

Differenzialdiagnose der Hyperphenylalaninämien

Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten

Nenad Blau

Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie, Universitäts-Kinderklinik Zürich
(Klinikleitung: Prof. Dr. med. Felix H. Sennhauser)

Schlüsselwörter

Phenylketonurie, PKU, Tetrahydrobiopterin, Neugeborenen-Screening

Zusammenfassung

Die Hyperphenylalaninämien sind eine sehr heterogene Gruppe der angeborenen Stoffwechselkrankheiten, die durch eine relativ einfache Labordiagnostik mit Sicherheit diagnostiziert werden können. Dabei unterscheidet man zwischen verschiedenen Formen der Phenylketonurie (mild bis klassisch) und dem Tetrahydrobiopterin (BH₄)-Mangel. Eine Frühdiagnose ist Voraussetzung für eine rasche und effiziente Behandlung, um mögliche irreversible Hirnschädigungen eines Neugeborenen zu verhindern. Eine neue Gruppe der PKU-Patienten (BH₄-sensitive PKU) konnte durch einen Belastungstest mit BH₄ diagnostiziert werden und diese Patienten könnten von der medikamentösen Behandlung mit BH₄ profitieren.

Keywords

Phenylketonuria, PKU, tetrahydrobiopterin, newborn screening

Summary

Hyperphenylalaninemia are a heterogeneous group of inherited metabolic disorders that can be diagnosed through a sequence of relative simple laboratory tests. Two groups of patients can be detected; those with phenylketonuria (mild to classic phenotype) and those with tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency. An early diagnosis and immediate treatment are essential for the favourable outcome. A new group of PKU patients (BH₄-responsive PKU) has been recently diagnosed by the BH₄ loading test. These patients may potentially benefit from the pharmacological therapy with BH₄.

Diagnosis of hyperphenylalaninemia: screening for inborn errors of metabolism

Kinder- und Jugendmedizin 2006; 6: 225–32

oder um die Ansammlung früherer Stufen der Reaktionskette (Sequenz 3). Häufig führt der Block zum Abbau der akkumulierten Metaboliten über eine normalerweise nur in geringem Umfang benutzte alternative Reaktionskette, den „salvage pathway“ (Sequenz 4). Neben diesen direkten Folgen kann es zu verschiedenen Sekundäreffekten kommen: Zum Beispiel wirken Enzymprodukte einer Stoffwechselreaktion häufig als so genannte Feedback-Inhibitoren, sodass ihre Verminderung zu gesteigerter Aktivität des Enzyms führen kann. Ebenso können die akkumulierten Metaboliten als Inhibitoren oder auch als Aktivatoren auf andere Enzyme des Intermediärstoffwechsels wirken, sodass auch Metaboliten anderer Systeme in verminderter oder erhöhter Konzentration auftreten können. Jeder dieser Mechanismen kann bei einer Stoffwechselkrankheit das klinische Bild bestimmen; zumeist lassen sich jedoch mehrere dieser Störungen nachweisen, und die klinischen Symptome sind die Folgen eines komplexen Zusammenwirkens von mehreren dieser Komponenten.

Da die klinischen Symptome in der Regel unspezifisch sind, müssen für die Diagnose einer angeborenen Stoffwechselkrankheit zum Teil biochemische und molekularbiologische Methoden herangezogen werden. Vielfach ist es notwendig, eine Frühdiagnose zu stellen, bevor der oder die Metaboliten eine Schädigung des Hirns oder anderer Organe hervorrufen. Das klassische Beispiel ist die Phenylketonurie (PKU). Für PKU und die wichtigsten der behandelbaren Stoffwechselerkrankungen wurden Suchtests (Screening-Verfahren) entwickelt, welche gestatten, alle Neugeborenen auf das Vorliegen einer dieser Krankheiten zu testen. Bei einem positiven Neugeborenen-test, bei klinischem Verdacht und in speziell-

Stoffwechselkrankheiten erlauben einen direkten Einblick in den Metabolismus. Deren Abklärung ist keineswegs nur von theoretischem Interesse, sondern vor allem Voraussetzung für eine frühzeitige Diagnosestellung und mögliche Therapie eines Patienten. Die biochemische Analyse von Urin, Serum, Liquor und anderen Körperflüssigkeiten hat zum Ziel, die allgemeine biologische Natur einer Stoffwechselkrankheit zu bestimmen, um damit die Voraussetzung zu schaffen, einen spezifischen Defekt zu finden. Dies erfolgt durch Bestimmung einer vermehrt im Urin ausgeschiedenen Substanz (z. B. Phenylbrenztraubensäure), einer Erhöhung der Konzentration eines Metaboliten (z. B. der Aminosäure Phenylalanin) im Serum oder der chemischen Identifizierung einer vermehrt im Gewebe abgelagerten Substanz.

