

## DOMANDE E RISPOSTE

---

### 1. Che cosa è la fenilchetonuria o pku ?

La fenilchetonuria o pku o oligofrenia fenilpiruvica, oggi più precisamente indicata come iperfenilalaninemia di tipo I, è la più comune malattia pediatrica congenita, dovuta alla mutazione recessiva (ovvero che si trasmette solo ad alcuni discendenti e non a tutti) di un gene localizzato sul cromosoma 12 (locus 12q24.1). Il gene codifica la fenilalanina idrossilasi, enzima che converte l'amminoacido fenilalanina in tirosina. L'assenza di questo enzima rende impossibile tale reazione. La fenilalanina è un amminoacido essenziale per l'uomo, e deve essere introdotto nella dieta per consentire la sintesi di specifiche proteine. Tuttavia, un suo eccesso, per evitare danni all'organismo, determina la conversione in tirosina. I bambini affetti da fenilchetonuria, in assenza della fenilalanina idrossilasi, accumulano fenilalanina. Quest'ultima viene convertita in acido fenilpiruvico, che causa seri danni al sistema nervoso centrale: può provocare ritardo mentale, ritardo nell'accrescimento e morte precoce. Questa malattia genetica ha inoltre effetti pleiotropici: l'incapacità di sintetizzare tirosina si ripercuote sulla produzione di proteine fondamentali come gli ormoni tiroxina e adrenalina e la melanina. Di conseguenza, persona affette da PKU hanno carnagione e occhi chiari per mancanza di melanina, e possiedono livelli assai bassi di adrenalina.

### 2. Che cosa sono le malattie rare ?

Le malattie rare sono definite tali quando colpiscono non più di 5 su 10.000 cittadini nella popolazione comunitaria. Al fine di assicurare specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare è istituita, mediante il D.M. 279/2001, la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare.

### 3. Cosa si intende per screening ?

Viste le gravi conseguenze a cui vanno incontro i fenilchetonurici, gli stati americani ed europei hanno istituito indagini su tutti i neonati per la diagnosi precoce della PKU. L'analisi eseguita è il [test di Guthrie](#). Consiste nel porre una goccia di sangue su un disco di carta da filtro, messo in seguito in contatto con una coltura del batterio *Bacillus subtilis* a cui è stata aggiunta  $\beta$ -2-tienialanina, che inibisce la crescita batterica. In presenza di fenilalanina, l'inibizione viene contrastata e i batteri sopravvivono. Una continuazione della crescita batterica è quindi segnale di alti livelli di fenilalanina, ed è necessario che il neonato sia sottoposto a ulteriori analisi.

### 4. Che cosa sono le Malattie Metaboliche Ereditarie ?

Le malattie metaboliche ereditarie, definite anche errori congeniti del metabolismo, sono un gruppo di malattie genetiche causate dal deficit parziale o totale di una specifica attività enzimatica oppure di una proteina che ha la funzione di trasportare specifici composti attraverso le membrane cellulari.

La via metabolica, quindi, rallenta o si blocca a livello dell'enzima o della proteina carente, con le seguenti possibili conseguenze:

- accumulo dei composti (metaboliti) a monte del difetto;
- prodotto finale della via metabolica scarso o assente;

- attivazione da parte dell'organismo di vie metaboliche 'collaterali' che, solo a volte, riescono ad aggirare parzialmente il blocco.

Le malattie metaboliche ereditarie si manifestano in: forme neonatali a rapida evoluzione con ipotonia, convulsioni, coma e morte, sviluppo di gravi handicap neurologici irreversibili; forme a lenta progressione dove la sintomatologia insorge in età successive con comparsa di ritardo dello sviluppo neuro motorio (ritardo nella deambulazione autonoma e/o nello sviluppo del linguaggio, crisi convulsive, comi improvvisi, rifiuto dell'alimentazione, vomito, segni di insufficienza epatica, ipotonia muscolare, alterazioni scheletriche, segni di insufficienza del midollo osseo).

