

GRAZIELLA NASSIMBENI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Martina arrivava alla nostra osservazione all'età di 15 mesi per un ritardo psicomotorio e note dismorfiche. Era nata a termine da parto spontaneo senza sofferenza fetto-natale, di basso peso neonatale (2450 g) e con microcefalia (26,6 cm). Dal 5° mese di vita intrauterina c'era stato un rallentamento della crescita della circonferenza cranica e della lunghezza che non aveva trovato interpretazione: negati problemi materno-placentari, infezioni, assunzione di farmaci, sostanze alcoliche o tossiche durante la gravidanza. Veniva solo riferito un transitorio innalzamento delle transaminasi negli ultimi 20 giorni di gravidanza, a risoluzione spontanea. L'adattamento neonatale era avvenuto senza problemi e la bambina non aveva presentato problemi di rilievo se non che la crescita staturale e della circonferenza cranica si mantenevano sempre al di sotto del 3° percentile; inoltre si rendeva sempre più evidente una progressiva difficoltà nelle acquisizioni psicomotorie. Al momento del ricovero la bambina presentava un'ipotonia assiale, non era in grado di mantenere la posizione seduta autonomamente; l'età di sviluppo psicomotorio globale secondo Brunet-Lé-

zine era di 10 mesi, con maggiore compromissione della componente motoria: il controllo posturale infatti era pari a 8 mesi. Obiettivamente la bambina presentava uno squilibrio peso/altezza a favore del peso (peso al 3°-10° percentile e lunghezza al di sotto del 3°), una microcefalia (42 cm " 3° percentile), e una facies particolare (Figura 1). A parte un atteggiamento di valgismo del piede sinistro con alluce a martello e 2° dito in estensione, la restante obiettività era negativa.

Gli esami effettuati escludevano un'infezione connatale, un problema ormonale (ormoni tiroidei, paratormone, calcio, fosforo e fosfatasi alcalina, età scheletrica) o cromosomico (mappa cromosomica nella norma). La TAC cerebrale non dimostrava atrofia cerebrale; l'esame oculistico e cardiologico escludevano patologie associate. Dall'anamnesi era emerso che Martina era secondogenita di genitori non consanguinei e che il fratello di 9 anni (Figura 2) presentava un importante ritardo mentale di origine non determinata. Portato anche il fratello alla nostra osservazione, si resero evidenti una microcefalia e una facies particolare...



Figura 1



Figura 2

Fenilchetonuria materna

Entrambi i fratelli presentavano microcefalia, ritardo mentale e facies sui generis. Tra le molteplici cause di microcefalia a insorgenza prenatale, rimaneva da indagare quella di fenilchetonuria (PKU) materna¹. E infatti il dosaggio della fenilchetonuria materna (1591 $\mu\text{mol/l}$) confermò il sospetto. La mamma era pertanto affetta da fenilchetonuria classica ma, non presentando un quadro tipico di PKU con importante deficit intellettivo, questa era passata inosservata.

La condizione di iperfenilalaninemia materna non trattata durante la gravidanza espone il feto ad alto rischio di ritardo di crescita intrauterina e basso peso neonatale, microcefalia, ritardo mentale e malformazioni. L'effetto teratogenico della fenilalanina è tanto più alto quanto maggiore è il suo livello sierico e quanto meno tempestivamente viene iniziata la dieta durante la gestazione. Nella fenilchetonuria classica, definita per valori di fenilalanina superiori a 1200 $\mu\text{mol/l}$, tali complicazioni sono frequenti con incidenza del 92% per ritardo mentale, 73% per microcefalia, 12% per cardiopatie congenite e del 40% per il basso peso neonatale².

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica trasmessa come carattere autosomico recessivo con un'incidenza di 1:12.500. Descritta per la prima volta nel 1934 dal norvegese Asbjorn Folling come oligofrenia fenilpiruvica³, deve il suo nome attuale a Penrose e Quastel (1937). Le sue manifestazioni cliniche sono legate all'eccesso di fenilalanina sierica che non viene idrossilata per inefficienza o mancanza dell'enzima fenilalanina-idrossilasi. Il gene che codifica per questo enzima si trova sul cromosoma 12 e la sua mutazione, di cui se ne conoscono almeno 200 varianti, è responsabile del polimorfismo clinico della PKU⁴. Infatti, accanto alla PKU classica con grave ritardo mentale dovuto all'azione tossica della fenilalanina sul sistema nervoso centrale, esistono altri disordini del suo metabolismo, inquadrabili nel gruppo delle iperfenilalaninemie⁵; un'attività enzimatica residua permette livelli ematici di fenilalaninemia più bassi della forma classica e le capacità intellettive sono normali o ai limiti inferiori della norma.

