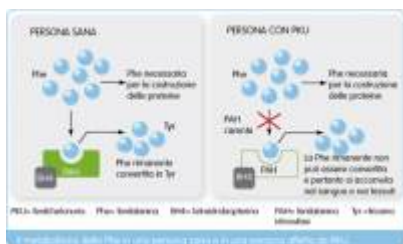


Fenilchetonuria o PKU

Il termine **fenilchetonuria** o **iperfenilalaninemia** indica la presenza di alti tassi di **fenilalanina** (vedi [modello 3D](#)) rispettivamente nelle urine e nel sangue. Ci si riferisce più spesso alla **sindrome fenilchetonurica** o **PKU** (dall'inglese *Phenylketonuria*), una **Malattia Metabolica Ereditaria**, la più comune malattia pediatrica genetica (la sua incidenza nella popolazione italiana è in media di 1:10.000 neonati), dovuta a diversi tipi di mutazioni recessive di un gene localizzato sul **cromosoma 12** (locus 12q24.1), tutte accomunate dal fatto di produrre come effetto finale appunto, fenilchetonuria e iperfenilalaninemia (vedi [filmato](#)).

La fenilchetonuria, è una condizione patologica su base ereditaria dovuta all'incapacità dell'organismo umano di metabolizzare un aminoacido chiamato **fenilalanina** (Phe) presente negli alimenti a contenuto proteico (vedi [enzimopatie](#)). Senza un **trattamento nutrizionale appropriato**, questa malattia crea un **danno irreversibile al cervello** in via di sviluppo del bambino. Negli **adulti** e negli adolescenti, si osservano tempi di reazione rallentati, difficoltà di concentrazione, **scarsa memoria** e instabilità emotiva che porta a reazioni di depressione, ansia e irritabilità.

Eziopatogenesi (cause)



Metabolismo della PKU¹⁾

Il gene mutato non codifica la fenilalanina idrossilasi, **enzima** che, nel fegato, funge da catalizzatore per la trasformazione dell'**aminoacido fenilalanina** in **tirosina** (vedi [modello 3D](#)). L'assenza di questo enzima rende impossibile tale reazione. La fenilalanina in eccesso dà origine ad alcuni composti chimici altamente tossici per il sistema nervoso: sono i fenilchetoni, che vengono poi eliminati con le urine, conferendo ad esse un odore pungente (vedi [filmato](#)).

La fenilalanina è un aminoacido essenziale per l'uomo, che deve essere introdotto nella dieta per consentire la sintesi di molte altre proteine alla base di molteplici processi biochimici.

Clinica

I bambini affetti da fenilchetonuria, con parziale o totale assenza di attività della fenilalanina idrossilasi, presentano un deficit di smaltimento di fenilalanina, che si accumula nel sangue e, invece di essere convertita in tirosina, viene in parte smaltita nelle urine e in parte 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

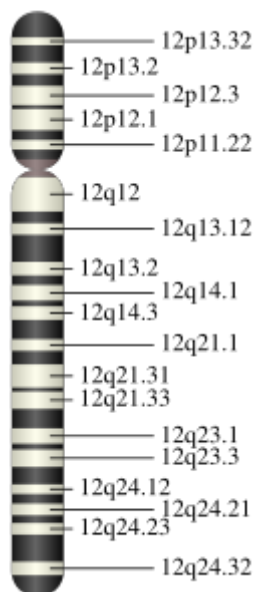
conseguenza, persona affette da PKU hanno carnagione e occhi chiari per mancanza di melanina, e possiedono livelli assai bassi di adrenalina.

I soggetti PKU sono perfettamente normali alla nascita. I primi sintomi della malattia si manifestano intorno al sesto mese. Livelli elevati di fenilalanina nel sangue hanno effetti deleteri sullo sviluppo del bambino e sono spesso associati ad una condizione di ritardo mentale a meno che i livelli della fenilalanina non vengano mantenuti bassi attraverso una dieta controllata. Il meccanismo attraverso cui un livello elevato di fenilalanina nel sangue e nei tessuti sia causa di ritardo mentale non è noto

Una caratteristica comune ai malati di fenilchetonuria sembra essere il colore chiaro dei capelli e degli occhi (il 60 per cento ha i capelli biondi e gli occhi azzurri), perché l'aumento di fenilalanina inibisce anche la sintesi della melanina di modo che i capelli appaiono chiari, sbiaditi e in seguito a una dieta ipoproteica tendono a scurirsi.

