

# **A magyar PKU-s gyermekek életminőségének és COVID-19 pandémia alatti anyagcsere státuszának vizsgálata**

Doktori tézisek  
Dr. Becsei Dóra

Semmelweis Egyetem Rácz Károly Klinikai Orvostudományok  
Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Reusz György PhD DSc, professor emeritus

Dr. Zsidegh Petra PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Rácz Gábor PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Szücs Nikolette PhD, egyetemi docens

A komplex vizsgabizottság elnöke:

Dr. Vásárhelyi Barna PhD, DSc, egyetemi tanár

A komplex vizsgabizottság tagjai:

Dr. Kriván Gergely PhD, med. habil docens

Dr. Szabó András PhD, DSc, professor emeritus

Budapest, 2024

# 1 Bevezetés

A Fenilketonuria (PKU) a leggyakoribb veleszületett anyagcsere betegség, becsült prevalenciája hazánkban 1:8500.

A kórképet a fenilalanin-hidroxiláz (PAH) enzimet kódoló gén mutációi okozzák, melyek az enzim eltérő mértékű zavarához vezetnek. Közel nulla maradékaktivitás esetén klasszikus PKU, enyhe mutáció esetén hiperfenilalaninémia, HPA alakul ki. Az enzimdeficit következményeként magas fenilalanin, valamint a központi idegrendszerre szintén toxikus alternatív metabolitok, fenilketonok szabadulnak fel.

Hazánkban a PKU 1975 óta az újszülöttkori szűrőprogram része. Az újszülöttek szűrését és a betegek gondozását két anyagcsere centrum végzi Budapesten és Szegeden. A magyarországi betegek kb. 60%-át, kb. 200 gyermeket központunk gondoz.

Kezeletlen esetekben jelentkeznek az ún. klasszikus tünetek, mint a súlyos mentális retardáció, kisfejűség, epilepsziás görcsrohamok, figyelem-és hangulatzavarok, agresszió. Az újszülöttkori szűrés és a speciális diéta bevezetése óta elkerülhetőek az irreverzibilis károsodások. A dietoterápia alapja a természetes fenilalaninban gazdag ételek (pl. hús, tejtermékek) kerülése, bevihető fenilalanin számolása és a növekedéshez, fejlődéshez elengedhetetlen fehérjeforrás pótlása

mesterséges, Phe-mentes tápszerekkel. HPA-s betegeknek relaxált diétát kell tartani.

Mivel a neurokognitív kimenetel szoros összefüggést mutat a vér fenilalanin szintjeivel, a gondozás elsődleges célja ennek szoros követése és terápiás céltartományon belül tartása.

A neurokognitív tüneteken túl ismert lehetséges szövődmények: szorongás, csökkent autonómia, negatív hangulat. A betegek életminőségére a PKU és a szükséges diéta is hatással lehet.

A COVID-19 pandémia az egészségügyben óriási kihívás volt a krónikus betegek követésében is. A pandémia jelentette mentális teher, valamint a kontrollban lezajlott változások hatással lehettek betegeink anyagcsere státuszára.

## **2 Célkitűzések**

### **2.1 Egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) indikátorainak felmérése**

- a) HRQoL domének gyakorisága/súlyossága PKU-s betegeinkben
- b) Legsúlyosabban és legkevésbé érintett domének az egyes modulokon belül (tünetek, általános modul, tápszer, diétás fehérjemegszorítás)

- c) Leginkább érintett domének az adherencia vonatkozásában
- d) Van megfigyelhető különbség a jó és rossz anyagcsere státuszú gyermekek között?
- e) Van megfigyelhető különbség klasszikus PKU vs HPA tekintetében?

