطور لدى معظم المرضى الذين مع نقص كبير بالإنزيم، وهي حالة تعرف باسم PKU الكلاسيكي (بييلة الفينيل كيتون - Phenylketonuria)، إعاقة عقلية عميقة وغير قابلة للعكس. بما أن فينيل ألانين هو حمض أميني أساسي، تؤدي كمياته غير المناسبة أيضًا إلى تقييد النمو، صغر الرأس (microcephaly) ومشاكل النمو.

يعرف مرض PKU الكلاسيكي على أنه حالة يكون فيها تركيز الفينيل ألانين في الدم بدون علاج أعلى من 1200 ميكرومول لكل لتر. المرضى الآخرون الذين لا يتبعون نظامًا غذائيًا مخصصًا، ولديهم مستويات فينيل ألانين أعلى من المعدل الطبيعي ولكن أقل من 1200 ميكرومول لكل لتر دم، معرضون لخطر أصغر بكثير للإصابة بإعاقة عقلية تطورية إذا لم يحصلوا على علاج. يعاني مرضى PKU الكلاسيكي غير المعالجين من فرط فينيل ألانين الدم (hyperphenylalaninemia - مستوى فينيل ألانين مرتفع) بشكل شديد ومستمر. يتضرر التطور العقلي لدى هؤلاء المرضى دائمًا تقريبًا ويعانون من إعاقة عقلية شديدة ومن مشاكل سلوكية متماثلة تقريبًا.

علامات المرض الأخرى هي اختلاجات متكررة جدًا وصغر الرأس (microcephaly) بدرجة متغيرة. قد يسبب إفراز فائض الفينيل ألانين والنواتج الأيضية لهذا الحمض الأميني، أي المواد الوسيطة والمواد الناتجة عن العمليات الأيضية، رائحة جسم كريهة وأمراضًا جلدية مثل الإكزيما وهو مرض جلدي التهابي مزمن (المعروف لدى الجمهور العام على أنه ربو الجلد).

يُشارك الإنزيم PAH في تفكيك الحمض الأميني فينيل ألانين إلى حمض أميني آخر يسمى تيروزين. ولذلك، يؤدي نقص أو انعدام هذا الإنزيم إلى تراكم الفينيل ألانين غير المفكك وفي الوقت نفسه يقلل من مستويات التيروسين. يعاني مرضى الـ PKU الكلاسيكي من نقص الحمض الأميني تيروزين وكذلك من تثبيط الإنزيم تيروزيناز الذي يشارك في إنتاج الميلانين (صبغة) من التيروسين. تؤدي هذه الظواهر إلى انخفاض في تصبغ (تلون) الجلد والشعر.

يعاني مرضى الـ PKU الكلاسيكي من انخفاض في إنتاج الميالين أيضًا، وهو غلاف الألياف العصبية (axon – المحور العصبي) الذي يمنحها عزلاً كهربائياً عن البيئة والقدرة على نقل الدفعات العصبية بسرعة. تؤدي هذه الظاهرة في نهاية الأمر إلى تغيرات في المادة البيضاء (نسيج في الجهاز العصبي المركزي يحتوي على الألياف العصبية) التي تظهر في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي (MRI). بالإضافة إلى ذلك، تؤدي مستويات الفينيل ألانين المرتفعة بشكل كبير إلى انخفاض في مستويات الدوبامين، النورإبينفرين (النورأدرينالين) والسيروتونين، مما قد ينعكس في تغييرات ملحوظة في فحص EEG. هذه التغييرات قابلة للعكس إذا انخفضت مستويات الفينيل ألانين.

من المهم الحفاظ على مستويات فينيل ألانين طبيعية ابتداءً من مرحلة مبكرة في الحياة. لقد تمت دراسة العلاقة المتبادلة بين مستويات الفينيل ألانين المرتفعة في مرحلة مبكرة وانخفاض معدل الذكاء (IQ) على المدى الطويل بشكل جيد. أظهرت دراسات بمشاركة مرضى بالغين أن الحفاظ على مستويات فينيل ألانين طبيعية طوال الحياة له تأثير إيجابي على معدل الذكاء. تم الكشف عن انخفاض طفيف في معدل الذكاء بين المرضى الذين قلصوا من التزامهم بالنظام الغذائي قليل الفينيل ألانين في مرحلة البلوغ. تدعم هذه النتيجة التوصية الحالية بالحفاظ على نظام غذائي ملائم طوال الحياة. ومع ذلك، من المهم أن نشير إلى أن البالغين الذين يحافظون على نظام غذائي متشدد قليل الفينيل ألانين قد يعانون من مضاعفات ونتائج معرفية غير مثالية تؤثر على المهارات اللغوية، الذاكرة، مهارات التعلم والوظائف الإدارية (مثل التخطيط، حل المشكلات وغيرها).