Unter Stoffwechselkrankheiten verstehen wir solche Erbkrankheiten, deren Manifestation direkt auf die Anwesenheit eines strukturell veränderten Genproduktes zurückgeführt werden kann. Häufig handelt es sich dabei um einen erblichen Enzymdefekt, der im Allgemeinen durch Messung der Aktivität und nicht durch quantitative Bestimmung der Proteinkonzentration erfasst wird.

Ein Enzymdefekt führt zu einem Block in einer Reaktionskette des Intermediärstoffwechsels, dessen unmittelbare Folgen schematisch in Abbildung 1 dargestellt sind. Die dem Block folgenden Metaboliten werden nicht oder nur in erheblich verminderter Menge gebildet (Sequenz 2, 3 und 4) und die Vorstufen akkumulieren. Entweder handelt es sich um die Ansammlung der unmittelbaren Vorstufe C (wenn C das Produkt einer irreversiblen Reaktion ist; Sequenz 2)

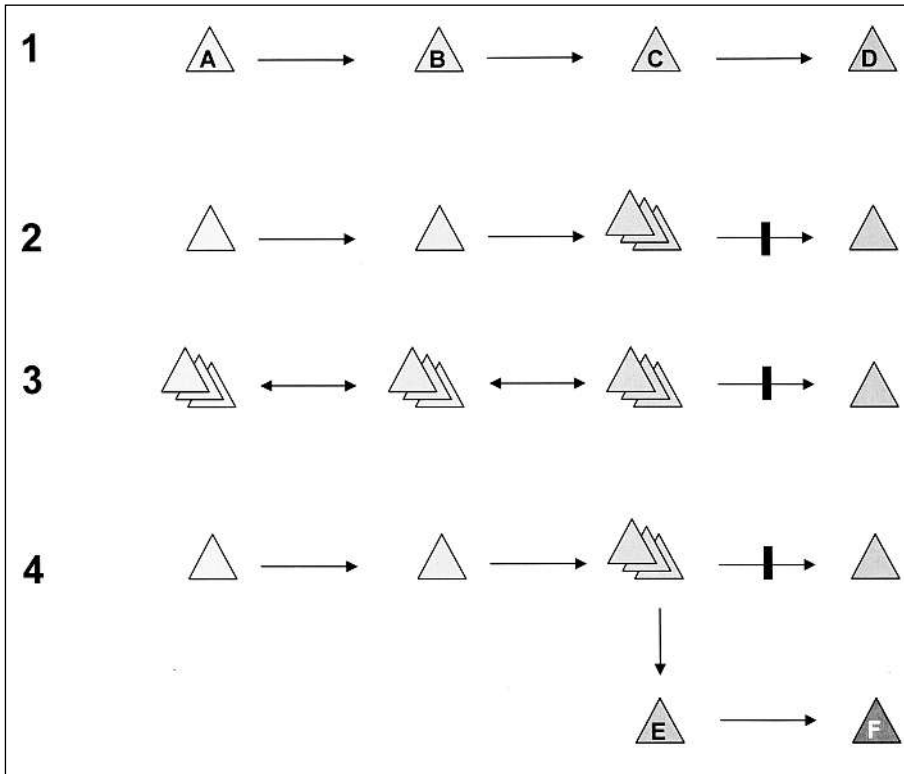


Abb. 1 Reaktionskette des Intermediärstoffwechsels im Normalfall (1) und bei verschiedenen Enzymdefekten (2–4)

len Risikogruppen kommt ein selektives Screening zum Einsatz, das in manchen Fällen, wie zum Beispiel bei den Hyperphenylalaninämien (HPA), auch geeignet sein kann, solche Stoffwechselerkrankungen zu differenzieren.

Die Hyperphenylalaninämien

PKU und HPA (14) sind eine Gruppe von angeborenen Stoffwechselerkrankungen, die auf eine ungenügende Oxidation des Phenyla-

lanins zurückzuführen sind. Die gemeinsame biochemische Abnormität ist eine Anhäufung von Phenylalanin im Gewebe und Blut. Je nach Schweregrad der Hyperphenylalaninämie und der Phenylalanin-Toleranz werden drei Formen unterschieden (Abb. 2).

Fölling (9) fand 1934 im Urin eines Patienten große Mengen Phenylbrenztraubensäure (Phenylpyruvat). Drei Jahre später wurde diese Krankheit als „Phenylketonurie“ beschrieben und erst 1947 konnte mittels eines Phenylalanin-Belastungstestes der metabolische Defekt bei diesen Patienten identifiziert werden. Es wurde fest-

