

Joanna Żółkowska<sup>1,2</sup>, Kamil K. Hozyasz<sup>1</sup>, Maria Nowacka<sup>1,2</sup>

# ZMIENNOŚĆ TOLERANCJI FENYLOALANINY U CHORYCH NA PKU W CIĄŻY POJEDYNCZEJ I BLIŹNIACZEJ – OBSERWACJE I DOŚWIADCZENIA Z JEDNEGO OŚRODKA DIAGNOSTYCZNO-LECZNICZEGO (DONIESIENIE WSTĘPNE)

## SINGLETON AND TWIN PREGNANCIES OF PKU PATIENTS – INDIVIDUAL VARIABILITY OF PHENYLALANINE TOLERANCE: EXPERIENCE OF A SINGLE TREATMENT CENTER (PRELIMINARY REPORT)

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Przykliniczna Poradnia Fenylketonurii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

### Streszczenie

Podłożem fenylketonurii (PKU) jest dziedziczony autosomalnie recesywnie niedobór hydroksylazy fenylalaniny, który powoduje nadmierne gromadzenie się fenylalaniny (Phe) we krwi i mózgowiu. Ograniczenie podaży Phe w diecie ma na celu umożliwienie utrzymywania się stężenia tego aminokwasu we krwi w rekomendowanym przedziale 120-360  $\mu\text{mol/L}$ . W praktyce klinicznej ocena tolerancji Phe opiera się na częstych oznaczeniach stężenia aminokwasu w powiązaniu z analizą jądłospisów. Nieleczona PKU u kobiety w wieku prokreacyjnym może prowadzić do rozwoju zespołu fenylketonurii matczynej u potomstwa.

**Celem pracy** była analiza wpływu ciąży wielopłodowej na tolerancję fenylalaniny, wykorzystująca obserwacje ciąż pojedynczych i bliźniaczych u kobiet chorych na PKU stosujących dietę niskofenylalaninową.

**Pacjenci i metody:** Retrospektywnie analizowano ciążę pojedynczą i bliźniaczą u 3 chorych na PKU, stosujących dietę niskofenylalaninową. Wszystkie pacjentki były objęte opieką wyspecjalizowanego dietetyka oceniającego tolerancję Phe. Analizowano wiek ciążowy wprowadzenia diety, przyrost masy ciała w czasie ciąży, odsetek oznaczeń Phe poza zakresem referencyjnym oraz pomiary noworodków, z których żaden nie chorował na PKU.

**Wyniki:** Całkowity wzrost tolerancji Phe i jego wzorzec w ciążach pojedynczych i mnogich różnił się istotnie u każdej z pacjentek. W ciążach pojedynczych i mnogich tolerancja Phe wzrosła o 579%/468%, 674%/261% i 427%/236% u chorych z genotypem Q383X/R408W, EX3DEL/EX3DEL, R281L/R408W. W ostatnich 10 tygodniach ciąży wzrost tolerancji Phe sięgał odpowiednio 62%/149%, 33%/64% i 37%/40%. Stopień zwiększenia masy ciała ciężarnej oraz płodu nie umożliwiał przewidywania zmian tolerancji Phe.

**Wnioski:** Poznanie tolerancji Phe w ciąży pojedynczej u chorej na PKU nie było pomocne w prognozowaniu dopuszczalnej podaży tego aminokwasu w ciąży bliźniaczej. Niezbędne są dalsze badania nad metabolizmem Phe w ciąży w celu opracowania zaleceń ułatwiających kompleksową opiekę nad chorymi na PKU w wieku rozrodczym.

**Słowa kluczowe:** ciąża bliźniacza, cechy przebiegu ciąży, rozbieżność masy urodzeniowej, tolerancja fenylalaniny, oddziaływania matczyno-płodowe, PKU

**Abstract**

Phenylketonuria (PKU) is the autosomal recessive deficiency of phenylalanine hydroxylase resulting in the accumulation of phenylalanine (Phe) in blood and in the brain. Phe restriction in a patient's diet is determined depending on the amount of Phe intake which allows for stable blood Phe levels within the therapeutic range of 120-360 μmol/L. In clinical practice the empirical determination of Phe tolerance relies on frequent assessment of blood Phe concentrations in relation to Phe intake from food records. Untreated maternal PKU may lead to maternal PKU syndrome in offspring.

**The objective** of the study was to compare Phe tolerance during the course of singleton and multiple pregnancies of PKU patients.

**Case subjects and methods:** The cases reviewed included three sets of classical PKU-affected Polish women on a low-phenylalanine diet during the course of singleton and twin pregnancies and their PKU-unaffected newborns. All the patients were under regular supervision of a metabolic dietitian to stabilize blood Phe levels and determine Phe tolerance. Data on pregnancy weight gain, the gestational age when the diet initiated, the percent of Phe assessments <120 μmol/L and >360 μmol/L, as well as offspring birth measurements were analyzed.

**Results:** The total increase in Phe tolerance and its pattern during the course of singleton and twin pregnancies differed remarkably in each patient. Three PKU women (Q383X/R408W, EX3DEL/EX3DEL, R281L/R408W) increased their Phe tolerance in singleton and twin pregnancies by 579%/468%, 674%/261%, and 427%/236%, respectively. During the last 10 weeks of singleton and twin pregnancy Phe tolerance showed an increase by 62%/149%, 33%/64%, and 37%/40%, respectively. The analysis of predictors for Phe tolerance showed that an individual's weight gain and the fetal weight gain as estimated from liveborn birth-weight data had no predictive capacity.

**Conclusions:** Individual Phe tolerance in singleton pregnancies of PKU patients does not predict tolerance in twin pregnancy. Further research on the growing population of multiple pregnancy PKU patients is necessary to provide evidence-based guidelines to optimize the treatment of PKU in females of childbearing age.

**Key words:** twin pregnancy, pregnancy characteristics, birthweight discordance, phenylalanine tolerance, maternal-fetal interactions, PKU

DEV PERIOD MED. 2017;XXI,4:344-360

Fenylketonuria klasyczna (OMIM 261600; PKU) jest najczęściej występującym wrodzonym zaburzeniem metabolizmu aminokwasowo-białkowego [1]. Choroba dziedziczy się autosomalnie recesywnie i jest skutkiem mutacji genu *PAH*, powodujących zmniejszenie aktywności hydroksylazy feniloalaninowej (PAH), która, głównie w wątrobie, przekształca aminokwas feniloalaninę (Phe) w tyrozynę. Trwałemu uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego i innym objawom PKU można skutecznie zapobiegać poprzez wczesne zastosowanie diety niskofeniloalaninowej [1, 2]. W 1956 r. Dent [3, 4] jako pierwszy wniosł, a w 1963 r. Mabry i wsp. [4] przedstawili obserwacje potwierdzające zależność pomiędzy (nieleczoną) PKU u kobiety w ciąży a zaburzoną jej potomstwa. W kolejnych latach udowodniono, że hiperfeniloalaninemia w ciąży może być przyczyną embriopatii, obejmującej m.in. zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego, małogłowie, wady wrodzone, w tym wady serca, oraz nieprawidłowy rozwój psychiczny i intelektualny [5], co zbiorczo określa się terminem zespołu fenylketonurii matczynej (MPKU). Na model zapobiegania MPKU składa się precyzyjne utrzymywanie ograniczonego dowozu Phe już od okresu prekonceptyjnego, tak by: 1. stężenie we krwi tego aminokwasu mieściło się w arbitralnie ustalonym przedziale 120-360 μmol/L (2-6 mg%) a restrykcja nie kolidowała

z ciążowym anabolizmem, 2. uzyskać pełne pokrycie zapotrzebowania na inne składniki pokarmowe i energię [2]. Nadal algorytmy stosowania diety niskofeniloalaninowej są stale niedoskonałe zwłaszcza w zakresie przewidywania zmian tolerancji Phe w przebiegu ciąży [2, 6].

Ciąże wielopłodowe, w praktyce w większości bliźniacze (97-98%), występują coraz częściej, co przede wszystkim wiąże się ze stosowaniem inwazyjnych technik wspomaganego rozrodu oraz wzrastającym wiekiem kobiet zachodzących w ciążę. W Europie na przełomie XIX i XX wieku częstość rodzenia się bliźniąt wynosiła 14-15/1000 porodów i zmalała do ok. 9-10/1000 porodów w latach 70-tych XX wieku, korelując z urbanizacją i obniżaniem się średniego wieku matek w coraz mniej dzietnych rodzinach. Ostatnie lata charakteryzuje szybki wzrost częstości ciąż bliźniaczych do ponad 15/1000 porodów (>3% noworodków stanowią bliźnięta). Ciąża mnoga stanowi czynnik ryzyka hipotrofii płodu i powikłań okołoporodowych [7-9].

Podobnie, jak w populacji ogólnej ciążę mnogie stanowią źródło problemów medycznych, a w części i etycznych, także w rodzinach osób chorych na PKU. Znane są przypadki selektywnej aborcji jednego bliźnięcia po ustaleniu rozpoznania PKU [10]. Badania preimplantacyjne, wykluczające PKU przeprowadzane na życzenie par o wysokim ryzyku posiadania chorego potomstwa,

jak i inne procedury wspomaganego rozrodu, związane z transferem kilku zarodków, mogą prowadzić do ciąży wielopłodowych [10, 11]. Niestosowanie lub wadliwe prowadzenie diety niskofenyloalaninowej u chorej na PKU często skutkuje nieprawidłowym rozwojem płodu i decyzją o przerwaniu ciąży, zarówno pojedynczej, jak i mnogiej [12-16].

Badacze zajmujący się PKU wielokrotnie wykorzystywali model bliźniąt [17-19]. Wykazywano zmienność obrazu klinicznego choroby u osobników z tymi samymi mutacjami *PAH* porównując rodzeństwa, w tym zarówno bliźnięta dwujajowe [20], jak i jednojajowe [17, 21]. W 1995r. Verkerk i van der Meer z uniwersyteckiego szpitala w Maastricht [22] przedstawili, interesujący a niejasny co do pierwotnej przyczyny, przypadek noworodka płci męskiej z wysokim stężeniem Phe w 7 dniu życia i jego siostry bliźniaczki z prawidłowym wynikiem badania przesiewowego, u której do wczesnego rozpoznania PKU doszło dzięki bezwarunkowej dociekliwości klinicystów. W opisie 18 chorych na PKU z Rumunii 22% stanowiły bliźnięta jednojajowe [23]. Niekiedy jedno z bliźniąt, chore na PKU, swoimi potrzebami odnośnie terapii, przerasta wydolność rodziny i staje się przyczynkiem dla interwencji instytucji strzegących praw dziecka, która przypuszczalnie w przypadku niewystąpienia choroby nie byłaby konieczna [24].

