



LA FENILCHETONURIA

La fenilchetonuria non solo è la malattia metabolica che per prima è stata diagnosticata allo screening neonatale (il test di Guthrie è nato negli anni '60 ed è stato introdotto in Italia a partire dagli anni '70), ma è anche la prima forma di ritardo mentale che ha ricevuto una spiegazione biochimica. La malattia, se non trattata, causa rapidamente un grave ritardo mentale. Il danno cerebrale è verosimilmente dovuto all'accumulo di fenilalanina nel sangue: la fenilalanina (Phe) è tossica per i neuroni e compete con altri aminoacidi a livello della barriera ematoencefalica, alterando così la produzione di neurotrasmettitori. Tanto il danno cerebrale è severo e tanto è semplice prevenirlo: una dieta povera di fenilalanina, avviata entro i primi 21 giorni di vita, è sufficiente a consentire un normale sviluppo intellettivo.

L'alterazione metabolica che provoca la fenilchetonuria consiste nell'assenza/malfunzionamento della fenilalanina idrossilasi, enzima che catalizza la trasformazione della fenilalanina in tirosina (Figura 1). In seguito a questo blocco enzimatico, la fenilalanina si accumula nel sangue e viene poi escreta sotto forma di fenilchetoni nelle urine, da cui il nome fenilchetonuria.

Esistono altre malattie legate ad alterazioni biochimiche del metabolismo della fenilalanina; sono molto più rare e presuppongono una gestione diversa e più complessa del problema. Non ne parleremo in questo "flash".

La parola chiave nella gestione dei pazienti con fenilchetonuria è **tolleranza**: un paziente in cui l'enzima è assente tollererà solo minimi introiti di fenilalanina con la dieta (circa 350 mg al giorno, che corrispondono ad esempio a 40 g di mozzarella o a 1 hg di pastasciutta) e verrà identificato come forma classica; un paziente con enzima

mal funzionante, invece, riuscirà a metabolizzare un po' più fenilalanina e quindi a tollerarne introiti fino a 500 mg/die o fino a 600 mg/die e verrà identificato rispettivamente come forma moderata o come forma lieve (Tabella I). Esiste poi il riscontro (sempre a partenza dallo screening neonatale) di pazienti che presentano livelli ematici di fenilalanina superiori ai range di normalità, ma che non risultano tossici per il SNC: la condizione viene etichettata come iperfenilalaninemia e non necessita di terapia dietetica (Tabella II).

La fenilalanina si trova in tutti i cibi contenenti proteine, ne sono quindi più ricchi i cibi ad alto contenuto proteico quali carne, uova, pesce, latte e latticini. In realtà per i pazienti con fenilchetonuria anche il contenuto proteico (e di fenilalanina) presente in un piatto di pasta o riso risulta spesso eccessivo (Tabella II).

Come impostare la dieta in un paziente con fenilchetonuria. Il concetto base è sempre quello di partire da quanta fenilalanina il paziente tollera. La tolleranza si ipotizza già vedendo i valori di fenilalanina che il paziente pre-

CLASSIFICAZIONE DELLA FENILCHETONURIA (PKU)

Categoria	Livelli di Phe* in dieta libera	Quantità di Phe tollerata
PKU classica	> 20 mg/dl	300-350 mg/die
PKU moderata**	10-20 mg/dl	350-500 mg/die
PKU lieve**	6-10 mg/dl	400-600 mg/die
Iperfenilalaninemia persistente	2-6 mg/dl	Controlli, non dieta

*Valori normali fino a 2 mg/dl; **In chi risponde al BH₄ non serve la dieta

Tabella I

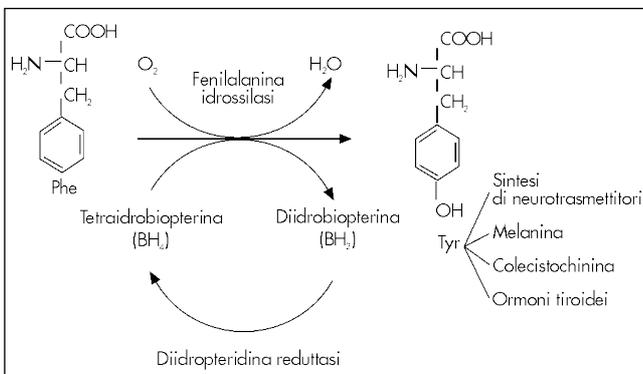


Figura 1. Schema che illustra il metabolismo della fenilalanina a tirosina. L'enzima catalizza la reazione utilizzando la tetraidrobiopterina (BH₄) come indispensabile coenzima. La tirosina, a sua volta, è necessaria per la sintesi di numerosi neurotrasmettitori.