هناك ارتفاع في مشاكل نفسية معينة لدى مرضى PKU الكلاسيكي الذين يتلقون علاجًا، مقارنةً بأشقائهم غير المرضى أو بأطفال آخرين يعانون من أمراض مزمنة. المرضى الذين لديهم مستويات فينيل ألانين مرتفعة، نتيجة لنظام غذائي أقل تشددًا عادة، يميلون إلى مدى انتباه قصير، معالجة أبطأ للمعلومات، وزمن استجابة حركية أبطأ (أي وقت أطول بين الأمر وتنفيذ الحركة). يبدو أن هذه النتائج ليست مرتبطة بمستويات الفينيل ألانين الحالية فقط ولكن أيضًا بتاريخ مستويات الفينيل ألانين لدى المريض. بالإضافة إلى ذلك، هناك شيوخ أعلى للقلق، الاكتئاب، الرهاب ونوبات الهلع لدى المرضى الذين تلقوا علاجًا في مرحلة مبكرة ولكنهم أوقفوا العلاج في العقد الثاني من حياتهم.

المرضى الذين تلقوا علاجًا في مرحلة مبكرة وأوقفوا العلاج لاحقًا معرضون أيضًا لخطر اضطرابات عصبية طفيفة مثل الرعشة ورد فعل أعلى من المتوسط في اختبار المنعكسات (brisk reflexes). في بعض الحالات، يكونون عرضة لاضطرابات عصبية أكثر خطورة مثل الشلل. عادةً ما يتم حلّ هذه الأعراض العصبية بالعودة إلى النظام الغذائي.

العلاقة بين كثافة العظام المنخفضة (Osteopenia - قلة العظم) ونقص الإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز (PAH) لا تزال قيد البحث، ولذلك من المهم متابعة صحة عظام المرضى عن كثب حتى يتم إجراء دراسات إضافية. قد يظهر نقص في فيتامين B12 عندما ينتقل المرضى إلى نظام غذائي أقل تشددًا في مرحلة المراهقة. هذا الفيتامين موجود في البروتينات الحيوانية. عندما يقلل المرضى مستويات مكملات الأحماض الأمينية التي يتناولونها، يستمرون عادة في اختيار الأطعمة قليلة البروتين وبالتالي يكونون معرضين لنقص فيتامين B12.

الحد الأقصى لشيوع المرض

10,000-1:5,000

التشخيص

ينبغي الاشتباه في نقص الإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز (PAH) بناءً على نتيجة إيجابية في فحص المواليد الجدد، الخصائص السريرية المناسبة للعمر، التصوير العصبي (neuroimaging) ونتائج داعمة من الفحوصات المخبرية. بيلة الفينيل كيتون (PKU) مدرجة في فحص المواليد الجدد في إسرائيل. وفقاً لما هو متبع في معظم دول الولايات المتحدة، يُجرى الفحص باستخدام قياس الطيف الكتلي جنباً إلى جنب (tandem mass spectrometry) على بقع دم جاف مأخوذة من عينة قد تم جمعها بعد مرور 24 ساعة منذ الولادة. في إسرائيل، يتم عادةً إجراء الفحص في عمر 48 ساعة بعد الولادة.

تواجه الفحوصات المتوفرة صعوبات في قياس تركيز الفينيل ألانين بدقة في المواليد الجدد قبل سن 24 ساعة، حيث يظهر فرط الفينيل ألانين (hyperphenylalaninemia) كارتفاع مرتبط بالوقت بتركيز الفينيل ألانين في الدم. مع ذلك، قد يكشف الفحص في هذه المرحلة المبكرة عن مولود مريض من خلال الكشف عن نسبة مختلفة بين الفينيل ألانين والثيروزين. لا توجد علامات جسدية لفرط فينيل ألانين الدم التي يمكن تمييزها لدى المولود بعد الولادة.

