

# Fenýlketónúría á Íslandi

Karl Erlingur Oddason<sup>1</sup> læknir, Lilja Eiríksdóttir<sup>2</sup> lífeindafraeðingur Leifur Franzson<sup>1,2</sup> lyfjafræðingur, Atli Dagbjartsson<sup>1,3</sup> læknir

## ÁGRIP

**Inngangur:** Fenýlketónúría (PKU) er efnaskiptasjúkdómur sem orsakast af stökkbreytingu í fenýlalanín-hýdroxýlkljúfs (PAH) geninu. Skimun fyrir PKU hófst árið 1972 á Íslandi. Aminósýrunni fenýlalaníni (Phe) er breytt í týrósín (Tyr) fyrir tilstuðlan PAH ásamt hjálparþættinum tetrahydrobiopterín (BH4). Uppsöfnun á Phe veldur þroskaskerðingu og flogum. Meðferð PKU er Phe-skert fæði ásamt nýrri aðferðum eins og BH4-gjöf í stórum skömmtum. Markmið rannsóknarinnar var að draga saman upplýsingar um sjúkdóminn, árangur kembileitar og meðferðar. Einnig var BH4-meðferð athuguð.

**Efniviður og aðferðir:** Rannsóknin var afturskyggn þar sem upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrá Landspítala. Athuguð voru Serum-Phe (S-Phe) gildi, aldur við upphaf meðferðar, gerðir stökkbreytinga sem og núverandi meðferð. Skoðað var BH4-hleðslupróf hjá fjórum einstaklingum.

**Niðurstöður:** Frá árinu 1947 hafa 27 greinst með PKU hér á landi. Nýgengi árin 1972-2008 er 1/8400 lifandi fæddum. Klassísk PKU er algengust á Íslandi. Einstaklingar greindir eftir að kembileit hófst hafa allir eðlilega greind. Aldur við upphaf meðferðar og S-Phe gildi lækka þegar líður á. Fundist hafa 12 stökkbreytingar hérlendis. Séríslenska stökkbreytingin Y377fsdelT svarar ekki BH4-hleðsluprófi. Tveir einstaklingar með PKU eru nú á BH4-meðferð og fjórir til viðbótar gætu svarað BH4-hleðsluprófi.

**Ályktun:** Nýgengi PKU virðist aðeins hærra hér en í nágrannalöndunum. Meðferð hér gengur vel og fylgir alþjóðlegum markmiðum. Kembileit er örugg og hefur skilað tilsettum árangri. BH4-gjöf er meðferðarkostur sem gæti komið fleirum með PKU til góða.

## Inngangur

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands,  
<sup>2</sup>erfða- og sameindalæknisfræðideild,  
<sup>3</sup>Barnaspítala Hringins Landspítala.

Fyrirspurnir:  
Atli Dagbjartsson  
atlid@landspitali.is

Fenýlketónúría (PKU) er algengasti meðfæddi efnaskiptagalli sem þekktur er á Íslandi. Kembileit hófst árið 1972 með þunnlagsskilju. PKU er sjálflitningsvíkjandi erfður efnaskiptasjúkdómur. Á Íslandi höfðu fundist níu gerðir stökkbreytinga árið 1997, algengust af þeim var Y377fsdelT sem er séríslensk.<sup>1</sup>

Í PKU er ensímvirgni fenýlalanín-hýdroxýlkljúfs (PAH) gölluð vegna stökkbreytinga í PAH-geninu sem er á langa armi litnings númer 12.<sup>2</sup> Fundist hafa yfir 500 stökkbreytingar og valda þær mismikilli virkniskerðingu á PAH. Þessi ensímgalli veldur uppsöfnun á aminósýrunni fenýlalanín (Phe) í líkamanum og þar af leiðandi hækkuðu Serum-fenýlalaníni (S-Phe). PAH sér um fyrsta skrefið í að breyta Phe í aminósýruna týrósín (Tyr).<sup>2</sup> Þeir þættir sem stjórna virkni PAH eru Phe, hjálparþátturinn tetrahydrobiopterín (BH4) og afturkræf fosfórun.<sup>3</sup>