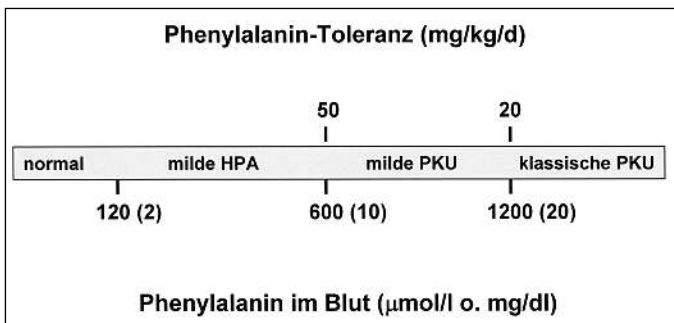


Abb. 2 Nomenklatur der Hyperphenylalaninämien nach Phenylalanin-Toleranz und Konzentrationen im Blut

gestellt, dass es sich dabei um einen Phenylalaninhydroxylase-Mangel handelt. Bickel et al. (3) führten eine wirksame Therapie mit einer phenylalaninarmen Diät ein, und Guthrie und Susi (10) propagieren seit 1961 das Screening auf Hyperphenylalaninämie bei Neugeborenen mit dem von ihnen entwickelten bakteriellen Hemmtest (Guthrie-test). Dieser Test wurde in letzter Zeit in vielen Screening-Laboratorien durch eine neue noch genauere Methode ersetzt, die Tandem-Massenspektrometrie.

Seit 1974 wurde über einige Patienten mit atypischer Hyperphenylalaninämie berichtet, die trotz Früherkennung und Behandlung mit phenylalanin armer Diät progressive neurologische Störungen und einen zunehmenden Entwicklungsrückstand zeigten und zum Teil daran starben (1). Man fand bei einem Teil dieser Patienten einen Mangel an Dihydropteridinreduktase (DHPR); andere Patienten litten an einem Defekt in der Biosynthese des Tetrahydrobiopterins (BH₄) das, im Gegensatz zur Folsäure, kein Vitamin darstellt, sondern im gesunden Menschen nach Bedarf in katalytisch kleinen Mengen synthetisiert wird. Erst später wurden Patienten mit GTP-Cyclohydrolase I (GTPCH)- und Pterin-4a-carbinolamindehydratase (PCD)-Mangel beschrieben (7).

Die Bedeutung dieser Stoffwechselerkrankheiten, die alle als BH₄-Mangel bezeichnet werden können, ist trotz ihrer Seltenheit (1–2/1 000 000) groß. Das Risiko eines Hirnschadens bei konventioneller Behandlung eines neu entdeckten Patienten mit Hyperphenylalaninämie muss vermieden werden.

Tetrahydrobiopterin-Mangel

BH₄ ist nicht nur der natürliche Kofaktor für Phenylalaninhydroxylase, sondern auch für Tyrosinhydroxylase und Tryptophanhydroxylase, zwei Schlüsselenzyme in der Biosynthese von Katecholaminen und Serotonin. Somit geht in der Regel jede Hyperphenylalaninämie mit einem Mangel an Neurotransmittern einher. Außerdem ist BH₄ der Kofaktor der NO-Synthase (15).

