

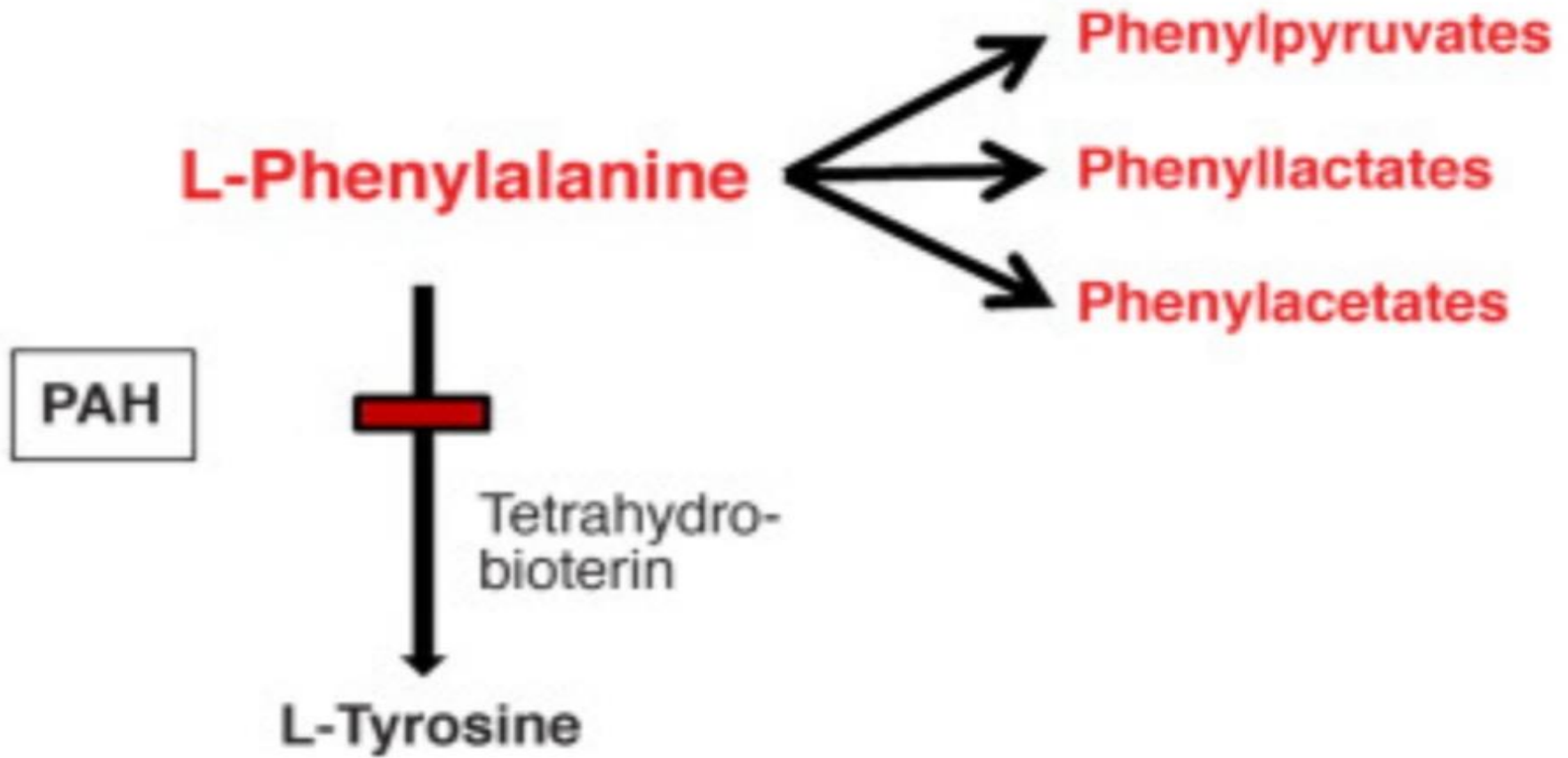
بیا مکنه تنه عشقش ز رفته

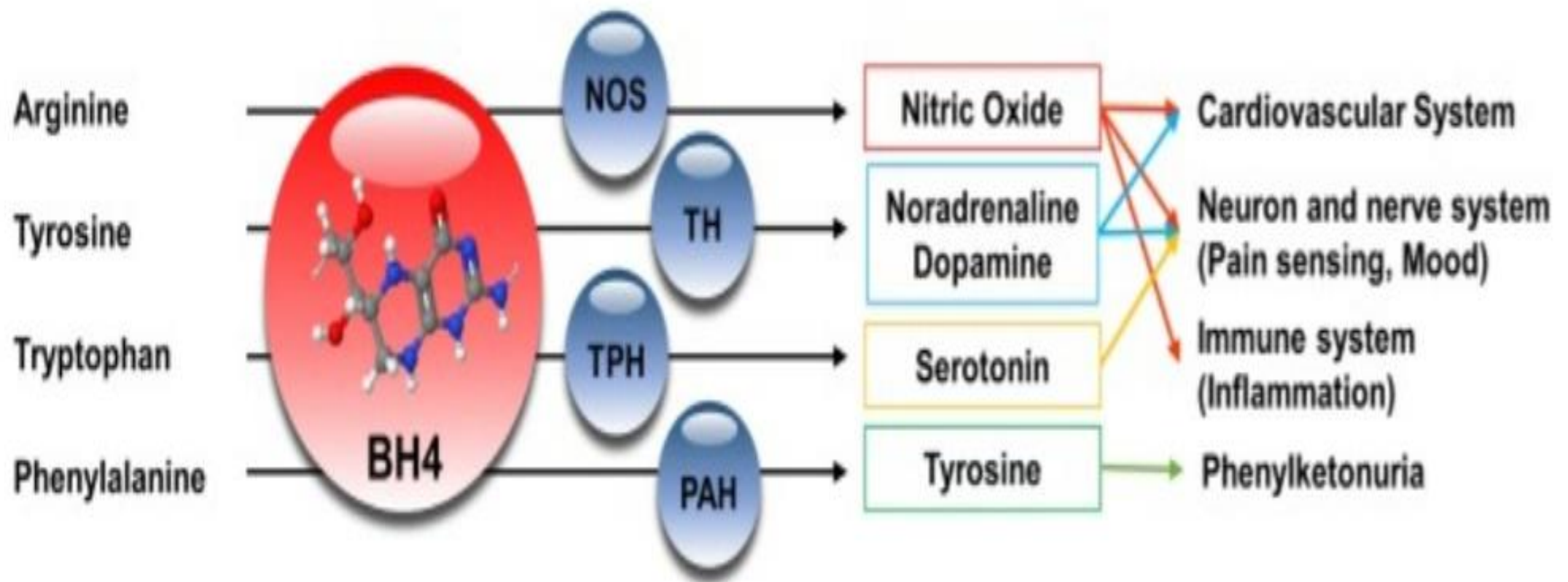


phenylketonuria

Setila Dalili, M.D. Pediatric Endocrinologist

Phenylalanin





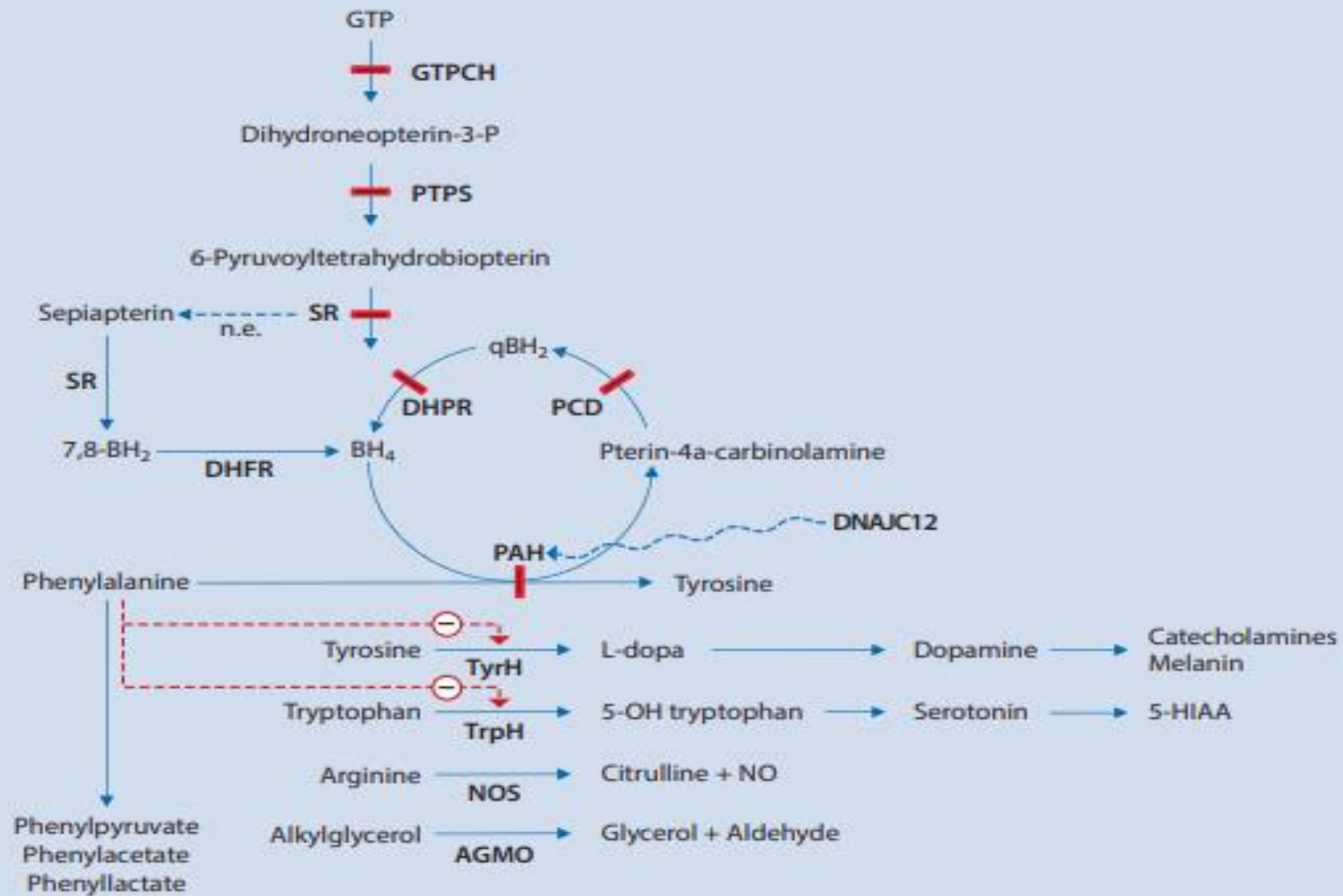


Fig. 16.1 The phenylalanine hydroxylation system, including- hydrolase; 5HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; NO, nitric oxide;

