

Fenylketonurie

DOOR DR G. VAN DER MOST*

Inleiding. Het medische denken wordt de laatste jaren sterk beïnvloed door recente biochemische ontdekkingen. Aan de hand hiervan is een nieuwe vorm van fysiopathologie groeiende, die zich bezighoudt met de biochemische processen, welke zich in het „intramurale” milieu van de lichaamscel afspelen. Enzymen en genen in hun onderlinge interactie staan hierbij in het middelpunt van de belangstelling. Er zijn onderzoekers die menen, dat alle organische ziekten vanuit deze gezichtshoek inzichtelijk zullen worden.

Een enzym is een katalysator van biologisch karakter met een hoog moleculair gewicht. Waarschijnlijk zijn alle enzymen proteïnen; zij zijn zeer specifiek van karakter, veel meer dan de niet-biochemische katalysatoren. In de levende cel voltrekken zich alle stofwisselingsprocessen — bases van al wat leven is — door middel van deze proteïneachtige enzymen.

Naast de enzymen met hun fundamenteel karakter staan de genen; veel meer dan vroeger bevinden zij zich in het licht van de actualiteit van het hedendaagse denken. Een gen is een component van een chromosoom en te beschouwen als de kleinste erfelijke eenheid, ter grootte van een eiwitmolecule. Over de werkingwijze van een gen is een en ander bekend, waarvan hier slechts het volgende wordt gezegd: alle in de levende cellen optredende biochemische processen worden door — eveneens intracellulair functionerende — genen gedirigeerd. Het is waarschijnlijk dat elk gen een „eigen” enzym „beheert” en omgekeerd, dat elk enzym „horig” is aan een „eigen” gen.

De intracellulaire biochemische processen zijn opgebouwd uit series van elkaar trapsgewijs opvolgende reacties, die tezamen een stofwisselingsketen vormen. Elke schakel hiervan staat onder de uiteindelijke controle van een eigen specifiek gen. Zou dit gen een mutatie gaan vertonen of ontbreken, dan is hiervan onherroepelijk het gevolg dat een stoornis in het vermogen van de cel optreedt de betreffende schakel in de stofwisselingsketen tot stand te brengen.

In 1908 trachtte Garrod de aandacht te vestigen op enkele metabole ziekten (albinisme, alkaptonurie, pentosurie en cystinurie), die van verervend karakter moesten zijn. Daarmede was de start gegeven van het begrip „inborn errors of metabolism”. Garrod merkte het verervend karakter ervan op en de grote frequentie van de betreffende ziekte in

de nakomelingschap van consanguine huwelijken. Toch heeft het begrip „inborn errors of metabolism” pas sinds enkele jaren opgang gemaakt dankzij de vorderingen op het gebied van een aantal andere wetenschappelijke disciplines. Thans kent de wetenschap ongeveer zeventig van deze ziektebeelden, waarvan er dertien gepaard gaan met zwakzinnigheid. Onder deze beelden is de fenylketonurie wel de meest bekende.

Biochemische aspecten van de fenylketonurie. In 1934 vond Fölling, dat bij een tiental zwaar gestoorde zwakzinnigen de urine een stof bevatte, die met een FeCl₃-oplossing een labiele donkergroenblauwe verkleuring vertoont (reactie van Fölling). Deze stof bleek fenylpyrodruivenzuur te zijn (waarvan thans door sommige onderzoekers wordt getwijfeld). De betreffende vorm werd imbecillitas phenyl-pyruvica genoemd; deze naamgeving wordt om redenen, die uit het navolgende duidelijk zullen worden, meer en meer verlaten en vervangen door die van fenylketonurie.

Deze ziekte is een typisch voorbeeld van een „inborn error of metabolism”, een genetisch bepaalde, recessief verervende stoornis van de stofwisseling. Aan het intracellulair aanwezig zijn van een abnormaal gen is de vererving te danken van de fout, dat het enzym fenylalanine-hydroxylase ontbreekt, althans niet of gebrekkig werkzaam is. Normaliter geschiedt dit proces in de levercellen als katalyse bij de omzetting van fenylalanine in tyrosine.