Le pazienti affette da PKU che riescono mediante l'adeguata dieta a raggiungere un'età fertile, se a dieta fin dall'inizio della gravidanza, non creano problemi rilevanti al feto che nascerà eterozigote per la PKU, ma sano. Seri problemi si hanno in gravidanze non programmate di donne PKU e, quindi, a dieta libera. I livelli elevati di fenilalanina ematici della madre possono avere effetti teratogeni sul feto. Il feto rischia nei primi due mesi problemi cardiaci e successivamente microcefalia che può comportare un grave ritardo mentale. Durante il parto non si hanno problemi particolari.

Genetica



Locus del
cromosoma 12

Il gene della fenilalanina idrossilasi (PAH) è localizzato sul cromosoma 12 (locus 12q24.1). Sono state individuate circa 500 [mutazioni](#) differenti con una correlazione [genotipo/fenotipo](#) imperfetto. Di queste, il 62% sono mutazioni di sostituzione, il 13% sono mutazioni di delezione, 11% sono mutazioni di "splicing", 2% sono di mutazioni di inserzione, il 5% sono mutazioni non senso. Per una descrizione dettagliata delle mutazioni del gene PAH consultare il sito [PAHdb](#).

L'identificazione delle mutazioni del gene PAH nei soggetti PKU ha un duplice interesse:

- il primo è di potere effettuare un correlazione genotipo/fenotipo quando il soggetto è portatore

di mutazioni di cui l'effetto sul fenotipo è noto; questo permette di controllare la tolleranza, soprattutto nei primi anni di vita, quando la mutazione detta di tipo “*debole*”;

- il secondo interesse è legato all'analisi del carattere BH4-responsivo che si conosce essere legato a certe mutazioni il cui elenco si arricchisce progressivamente, anche se la correlazione genotipo/fenotipo relativamente alla risposta alla BH4 è costante, perché è stato dimostrato che esistono risposte variabili di soggetti che hanno lo stesso genotipo.

Le mutazioni più frequenti del gene PAH che possono essere identificate attraverso test genetici disponibili a livello di diagnostica clinica sono circa 15. Altre mutazioni del gene PAH possono essere identificate attraverso “*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*” (DHPLC) ed il sequenziamento del DNA genomico.

Diagnosi

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 ([screening neonatale](#)) della PKU.

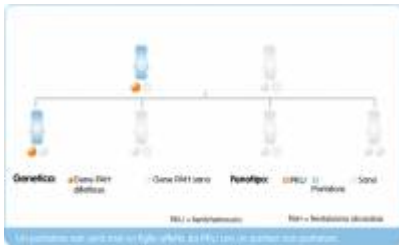
Obbligatorio per legge dal 5 febbraio 1992, in Italia tale screening è praticato a tutti i neonati tra le 42 e le 72 ore di vita. Serve a selezionare due patologie che se curate precocemente garantiscono al bambino una crescita normale: ipotiroidismo congenito e fenilchetonuria (vedi [filmato](#)).

L'analisi può essere eseguita con il [test di Guthrie](#) (che 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 β -2-tienialanina, che inibisce la crescita batterica) o con tecniche più recenti come la [spettrometria di massa tandem](#). 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. La diagnosi viene anche fatta utilizzando sempre il sangue prelevato alla nascita ed analizzandolo con un cromatografo per amminoacidi. Con questo test si hanno meno falsi positivi. Tale accertamento è completamente gratuito e fa parte delle normali cure neonatali.

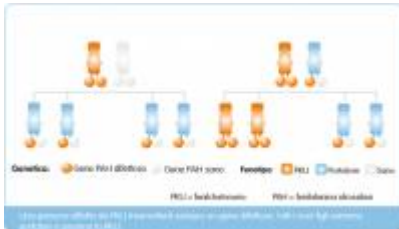
Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale della PKU è eseguita attraverso l'analisi molecolare di campioni di DNA estratti da cellule fetali (amniociti) prelevate attraverso amniocentesi eseguita tra la 15-18 settimana di gestazione. In alternativa la diagnosi prenatale può essere eseguita su cellule dei villi coriali tra la 10-12 settimana di gestazione. Per poter eseguire la diagnosi prenatale è necessario conoscere quali delle varianti alleliche del gene PAH sono presenti nella famiglia. Le madri fenilchetonuriche, devono seguire una dieta durante la gestazione per mantenere bassi i livelli di fenilalanina nel sangue. Non osservare una dieta specifica per la fenilchetonuria per tutto il periodo della gravidanza espone al rischio, molto elevato, di avere figli con ritardo mentale e malformazioni congenite ([fetopatia da fenilchetonuria materna](#)).