PKU

CLASSIC PKU

COMPLETE ENZYME DEFICIENCY or $<1\%$

- exceed 20 mg/dL (1200 micromol/L)
-

MODERATE PKU

ENZYME DEFICIENCY $1 - 5\%$

- 15- 20 mg/dl (900 to 1200 micromol/L),
-

MILD PKU

ENZYME DEFICIENCY $1 - 5\%$

- 10- 15 mg/dl (600 to 900 micromol/L),

HYPERPHENYLANINEMIA ,ENZYME ACTIVITY >%5

MILD HYPERPHENYLANINEMIA

- 6- 10 mg/dl (360 to 600 micromol/L)

Benign mild HPA

- 2- 6mg/dl (120 to 360 micromol/L)

سطح Phe	نوع بیماری PKU	اقدامات لازم جهت مراقبت
۴-۶ mg/dl	هایپر فنیل آلانیمیا (HPA)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ بیمار تا سه سالگی تحت نظر و بعد ترخیص شود. ➤ آموزش ➤ فراخوان و مراجعه هنگام بلوغ بیماران دختر و بارداری
۶-۱۰ mg/dl	هایپر فنیل آلانیمیا (HPA)	مراقبت بیمارستانی
۱۰-۱۵ mg/dl	Mild PKU	مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک
۱۵-۲۰ mg/dl	Moderate PKU	مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک
بیشتر از ۲۰ mg/dl	کلاسیک	مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک

• خاطر نشان می گردد در موارد فنیل کتونوری غیر کلاسیک هم میزان فنیل آلانین اندکی بالاست و ممکن است در محدوده ۱۰-۲۰ mg/dl باشد، در موارد نادر ممکن است بالای ۱۰ باشد، در تمام این بیماران باید ننو پترین، بیوپترین ادرار و فعالیت DHPR در RBC اندازه گیری شود و در صورت تأیید PKU بدخیم با این آزمایشات مراقبت بیمارستانی و مراقبت ژنتیک انجام شود.

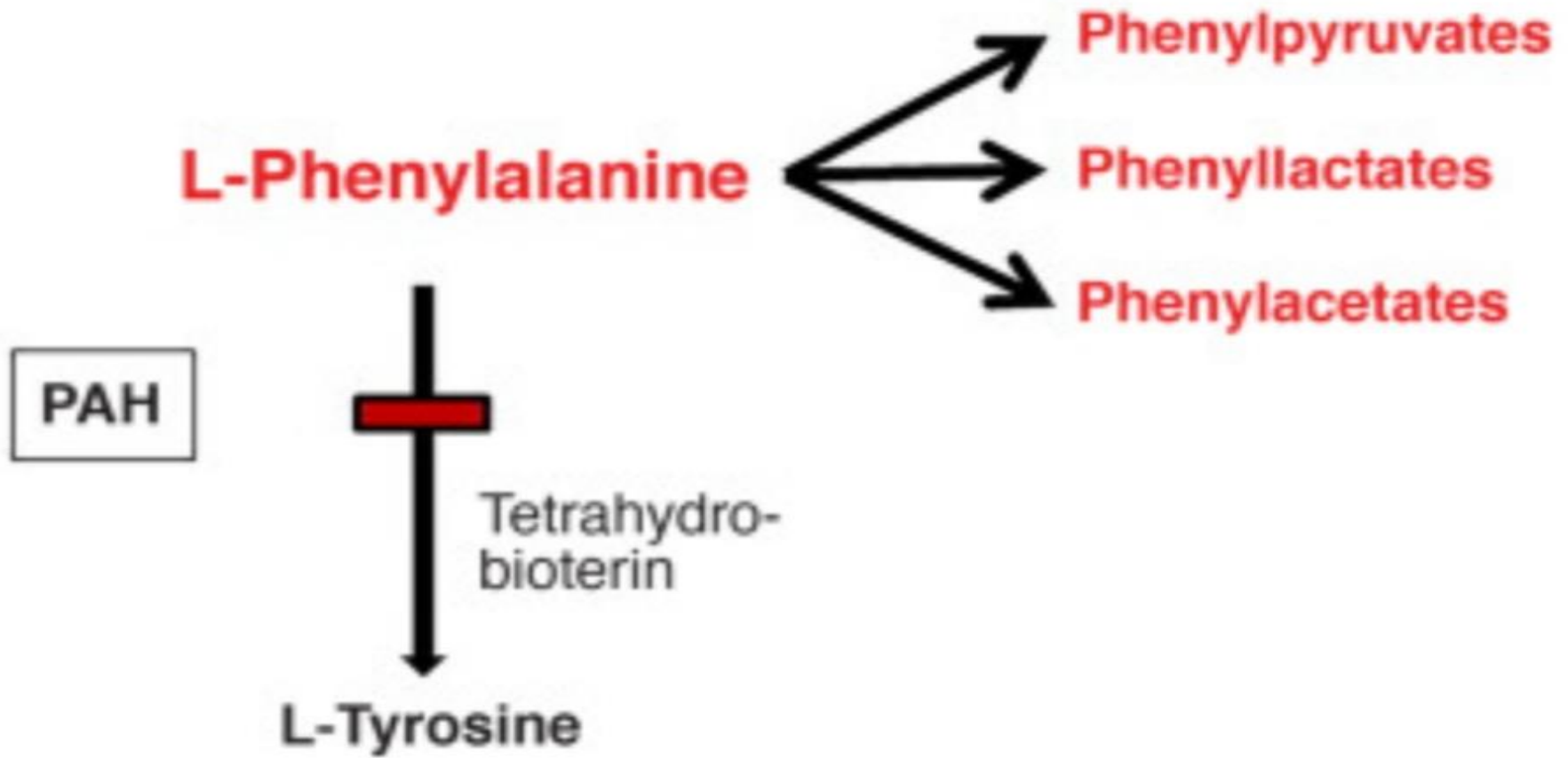
Table 16.1 Daily phenylalanine (PHE) tolerances and target blood ranges, showing different targets aimed for in various countries

		Ger- many [7]	Nether- lands [26]	Switzer- land [100]	USA [10]	Australasia [7, 71]	Europe [11]	France [8]		
Blood PHE concentration indicating treatment (μmol/l)		>600	Not specified	>400	>360	>360	>360	>360		
Patient age (years)	PHE tolerance mg/day	Target blood PHE range (lower- upper boundary; μmol/L)								
0	130–400	40–240	120–240	100–300	60/120–360	120–360	120–360	120–360		
1	200–400		120–360							
2	200–400		100–400							
3–4	200–400									
5–9	200–400			120–480						
10–11	350–800	40–900	100–600	120–360 (>360 ^b)		120–600	120–600			
12–14	350–800									
15	350–800							120–600		
16–17	450–1000	40–1200								120–600 (900 ^c)
>17	450–1000									
Pregnancy	120–400 ^a	120–360	Not specified	100–300	120–360	70–250	120–360	120–360		

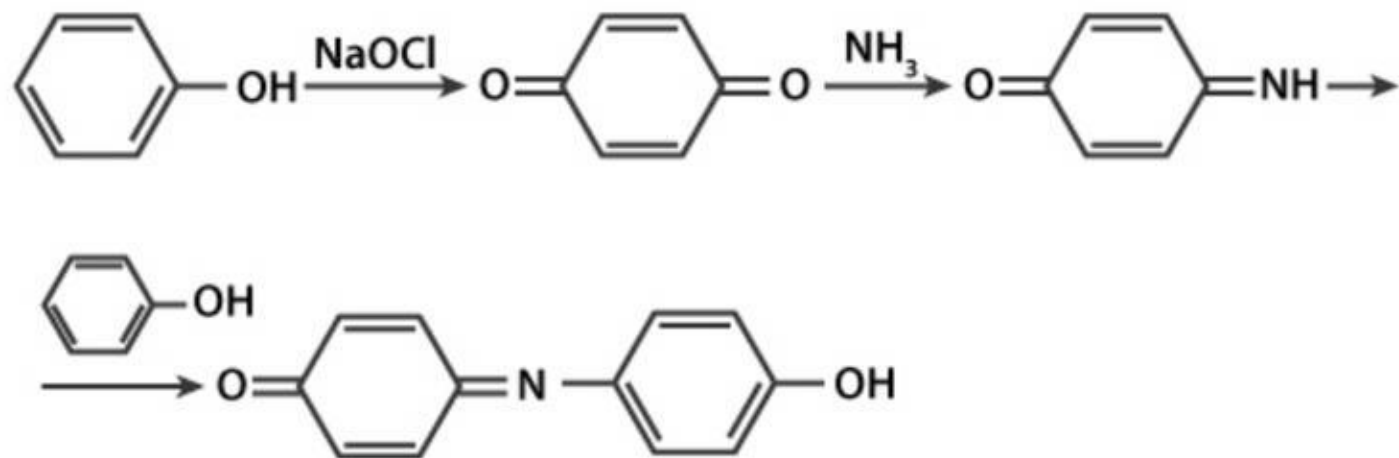
^atolerance will usually increase in later stages of pregnancy

^bacceptable after informed decision

^cacceptable in individuals without clinical signs



Indophenol test (Blue colour)



Ferric chloride test (Violet colour)



FERRIC CHLORIDE TEST

How the Guthrie Test works:

- ◆ Blood on filter paper is placed on agar plates with a strain of *Bacillus subtilis* that requires phenylalanine for growth.
- ◆ The presence of growth is indicated by a halo surrounding the filter paper.
- ◆ If **positive**, blood phenylalanine and tyrosine levels are determined, and if **elevated**, a confirmatory assay for phenylalanine hydroxylase is done.