Fenylalanine. Fenylalanine is een aminozuur, dat een normaal bestanddeel is van het dagelijks voedsel. De uitblijvende omzetting in tyrosine heeft ten gevolge, dat het fenylalanine zich ophoopt in de lichaamsvloeistoffen: in het bloed tot 10 tot 30 maal hogere waarden dan normaal, in de liquor tot ongeveer 8 maal hoger dan normaal; het verschijnt ook in de urine, waarin het normaliter niet aanwezig is. Bij fenylketonurie worden grote hoeveelheden fenylalanine in de urine uitgescheiden, terwijl het ook in het zweet wordt aangetroffen.

Fenylpyrodruivenzuur. De accumulatie van fenylalanine heeft verder ten gevolge dat, overigens normale, afbraakprodukten in abnormaal grote hoeveelheden langs ongewone wegen ontstaan. Onder deze metaboliëten, zoals fenylpyrodruivenzuur, fenylmelkzuur en fenylazijnzuur is het fenylpyrodruivenzuur het meest bestudeerd. Fenylpyrodruivenzuur is niet aantoonbaar in het bloed van de nor-

* Geneesheer-directeur van huize „Maria Roepaan” te Ottersum (L.).

male mens; bij de fenylketonurie-patiënt komt het daarentegen in grote hoeveelheden voor. Aangezien de nierdrempel laag is, worden in de urine aanzienlijke hoeveelheden gevonden, terwijl bij de normale mens slechts minimale sporen, en slechts aantoonbaar met heel gevoelige onderzoeksmethoden, voorkomen. Ook in het zweet komt fenylpyrodrivenzuur voor en in hogere concentratie dan in het bloed. De andere metaboliëten, die in abnormaal grote hoeveelheden worden gevormd, zijn alle in de urine aangetoond.*

Toxiciteit van het fenylalanine. Fenylalanine is een sterk toxisch aminozuur. Het wordt onafgebroken via het dagelijks voedsel aan het menselijk organisme toegevoerd. Toediening van geschikte hoeveelheden aan het proefdier veroorzaakt eventueel dodelijke toxische verschijnselen. Het ligt dus voor de hand fenylalanine, althans in hoofdzaak, aansprakelijk te stellen voor het veroorzaken van het ziektebeeld. Daarmede is in overeenstemming, dat een fenylalanine-arm dieet aan fenylketonurie-patiënten toegevoerd, de pathologische verschijnselen verhindert op te treden, respectievelijk vermindert en dat toevoer van fenylalanine aan door dieet geregleerde fenylketonurie-patiënten de symptomen van de onbehandelde status doet terugkeren. In het laboratorium-experiment is het niet gelukt het karakter van de toxiciteit van het serum van fenylketonurie-patiënten voor hersenweefselkweken aan te tonen. Daarnaast staat weer, dat er mensen zijn, bij wie het biochemisch syndroom op evidente wijze kan worden aangetoond zonder dat van pathologische verschijnselen, onder andere van zwakzinnigheid, sprake is.

Tyrosine. De ontbrekende of gebrekkige omzetting van fenylalanine in tyrosine, eveneens een aminozuur, heeft tengevolge, dat er geen of te weinig tyrosine in het organisme van de fenylketonurie-patiënten wordt gevormd. Dient men hen fenylalanine toe, dan volgt er nauwelijks een stijging van het tyrosine-gehalte van het bloed; bij de normale mens ziet men in dat geval een snelle stijging met de hoogste niveaus tussen 30 en 120 minuten na de toediening. Het uitblijven van de endogene tyrosine-productie tekent zich af in sterk verlaagde serumwaarden bij tyrosine-arm dieet; bij een alledaags voedselregime vertoont de fenylketonurie-patiënt slechts licht verlaagde of zich aan de ondergrens van het normale bevindende waarden.