## **2.2 COVID-19 pandémia alatti és előtti anyagcsere státusz vizsgálata**

- f) Volt-e bármi késés a COVID-19 alatt született PKU-s újszülöttek diagnózisában és terápia elkezdésében?
- g) Változott a szűrőkártya (DBS) küldésének gyakorisága a pandémia idején?
- h) Megfigyelhető különbség Phe szintekben a pandémia alatt vs. előtt?
- i) Metabolikus kontroll a korlátozások idején vs. korlátozások nélküli időszakban

## **3 Módszerek**

### **3.1 Egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) felmérése**

Vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay utcai részlege által gondozott klasszikus PKU-s vagy HPA-s gyermekeket és szüleiket vontunk be.

Életminőséget felmérő vizsgálatunkból kizárásra kerültek a statisztikai elemzés előtt a BH4-terápián levő páciensek. A kizárások után, 59 szülő PKU-s gyermekéről kitöltött válaszát és 11 kamasz önmagáról alkotott véleményét elemeztük.

A kérdőívek kiküldése előtt három alcsoportot hoztunk létre: HPA-s, jó és rossz adherenciájú PKU-sok. Rossz adherenciáról akkor beszélünk vizsgálataink során, ha az adott gyermek éves medián Phe szintjeinek legalább fele meghaladta a referenciatartományt.

A MAPI Development Ltd. által fejlesztett, PKU-specifikus PKU-QoL kérdőív kamaszokra és szülőkre adaptált, magyarra fordított verzióját használtuk fel. A kérdőív négy fő modulon belül számos további kérdést, ún. domént vizsgál. A kérdőívet a fejlesztők leírásának megfelelően értékeltük. Ha a domén kérdéseire több, mint 70%-ban érkezett válasz, pontoztuk az alábbi képlet szerint: domén pontszám = domén összetevő egységek összege/domén kitöltött egységeinek száma \*25.

Magasabb pontszám gyakoribb tünetet jelent vagy nagyobb hatást az egyén életminőségére. Nagyon súlyos hatásról 75 pont felett beszélhetünk, 51-70 közt jelentős hatást, 26 és 50 pont közt mérsékelt, míg 25 pont alatt nem/alacsony hatást jelenet a vizsgált kérdéskör az egészséggel kapcsolatos életminőségre.

### **3.2 A COVID-19 pandémia PKU-s gyermekek anyagcsere státuszára gyakorolt hatásai**

A COVID-19 pandémia hatásait felmérő vizsgálat során kizárólag klasszikus PKU-s betegeink (51 2-12 év közötti kisgyermek és 21 kamasz) Phe szintjét és szárított vércsepp mintáinak gyakoriságát elemeztük. Elemeztük ezen paramétereket COVID-19 pandémia első éve (CE, 2020.03.11-2021.04.19) vs. megelőző egy év (NCE, 2019.02.01-2020.03.10) összehasonlításában, valamint a korlátozások időszakait (LD1 és LD2, 2020.03.25-2020.06.16 és 2020.09.01-2021.04.19) vetettük össze a korlátozások nélküli időszak (2020.06.17-2020.08.31.) adataival.

Összehasonlítottuk továbbá a CE alatt született klasszikus PKU-s újszülöttek Phe szintjeit és terápiás céltartomány eléréséhez szükséges idejét a NCE alatt született PKU-sok adataival.

## **4 Eredmények**

### **4.1 Egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) indikátorainak felmérése**

#### **4.1.1 HRQoL domének gyakorisága/súlyossága PKU-s betegeinkben**

A vizsgált 36 doménből 29 (80%) alacsony hatással bírt az életminőségre. Kamaszok esetén mérsékelten súlyosak vagy gyakoriak voltak a következő domének: ingerlékenység (medián 50, IQR 25-75), PKU érzelmi hatása (medián 35, IQR 30-45), tápszerek nem megfelelő fogyasztása esetén érzett büntudat (medián 37.5, IQR 25–62.5), fehérjeszegény diétás előírások követése (medián 28.1, IQR 18.8–46.9), PKU-s diéta gyakorlati hatásai (medián 32.1, IQR 14.3–42.9). A szülői válaszok alapján mérsékelt súlyosságot jelent az életminőségre a PKU érzelmi hatása (medián 31.3, IQR 14.1–43.8).