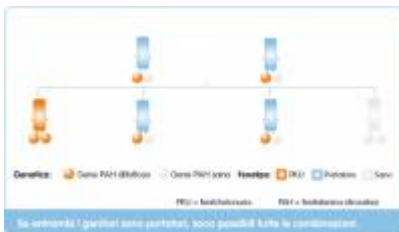
Trasmissione



Modello di trasmissione²⁾



Modello di trasmissione³⁾



Modello di trasmissione⁴⁾

Ogni individuo possiede due copie dello stesso gene, ereditate una dal padre e una dalla madre. Un gene anomalo, responsabile di una malattia, può trasmettersi sostanzialmente in due modi differenti: la trasmissione autosomica dominante e quella autosomica recessiva (come avviene per la PKU). In entrambi i casi, individui di sesso maschile e femminile sono interessati in egual misura dalla malattia. Una terza modalità di trasmissione è quella recessiva legata al cromosoma X, in cui è colpito prevalentemente il sesso maschile.

In caso di **trasmissione autosomica recessiva** è necessario che entrambe le copie del gene siano alterate affinché la malattia si sviluppi. In un caso esemplificativo, i due genitori sani sono entrambi portatori di una copia anomala e di una copia normale del gene (sono detti portatori sani, genotipo: PAH-/PAH+); ognuno dei figli avrà il 25% di possibilità di ereditare dai due genitori entrambe le copie sane (genotipo: PAH+/PAH+, non ammalerà e non trasmetterà il gene anomalo alla prole), 50% di possibilità di essere portatore di una copia sana e di una copia anomala del gene (portatore sano, come i genitori, genotipo: PAH-/PAH+), ed infine il 25% di possibilità di ereditare entrambe le copie anomale del gene dai genitori (genotipo: PAH-/PAH-,), e quindi di sviluppare la malattia (vedi [filmato](#)).

Essere *portatore sano* significa avere e dunque *portare* nel proprio patrimonio genetico, e precisamente in un determinato punto del proprio DNA, una anomalia, cioè una *mutazione genetica*. Tale **mutazione**, nel portatore sano, non determina alcun sintomo perché presente solo su uno dei due cromosomi e dunque, si suole dire, in *singola dose*. Quando invece la mutazione è presente in entrambi i cromosomi, dunque in *doppia dose*, si è nella condizioni di *malato* e si manifestano quindi i segni clinici della patologia.

Incidenza



Incidenza nel mondo

L'incidenza o frequenza della fenilchetonuria varia considerevolmente tra i diversi gruppi etnici. E' in media di 1 ogni 15.000 nascite, ma varia estremamente nella popolazione umana da 1 su 4.500 in Irlanda, a 1 su 13.000 in Norvegia, a 1 su 100.000 circa in Finlandia, a 1 su 143.000 in Giappone. Nei popolazione Turca è 1 su 2600, la frequenza più alta al mondo. La frequenza è alta anche in Italia, 1 su 10.000, con punte di 1/4.500 in Sicilia, in Cina e nella popolazione Yemenita. La PKU è molto rara nelle popolazioni africane. Significativo è il caso degli Stati Uniti dove si conta un caso ogni 10.000, nella popolazione bianca mentre tra i neri è molto rara (1/132.000 neonati).

Terapia e profilassi

Tab. 1. Classificazione delle iperfenilalaninemie.

Defetti di Phe (risposti IPW alla diagnosi LMSO/L)	Phe plasmatica	Terapia farmacologica	Dietetapia
a) Fenilchetonuria classica (classica PKU - iperfenilalaninemia Tipo I)	> 1.200	NO	SI
b) Iperfenilalaninemia persistente leve (alto PKU - iperfenilalaninemia Tipo II)	600-1.200	NO	SI
c) Iperfenilalaninemia persistente benigna (basso PKU - iperfenilalaninemia Tipo III)	< 600	NO	NO
d) Iperfenilalaninemia BH ₄ responsiva	< 600-1.200	BH ₄	SI/NO
Defetti di cofattore BH ₄	Defetto enzimatico	Terapia farmacologica	Dietetapia
a) Defetto di sintesi di BH ₄	1) difetto GTP-CH	neurotrasmettitori + BH ₄	NO
	2) difetto 6-PTS	neurotrasmettitori + BH ₄	NO
b) Defetto di rigenerazione di BH ₄	1) difetto DHFR	neurotrasmettitori + ac. folico	SI
	2) difetto di carbinolamina deidrossilasi	NO	NO

Classificazione iperfenilalaninemie

La malattia può essere tenuta sotto controllo mediante una **dieta povera di fenilalanina**, sostituendo cioè le proteine alimentari con una **miscela dei singoli aminoacidi**, ma privi di fenilalanina. Quest'ultimo amminoacido deve comunque essere fornito in quantità controllate in quanto amminoacido essenziale (quindi non sostituibile con altre molecole) ed indispensabile alla produzione delle proteine dei tessuti dell'organismo. I fabbisogni giornalieri di fenilalanina sono stimati in seguito ai controlli ematici effettuati ai pazienti PKU. Si ritiene che i valori ottimali di fenilalanina ematica per i pazienti PKU siano tra i 2,0 e 6,0 mg/100 mL di sangue.