* Opgemerkt wordt, dat de waarden van het biochemisch onderzoek, die men in de literatuur vindt, wel in grote lijnen, maar niet altijd, in details, kloppen. Het is namelijk moeilijk bij deze meestal dieper zwakzinnige patiënten gedurende een bepaalde tijd de toediening van de vereiste hoeveelheid proteïnen te verwezenlijken en eveneens alle geproduceerde urine op te vangen.

Aangezien het slechts de bedoeling van dit artikel is een algemeen inzicht te geven in de structuur van het ziektebeeld van de fenylketonurie, is opzettelijk afgezien van het geven van exacte biochemische waarden, temeer daar deze in de desbetreffende literatuur in grote hoeveelheden zijn te vinden.

Tyrosine is een normaal bestanddeel van het dagelijks voedsel. Het is dan ook niet verwonderlijk dat het endogeen ontstane tyrosine-tekort zich niet altijd even duidelijk in klinische symptomen uit.

Tyrosine is de moederstof van adrenaline, melanine en schildklierhormoon. Men mag dus verwachten, dat het door fenylketonurie getroffen organisme verschijnselen vertoont, die op een tekort aan deze stoffen wijzen. Herhaaldelijk vindt men dan ook aangegeven, dat fenylketonurie-patiënten een lage bloeddruk zouden hebben; verder wordt een abnormaal sterke reactie beschreven op adrenaline-toediening. De literatuur brengt echter slechts schaarse gegevens over lage adrenalinebloedspiegels.

Het meest frequent zijn de verschijnselen, welke zijn terug te brengen op een tekort aan melanine, welke stof aansprakelijk is voor de huidpigmentatie. Veelvuldig wordt dan ook vermeld, dat fenylketonurie-patiënten blond zijn, blauwe ogen en een blanke huid hebben**, die herhaaldelijk zeer irritabel is (eczeem).

Klinische verschijnselen, die op hypothyreoïdie wijzen, zijn echter niet bekend; *Cowie* en *Coppen* vonden bij fenylketonurie-patiënten normale P.B.I.-waarden.

De afbraak van tyrosine komt tot stand onder invloed en medewerking van het enzym tyrosinase. Het is waarschijnlijk dat de blokkade van tyrosine ontstaat door de toxische werking van het fenylalanine in overmaat, dat de werking van tyrosinase belemmert. Een duidelijk sprekend argument voor deze veronderstelling is wel, dat jonge haren van fenylketonurie-patiënten donkerder zijn dan andere zodra tyrosine in grote hoeveelheden wordt toegevoerd, of doordat fenylalanine in verminderde mate wordt toegediend. Vermeldenswaard is nog dat de substantia nigra en de locus coeruleus cerebri bij obductie pigmentloos werden gevonden.

Tryptofaan. Het menselijk organisme is in zijn behoefte aan het aminozuur tryptofaan geheel aangewezen op de toevoer met het dagelijks voedsel. De in het lichaam plaats vindende afbraak voert tot het ontstaan van de fysiologisch belangrijke stoffen nicotinezuur en serotonine. Bij de fenylketonurie-patiënt blijkt ook de stofwisseling van het tryptofaan te zijn gestoord. Mogelijk is, dat de normale fysiologische oxydatie zich door het ontbreken van fenylalanine-oxydase niet voltrekt of dat er een ander specifiek enzym ontbreekt, waarvoor misschien een ander gen aansprakelijk is.

De fenylketonurie-patiënt vertoont verlaagde serotonine-bloedspiegels terwijl ook verminderde hoeveelheden van bepaalde tryptofaanmetaboliëten in de urine voorkomen, onder andere 5-hydroxyl-indolazijnzuur.