تظهر أعراض سريرية لدى المرضى الذين لا يتلقون علاجاً من الطفولة وحتى البلوغ. وتشمل هذه الأعراض: الصرع، إعاقة ذهنية بمستوى ما ومشاكل سلوكية تشمل خصائص طيف التوحد، ميزات شبيهة بمرض باركنسون خاصة لدى البالغين، رائحة جسم كريهة، أكزيما (ربو الجلد) وانخفاض التصبغ (التلون) في الجلد والشعر.

يجب الاشتباه في المرض أيضاً لدى امرأة لم تنجب في السابق ولديها تاريخ من الإجهاض المتكرر و/أو لديها طفل مع مجموعة أعراض تشمل الحجم الصغير، صغر الرأس أو تشوهات دماغية، تشوهات خلقية في القلب، تشوهات في الأطراف أو ارتباط المريء والقنطرة الهوائية (tracheoesophageal fistula).

يكشف فحص MRI للدماغ عن مرض تقدمي (تصاعدي) في المادة البيضاء، وهي النسيج الموجود في الجهاز العصبي المركزي الذي يحتوي على الألياف العصبية. يتم الكشف عن هذه الحالة لدى 90% من المرضى الذين يعانون من نقص في PAH، حتى في غياب أي دليل يشير إلى تدهور عصبي. تظهر أسوأ النتائج في فحص MRI لدى المرضى الأكبر سناً الذين لا يتبعون النظام الغذائي الملائم أو لا يلتزمون به ولدى أولئك الذين لا يتلقون أي علاج على الإطلاق.

تقترح دراسة من عام 2010 تفسيراً يفيد بأن مستويات الفينيل ألانين المرتفعة لدى المرضى غير المعالجين تمنع تكوين الميالين. الميالين هو غلاف الألياف العصبية (axon – المحور العصبي) الذي يمنحها عزلاً كهربائياً عن البيئة والقدرة على نقل الدفعات العصبية بسرعة. وفقاً لتلك الدراسة، يتكون الميالين لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً بمرحلة مبكرة بشكل طبيعي، ولكن قد تكون وظيفته متضررة.

تشمل النتائج المخبرية التي تدعم التشخيص نتائج فحص مستوى الأحماض الأمينية في الدم (plasma amino acid analysis). يتم الكشف عن تركيز فينيل ألانين في الدم أعلى من 1,200 ميكرومول لكل لتر في مرضى PKU الكلاسيكي الذين يعانون من فقدان الإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز (PAH). إذا أُجري تشخيص مبكر وبدأ العلاج في الأسبوع الأول أو الثاني من الحياة، لن تُشاهد مستويات الفينيل ألانين المرتفعة هذه حتى لدى أصعب المرضى.

النتيجة المخبرية الداعمة لدى المرضى الآخرين الذين يعانون من نقص ما غير مطلق في الإنزيم هي تركيز فينيل ألانين أعلى من 120 ميكرومول لكل لتر، بالإضافة إلى مستويات أعلى من الفينيل ألانين بالنسبة للتيروزين. النسبة الطبيعية بين الفينيل ألانين والتيروزين أصغر من 1، أي أن كمية الـ تيروزين أكبر. عندما تكون النسبة أكبر من 3، أي أن مستويات الفينيل ألانين أعلى بأكثر من ثلاثة أضعاف من مستويات الـ تيروزين، فإن النتيجة تدعم تشخيص نقص PAH.

النتيجة الإضافية التي تدعم التشخيص هي نتيجة طبيعية في فحص العامل المساعد BH4، وهو عامل مكمل للإنزيمات المشاركة في تفكيك الفينيل ألانين. تتيح النتيجة الطبيعية في هذا الاختبار استبعاد التشخيص التفريقي لمشكلة في BH4 وتدعم التشخيص بنقص إنزيم PAH. يمكن إجراء هذا الفحص بواسطة كروماتوغرافيا سائلة للبروتينات (نيوبترين وبيوبترين) التي تجرى على البول أو بقع الدم الجاف. وذلك لأن هذه البروتينات هي منتجات ثانوية للعملية الأيضية لـ BH4 (مستقلباته) وسيستبعد مستواها الطبيعي تضرر العملية الأيضية لـ BH4. هناك طريقة أخرى لاختبار سلامة العملية الأيضية لـ BH4 وهي فحص مستوى الإنزيم DHPH الضروري لإعادة تكوين (تجدد) BH4، ويتم إجراؤه في خلايا الدم الحمراء التي تُؤخذ عادةً من بقعة دم جاف.