Jelentős hatással bír az életminőségre kamaszok esetében az ételek élvezete, íze (medián 62.5, IQR 25–75).

**4.1.2** Legsúlyosabban és legkevésbé érintett domének az egyes modulokon belül (tünetek, általános modul, tápszer, diétás fehérjemegszorítás)

	Tünetek	Általános	Tápszer	Diétás fehérjemegszorítás
Legjelentősebb domén kamaszok esetében	Ingerlékenység (medián 50, IQR 25-75)	PKU érzelmi hatásai (medián 35, IQR 30-45)	Bűntudat gyenge adh. esetén (medián 37.5, IQR 25-65.2)	Ételek élvezete (medián 62-5, IQR 25-75)
Legkevésbé jelentős domén kamaszok esetében	Hasfájás és szorongás (medián 0, IRQ 0-25)	Vérvétellel kapcsolatos szorongás (medián 12.5, IQR 0-25)	Családra gyak. hatás (medián 0, IQR 0-25)	Szociális hatás (medián 10, IQR 3.75-25)
Legjelentősebb domén szülői válaszok alapján	Koncentrációzavar és ingerlékenység (medián 25, IQR 0-50)	PKU érzelmi hatásai (medián 31.3, IQR 14.1- 43.8)	Bűntudat gyenge adh. esetén (medián 25, IQR 0-75)	Ételek élvezete (medián 25, IQR 0-43.75)
Legkevésbé jelentős domén (szülői válaszok)	Fejfájás (medián 0, IQR 0-0)	Gyakorlati és szociális hatások (medián 0, IQR 0-10)	Adh. (medián 0, IQR 0-0)	Adh. (medián0, IQR 0-0)

**1. Táblázat: A legsúlyosabban és legenyhábban érintett domének. IQR: interkvartilis tartomány, gyak.: gyakorolt, adh.: adherencia.**



#### 4.1.3 Leginkább érintett domének az adherencia vonatkozásában

Rossz anyagcsere esetén több domént jeleztek mérsékelt, jelentős, illetve nagyon súlyos hatásúnak.

Gyermekek esetén a szülői válaszok alapján három domén volt mérsékelt hatású: szorongás vérvétel esetén, koncentrációzavar, ingerlékenység, míg jó compliance esetén csak egy domén, a PKU érzelmi hatása.

#### 4.1.4 Van megfigyelhető különbség a jó és rossz anyagcsere státuszú gyermekek között?

Harminc jól és kilenc rosszul diétázó gyermek szüleinek válasza alapján a nem megfelelő együttműködésű csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a fáradékonyság, a lassú gondolkodás és a szorongás. A nem megfelelő anyagcsere státuszú gyermekek családjában több vitát generált a tápszerek használata, viszont jobban élvezték ételeik ízét, feltehetően a kelleténél megengedőbb diéta miatt.

#### 4.1.5 Van megfigyelhető különbség klasszikus PKU vs HPA tekintetében?

Klasszikus PKU-s betegeink családjaira szignifikánsan nagyobb anyagi terhet ró betegségük. Viszont kevésbé szoronganak a vérvételtől, mint HPA-s társaik, feltehetően azért, mert

esetükben gyakoribb ellenőrzés szükséges, így már jobban hozzászoktak.

## **4.2 COVID-19 pandémia alatti és előtti anyagcsere státusz vizsgálata**

4.2.1 Volt-e bármi késés a COVID-19 alatt született PKU-s újszülöttek diagnózisában és terápia elkezdésében?

Hat CE és nyolc megelőző évben született klasszikus PKU-s újszülött adatait elemeztük. A CE született újszülöttek medián 25 nap (IQR 23.25-26) érték el a terápiás céltartományt, hasonlóan az előtte évben születettekhez (medián 23.5 nap, IQR 22.5-24).