Microbial inhibition assay for metabolic disorders

Diagnosis test	False positive
Guthrie microbiological inhibition test	HPA may be found in preterm and sick babies, particularly after parenteral feeding with amino acids and in those with liver disease (where blood concentrations of methionine, TYR, leucine/isoleucine and PHE are usually also raised), and in treatment with chemotherapeutic drugs or trimethoprim .
enzymatic techniques,	
HPLC, or tandem mass spectrometry (investigation (120–240 µmol/L) 2–4 mg /dl , PHE/TYR ratio >3	
Co-factor defects must be excluded by investigation of pterins in blood or urine and dihydropteridine reductase (DHPR) in blood , BH4 loading test	
DNAJC12 deficiency by mutation analysis (co-chaperone correct protein folding of the aromatic amino acid hydroxylases, PAH, tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylases I)	

۵-۷) تست BH4 loading برای تشخیص بیماران PKU کلاسیک پاسخ دهنده به BH4

در صورت امکان در همه نوزادان در ابتدای تشخیص و قبل از شروع درمان، می توان تست BH4 loading را با دوز 20 mg/kg انجام و در ساعت های صفر (قبل از مصرف قرص)، هشت، بیست و چهار، و چهل و هشت ساعت پس از مصرف دارو سطح فنیل آلانین سرم را چک کرد. کاهش بیش از ۳۰٪ میزان فنیل آلانین نسبت به میزان پایه به منزله پاسخ درمانی در نظر گرفته شده و درمان با قرص کووان (BH4) همزمان با رعایت ملاحظات تغذیه ای در کنار شیر فاقد فنیل آلانین ادامه می یابد.

دو روز متوالی به میزان 20 mg/kg قرص BH4 مصرف می شود چنانچه به میزان ۱۰۰٪ یا بیشتر به مقدار پروتئین مصرفی بتوان اضافه نمود (رژیم آزاد) در حالی که فنیل آلانین در بیش از ۷۵٪ نمونه ها در محدوده قابل قبول باقی بماند تست مثبت محسوب می شود، لیکن برای سنجش دقیق پاسخ دهی به درمان بایستی در یک دوره ۶ ماهه دارو مصرف گردد تا پاسخ دهی ارزیابی شود.

BH4 Loading Test

- ❖ If dietary PHE restriction is in place this is stopped 2–3 days before the test. Blood PHE concentrations should be at least 400 $\mu\text{mol/L}$ at the start. An oral dose of 20 mg BH4/kg is given approximately 30 min before a feed. Blood samples are collected for PHE and TYR at 0, 4, 8 and 24 h.
- ❖ The test is positive if plasma PHE falls to normal (usually by 8 h) with a concomitant increase in TYR.
- ❖ The rate of fall of PHE may be slower in DHPR deficiency.
- ❖ Blood for pterin analysis at 4 h will confirm that the BH4 has been taken and absorbed.

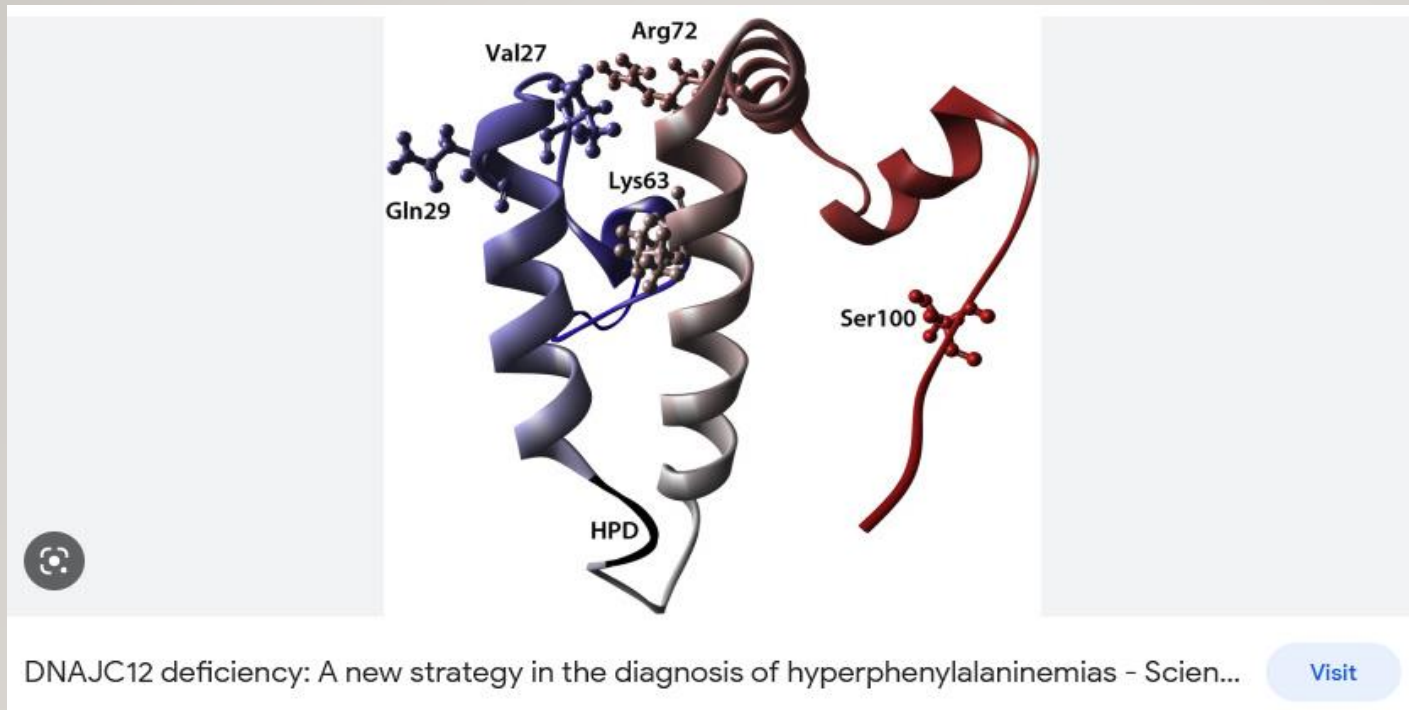
combined PHE (100 mg/kg) and BH4

- ❖ A combined PHE (100 mg/kg) and BH4 (20 mg/kg) loading test may be used as an alternative. This combined loading test is reported to identify BH4-responsive PAH deficiency and discriminate between co-factor synthesis or regeneration defects and is useful if pterin analysis is not available.

BASED ON ARTICLE

- ❖ BH4 loading test is considered positive when initial plasma Ph concentrations decrease by at least 30% after 8 h or by 50% after 24 h. Using the above protocol for the oral loading test, 60-70% of patients with mild PKU responded significantly. Using an extended protocol of more than 24 hrs with repeated administration of 10 mg BH4/kg/day, enabled the detection of additional mild or moderate PKU patients who are considered to be slow responders

2015 Phenylketonuria: a review of current and future treatments
Naz Al Hafid^{1,2}, John Christodoulou^{1,2,3}



DNAJC12 deficiency by mutation analysis
(co-chaperone correct protein folding of the aromatic amino acid hydroxylases, PAH, tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylases I)

جدول ۱-۶- مدت زمان حذف فنیل آلانین از رژیم غذایی بر حسب غلظت فنیل آلانین پلاسما

غلظت فنیل آلانین پلاسما		مدت زمان حذف فنیل آلانین از رژیم غذایی (بر حسب ساعت)
mg/dL	μmol/L	
۱۰ تا >۶	۶۰۰ تا >۳۶۰	۲۴
۲۰ تا >۱۰	۱۲۰۰ تا >۶۰۰	۴۸
۴۰ تا >۲۰	۲۴۰۰ تا >۱۲۰۰	۷۲
≥ ۴۰	≥ ۲۴۰۰	۹۶

جهت پیشگیری از کمبود فنیل آلانین، باید در طی دوره ای که فنیل آلانین از رژیم غذایی حذف می شود غلظت فنیل آلانین پلاسما بطور روزانه ارزیابی شود.

جدول ۱-۷- میزان فنیل آلانین رژیمی جهت شروع درمان بر حسب غلظت فنیل آلانین پلاسما

غلظت فنیل آلانین پلاسما		فنیل آلانین رژیمی غذایی (mg/kg)
mg/dL	μmol/L	
≤ ۱۰	≤ ۶۰۰	۷۰
۱۰ تا >۲۰	۶۰۰ تا >۱۲۰۰	۵۵
۲۰ تا >۳۰	۱۲۰۰ تا >۱۸۰۰	۴۵
۳۰ تا >۴۰	۱۸۰۰ تا >۲۴۰۰	۳۵
> ۴۰	> ۲۴۰۰	۲۵

- لازم به ذکر است در مواردیکه غلظت فنیل آلانین پلاسما در محدوده نرمال (۱۲۰-۳۶۰ μmol/L) باشد بر مبنای جدول ۱-۱ میزان فنیل آلانین رژیمی تعیین می شود.

جدول ۱-۳- ترکیب برخی از غذاهای طبی فاقد فنیل آلانین

میزان مواد مغذی و انرژی در هر ۱۰۰ گرم پودر غذای طبی				محدوده سنی مورد استفاده	انواع غذاهای طبی فاقد فنیل آلانین
انرژی (kcal)	پروتئین (g)	تیروزین (mg)	فنیل آلانین (mg)		
۴۸۰	۱۵	۱۵۰۰	۰	۰-۱ سالگی	Phenex-1 ^Δ
۴۱۰	۳۰	۳۰۰۰	۰	بعد از ۱ سالگی	Phenex-2
۵۰۷	۱۱/۸	۱۲۵۰	۰	۰-۱ سالگی	Comida-PKU A Formula
۴۲۴	۳۱/۱	۲۵۰۰	۰	۱-۱۴ سالگی	Comida-PKU B Formula
۳۳۵	۴۵	۴۵۶۰	۰	بعد از ۱۴ سالگی	Comida-PKU C Formula *
۴۵۷	۱۳/۱	۱۴۴۰	۰	۰-۱ سالگی	PKU Anamix
۳۰۹	۲۵	۲۷۰۰	۰	۱-۸ سالگی	xp Maxamaid *
۲۹۷	۳۹	۴۲۰۰	۰	بعد از ۸ سالگی	xp Maxamum*

^Δ غذای طبی Phenex-1 را می توان علاوه بر شیرخواران، در مورد کودکان نوپا نیز در صورت

لزوم بکار می رود.

