

# Iperfenilalaninemia

Le iperfenilalaninemie (HPA) sono errori congeniti del metabolismo degli aminoacidi causati da deficit della fenilalanina idrossilasi o da deficit del suo cofattore, la tetraidrobiopterina (BH4).

## Iperfenilalaninemia legata al deficit di 6-piruvil-tetraidropterina-sintasi

Il deficit di 6-piruvil-tetraidropterina sintasi (PTPS), una malattia genetica autosomica recessiva, è una delle cause di iperfenilalaninemia maligna da deficit di tetraidrobiopterina. Il deficit di tetraidrobiopterina causa non solo l'iperfenilalaninemia, ma è anche responsabile del difetto di neurotrasmissione delle monoamine causato dal malfunzionamento delle tiroxina- e triptofano-idrossilasi, entrambi tetraidrobiopterina dipendenti. Il deficit di PTPS dovrebbe essere sospettato in tutti i neonati con un test di screening neonatale positivo per fenilchetonuria, specialmente quando l'iperfenilalaninemia è di grado lieve. Il modo migliore per diagnosticare la malattia è misurare i livelli di pteridina nelle urine e confermare il risultato con la misurazione dei neurotrasmettitori acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) e acido omovanilico (HVA) nel liquido cerebrospinale e con la prova da carico orale di tetraidrobiopterina (20 mg/kg). Se non viene trattato, questo deficit causa danni neurologici evidenti a 4-5 mesi di età, sebbene i segni clinici siano spesso palesi fin dalla nascita. I sintomi principali comprendono il ritardo psicomotorio, i disturbi nel tono muscolare, le convulsioni, la sonnolenza, l'irritabilità, i movimenti anomali, l'ipertermia, l'ipersalivazione e le difficoltà nella deglutizione. Il trattamento mira a riportare i livelli di fenilalaninemia nella norma (dieta con ridotto apporto di fenilalanina o prescrizione di tetraidrobiopterina) e a ripristinare la normale neurotrasmissione monoaminergica, mediante la somministrazione controllata di precursori (L-Dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano).

## Iperfenilalaninemia da deficit di deidratasi

| Deficit di pteridrossilasi (PDS) alla diagnosi (μmol/L)                              | Pte plasmatica  | Terapia farmacologica  | Dietoterapia |
|--|---|--|--------------|
| a) Fenilchetonuria classica (Classic PKU) - Iperfenilalaninemia Tipo I               | > 1.200   | NO   | SI           |
| b) Iperfenilalaninemia persistente lieve (Mild PKU) - Iperfenilalaninemia Tipo II    | 600-1.200   | NO   | SI           |
| c) Iperfenilalaninemia persistente benigna (Mild HPA) - Iperfenilalaninemia Tipo III | < 600   | NO   | NO           |
| d) Iperfenilalaninemia BH <sub>4</sub> responsiva                                    | < 600-1.200   | BH <sub>4</sub>  | SI/NO        |
| Deficit di cofattore BH <sub>4</sub>   | Defetto enzimatico  | Terapia farmacologica  | Dietoterapia |
| a) Defetto di sintesi di BH <sub>4</sub>   | 1) difetto GTP-CH<br>2) difetto 6-PTS                     | neurotrasmettitori + BH <sub>4</sub><br>neurotrasmettitori + BH <sub>4</sub> | NO<br>NO     |
| b) Defetto di rigenerazione di BH <sub>4</sub>                                       | 1) difetto DHFR<br>2) difetto di carbinolamina deidratasi | neurotrasmettitori + ac. folico<br>NO  | SI<br>NO     |

### Classificazione iperfenilalaninemie

Il deficit di deidratasi, o Iperfenilalaninemia da deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi, è una delle cause dell'iperfenilalaninemia da difetto di tetraidrobiopterina. Il deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi (PCD) è comunque una malattia metabolica non grave, fatta eccezione per il rischio di iperfenilalaninemia indotta. In alcuni casi, sono stati notati: ipotonia, irritabilità che può essere visualizzata con l'EEG, e una lenta acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio. La diagnosi viene posta quando l'isomero 7-biopterina viene identificato, di solito in maniera fortuita, nei liquidi biologici di un neonato con iperfenilalaninemia. Il trattamento si basa essenzialmente sulla dieta e sulla limitazione di fenilalanina nella dieta.

## Iperfenilalaninemia da deficit di deidratasi

Il deficit di deidratasi, o Iperfenilalaninemia da deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi, è una delle cause dell'iperfenilalaninemia da difetto di tetraidrobiopterina. Il deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi (PCD) è comunque una malattia metabolica non grave, fatta eccezione per il rischio di iperfenilalaninemia indotta. In alcuni casi, sono stati notati: ipotonia, irritabilità che può essere visualizzata con l'EEG, e una lenta acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio. La diagnosi viene posta quando l'isomero 7-biopterina viene identificato, di solito in maniera fortuita, nei liquidi biologici di un neonato con iperfenilalaninemia. Il trattamento si basa essenzialmente sulla dieta e sulla limitazione di fenilalanina nella dieta.