يعتمد التشخيص النهائي لنقص PAH على تركيز فينيل ألانين أعلى من 120 ميكرومول لكل لتر بشكل ثابت، ونسبة غير طبيعية بين الفينيل ألانين والتيروزين لدى مريض لا يتلقى علاجًا، عملية أيضية طبيعية لـ BH4 و/أو الكشف عن نسختين من المتغير الجيني المسبب للمرض في جين PAH بواسطة فحص جيني جزئي. من الضروري الكشف عن نسختين من المتغير الجيني المسبب للمرض لأن المرض صبغي جسدي متنحي، بحيث يتطور المرض فقط لدى أشخاص مع نسختين من المتغير الجيني المسبب للمرض في جين PAH. التوصية هي عدم انتظار نتائج اختبار البروتينات أو الاختبار الجيني الجزئي من أجل بدء العلاج بنظام غذائي قليل الفينيل ألانين.

الفحوصات الجينية الجزئية الممكنة لتأكيد التشخيص هي فحص موجه للجين PAH أو لوحة متعددة الجينات. يتم إجراء الفحص الموجه أولاً من خلال تحديد تسلسل الجين PAH، وإذا لم يكشف الفحص عن نسختين من المتغير الجيني المسبب للمرض، يتم الاستمرار إلى تحليل الحذف والتضاعف في هذا الجين. كما يمكن أيضًا إجراء فحص موجه للكشف عن متغيرات جينية معينة مسببة للمرض تنتشر في مجموعات عرقية مختلفة وكذلك متغيرات جينية شائعة بشكل خاص في فئة سكانية معينة بسبب تأثير المؤسسين. في هذه الحالة، يكون مصدر الفئة السكانية مجموعة صغيرة من المؤسسين الذين كانت لديهم متغيرات جينية معينة مسببة للمرض في جين PAH وهي شائعة في هذه الفئة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إجراء لوحة متعددة الجينات تشمل جين PAH وجينات إضافية مرتبطة بالتشخيص التفريقي. يتيح فحص تسلسل الجين الموجه لجين PAH الكشف عن 97% - 99% من المرضى الذين لديهم متغيرات جينية مسببة للمرض، بينما يتم استخدام تحليل الحذف والتضاعف في أقل من 3% من الحالات.

العلاج الروتيني

يمكن أن يكون علاج المرضى الذين يعانون من نقص PAH في أي عمر معقدًا ويمكن تحسينه بواسطة فريق علاجي خبير يشمل أطباء، اختصاصيين بالتغذية، مستشارين بالوراثة، أخصائيين اجتماعيين، ممرضين واختصاصيين بعلم النفس. النظام الغذائي الذي يحد من استهلاك الفينيل ألانين هو عنصر رئيسي في علاج PKU الكلاسيكي، وهي حالة يكون فيها تركيز الفينيل ألانين في الدم أعلى من 1,200 ميكرومول لكل لتر بدون علاج. الهدف المتفق عليه من العلاج هو تطبيع تركيز الفينيل ألانين والتيروزين في الدم وبالتالي منع الضرر المعرفي.

نشرت الجمعية الدولية للأخصائيين بالتغذية الجينية-الأيضية (GMDI) إرشادات لإدارة النظام الغذائي لمرضى PKU ويتم تحديثها من حين لآخر. التوصية هي اتباع هذه الإرشادات من قبل كل مقدم رعاية صحية يدير النظام الغذائي لمرضى PKU والعمل بشكل وثيق مع أخصائيي التغذية ذوي المعرفة في معالجة وتحديد خطة علاج مرضى PKU.

تشمل التوصيات الغذائية التي تم نشرها في عام 2014 الحفاظ على مستوى فينيل ألانين في الدم يتراوح بين 120 و 360 ميكرومول لكل لتر طوال الحياة. يجب متابعة مستويات الفينيل ألانين بأعلى تكرر خلال الفترات التي تتم فيها عمليات الأيض البنائية (anabolism – بناء المواد) بشكل مكثف في الجسم مثل فترة الرضاعة، الطفولة والحمل. توصي معاهد الصحة الوطنية في الولايات المتحدة (NIH) بقياس مستويات الفينيل ألانين في الدم أسبوعيًا حتى عمر سنة، كل أسبوعين حتى سن 13 عامًا وشهريًا بعد ذلك. يجب إجراء فحوصات الفينيل ألانين بشكل منتظم، ومن الأفضل إجراؤها في كل مرة بعد تناول الطعام بساعتين أو ثلاث ساعات. من المهم أيضًا الامتناع عن فترات طويلة تكون فيها مستويات الفينيل ألانين منخفضة في الدم، حيث يكون ذلك ضارًا لتطور وأداء الدماغ.