Die Biosynthese des BH₄ aus Guanosin-triphosphat (GTP) wird durch die Enzyme

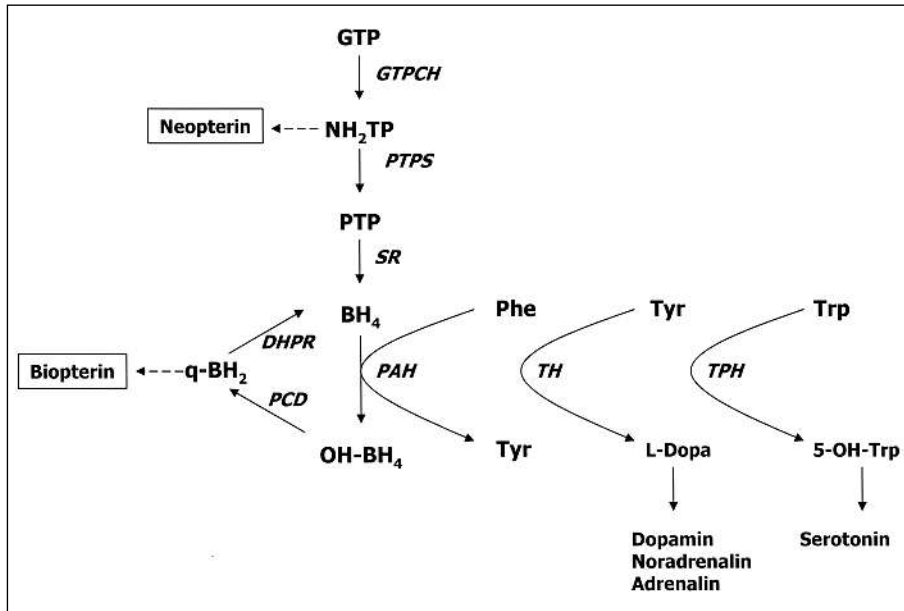


Abb. 3 Biosynthese und Regenerierung von Tetrahydrobiopterin (BH₄) ausgehend aus Guanosin triphosphat (GTP) sowie Hydroxylierung der aromatischen Aminosäuren. GTP-Cyclohydrolase I (GTPCH), 6-Pyruvoyl-tetrahydropterinsynthase (PTPS) und Sepiapterinreduktase (SR) sind Enzyme der BH₄-Biosynthese. Pterin-4a-carbinolamindehydratase (PCD) und Dihydropteridinreduktase (DHPR) regenerieren das BH₄. Phenylalaninhydroxylase (PAH), Tyrosinhydroxylase (TH) und Tryptophanhydroxylase (TPH) sind alle BH₄-abhängig. Die Metaboliten im Kasten stellen die Marker für die Differenzialdiagnose im Urin bzw. Liquor dar (NH₂TP = Dihydroneopterintriphosphat, PTP = 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin, OH-BH₄ = 4a-Hydroxy-tetrahydrobiopterin, q-BH₂ = chinoide Dihydrobiopterin, Phe = Phenylalanin, Tyr = Tyrosin, Trp = Tryptophan, 5-OH-Trp = 5-Hydroxytryptophan, L-Dopa = Levodopa).

GTPCH, 6-Pyruvoyl-tetrahydropterinsynthase (PTPS) und Sepiapterinreduktase (SR) katalysiert. Das reduzierte Pterin (BH₄) übt seine Funktion aus, indem es molekularen Sauerstoff überträgt und dabei in eine chinoide Dihydrostruktur übergeht. Aus dieser wird das BH₄ durch die Enzyme DHPR und PCD regeneriert (Abb. 3).

Etwa 1–2% der Neugeborenen mit Hyperphenylalaninämie leiden an einem BH₄-Mangel. Dies führt zu einer Neuropathie, deren erste Symptome (Hypertonie der Extremitäten, Hypotonie der Rumpfmuskulatur) oft erst nach 3–8 Monaten auffallen. Die Patienten sprechen auf eine phenylalaninarme Diät klinisch nicht an, können aber mit den Neurotransmitter-Vorstufen L-DOPA (Levodopa) und 5-Hydroxytryptophan (5-OH-Trp) sowie mit BH₄ behandelt werden (5). Es ist deshalb unerlässlich, jedes Neugeborene mit Hyperphenylalaninämie auf BH₄-Mangel zu untersuchen. Der Mangel kann durch fünf angeborene Stoffwechselerkrankungen, die sich phenotypisch unterscheiden, verursacht werden (Tab. 1).

Tab. 1 Nomenklatur, biochemische Parameter und Behandlungsmöglichkeiten der Hyperphenylalaninämien

Typ	Phe im Blut (μmol/l)	Phe-Toleranz (mg/d)	Neo Urin	Bio Urin	Pri Urin	BH ₄ -Test (20 mg/kg KG)	Diät*	BH ₄	L-Dopa	5-OH-Trp	Folinsäure
Phenylalaninhydroxylase-Mangel											
milde HPA	120–600	> 600	n	n	n	–	+	–	–	–	–
milde PKU	600–900	400–600	n-↑	n-↑	n	–	+	–	–	–	–
moderate PKU	900–1200	350–400	↑	↑	n	–	+	–	–	–	–
klassische PKU	> 1200	< 350	↑	↑	n	–	+	–	–	–	–
BH ₄ -sensitive HPA/PKU	> 360	> 350	n-↑	n-↑	n	+	+	+	–	–	–
maternale PKU	> 250–360		–	–	–	+/-	+	?	–	–	–
Tetrahydrobiopterin-Mangel											
GTPCH-Mangel	90–1200	300–700	↓	↓	n	+	–	+	+	+	–
PTPS-Mangel	240–2500	300–700	↑	↓	n	+	–	+	+	+	–
PCD-Mangel	180–1200	> 600	↑	n-↓	↑	+	–	+	–	–	–
DHPR-Mangel	180–2500	300–700	n	n-↑	n	+	+	–	+	+	+
* angestrebte Phe-Toleranz (mg/d) < 2 Jahre (~130–400); 2–10 Jahre (~200–400); 10–15 Jahre (~350–800); > 15 Jahre (~450–1000); Phe = Phenylalanin, Neo = Neopterin, Bio = Biopterin, Pri = Primapterin, BH ₄ = Tetrahydrobiopterin, L-Dopa (Levodopa), 5-OH-Trp = 5-Hydroxytryptophan, Folinsäure (Leukovorin), HPA = Hyperphenylalaninämie, PKU = Phenylketonurie, GTPCH = GTP-Cyclohydrolase I, PTPS = 6-Pyruvoyl-tetrahydropterinsynthase, PCD = Pterin-4a-carbinolamindehydratase, DHPR = Dihydropteridinreduktase											

Diagnostischer Test auf BH₄-Mangel

Nachweis und Differenzialdiagnose des BH₄-Mangels erfolgen bei allen Neugeborenen mit einer Hyperphenylalaninämie (Plasma-Phe 120 µmol/l bzw. >2 mg/dl) durch folgende Untersuchungen, die vor der Einführung der phenylalaninarmen Diät durchzuführen sind (4):

- A: Analyse der Pterine im Urin
- B: Messung der DHPR-Aktivität im Blut
- C: Analyse des Phenylalanins (Phe) und Tyrosins im Blut im BH₄-Belastungstest.