Przedstawiano różny przebieg kliniczny ciąży i laktacji u jednojajowych bliźniaczek chorych na PKU [25, 26]. W 1979 r. Smith i wsp. [27] opisali ciężką wadę serca u dziecka matki chorej na PKU, urodzonej z ciąży dizygotycznej a leczonej dietą niskofenyloalaninową przez pierwszych 12 lat życia i po przerwie dopiero od 7 tygodnia ciąży. Pojedynczo raportowano przypadki MPKU w ciążach pojedynczych i bliźniaczej, zarówno mono- jak dizygotycznej, pacjentek nieleczonych [28,29]. W 1982r. Levy i wsp. [30] opisali kobietę, u której do rozpoznania PKU prowadziło stwierdzenie przejściowej hiperfeniloalaninemii u jednego z dwujajowych bliźniąt z małopłowiem w badaniu przesiewowym noworodków. Potomstwo z kolejnych ciąży bez włączenia lub z relatywnie późnym włączeniem diety rozwijało się nieprawidłowo [30], co można uznać za typowy skutek braku leczenia. Obserwacje serii ciąży różnych pacjentek z PKU i ich potomstwa, wśród którego znajdowały się bliźnięta, przedstawiło kilka zespołów badaczy (1 ciąża bliźniacza spośród 5 opisanych [13], 1/30 [16], 1/39 [31], 2/48 [32] oraz 1/63 [14]). Naughten i Saul [32] opisali wystąpienie wady serca u obu bliźniąt urodzonych przez kobietę nie stosującą diety, jak i bliźniaczego potomstwa pacjentki będącej na diecie dopiero od 5 miesiąca ciąży. W publikacjach Maillot i wsp. [6] oraz Lee i wsp. [33] zawarto informacje o wykluczeniu ciąży bliźniaczych ze szczegółowych analiz zaburzonej prokreacji w PKU.

W 1984 r. Levy i wsp. [34] postulowali brak istotnego wpływu płodu na homeostazę Phe u ciężarnej chorej na PKU na podstawie analizy stężenia tego aminokwasu we krwi 4 matek z hiperfeniloalaninemią oraz w żyłnej i tętniczej krwi pępowinowej podczas porodu, co było zgodne z wcześniejszymi obserwacjami porównywalnego ryzyka wystąpienia MPKU zarówno u potomstwa z jedną mutacją *PAH*, jak i z dwoma zmutowanymi allelami.

U kobiet chorych na PKU, leczonych dietą niskofenyloalaninową, obserwuje się zazwyczaj istotny wzrost tolerancji Phe w ciąży [6]. W 2008r. Kohlschütter i wsp. [35] przedstawili interesujący opis pojedynczych ciąży u trzech kobiet chorych na PKU, stosujących dietę. U kobiet tych dwa płody były nosicielami jednej mutacji *PAH* a jeden płód był homozygotą *PAH* R408W. W ciążach z heterozygotycznym płodem udokumentowano systematyczny duży wzrost tolerancji Phe, natomiast ciążę z homozygotą mutacji *PAH* charakteryzowały trudności w dopasowaniu diety do zapotrzebowania białkowo-kalorycznego, co skutkowało m.in. dużym przyrostem masy ciała ciężarnej. Próby zwiększenia podaży newralgicznego aminokwasu bezwarunkowo skutkowały przekroczeniami górnej granicy dopuszczalnego stężenia Phe we krwi [35]. Na tej podstawie wnioskowano o istotnym (klinicznie) uczestnictwie wątroby płodu w metabolizmie Phe u leczonych ciężarnych z PKU.

Celem pracy była analiza wpływu ciąży wielopłodowej na tolerancję fenyloalaniny, wykorzystująca obserwacje ciąży pojedynczych i bliźniaczych u kobiet chorych na PKU stosujących dietę niskofenyloalaninową.

## UCZESTNICZKI BADANIA I METODY

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej kobiet chorych na PKU z wywiadem ciąży mnogiej i pojedynczej, podczas których leczono je dietą niskofenyloalaninową w Poradni Fenylketonurii przy Klinice Pediatrii IMiD. Zidentyfikowano 3 pacjentki, posiadające potomstwo z jednej ciąży bliźniaczej i jednej pojedynczej. W momencie zajścia w ciążę wiek kobiet mieścił się w przedziale 24-32 lata.

Analizowano tolerancję Phe w okresie prekonceptyjnym oraz w ciąży w zależności od liczby płodów, masy ciała i jej przyrostu u ciężarnej, wskaźnika masy ciała (BMI) ciężarnej, masy urodzeniowej potomstwa i estymowanych jej zmian w okresie życia płodowego z wykorzystaniem siatek centylowych dla dzieci z ciąży pojedynczych i bliźniaczych [36, 37]. Zmiany tolerancji Phe obliczano na podstawie dostarczanych przez pacjentki dzienników diety w wytypowanych okresach. Stopień rozbieżności masy urodzeniowej bliźniąt obliczano według wzoru:

$$\frac{\text{masa większego} - \text{masa mniejszego}}{\text{masa większego}} \times 100\%.$$

Zgodnie z piśmiennictwem rozbieżność co najmniej 15% uznano za istotną klinicznie [38-39].

## WYNIKI

U wszystkich trzech chorych na PKU pierwsza ciąża była pojedyncza (tab. I). Średni wiek zajścia w ciążę pojedynczą i bliźniaczą wynosił odpowiednio:  $25 \pm 2$  lata i  $29 \pm 2$  lata. Wskaźnik masy ciała (BMI) przed zajściem w ciążę bliźniaczą był większy niż przed ciążą pojedynczą u dwóch z trzech pacjentek (tab. I). Różnica pomiędzy końcowym BMI w ciąży bliźniaczej i pojedynczej mieściła się w zakresie 0,1-5,4. Tylko u jednej chorej w każdej z dwóch ciąży dietę niskofe-

nyloalaninową stosowano już od okresu prekonceptyjnego (tab. I). U wszystkich trzech kobiet odsetek nieprawidłowych wysokich wyników oznaczeń stężenia Phe we krwi był większy w ciąży bliźniaczych, natomiast odsetek nieprawidłowo małych stężeń Phe był większy w ciąży jedнопłodowych u dwóch ciężarnych (ryc. 1, 2 i 3; tab. I). U każdej ciężarnej dobowy podaż białka i energii była większa w ciąży bliźniaczej w porównaniu z pojedynczą (tab. I).

Ciąże mnogie zakończyły się wcześniej od pojedynczych o średnio 2,7 tygodnia (tab. II). Bliźnięta były dwujajowe tej samej płci różnej od płci rodzeństwa z ciąży pojedynczej. Najmniejsza urodzeniowa masa ciała potomstwa z ciąży pojedynczej i mnogiej wynosiła odpowiednio 3120 g i 1890 g. Różnica masy ciała w parach potomstwa sięgała od 40 g do 680 g. W dwóch ciążyach wystąpił istotny klinicznie stopień rozbieżności urodzeniowych mas ciała (pacjentka 1-17%, pacjentka 3-19%). Najmniejsze obwody głowy stwierdzono u bliźniąt (30 cm; <10c) pacjentki 1, urodzonych w 35 tygodniu ciąży, i donoszonego noworodka (31 cm; -3 SD) z pojedynczej ciąży chorej, która dietę niskofenyloalaninową wprowadziła dopiero w drugim trymestrze ciąży (tab. II). U żadnego z dzieci nie rozpoznano PKU a stężenia Phe w przesiewowym badaniu noworodków nie przekraczały 113  $\mu\text{mol/L}$  (1,89 mg%). Poza jednym przypadkiem spodziewania, nie stwierdzono u potomstwa innych wad budowy ciała o podłożu zaburzonej organogenezy (tab. II).

Zwiększenie dobowej tolerancji Phe przez całą ciążę wynosiło od 506 mg (ciąża mnoga, pacjentka 2) do maksymalnie 1338 mg (ciąża pojedyncza, pacjentka 1), ryc. 1, 2 i 3. Zaawansowaniu ciąży towarzyszył wzrost tolerancji Phe w stosunku do masy ciała chorych na PKU (tab. III). U pacjentki 1 i 3 w ciąży bliźniaczej tolerancja Phe osiągała podobne wartości co w ciąży pojedynczej w tym samym wieku (tab. III i IV). U pacjentki 2 tolerancja Phe była skrajnie, nawet ponad dwukrotnie (w 29 tygodniu ciąży), mniejsza w ciąży bliźniaczej, osiągając przed rozwiązaniem nieco ponad 60% wartości wyliczanej dla ciąży pojedynczej (ryc. 2 i tab. IV). Pomiędzy 25 a 34 tygodniem ciąży tolerancja Phe w przeliczeniu na szacowaną masę płodu/ów zmniejszyła się w ciąży pojedynczej i mnogiej u pacjentki 1, 2 i 3 odpowiednio o: 49,8% i 34%, 52,2% i 45,9% oraz 32,6% i 46,8% (tab. IV). W tym samym okresie tolerancja Phe w przeliczeniu na szacowaną masę płodów w ciążyach bliźniaczych stanowiła od 46% do 63%, od 23% do 30% i od 29% do 49% wartości z ciąży pojedynczych odpowiednio u pacjentki 1, 2 i 3 (tab. IV).

U każdej chorej stwierdzono większy wzrost tolerancji Phe w ciąży pojedynczej niż bliźniaczej zarówno przez pierwsze 34 tygodnie (cezura przyjęta w związku z zakończeniem się ciąży bliźniaczej pacjentki 1 w 35 tygodniu i dostępnością ostatnich obliczeń tolerancji Phe z przedostatniego tygodnia) jak i przez cały czas jej trwania (tab. V). Jednakże w ostatnich 10 tygodniach ciąży mniejszy wzrost tolerancji Phe w ciąży pojedynczej w porównaniu do ciąży bliźniaczej, bezwzględny i procentowy, stwierdzono u pacjentki 1 (tab. V).

## DYSKUSJA

W 2009r Didycz i wsp. [42] opisali 50 ciąży u 21 pacjentek z hiperfenyloalaninią, objętych specjalistyczną opieką w Małopolsce. Wywiad położniczy jednej kobiety obejmował pierwszą ciążę bez stosowania diety niskofenyloalaninowej, z której hipotroficzne dziecko zmarło, oraz nieplanowaną kolejną ciążę z dietą od 6 tygodnia jej trwania, zakończoną w 40 tygodniu narodzinami zdrowych bliźniąt o masie ciała 2130 g i 2240 g.

