

# Fenilchetonuria e gravidanza

Se una donna è affetta da fenilchetonuria (PKU), non necessariamente trasmette la malattia al proprio bambino. Tuttavia, il feto potrebbe essere esposto al rischio di complicanze. Livelli elevati di fenilalanina (Phe) nel sangue della madre espongono il feto che si sta sviluppando nel suo grembo alla probabilità di subire gravi danni cerebrali. È altresì possibile che manifesti altri problemi come un ritardo di crescita intrauterina, difetti cardiaci congeniti e deformità facciale.

Prima di decidere di avere un bambino, è necessario consultare lo specialista nel trattamento della PKU per verificare quali sono le procedure da porre in essere per abbassare i livelli ematici di Phe. Idealmente, dovrebbe essere sufficiente mantenere un livello ematico di Phe di 2 mg/dl (120  $\mu$ mol/l) nei sei mesi precedenti il concepimento e per tutta la gravidanza.

Le donne che soffrono di PKU che riescono a mantenere un buon controllo dei propri livelli ematici di fenilalanina (Phe) prima e durante la gravidanza hanno un'eccellente opportunità di avere un esito neonatale normale. Con ogni probabilità i livelli di Phe nel sangue dovranno essere monitorati un paio di volte alla settimana. Tuttavia il conseguimento dei livelli di sicurezza richiede notevole impegno e supporto. Lo specialista nel trattamento della PKU potrà consigliare le opzioni di trattamento (dietetico) che aiuteranno la gestante a mantenere livelli ottimali di Phe nel sangue.

Una ricerca suggerisce che le donne affette da PKU spesso rallentano il controllo della Phe nell'ultimo periodo della gravidanza rispetto ai primi mesi, ma tenere sotto controllo i livelli ematici di Phe, invece, è tuttavia della massima importanza per tutti i bambini.

## Il regime durante la gravidanza

La ragazza PKU diventa una giovane donna come tutte le altre, grazie al regime povero in fenilalanina che ha avuto fin dalla sua nascita e desidera come tutte le donne avere dei bambini. Può averne però alla condizione esplicita che riprenda una dieta povera in fenilalanina, prima e durante la sua gravidanza; questo regime è simile a quello che ha avuto nell'infanzia.

Il figlio della giovane donna PKU non si sviluppa normalmente se il tenore di fenilalanina della madre è elevato durante la gravidanza. Affinché il suo bambino si sviluppi bene durante la sua vita intrauterina, il tenore di fenilalanina deve essere sufficientemente basso (inferiore a 5mg/100ml o 300 $\mu$ mol/l).

## Iperfenilalaninemia materna

È noto che lo stato iperfenilalaninamico materno crea una condizione iperfenilalaninamica embrionofetale, lesiva della morfogenesi, nonché dello sviluppo fisico e cerebrale del prodotto del concepimento, caratterizzata dallo sviluppo di ritardo mentale, microcefalia, cardiopatia congenita, dimorfismi e ritardata crescita intrauterina. La frequenza di queste alterazioni è strettamente correlata alle concentrazioni di Phe materna, al momento del concepimento e durante la gravidanza. Da qui, la necessità, nelle donne affette da HPA ad alimentazione non controllata, di riprendere la dieta, prima del concepimento, mantenendo livelli di Phe compresi tra i 2 e 5 mg/dl. Tra i nuovi approcci terapeutici al trattamento delle HPA, quello che, al momento attuale, sembra essere più

applicabile nel caso di fenilchetonuria materna, è quello relativo all'utilizzo della terapia con BH4. Di fatto, anche se l'esperienza è ancora molto limitata la terapia con BH4, associata alla dietoterapia, permette alla donna fenilchetonurica in gravidanza, sia di aumentare la sua tolleranza alla Phe, che di stabilizzare i livelli della Phe, evitando così "picchi" di Phe che possono essere dannosi a livello embrio-fetale.