A und B sind bei Neugeborenen unerlässlich, C ist erwünscht. Test A weist bei älteren Kindern alle vier Varianten des BH₄-Mangels

nach und differenziert sie aufgrund charakteristischer Ausscheidungsmuster der Pterine (Abb. 4). Neugeborene mit DHPR-Mangel werden aber nur mit Test B sicher erfasst. Test C erfasst die Bioterinsynthesedefekte (GTPCH- und PTPS-Mangel) besonders gut, aber auch die meisten Patienten mit DHPR- und PCD-Mangel sprechen auf eine orale Gabe von 20 mg BH₄/kg Körpergewicht an. Das erhöhte Plasma-Phenylalanin normalisiert sich innerhalb von 4–8 Stunden nach der Belastung (Abb. 5). Test C beseitigt auch eine gelegentliche Interpretationsschwierigkeit bei Test A, hervorgerufen z. B. durch eine unerkannte virale Infektion. Ältere Patienten mit ungeklärten neurologischen Symptomen sollten mit Test B auf DHPR-Mangel nachuntersucht werden, falls sie bisher nur mit Test A und C kontrolliert worden sind.

Test C kann auch eine Sondervariante des Phenylalaninhydroxylase-Mangels diagnostizieren (BH₄-sensitive HPA/PKU).

Durchführung des BH₄-Belastungstests

Ausgangsbedingungen

Der Phenylalaninspiegel im Blut sollte konstant und erhöht sein (wenn möglich >400 µmol/l); falls nötig, entsprechende Diät einführen. Neugeborene sollen vor Einführung einer phenylalaninarmen Kost getestet werden. Eine bestehende PKU-Diät muss zwei Tage vor Durchführen des Testes abgesetzt werden.