میزان مواد مغذی و انرژی در هر ۱۰۰ گرم پودر غذای طبی				محدوده سنی مورد استفاده	انواع غذاهای طبی فاقد تیروزین و فنیل آلانین
انرژی (kcal)	پروتئین (g)	تیروزین (mg)	فنیل آلانین (mg)		
۴۸۰	۱۵	۰	۰	۰-۱ سالگی	Tyrex-1 ^Δ
۴۱۰	۳۰	۰	۰	بعد از ۱ سالگی	Tyrex-2
۵۰۶	۱۱/۸	۰	۰	۰-۱ سالگی	Comida-Tyro A Formula
۴۲۰	۳۱/۱	۰	۰	۱-۱۴ سالگی	Comida-Tyro B Formula
۳۹۲	۴۰	۰	۰	بعد از ۱۴ سالگی	Comida-Tyro C Formula
۴۵۷	۱۳/۱	۰	۰	۰-۱ سالگی	TYR Anamix Infant
۳۰۹	۲۵	۰	۰	۱-۸ سالگی	XPHEN TYR Maxamaid *
۲۹۷	۳۹	۰	۰	بعد از ۸ سالگی	XPHEN TYR Maxamum*

^Δ غذای طبی Tyrex-1 را می‌توان علاوه بر شیرخواران، در مورد کودکان نوپا نیز در صورت لزوم بکار می‌رود (۱).

* غذاهای طبی که در بالای آنها ستاره قرار داده شده است فاقد چربی هستند و با میزان چربی در آنها بسیار ناچیز است، لذا باید به میزان کافی چربی در رژیم غذایی بیماران به صورت روغن کُزْلا (یا کانولا) قرار داده شود تا نیازهای بیماران به اسیدهای چرب ضروری (اسید لینولئیک و اسید آلفا لینولئیک) تأمین شوند.

- باید توجه داشت معمولاً غذاهای طبی حاوی L-کارنیتین می‌باشند چراکه L-کارنیتین می‌تواند به متابولیت‌های سمی در ناهنجاریهای متابولیک که اساساً به صورت اسیدهای آلی هستند متصل شود و به دفع آنها از بدن کمک نماید (۹).

وزن در بزرگسالان، استخوانی، ریزش موها و کاهش تحمل نسبت به فنیل آلانین می شود.

جدول ۱-۱- میزان انرژی، پروتئین، فنیل آلانین و تیروزین مورد نیاز در بیماران مبتلا به PKU (۱)

سن	انرژی و ماده مغذی			
	انرژی (kcal/kg)	تیروزین (mg/kg)	فنیل آلانین (mg/kg)	پروتئین (g/kg)
نوزادان و شیرخواران				
بدو تولد تا کمتر از ۳ ماهگی	۱۲۰ (۹۵-۱۴۵)	۳۰۰-۳۵۰	۲۵-۷۰	۳-۳/۵
۳ ماهگی تا کمتر از ۶ ماهگی	۱۱۵ (۹۵-۱۴۵)	۳۰۰-۳۵۰	۲۰-۴۵	۳-۳/۵
۶ ماهگی تا کمتر از ۹ ماهگی	۱۱۰ (۸۰-۱۳۵)	۲۵۰-۳۰۰	۱۵-۳۵	۳-۲/۵
۹ ماهگی تا کمتر از ۱۲ ماهگی	۱۰۵ (۸۰-۱۳۵)	۲۵۰-۳۰۰	۱۰-۳۵	۳-۲/۵
دختران و پسران	(kcal/d)	(mg/d)	(mg/d)	(g/d)
۱ سالگی تا کمتر از ۴ سالگی	۱۳۰۰ (۹۰۰-۱۸۰۰)	۱۷۲۰-۳۰۰۰	۲۰۰-۴۰۰	≥ ۳۰
۴ سالگی تا کمتر از ۷ سالگی	۱۷۰۰ (۱۳۰۰-۲۳۰۰)	۲۲۵۰-۳۵۰۰	۲۱۰-۴۵۰	≥ ۳۵
۷ سالگی تا کمتر از ۱۱ سالگی	۲۴۰۰ (۱۶۵۰-۳۳۰۰)	۲۵۵۰-۴۰۰۰	۲۲۰-۵۰۰	≥ ۴۰
خانم ها	(kcal/d)	(mg/d)	(mg/d)	(g/d)
۱۱ سالگی تا کمتر از ۱۵ سالگی	۲۲۰۰ (۱۵۰۰-۳۰۰۰)	۳۴۵۰-۵۰۰۰	۲۵۰-۷۵۰	≥ ۵۰
۱۵ سالگی تا کمتر از ۱۹ سالگی	۲۱۰۰ (۱۲۰۰-۳۰۰۰)	۳۴۵۰-۵۰۰۰	۲۳۰-۷۰۰	≥ ۵۵
۱۹ سالگی یا بیشتر	۲۱۰۰ (۱۴۰۰-۲۵۰۰)	۳۷۵۰-۵۰۰۰	۲۲۰-۷۰۰	≥ ۶۰
آقایان	(kcal/d)	(mg/d)	(mg/d)	(g/d)
۱۱ سالگی تا کمتر از ۱۵ سالگی	۲۷۰۰ (۲۰۰۰-۳۷۰۰)	۳۳۸۰-۵۵۰۰	۲۲۵-۹۰۰	≥ ۵۵
۱۵ سالگی تا کمتر از ۱۹ سالگی	۲۸۰۰ (۲۱۰۰-۳۹۰۰)	۴۴۲۰-۶۵۰۰	۲۹۵-۱۱۰۰	≥ ۶۵
۱۹ سالگی یا بیشتر	۲۹۰۰ (۲۰۰۰-۳۳۰۰)	۴۳۵۰-۶۵۰۰	۲۹۰-۱۲۰۰	≥ ۷۰

- باید توجه داشت نیاز نوزادان نارس به فنیل آلانین بیشتر از بالاترین مقادیر ذکر شده می باشد (۷).

جدول ۱-۲- ترکیب گروه های غذایی و انواع شیرها از نظر انرژی و مواد مغذی در فهرست

جانشینی برای بیماری PKU

انرژی (kcal)	پروتئین (g)	تیروزین (mg)	فنیل آلانین (mg)	واحد	گروه های غذایی
۳۰	۰/۶	۲۰	۳۰	۱	گروه نان و غلات
۶۰	۰/۵	۱۰	۱۵	۱	گروه میوه
۱۰	۰/۵	۱۰	۱۵	۱	گروه سبزی
۶۵	۰/۱	۴	۵	۱	گروه الف غذاهای آزاد
۵۵	۰	۰	۰	۱	گروه ب غذاهای آزاد
۶۰	۰/۱	۴	۵	۱	گروه چربی
۷۲	۱/۰۷	۵۵	۴۸	۱۰۰cc	شیر مادر
۶۳	۳/۳۹	۱۶۴	۱۶۴	۱۰۰cc	شیر کامل گاو
۴۸/۵	۰/۹۷	۳۹/۵	۳۹/۵	۱۰g	شیرخشک آبتامیل-۱ (مورد استفاده برای شیرخواران از بدو تولد)
۴۶	۱/۵۴	۷۰/۲	۶۷/۸	۱۰g	شیرخشک آبتامیل-۲ (مورد استفاده برای شیرخواران بعد از ۶ ماهگی)

جدول ۳-۲- ترکیب گروه های غذایی و انواع شیرها از نظر انرژی و مواد مغذی در فهرست

جانشینی برای بیماری تیروزینمی (۱)

انرژی (kcal)	پروتئین (g)	فنیل آلانین + تیروزین (mg)	واحد	گروه های غذایی
۳۰	۰/۶	۵۰	۱	گروه نان و غلات
۶۰	۰/۵	۲۵	۱	گروه میوه
۱۰	۰/۵	۲۵	۱	گروه سبزی
۶۵	۰/۱	۹	۱	گروه الف غذاهای آزاد
۵۵	۰	۰	۱	گروه ب غذاهای آزاد
۶۰	۰/۱	۹	۱	گروه چربی
۷۲	۱/۰۷	۱۰۳	۱۰۰cc	شیر مادر
۶۳	۳/۳۹	۳۲۸	۱۰۰cc	شیر کامل گاو
۴۸/۵	۰/۹۷	۷۹	۱۰g	شیرخشک آبتامیل-۱ (مورد استفاده برای شیرخواران از بدو تولد)
۴۶	۱/۵۴	۱۳۸	۱۰g	شیرخشک آبتامیل-۲ (مورد استفاده برای شیرخواران بعد از ۶ ماهگی)

- لازم به ذکر است که فهرست جانشینی مورد استفاده در بیماری تیروزینمی دقیقاً همان فهرست جانشینی مورد استفاده در بیماری PKU می باشد.