PKU er skipt í fjóra flokka eftir alvarleika og gerð þar sem klassísk PKU er alvarlegust.<sup>4</sup> Sjúkdómmynd PKU er mikil þroskaskerðing ásamt vaxtarskerðingu og flogum. Án meðferðar búa sjúklingar við mikla andlega fötlun. Sýnd sjúkdómseinkenna er afar mismunandi og virðist ekki fara beint eftir tegundum stökkbreytinga eða S-Phe gildum.<sup>5</sup> Þegar uppsöfnun verður, aukast aðrar afleiður Phe. Í upphafi var talið að afurðir þessara hliðarferla eins og phenylpyruvicsýra væru helsti orsakavaldur sjúkdómssmyndarinnar.<sup>3</sup> Seinna hefur komið í ljós að sjálf uppsöfnunin á Phe í miðtaugakerfinu (MTK) er stærsti þáttur meingerðar PKU.<sup>6</sup> Phe-uppsöfnun í MTK veldur hindrun á taugaslíðringu sem og aftaugaslíðrun og þannig má útskýra sjúkdómssmyndina.<sup>7</sup>

Hefðbundin meðferð PKU í dag er Phe-skert fæði þar sem reiknaður er út hámarksdagkammtur Phe og meðferð fylgt eftir með blóðgildum. Gefin

eru aukalega ýmis vítamín, snefilefni og prótein sem ekki fást í skerta fæðinu. Því nær eðlilegum mörkum (85-170 µM/L) sem S-Phe eru í æsku og því fyrr sem meðferð hefst, verður vitsmunaleg geta einstaklingsins betri.<sup>8,9</sup> Í ljós hefur komið að meðferð fyrir lífstíð er mikilvæg til að halda eðlilegri andlegri getu.<sup>10,11</sup> Margar nýjar meðferðir hafa verið reyndar á undanförunum árum. BH4-gjöf um munn í mjög stórum skömmtum hefur gefist vel á stökkbreytingar þar sem einhver PAH-virkni er til staðar.<sup>12</sup> Einnig er farið að gefa stóru hlutlausu aminósýruna lýsín í töfluformi (PreKUnil®) en hún keppir við Phe um inngöngu í MTK yfir heilablóðstálma. Veita þessar meðferðir einstaklingunum mun meira frelsi í hefðbundnu meðferðinni.

Tilgangur rannsóknarinnar var að afla nánari upplýsinga um PKU á Íslandi og bæta við áður útgefið efni.<sup>1</sup> Markmið rannsóknarinnar var þrjúþætt. Í fyrsta lagi að finna nákvæmt nýgengi PKU frá því að kembileit hófst 1972 til 2008. Í öðru lagi að meta gæði meðferðar og kembileitar og í þriðja lagi að lýsa gerðum og fjölda stökkbreytinga. Að lokum er samantekt um virkni hjálparþáttarins BH4 um munn.

## Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskáum og frá rannsóknarstofu Landspítala. Skráð voru S-Phe gildi, aldur við upphaf meðferðar, form og fyrirkomulag núverandi meðferðar, andleg geta og hugsanlegir fylgikvillar til mats á gæðum og árangri meðferðar. Í rannsókninni voru allir einstaklingar greindir með PKU á Íslandi frá 1947 til 2008 með þunnlagsskiljuaðferð.<sup>13</sup> Notaðar voru upplýsingar um fjölda fæðinga á tímabilunum 1947-1972 og 1972-2008

Barst: 14. október 2010  
samþykkt til birtingar: 10.  
maí 2011

Höfundar tiltaka hvorki  
styrki né hagsmunatengsl.

**Tafla I.** Árangur PKU-meðferðar fyrir og eftir að kembileit hófst. Athugaður er aldur við upphaf meðferðar ásamt því hvort einstaklingar séu heilbrigðir eða ekki.