4.2.2 Változott a szűrőkártya (DBS) küldésének gyakorisága a pandémia idején?

A 2-12 éves korcsoport DBS szűrőkártyáinak kumulatív gyakorisága nőtt CE idején (1131 vs. 1243), ahogy a medián gyakoriság tekintetében is megfigyelhető volt egy enyhe pozitív trend: 17.5 [IQR 12.5-26.5] vs. 20 [IQR 11-28]. A 13 év feletti gyermekek ugyanannyi szűrőkártyát küldtek.

4.2.3 Megfigyelhető különbség Phe szintekben a pandémia alatt vs. előtt?

A medián Phe szint mindkét csoportban szignifikánsan emelkedett: 5,3%-kal a fiatalabb, 7,5%-kal az idősebb

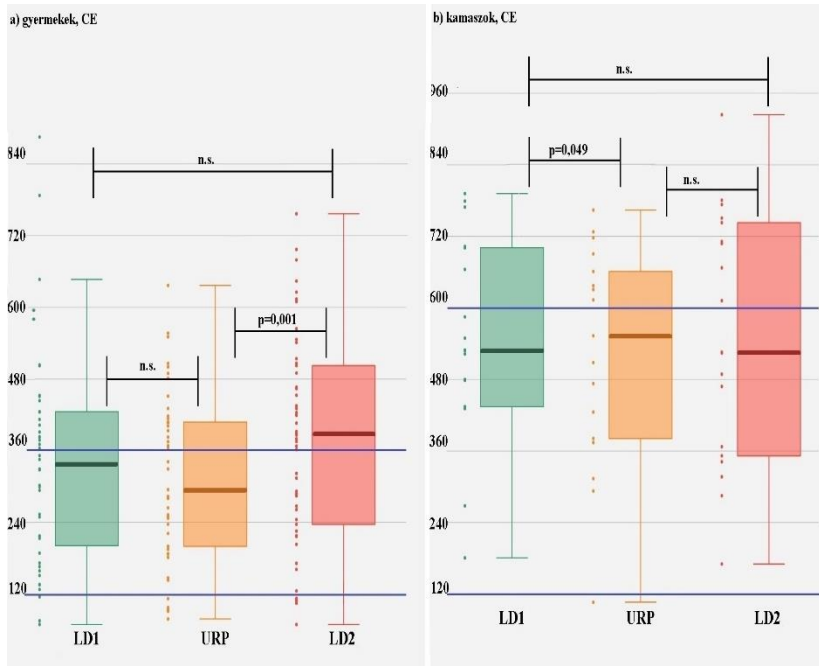
korcsoportban. Kiemelendő azonban, hogy mindkét korcsoport betegeinek Phe szintjei többségében referenciatartományban maradtak. Eredményeinket részletesen tartalmazza a 2. táblázat.

Paraméterek	2-12 évesek	>13 évesek
Medián Phe [IQR]- NCE	321.3 [237.5-461.7]	505.8 [377.2-659.7]
Medián Phe [IQR]- CE	338.6 [247-453.1]	544.0 [438.5-724.8]
p (NCE vs. CE)	<u>0.036</u>	<u>0.009</u>
Terápiás Phe szinttel élő PKU-sok száma - NCE	30 (58.8%)	12 (57.1%)
Terápiás Phe szinttel élő PKU-sok száma - CE	26 (51.0%)	11 (52.3%)
Céltartomány feletti Phe szintű PKU-sok -NCE	20 (39.2%)	7 (33.3%)
Céltartomány feletti Phe szintű PKU-sok - CE	25 (49.0%)	8 (38.1%)

**2. táblázat: Phe szintek és terápiás adherencia CE és NCE idején.**

#### 4.2.4 Metabolikus kontroll a korlátozások idején vs. Korlátozások nélkül

A két korcsoport Phe szintje eltérő módon változott. A 2-12 éves korosztálynak a legszigorúbb korlátozások idején volt a legmagasabb medián Phe szintje (386.5 umol/l). Míg kamaszok esetén a legmagasabb medián Phe szintet (553.3) a korlátozások nélküli időszakban figyeltük meg. Eredményeinket részletesen bemutatja az 1. ábra.