Nasza praca stanowi pierwszą w Polsce, oraz, w świetle znanego nam piśmiennictwa, pod względem szczególności opracowania przypuszczalnie także pionierską na świecie, próbę analizy serii ciąży mnogich u kobiet chorych na PKU na diecie niskofenyloalaninowej (włączonej najpóźniej od 4 tygodnia ciąży).

Wielkość wzrostu Phe przez całą ciążę pojedynczą a także jej zmiany w okresie bezpośrednio poprzedzającym rozwiązanie, czy ich powiązanie z masą ciała ciężarnej oraz estymowaną masą płodu, nie umożliwiały przewidywania ilościowej tolerancji Phe w ciąży bliźniaczej. Postulowanego, przez badaczy niemieckich, proporcjonalnego udziału wątroby płodu, bez defektu metabolizmu, w zwiększaniu tolerancji Phe [35] nie potwierdziły nasze obserwacje ciąży bliźniaczych. Dalszych badań będzie wymagać wyjaśnienie, dlaczego nawet w ciąży z dwoma dużymi płodami, o łącznej masie urodzeniowej ponad dwukrotnie większej niż w ciąży pojedynczej (pacjentka 3), całkowita tolerancja Phe była mniejsza a po przeliczeniu na masę płodową pomiędzy 30 i 34 tygodniem ciąży nie osiągała nawet 50% wartości stwierdzanej w ciąży pojedynczej. Uwzględniając dynamikę wzrastania tolerancji Phe w ostatnich tygodniach ciąży bliźniaczej, jedynie w przypadku niewystąpienia porodu przedwczesnego (35 tydzień ciąży) u pacjentki 1 można byłoby oczekiwać zrównania lub przekroczenia wartości z ciąży pojedynczej. Niemniej w przeliczeniu na masę płodową do 34 tygodnia ciąży tolerancja w ciąży bliźniaczej była o ponad połowę mniejsza niż w ciąży pojedynczej.

Mniejszy w porównaniu z ciążą pojedynczą wzrost tolerancji Phe w ciąży bliźniaczej u kobiet chorych na PKU jest zaskakujący. Dla wyjaśnienia tego zjawiska niezbędne będzie odstępianie od praktyki wyłączenia pacjentek z ciążą mnogą z prac obserwacyjnych poświęconych zmianom tolerancji Phe u chorych w wieku prokreacyjnym [6,33], co przypuszczalnie umożliwi zgromadzenie danych dla wnioskowania o fizjopatologicznym podłożu. Ciąża wielopłodowa jest powiązana ze zwiększoną aktywnością mało poznanych mediatorów płodowo-łożyskowych, oddziałujących na metabolizm kobiety [43-46], co skutkuje m.in. pobudzeniem wydzielania hormonów tarczycowych [47], które część białek transportowych, jak LAT1 i LAT2, wspólnie wykorzystują z dużymi neutralnymi aminokwasami (jak np. Phe) [48, 49], oraz syntezy niektórych białek w wątrobie [50]. Na obecnym etapie poznania zagadnienia można tylko wysunąć wstępną hipotezę, że w porównaniu do ciąży pojedynczej zwiększonemu zapotrzebowaniu na Phe i jej przemianie w wątrobie płodów w ciąży bliźniaczej może towarzyszyć zmieniona dystrybucja fenyloalaniny i przyspieszony metabolizm białkowy w organizmie matki

Tabela I. Charakterystyka 6 ciąży, w tym 3 bliźniaczych, u trzech pacjentek chorych na fenylketonurię.  
 Table I. Clinical data on 6 pregnancies in three PKU patients resulting in live births, including 3 sets of twins.

|   | Pacjentka 1/Patient 1<br>Genotyp/Genotype<br>(Q383X/R408W) |                                       | Pacjentka 2/Patient 2<br>Genotyp/Genotype<br>(EX3DEL/EX3DEL) |                                       | Pacjentka 3/Patient 3<br>Genotyp/Genotype<br>(R281L/R408W) |                                       |
|---|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
|   | Ciąża pojedyncza<br>Singleton<br>pregnancy                 | Ciąża bliźniacza<br>Twin<br>pregnancy | Ciąża pojedyncza<br>Singleton<br>pregnancy                   | Ciąża bliźniacza<br>Twin<br>pregnancy | Ciąża pojedyncza<br>Singleton<br>pregnancy                 | Ciąża bliźniacza<br>Twin<br>pregnancy |
| Wiek pacjentki w momencie zajścia w ciążę<br>Patient's age at conception [lata/yr]  | 28   | 32                                    | 24   | 28                                    | 23   | 28                                    |
| Procedura wspomaganie <i>in vitro</i><br>In vitro fertilization [Y/N]   | N  | N                                     | N  | N                                     | N  | N                                     |
| Palenie w ciąży<br>Smoking during pregnancy [Y/N]   | N  | N                                     | N  | N                                     | N  | N                                     |
| Masa ciała przed ciążą<br>Prepregnancy weight [kg]  | 41,1   | 38,8                                  | 61   | 72                                    | 62,0   | 77,8                                  |
| BMI przed ciążą<br>Prepregnancy BMI [kg/m <sup>2</sup> ]  | 17,12  | 16,2                                  | 21,8   | 25,7                                  | 22,15  | 27,8                                  |
| Przybytek masy ciała w ciąży<br>Pregnancy weight gain [kg]  | 13,9   | 16,3                                  | 15   | 6                                     | 21   | 20,2                                  |
| BMI przed porodem<br>BMI before delivery [kg/m <sup>2</sup> ]   | 22,9   | 23                                    | 27   | 26,1                                  | 29,64  | 35                                    |
| Przybytek masy ciała w pierwszym trymestrze ciąży<br>Weight gain in first trimester [kg]  | 1,6  | 3,1                                   | 0  | -1                                    | -0,8   | 1,2                                   |
| BMI w pierwszym trymestrze ciąży<br>BMI in first trimester  | 17,8   | 17,46                                 | 21,8   | 25,36                                 | 21,86  | 28,2                                  |
| Stosunek masy urodzeniowej potomstwa<br>do przybytku masy ciała ciężarnej<br>Newborn(s) weight as a proportion<br>of maternal weight gain | 0,24   | 0,26                                  | 0,24   | 1,02                                  | 0,15   | 0,32                                  |
| Stężenia phe przed zajściem w ciążę<br>Preconceptional phe level [μmol/L]   | 516  | 309                                   | 1763   | 740                                   | 260  | 915                                   |
| Wiek ciąży podczas wprowadzenia diety<br>niskofenylalaninowej<br>Gestational age when diet initiated [tyg./weeks]                         | 0  | 0                                     | 16   | 1                                     | 0  | 4                                     |

Tabela I. Cd.

Table I. Cont.

| % wyników oznaczeń stężenia Phe > 360 μmol/L w całej ciąży<br>% of Phe assessments > 360 μmol/L during whole pregnancy | 8                     | 12          | 11          | 31                                   | 17               | 25  |
|--|-----------------------|-------------|-------------|--------------------------------------|------------------|---|
|  |                       |             |             |                                      |                  |   |
| % wyników oznaczeń stężenia Phe < 120 μmol/L w całej ciąży<br>% Phe assessments < 120 μmol/L during whole pregnancy    |                       |             |             |                                      |                  |   |
| Preparat leczniczy<br>Dietary formula  | XP Maxamum            | XP Maxamum  | XP Maxamum  | PKU cooler<br>Milupa PKU3<br>tempora | PKU Lophlex LQ 3 | Phenyl-free 2HP<br>Milupa PKU3<br>advanta<br>PKU Lophlex LQ |
| Dobowa podaż białka z preparatu<br>Daily protein intake<br>from dietary formula [g] <sup>1</sup>                       | 14 Hbd<br>58,5 (1,3)  | 48,75 (1,2) | b.d.        | 88 (1,3)                             | 70 (1,1)         | 98,82 (1,3)   |
|  | 28 Hbd<br>58,5 (1,23) | 78 (1,5)    | 97,5 (1,4)  | 108 (1,6)                            | 90 (1,3)         | 102 (1,2)   |
|  | 34 Hbd<br>78 (1,4)    | 87,75 (1,6) | 97,5 (1,3)  | 115 (1,5)                            | 100 (1,2)        | 109,32 (1,2)  |
| Dobowa podaż energii<br>Daily energy intake [kcal]   | 14 Hbd<br>1638 - 1911 | 1725 - 2204 | b.d.        | 2435 - 3017                          | 1056-1178        | 2300-2500   |
|  | 28 Hbd<br>1645 - 2238 | 1654 - 2428 | 2301 - 2501 | 1637 - 2563                          | 1692-2250        | 2500-2800   |
|  | 34 Hbd<br>1589 - 2489 | 1500 - 2300 | 2048 - 2614 | 2114 - 3076                          | 2079-2282        | 2500-2800   |

<sup>1</sup>W nawiasie g/kg masy ciała/in parenthesis g/kg of body weight; b.d. – brak danych/no data

Tabela II. Zestawienie pomiarów urodzeniowych potomstwa trzech chorych na fenylketonurii.  
 Table II. Birth measurements for completed pregnancies of three PKU patients.

|                          |   | Tydzień ciąży<br>Weeks<br>gestation | Płeć<br>Sex | Masa ciała<br>Weight<br>[g; percentyl] | Długość<br>ciała<br>Length<br>[cm] | Obwód głowy<br>Head<br>circumference<br>[cm; percentyl] | Punkcja<br>Apgar<br>Apgar<br>score | Wady wrodzone,<br>cechy dysmorfii<br>Congenital<br>anomalies,<br>dysmorphic<br>features [Y/N] | Phe w przesiewie<br>noworodków<br>Phe concentration <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Status<br>chorego<br>PKU- <i>affection</i><br>[Y/N] |
|--------------------------|---|-------------------------------------|-------------|--|------------------------------------|---|------------------------------------|---|--|---|
| Pacjentka 1<br>Patient 1 | Ciąża poj.<br>Singleton                   | 38                                  | Ż           | 3280/50 <sup>2</sup>                   | 55                                 | 33/ >10 <sup>2</sup>                                    | 10                                 | N   | 113  | N   |
|                          | Bliźnięta<br>dwujajowe<br>Fraternal twins | 35                                  | M           | 2290<25-50 <sup>3</sup>                | 46                                 | 30/ <10c <sup>4</sup>                                   | 8/9                                | N   | 74   | N   |
|                          |   | 35                                  | M           | 1890<10-25 <sup>3</sup>                | 46                                 | 30/ <10c <sup>4</sup>                                   | 4/7/7/7                            | N   | 65   | N   |
| Pacjentka 2<br>Patient 2 | Ciąża poj.<br>Singleton                   | 40                                  | M           | 3600/75 <sup>2</sup>                   | 50                                 | 31/ <3 <sup>2</sup>                                     | 9                                  | N   | 113  | N   |
|                          | Bliźnięta<br>dwujajowe<br>Fraternal twins | 38                                  | Ż           | 3090/50-75 <sup>3</sup>                | 53                                 | 33/ 25-50 <sup>4</sup>                                  | 9/10/10                            | N   | 80   | N   |
|                          |   | 38                                  | Ż           | 3030/50-75 <sup>3</sup>                | 54                                 | 34/ 50 -75 <sup>4</sup>                                 | 10                                 | N   | 71   | N   |
| Pacjentka 3<br>Patient 3 | Ciąża poj.<br>Singleton                   | 40                                  | Ż           | 3120<50 <sup>2</sup>                   | 55                                 | 35/ >75 <sup>2</sup>                                    | 9/10                               | N   | 81   | N   |
|                          | Bliźnięta<br>dwujajowe<br>Fraternal twins | 37                                  | M           | 3580>97 <sup>3</sup>                   | 57                                 | 37/ >90 <sup>4</sup>                                    | 10                                 | N   | 60   | N   |
|                          |   | 37                                  | M           | 2900/50-75 <sup>3</sup>                | 53                                 | 34/ 50 -75 <sup>4</sup>                                 | 10                                 | spodziectwo<br>hypospadias  | 52   | 52  |