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می باشد:

گروه نان و غلات

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می باشد:

انواع نان ها	۷ گرم
برنج پخته	۲ قاشق غذاخوری (۲۶ گرم)
ماکارونی	۱/۵ قاشق غذاخوری (۱۲ گرم)
رشته فرنگی خام	۴/۵ گرم
ذرت پخته	۲ قاشق غذاخوری (۲۰ گرم)
گندم پخته	۲ قاشق غذاخوری (۳۰ گرم)
جو دو سر پخته	۱/۵ قاشق غذاخوری (۲۰ گرم)
سیب زمینی آب پز	یک چهارم لیوان (۳۹ گرم)
چیپس سیب زمینی	۵ عدد (با قطر ۲ سانتی متر) (۱۰ گرم)
سیب زمینی سرخ شده در روغن	۳ قاشق غذاخوری (۲۹ گرم)
کورن فلکس	یک سوم لیوان (۷ گرم)
بیسکویت ویفر شکری	۳ عدد (۱۷ گرم)
بیسکویت ویفر وانیلی	۳ عدد (۱۲ گرم)
پاپ کورن	دو سوم لیوان (۴ گرم)
آرد سفید گندم	۸ گرم
آرد سفید برنج	۹ گرم

خرما سه عدد (۲۵ گرم)	زردآلو تازه یک عدد (۳۵ گرم)
موز حدود یک سوم یک عدد کوچک (۴۲ گرم)	برگه زردآلو ۳ عدد (۱۱ گرم)
شاه توت (با توت سیاه) نصف لیوان (۷۲ گرم)	کمپوت زردآلو یک چهارم لیوان (۶۴ گرم)
توت فرنگی نصف لیوان (۷۴ گرم)	نکتار زردآلو (۹۰ سی سی) (۹۴ گرم)
انجیر ۱/۵ عدد بزرگ (۸۳ گرم)	گریپ فروت قطعه قطعه شده یک سوم لیوان (۷۷ گرم)
انجیر خشک یک عدد (۱۹ گرم)	آب گریپ فروت نصف لیوان (۱۲۴ گرم)
انگور سه چهارم لیوان (۱۲۰ گرم)	کیوی دو سوم یک عدد متوسط (۵۰ گرم)
آب انگور نصف لیوان (۱۲۶ گرم)	شلیل یک عدد کوچک (۵۲ گرم)
انبه نصف لیوان (۸۲ گرم)	پرتقال قطعه قطعه شده یک چهارم لیوان (۴۵ گرم)
طالبی یک سوم لیوان (۵۳ گرم)	آب پرتقال یک لیوان (۲۴۹ گرم)
خربزه یک دوم لیوان (۸۵ گرم)	نارنگی ۱ عدد متوسط (۸۴ گرم)
هندوانه سه چهارم لیوان (۱۲۰ گرم)	آب نارنگی یک لیوان (۲۴۹ گرم)
هلو قطعه قطعه شده یک دوم لیوان (۸۵ گرم)	گلایبی قطعه قطعه شده یک لیوان (۱۶۵ گرم)
کمپوت هلو یک دوم لیوان (۱۲۸ گرم)	کمپوت گلایبی یک لیوان (۲۵۵ گرم)
نکتار هلو سه چهارم لیوان (۱۸۷ گرم)	آناناس تازه قطعه قطعه شده سه چهارم لیوان (۱۱۶ گرم)
برگه هلو نصف لیوان (۱۳ گرم)	کمپوت آناناس سه چهارم لیوان (۱۹۱ گرم)
آلوی تازه قطعه قطعه شده نصف لیوان (۸۲ گرم)	تمشک تازه نصف لیوان (۶۲ گرم)
کمپوت آلو سه چهارم لیوان (۱۹۴ گرم)	کشمش بی دانه ۲ قاشق غذاخوری (۱۸ گرم)
آلوی خشک ۳ عدد (۲۵ گرم)	گیلاس یا آلبالو یک سوم لیوان (۴۸ گرم)
آواکادو ۲۳ گرم	کمپوت گیلاس یک سوم لیوان (۸۶ گرم)
خرمالو یک سوم یک عدد (۵۶ گرم)	کمپوت آلبالو یک سوم لیوان (۷۷ گرم)
لیمو (۴۳ گرم)*	ریواس خام (۴۶ گرم)*

- لازم به ذکر است که وزن ذکر شده در مورد هر میوه فقط شامل قسمت های خوراکی میوه می شود. در مورد

کمپوت های میوه نیز وزن ذکر شده در واقع وزن میوه کمپوت شده می باشد.

گروه سبزی ها

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می باشد:

لوبیا سبز پخته ۲ قاشق غذاخوری (۱۶ گرم)	بروکلی خام ۳ قاشق غذاخوری (۱۶ گرم)
نخود سبز پخته ۱ قاشق غذاخوری (۱۰ گرم)	بروکلی پخته ۲ قاشق غذاخوری (۲۰ گرم)
چغندر پخته یک سوم لیوان (۵۰ گرم)	کلم برگ سفید خام نصف لیوان (۳۵ گرم)
برگ چغندر پخته ۲ قاشق غذاخوری (۱۸ گرم)	کلم برگ سفید پخته یک سوم لیوان (۵۲ گرم)
هویج خام یا پخته یک چهارم لیوان (۳۹ گرم)	کلم برگ قرمز خام نصف لیوان (۳۵ گرم)
زردک پخته ۶ قاشق غذاخوری (۵۸ گرم)	کلم برگ قرمز پخته یک چهارم لیوان (۳۷ گرم)
کرفس خام نصف لیوان (۶۰ گرم)	گل کلم یک چهارم لیوان (۲۵ گرم)
کرفس پخته نصف لیوان (۷۵ گرم)	گل کلم پخته ۳ قاشق غذاخوری (۲۳ گرم)
اسفناج پخته یک قاشق غذاخوری (۱۲ گرم)	پیاز خام یک سوم لیوان (۵۰ گرم)
خیار یک لیوان (۱۰۴ گرم)	پیاز پخته یک سوم لیوان (۷۵ گرم)
خیار شور ۱ عدد (۱۰۴ گرم)	فلفل سبز خام نصف لیوان (۵۰ گرم)
بادمجان پخته نصف لیوان (۴۸ گرم)	فلفل سبز پخته نصف لیوان (۶۸ گرم)
قارچ پخته یک چهارم لیوان (۱۹ گرم)	ترب قرمز کوچک ۱۵ عدد (۶۷ گرم)
بامیه پخته ۲ قاشق غذاخوری (۲۳ گرم)	ترب سفید نصف لیوان (۵۰ گرم)
کدو تنبل پخته ۳ قاشق غذاخوری (۴۶ گرم)	گوجه فرنگی خام نصف یک عدد متوسط (۶۶ گرم)
کدو سبز پخته یک چهارم لیوان (۴۵ گرم)	گوجه فرنگی پخته یک چهارم لیوان (۶۰ گرم)
کدو حلوائی پخته ۲ قاشق غذاخوری (۳۰ گرم)	رب گوجه فرنگی ۱ قاشق غذاخوری (۱۶ گرم)
شلغم پخته سه چهارم لیوان (۷۸ گرم)	آب گوجه فرنگی (۹۰ سی سی) (۹۲ گرم)
کاهو دو برگ (۲۰ گرم)	مارچوبه خام یا پخته (حدود ۲۱ گرم)
تره پخته ۳ قاشق غذاخوری *	جعفری یا گشنیز پخته ۳ قاشق غذاخوری *
تره خام (۳۳ گرم)*	جعفری خام یا گشنیز خام (۳۳ گرم)*

- لازم به ذکر است که وزن ذکر شده در مورد هر سبزی فقط شامل قسمت های خوراکی سبزی می شود. در مورد سبزی های پخته نیز وزن ذکر شده در واقع وزن سبزی پخته می باشد و اگر آبی همراه با سبزی های پخته باشد وزن آن در نظر گرفته نمی شود. می باشد.

* این مواد غذایی جهت تکمیل فهرست به فهرست جانشینی اصلی اضافه شده اند.

گروه الف غذاهای آزاد

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می باشد:

میوه سیب	یک عدد کوچک (۱۰۰ گرم)
لیموناد	نصف لیوان (۱۲۵ گرم)
پودر کاکائو	یک قاشق مرباخوری (۳ گرم)
پودر قهوه	یک قاشق مرباخوری (۲ گرم)
پودر نارگیل (خشک)	۲ قاشق مرباخوری (۳ گرم)

گروه ب غذاهای آزاد

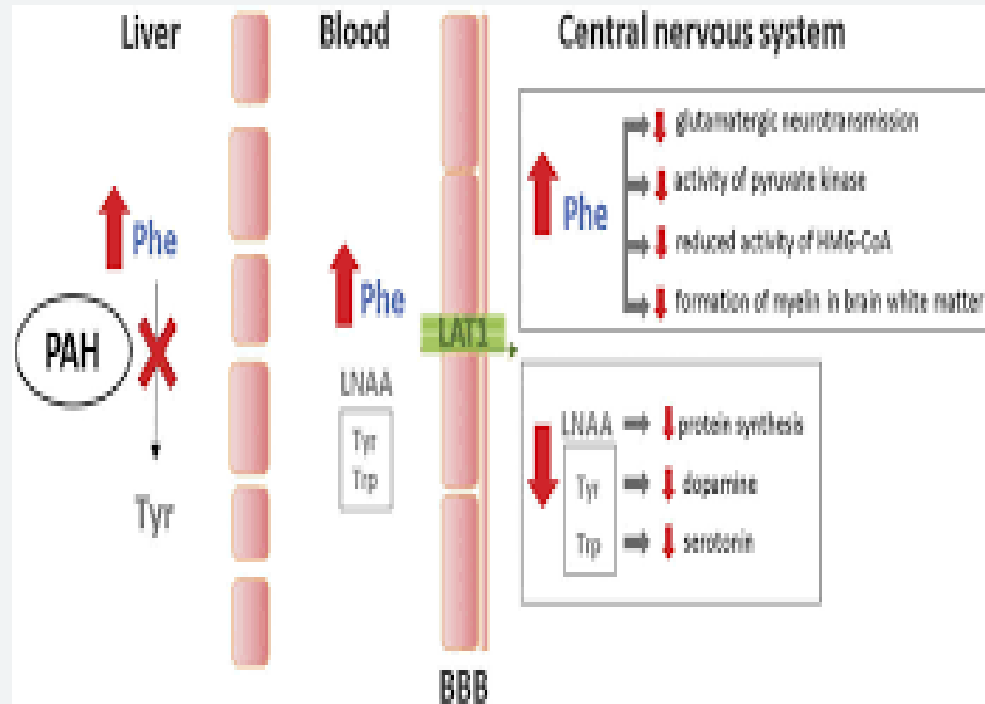
یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می باشد:

آب سیب	نصف لیوان (۱۲۴ گرم)
نوشابه گازدار	نصف لیوان
آب نبات سفت	۲ عدد (۱۰ گرم)
شکر	یک قاشق غذاخوری (۱۲ گرم)
قند	۴ حبه (۱۲ گرم)
عسل، شربت یا زله	یک قاشق غذاخوری (حدود ۲۰ گرم)
مربا	یک قاشق مرباخوری (۷ گرم)
روغن های گیاهی مایع یا جامد	یک قاشق غذاخوری (۱۴ گرم)
نشاسته گندم	یک قاشق غذاخوری (۸ گرم)

گروه چربی ها

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می باشد:

کره	یک قاشق غذاخوری (۱۴ گرم)
مارگارین	یک قاشق غذاخوری (۱۴ گرم)
سس مایونز	۲ قاشق مربا خوری (۹ گرم)
زیتون (سبز یا سیاه)	۲ عدد (۱۰ گرم)

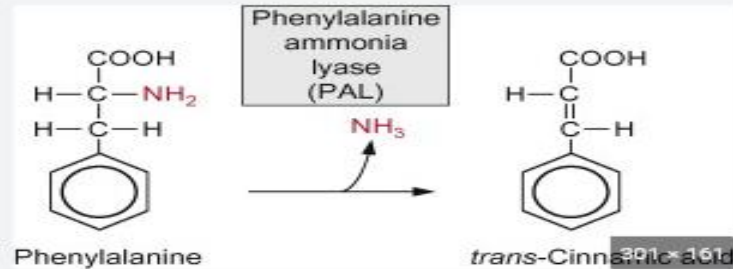


Phe and other neutral amino acids (LNAA: **Tyr, tryptophane, threonine, methionine, valine, isoleucine, leucine, and histidine**) share the same transporter in the brain

The ratio of PHE concentrations in blood/brain is about 4:1



Calculated amounts of PHE-free amino acid mixtures (AAMs) supplemented with vitamins, minerals and trace elements. The biological value of AAMs is lower than that of natural protein; the equivalent daily protein from this source needs to be 20% higher than the age-related reference values for natural protein.



PEGylated recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase (PAL) pegvaliase (Palynziq) is approved for individuals >16 years

- ❖ The enzyme converts PHE independently from PAH and BH4 to a harmless compound, transcinnamic acid, and ammonia metabolised in the liver to urea. Covalent attachment of polyethylene glycol polymer chains (PEGylation) 'mask' the agent from the host's immune system, reducing immunogenicity and antigenicity. However, during early treatment (≤ 6 months) but also later (at year 1) all patients develop antibodies against PEG and PAL and more than 90% experience adverse events like hypersensitivity, arthralgia/arthritis, injection site/generalized skin reactions or lymphadenopathy, and about 9% anaphylaxis episodes
- ❖ Patients must always carry the epinephrine autoinjector and be able to master its application. Daily subcutaneous injection of 20–60 mg of the enzyme per maintenance dose is effective in reducing PHE concentrations below $120 \mu\text{mol/L}$ and often allows a normal diet.

Sepiapterin

or

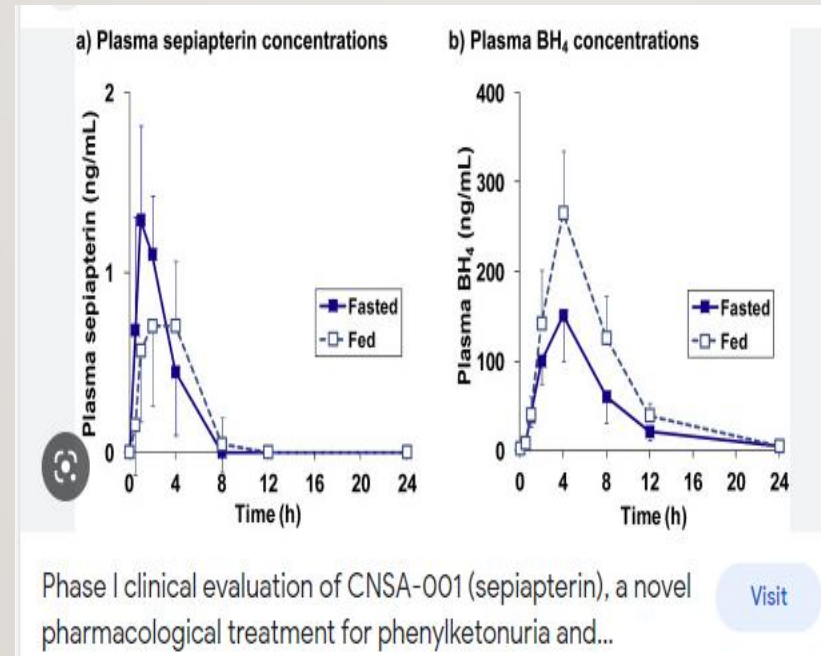
Sapropterin

?

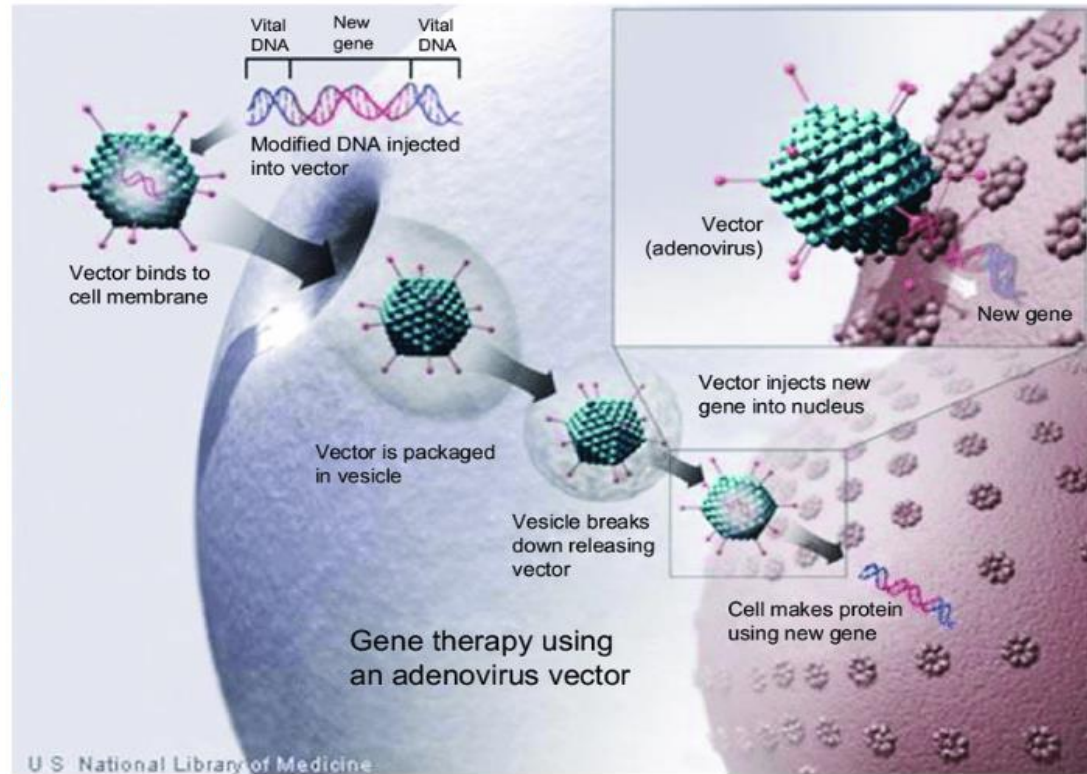
Precursor of BH4

Sepiapterin, a natural precursor of BH4 in the salvage pathway of pterins is more stable and crosses cell membranes more efficiently than BH4.

Exploratory studies in adult healthy volunteers showed that after oral doses of CNSA-001, a pharmaceutical preparation of sepiapterin, increases of BH4 in CSF, and plasma BH4 concentrations were larger than after equivalent doses of sapropterin dihydrochloride. However, trials are required to evaluate possible clinical effects.



GENE THERAPY



Gene therapy using an adenovirus vector. Note: Reproduced from US National Library of Medicine. 67

Recombinant Adeno-associated viruses(rAAVs)

Treatment pku classic

RESTRICTION DIET

BH4 (SAPROPETERIN)

SEPIAPTERIN

pegvaliase (Palynziq)