Il trattamento principale della fenilchetonuria (PKU) si basa quindi sulla gestione dei livelli di fenilalanina (Phe) nel sangue, volta a prevenire il verificarsi di danni cerebrali, mantenendo al contempo un appropriato apporto di nutrienti. La Phe è uno dei "mattoni" per la costruzione delle proteine ed è presente nella maggior parte degli alimenti. L'obiettivo del trattamento è quello di mantenere bassi i livelli di Phe nel sangue e comunque entro i valori di riferimento. Parlate con il vostro specialista su come controllare al meglio i livelli di Phe in base al vostro stile di vita e alla fase della vita in cui vi trovate.

Il vostro dietista o nutrizionista vi aiuterà a mettere a punto una **dieta specifica a basso contenuto di Phe**. Gli alimenti ricchi in Phe come carne, pesce, uova, latticini e frutta secca dovranno essere esclusi, mentre una scelta di verdure, frutta e tipi di pane e pasta aproteici speciali costituiranno i

principali elementi della dieta consentita.

In aggiunta ad una dieta a contenuto ristretto di Phe, il restante nutrimento necessario per raggiungere i fabbisogni richiesti per le persone fenilfetonuriche è fornito da particolari alimenti destinati a fini medici speciali e integratori o sostituti. Si tratta di prodotti che presentano un contenuto equilibrato di aminoacidi (escluso la Phe), minerali, vitamine ed altri nutrienti.

Accanto alle [forme di fenilchetonuria](#) da carenza di fenilalanina idrossilasi, esiste una forma definita "maligna" (1-2 per cento delle fenilchetonurie, quindi una forma rara nella rarità) in cui non è l'enzima che trasforma la fenilalanina in tirosina a essere carente ma il cofattore che presiede a questa reazione, vale a dire la tetraidrobiopterina (BH4). Per la forma maligna non c'è dieta che tenga e se la BH4 non è assunta dall'esterno chi ne soffre rischia di sviluppare un [ritardo mentale](#) e una grave compromissione del sistema nervoso centrale e di avviarsi alla morte sicura. Inoltre, poiché questo cofattore presiede anche alle reazioni di sintesi dei neurotrasmettitori e la BH4 somministrata passa con difficoltà la barriera ematoencefalica, può essere necessario somministrare i neurotrasmettitori, per esempio, per la dopamina, attraverso i farmaci per il morbo di Parkinson.

Quanto alla BH4, la sua forma sintetica in compresse solubili, in passato reperibile solo in Svizzera, da settembre 2009 è disponibile anche sul mercato italiano, con il nome di [sapropterina](#) ed è indicata oltre che per la forma maligna, per la quale l'assunzione è obbligatoria, anche per le forme di fenilchetonuria definite responsive alla BH4 (individuate tramite un test da carico di BH4 effettuato su tutti i neonati positivi allo screening neonatale) in accostamento alla dieta.

Si è scoperto, infatti, che alcuni bambini affetti da fenilchetonuria da difetto di idrossilasi in seguito all'assunzione di BH4 presentavano un abbassamento della fenilalanina a prescindere dalla dieta. Le forme che rispondono di più alla sapropterina sono, però, quelle meno gravi, con valori bassi di fenilalanina nel sangue (*Mild e Moderate Pku*) mentre per quella con valori più alti (*fenilchetonuria classica o severa*) l'unica terapia è la dieta.

La sapropterina costituisce l'unica terapia farmacologica per la fenilchetonuria mentre è in studio, con risultati che lasciano ben sperare, una [terapia enzimatica](#). È denominata [Peg Pal](#) (*Pegylated recombinant Phenylalanine ammonialiase*) ed è in fase II. Attualmente è si è ancora lontani dalla [modifica del gene difettoso](#) che potrebbe portare in futuro alla guarigione dalla malattia.

Collegamenti esterni

- [\[it\] Fenilchetonuria \(PKU\), malattie rare e dintorni](#)
- [\[it\] Forum sulla Fenilchetonuria](#)
- [\[en\] Online Mendelian Inheritance in Man](#)
- [\[en\] International PKU Board with articles, recipes and more](#)

[trasmissione, diagnosi, terapia, definizione](#)

¹⁾ , ²⁾ , ³⁾ , ⁴⁾ <http://www.pku-info.com>

From:

<http://www.pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

<http://www.pkuinfo.it/fenilchetonuria>

Last update: **2014/06/06 13:18**