<sup>1</sup>Whole blood phenylalanine concentration at newborn screening

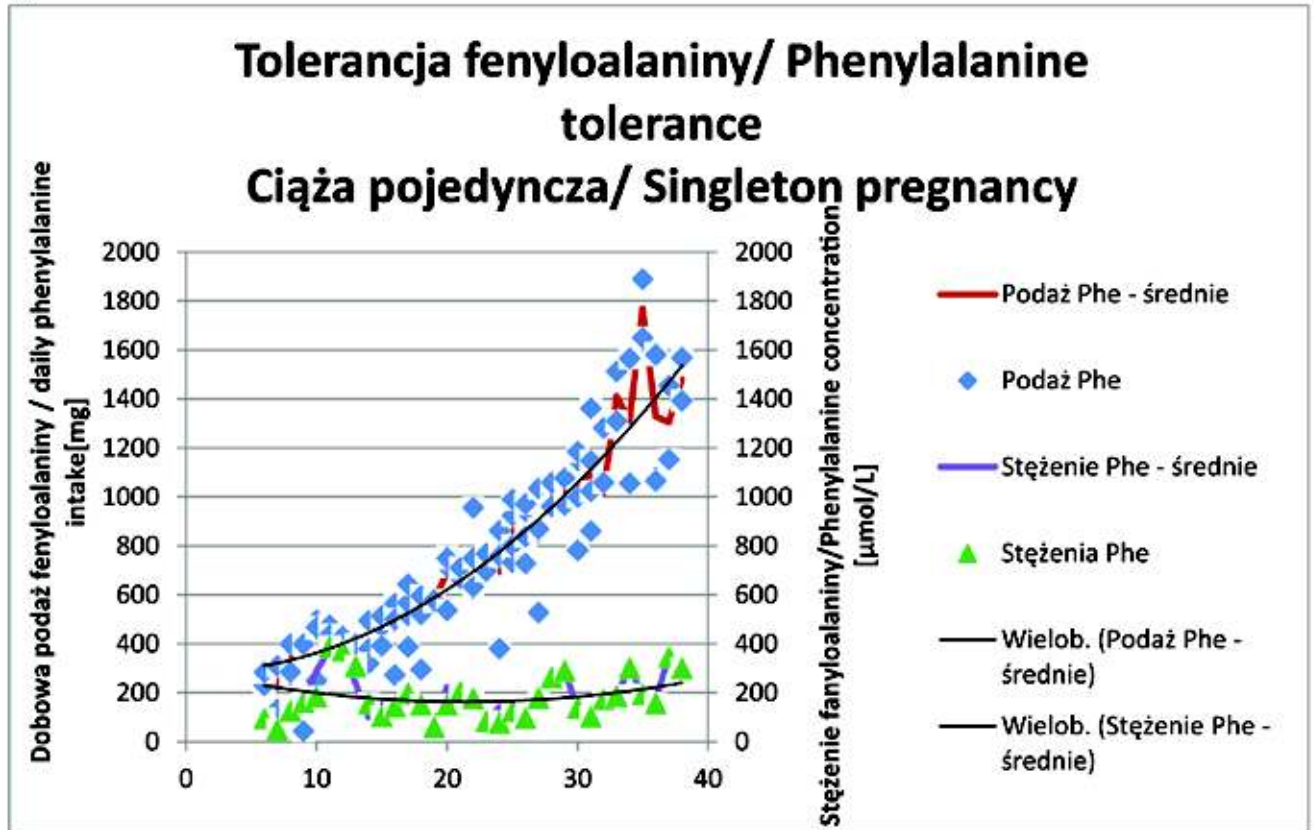
<sup>2</sup>Według standardów WHO/According to WHO standards [36]

<sup>3</sup>Według ogólnopolskich siatek centyloowych dla bliźniąt. Projekt DOM/According to Dom project – Polish percentile charts for twins [40]

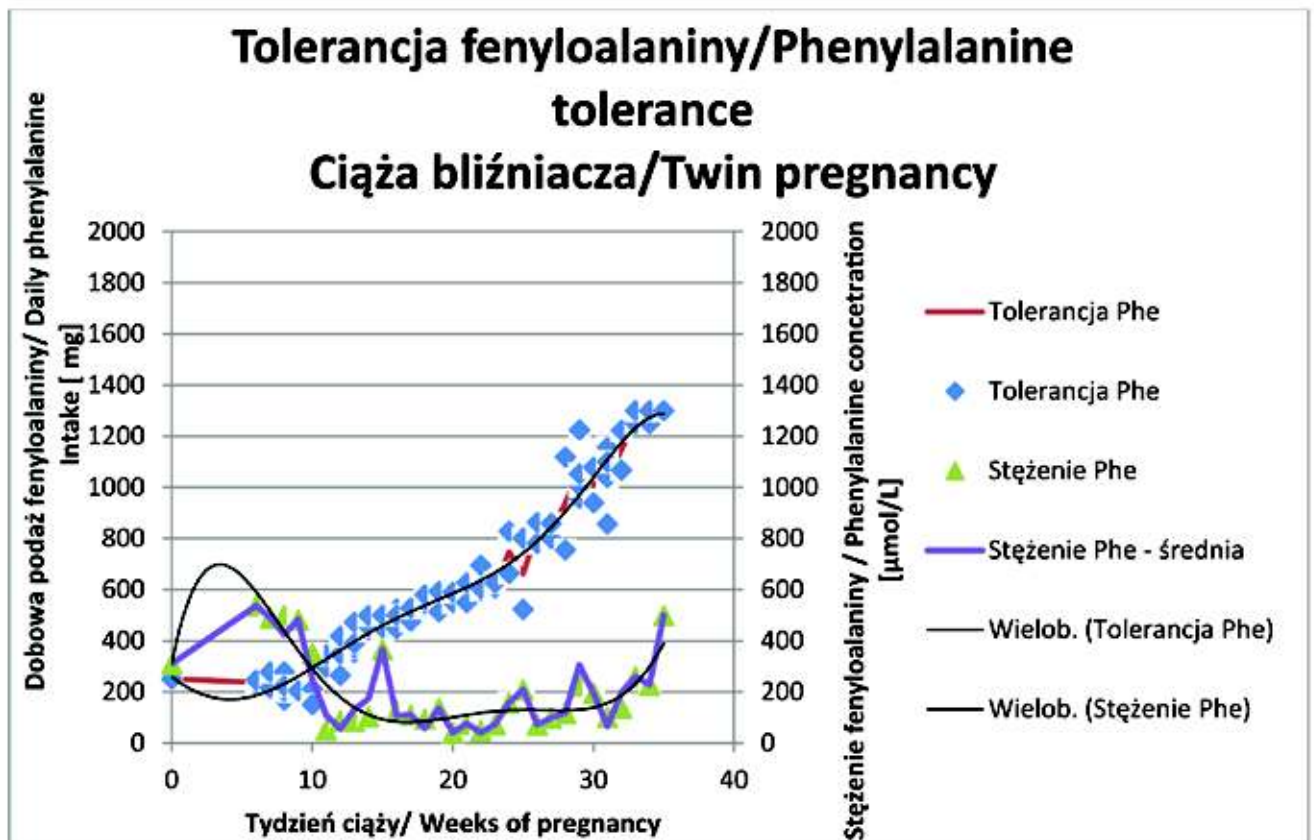
<sup>4</sup>Według angielskich siatek centyloowych dla bliźniąt/According to head circumference standards for English twins [41]



a)



b)