**Vermeld zij dat het albinisme, een ander „inborn error of metabolisme”, berust op het afwezig zijn van melanine, veroorzaakt doordat het enzym tyrosinase — dat tyrosine omzet in melanine en intracellulair in de melanocyten functioneert — ontbreekt.

Serotonine is in het kader van ons betoog een interessante stof. Hoewel reeds vele fysiologische, farmacologische en klinische onderzoeken aan serotonine zijn gewijd, blijft de normale functie ervan nog steeds min of meer in het duister gehuld. Serotonine moet een belangrijke rol spelen met betrekking tot de hersenfunctie. Men heeft bijvoorbeeld wel gesuggereerd, dat er verband moet zijn tussen schizofreniebeelden en de daarbij geconstateerde lage serotonine-spiegel in de hersenen. De rauwolfia-alkaloïden sorteren hun effect bij psychosen waarschijnlijk door middel van enige vorm van interactie met serotonine. Toediening van reserpine bij psychose-patiënten schijnt het serotonine te mobiliseren, in verband waarmee de psychotische verschijnselen verdwijnen of in intensiteit afnemen.

Het feit, dat het serotonine-gehalte van het bloed bij fenylketonurie-patiënten lager is dan normaal, doet sommige onderzoekers veronderstellen dat de zwakzinnigheid bij dit ziektebeeld mede hieraan te danken zou zijn. Verder onderzoek zal hierin meer licht moeten brengen.

Klinische aspecten van de fenylketonurie. Na enig inzicht te hebben verworven in de biochemische structuur van de fenylketonurie zal het klinische beeld gemakkelijk duidelijk zijn.

Anamnese. De anamnese vermeldt, dat de patiënt als neonatus een volkomen normale indruk maakt. Dit is in overeenstemming met ons weten, dat ook bij de normale baby het gehalte van de levercellen aan het enzym fenylalanine-hydroxylase oorspronkelijk laag is maar in de loop van de eerste vier tot zes levensweken op kwantitatief niveau komt door biochemische differentiatie van de levercellen. Ongeveer aan het einde van de zesde levensweek blijkt de fenylalanine-stofwisseling bij het normale kind te zijn gereguleerd.

Anders bij het kind lijdende aan fenylketonurie: door het blijven ontbreken van het betreffende enzym stijgen de fenylalanine-waarden van de lichaamsvloeistoffen; fenylpyrodruivenzuur verschijnt in de urine — derde tot zesde week — en veelal gaat het kind toxische verschijnselen vertonen, zoals prikkelbaarheid, „stuipjes” en braken, die meestal in hun oorzaak worden miskend en op den duur ook weer verdwijnen.

Men stelt zich voor dat op enigerlei wijze fenylalanine of metaboliëten een schadelijke invloed op het zich ontwikkelende centrale zenuwstelsel uitoefenen. Voldoende inzicht in de wijze waarop zich dit proces voltrekt ontbreekt. Het abnormale biochemische milieu waarin zich de nog niet gedifferentieerde cellen van het centrale zenuwstelsel moeten ontwikkelen geeft aanleiding tot onherstelbare schade.

Pathologische anatomie. De pathologische anatomie geeft geen aanknopingspunten, die meer inzicht doen verwerven. De obducties, die hebben plaats gevonden, hebben tot nu toe geen kenmer-

kende afwijkingen aangetoond. Voorlopig kan als enige redelijke conclusie worden gesteld, dat het waarschijnlijk is dat de myelinisatie bij jonge patiënten niet normaal verloopt en verder dat de afwijkingen, die ontstonden, irreversibel zijn.

