

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

80-lecie fenyloketonurii. Część I: historia nazwy i nietuzinkowi pionierzy badań nad chorobą[☆]

80 years of phenylketonuria. Part I: history of the name and the first investigators of the disease

Kamil K. Hozyasz^{*}

Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 11.02.2016

Zaakceptowano: 18.02.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- fenyloketonuria
- fenylopirogrofanowa amencja
- wrodzone błędy metabolizmu
- historia medycyny

Keywords:

- Phenylketonuria
- Phenylpyruvic amentia
- Inborn errors of metabolism
- History of medicine

A B S T R A C T

Phenylketonuria is one of the best-known examples of inherited metabolic diseases. It is widely considered as a triumph of western medicine. Untreated phenylketonuria manifests as mental retardation, epilepsy, light complexion, eczema, and a „mousy” odour. This review gives some insight into history of the use of the disease's name, which was probably coined by the biochemist J.H. Quastel and focuses on the contributions of the first medical investigators in the area of abnormal phenylalanine metabolism – I.A. Følling, L.S. Penrose as well as G.A. Jervis. The story of the first family with children diagnosed to have phenylketonuria is presented.

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Fenyloketonuria (klasyczna) jest dziedzicznym się autosomalnie recesywnie zaburzeniem metabolizmu (aktualnie dane o mutacjach genu PAH, zlokalizowanego na 12q22-24.1, znajdują się na <http://www.pahdb.mcgill.ca>), co próbowano jeszcze kwestionować w latach 80. XX wieku [1]. Przyczyną choroby jest brak lub częściowy niedobór aktywności

hydroksylazy fenyloalaniny (PAH; EC 1.14.16.1), przekształcającej egzogenne aminokwas aromatyczny fenyloalaninę do tyrozyny. W warunkach fizjologicznych 75% wchłoniętej do krwioobiegu wolnej fenyloalaniny ulega hydroksylacji w wątrobie. Niedobór PAH powoduje kumulację fenyloalaniny we krwi i tkankach, stosunek jej stężenia we krwi/mózgu

[☆] Praca była częściowo prezentowana podczas wykładu autora o historii PKU w trakcie kursu CMKP pt. „Hiperfenyloalaninemia” w 2015 r.
^{*} Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, Polska. Tel./faks: +48 22 3277190.

Adres email: kamil.hozyasz@imid.med.pl.<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.02.003>

0031-3939/© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

wynosi ok. 4:1. Wysokie stężenie fenyloalaniny stanowi przyczynę nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, objawiającego się klinicznie pod postacią upośledzenia umysłowego (najczęściej ciężkiego $IQ \leq 50$), małogłowia, stereotypii ruchowych, zaburzeń napięcia mięśniowego, padaczki (u 80% nieprawidłowy zapis EEG), nadpobudliwości, charakteropatii i agresji. Wskutek upośledzonej melanogenezy większość nieleczonych chorych ma jasną karnację i włosy oraz niebieskie tęczówki [2].

Dziecko chore na fenyloketonurię rodzi się pozornie zdrowe. U co drugiego chorego w pierwszych miesiącach życia występują niecharakterystyczne objawy wczesne, jak uporczywe wymioty oraz suchość i nadwrażliwość skóry. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego narasta zazwyczaj skrycie i często pozostaje niezauważone w niemowlęctwie [2]. Wczesna identyfikacja chorego umożliwia skuteczne leczenie dietą niskofenyloalaninową [3]. Przeciętą tolerancja fenyloalaniny w diecie wynosi 130–400 mg/24 h w niemowlęctwie po 450–1000 mg/24 h w wieku dorosłym. Badania przesiewowe noworodków w kierunku fenyloketonurii z wykorzystaniem testu mikrobiologicznego (inhibicji bakterijnej – nadmiar fenyloalaniny powoduje wzrost bakterii proporcjonalnie do stężenia aminokwasu) zainicjowano w dwóch szpitalach w Jamestown (USA) w 1961 r., a już w 1965 r. objęto nimi część terytorium Polski (182 oddziałów noworodkowych) [4]. Obecnie badanie przesiewowe w kierunku fenyloketonurii jest obligatoryjne dla wszystkich dzieci rodzących się w naszym kraju, ale niestety na świecie są nadal populacje z wysoką częstością występowania choroby, a nie korzystające z dobrodziejstwa skринningu [5].

Częstość występowania fenyloketonurii w Polsce wynosi ok. 1:7000 (szacunkowa ogólnoswiatowa ok. 1:12 000), czyli corocznie rozpoznaje się ją u ok. 50 chorych. O znaczeniu fenyloketonurii w obszarze zdrowia publicznego nie przesądza jednak powyższa statystyka, lecz fakt, że choroba ta stanowi ekstremalny przykład: 1) jak wiedza i praktyczne działania na poziomie całej populacji mogą zmienić los jednostki, 2) skutecznego uwolnienia od determinacji genomowej, 3) znaczenia dostosowania diety do potrzeb/ograniczeń organizmu człowieka, 4) celowości poszukiwań nowych kierunków rozwoju badań przesiewowych. Niewątpliwie fenyloketonuria stała się ikoną nowoczesnej medycyny zapobiegawczej.