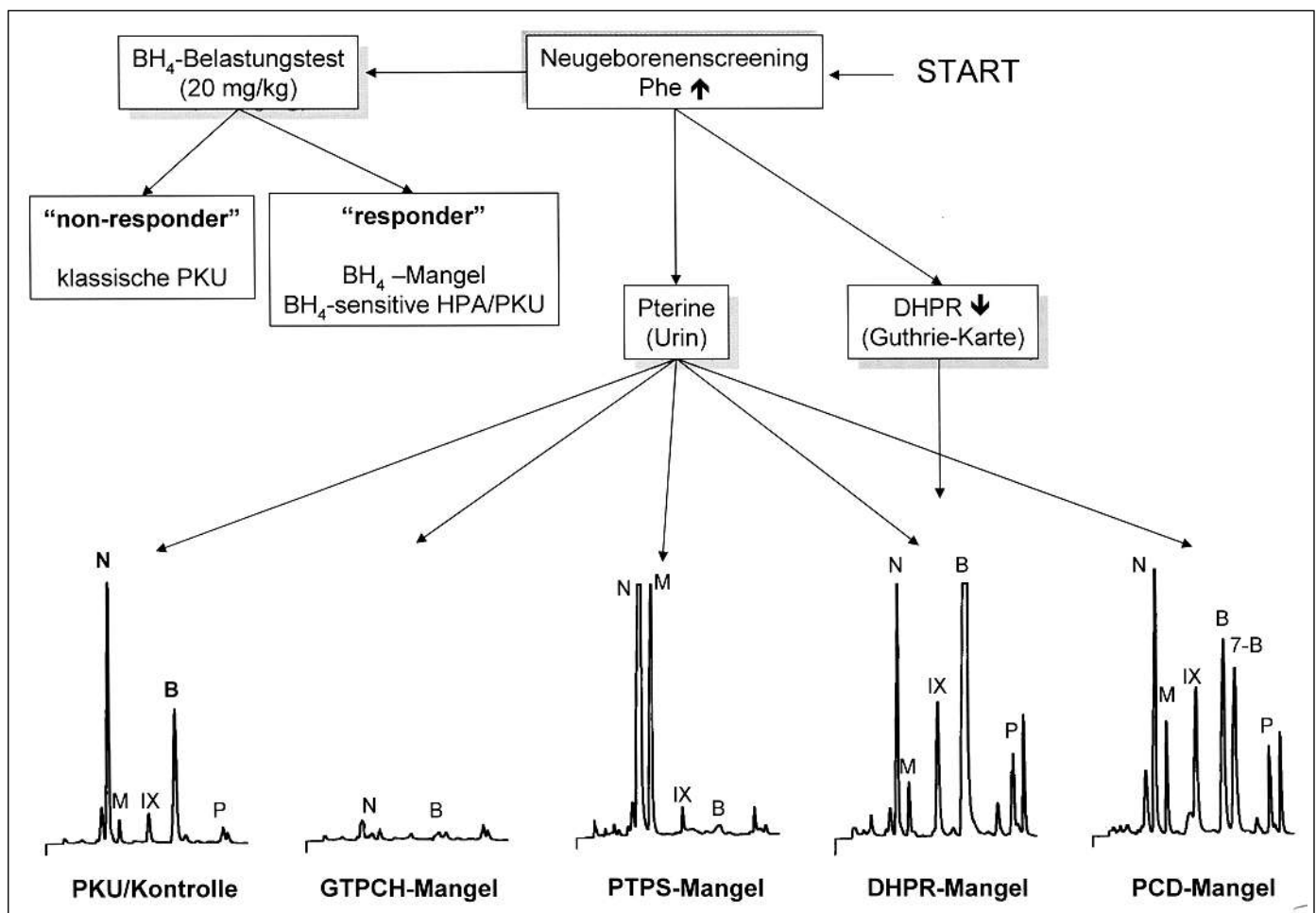


Abb. 4 Diagnostische Flow-Chart und typische Pterinmuster im Urin von Patienten mit PKU und verschiedenen Formen des BH₄-Mangels (N = Neopterin, M = Monoapterin, IX = Isoxanthopterin, B = Biopterin, 7-B = Primapterin, P = Pterin, PKU = Phenylketonurie, HPA = Hyperphenylalaninämie, GTPCH = GTP-Cyclohydrolase I, PTPS = 6-Pyruvoyl-tetrahydropterinsynthase, PCD = Pterin-4a-carbinolamindehydratase, DHPR = Dihydropteridinreduktase, BH₄ = Tetrahydrobiopterin, Phe = Phenylalanin).

Verabreichung von BH₄

Eine BH₄-Tablette enthält 10 mg BH₄-Dihydrochlorid und 10 mg Ascorbinsäure (Schircks Laboratories, Jona, Schweiz). Ein weiteres BH₄-Produkt, Phenoptin (BioMarin, Novato, CA, USA) wird zurzeit registriert, ist aber noch nicht kommerziell erhältlich. Die Tabletten sind im Plastikbeutel bei 20°C aufzubewahren. Etwa 30 Min. vor einer normalen Mahlzeit einmalig, oral, ca. 20 mg BH₄/kg Körpergewicht in Wasser (ca. 10 ml/Tablette) zerfallen lassen und nach 2 Min. dem Säugling zu trinken geben. Eine Magensonde kann dabei benutzt werden. Die Suspension muss frisch zubereitet werden, da die Lösung gegenüber Luftsauerstoff und Licht empfindlich ist.

Untersuchungsmaterial

Pterin-Bestimmung (Test A)

Es werden zwei Urinportionen (ca. 5 ml) gesammelt, eine vor der BH₄-Gabe und eine 4–8 Std. nach der Gabe. Die Proben müssen vor Licht und Wärme geschützt werden. Die Proben können entweder nicht oxidiert tiefgefroren in Trockeneis oder oxidiert mit Mangandioxid, ungekühlt per Eilpost verschickt werden (für genaue Anleitung siehe www.bh4.org).

Guthrie-Karte (Test B)

Die Guthrie-Karte soll für die Bestimmung der DHPR-Aktivität mit 2–3 Tropfen Blut versetzt werden. Die Blutentnahme kann vor oder nach dem Test erfolgen (für genaue Anleitung siehe www.bh4.org).

Phenylalanin- und Tyrosin-Bestimmung (Test C)

Es werden vier Blutentnahmen (ca. 1 ml Plasma oder 2–4 Spots auf dem Filterpapier/Guthrie-Karte) durchgeführt (unmittelbar vor der BH₄-Gabe sowie 4, 8 und 24 Std. nach der Gabe). Plasma soll tiefgefroren aufbewahrt werden, die Guthrie-Karte kann bei Raumtemperatur gelagert werden.

Differenzialdiagnose

Das diagnostische Flussdiagramm (Abb. 4) zeigt die Strategie des Screenings auf BH₄-Mangel, welche durch die Heterogenität der Hyperphenylalaninämien klar definiert ist. Ein positiver Guthrie-Test im Neugeborenen-Screening muss zunächst durch die quantitative Aminosäurenanalyse bestätigt werden. Durch die Tests A–C (siehe oben) wird die klassische PKU vom BH₄-Mangel differenziert. Das charakteristische Pterinmuster im Urin diskriminiert gleichzeitig zwischen verschiedenen Formen des BH₄-Mangels (Abb. 4): Neopterin

und Biopterin sind bei Patienten mit GTPCH-Mangel praktisch nicht nachweisbar. Bei PTSP-Mangel ist Neopterin stark erhöht und Biopterin nicht nachweisbar oder nur in Spuren vorhanden. Bei DHPR-Mangel ist Neopterin normal oder nur leicht erhöht und Biopterin ist stark erhöht. Primapterin (7-Isomer des Biopterins) tritt bei Patienten mit PCD-Mangel auf. Patienten mit der klassischen PKU scheiden generell mehr Neopterin und Biopterin im Urin aus, und die ausgeschiedene Menge ist dem Schweregrad der Hyperphenylalaninämie direkt proportional. Einige wenige Patienten mit einem DHPR-Mangel zeigen in der frühen neonatalen Periode ein normales Pterinmuster und können nur durch die Messung der DHPR-Aktivität in Erythrozyten sicher erfasst werden (8).