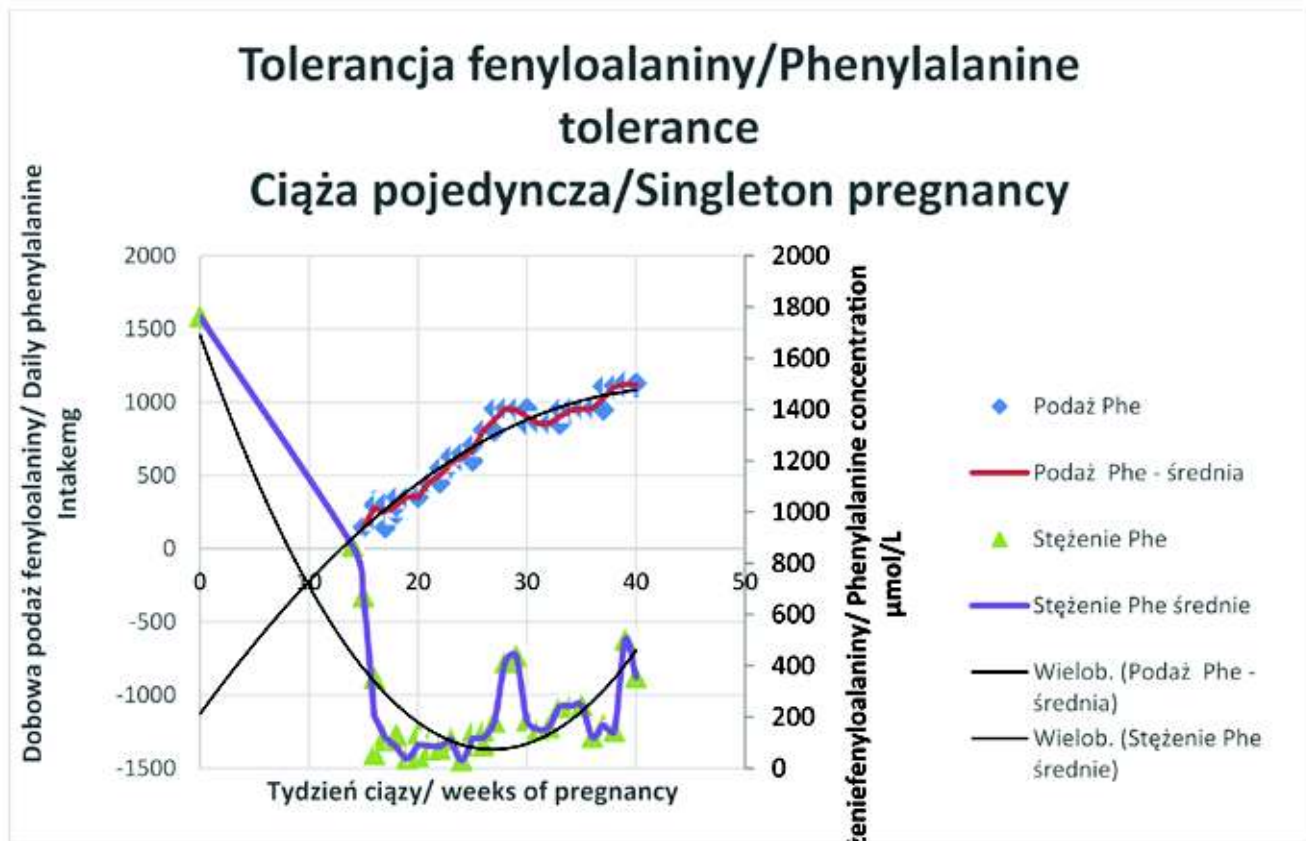


Ryc. 1. Tolerancja feniloalaniny u pacjentki 1 w ciąży pojedynczej (a) i bliźniaczej (b).

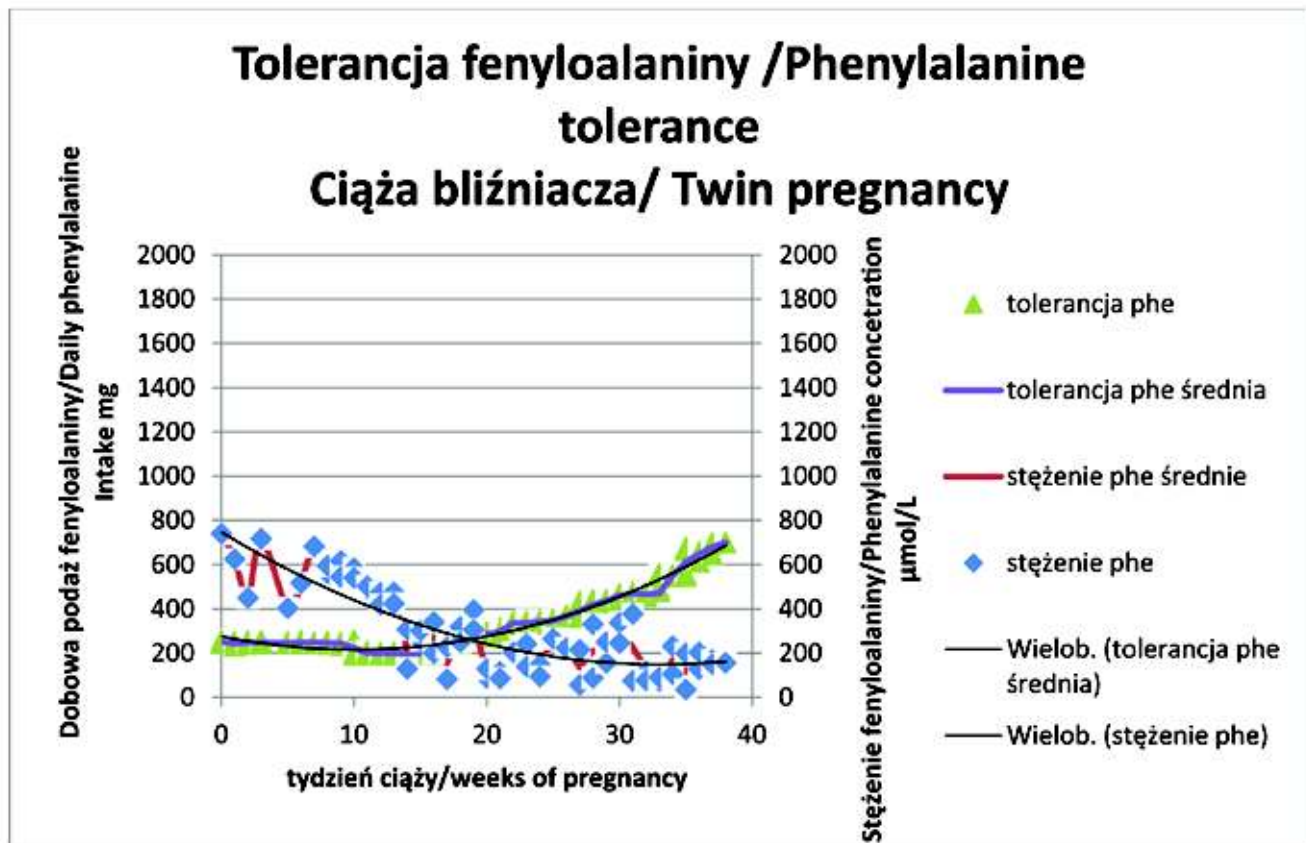
Fig. 1. Phenylalanine tolerance in singleton (a) and twin (b) pregnancy of patient 1.



a)



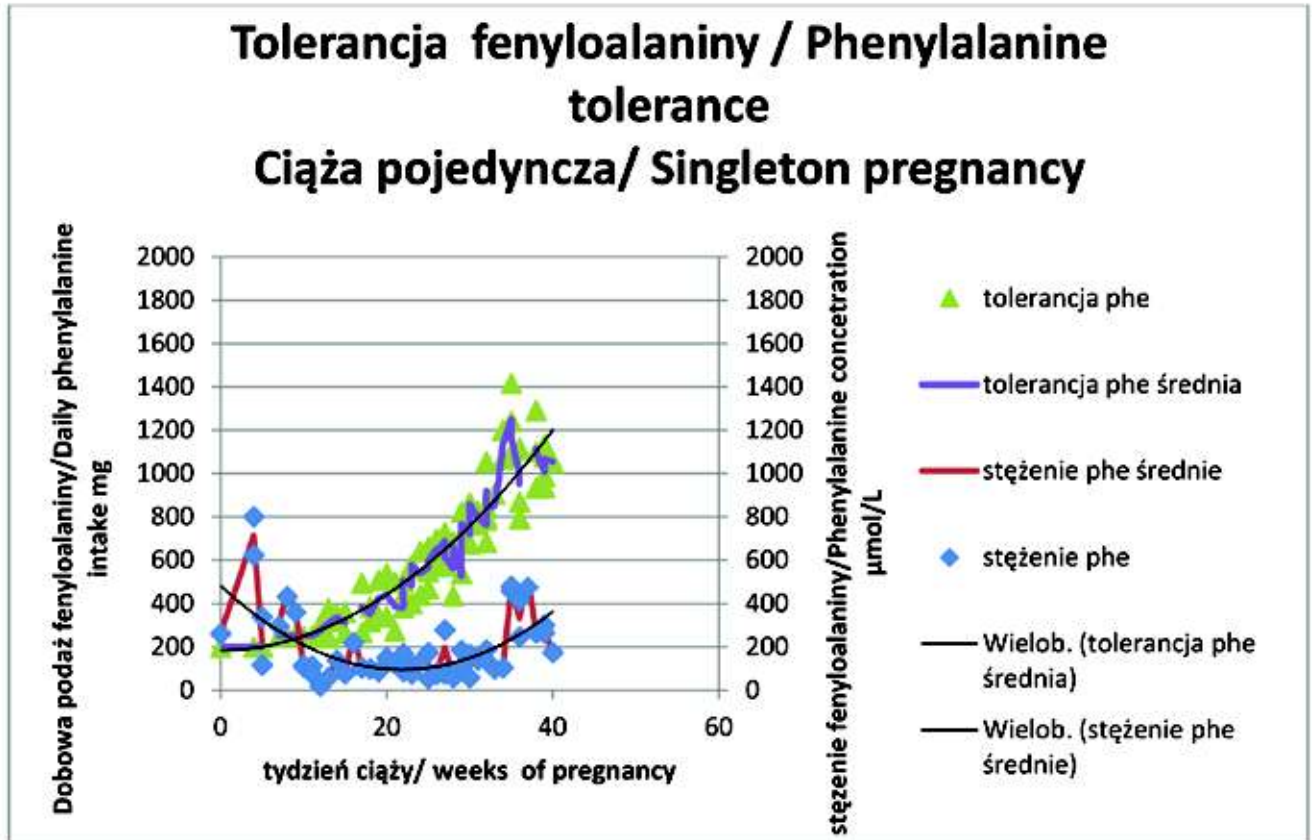
b)



