



Esiste una malattia che se non diagnosticata e curata subito dopo la nascita provoca in breve tempo un ritardo mentale. Si tratta della fenilchetonuria (definita anche Pku dall'inglese *Phenylketonuria*), una patologia rara causata da un difetto di origine genetica nel metabolismo della fenilalanina. Dal 1992 in Italia (in Lombardia dal 1977, grazie a una legge regionale) è obbligatorio eseguire un esame alla nascita per individuare i neonati affetti da questa malattia (dallo stesso anno è obbligatorio anche il test per la diagnosi di fibrosi cistica e ipotiroidismo). Negli Stati Uniti lo screening neonatale per la fenilchetonuria è partito già dal 1963.

BIONDI CON GLI OCCHI AZZURRI

In condizioni normali la fenilalanina è metabolizzata - attraverso una reazione catalizzata dall'enzima fenilalanina idrossilasi presente nel fegato - in un altro aminoacido, la tirosina, a sua volta trasformato in sostanze molto im-

Pericolosi accumuli

Una dieta ipoproteica ad hoc è indispensabile in presenza di fenilchetonuria, patologia rara che può indurre un severo ritardo mentale. In determinati casi è indicata anche la terapia farmacologica, da pochi mesi disponibile in Italia, mentre quelle enzimatiche e geniche sono ancora in fase di studio

DI ANNALISA GANDINI, FARMACISTA



portanti per il corpo umano, come alcuni componenti della mielina e i neurotrasmettitori. In chi soffre di fenilchetonuria l'enzima fenilalanina idrossilasi non funziona o funziona male, la fenilalanina non metabolizzata si accumula nel cervello e lo intossica.

La fenilchetonuria provoca, quindi, il ritardo mentale, poiché l'accumulo di fenilalanina disturba il processo di mielinizzazione del sistema nervoso e di sintesi dei neurotrasmettitori. L'eccesso di fenilalanina finisce, poi, per essere convertito in fenilchetoni, che si ritrovano nelle urine (da qui il nome di fenilchetonuria), cui conferiscono uno sgradevole odore, simile a quello dell'urina di topo.

L'enzima difettoso è ereditato da entrambi i genitori. «La fenilchetonuria è una malattia autosomica recessiva», afferma Marcello Giovannini, direttore della scuola di specializzazione di Pediatria dell'Università di Milano presso l'Ospedale San Paolo, presidente dell'Associazione prevenzione malattie metaboliche congenite (Apmmc) pres-

so la stessa struttura ospedaliera. Giovannini è il "padre" italiano della fenilchetonuria, gli si attribuisce il merito di avere portato da noi lo screening neonatale e le battaglie per renderlo obbligatorio. «Una persona ogni cinquanta coincide con un portatore sano, vale a dire ha un gene difettoso per l'enzima fenilalanina idrossilasi. È necessario che due genitori portatori si incontrino perché i due geni difettosi si accoppino e possa nascere un bambino malato. In particolare, da una coppia di genitori portatori sani avremo il 25 per cento di possibilità di avere un bambino sano, il 50 di avere un portatore sano e il restante 25 per cento di generare un bambino malato. È possibile sapere attraverso un esame del sangue se si è portatori sani. Si può anche eseguire un test di diagnosi prenatale nelle prime fasi della gravidanza per capire se il piccolo potrà ammalarsi».

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). «L'aumento di fenilalanina inibisce anche la sintesi della melanina», spiega Giovannini, «di modo che i capelli appaiono chiari, sbiaditi e in seguito a una dieta ipoproteica tendono a scurirsi. In Irlanda, dove molti individui presentano i capelli rossi e gli occhi verdi, si riscontra un'alta incidenza di fenilchetonuria (1/4.500) e conseguentemente un gran numero di portatori sani. In Italia l'incidenza stimata è di 1/10.000 e la Regione con maggiore numero di casi è la Sicilia (1/4.500 nati) dove, a causa delle ripetute invasioni di popolazioni dal nord Europa, molte persone presentano capelli e occhi chiari. 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)».