Data la trasmissione genetica di tali malattie ne consegue la possibilità di ricorrenza della stessa sintomatologia in più soggetti dello stesso nucleo familiare e, come fattore favorente, la consanguineità dei genitori. Lo studio dei soggetti malati permette non solo di trattare le forme curabili ma di riconoscere gli altri soggetti affetti nello stesso nucleo familiare. Per le forme più frequenti di malattie metaboliche ereditarie è previsto lo screening alla nascita.

Molte di queste patologie sono curabili attraverso l'eliminazione dalla dieta delle fonti alimentari dei metaboliti interessati dal blocco enzimatico e con l'utilizzazione di farmaci e cofattori enzimatici (vitamine ad alte dosi) in grado di facilitare la depurazione dell'organismo dai prodotti tossici.

### **5. Che cosa è la fenilalanina ?.**

La fenilalanina è un aminoacido essenziale che partecipa alla costituzione delle più comuni proteine alimentari e viene normalmente metabolizzato a tirosina da un enzima specifico, la fenilalaninidrossilasi. L'assunzione di questo aminoacido, presente in tutti gli alimenti proteici, può creare problemi solo a chi è affetto da fenilchetonuria, un difetto genetico caratterizzato dalla mancata produzione dell'enzima fenilalaninidrossilasi, che si traduce nel blocco della principale via di distruzione dell'aminoacido. Nei neonati e fino alla pubertà, l'accumulo di fenilalanina nel sangue, nelle urine e nei tessuti, può provocare un mancato sviluppo del sistema nervoso centrale che si traduce in un ritardo neuromotorio e psichico. Se la malattia viene identificata alla nascita, un trattamento precoce e ben seguito rende possibile uno sviluppo normale e previene la compromissione del sistema nervoso centrale. Un regime dietetico comprendente piccole quantità di fenilalanina permette infatti un accrescimento ed uno sviluppo normali, prevenendo l'accumulo di fenilalanina e dei suoi metaboliti dannosi per l'organismo.

Per finire, le ricordo che una fonte di fenilalanina è rappresentata dall'aspartame, una sostanza presente in numerosi edulcoranti artificiali e nei cibi 'light'.

### **6. Come si manifesta la fenilchetonuria ?**

La manifestazione principale della fenilchetonuria è il ritardo mentale. Tuttavia il ritardo mentale si può prevenire con un'alimentazione corretta, limitando l'assunzione di fenilalanina; in questo modo è possibile prevenire i danni provocati, in particolare sul sistema nervoso centrale, dall'accumulo dell'amminoacido. Poiché la fenilalanina è presente in molti alimenti, la dieta risulta in pratica costituita da minime quantità di proteine di origine animale, e' necessaria l'assunzione di integratori dietetici per garantire un adeguato apporto calorico e degli altri amminoacidi, essenziali per una crescita corretta. La forma benigna non-PKU HPA non richiede trattamento ed è compatibile con un'alimentazione normale. Un tempo si riteneva che fosse sufficiente osservare il regime alimentare particolare fino alla pubertà, oggi molti esperti ritengono che sarebbe meglio continuare la dieta per tutta la vita.

### **7. Quali sono le cause della fenilchetonuria ?**

La causa è rappresentata da alterazioni genetiche che provocano la carenza dell'enzima fenilalanina idrossilasi. Questo enzima è responsabile del metabolismo della fenilalanina, un amminoacido presente nelle cellule di tutti gli esseri viventi. Quando l'enzima non funziona in maniera corretta, la fenilalanina non viene trasformata in tirosina e si accumula nei tessuti, provocando danni all'organismo. Le conseguenze più gravi si hanno sullo sviluppo del sistema nervoso centrale: al ritardo mentale si associano spesso manifestazioni di tipo neurologico (ipercinesia, epilessia). A livello cutaneo è presente una caratteristica pigmentazione chiara (capelli biondi ed occhi celesti).