## Iperfenilalaninemia legata al deficit di diidropteridina reduttasi (DHPR)

La fenilchetonuria tipo 2, o Iperfenilalaninemia legata al deficit di diidropteridina reduttasi (DHPR), una malattia genetica autosomica recessiva, è una delle cause di iperfenilalaninemia maligna da deficit di tetraidrobiopterina. Questo difetto non causa solo iperfenilalaninemia, ma anche un'anomalia nella neurotrasmissione delle monoamine, da malfunzionamento della tirosina- e della triptofano-idrossilasi, che sono idrossilasi tetraidrobiopterina-dipendenti. Il deficit di DHPR dovrebbe essere sospettato nei neonati che presentano un test neonatale positivo per la fenilchetonuria, soprattutto quando l'iperfenilalaninemia è modesta. L'attività della DHPR può essere misurata attraverso una tecnica adattata ai campioni di sangue secco. Se lasciato senza trattamento, il deficit di DHPR porta alla comparsa di sintomi neurologici attorno ai 4-5 mesi, sebbene alcuni segni clinici siano spesso evidenti fin dalla nascita. I principali sintomi comprendono ritardo psicomotorio, alterazioni del tono, sonnolenza, irritabilità, anomalie del movimento, ipertermia, ipersalivazione e difficoltà nella deglutizione. Il trattamento mira a riportare i livelli di fenilalaninemia nella norma (restrizione dietetica della fenilalanina o prescrizione di tetraidrobiopterina), e a favorire la normale neurotrasmissione monoaminergica, attraverso la somministrazione di precursori (L-dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano). L'apporto di acido folico previene il deficit progressivo dei folati cerebrali, mentre gli antifolici, come il cotrimossazolo, sono pericolosi.

## Iperfenilalaninemia legata al deficit di GTP cicloidrolasi

Il deficit di GTP-cicloidrolasi I, una malattia genetica recessiva, è una delle cause di iperfenilalaninemia maligna da deficit di tetraidrobiopterina. Il deficit di tetraidrobiopterina non solo causa iperfenilalaninemia, ma anche anomalie della neurotrasmissione delle monoamine, da malfunzionamento delle tirosina- e triptofano-idrolasi, che sono idrossilasi tetraiopterina-dipendenti. Il deficit di GTP-cicloidrolasi I dovrebbe essere sospettato in tutti i neonati che presentano un test neonatale positivo per la fenilchetonuria, soprattutto quando l'iperfenilalaninemia è di modesta entità. Lo strumento più efficace per diagnosticare questa malattia è la determinazione dei livelli di pteridina nell'urina, con successiva conferma attraverso la misurazione dei neurotrasmettitori (acido 5-idrossiindolacetico, acido omovanillinico) nel liquido cerebrospinale, nonché con un test da carico di tetraidrobiopterina (20 mg/kg). Se non viene trattato, questo difetto produce sintomi neurologici a 4-5 mesi, anche se alcuni segni clinici sono spesso già evidenti alla nascita. I principali sintomi comprendono il ritardo psicomotorio, le alterazioni del tono, le convulsioni, la sonnolenza, l'irritabilità, le anomalie dei movimenti, l'ipertermia, l'ipersalivazione e le difficoltà nella deglutizione. Il

trattamento mira a ristabilire i normali livelli di fenilalaninemia (dieta ristretta in fenilalanina o prescrizione di tetraidrobiopterina) e ripristinare la normale neurotrasmissione monoaminergica attraverso la somministrazione di precursori (L-dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano).

## Iperfenilalaninemia materna

L'iperfenilalaninemia materna, o Embriopatia da iperfenilalaninemia, o Embriopatia fenilchetonurica, espone la donna incinta al rischio di aborti spontanei ed espone il feto a un rischio importante di embriofetopatia, la cui gravità è direttamente correlata al tasso elevato di fenilalanina materna. Questa embriopatia può essere responsabile di malformazioni: cardiopatia, nella maggior parte dei casi di tipo troncoconale, agenesia del corpo calloso, disturbo della migrazione neuronale, dismorfismi facciali e, più raramente, labio-palatoschisi o anomalie tracheo-esofagee. Tuttavia i disturbi più frequenti sono quelli legati alla crescita e allo sviluppo del feto e del bambino: ritardo nella crescita intrauterina, microcefalia, ritardo mentale. Si può prevenire l'embriopatia fenilchetonurica seguendo una dieta rigida, povera in fenilalanina, prima del concepimento e durante tutto il periodo della gravidanza. Questo tipo di prevenzione comporta un'informazione precoce e costante per le pazienti in cura per un deficit di fenilalanina idrossilasi, affinché le loro gravidanze siano programmate e seguite da un'équipe specializzata. La diagnosi di embriopatia fenilchetonurica deve anche essere considerata nel caso di feto e di bambini di donne non identificate (nate prima della organizzazione dello screening di questa malattia o in un Paese in cui questa indagine non esiste).

## Una diversa classificazione

| CONCENTRAZIONE DI FENILALANINA NEL SANGUE E DIETA |   |                   |
|---|---|-------------------|
| Fenilalanina fino a 2 mg/100ml                    | Condizione di normalità                 | Dieta libera      |
| 2-6 mg/100 ml                                     | Iperfenilalaninemia lieve (Mild Hpa)    | Dieta libera      |
| 6-10 mg/100 ml                                    | Fenilchetonuria lieve (Mild Pku)        | Dieta ipoproteica |
| 10-20 mg/100 ml                                   | Fenilchetonuria moderata (Moderate Pku) | Dieta ipoproteica |
| Sopra 20 mg/100 ml                                | Fenilchetonuria classica o severa       | Dieta ipoproteica |



Concentrazione nel sangue e dieta

La definizione generale di **iperfenilalaninemia** riguarda i valori di fenilalanina nel sangue, a dieta libera, quando sono superiori a 2mg/dl. A seconda del valore di concentrazione, 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.

O ancora:

- **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. 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.

[iperfenilalaninemia](#), [tipo](#), [gravidanza](#), [bh4](#), [forme](#)

From:

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

Permanent link:

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

Last update: **2015/02/03 21:50**