Le donne con PKU in gravidanza e non aderenti ad una dieta povera in fenilalanina presentano un rischio di aborto spontaneo più elevato rispetto alla popolazione generale. Molti studi hanno riscontrato che alti valori plasmatici di Phe della madre sarebbero associati ad una sindrome ben definita riscontrabile nel neonato, i cui sintomi sono rappresentati da dismorfismo facciale, microcefalia, ritardo di crescita, difficoltà di apprendimento e cardiopatie congenite.

In alcune ricerche è stato dimostrato che la riduzione di Phe nella dieta, prima o subito dopo il concepimento, ha un impatto significativo sul feto sia dal punto di vista dello sviluppo cerebrale che dal punto di vista neurologico e psicometrico, mentre le cardiopatie congenite diventano virtualmente inesistenti. Per tali ragioni le future madri affette da PKU dovrebbero essere avviate, già prima del concepimento, verso una dieta a basso tenore in Phe, per mantenerne i livelli plasmatici al di sotto dei 10 mg/dl (600 µmol/L) per tutta la durata della gravidanza.

## Problemi al feto

La [Iperfenilalaninemia](#) materna descrive un'embriofetopatia caratterizzata da ritardo di crescita intrauterina, microcefalia, cardiopatie malformative, ritardo mentale e malformazioni scheletriche, delle donne incinte che hanno un alto livello di fenilalanina (Phe) nel sangue. Queste donne possono avere la Fenilchetonuria (PKU) o altre forme di iperfenilalaninemia. Nei nati da mamme con PKU o con iperfenilalaninemia sono state riscontrate molte malformazioni alla nascita. Questi bambini possono presentare un deficit di peso alla nascita, teste molte piccole, problemi cardiaci e possono essere mentalmente ritardati. La probabilità che questi neonati possa presentare questi problemi sembra essere legata ai livelli di Phe nella sangue materno durante la gravidanza. Madri con alti livelli di Phe hanno una maggiore probabilità di dare alla luce bambini con dei problemi rispetto a mamme con bassi valori di Phe, particolarmente durante il primo trimestre. E' consigliato, per queste mamme, che il livello di Phe nel sangue rimanga tra 2-6 mg/dl prima e durante la gravidanza.

Per figlio di una donna PKU non trattata, la fenilalanina in eccesso nel sangue della madre è un veleno potente e ciò fin dall'inizio della gravidanza, infatti ostacolerà la buona formazione del cervello del bambino e la sua crescita in peso ed in dimensione.

La donna PKU incinta, senza regime povero in fenilalanina ha dunque un grande rischio di generare un bambino malformato, troppo piccolo e la cui intelligenza non si svilupperà normalmente. Il figlio di madre PKU può avere disordini importanti: ritardo di crescita intra - uterina (RCIU), microcefalo, ritardo mentale e malformazioni diverse (soprattutto cardiache).

Se l'azione nociva dell'iperfenilalaninemia è ancora male compresa, si sa che la embriofetopatia è quasi sistematica in caso di fenilalanina materna elevata.

## Il regime durante la gravidanza

Il neonato può essere normale se la fenilalanina materna è stata standardizzata durante tutta la gravidanza. Conoscendo questo rischio, la giovane donna PKU deve riprendere il suo regime per

equilibrare il suo tenore di fenilalanina tra 3 e 5 mg/100ml (cioè tra 180 e 300µmoles/l) prima di concepirlo. Durante tutta la gravidanza, occorre mantenere la fenilalanina ad un tasso inferiore a 5mg/100ml.

Per partorire di un bambino normale, la giovane donna PKU deve dunque prevedere la sua gravidanza in anticipo. Infatti, prima della concezione e durante tutta la gravidanza, deve avere un regime povero in fenilalanina per proteggere il suo bambino di una embrio-feto-patia grave (l'embrione subisce lesioni cerebrali e cardiovascolari irrimediabili) legata ad un tenore troppo elevato di fenilalanina nel sangue.