	Fjöldi greindra einstaklinga	Fjöldi heilbrigðra	Aldur við upphaf meðferðar
Fyrir kembileit (1947-1972)	8	2	Þrjú fengu enga meðferð Spönn: 6-58 mánuðir Miðgildi 28 mánuðir
Eftir að kembileit hófst (1972-2007)	19	19	Spönn: 6-30 dagar Miðgildi 20 dagar

frá fæðingaskrá og Hagstofu Íslands við útreikninga á nýgengi. Reiknuð voru meðaltöl og miðgildi og borin saman í tímaröð. Athugaðar voru gerðir stökkbreytinga í PAH-geninu. Blóðsýni PKU-einstaklinga sem fæddir voru 2006 og seinna voru send til Kennedy Institute í Kaupmannahöfn og stökkbreytingar í PAH-geni greindar með keðjumögnun (PCR) og 13 þörum af þreifurum (primers) fyrir ríbósakjarnasýru (RNA) splæsingu.<sup>1</sup> Stökkbreytingagerðir eldri einstaklinga voru þekktar.

Athugað var hvort séríslensk stökkbreyting, Y377fsdelT, ásamt Y414C svöruðu BH4 hleðsluprófi. Var það hluti af almennri meðferð sjúklinga en ekki hluti rannsóknar. Við hleðslupróf er einstaklingi gefið BH4 degi eftir að hann hefur safnað Phe í líkama með eðlilegu fæði og S-Phe gildi mæld reglulega eftir inntöku.<sup>14</sup>

Beitt var lýsandi tölfraði. Tölvuforritið Excel var notað við tölfraðilega og myndræna úrvinnslu.

Fengið var leyfi fyrir rannsókninni frá Siðanefnd Landspítalans og Persónuvernd. Einnig lá fyrir heimild lækningaforstjóra til rannsóknarframkvæmdar á spítalanum.

**Niðurstöður**

Á Íslandi hafa 27 manns greinst með PKU frá 1947, 18 karlar og 9 konur. Frá því kembileitin hófst árið 1972 til loka ársins 2008 greindust 19 með efnaskiptagallann og gefur það nýgengi 1/8400 lifandi fæddra. Ekki er vitað um falskt neikvætt tilfelli á því tímabili. Frá 1947 til 1972 greindust níu manns með PKU, eða 1/14000 fæddum.

Allir þeir sem greinst hafa með PKU eftir að kembileit hófst eru heilbrigðir. Af átta manns sem greindust áður en kembileitin hófst eru sex andlega fatlaðir. Einnig má sjá að meðferð hefst mun fyrir eftir að kembileit hófst (tafla I).

Alvarlegasti flokkurinn, klassísk PKU, er algengastur á Íslandi (tafla II).

Allir nema einn greindir eftir 1972 eru á meðferð til að halda

**Tafla II.** Þeim sem greinst hafa með PKU á Íslandi raðað í flokka eftir styrk S-Phe án meðferðar þar sem klassísk PKU er alvarlegust.

Flokkar PKU	S-Phe-gildi við ótakmarkað fæði		Heildarhlutur flokks á Íslandi
	µmol/L	mg/dL	
Klassísk PKU	>1200	>20	23 (85,2%)
Mild PKU	600-1200	10-20	3 (11,1%)
Mild S-Phe hækkun	200-600	3-10	1 (3,7%)
Gallar í BH4 samvægi	Mismunandi		0%

**Tafla III.** Niðurstöður BH4-hleðsluprófs fjögurra einstaklinga með PKU. Breyting á S-Phe er athuguð í sólarhring eftir BH4-gjöf. Ef lækun er >30% átta klukkustundum eftir BH4-hleðsluskammt eða >50% eftir 24 klst., er svarið talið jákvætt.