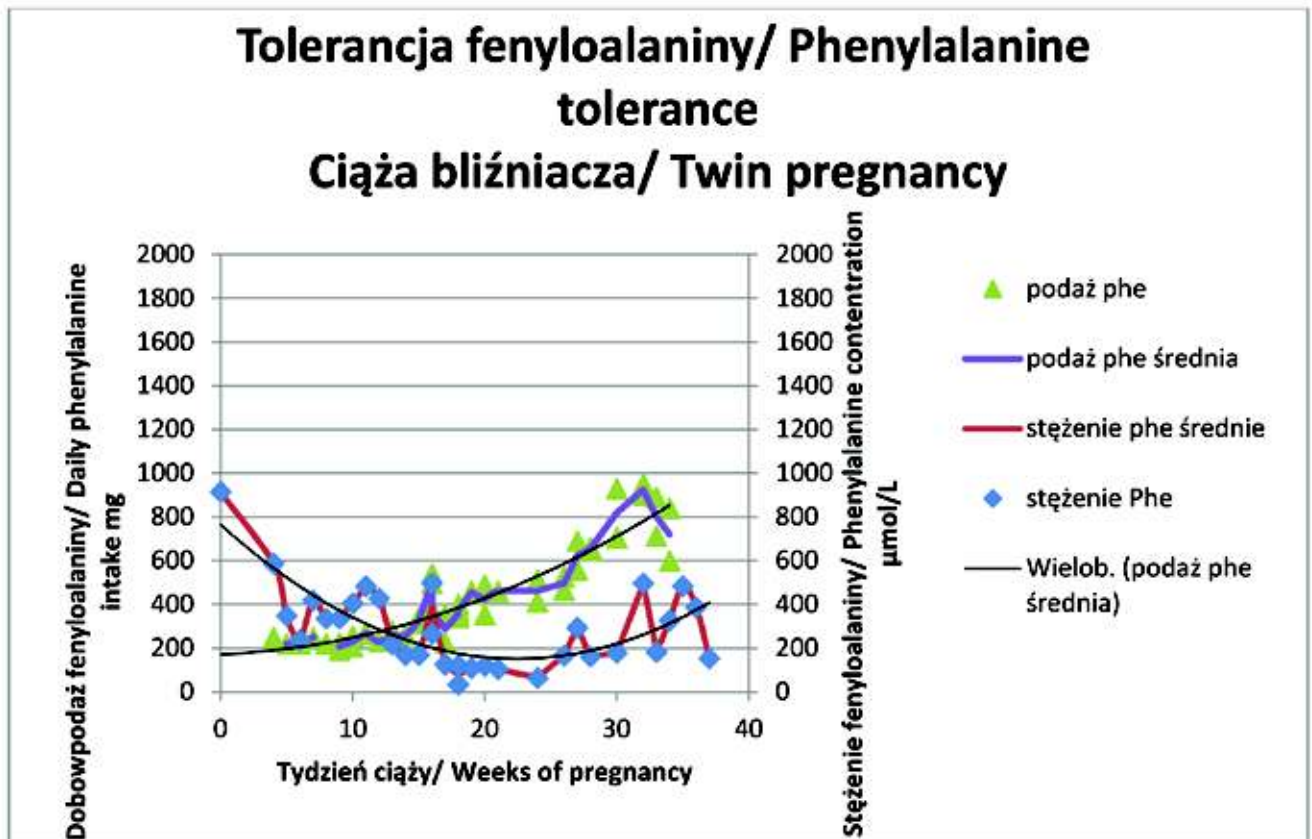
Ryc. 2. Tolerancja fenylalaniny u pacjentki 2 w ciąży pojedynczej (a) i bliźniaczej (b).

Fig. 2. Phenylalanine tolerance in singleton (a) and twin (b) pregnancy of patient 2.

a)



b)



Ryc. 3. Tolerancja feniloalaniny u pacjentki 3 w ciąży pojedynczej (a) i bliźniaczej (b).

Fig. 3. Phenylalanine tolerance in singleton (a) and twin (b) pregnancy of patient 3.

Tabela III. Szacunkowa tolerancja fenylalaniny i jej stosunek do masy ciała ciężarnej w ciążach pojedynczych i bliźniaczych.  
 Table III. Estimated phenylalanine (Phe) tolerance and its ratio to weight of pregnant woman in singleton and twin pregnancies.

| Wiek ciąży<br>Week<br>gestation<br>[tygodnie]  | Pacjentka 1<br>Patient 1                          |  |                                    |   |  |                                    | Pacjentka 2<br>Patient 2                          |  |                                    |   |  |                                    |
|--|---|--|------------------------------------|---|--|------------------------------------|---|--|------------------------------------|---|--|------------------------------------|
|  | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy           |  |                                    | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy                |  |                                    | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy           |  |                                    | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy              |  |                                    |
|  | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>μmol/L   | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>μmol/L | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] |
| 14   | 100<br>(40-157)                                   | 408<br>(321-495)                       | 9,6<br>(7,5-11,6)                  | 173<br>(103;244)                                  | 449<br>(400-499)                       | 2,11<br>(9,75-12,2)                | 867   | -                                      | -                                  | 109<br>(307-129)                                | 196,5<br>(194-199)                     | 2,77<br>(2,73-2,8)                 |
| 28   | 264   | 1011,5<br>(963-1060)                   | 20,23<br>(19,3-21,2))              | 118   | 937,5<br>(756-1119)                    | 18,1<br>(14,6-21,6)                | 415   | 954<br>(950-958)                       | 14<br>(13,9-14)                    | 209<br>(88-330)                                 | 420,5<br>(400-441)                     | 5,76<br>(5,48-6,04)                |
| Przedostatni<br>Pre-delivery<br>week           | 367   | 1480<br>(1393-1569)                    | 26,8<br>(25,2-28,4)                | 228   | 1275<br>(1250-1300)                    | 23,1<br>(22,7-23,6)                | 501   | 1121<br>(1102-1140)                    | 14,75<br>(14,5-15)                 | 156   | 700                                    | 8,97                               |
|  | Pacjentka 3<br>Patient 3                          |  |                                    |   |  |                                    |   |  |                                    |   |  |                                    |
|  | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy           |  |                                    |   |  |                                    | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy                |  |                                    |   |  |                                    |
| Wiek ciąży<br>Weeks<br>gestation<br>[tygodnie] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] |   |  |                                    |   |  |                                    |
| 14   | 138   | 334,5<br>(321-348)                     | 5,46<br>(5,24-5,69)                | 168   | 260                                    | 3,3                                |   |  |                                    |   |  |                                    |
| 28   | 68<br>(59-77)                                     | 559<br>(437-681)                       | 7,76<br>(6,06-9,45)                | 161   | 655<br>(650-660)                       | 7,9<br>(7,83-7,95)                 |   |  |                                    |   |  |                                    |
| Przedostatni<br>Pre-delivery<br>week           | 292<br>(283-301)                                  | 1035<br>(938-1132)                     | 12,47<br>(11,3-13,63)              | 387   | b.d                                    | b.d.                               |   |  |                                    |   |  |                                    |

<sup>1</sup>średnie z co najmniej dwóch oznaczeń/average of minimum two assessments; <sup>2</sup>uśredniona rekonstrukcja co najmniej dwóch jadłospisów/average of minimum two diet reconstructions; <sup>3</sup>stosunek tolerowanego spożycia Phe do aktualnej masy ciała ciężarnej/Ratio of tolerated amount of Phe to weight of pregnant woman  
 b.d. brak danych/no data

Tabela IV. Szacunkowa tolerancja fenyloalaniny w ciążach pojedynczych i bliźniaczych z uwzględnieniem masy ciała płodów.  
 Table IV. Estimated phenylalanine (Phe) tolerance and its ratio to fetal weight in singleton and twin pregnancies.

| Wiek ciąży<br>Weeks<br>gestation<br>[tygodnie] | Pacjentka 1<br>Patient 1                          |  |   |   |  |   | Pacjentka 2<br>Patient 2                          |  |   |   |  |   |
|--|---|--|---|---|--|---|---|--|---|---|--|---|
|  | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy           |  |   | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy                |  |   | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy           |  |   | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy                |  |   |
|  | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/fetal<br>weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/fetal<br>weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/fetal<br>weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe<br>stężenie<br>level <sup>1</sup><br>[μmol/L] | Phe<br>tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/fetal<br>weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] |
| 25   | 159<br>(126-191)                                  | 862<br>(734-990)                       | 1098<br>(935-1261)                          | 209   | 662<br>(523-801)                       | 509<br>(402-616)                            | 114<br>(88;145)                                   | 654<br>(600-708)                       | 833<br>(764-902)                            | 265   | 347<br>(342-352)                       | 222<br>(219-226)                            |
| 29   | 290   | 1023<br>(968-1078)                     | 742<br>(702-781)                            | 306<br>(225-386)                                  | 1091<br>(957-1225)                     | 464<br>(407-521)                            | 438   | 946,5<br>(934-959)                     | 686<br>(677-695)                            | 202<br>(156;248)                                  | 436<br>(427-445)                       | 161<br>(158-165)                            |
| 30   | 142<br>(138-164)                                  | 984,5<br>(783-1186)                    | 631<br>(502-760)                            | 196   | 1009<br>(940-1078)                     | 396<br>(369-423)                            | 186   | 901<br>(845-957)                       | 578<br>(542-614)                            | 292<br>(338;245)                                  | 462<br>(451-473)                       | 149<br>(145-153)                            |
| 31   | 112<br>(102-121)                                  | 1112<br>(861-1363)                     | 640<br>(492-788)                            | 66<br>(31-101)                                    | 1007<br>(857-1156)                     | 353<br>(301-406)                            | 152   | 854,5<br>(850-859)                     | 488<br>(485-491)                            | 228<br>(74;377)                                   | 471,5<br>(460-483)                     | 135<br>(131-138)                            |
| 32   | 166<br>(174-158)                                  | 1171<br>(1059-1283)                    | 600<br>(542-657)                            | 199<br>(137-260)                                  | 1146<br>(1068-1224)                    | 360<br>(336-385)                            | 160   | 852<br>(847-857)                       | 436<br>(434-439)                            | 127<br>(177;77)                                   | 466,5<br>(458-475)                     | 123<br>(121-125)                            |
| 33   | 188   | 1411,5<br>(1310-1513)                  | 653<br>(606-700)                            | 260   | 1275<br>(1250-1300)                    | 364,3<br>(357-374)                          | 239   | 871<br>(850-893)                       | 403<br>(393-413)                            | 82<br>(74;91)                                     | 520,5<br>(480-561)                     | 121<br>(112-131)                            |
| 34   | 302   | 1311<br>(1056-1566)                    | 551,4<br>(444-658,8)                        | 228   | 1275<br>(1250-1300)                    | 332<br>(326-339)                            | 243   | 945,5<br>(934-957)                     | 398<br>(393-403)                            | 168<br>(105;232)                                  | 550,5<br>(546-555)                     | 120<br>(119-121)                            |
| 35   | 194   | 1770<br>(1650-1890)                    | 682<br>(636-728)                            | 499   | b.d.                                   | b.d.  | 245   | 947,5<br>(946-959)                     | 367   | 117<br>(35;199)                                   | 613,5<br>(549-678)                     | 123<br>(110-136)                            |
| 36   | 173<br>(157-190)                                  | 1327<br>(1066-1588)                    | 472<br>(377-565)                            | b.d.  | b.d.                                   | b.d.  | 122   | 954,5<br>(949-960)                     | 339<br>(337-341)                            | 166<br>(127;203)                                  | 638,5<br>(614-663)                     | 119<br>(114-123)                            |
| 37   | 347   | 1304<br>(1154-1455)                    | 431<br>(381-481)                            | b.d.  | b.d.                                   | b.d.  | 168   | 1029<br>(948-1110)                     | 340<br>(313-366,5)                          | 160<br>(169;150)                                  | 673<br>(646-700)                       | 117<br>(112-122)                            |
| 38   | 301   | 1481<br>(1393-1569)                    | 489<br>(460-518)                            | b.d.  | b.d.                                   | b.d.  | 145   | 1105<br>(1096-1113)                    | 341<br>(339-344)                            | 156   | 700                                    | 114   |
| 39   |   |  |   |   |  |   | 501   | 1121<br>(1102-1140)                    | 326<br>(321-332)                            | b.d.  | b.d.                                   |   |