Jedes neu diagnostizierte Kind mit BH₄-Mangel soll auf das Vorliegen einer Störung der Neurotransmitterbiosynthese untersucht werden. Als nächstes muss festgestellt werden, ob es sich bei dem Patienten um eine milde (nicht behandlungsbedürftige) oder schwere (behandlungsbedürftige) Form handelt. Das kann nur durch Messung der Neurotransmitter-Metaboliten, 5-Hydroxyindolessigsäure und Homovanillinsäure im Liquor, erfolgen. Die beiden Serotonin- bzw. Dopamin-Metaboliten sind bei Kindern mit einer schweren Form des BH₄-Mangels deutlich erniedrigt, bei jenen mit einem DHPR-Mangel ist zusätzlich die 5-Methyltetrahydrofolsäure sehr tief (11).

Therapie des BH₄-Mangels

Eine effiziente und Erfolg versprechende Therapie des BH₄-Mangels beruht auf zwei Punkten: 1) Kontrolle des Blut-Phenylalanins und 2) Normalisierung der Neurotransmitter. Bei Kindern mit DHPR-Mangel soll zusätzlich die Homeostase der Tetrahydrofolsäure normalisiert werden (5).

Kontrolle des Blut-Phenylalanins

Obwohl Patienten mit BH₄-Mangel eine viel höhere Phenylalanintoleranz (300–700 mg/d) aufweisen als Patienten mit einer klas-

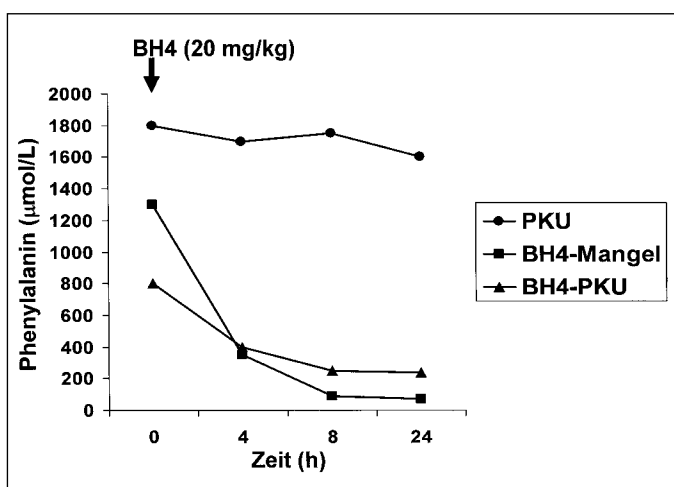


Abb. 5
Typische Resultate eines BH₄-Belastungstestes (20 mg/kg KG).

sischen PKU, scheinen die Schwankungen des Plasma-Phenylalanins ein limitierender Faktor bei der Therapie mit Neurotransmittervorstufen zu sein. Ein hoher Plasma-Phenylalaninspiegel beeinflusst das dosisabhängige Verhältnis der Neurotransmittervorstufen, einerseits durch die Interferenz am Membrantransport, andererseits durch die kompetitive Hemmung der Tyrosin- und Tryptophanhydroxylasen im Gehirn. Genau deswegen ist eine optimale Kontrolle des Phenylalanins im Blut viel wichtiger als bei Patienten mit klassischer PKU. Bei Patienten mit GTPCH- und PTPS-Mangel ist die Kontrolle des Phenylalanins im Blut durch die einfache BH_4 -Gabe (3–10 mg/kg KG/d) möglich und stellt eine praktische Alternative zu einer phenylalanin- oder proteinarmen Diät dar. Eine ausreichende Substitution mit BH_4 sichert wahrscheinlich auch eine normale Funktion der neuronalen NO-Synthase. Dabei ist jedoch zu beachten, dass BH_4 relativ schlecht die Blut-Hirn-Schranke passiert und dass für die ausreichende Versorgung des Gehirns mit BH_4 Mengen >10 mg/kg KG nötig sind. Bei Patienten mit DHPM-Mangel ist eine Diät unumgänglich, da BH_4 nicht regeneriert werden kann und in viel höheren Mengen verabreicht werden müsste. Zudem wirken einige BH_4 -Oxidationsprodukte (BH_2) wahrscheinlich hemmend auf die hepatische Phenylalaninhydroxylase.