CIBI RICCHI DI FENILALANINA

- Carne
- Pesce
- Latte - Formaggio - Uova
- Fagioli
- Mandorle
- Noccioline
- Banane
- Bevande con aspartame
- Cereali
- ... 50 g di mozzarella = 400 mg di fenilalanina

Tabella II



senta a dieta libera; si deduce poi da quanta fenilalanina/proteine può mangiare senza superare i valori di fenilalaninemia previsti per l'età.

Esistono infatti dei range di sicurezza per la fenilalaninemia previsti dalla letteratura entro cui mantenere i pazienti e che permettono loro una crescita adeguata e, nello stesso tempo, prevengono il danno neurologico.

Esistono quindi alcune regole base a cui far riferimento nell'impostare la dieta:

1. Eliminare i cibi ad alto contenuto proteico senza però togliere totalmente l'apporto di fenilalanina che è un aminoacido essenziale ed è indispensabile alla produzione delle proteine dei tessuti dell'organismo. L'apporto di fenilalanina verrà garantito utilizzando cibi moderatamente proteici, in dosi proporzionali alla quantità di fenilalanina tollerata nei diversi casi.

2. Incoraggiare il consumo di alimenti naturalmente poveri di fenilalanina (frutta e verdura) e cibi speciali apoproteici (in commercio si trovano pasta, biscotti, pane...) per raggiungere la quota energetica adeguata per l'età.

3. Per garantire poi un adeguato apporto di proteine all'organismo in crescita (e senza dare troppa fenilalanina) utilizzare le supplementazioni con aminoacidi disponibili appositamente in commercio.

4. Non dimenticare infine di supplementare vitamine del gruppo B, calcio, vitamina D e acidi grassi essenziali, di cui la dieta dei pazienti con fenilchetonuria può essere carente.

La teoria è piuttosto semplice. Starà poi alla bravura del medico il fatto di garantire una adeguata compliance del piccolo paziente, riuscendo ad elaborare una dieta bilanciata, ma nello stesso tempo appetibile, gestibile dentro e fuori casa e rispondente alle necessità di un soggetto in continua crescita.

Per quanto tempo fare la dieta. In passato si pensava che la dieta potesse essere sospesa in età adulta, una volta completato lo sviluppo cerebrale. Oggi si sa che gli adulti che liberalizzano la dieta possono sviluppare problemi neurologici e psichiatrici, per cui è opinione condivisa che la dieta vada continuata per tutta la vita.

Gravidanza e fenilchetonuria. La gravidanza per le pazienti con fenilchetonuria è una fase delicata della vita che va programmata adeguatamente insieme al curante. La dieta, in questa fase, infatti, richiede particolari restrizioni e attenzioni in quanto la placenta è, per sua natura, un potente concentratore di aminoacidi (meccanismo di nutrimento per il feto) e quindi concentra anche la fenilalanina nel sangue del feto. La fenilalanina risulta essere

un potente teratogeno per il nascituro e quindi i valori plasmatici di fenilalanina delle madri devono restare necessariamente molto bassi tali, da non essere tossici una volta concentrati dalla placenta. La dieta va iniziata almeno tre mesi prima del concepimento e continuata durante tutta la gravidanza (*Tabella III*).

Le novità terapeutiche. Le novità terapeutiche in questo campo sono numerose. Pare addirittura che a breve (almeno 4 anni) avremo una terapia enzimatica sostitutiva che libererebbe tutti i pazienti dalla schiavitù di una dieta molto stretta.

Vi sono anche molte altre novità, ma quella che certamente merita di essere menzionata è la terapia con tetraidrobiopterina che è già divenuta una realtà tangibile.

Molti pazienti con PKU lieve/moderata, infatti, attualmente si giovano della terapia con tetraidrobiopterina (BH₄). La tetraidrobiopterina è il naturale coenzima della fenilalanina idrossilasi (*Figura 1*). Ci sono ormai numerose evidenze in letteratura che dimostrano come la supplementazione con BH₄ nei pazienti in cui vi è una attività enzimatica residua (per l'appunto forme moderate/lievi) possa stimolare l'attività della fenilalanina idrossilasi permettendo di liberalizzare completamente la dieta. È quindi importante ricordare che in questi pazienti va sempre valutata la responsività alla supplementazione con un test da carico con BH₄.

SINDROME DI PKU MATERNA

- Ritardo psicomotorio (92%)
- Microcefalia (73%)
- Dismorfismi facciali
- IUGR (40%)
- Cardiopatia congenita (12-15%)

Tabella III

Bibliografia di riferimento

- Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive Phenylalanine Hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004;82:101-11.
- Dixon M, MacDonald A, White F. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Defects; Phenylketonuria. In: Lawson M, Shaw V (eds). *Clinical Paediatric Dietetics 3rd Edition*. Oxford: Blackwell Science, 2007:309-32.
- Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005;90:143-6.

Tratto da Confronti 2009, relazione di Irene Bruno Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Irene Bruno
e-mail: brunoi@burlo.trieste.it