Tabela IV. Cd.  
Table IV. Cont.

| Wiek ciąży<br>Weeks<br>gestation<br>[tygodnie] | Pacjentka 3<br>Patient 3                    |                                     |  |   |                                     |  |
|--|---|-------------------------------------|--|---|-------------------------------------|--|
|  | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy     |                                     |  | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy          |                                     |  |
|  | Phe stężenie<br>level <sup>1</sup> [μmol/L] | Phe tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/fetal weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] | Phe stężenie<br>level <sup>1</sup> [μmol/L] | Phe tolerancja <sup>2</sup><br>[mg] | Phe/fetal weight <sup>3</sup><br>[mg/kg] |
| 25   | 175<br>(53-179)                             | 555,5<br>(470-641)                  | 707,6<br>(537,1-816,5)                   | 104   | 460                                 | 263                                      |
| 29   | 144<br>(104-184)                            | 682<br>(540-824)                    | 494,6<br>(391,6-579,5)                   | b.d.  | b.d.                                | b.d.                                     |
| 30   | 112<br>(58-166)                             | 770,5<br>(677-864)                  | 494,2<br>(434,2-554,2)                   | 178   | 818<br>(706-930)                    | 220<br>(190-250)                         |
| 31   | 133   | 797<br>(768-826)                    | 455,2<br>(438,6-471,7)                   | b.d.  | b.d.                                | b.d.                                     |
| 32   | 161<br>(136-185)                            | 868<br>(683-1053)                   | 444,4<br>(349,7-539,2)                   | 497   | 925<br>(900-950)                    | 218<br>(212-224)                         |
| 33   | 98  | 854,5<br>(802-907)                  | 395,2<br>(232,2-419,5)                   | 182   | 801<br>(712-890)                    | 170<br>(151-189)                         |
| 34   | 104   | 1134,5<br>(1069-1200)               | 477,3<br>(449,7-504,8)                   | 326   | 720<br>(600-840)                    | 140<br>(117-163)                         |
| 35   | 469<br>(459-479)                            | 1247,5<br>(1078-1417)               | 480,7<br>(415,4-546,1)                   | 484   | b.d.                                | b.d.                                     |
| 36   | 332<br>(247-416)                            | 993,5<br>(870-1117)                 | 353,2<br>(309-397,1)                     | 387   | b.d.                                | b.d.                                     |
| 37   | 475   | b.d.                                | b.d.                                     | 153   | b.d.                                | b.d.                                     |
| 38   | 264<br>(263-266)                            | 1113,5<br>(935-1292)                | 344,1<br>(289-399,3)                     |   |                                     |  |
| 39   | 283<br>(264-301)                            | 1035<br>(938-1132)                  | 301,3<br>(273-329,5)                     |   |                                     |  |

<sup>1</sup>średnie z co najmniej dwóch oznaczeń/average of minimum two assessments; <sup>2</sup>średnio rekonstrukcja co najmniej dwóch jadłospisów/average of minimum two diet reconstructions; <sup>3</sup>Stosunek tolerowanego spożycia Phe do estymowanej masy płodu(ów)/ Ratio of tolerated amount of Phe to estimated weight of fetus(es)  
b.d. - brak danych / no data

Tabela V. Wzrost tolerancji fenyloalaniny w różnych okresach ciąży.  
 Table V. The increase in phenylalanine tolerance during the course of pregnancy.

|                          |   | Szacunkowy wzrost tolerancji fenyloalaniny<br>Estimated increase in phenylalanine tolerance <sup>1</sup> |      |                                    |     |   |     |   |     |  |   |                    |     |
|--------------------------|---|--|------|------------------------------------|-----|---|-----|---|-----|--|---|--------------------|-----|
|                          |   | Pierwszy trymestr<br>First trimester   |      | Drugi trymestr<br>Second trimester |     | Pierwsze 34 tygodnie ciąży<br>During the first 34 weeks |     | Ostatnie 10 tygodni ciąży<br>During the last 10 weeks |     | Przez całą ciążę<br>During the whole pregnancy |   |                    |     |
|                          |   | mg   | %    | mg                                 | %   | mg  | %   | mg  | %   | mg   | % | mg                 | %   |
| Pacjentka 1<br>Patient 1 | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy | 149<br>(231-380)   | 64,5 | 651<br>(321-972)                   | 202 | 1335<br>(231-1566)                                      | 578 | 601<br>(968-1569)                                     | 62  | 1338<br>(231-1569)                             |   | 1338<br>(231-1569) | 579 |
|                          | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy      | 243<br>(229-472)   | 106  | 464<br>(400-864)                   | 116 | 1069<br>(231-1300)                                      | 463 | 777<br>(523-1300)                                     | 149 | 1071<br>(229-1300)                             |   | 1071<br>(229-1300) | 468 |
| Pacjentka 2<br>Patient 2 | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy | b.d.   | b.d. | 663<br>(146-809)                   | 454 | 811<br>(146-957)  | 555 | 280<br>(850-1130)                                     | 33  | 984<br>(146-1130)                              |   | 984<br>(146-1130)  | 674 |
|                          | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy      | -42<br>(247-205)   | -17  | 178<br>(194-372)                   | 92  | 308<br>(247-555)  | 125 | 273<br>(427-700)                                      | 64  | 506<br>(194-700)                               |   | 506<br>(194-700)   | 261 |
| Pacjentka 3<br>Patient 3 | Ciąża pojedyncza<br>Singleton pregnancy | 177<br>(200-377)   | 88,5 | 378<br>(321-699)                   | 117 | 1000<br>(200-1200)                                      | 500 | 287<br>(768-1055)                                     | 37  | 855<br>(200-1055)                              |   | 855<br>(200-1055)  | 427 |
|                          | Ciąża bliźniacza<br>Twin pregnancy      | 29<br>(250-279)  | 11,6 | 267<br>(260-527)                   | 103 | 590<br>(250-840)  | 236 | 240<br>(600-840)                                      | 40  | 590<br>(250-840)                               |   | 590<br>(250-840)   | 236 |

<sup>1</sup>W oparciu o rekonstruowane przeciętne jadtospisy/Based on average diet reconstructions  
 W nawiasie podano zarejestrowaną wartość najmniejszą i największą/In parentheses the recorded min and max values  
 b.d. brak danych/no data

chorej na PKU, przyczyniający się do zwiększenia puli wolnej Phe.

W 1977 r. na podstawie przeglądu piśmiennictwa Pueschel i wsp. [51] sugerowali częste występowanie PKU u potomstwa kobiet z tą chorobą (17/197 /8,6%/ dzieci 61 pacjentek). Obecnie przyjmuje się, że w populacjach pochodzenia europejskiego u potomstwa kobiet chorych na PKU ryzyko odziedziczenia zmutowanego genu *PAH* od ojca, będącego bezobjawowym nosicielem, wynosi tylko ok. 1:120 [12]. U żadnego z dziewięciorga dzieci, urodzonych z przedstawianych przez nas ciąż, nie rozpoznano PKU ani nie występowała przejściowa hiperfenyloalaninemia. Opisano przypadki spodziewania u chorych na PKU [52] i ich potomstwa [53], jednakże wada ta nie uchodzi za objaw MPKU. Spodziewanie częściej występuje u dzieci z ciąż mnogich i z wywiadem wspomaganą implantacją zarodka [54, 55]. W naszym materiale spodziewanie stwierdzono u bliźnięć z ciąży nieplanowanej, ale w której dietę niskofenyloalaninową stosowano już od 4 tygodnia ciąży, czyli przed okresem krytycznym rozwoju embrionalnego cewki moczowej [56]. Urodzeniowy obwód głowy tego noworodka przekraczał 50c. Relatywnie najmniejszy obwód głowy stwierdziliśmy u syna pacjentki 2 z pierwszej ciąży pojedynczej, w której dopiero w 16 tygodniu rozpoczęto ściśle stosowanie diety niskofenyloalaninowej. Pomimo prawidłowego rozwoju intelektualnego (IQ 90) i niewystępowania zaburzeń neurologicznych, utrzymujące się izolowane małogłowie (obwód głowy w 4 r.ż. – 47,5 cm, -3 SD) uprawnia do wskazywania MPKU jako jego pierwotnej przyczyny [2, 12, 16, 53].

Istotną niedoskonałością naszej pracy było objęcie analizą ciąż, w których diety niskofenyloalaninowej nie wprowadzono prekonceptyjnie, co stanowi aktualnie ogólnie przyjętą rekomendację [2, 6]. Populacja polska charakteryzuje się wysoką częstością ciąż nieplanowanych a realizując przytoczoną rekomendację należałoby ściśle nadzorować leczenie dietetyczne u wszystkich kobiet chorych na PKU w wieku rozrodczym, w tym nieodczuwających korzyści dla własnego zdrowia z uciążliwej na co dzień terapii. Porównania pomiędzy pacjentkami byłyby obiektywniejsze, gdyby u nich resztkowa aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej miała te same podłoże molekularne w zakresie mutacji genu *PAH*. U dwóch z 3 pacjentek występowała ponad 15% procentowa różnica masy ciała przed ciążą pojedynczą i bliźniaczą a przypuszczalnie oddziaływanie na płód przyrostu masy ciała kobiety w ciąży zależy od jej przedciążowego BMI [57, 58]. Poza tym przeliczenia tolerancji Phe na estymowaną masę płodów dizygotycznych, szczególnie przy występujących różnicach ich wielkości i braku danych o popłodzie, obciąża duże uproszczenie [39, 43].

Jako zalety pracy wymagają podkreślenia homogenność etniczną pacjentek, niestosowanie technik wspomaganego rozrodu oraz niewystępowanie ekspozycji na dym tytoniowy, jak i nadzorowanie diety niskofenyloalaninowej przez tego samego dietetyka we wszystkich ciążach.

## WNIOSKI

Poznanie tolerancji Phe w ciąży pojedynczej u chorej na PKU i jej zależności od wzrostu masy ciała matki

i płodu nie umożliwia satysfakcjonującego prognozowania dopuszczalnej podaży tego aminokwasu w ciąży bliźniaczej. Opracowanie zaleceń ułatwiających kompleksową opiekę nad chorymi na PKU w wieku rozrodczym wymaga dalszych badań.