Arfgerð	S-Phe 0 klst.	S-Phe 4 klst.	S-Phe 8 klst.	S-Phe 12 klst.	S-Phe 24 klst.	Breyting á S-Phe
Y377fsdelT/P281L	570	746	773	756	997	+75%
Y377fsdelT/P281L	571	774	860	1027	1016	+78%
Y377fsdel/Y414C	987	944	900	x	454	-55%
P281L/Y414C	491	404	323	223	163	-67%

x = ekkert gildi fannst.

S-Phe gildum niðri. Enginn þeirra er andlega fatlaður eða með þekkt fylgikvilla. Eftir að kembileit hófst hefja sjúklingar meðferð við yngri aldur (mynd 1).

Frá 1989 til 2002 lækkuðu S-Phe-gildi að meðaltali um fjórðung fyrstu 42 mánuði meðferðar (mynd 2). Fyrsta mánuði var sleppt því engin meðferð er í fyrri hluta hans.

Stökkbreytingagerð í PAH-geninu hefur verið athuguð hjá öllum einstaklingum greindum með PKU á Íslandi. Greinst hafa 12 gerðir stökkbreytinga hér á landi og 54 samsætur. Þrjár stökkbreytingar eru í rúmlega 2/3 samsæta, Y377fsdelT, P281L og F299C. Er íslenska stökkbreytingin Y377fsdelT algengust þeirra (Ttafla IV).

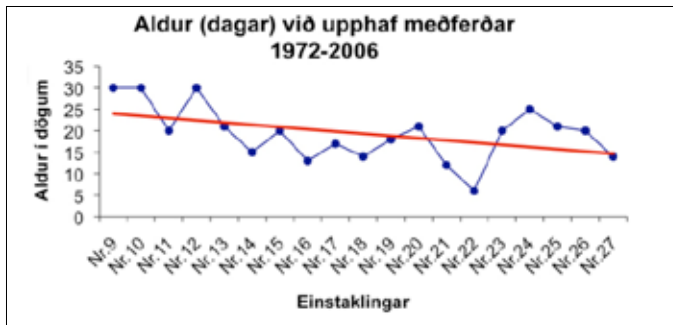
Tveir einstaklingar með stökkbreytinguna Y377fsdelT á annarri PAH-samsætunni og P281L á hinni, gengust undir BH4 hleðslupróf sem þeir svöruðu ekki (tafla III). Tveir aðrir með stökkbreytinguna Y414C á annarri samsætunni fóru í hleðslupróf sem þeir svöruðu (tafla III).

**Umræður**

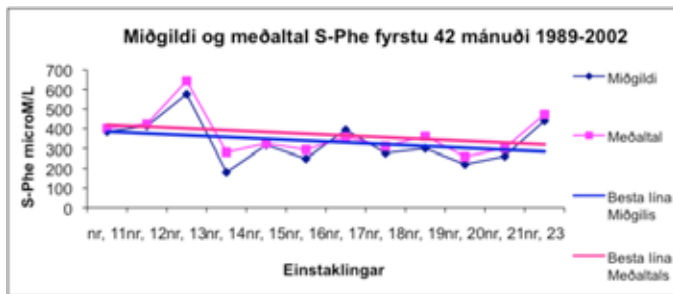
Átta einstaklingar fæddir frá 1947 til 1972 greindust með PKU á rannsóknarskeiðinu, margir löngu eftir fæðingu.<sup>1</sup> Nýgengi á þessu tímabili er 1/14.000 fæðingum. Líklegt er að einhverjir hafi ekki greinst og dáið ungir í ljósi aðbúnaðar fatlaðra einstaklinga á þessum tíma.