In de tweede helft van het eerste levensjaar wordt het ook de leek duidelijk dat het kind een meestal ernstig vertraagde geestelijke ontwikkeling vertoont; het kind is zwakzinnig. Uit de anamnese blijkt dan, dat er in de voorafgaande maanden geen ogencontact was, geen lachje, geen belangstelling voor de omgeving, dat de pogingen om op te gaan zitten zijn uitgebleven, enzovoorts. In de loop van de volgende jaren blijkt het kind bijna altijd imbeciel of idioot te zijn. Het ziektebeeld is verder meestal gekenmerkt door een grote prikkelbaarheid, angst, geagiteerdheid en, daaruit resulterend, woedeaanvallen.

Neurologische verschijnselen. Daarnaast hebben zich neurologische verschijnselen ontwikkeld zoals hyperreflexie, spierhypotonie, choreatische en athetotische bewegingen, tremoren en, later, ook epileptische insulden. Op het electroëncefalogram zijn altijd afwijkingen te vinden, die nooit pathognomonisch zijn; ze wijzen echter wel altijd op een ernstige hersenbeschadiging en eventueel op epileptische stoornissen. Zeer frequent is het optreden van microcefalie, te beschouwen als gevolg van de onvoldoende hersenontwikkeling.

Lichaamsgeur. Vele aan fenylketonurie lijdende patiënten verspreiden een vreemde lichaamsgeur, die wordt beschreven als muf, wolf- of muisachtig. Men vindt ook medegedeeld dat niet alle mensen in staat zijn deze geur waar te nemen. Ze is waarschijnlijk te danken aan het fenylazijnzuur dat rijkelijk met het lichaamszweet wordt afgescheiden.

Eigen ervaringen. In „Maria Roepaan” vertoeven vier fenylketonurie-patiënten, terwijl wij drie gevallen onder poliklinische controle hebben. Zij zijn allen reeds zover in leeftijd gevorderd, dat preventieve beïnvloeding van hun toestand zinloos is (geworden).

De diagnose fenylketonurie staat bij deze, allen diep-zwakzinnige, patiënten vast op grond van overtuigende biochemische gegevens. Op neurologisch gebied vindt men slechts een aantal niet-specifieke symptomen als hyperreflexie en te hoge flexietonus, vooral aan de onderste extremiteiten. Bij enkele kinderen valt op, dat de algemene motoriek houterig is — de loop bijvoorbeeld doet even denken aan die bij het ziektebeeld van Parkinson, vooroverhellende en spastische houding — terwijl de vingermotoriek echter juist opvallend goed is.

Geen van onze patiënten vertoont manifeste epilepsie-verschijnselen en ook hun electroëncefalogram laat geen epileptische karakteristika zien. Overigens vertoont dit wel andersoortige afwijkingen, maar niet van specifieke aard. Allen vertonen microcefalie, terwijl opvallend is, dat hun lichaams-

groei onvoldoende is. Blondheid vinden wij slechts bij één geval in uitgesproken mate; de typische lichaamsgeur wordt slechts door één van onze medewerkers bij enkele kinderen geconstateerd. Wij vonden bij deze vier klinische patiënten altijd normale P.B.I.-waarden en bij geen van de ons bekende gevallen is duidelijk hypotensie aanwezig.

Wat het psychologisch-psychiatrische beeld betreft vallen ook bij onze patiënten op de prikkelbaarheid, de angst en de woedeaanvallen. Gemeenschappelijk vertonen ze verder een lege, uitdrukingsloze blik, een gebrekkige of ontbrekende neiging contact op te nemen met de medemens, een rusteloze beweeglijkheid onder andere met stereotypieën als *jactatio capitis et corporis*, en (soms) onafgebroken snelle buig- en strekbewegingen van de vingers. Enkele patiënten vertonen echolalie en één van hen is chronisch bedlegerig en zit vrijwel altijd in kleermakerszit. Allen verkeren in het orale stadium; soms vertonen ze enig ritueel wanneer ze voedsel of voorwerpen in de mond steken. Noch de totaliteit van het beeld noch de afzonderlijke verschijnselen zijn specifiek. Het geheel heeft een autistiform karakter, dat ook bij andere vormen van zwakzinnigheid meer of minder duidelijk is te herkennen.