### **8. Come si trasmette la fenilchetonuria ?**

La PKU si trasmette con modalità autosomico-recessiva. Questo significa che negli individui malati entrambe le copie del gene che codifica per la fenilalanina idrossilasi sono alterate. Gli individui che possiedono una copia alterata del gene e una normale sono invece privi di ogni sintomo, ma sono portatori sani. Potranno nascere bambini affetti da fenilchetonuria solo se entrambi i genitori sono portatori sani. Due genitori portatori sani avranno una probabilità del 25 % di avere figli affetti; dalla stessa unione i figli avranno una probabilità su due di nascere portatori sani, come i genitori. Il gene che se mutato provoca la fenilchetonuria è stato isolato ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 12. Dal momento che le mutazioni che possono causare la malattia sono oltre 400, l'analisi molecolare non è usata di routine nella diagnosi, che si avvale invece del più semplice ed economico test di Guthrie.

### **9. Il ritardo mentale si può evitare ?**

Il ritardo mentale si può prevenire con un'alimentazione corretta, limitando l'assunzione di fenilalanina; in questo modo è possibile prevenire i danni provocati, in particolare sul sistema nervoso centrale, dall'accumulo dell'amminoacido. Poiché la fenilalanina è presente in molti alimenti, la dieta risulta in pratica costituita da minime quantità di proteine di origine animale, e' necessaria l'assunzione di integratori dietetici per garantire un adeguato apporto calorico e degli altri amminoacidi, essenziali per una crescita corretta. La forma benigna non-PKU HPA non richiede trattamento ed è compatibile con un'alimentazione normale. Un tempo si riteneva che fosse sufficiente osservare il regime alimentare particolare fino alla pubertà, oggi molti esperti ritengono che sarebbe meglio continuare la dieta per tutta la vita.

### **10. Esiste una terapia ?**

Grazie alla diagnosi precoce e ad un'opportuna dieta è possibile prevenire completamente il manifestarsi dei gravi sintomi della fenilchetonuria. Tuttavia, la dieta, per essere efficace, deve essere adottata con estremo rigore e i suoi risultati devono essere controllati da regolari valutazioni dei livelli plasmatici di fenilalanina. Per le donne fenilchetonuriche che decidono di intraprendere una gravidanza, è indispensabile osservare uno strettissimo regime dietetico che mantenga la concentrazione della fenilalanina nei limiti indicati. Le madri fenilchetonuriche, che non hanno iniziato una dieta prima del concepimento e non l'hanno osservata accuratamente per tutto il periodo della gravidanza, hanno un rischio molto elevato di avere figli con ritardo mentale e malformazioni congenite (fetopatia da fenilchetonuria materna). Queste indicazioni valgono non solo per le madri che presentano una forma grave di PKU, ma anche per le donne che presentano la forma benigna, non-PKU HPA.

### **11. Qual è la frequenza di comparsa della fenilchetonuria ?**

La frequenza è di 1 su 10000 nati, indipendentemente dal sesso.

### **12. Quali sono le forme di fenilchetonuria ?**

Un individuo sano, non pku, ha dei valori che non superano i 2mg di fenilalanina per decilitro di sangue. Un individuo portatore sano ha dei valori più alti rispetto alle persone sane perché ha maggiore difficoltà a metabolizzare la fenilalanina ma non supera i 2mg/dl.

**Iperfenilalaninemia:** quando i valori di fenilalanina nel sangue, a dieta libera, sono inferiori a 6mg/dl ma superiori a 2mg/dl. Anche in questi casi in Italia è prevista la dietoterapia e il mix di aminoacidi a supporto di una corretta alimentazione. Per aiutare a capire quanta fenilalanina può tollerare un paziente nella propria dieta si distinguono 3 tipologie di PKU.

**Fenilchetonuria (PKU) lieve:** quando i valori di fenilalanina nel sangue, a dieta libera, sono tra 6mg/dl e 10mg/dl e l'individuo può metabolizzare giornalmente circa 400-600 mg circa di fenilalanina.

**Fenilchetonuria (PKU) moderata:** quando i valori di fenilalanina nel sangue, a dieta libera, sono tra 10mg/dl e 20mg/dl e l'individuo può metabolizzare giornalmente 350-400 mg di fenilalanina.