يجب أن يقوم الطاقم الطبي بتقييم احتياجات المريض الغذائية وقدرته على الالتزام بالتوصيات. عند اختيار تدخل معين، يجب فحص ما إذا كانت لدى المريض إمكانية الوصول إلى طعام طبي، غذاء قليل البروتينات، أحماض أمينية محايدة كبيرة (LNAA) وسابروبتيارين، والتي تستخدم جميعها للحفاظ على مستويات الفينيل ألانين ضمن النطاق المرغوب. يجب أن يتضمن النظام الغذائي المخصص لطفل مع نقص في PAH حليب الأم و/أو الفورمولا كمصادر للفينيل ألانين. التوصية هي استهلاك الغذاء الطبي طوال اليوم للحفاظ على التحكم في العمليات الأيضية.

يمكن متابعة استهلاك الفينيل ألانين باستخدام عدة طرق. الطريقة الأكثر دقة هي حساب ميليغرامات الفينيل ألانين التي تم استهلاكها، بشرط أن تكون كمية الفينيل ألانين في كل منتج غذائي معروفة. الطريقة الأخرى هي جدول يعدّ الأطعمة المختلفة وعدد وحدات الفينيل ألانين في كل وجبة من كل طعام (exchanges of PHE)، حيث تمثل كل وحدة 15 ميليغرام من الفينيل ألانين. أسهل طريقة ممكنة في المرضى الذين لديهم تحمّل مرتفع نسبيًا للفينيل ألانين هي متابعة عدد غرامات البروتين المستهلكة بشكل عام، وهذه الطريقة تتيح للمرضى الاعتماد على ملصقات التغذية العادية الموجودة على المنتجات.

من المهم بالنسبة للمرضى الحفاظ على مستويات الفينيل ألانين في النطاق المرغوب، ولكن أيضًا الحفاظ على مستويات التيروزين. يجب الحفاظ على الإمداد الغذائي الموصى به (RDA) لمركبات غذائية أخرى من بينها الكالسيوم، فيتامين D، الحديد، وفيتامينات B. نظرًا لاستهلاك البروتين المحدود في النظام الغذائي، يجب المراقبة جيدًا وبموجب الحاجة إعطاء مكملات لعناصر مغذية دقيقة (micronutrients) من مصادر حيوانية، من بينها الفيتامينات والمعادن. يجب أن يقدم الطاقم الطبي استشارة وتربية طبية تتناسب مع احتياجات المريض و/أو مقدم الرعاية له، وذلك للمساعدة في الحفاظ على مستويات الفينيل ألانين المطلوبة طوال الحياة.

سابروبتيارين (sapropterin) (المعروف بالعلامة التجارية المسجلة "كوفن") هو نسخة اصطناعية من العامل المساعد BH4، وهو عامل مكمل للإنزيمات المشاركة في تفكيك الفينيل ألانين إلى التيروزين. يُعرّف المريض كمستجيب لـ BH4 إذا أظهر انخفاضًا بنسبة 30% بمستوى الفينيل ألانين في بلازما الدم استجابةً لإعطاء هذا المستحضر بجرعة 10-20 ميليغرام لكل كيلو غرام في اليوم. يجب تجربة العلاج بسابروبتيارين لكل مريض، باستثناء أولئك الذين لديهم متغيران جينيان مختلفان مسببان للمرض بحيث يؤدي الاثنان إلى فقدان كامل للإنزيم PAH الفعّال (null variants).

يجب تجربة العلاج بعد أن تصبح مستويات الفينيل ألانين مستقرة ويمكن الاستمرار في النظام الغذائي دون تغيير، بحيث يمكن نسب أي تغيير في مستويات الفينيل ألانين إلى الدواء. في بعض المرضى، تشكل تجربة هذا العلاج تحديًا. جرعة المستحضر الشائعة هي 20 ميليغرام لكل كيلوغرام في اليوم، وقد تؤدي الجرعة الأصغر إلى نتيجة سلبية خاطئة في اختبار استجابة المريض للعلاج.