LNAA

Glycomacropeptide

Gen thrapy

Liver transplant

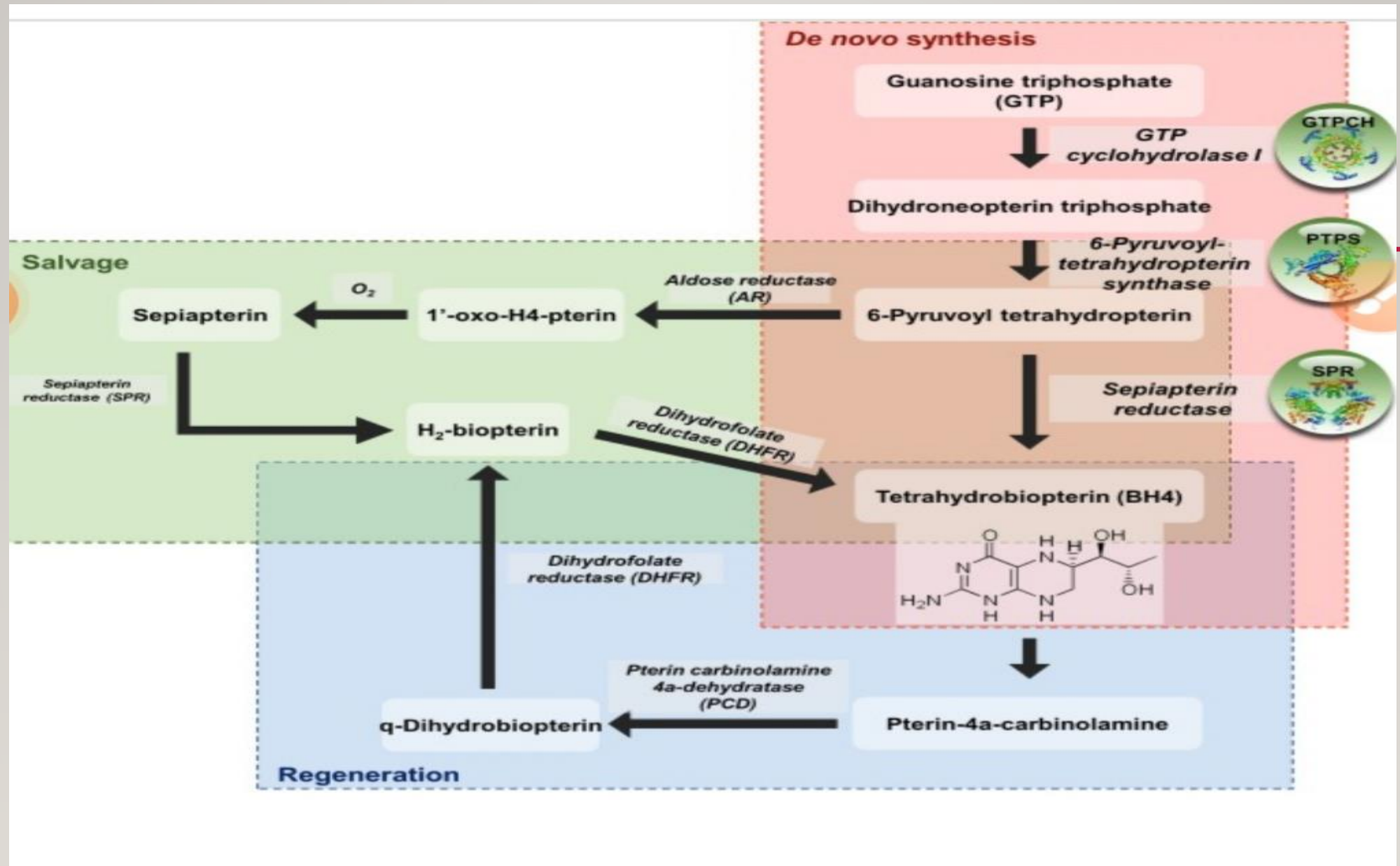
MONITORING	
AGE	TIME MONITORING
first year	weekly
childhood	fortnightly
Samples ideally should be taken early morning when concentrations are likely to be at a peak or at least 4 hours post-prandially	

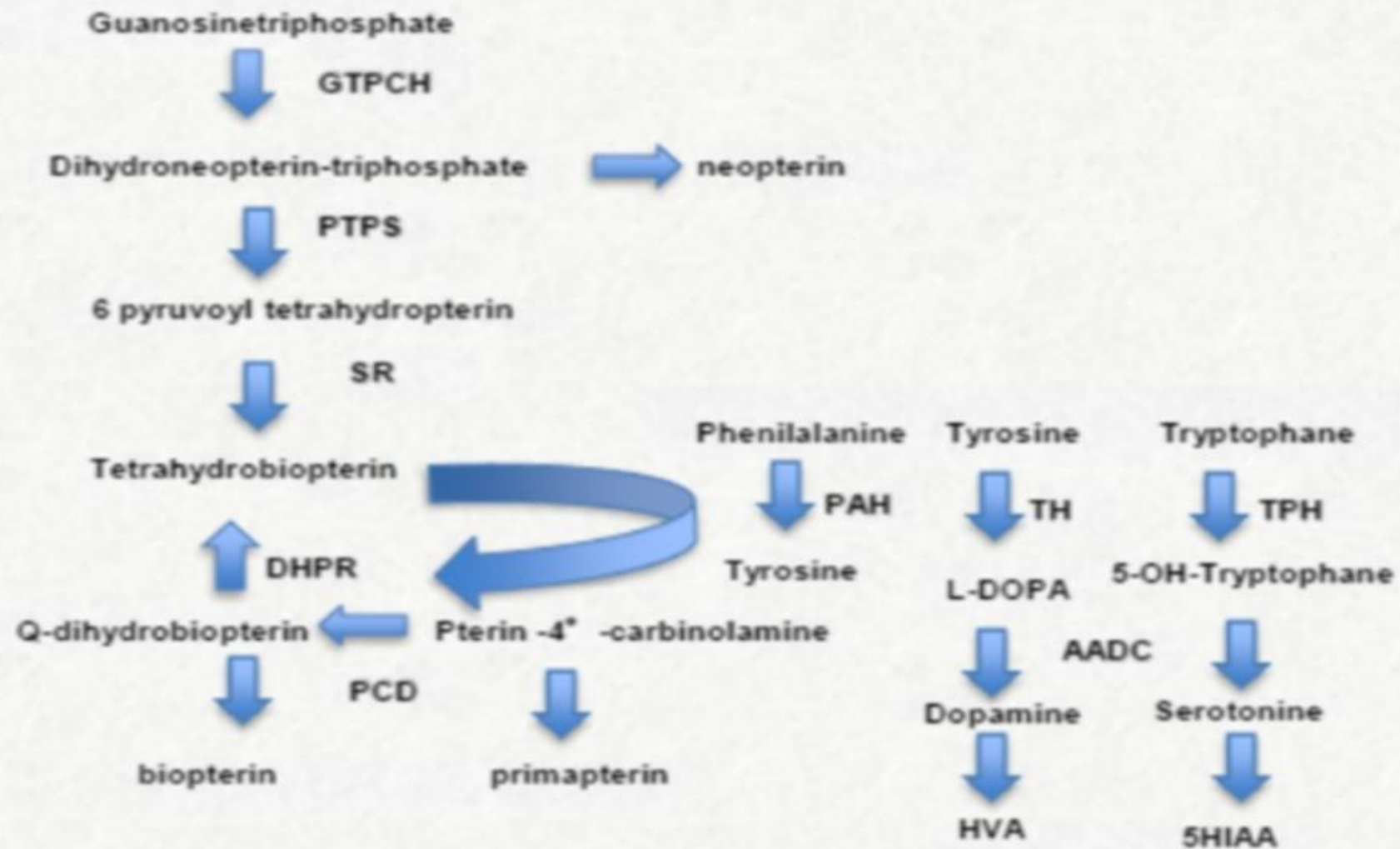
- each 300 $\mu\text{mol/L}$ increase in blood PHE during the first 6 years of life, IQ is reduced by 0.5 of a standard deviation (SD), and during age 5–10 years the reduction is 0.25 SD.
- Furthermore, IQ at the age of 4 years is reduced by 0.25 SD for each 4 weeks of delay in the start of treatment and for each 5 months of insufficient PHE intake.

Increase in serum PHE	AGE	IQ reduction
300	1 ST 6 YEARS	0.5 of a standard deviation (SD)
300	5–10 years	0.25 SD

IQ at the age of 4 years is reduced by 0.25 SD for each 4 weeks of delay in treatment

Reduced by 0.25 SD for each 5 months of insufficient PHE intake





✓ بجز در بیماران کمبود DHPR و AD GTPCH در سایر موارد الگوی پترینهای ادرار برای هر بیماری اختصاصی است.

✓ در کمبود AR GTPCH میزان نئوپترین و بیوپترین هر دو کاهش می یابد.

✓ در کمبود PTSD نئوپترین بالا و بیوپترین کاهش یافته است.

✓ در کمبود PCD نئوپترین نرمال یا بالا - بیوپترین نرمال یا پایین و پریمپترین (که اختصاصی برای این بیماریست) افزایش یافته است.

✓ در کمبود SR تنها میزان سپیپترین ادرار افزایش می یابد و نئوپترین و بیوپترین نرمال هستند. اما اندازه گیری آن سخت و نیاز به روش اختصاصی دارد.

✓ در کمبود DHPR الگوی مشخصی برای پترینها وجود ندارد. ممکن است نئوپترین نرمال یا بالا به همراه بیوپترین

■ **Table 16.2** Interpretation of results of investigations in disorders of bipterin metabolism

Deficiency	Blood PHE μmol/L	Blood or urine biopterin	Blood or urine neopterin	Blood or urine primapterin	CSF 5-HIAA and HVA	Blood DHPR activity	Gene
PAH	>120	↑	↑	–	↓ ^a	N	<i>PAH</i>
GTPCH	50–1200	↓↓	↓↓	–	↓	N	<i>GTCHI</i>
PTPS	240–2500	↓↓	↑↑	–	↓	N	<i>PTS</i>
DHPR	180–2500	↓↓	N or ↑	–	↓	↓	<i>QDPR</i>
PCD	180–1200	↓	↑	↑↑	N	N	<i>PCBD1</i>
DNAJC12	>120	N	N	–	↓	N	<i>DNAJC12</i>

CSF, cerebrospinal fluid; DHPR, dihydropterin reductase; GTPCH, guanosine triphosphate cyclohydrolase I; 5-HIAA, 5-hydroxyindole acetic acids; HVA, homovanillic acid; N, normal; PAH, phenylalanine hydroxylase; PCD, pterin-4a-carbinolamine dehydratase; PHE, phenylalanine; PTPS, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase

^aIn PAH deficiency, as long as PHE concentrations remain elevated, there is a secondary inhibition of tyrosine and tryptophan hydroxylases causing depletion in CSF amines

Patient's Name: Peransa Mirzaei

Sex/Age: F/ 1 Months

Referred By: Dr. Safaei

Patient's Number: P-00- 56

Sampling Date: 00.04.06

Report Date: 00.06.01

Parameter	Patient's Result	Unit	Specimen	Method	Reference Range ^{***}
Neopterin	7.21	mmol/mol Cr	Urine	HPLC	1 Day-10 Years: 1.1-4.0 >11 Years: 0.2-1.7
Biopterin	1.10	mmol/mol Cr	Urine	HPLC	1 Day-10 Years: 0.5-3 >11 Years: 0.5-2.7
Creatinine	0.05	g/L	Urine	Colorimetry	-
Phenylalanine	-	μmol/L	Plasma	HPLC	< 1 Month: 0-124 < 16 Years: 26-86 ≥16 Years: 41-68
Phenylalanine	692	μmol/L	DBS	HPLC	15% less than Plasma value
DHPR Enzyme Activity	4.2	mU/mg Hb	DBS	Spectrophotometry	1.8-3.8

Comment: Increased neopterin level in infections & fevers may complicate the interpretation of tests.