Riferendoci al deficit di fenilalanina-idrossilasi, la PKU può essere suddivisa nella forma classica quando la fenilalanina ha valori > 1200 $\mu\text{mol/l}$ e nelle iperfenilalaninemie quando i valori sono compresi tra 120 e 720 $\mu\text{mol/l}$. Esiste una variante della PKU, inizialmente definita atipica o maligna, in cui è difetto la sintesi o la rigenerazione del cofattore comune alle idrossilasi per gli aminoacidi aromatici, ossia la tetraidropterina. Si tratta di una forma più grave della PKU classica con precoce, grave e progressivo quadro neuropatologico non responsivo alla sola dieta ristretta in fenilalanina. Nella popolazione italiana il difetto di diidropteridina-reduttasi è il più frequente difetto metabolico in queste forme^{6,7}. La fenilalanina oltre ad un'azione tossica nei soggetti con PKU ha un'azione teratogenica ed è responsabile della fenilchetonuria materna, un'embriofetopatia caratterizzata da ritardo di crescita intrauterina, microcefalia, cardiopatie malformative, ritardo mentale e malformazioni scheletriche^{2,8-11}.

Molti lavori collaborativi internazionali sottolineano la necessità della dieta priva di fenilalanina, da mantenere per tutto il de-

corso della gravidanza^{2,9,11-15} e da intraprendere, secondo la maggioranza degli autori, prima del concepimento. In una recente esperienza viene invece riportato che il rischio di danno al feto aumenta se la dieta viene intrapresa dopo la 10^a settimana di gestazione; nessun beneficio se intrapresa dopo la 20^a settimana¹⁵. I valori ideali di fenilalaninemia materna dovrebbero essere mantenuti tra i 50 e 150 $\mu\text{mol/l}$, dal momento che la placenta ha la capacità di concentrare due volte la fenilalanina in favore del feto^{12,19} e quindi di esporlo a valori due volte più alti di quelli ematici della madre. La carenza di tirosina sembra concorrere al danno^{12,19} tanto che viene consigliata la supplementazione in gravidanza per mantenere livelli sierici compresi tra 60 e 90 $\mu\text{mol/l}$. Comunque è dimostrato che il livello sierico di fenilalanina ha una correlazione diretta con la gravità del quadro clinico e in particolare con il quoziente intellettivo e inversa con la microcefalia (anche se il riscontro di quest'ultima non è un indicatore accurato della severità dell'insufficienza mentale in quanto vi può essere microcefalia).

Il problema della fenilchetonuria materna è un problema oggi ancora più reale di quanto si pensi, proprio per l'introduzione dello screening di Guthrie e Susi (1963). Per questo motivo infatti tutte le femmine malate, venendo sottoposte alla dieta senza fenilalanina (introdotta da Bickel nel 1954), raggiungono l'età fertile con capacità intellettive normali; non essendo posto un limite preciso su quando sospendere la dieta dopo l'età pediatrica, molto spesso intraprendono una gravidanza senza essere al corrente dei potenziali rischi di teratogenicità della loro condizione in assenza di dieta. In questo decennio 2000 donne fenilchetonuriche saranno in età fertile¹³ con tutte le conseguenze di una gravidanza che non sia protetta dalle opportune misure dietetiche. Quindi, di fronte a una microcefalia isolata, con maggiore o minore ritardo mentale e presenza di dismorfismi, va indagata la possibilità di una fenilalaninemia materna; particolarmente importante dove, come nel nostro caso, vi sia un fratello con microcefalia e ritardo mentale non inquadrato (1 donna su 80, che abbia un figlio microcefalico con deficit mentale, ha la probabilità di essere iperfenilalaninemica)⁵.