يتوجب على المريض الذي يستجيب للعلاج بسابروبوتيرين أن يستمر في تناوله، إلى جانب نظام غذائي أكثر مرونة فيما يتعلق باستهلاك الفينيل ألانين، وذلك مع الحفاظ على تركيز الفينيل ألانين بين 120 إلى 360 ميكرومول لكل لتر. قد يستجيب معظم المرضى الذين لديهم PKU بدرجة شدة خفيفة إلى متوسطة للعلاج بسابروبوتيرين، بينما يستجيب ما يصل إلى 10% من مرضى PKU الكلاسيكي لهذا العلاج.

تناول الأحماض الأمينية المحايدة الكبيرة (LNAAAs) هو علاج آخر قد يؤدي لخفض تركيز الفينيل ألانين في بلازما الدم لدى المراهقين والبالغين المرضى. لا يجوز استخدام هذا العلاج للنساء في سن الخصوبة.

لا يوجد اتفاق بشأن علاج مرضى PKU غير الكلاسيكي، ويعتقد العديد من الخبراء أن القيود الغذائية ليست ضرورية للعديد من المرضى في هذه الفئة. تعالج معظم المراكز الطبية على الأقل جزءًا من المرضى الذين لديهم تركيز فينيل ألانين أعلى من 600 ميكرومول لكل لتر. لم تتم دراسة هؤلاء المرضى بشكل جيد. ومع ذلك، وبما أنه من المعروف أن مرضى PKU الكلاسيكي الذين تكون مستويات الفينيل ألانين لديهم في هذا النطاق يعانون من مشكلات عصبية نفسية حادة ومزمنة، يُوصى بنظام غذائي قليل الفينيل ألانين لهؤلاء المرضى أيضًا.

يعتبر العديد من الخبراء أن أولئك الذين لديهم نقص ب-PAH ومستويات الفينيل ألانين في بلازما دمهم أقل من 600 ميكرومول لكل لتر بشكل دائم، ولا يتبعون نظامًا غذائيًا مخصصًا، ليسوا معرضين لخطر أكبر من المعتاد لتطور إعاقات ذهنية، إصابة عصبية أو عصبية نفسية. ومع ذلك، بما أنه تم الكشف عن تغييرات نفسية عصبية لدى مرضى PKU الكلاسيكي أيضًا عندما كانت مستويات الفينيل ألانين بين 360 إلى 600 ميكرومول لكل لتر، يوصي خبراء آخرون بنظام غذائي مخصص لكل مريض مع مستوى فينيل ألانين أعلى من 360 ميكرومول لكل لتر (قبل البدء في النظام الغذائي). بناءً على ذلك، يمكن القول أنه لا يوجد اتفاق بشأن هؤلاء المرضى.

برامج قليلة فقط تبدأ العلاج عندما يكون مستوى الفينيل ألانين أعلى من 240 ميكرومول لكل لتر، والتوصية المتبعة هي عدم علاج المرضى الذين تكون مستويات الفينيل ألانين لديهم أقل من 360 ميكرومول لكل لتر. ومع ذلك، يجب متابعة مستوى الفينيل ألانين في بلازما الدم لدى الأطفال الذين تكون مستويات هذا الحمض الأميني لديهم أعلى من 120 ميكرومول لكل لتر. يجب أن تكون المتابعة وثيقة خلال أول سنتين من الحياة، ومن ثم مرة أو مرتين في السنة. يجب الحرص على تقديم استشارة للنساء في هذه المجموعة بشأن الخطر الذي يشكله تركيز الفينيل ألانين المرتفع في بلازما الدم على تطور الجنين.

بالإضافة إلى ذلك، يجب النظر في إجراء فحوصات عصبية عقلية للكشف عن صعوبات التعلم. يجب إحالة المرضى إلى العلاج التنموي لتحقيق أفضل النتائج التنموية. إن نجاعة فحص كثافة العظام (DXA) لدى المرضى محل جدل، ومع ذلك يجب التعامل مع صحة عظام المرضى كجزء من حالتهم الصحية العامة.