Niet-zwakzinnige fenylketonurie-patiënten. Niet alle fenylketonurie-patiënten behoren tot de zwaarder gestoorde zwakzinnigen. Er zijn thans in de literatuur elf gevallen bekend, waarvan het intelligentiequotiënt varieert van 67 tot 120. Ook in onze ervaring komt een geval voor van een kostuumnaaister, die in de dagelijkse omgang beslist niet de indruk maakt van geestelijk onvolwaardig te zijn, maar bij wie wel de biochemische stoornis op evidente wijze aantoonbaar is. Ze stamt uit een gezin waarin twee andere kinderen aan klassieke biochemische en klinische verschijnselen van fenylketonurie lijden.

In de recente literatuur komt een mededeling voor over twee kinderen, bij wie intelligentiequotiënten werden gevonden van 93 tot 67. Het was niet hun gebrekkige intelligentie maar het waren aanpassingsstoornissen, die de aandacht vroegen en die bleken te berusten op een bestaande maar niet herkende fenylketonurie.

Vererving en frequentie. De fenylketonurie wordt, blijkens onderzoeken van talrijke stambomen, veroorzaakt door een autosomaal en recessief gen. Autosomale vererving is niet gebonden aan het geslachtschromosoom en komt dus gelijkelijk voor bij beide geslachten. Een recessief gen is de kleinste specifieke eenheid, die zich slechts manifest toont bij verdubbeling. In het geval van de fenylketonurie is er sprake van een pathologisch gen, dat aansprakelijk is voor het ontbreken, c.q. inactief zijn van het enzym fenylalanine-hydroxylase. Een drager van dit gen (heterozygoot) heeft geen verschijnselen van afwijkende aard. Wel blijken bij belastingsproeven de fenylalanine-concentraties van de lichaamsvloeistoffen hoger te zijn dan bij normale

personen; dit is echter alleen bij zeer nauwkeurige methodiek aantoonbaar.

Wanneer twee heterozygoten geslachtelijk samengaan bestaat er volgens de splitsingswet van Mendel een kans van 25 procent op homozygotie van de nakomelingschap, dat wil zeggen op het dubbel aanwezig zijn van het afwijkende gen, in dit geval dus van manifeste fenylketonurie. De kans op de geboorte van homozygoten is bij bloedverwantschap van de ouders groter dan in het algemeen. De kans, dat een nicht van een heterozygote man ook heterozygoot is, is 1 op 8.

Onder de bevolking is de frequentie van heterozygoten van het fenylketonurie-gen 1 op 90. De kans dat er tussen twee heterozygoten een huwelijk gesloten wordt is 1 op 90 maal 90, dit is ongeveer 1 op 8.000, terwijl dus volgens het Mendelse principe op elke vier uit een dergelijk huwelijk geboren kinderen één homozygoot, dat wil zeggen één fenylketonurie-patiënt kan voorkomen.

De frequentie van de fenylketonurie wordt dus bepaald door het voorkomen van 1 op 4 maal 8.000, dit is 1 op ongeveer 30.000 geboorten. Dit betekent dat in Nederland ongeveer elk jaar acht patiënten kunnen worden gesignaleerd. Volgens gegevens van Jervis (1954) is het redelijk het contingent patiënten in Nederland op 200 tot 600 te schatten (*Fleury*). In de inrichtingen vindt men, dat bijna 1 procent van alle patiënten aan deze ziekte lijdt; in „Maria Roepaan” bedraagt dit percentage bijna 2.