Nýgengi PKU eftir að kembileit hófst árið 1972 og til 2008 er 1/8400 fæðingum. Ekki eru þekkt falskt neikvæð tilfelli og ólíklegt er að einhver séu óuppgötvuð. Samkvæmt Hardy-Weinberg-jafnvæginu er um það bil einn af hverjum 50 Íslendingum sem ber PKU-orsakandi stökkbreytingar. Nýgengi PKU meðal hvíttra Vesturlandabúa er almennt um 1/10.000 fæðingum. Er nýgengið hér á landi lægra en á til dæmis Írlandi eða Tyrklandi.<sup>15, 16</sup> Rannsóknarskýrsla Árna Þórs Árnasonar læknis árið 2004 leiddi í ljós nýgengi PKU 1/6607 fæðingum á tímabilinu 1984-2003. Áður höfðu Guldberg og fleiri reiknað nýgengi PKU á Íslandi frá 1972-1997 sem 1/10000 fæðingum.<sup>1</sup> Ætla má að nýgengið 1/8400 sé réttara vegna lengra rannsóknartímabils.

Efnaskiptagallinn PKU á Íslandi uppfyllir öll skilyrði til kembileitar: a) há tíðni; b) afleiðingar sjúkdómsins slæmar; c) kembileitin örugg og ódýr; d) sjúkdómurinn meðhöndlunlegur á viðráðanlegu verði. Eftir að kembileit hófst árið 1972 byrjar meðferð mun fyrir en áður og hefur enginn hlotið alvarlegan skaða á miðtaugakerfi (tafla I). Allir greindir eftir 1972 eru með eðlilega



**Mynd 1.** Aldur við upphaf meðferðar. Einstaklingum er raðað eftir aldri, sá elsti lengst til vinstri. Besta lína aldursraðar og aldri við upphaf meðferðar er sýnd á mynd.



**Mynd 2.** Miðgildi og meðaltal S-Phe fyrstu 42 mánuði lífsins í einstaklingum með PKU fæddum 1989-2002. Þeim er raðað eftir aldri, sá elsti lengst til vinstri. Besta lína miðgildis og meðaltals S-Phe og aldursröðum er sýnd á mynd.

greind og eru þeir fullgildir og virkir þátttakendur í samfélaginu. Meðferð hefst fyrir eftir því sem líður á rannsóknartímabilið (mynd 1) og er það í samræmi við breyttar alþjóðlegar kröfur í PKU-meðferð. Því fyrir sem meðferð hefst, því betri verður útkoman.<sup>17</sup> Í byrjun árs 2008 tók raðmassagreining (*tandem mass spectrometry, TMS*) við af þunnlagsskiljuaðferð á S-Phe mælingum. Úrvinnsla kembileitarblóðsýna er mun fljótari með TMS og hefst meðferð vonandi fyrir í framhaldinu.

Efnaskiptagallinn PKU er fullkomlega meðhöndlanlegur en með mjög krefjandi meðferð. Þrátt fyrir að einstaklingar njóti góðrar meðferðar á yngri árum glíma margir við ýmsa kvilla seinna á lífsleiðinni, sé meðferð hætt. Má þar nefna þunglyndi, ofvirkni og félagsfælni. Með meðferð alla ævi er hægt að komast hjá síðkomnum fylgikvillum að mestu.<sup>18, 19</sup> Hér á landi er lögð mikil áhersla á ævilanga meðferð og allir fæddir eftir 1975 eru á meðferð.

Til nánara mats á árangri meðferðar voru S-Phe gildi skoðuð. Ákveðið var að athuga aðeins fyrstu 42 mánuðina þegar mælingar eru þéttastar. S-Phe-gildi lækkuðu að meðaltali um fjórðung frá 1989 til 2002 (mynd 2) sem er í samræmi við auknar meðferðarkröfur undanfarin ár.<sup>10</sup> Fyrstu 8-10 árin miðast meðferð við að halda S-Phe undir 360 µM/L og ekki hærra en 900 µM/L út unglingsárin. Stefnt er á að halda blóðgildum undir 1200 µM/L á fullorðinsárum. Styrkur yfir 1200 µM/L getur valdið bráðri aftaugasliðringu í miðtaugakerfi.<sup>22</sup> Mikill munur er á fjölda mælinga milli einstaklinga og verður munurinn meiri eftir því sem líður á rannsóknartímabilið. Helsti gallinn við að meta PKU-meðferð út frá S-Phe-mælingum er að gildi breytast á tiltölulega stuttum tíma. Hægt er að lækka gildi með hertri meðferð fáum dögum fyrir mælingu og þannig gæti S-Phe ekki endilega endurspeglað meðferðarheldni að fullu. Einnig geta einföld veikindi eða hiti hækkað S-Phe hjá þeim sem eru með PKU. Höfundum er ekki kunnugt um sambærilega athugun á gæðum PKU-meðferðar.