## Podziękowania

Wszystkie oznaczenia stężenia fenyloalaniny wykonano w Zakładzie Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej Instytutu Matki i Dziecka, Kierownik: dr Mariusz Ołtarzewski. W dotarciu do archiwalnych pozycji piśmiennictwa nieocenionej pomocy udzielili bibliotekarze mgr Ewa Plewko (Biblioteka Naukowa Instytutu Matki i Dziecka) i mgr Grzegorz Świątkowski (Biblioteka Naukowa Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny).

## PIŚMIENNICTWO

1. van Spronsen FJ, Lachmann RH. Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. W: *Inherited Metabolic Disease in Adults. A Clinical Guide*. Red. CE Hollak i RH Lachmann, Oxford University Press 2016;85-91.
2. Rohr F. Maternal Phenylketonuria. W: *Nutritional Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University*, red.: LE Bernstein, Rohr F, Helm JR. Springer 2015;139-147.
3. Dent CE. Discussion of paper by Dr MD Armstrong "The relation of the biochemical abnormality to the development of the mental defect in phenylketonuria". W: *Etiologic factors in mental retardation: A symposium held at Chapel Hill, North Carolina, Nov. 8-9, 1956. Report of the 23-rd Ross Pediatric Research Conference*. Columbus, OH: Ross Laboratories, 1957;32-33.
4. Hozyasz KK. 80-lecie fenyloketonurii. 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.
5. Mabry CC, Denniston JC, Nelson TL, Son CD. Maternal phenylketonuria: a cause of mental retardation in children without the metabolic defect. *N Engl J Med.* 1963;269:1404-1408.
6. 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;88:700-705.
7. Blehova B, Pazoutova N, Hejcmanova L, Milnicova A, Jirasek J. Triplets, 2 of which are twins with phenylketonuria. *Cesk Pediatr.* 1975;30:587-588.
8. Norwitz ER, Edusa V, Park JS. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Sem Perinatol.* 2005;29:338-348.
9. Kot A, Mironiuk A, Sawicki W, Piękosz-Orzechowska B. Ocena wzrostu wewnątrzmacicznego i powikłań neonatologicznych w populacji noworodków z ciąż bliźniaczych. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2009;2:57-61.
10. Liu N, Kong XD, Wu QH, Li XL, GUO HF, Cui LX, Jiang M, Shi HR. Prenatal diagnosis of Chinese families with phenylketonuria. *Genet Mol Res.* 2015;14:14615-14628.
11. Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, et al. Preimplantation testing for phenylketonuria. *Fertil Steril.* 2001;76:346-349.



12. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2001;107:427-428.
13. Koch R, Gross Friedman E, Wanz E, Jew K, Crowley C, Donnell G. Maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 1986;9 (Suppl 2):159-168.
14. Hanley WB, Platt LD, Bachmann RP, Buist N, Geraghty MT, Isaacs J, et al. Undiagnosed maternal phenylketonuria: The need for prenatal selective screening or case finding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:986-994.
15. Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Kavalakis Y, Michalas S. Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20:476-481.
16. Ng W-T, Rae A, Wright H, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358-363.
17. Watts RW, Purkiss P, Chalmers RA. A new variant form of phenylketonuria. *Q J Med*. 1979;58:403-417.
18. Brunner RL, Brown EH, Berry HK. Phenylketonuria revisited: Treatment of adults with behavioral manifestations. *J Inher Metab Dis*. 1987;10:171-173.
19. Jancar J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res*. 1998;42:97-99.
20. Cowie V, Penrose LS. Dilution of hair colour in phenylketonuria. *Ann Eugen*. 1951;15:297-301.
21. Herrlin K-M. A clinical and electroencephalographic study of a pair of monozygotic twins with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1962;Suppl 135:88-96.
22. Verkerk PH, van der Meer SB. Failure to detect phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1995;154:163-168.
23. Popescu T, Popescu A, Oltean L, et al. Retrospective neuropsychological evaluation of 18 Romanian subjects with hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr*. 2000;89:1503-1504.
24. Bannick AA, Laufman JD, Edwards HL, Ventimiglia J, Feldman GL. Outcomes of referrals to Child Protective Services for medical neglect in patients with phenylketonuria: Experiences at a single treatment center. *Mol Genet Metabol*. 2015;115:151-156.
25. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, et al. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr*. 1997;36:539-542.
26. Fox C, Marquis J, Kipp DE. Nutritional factors affecting serum phenylalanine concentration during pregnancy for identical twin mothers with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 2000;89:947-950.
27. Smith I, Erdohazi M, Wolff OH, et al. Fetal damage despite low-phenylalanine diet after conception in phenylketonuric woman. *Lancet* 1979;1:17-19.
28. Koch R, Verma S, Gilles F. Neuropathology of a 4-month-old infant born to a woman with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:230-233.
29. Blomquist HK, Gustavson K-H, Holmgren G. Severe mental retardation in five siblings due to maternal phenylketonuria. *Neuropediatrics* 1980;11:256-261.
30. Levy HL, Kaplan GN, Erickson AM. Comparison of treated and untreated pregnancies in a mother with phenylketonuria. *J Pediatr*. 1982;100:876-880.
31. Brenton DP, Lilburn M. Maternal phenylketonuria. A study from the United Kingdom. *Eur J Pediatr*. 1996;155(Suppl 1): S177-S180.
32. Naughten E, Saul IP. Maternal phenylketonuria – the Irish experience. *J Inher Metab Dis*. 1990;13:658-664.
33. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child*. 2005;90:143-146.
34. Levy HL, Lenke RR, Koch R. Lack of fetal effect on blood phenylalanine concentration in maternal phenylketonuria. *J Pediatr*. 1984;104:245-247.
35. Kohlschütter B, Ellerbrok M, Merkel M, Tchirikov M, Zschocke J, Santer R, Ulrich K. Phenylalanine tolerance in three phenylketonuric women pregnant with fetuses of different genetic status. *J Inher Metab Dis*. 2009;32 (Suppl. 1):S1-S4.
36. World Health Organization. WHO child growth standards: height-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva 2006.
37. Zhang J, Mikolajczyk R, Lei X, Sun L, Yu H, Cheng W. An adjustable fetal weight standard for twins: a statistical modeling study. *BMC Medicine* 2015;13:159.
38. Kato N, Matsuda T. The relationship between birthweight discordance and perinatal mortality of one of the twins in a twin pair. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9:292-297.
39. Canpolat FE, Yurdakok M, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Birthweight discordance in twins and the risk of being heavier for respiratory distress syndrome. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9:659-663.
40. Sierzputowska-Pieczara M, Kosińska M, Gadzinowski J. Projekt DOM – ogólnopolskie siatki centylowe dla bliźniąt. *Post Neonatol*. 2015;21:9-12.
41. Buckler JM, Green M. Birth weight and head circumference standards for English twins. *Arch Dis Child*. 1994;71:516-521.
42. Didycz B, Domagała L, Pietrzyk JJ. Zespół fenylketonurii matczynej – problem nadal aktualny. *Przegl Lek*. 2009;66:4-10.
43. Szymański S, Malinowski W, Ronin-Walknowska E. Rodzaj popłodu a urodzeniowa masa ciała bliźniąt. *Med Wieku Rozwoj*. 2010;14:378-383.
44. Abbas A, Sebire NJ, Johnson M, Bersinger N, Nicolaidis KH. Maternal serum concentrations of pregnancy associated placental protein A and pregnancy specific beta-1-glycoprotein in multifetal pregnancies before and after fetal reduction. *Hum Reprod*. 1996;11:900-902.
45. Chen H-J, Huang L-W, Lin Y-H, Seow K-M, et al. Midtrimester maternal serum inhibin A levels after multifetal pregnancy reduction. *Prenatal Diagn*. 2007;27:431-434.
46. Moore T, Dveksler GS. Pregnancy specific glycoproteins: complex gene families regulating maternal-fetal interactions. *Int J Dev Biol*. 2014;58:273-280.
47. Ogueh O, Hawkins PA, Abbas A, Carter DG, Nicalides KH, Johnson MR. Maternal thyroid function in multifetal pregnancies before and after fetal reduction. *J Endocrinol*. 2000;164:7-11.
48. Hinz MK, M K, Kinne A, Schlein R, Kohrle J, Krause G. Structural insights into thyroid hormone transport mechanisms of the L-type amino acid transporter 2. *Mol Endocrinol*. 2015;29:933-942.
49. Augustyn E, Finke K, Zur AA, Hansen L, Heeren N, et al. LAT-1 activity of meta-substituted phenylalanine and tyrosine analogs. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26:2616-2621.

50. Yamada T, Kawaguchi S, Araki N, Takeda M, et al. Difference in the D-dimer rise between women with singleton and multifetal pregnancies. *Thrombosis Res.* 2013;131:493-496.
51. Puschel SM, Hum C, Andrews M. Nutritional management of the female with phenylketonuria during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1977;30:1153-1161.
52. MacDonald A, Ahring K, Alemeida MF, Belanger-Quitana A, Blau N, Burlina A, et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Met.* 2015;116:242-251.
53. Smith I, Glossop J, Beasley M. Fetal damage due to maternal phenylketonuria: Effects of dietary treatment and maternal phenylalanine concentrations around the time of conception. *J Inher Metab Dis.* 1990;13:651-657.
54. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr.* 2007;166:671-678.
55. Visser R, Burger NC, van Zwet EW, Hilhorst-Hofstee Y, Haak MC, van den Hoek J, Oepkes D, Lapriore E. Higher incidence of hypospadias in monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18:591-594.
56. Hadidi AT, Roessler J, Coerdts W. Development of the human male urethra: A histochemical study on human embryos. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1146-1152.
57. Riese ML, Swift HM, Barnes SL. Newborn twin outcome predicted by maternal variables: differentiation by term and sex. *Twin Res* 2003;6:12-18.
58. Simoes T, Cordeiro A, Julio C, Reis J, Dias E, Blickstein I. Perinatal outcome and change in body mass index in mothers of dichorionic twins: A longitudinal cohort study. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11:219-223.

---

**Wkład Autorów/Author's contributions**

Według kolejności/According to the order of the Authorship

**Konflikt interesu/Conflicts of interest**

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.  
The Authors declare no conflict of interest.

**Nadesłano/Received:** 10.05.2017 r.

**Zaakceptowano/Accepted:** 29.08.2017 r.

**Dostępne online/Published online**

---

Adres korespondencyjny:

*Kamil K. Hozyasz*

Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka

Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa

tel. (22) 32-77-190

e-mail: [kamil.hozyasz@imid.med.pl](mailto:kamil.hozyasz@imid.med.pl)