Infine, merita sottolineare che le donne fenilpiruviche, individuate con lo screening e adeguatamente trattate in età pediatrica, raggiungendo l'età fertile aumenteranno i portatori della malattia nella popolazione; infatti il 10% dei figli di PKU lo è contro il 2% della popolazione; non solo, ma aumenterà anche quel 10% di PKU classiche tra i figli di PKU che era molto al di sotto del 50% dell'atteso⁹, proprio perché in era prescreening le donne arrivavano in età fertile in condizioni intellettive non autonome e quindi non in grado di procreare. Tutto questo sottolinea l'opportunità della dieta in età fertile e dell'attenta indagine di ogni sospetto.

Il nostro caso mostra come il sospetto sia fondato anche quando la madre non esprima i caratteri clinici attesi della PKU; questa infatti ha un'ampia variabilità di espressione clinica, che va dalla normalità al grave deficit mentale. Naturalmente la condizione di PKU materna non implica che i figli ne siano affetti: i nostri due fratelli avevano uno screening neonatale negativo. Va infine ribadita l'importanza di intraprendere la dieta prima della gravidanza, e ci si chiede se tutte le donne con PKU non debbano piuttosto mantenerla per tutta l'età fertile.

Bibliografia

1. Nelson: Microcephaly. *Textbook of Pediatrics*. Fourteenth Edition, 1988.
2. Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *NEJM*, 303, 1202-8, 1980.
3. Folling I: The discovery of phenylketonuria. *Acta Paed*, Suppl 407, 4-10, 1994.
4. Eisensmith RC, Martinez DR, Kuzmin AL et al: Molecular basis of phenylketonuria and a correlation between genotype and phenotype in a heterogeneous southeastern US population. *Pediatrics* 97, 512-16, 1996.
5. Jardin LB, Palma-Dias R, Silva LCS et al: Maternal hyperphenylalaninaemia as a cause of microcephaly and mental retardation. *Acta Paediatr* 85, 943-6, 1996.
6. Ferraris S, Guardamagna O, Biasetti S et al: Difetto di diidropteridina reduttasi: il più italiano tra i difetti di tetrabiopterina. *RIP* 14, 170-77, 1988.
7. Valvasina R, Riva E, Longhi R et al: Studio dell'escrezione urinaria delle pterine in pazienti iperfenilalaninemicici e fenilchetonurici. *RIP* 16, 13-17, 1990.
8. Lipson A, Beuhler B, Bartley J et al: Maternal hyperphenylalaninemia fetal effects. *J Ped* 104, 216-20, 1984.
9. Levy HL, Waisbren SE: Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *NEJM* 309, 1269-74, 1983.
10. Superti-Furga A, Steinmann B, Duc G, Gitzelmann R: Maternal phenylketonuria syndrome in cousins caused by mild, unrecognized phenylketonuria in their mothers homozygous for the phenylalanine hydroxylase Arg-261-Gln mutation. *Eur J Ped* 150, 493-97, 1991.
11. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE et al: New England Maternal PKU Project: Prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcome. *J Ped* 110, 391-97, 1987.
12. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria: Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 68, 426-27, 1993.
13. Drogari E, Beasley M, Smith J, Lloyd JK: Timing of strict diet in relation to fetal damage in maternal phenylketonuria. *Lancet*, ii, 927-30, 1987.
14. Thompson GN, Francis DEM, Kirby DM, Compton R: Pregnancy in phenylketonuria: dietary treatment aimed at normalising maternal plasma phenylalanine concentration. *Arch Dis Child* 66, 1346-49, 1991.
15. Koch R, Levy HL, Matalon R et al: The international collaborative study of maternal phenylketonuria: status report 1994. *Acta Paed*, Suppl 407, 11-19, 1994.
16. Waisbren SE, Levy HL: Effects of untreated maternal hyperphenylalaninemia on the fetus: Further study of families identified by routine cord blood screening. *J Ped* 116, 926-29, 1990.
17. Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D et al: Maternal mild hyperphenylalaninemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet* 344, 1589-93, 1994.
18. Bachman RP, Schoen EJ, Backstrom MV et al: Phenylalanine embryopathy in three siblings: implications of maternal diet therapy. *AJDC* 147, 22-23, 1993.
19. Kudo Y, Boyd CAR: Placental Tyrosine transport and maternal phenylketonuria. *Acta Paed* 85, 109-10, 1996.
20. Ponzzone A: Prevenzione con screening: l'esempio della fenilchetonuria. *RIP* 14, 596-610, 1988.