**Tafla IV.** Gerðir stökkbreytinga og fjöldi samsæta í PAH-geni allra þeirra 27 sem eru með PKU á Íslandi.

Gerðir og fjöldi stökkbreytinga í 27 manns		
Gerðir stökkbreytinga	Fjöldi samsæta	Hlutfall
Y3777fsdelT	21	38,9%
P281L	12	22,2%
F299C	6	11,1%
IVS12nt-1	4	7,4%
R68S	3	5,5%
Y414C	2	3,7%
R111X	1	1,9%
A403V	1	1,9%
R408W	1	1,9%
S273F	1	1,9%
G272X	1	1,9%
IVS12+1G>	1	1,9%

Einn af veikleikum rannsóknarinnar er það voru ekki gerð nákvæm taugasálfræðileg próf. Athuga þarf hvort ástæða sé til að hefja markviss próf á þeim sem greinst hafa með PKU.

18 karlar og 9 konur eru greind með PKU á Íslandi. Þessi kynjamunur er líklega vegna lítils þýðis, almennt eru kynjahlutföll jöfn. PKU hefur ekki áhrif á frjósemi en konur með PKU þurfa að skipuleggja þungun mjög vel og vera í þétu eftirliti. S-Phe-gildi þurfa að vera innan eðlilegra marka fyrir og á meðgöngu til að koma í veg fyrir skaða á fóstri sem verður aðallega á fyrsta þriðjungi meðgöngu.<sup>20</sup> Nokkrar stúlkur með PKU eru að nálgast barnseignaaaldur og þarf að sinna þessum hóp vel.

Í töflu II sést að klassísk PKU, eða alvarlegasti flokkurinn, er algengari hér en gengur og gerist meðal hvíta kynstofnsins.<sup>4</sup> Ástæðan er trúlega sú að tvær algengustu PAH-stökkbreytingarnar á Íslandi, Y3777fsdelT og P281L, valda klassískri PKU. Þessar tvær stökkbreytingar eru rúmlega 60% allra þeirra stökkbreytinga sem fundist hafa hér á landi (tafla IV). Stökkbreytingin Y3777fsdelT er séríslensk og líklega komin frá Suðurlandi. Hefur genaflökt (*genetic drift*) leitt til þess að Y3777fsdelT er jafn algeng og raun ber vitni. Ekki var um náin ættartengsl að ræða í einstaklingum fæddum fyrir 1997.<sup>1</sup> Ef Y3777fsdelT hefði ekki komið til má ímynda sér að nýgengi PKU á Íslandi væri mun lægra, þar sem 16 af 27 manns sem greinst hafa með PKU bera stökkbreytinguna. Hátt algengi P281L er líklega vegna landnemaáhrifa (*founder effect*). Samkvæmt setraðagreiningu virðist P281L á Íslandi ekki vera tengd sömu stökkbreytingu á Norðurlöndum.<sup>1</sup> Í Noregi eru átta mjög algengar PAH-stökkbreytingar.<sup>21</sup> Þrjár þeirra, R408W, Y414C, og IVS12nt1, hafa greinst á Íslandi (tafla IV) en eru einnig algengar í öðrum löndum. F299C er ein af algengustu PAH-stökkbreytingum Noregs og er þriðja algengasta stökkbreytingin hérlendis.<sup>21</sup> Þess má geta að um 6,1% allra stökkbreytinga sem fundust á Írlandi má tengja við Skandinavíu sem gefur líklega til kynna áhrif strandhöggva víkinga á írsku mannfraeðisögu.<sup>22</sup> Árið 1997 sást að engu PKU-samsætu hérlendis væri hægt tengja við Írland. Sömu gerðir stökkbreytinga höfðu ekki sömu setraðirnar. Hins vegar mátti tengja margar stökkbreytingar við Noreg.<sup>1</sup> Til þess að geta staðhæft það sama um þær 20 samsætur sem greinst hafa hér á landi eftir 1997 þyrfti að setraðgreina þær.