Variant	Neopterin (Urine) (mmol/mol Creatinine)	Biopterin (Urine) (mmol/mol Creatinine)
GTPCH deficiency	< 0.2	< 0.2
PTPS deficiency (severe)	5.0-51.2	< 0.5
PTPS deficiency (mild)	5.0-51.2	< 0.5
DHPR deficiency (severe)	0.5-23.2	3.8-25.6
DHPR deficiency (mild)	0.5-23.2	3.8-25.6
PCD deficiency (benign)	4.1-22.5	0.7-1.5*
DRD	N	N
SR deficiency	N	N

Pathological pterin values in urine*

(DHPR Dihydropteridine reductase, DRD dopa-responsive dystonia, GTPCH GTP cyclo hydrolase I, N Normal, PCD pterin-4α-carbinolamine dehydratase, PTPS 6-pyruvoyltetrahydrobiopterin synthase, SR sepiapterin reductase), *Primapterin (7-Bio) ↑



Patient's Name: Sivan Asefi Fard

Sex/Age: M/ 2 Months

Referred By: Dr.Rostami

Patient's Number: P-99-194

Sampling Date: 99.11.12

Report Date: 99.11.18

Parameter	Patient's Result	Unit	Specimen	Method	Reference Range ^{7,23}
Neopterin	31.97	mmol/mol Cr	Urine	HPLC	1Day-10Years:1.1-4.0 >11Years: 0.2-1.7
Bioppterin	0.61	mmol/mol Cr	Urine	HPLC	1Day-10Years:0.5-3 >11Years: 0.5-2.7
Creatinine	0.19	g/L	Urine	Colorimetry	-
Phenylalanine	1692	μmol/L	Plasma	HPLC	< 1 Month: 0-124 < 16 Years: 26-86 ≥16 Years: 41-68
Phenylalanine	-	μmol/L	DBS	HPLC	15% less than Plasma value
DHPR Enzyme Activity	4.0	mU/mg Hb	DBS	Spectrophotometry	1.8-3.8

Comment: Increased neopterin level in infections & fevers may complicate the interpretation of tests.

Variant	Neopterin (Urine) (mmol/mol Creatinine)	Bioppterin (Urine) (mmol/mol Creatinine)
GTPCH deficiency	< 0.2	< 0.2
PTPS deficiency (severe)	5.0-51.2	< 0.5
PTPS deficiency (mild)	5.0-51.2	< 0.5
DHPR deficiency (severe)	0.5-23.2	3.8-25.6
DHPR deficiency (mild)	0.5-23.2	3.8-25.6
PCD deficiency (benign)	4.1-22.5	0.7-1.5 ²⁴
DRD	N	N
SR deficiency	N	N

Pathological pterin values in urine*

(DHPR Dihydropteridine reductase, DRD dopa-responsive dystonia, GTPCH GTP cyclo hydrolase I, N Normal, PCD pterin-4a-carbinolamine dehydratase, PTPS 6-pyruvoyltetrahydrobiopterin synthase, SR sepiapterin reductase), ²⁴Primafterin (7-Bio) ↑



در صورت نیاز به دوز لوو دوپا کمتر از 400 mg/day باشد از فرم 100/25 استفاده میکنیم در غیر این صورت دوز های بالاتر دارو مشروط به اینکه دوز کربی دوپا بیشتر از 75mg/day باشد.
دوز نگهدارنده برای یک کودک ۲۰ کیلوگرمی برابر ۲ قرص ۲۵/۱۰۰ بوده که میتوان تا ۴ عدد نصف قرص تجویز کرد.

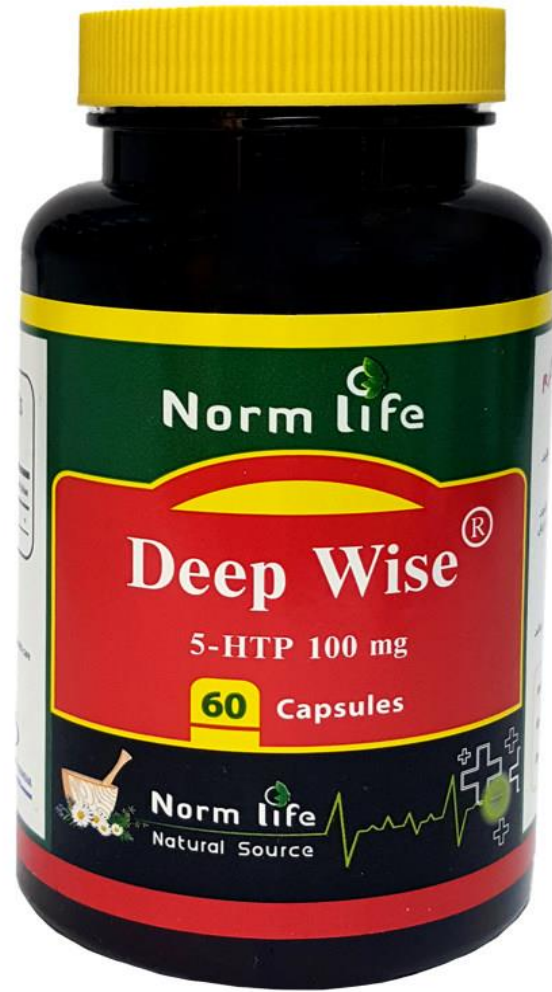




Table 16.3 Medication used in the treatment of disorders of bipterin metabolism

Drug	Dose (oral)	Frequency	GTPCH	PTPS	PCD	DHPR
BH ₄	2–5 mg/kg/day, increasing to 5–10 mg/day according to blood PHE response	Once daily	+	+	±	± ^a
5HT	1–2 mg/kg/day, increasing by 1–2 mg/kg/day every 4–5 days up to maintenance dose of 8–10 mg/kg/day	Give in four divided doses; final maintenance dose dependent on results of CNS neurotransmitters	+	+	–	+
L-Dopa (as combined preparation with carbidopa)	1–2 mg/kg/day, increasing by 1–2 mg/kg/day every 4–5 days up to maintenance dose of 10–12 mg/kg/day	Give in four divided doses; final maintenance dose dependent on results of CNS neurotransmitters	+	+	–	+
Selegiline (L-deprenyl)	0.1–0.25 mg/day	In three or four divided doses (as adjunct to 5HT and L-dopa; see text)	±	±	–	±
Entacapone	15 mg/kg/day	In two or three divided doses	±	±	–	±
Pramipexole	0.006 mg/kg/day increasing to 0.010 mg/kg/day ^b	In two to three divided doses	±	±	–	±
Calcium folinate (folinic acid)	15 mg/day	Once daily	±	±	–	+

BH₄, tetrahydrobiopterin; CNS, central nervous system; DHPR, dihydropterin reductase; GTPCH, guanosine triphosphate cyclohydrolase I; 5HT, 5-hydroxytryptophan; PCD, pterin-4a-carbinolamine dehydratase; PTPS, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase

^aSee text

^bHigher doses (0.030–0.033 mg/kg/day) have been used but may cause psychiatric adverse effects [97]

Selegiline
MAO
INHIBITOR

Entacapone
COMT
inhibitor

PRAMIPEXONE
DOPAMIN
AGONIST

Monitoring of Treatment in non classic

CSF amine concentrations	3-monthly in the 1st year
	6-monthly in early childhood
	yearly thereafter. Where possible,
CSF folate	
Hyperprolactinemia	It has been suggested that 3 blood prolactin measurements over a 6 hour period may be a more sensitive and less invasive marker than the CSF HV
phenylalanin	this only needs to be undertaken frequently in DHPR deficiency where a low-PHE diet is used.

Out come	
treatment	prognosis
Without treatment	GTPCH, PTPS and DHPR deficiency is poor,
With treatment	with GTPCH deficiency have some degree of learning difficulties despite adequate control
	PTPS deficiency may have a satisfactory cognitive outcome
	DHPR deficiency, if started on diet, amine replacement therapy and folinic acid within the first months of life, can show normal development and growth

Maternal pku
developmental delay (92%), microcephaly (73%), low birth weight (40%) dysmorphic features

Ph	Problem
<300 $\mu\text{mol/L}$	no evidence of any deleterious effect on the fetus
Above 360 $\mu\text{mol/L}$, developmental indices decreased by about three points for every 60 $\mu\text{mol/L}$ rise in average concentration	
$\geq 900 \mu\text{mol/L}$	Congenital heart disease (CHD)
50% of mothers who had children with CHD had average PHE concentrations $\geq 1500 \mu\text{mol/L}$.	

Monitoring and out come

State	Monitoring
preconceptionally	twice a week
pregnancy	three times a week
<600 $\mu\text{mol/L}$ reduced incidence of CHD <360 $\mu\text{mol/L}$ minimised the risk of brain damage	

MATERNAL PKU	
PH	Treatment
<1000 umol /l without regim	BH4 ???/
<120 umol /l	IUGR (Low essential fatty acid intakes have led to the use of amino acid supplements fortified with DHA. Some centres use tyrosine supplements to maintain maternal TYR within the normal range.
120- 360 umol /l	Normal range

- Most frequently BH4 responsiveness is defined by a reduction of $\geq 30\%$ in blood PHE concentration after a single dose of 20 mg BH4/kg body weight, but there are alternative criteria.
- It has been suggested that a more clinically relevant assessment is to initially determine BH4-responsiveness with a screening test, measuring the decrease of blood PHE after a single BH4 dose of 20 mg/kg, followed, if there has been a decrease $\geq 30\%$, by a further period of BH4 treatment to assess the increase in natural protein tolerance setting a goal (e.g. an increase of at least 100%) to define responsiveness in clinical practice.
- BH4 may act as a chaperone, providing conformational stabilisation and augmenting the effective PAH concentration.
- Limited data suggest that the use of BH4 in pregnancy is effective and safe in controlling PHE concentrations in responsive patients but diet remains the first-line treatment for pregnant women.
- Sepiapterin, a natural precursor of BH4 in the salvage pathway of pterins is more stable and crosses cell membranes more efficiently than BH4.