1. ábra: Phe szintek változása a COVID-19 pandémia első évében (CE)

## 5 Következtetések

### 5.1 Életminőség vizsgálat

1. A vizsgált harminchat doménből huszonkilenc kevésbé/nem jelentett hatást betegeink egészséggel kapcsolatos életminőségére, így kijelenthető, hogy betegeink életminősége alapvetően jó.

2. Betegink által leggyakrabban említett panasz volt az ingerlékenység kamaszkorban, valamint koncentrációzavar és ingerlékenység a szülői válaszok alapján.
3. A PKU-val kapcsolatos érzelmi teher és az ételek íze jelentette a legnagyobb nehézséget a vizsgált populációban. A PKU-sok érzelmi életére kiemelt figyelmet kell figyelni.
4. A részleges terápiás hűség az életminőség romlásával jár együtt, ami aláhúzza betegeink rendszeres orvosi és dietetikai kontrolljának fontosságát.

## **5.2 COVID-19 pandémia hatása a PKU-sok anyagcsere státuszára**

1. A COVID-19 pandémia idején született PKU-s újszülöttek ugyanolyan effektíven voltak kiszűrve és kezelve, mint a megelőző időszakban.
2. Betegeink nem küldtek szignifikánsan több szűrőkártyát a COVID-19 pandémia első évében, azonban a 2-12 éves korosztályt tekintve megfigyelhető volt egy enyhe pozitív trend.
3. A medián Phe szintek tekintetében mind a 2-12 éves, mind a kamaszok tekintetében emelkedés volt megfigyelhető. Fontos hangsúlyozni, hogy pácienseink többségében így is referenciatartományon belüli Phe értékeket észleltünk.

4. A COVID-19 érában belül, a Phe szintek eltérő módon változtak a két korosztályban: a 2-12 évesek legmagasabb Phe szintje a legszigorúbb korlátozások idején volt (LD2), míg a kamaszoké a korlátozások nélküli időszakban. Ez alapján úgy tűnik, hogy az anyagcsere státuszt esetlegesen meghatározó tényezők (pl. pénzügyi helyzet, barátok hatása, speciális ételekkel kapcsolatos szégyenérzet, étkezések idejének eltolódása, unaloműző táplálkozás, csökkenő gyakoriságú testmozgás) a kamaszok és a kisebb gyermekek tekintetében eltérő jelentőséggel bírnak, további korcsoportos vizsgálatuk indokolt.

## 6 Saját publikációk jelzése

### 6.1 A tézishez kapcsolódó közlemények

- **Becsei D**, Hiripi R, Kiss E, Szatmári I, Arató A, Reusz G, Szabó AJ, Bókay J, Zsidegh P. Quality of life in children living with PKU - a single-center, cross-sectional, observational study from Hungary. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Nov 16;29:100823. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100823.

**IF: 2.1**

- **Becsei D**, Kiss E, Szatmári I, Arató A, Reusz G, Szabó AJ, Bókay J, Zsidegh P. A retrospective analysis of metabolic control in children with PKU in the COVID-19 era. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Jul 8;32:100897. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100897.

**IF:1.9**

### 6.2 A tézishez szorosan nem kapcsolódó közlemények

- Barta AG, **Becsei D**, Kiss E, Sumánszki C, Simonová E, Reismann P. The Impact of Phenylketonuria on Body Composition in Adults. *Ann Nutr Metab.* 2022;78(2):98-105. IF: 3.9
- **Becsei D**; Pajtók C\*; Körner A, Szabó A. A COVID-19 gyermekgyógyászati vonatkozásai. *ORVOSKÉPZÉS* 2020, 95 (3): 532-538.

- **Becsei D** ; Erni I ; Kiss E ; Simonova E ; Szatmari I ; Szabo AJ ; Zsidegh P ; Bokay J. Cognitive functions in children with PKU. J Inherit Metab Dis. 2018 41 (1):99.

**ΣIF: 7.9**