Meðferðarmöguleikar PKU hafa aukist undanfarin ár. Auðvelt er að fá nokkuð fjölbreytt Phe-snauft fæði. Í dag taka nokkrir Íslendingar með PKU stórar hlutlausar aminósýrur og geta þar af leiðandi gefið aðeins eftir í hefðbundinni meðferð. Við BH4-gjöf öðlast einstaklingarnir mikið frelsi sem öðrum finnst annars sjálfgefið eins og að borða úr öllum fæðuflokkum, þurfa ekki að hafa hugann við hvað borðað er öllum stundum eða taka inn mikið magn af töflum og blöndum. Einnig verða síðkomnir fylgikvillar PKU ólíklegri, sérstaklega ef BH4-meðferð er beitt fyrstu æviárin.<sup>10</sup> Samkvæmt töflu III svöruðu tveir arfblendnir Y377fsdelT-berar ekki BH4-hleðsluprófi. Þeir bera báðir P281L á hinni samsætunni en vitað er að P281L svarar BH4-hleðsluprófi ekki.<sup>23</sup> Niðurstaða okkar sýnir að íslenska stökkbreytingin Y377fsdelT svarar ekki BH4-meðferð. BH4-svörun Y414C var áður þekkt.<sup>12</sup> Tveir úr þýði

okkar með Y414C svara BH4-meðferð (tafla III). Fjórir til viðbótar bera stökkbreytingar sem þekktar eru af því að svara BH4-hleðsluprófi, þrír með R68S og einn með A403V.<sup>12, 23</sup> Áhugavert væri að sjá hvort þeir svari BH4-hleðsluprófi og geti því hafið BH4-meðferð.

Ungt fólk sem glímur í dag við PKU á oft í miklum erfiðleikum með að stjórna meðferð sinni á fullnægjandi hátt þrátt fyrir hjálp foreldra og aðstandenda.<sup>24</sup> Margir þeir sem eru með PKU á Íslandi eru á unglingsaldri eða að nálgast hann. Huga má að þessum aldurshópi enn frekar, veita frekari fræðslu og aðstoð til að ná fullum tókum á meðferðinni.

Þakkið fá þátttakendur og aðstandendur þeirra, Ásgeir Haraldsson og Jón Jóhannes Jónsson.