Behandeling. In het licht van het bovenstaande wordt duidelijk, dat een eventuele therapie moet uitgaan van een poging om op enigerlei wijze de stofwisselingsstoornis te beïnvloeden. Het meest voor de hand liggend zou zijn, dat men het fenylalanine-hydroxylase toedient; voor zover ons bekend is dat (nog) niet mogelijk. Het weglaten van fenylalanine uit de voeding is de daarop volgende overweging maar blijkt onaannemelijk, omdat het groeiende organisme het fenylalanine niet kan ontberen; verlies van lichaamsgewicht, uitblijven van groei en tenslotte de dood zouden het gevolg zijn onder andere door onttrekking van fenylalanine aan de lichaamseiwitten, waarbij een lethale algemene amino-acidurie optreedt. Rationeel is dus de toediening van een fenylalanine-arm dieet, waarbij fenylalanine-concentraties in de lichaamsvloeistoffen optreden, die op die van het niveau van het normale organisme liggen. Dit is mogelijk onder controle van de waarden van fenylalanine en haar metabolieten in bloed en urine door een op deze bepalingen ingesteld laboratorium.

De resultaten zijn zeer bemoedigend; het is echter begrijpelijk dat moet zijn voldaan aan de voorwaarde van een tijdige toepassing, dat wil zeggen begonnen moet worden op het moment dat de abnormale stofwisseling begint en dat is in de loop van de derde tot de vierde levensweek als het eerste biochemische symptoom manifest wordt: fenylpyrodruivenzuur verschijnt in de urine.

De voornaamste biochemische abnormaliteiten

van een tot ontwikkeling gekomen fenylketonurie reageren op overtuigende wijze op het fenylalanine-arme dieet. Binnen enkele dagen daalt het gehalte aan fenylalanine in het serum en de urine tot normale waarden, de metabolieten verschijnen niet meer in de urine en ook het serotonine-gehalte van het bloed stijgt tot normale waarden.

Over de klinische verschijnselen is het volgende te zeggen. De eczemen reageren duidelijk en gunstig; pigmentverschijnselen evenzeer. Neurologische verschijnselen verdwijnen voorzover ze niet op irreversibele structurele defecten berusten.

De meeste psychiatrische en neurologische verschijnselen zijn echter terug te voeren op ernstige beschadiging van het centrale zenuwstelsel. Het beeld van de zwakzinnigheid blijft dan ook bestaan maar wel verdwijnen symptomen als rusteloosheid en prikkelbaarheid. Omgekeerd keren deze verschijnselen weer terug als het dieet wordt nagelaten.

Ook het electroëncefalogram wordt genormaliseerd op voorwaarde van langdurige behandeling en tenslotte vermindert of verdwijnt de eventueel vroeger bestaande dispositie tot epileptische insulden. Bij de zware gevallen ziet men betere reacties op anti-epileptische behandelingen.

Voorzover ons bekend zijn er thans in de literatuur ruim tien gevallen bekend van fenylketonurie, die op tijd en consequent werden behandeld met een aangepast dieet en tot op dit ogenblik een normale intelligentie vertonen. De desbetreffende casuïstiek is niet bijzonder overzichtelijk wegens verschillen in leeftijd, intelligentieniveau, duur en tijdstip van de behandeling enzovoort. Deze gevallen imponeren door hun spectaculair resultaat bijzonder.

De ervaring wijst er op dat het noodzakelijk is de dieetbehandeling tot in de puberteit voort te zetten; het blijkt dat dan de biochemische stoornis in intensiteit afneemt of verdwijnt.

De diagnose. In principe is deze eenvoudig: enkele druppels van een 10 procent FeCl_3 -oplossing, toegevoegd aan enkele ml aangezuurde urine, geven een karakteristieke donkergroene tot blauwe verkleuring, die in de eerstvolgende minuten aan intensiteit afneemt. Deze reactie is niet geheel betrouwbaar omdat het verloop ervan ongunstig wordt beïnvloed door stoffen als fosfaten of vitamine C. Soms wordt een positieve reactie voorgespiegeld door andere stoffen, als galkleurstoffen. Daarom is een goede methode in de algemene praktijk de volgende:

Urine-reactie. Het fenylpyrodruivenzuur wordt in de urine het best aangetoond op de volgende wijze met behulp van het volgende mengsel: 11 g MgCl_2 , 14 g NH_4Cl en 22,5 ml 25% NH_2OH ad 1.000 ml H_2O . Voeg aan 4 ml urine 1 ml van dit mengsel toe; mengen en na vijf minuten affiltreren. Het alkalische filtraat wordt met twee druppels 10 procent zoutzuur aangezuurd, waarna een tot drie druppels ferrichloride 10 procent worden toegevoegd. Bij positieve reactie ontstaat dan een heldergroene tot donkergroene kleur.

Massa onderzoek. Aangezien het van de grootste betekenis is dat de reactie wordt uitgevoerd onstreeks de derde tot vierde levensweek zijn methoden bedacht, die bruikbaar zijn voor een massaal onderzoek op consultatiebureaus voor zuigelingen. Hiervan worden genoemd:

- a Phenestix van de firma Ames, Will-Pharma (duur in gebruik);
- b ferrichloride-druppel op de luiers (minder betrouwbaar en verniet de luiers) en
- c methode van Fleury (zeer betrouwbaar).

In Cardiff controleerde men op deze wijze 1.192 neonati, waarbij een geval van fenylketonurie werd aangetoond. Dit kind werd behandeld en op éénjarige leeftijd leek de intelligentie normaal. In dezelfde stad werd van 279 kinderen, die zich op scholen voor geestelijk onvolwaardigen en in inrichtingen bevonden, de urine onderzocht op fenylpyrodruivenzuur en werden twee gevallen opgespoord.

In „Maria Roepaan” bleken op 250 patiënten vier gevallen van fenylketonurie te bestaan.

Resumerend zijn de volgende uitspraken over de fenylketonurie van essentiële betekenis:

- 1 Het biochemisch proces, aan deze ziekte ten grondslag liggende, is grotendeels doorzien en berust op het ontbreken of inactief zijn van het leverenzym fenylalanine-hydroxylase.
- 2 Fenylketonurie is een autosomaal recessief verervend beeld en heeft dus een grotere kans van optreden bij consanguine huwelijken.
- 3 Klinische reversibele verschijnselen reageren meer of minder goed op dieet-behandeling, ongeacht het tijdstip van instellen.
- 4 Onder de klinische irreversibele verschijnselen behoort de zwakzinnigheid, die in haar pathogenese nog weinig wordt doorzien.
- 5 De zwakzinnigheid is te voorkomen wanneer in de eerste levensweken de ziekte ontdekt en dieet-behandeling wordt ingesteld.
- 6 De huisarts zij indachtig dat het gewenst is om in gezinnen waarin zwakzinnigheid van niet-doorziene structuur en etiologie voorkomt, door middel van een eenvoudig urineonderzoek de diagnose fenylketonurie uit te sluiten respectievelijk te stellen (en te bevestigen door uitgebreid biochemisch onderzoek).

Het is zeker dat in Nederland nog een aantal onontdekte gevallen zijn te achterhalen. *

Cowie, V. en A. Coppen (1959) Journal of mental deficiency research 3, 94.

Fleury, P. (1959) Obligophrenia phenylpyruvica. Stenfort Kroese, Leiden.

Fleury, P. (1960) Maandschr. Kindergeneesk. 27, 409.

Hsia, D. Y. Y. (1959) Inborn errors of metabolism. Year-book publishers, Chicago.

Kretchmer, N. en D. D. Etwiler (1958) Pediatrics 21, 445.

Partington, M. W. (1961) Pediatrics 27, 465.

Sutherland, B. S. e.a. (1960) J. Pediatrics 57, 521.

* Mededelingen omtrent ontdekte gevallen worden gaarne bij de schrijver van dit artikel ingewacht. Het is de bedoeling een genetisch archief op te bouwen waaraan de collegae hun gegevens ter beschikking kunnen stellen.