الخطورة الجينية لأفراد الأسرة

يتم توريث النقص بالإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز (PAH) بوراثة صبغيه جسمية متنحية، ولذلك يتطور المرض فقط لدى الأشخاص الذين لديهم نسختان من المتغير الجيني مسبب المرض في جين PAH. يحمل والدا المريض المتغير الجيني المسبب للمرض بشكل متغاير الزيجوت (obligate heterozygotes) على الأقل، أي أن كل واحد منهما يحمل نسخة واحدة على الأقل من المتغير الجيني المسبب للمرض في جين PAH وقد أورثاه لوالدين المريض. حاملو المرض متغايرو الزيجوت لا يعانون من أعراض ولا يكونون عرضة للإصابة بالمرض. كل واحد من إخوة المريض لديه احتمال بنسبة 25% لعدم وراثة أي متغير جيني مسبب للمرض، احتمال بنسبة 50% لوراثة نسخة واحدة من المتغير الجيني مسبب المرض (متغاير الزيجوت) وخطر بنسبة 25% لوراثة نسختين من المتغير الجيني المسبب للمرض والإصابة بالمرض.

يظهر نقص الإنزيم PAH بأشكال مرضية متنوعة في نفس العائلة (intrafamilial variability)، أي أن مظاهر المرض تختلف بين المرضى من نفس العائلة المصغرة أو الموسعة. لذلك، لا تكون مظاهر المرض لدى مريض معين متطابقة لدى إخوته المرضى ولا يمكن التنبؤ بمظاهر المرض التي قد ستظهر لديهم.

عندما يكون أحد الوالدين مريضًا والآخر سليم غير حامل للمرض، يكون الأبناء بالضرورة حاملين للمتغير الجيني المسبب للمرض بشكل متغاير الزيجوت (obligate heterozygotes). إذا كان أحد الوالدين مريضًا والآخر حامل لنسخة واحدة من المتغير الجيني المسبب للمرض، يكون لكل ابن احتمال بنسبة 50% ليكون حاملًا للمرض بشكل متغاير الزيجوت واحتمال بنسبة 50% بأن يكون مريضًا. عندما تكون الأم مريضة بـ PKU، يجب الحرص على تقديم استشارة لها بشأن الخطر الذي يشكله تركيز الفينيل ألانين المرتفع في بلازما الدم على تطور الجنين. كل أخ لوالد حامل للمرض بشكل متغاير الزيجوت لديه احتمال بنسبة 50% بأن يكون هو أيضًا حاملًا للمرض.

عندما يتم الكشف عن متغيرات جينية مسببة للمرض في جين PAH لدى أحد أفراد العائلة، يمكن إجراء اختبار حمل المرض لأفراد الأسرة المعرضين للخطر واختبارات ما قبل الزرع وما قبل الولادة في حالات الحمل مرتفعة الخطورة. التوصية هي فحص حمل المرض لدى أفراد الأسرة باستخدام فحص جيني جزيئي، وإذا لم يكن ذلك ممكنًا يمكن استخدام فحص بيوكيميائي. يعتمد الفحص البيوكيميائي على تركيز الفينيل ألانين والنسبة بين الفينيل ألانين والتيروزين في البلازما، مع أو بدون تحميل الفينيل ألانين. لا يمكن استخدام الفحص البيوكيميائي للكشف عن حمل المرض أثناء الحمل، أو بعده بقليل، أو أثناء استخدام حبوب منع الحمل، لأنه قد تبين أن الهرمونات المرتبطة بالحمل تغير النسبة بين الفينيل ألانين والتيروزين.

الوقت الأمثل لإجراء اختبار حمل المرض، استكشاف المخاطر الوراثية ومناقشة الاختبارات الممكنة قبل وأثناء الحمل، هو قبل بدء الحمل. يوصى بتقديم استشارة وراثية تتضمن مناقشة المخاطر المحتملة للجنين والخيارات المختلفة ليصبحوا آباء، للشباب المرضى، لحاملي المرض أو الذين في خطر بأن يكونوا حاملين للمرض. نظرًا لاحتمال تحسن طرق الاختبار وفهم الجينات، آليات المرض والأمراض في المستقبل، يجب التفكير في الاحتفاظ بعينة الحمض النووي (DNA) في بنك الحمض النووي للأشخاص الذين لم يتم تأكيد تشخيصهم بواسطة الاختبارات المتوفرة حاليًا.