**Fenilchetonuria (PKU) classica (o severa):** quando i valori di fenilalanina nel sangue, a dieta libera, sono superiori a 20mg/dl e l'individuo metabolizza quantità di fenilalanina inferiori a 250-350 mg. Si parla poi di:

**Fenilchetonuria benigna:** quando, nonostante si abbia la patologia non si hanno effetti, anche a dieta libera.

**Fenilchetonuria maligna (o deficit da BH4):** E' una forma rara che colpisce dall'1 al 5% dei bambini fenilchetonurici. Questa forma è dovuta a un deficit del cofattore enzimatico tetraidrobiopterina (BH4). Per questa forma la dietoterapia non è sufficiente, occorre la somministrazione orale di BH4, il cofattore che attiva l'enzima e permette la metabolizzazione della fenilalanina e altri farmaci.

La BH4 è somministrata a orari precisi, in quantità relativa al peso corporeo del paziente e più volte al giorno. Questa attiva la fenilalanina idrossilasi che provvede a smaltire la fenilalanina. La terapia farmacologica, a differenza della dietoterapia nella PKU, non garantisce ancora il corretto sviluppo cerebrale. La diagnosi prenatale di una eventuale forma di fenilchetonuria dovuta a deficit di BH4 su un feto durante la gravidanza è possibile impiegando analisi su amniociti in coltura. Queste analisi sono anche in grado di rilevare mutazioni specifiche. Esistono 2 tipologie di deficit da BH4: **deficit di sintesi della diidropterina (PTPS)** e **deficit di diidropteridina reduttasi (DHPR)**. Il termine PKU maligna non viene più molto usato preferendo il termine deficit da BH4.

### **13. Cosa deve fare una donna con fenilchetonuria, prima di una gravidanza ?**

E' indispensabile che le donne fenilchetonuriche che decidono di intraprendere una gravidanza seguano, ancora prima del concepimento, uno strettissimo regime dietetico che mantenga la concentrazione della fenilalanina nei limiti indicati. Le madri fenilchetonuriche, che non hanno iniziato una dieta prima del concepimento e non l'hanno osservata accuratamente per tutto il periodo della gravidanza, hanno un rischio molto elevato di avere figli con ritardo mentale e malformazioni congenite (fetopatia da fenilchetonuria materna). Queste indicazioni valgono non solo per le madri che presentano una forma grave di PKU, ma anche per le donne che presentano la forma benigna, non-PKU HPA. La forma benigna della malattia, che è asintomatica nella madre, potrebbe rivelarsi particolarmente insidiosa per il feto.

### **14. E' possibile effettuare la diagnosi prenatale ?**

La diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio è oggi possibile con un approccio di tipo molecolare (analisi del DNA). In Italia la sua applicazione ha trovato un impiego limitato dato che comunque tutti i neonati nel nostro paese vengono sottoposti al test neonatale di Guthrie e, in caso di positività, è possibile intervenire con una dieta per

evitare le conseguenze della malattia. La diagnosi prenatale rimane comunque un'opzione possibile per le coppie a rischio (con uno o più figli fenilchetonurici).

#### **15. Ho una malattia rara: cosa devo fare ?**

Una volta formulata la diagnosi, lo specialista del centro competente rilascia al paziente il certificato di malattia rara. Tale certificato ha durata illimitata e validità nazionale. **ATTENZIONE:** Il certificato può essere rilasciato da qualsiasi centro competente italiano, non necessariamente da quelli della Regione di residenza. **ATTENZIONE:** solo gli ospedali riconosciuti ufficialmente dalle Regioni possono rilasciare la certificazione.

#### **16. Qual è il riferimento legislativo per le malattie rare in Italia ?**

In Italia, secondo il [decreto n. 279 del 18 maggio 2001](#), esiste un elenco ben definito di malattie rare per le quali il Sistema Sanitario Nazionale riconosce l'esenzione.

**ATTENZIONE:** Secondo la legge italiana, attualmente, non tutte le malattie rare hanno diritto all'esenzione, ma solo quelle presenti nell'elenco della legge 279/2001.

Ogni Regione ha individuato degli ospedali competenti per le malattie rare. Nella legge 279/2001 questi ospedali vengono chiamati "centri di riferimento".

URL di riferimento: <http://www.pku.altervista.org/index.php>