Neurotransmitter- und Folsäuresubstitution

Da die eigentlichen Neurotransmitter Dopamin und Serotonin keine Aminosäuren sind und somit die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können, wird die Substitution mit deren Vorstufen, L-Dopa und 5-Hydroxytryptophan, durchgeführt (Tab. 1). Carbidopa, ein Inhibitor der peripheren Decarboxylasen, reduziert die therapeutischen Bedürfnisse für L-DOPA. Die Dosierung wird stufenweise in Schritten von 1 mg/kg KG/d gesteigert und über 3–4 Tagesdosen verteilt. Obwohl sich BH_4 als eine ideale Wirksubstanz für eine solche Therapie anbietet und obwohl BH_4 , wie bereits erwähnt, in höheren Mengen verabreicht (5–20 mg/kg KG/d), die Blut-Hirn-Schranke passiert, bleibt in den meisten Fällen einer Monothe-

rapie ein Erfolg aus. Es sind trotzdem einige Patienten mit einem PTPS-Mangel bekannt, die durch eine BH₄-Monotherapie seit vielen Jahren mit Erfolg behandelt werden. Folinäure (Leukovorin) wird nur bei Kindern mit DHPR-Mangel verwendet. Dadurch werden präventiv oft auftretende Basalganglienverkalkungen verhindert (18).

BH₄-sensitive PKU

Diese Gruppe der PKU-Patienten spricht auf die Belastung mit BH₄ (20 mg/kg KG) an, indem sich die Phenylalaninwerte im Blut, 8–24 Stunden nach der oralen Gabe, um mindestens 30% reduzieren (Abb. 5) (12). Es sind dies vor allem Patienten mit einer milden Hyperphenylalaninämie oder milden PKU (2). Diese Patienten können mit BH₄-Tabletten (5–15 mg/kg KG/d) anstelle einer PKU-Diät behandelt werden (13, 17). Multifaktorielle Mechanismen sind für diese BH₄-Sensitivität des Enzyms Phenylalaninhydroxylase verantwortlich. (6).

Genetik und Häufigkeit

Alle Formen der Hyperphenylalaninämie werden autosomal-rezessiv vererbt. Die Häufigkeit des BH₄- Mangels kann nur geschätzt werden. Nimmt man an, dass sie 1–2% aller Hyperphenylalaninämien darstellt, so besteht die Wahrscheinlichkeit eines BH₄- Mangels bei 1:10⁻⁶ Neugeborenen. Daten, die aus einer internationalen Datenbank (www.bh4.org) von BH₄-Patienten gesammelt wurden, zeigen, dass große demographische Unterschiede existieren. In der Piemont-Region und in den südlichen Teilen von Italien beträgt die Häufigkeit des BH₄- Mangels etwa 10% aller Hyperphenylalaninämien. In der Türkei (15%) und Taiwan (19%) ist sie noch höher. Saudi-Ara-

bien hat die höchste Inzidenz (66%). Von über 520 Patienten, die bisher registriert wurden, leiden 59% an einem PTPS-Mangel, 31% an DHPR-Mangel, 5% an PCD-Mangel und 5% an GTPCH-Mangel.

Genotypisch handelt es sich bei allen Formen der Hyperphenylalaninämie um sehr heterogene Stoffwechselerkrankungen. Bisher konnte eine Reihe von Patienten mit BH₄-Mangel auf DNA-Mutationen untersucht werden, und eine klare Korrelation zwischen dem Phänotyp und Genotyp ist nicht ersichtlich (16). Sowohl „Nonsense“-Mutationen, die zur frühzeitigen Termination des Proteins führen, wie auch „Missense“-Mutationen wurden gefunden.

Literatur

- Bartholomé K. A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet* 1974; 2: 1580.
- Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninämias: A study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 304–13.
- Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuria child. *Acta Paediatr Scand* 1954; 43: 64–77.
- Blau N, Bonafé L, Blaskovics M. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM (eds). *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Disease*. Heidelberg: Springer 2002; 89–106.
- Blau N, Burgard P. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin. In: Blau N, Hoffmann G, Leonard J, Clarke J (eds). *Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Heidelberg: Springer 2005; 25–34.
- Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004; 82: 101–11.
- Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001; 1725–76.
- Dhondt JL, Meyer M, Malpuech G. Problems in the diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 332–3.
- Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbicillität. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1934; 227: 169.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338–43.
- Hyland K, Surtees R. Measurement of 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid using HPLC with coulometric electrochemical detection. *Pteridines* 1992; 3: 149–50.
- Kure S, Hou DC, Ohura T et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135: 375–8.
- Muntau AC, Roschinger W, Habich M et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2122–32.
- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001; 1667–724.
- Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration, and functions. *Biochem J* 2000; 347: 1–26.
- Thöny B, Blau N. Mutations in the BH₄-metabolizing genes GTP cyclohydroalase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase genes. *Human Mutat* 2006; in press.
- Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G et al. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005; 75–80.
- Woody RC, Brewster MA, Glasier C. Progressive intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. *Neurology* 1989; 39: 673–5.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Nenad Blau
Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstraße 75
CH-8032 Zürich
Tel.: +41/44/2 66-7544
Fax: +41/44/2 66-7169
E-Mail: nenad.blau@kispi.unizh.ch