W 2017 r. będziemy obchodzili 80-lecie wprowadzenia nazwy „fenyloketonuria” i 70-lecie poznania podłoża biochemicznego choroby [6, 7]. Do refleksji pobudzają także rocznice – 50. i 40. ukazania się przełomowych prac nestorki badań nad fenyloketonurią w Polsce prof. dr hab. med. Barbary Cabalskiej z Kliniki Pediatrii Instytutu Matki i Dziecka, poświęconych wynikom przesłania testem Guthrie pierwszych ponad 150 tys. noworodków [4], co należy walidować, mając w pamięci kontekst siermiężnych realiów PRL-u za rządów W. Gomułki i symbolikę dołączenia do liderów badań, o umocowaniu obywatelskim [8, 9], ale ukierunkowanych na dobro jednostki, a nie „mas”. Profesor Cabalska była też autorką przełomowych obserwacji o konieczności stosowania diety niskofenyloalaninowej nie tylko w wieku wczesno dziecięcym [10]. Za cel tego artykułu przyjęto przedstawienie, w ramach planowanego cyklu, historii nazwy i pierwszych odkryć dotyczących fenyloketonurii oraz sylwetek pionierów badań nad tą chorobą.

Spór o wybór nazwy dla choroby

W 1937 r. Penrose i Quastel [6] opublikowali w „The Biochemical Journal” pracę oryginalną, poświęconą zaburzeniom metabolicznym w fenyloketonurii, w której użyto tej nazwy choroby. Badacze analizowali m.in. wpływ dodatkowej podaży fenyloalaniny, tyrozyny, alaniny i kwasu fenylopirogrońskiego w diecie chorych na fenyloketonurię oraz osób zdrowych. W swoim doniesieniu konsekwentnie nie używali nazwy choroby zarówno zaproponowanej przez jej odkrywcę Føllinga – *imbecillitas phenylpyruvica* [11], jak i przypuszczalnie znanej im, stosowanej w USA, a oficjalnie wprowadzonej przez Jervisa – *phenylpyruvic oligophrenia* [12]. Rok 1937 jest wskazywany jako data narodzin nazwy fenyloketonuria, zarówno przez samego Penrose’a [13], jak i wielu badaczy zajmujących się historią choroby [14–16]. Co interesujące, w 1935 r. w dwóch doniesieniach [17, 18] Penrose użył terminu *phenylpyruvic amentia* (fenylopirogrońianowa amencja, amencja – głębokie zaburzenie świadomości), który szybko zarzucił, przy czym już w jednym z nich pojawiła się dodatkowo nazwa *phenylketonuria* [18]. Co prawda rzadko, jednakże na przekór Penrose’owi, stosowano termin *phenylpyruvic amentia* [19–21]. Po 1937 r. Følling nie wybierał nazwy fenyloketonuria w artykułach napisanych zarówno w języku niemieckim [22], jak i angielskim [23], a dokładnie przed 70 laty Jervis wydał przełomową pracę zatytułowaną *Studies on phenylpyruvic oligophrenia. The position of metabolic error* [7], w której jako pierwszy wykazał, że w fenyloketonurii blok metaboliczny dotyczy przemiany fenyloalaniny w tyrozinę przy udziale hydroksylazy fenyloalaninowej, a hipotezy o innej jego lokalizacji, sformułowane przez Føllinga (racemizacja fenyloalaniny) oraz Penrose’a i Quastela (rozkład kwasu fenylopirogrońskiego), były błędne, i ani razu nie wspomniał w tekście nazw choroby używanych przez zacytowanych badaczy. W 1946 r. Penrose [13] argumentował, że zaletami terminu fenyloketonuria jest jego relatywna złożość, podobna geneza jak w nazwach innych chorób monogenowych (np. alkaptonuria, cystynuria i pentozuria), zaproponowanych przez Archibalda Garroda (twórcy także terminu *inborn errors of metabolism*, 1908 r.), oraz odzwierciedlanie biochemicznego podłoża, co później okazało się być nieprawdziwe. Przez kilka lat badacze amerykańscy stosowali neopozytywistyczną nazwę *phenylpyruvic oligophrenia* [24], natomiast samych chorych określali mianem *phenylketonurics* [25]. W 1953 r. na kongresie *Association for Research in Nervous and Mental Disease* Jervis wygłosił referat, w którym przedstawił własne doświadczenia z 226 chorymi oraz przegląd piśmiennictwa dotyczącego fenyloketonurii [26]. Zainicjował wymienne stosowanie nazw choroby zaproponowanych przez siebie oraz Penrose’a i Quastela [26, 27]. W piśmiennictwie memuarystycznym poświęconym odkryciu fenyloketonurii zazwyczaj jako ojca tego terminu wskazuje się Penrose’a [5, 14–16], jednakże Renata Laxova [28], niegdyś zaprzyjaźniona i głęboko emocjonalnie związana z tym badaczem, pierwotny pomysł na nazwę przypisała nie jemu, a współpracującemu z nim biochemikowi Quastelowi. Prymat Quastelowi przyznali także jego biografowie F.C. MacIntosh i T.L. Sourkes [29] oraz autorzy monografii *The PKU Paradox* D.B. Paul i J.P. Brosco [9]. Od lat 60. XX wieku

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2674343>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2674343>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)