Le precauzioni da prendere per la donna PKU per permettere di avere bambini normali sono: - avere una contraccezione precoce efficace, fin dall'adolescenza per evitare una gravidanza non desiderata, - prima di concepire un bambino, riprendere il regime a basso tenore di fenilalanina pur proseguendo con la contraccezione, - interrompere la contraccezione soltanto quando il regime avrà permesso di raggiungere un tenore stabile di fenilalanina al sotto di 5mg/100ml, - proseguire il regime sotto sorveglianza rigorosa durante tutta la gravidanza, - rendere più libero il regime soltanto dopo la nascita del bambino. Ogni volta che una giovane donna PKU prevede di avere un bambino, deve osservare questi principi in di modo rigoroso.

L'approccio alla gravidanza dovrà essere pluridisciplinare. Richiederà la collaborazione di un gruppo medico che prevede: ginecologo e ostetrico, pediatra specialista in PKU e dietista. L'incontro con i medici deve avere luogo appena la giovane donna ha un progetto una gravidanza. Può presentarsi sola o con il coniuge.

In funzione dello studio della cartella medica stabilita in occasione dell'infanzia, dei tenori attuali di fenilalanina, le precauzioni che deve prendere in pratica gli saranno spiegate dall'equipe medica. Il regime della donna PKU è abbastanza comparabile a quello proposto per il neonato. I principi sono gli stessi, ma i dettagli di questo regime possono variare da una donna all'altra. Molti incontri possono essere necessari per organizzare in buone condizioni il regime che deve permettere di ottenere: - un contributo minimo in fenilalanina che permette di ridurre la fenilalanina tra 3 e 5mg/100ml di sangue con un complemento di contributo in tyrosine - un equilibrio nutrizionale (in particolare in vitamine ed in oligoelementi) adeguato alla donna incinta per garantire una crescita normale del feto.

Per attuare con successo il suo regime, la giovane donna PKU deve essere motivata ed avere una relazione di fiducia con i medici ed il dietista che la seguono, il ruolo dell'ambiente è essenziale per aiutare la giovane donna PKU a seguire il suo regime scrupolosamente.

A proposito della donna avente una iperfenilalaninemia moderata : alcune giovani donne hanno una forma molto moderata di PKU e i loro tenori di fenilalanina sono restati inferiori a 10mg/100ml di sangue (o 600 micromoles per litro) con un'alimentazione normale. Nell'infanzia, non hanno avuto bisogno di un regime rigoroso e sono state semplicemente sorvegliate. Se queste giovani donne desiderano avere un bambino, è preferibile controllare prima della gravidanza il loro regime affinché i loro tenori di fenilalanina ritornino al sotto di 5mg/100ml. Generalmente, un regime povero in carni basta.

La giovane donna avente una PKU moderata deve dunque, come la giovane donna PKU classica, avere una contraccezione e consultare medici specialisti prima di intraprendere la gravidanza. Quest'ultimo gli preciserà, in funzione dei suoi tenori di fenilalanina, le misure da adottare prima di cominciare una gravidanza

Molti lavori collaborativi internazionali sottolineano la necessità della dieta priva di fenilalanina, da mantenere per tutto il decorso della gravidanza 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 10a settimana di gestazione; nessun beneficio se intrapresa dopo la 20a settimana. 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<sup>12,19</sup> e quindi di esporlo a valori due volte più alti di quelli ematici della madre. La carenza di tirosina sembra concorrere al danno 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 fertile<sup>13</sup> 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, 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).

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'atteso<sup>9</sup>, 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.

L'esperienza clinica 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 e quindi potrebbero avere tranquillamente 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.

## Documenti utili

Esiste un documento interessante che affronta la questione della gravidanza delle donne affette da fenilchetonuria, prodotto dall' [Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant](#).

Il testo tradotto, lo potete prelevare qui (*in formato PDF - 473 Kb*): [PKU e gravidanza](#); la versione originale in francese (*sempre in formato PDF*), è sul sito dell'associazione: <http://www.afdphe.asso.fr>

[gravidanza, dieta](#)

From:

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

Permanent link:

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

Last update: **2014/05/22 13:15**