## Heimildir

- Guldberg P, Zschocke J, Dagbjartsson A, Henriksen KF, Guttler F. A molecular survey of phenylketonuria in Iceland: identification of a founding mutation and evidence of predominant Norse settlement. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 376-81.
- Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria. *Pediatrics* 2003; 112: 1557-65.
- Bowden JA, McArthur CL, 3rd. Possible biochemical model for phenylketonuria. *Nature* 1972; 235: 230.
- Hanley WB. Adult phenylketonuria. *Am J Med* 2004; 117: 590-5.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1309-17.
- Scriver CR, Sly S, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8.ed. McGraw-Hill Professional, New York 2000.
- Antoshechkin AG, Chentsova TV, Tatur V, Naritsin DB, Railian GP. Content of phenylalanine, tyrosine and their metabolites in CSF in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 749-54.
- Holtzman NA, Welcher DW, Mellits ED. Termination of restricted diet in children with phenylketonuria: a randomized controlled study. *N Engl J Med* 1975; 293: 1121-4.
- Horner FA, Streamer CW, Clader DE, Hassell LL, Binkley EL Jr, Dumars KW Jr. Effect of phenylalanine-restricted diet in phenylketonuria. II. *AMA J Dis Child* 1957; 93: 615-8.
- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. [Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines]. *Arch Pediatr* 2005; 12: 594-601.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972-82.
- Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004; 82: 101-11.
- Bremer HJ, Marx D, Nutzenadel W, Bickel H. [Thin-layer chromatography of urinary amino acids]. *Klin Wochenschr* 1970; 48: 682-8.
- Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemia: a study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 304-13.
- O'Neill CA, Eisensmith RC, Croke DT, Naughten ER, Cahalane SF, Woo SL. Molecular analysis of PKU in Ireland. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 407: 43-4.
- Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 97-101.
- Dobson JC, Williamson ML, Azen C, Koch R. Intellectual assessment of 111 four-year-old children with phenylketonuria. *Pediatrics* 1977; 60: 822-7.
- Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 755-64.
- Thompson AJ, Smith I, Brenton D, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 1990; 336: 602-5.
- Stevenson RE, Huntley CC. Congenital malformations in offspring of phenylketonuric mothers. *Pediatrics* 1967; 40: 33-45.
- Eiken HG, Knappskog PM, Boman H, et al. Relative frequency, heterogeneity and geographic clustering of PKU mutations in Norway. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 205-13.
- O'Donnell KA, O'Neill C, Tighe O, et al. The mutation spectrum of hyperphenylalaninaemia in the Republic of Ireland: the population history of the Irish revisited. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 530-8.
- Bardelli T, Donati MA, Gasperini S, et al. Two novel genetic lesions and a common BH4-responsive mutation of the PAH gene in Italian patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 260-6.
- Weglage J, Fünders B, Ullrich K, Rupp A, Schmidt E. Psychosocial aspects in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155 Suppl 1: S101-4.

## ENGLISH SUMMARY

### Phenylketonuria (PKU) in Iceland

Oddason KE, Eiríksdóttir L, Franzson L, Dagbjartsson A

**Introduction:** PKU is a metabolic disorder caused by a mutation in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. Icelandic neonatal screening for PKU started in 1972. The mutation causes a variable dysfunction in PAH, that metabolizes phenylalanine (Phe) to tyrosine (Tyr) with the cofactor tetrahydrobiopterin (BH4). Accumulation of Phe causes mental retardation and seizures. Current therapy focuses on Phe-restrictive diet and newer methods like BH4 in large doses. The primary aim was to collect data about PKU in Iceland and evaluate therapy and screening. Additional focus was on BH4 therapy.

**Materials and methods:** Information was gathered from Landspítali medical charts retrospectively. Serum-Phe (S-Phe) measurements, age at initiation of therapy, PAH mutation types and information on current therapy was collected. Results from BH4 loading tests were collected.

**Results:** 27 patients have been diagnosed with PKU in Iceland since 1947. Incidence 1972-2008 is 1/8400 living births. Classic PKU is the most common presentation in Iceland. Patients diagnosed after screening started have normal intelligence. Age at initiation of therapy and S-Phe average values lower with time. 12 PAH mutation types have been found in Iceland. A novel Icelandic mutation, Y377fsdelT, did not respond to BH4 loading test. Two patients responded to a BH4 loading test and four other patients are likely to respond to BH4 loading test.

**Conclusion:** PKU incidence in Iceland is slightly higher than in neighboring countries. Therapy compliance is adequate and international consensus regarding therapy are met. PKU patients in Iceland are generally in good health. Screening is efficient and save. BH4 therapy is an optional alternative therapy in Iceland.

**Key words:** Phenylketonuria (PKU), incidence, screening, therapy, phenylalanine hydroxylase (PAH), tetrahydrobiopterin (BH4), Serum-Phe (S-Phe).

**Correspondence:** Atli Dagbjartsson, [atlid@landspitali.is](mailto:atlid@landspitali.is)