LA DIETA PRIMA DI TUTTO

«Il test di Guthrie, dal nome del suo scopritore, viene eseguito alla nascita» continua l'esperto. «Se risultano alti livelli di fenilalanina nel sangue, entro pochi giorni la famiglia è invitata a presentarsi da noi con il piccolo per iniziare la dieta». È, infatti, una speciale dieta povera in fenilalanina il cardine della terapia per la fenilchetonuria. Questo aminoacido è presente in tutti gli alimenti, compreso il latte materno e artificiale (in quest'ultimo in concentrazioni maggiori rispetto a quello della mamma), ragion per cui deve essere monitorato il suo introito giornaliero sin dall'inizio, senza eliminarlo del tutto ma evitando il suo accumulo. Il ritardo mentale è, infatti, irreversibile e occorre quindi intervenire al più presto. «Entro le sei settimane di vita i piccoli iniziano la dietoterapia. Come tutti i bambini, saranno nutriti con il latte fino al sesto mese. Il latte materno o artificiale sarà assunto per quel poco necessario a garantire la quantità di fenilalanina per la crescita del bambino, mentre il grosso della dieta latte sarà costituito da una miscela di aminoacidi, priva di fenilalanina, reperibile in farmacia». In seguito, con lo svezzamento, il bambino non assumerà mai proteine animali

Un'associazione per le malattie metaboliche

L'Associazione prevenzione malattie metaboliche congenite (Apmmc) ha sede presso l'Ospedale San Paolo di Milano, centro clinico di riferimento per le malattie rare in Lombardia e in particolare per la fenilchetonuria, visto che si tratta della struttura più grande al mondo per numero di pazienti (quasi 600) in cura. Grazie all'attività di un team di pediatri, biologi, dietisti, psicologi, genetisti e in collaborazione con i genitori, l'Apmmc cerca di rispondere a ogni tipo di problema correlato alle malattie metaboliche. Per quanto riguarda la fenilchetonuria, tra le numerose iniziative emerge quella di un gruppo di famiglie (definito "comitato di accoglienza") che si mettono a disposizione dei genitori in difficoltà per rassicurarli, specie quando ricevono la comunicazione della diagnosi da screening neonatale. Si tengono anche corsi di cucina grazie all'aiuto di dietisti e di chef importanti che insegnano come ottimizzare la dieta. Tra i progetti in cantiere, per la cui realizzazione l'Associazione organizza eventi finalizzati alla raccolta fondi, c'è quello di produrre un filmato con i bambini di varie età affetti da fenilchetonuria, sani grazie alla dieta, rivolto alle famiglie spesso in ansia per il futuro dei propri figli. Un altro progetto interessante è quello di potere inviare periodicamente ai genitori, per mezzo di un sms, il risultato del test di Guthrie per il controllo della concentrazione di fenilalanina nel sangue: un monitoraggio in tempo reale dell'adeguatezza della dieta.

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 (<i>Mild Hpa</i>)	Dieta libera
6-10 mg/100 ml	Fenilchetonuria lieve (<i>Mild Pku</i>)	Dieta ipoproteica
10-20 mg/100 ml	Fenilchetonuria moderata (<i>Moderate Pku</i>)	Dieta ipoproteica
Sopra 20 mg/100 ml	Fenilchetonuria classica o severa	Dieta ipoproteica

(più ricche di fenilalanina) ma solo quelle vegetali contenute in frutta e verdura. Assumerà anche cereali ma solo di tipo ipoproteico, forniti in forma gratuita dal Ssn e, per la Lombardia, senza un tetto di spesa. In più, integrerà con una miscela di aminoacidi priva di fenilalanina le carenze proteiche che derivano da un'alimentazione vegetariana, ricorrendo a formulazioni neuroprotettive a base di acidi grassi omega-3. «Negli anni Settanta e Ottanta si sosteneva che la dieta ipoproteica fosse necessaria fino al termine del processo di mielinizzazione», ricorda Giovannini. «Oggi si sa che il turnover della mielina non finisce mai e che quindi il regime alimentare va osservato per tutta la vita. Un livello alto di fenilalanina è molto tossico, soprattutto nei primi anni di vita. In seguito il cervello diventa resistente all'intossicazione e di conseguenza, se non sono ammessi sgarri alla dieta nella prima infanzia, quando il bambino è più grande può permettersi qualche strappo alla regola. L'importante è non esagerare e soprattutto non per lungo tempo. L'accumulo di fenilalanina causa, infatti, danni irreversibili al cervello dei bambini dopo tre settimane di dieta libera. Per darci modo di controllare i livelli di fenilalanina nel sangue e stabilire se la dieta è seguita in modo corretto, i genitori ci inviano per posta - a seconda dell'età, una volta alla settimana o, per i bambini più

grandi, una volta al mese - una goccia di sangue del bambino, raccolta a digiuno dal dito o, per i neonati, dal calcagno, su di uno speciale cartoncino assorbente che è il test di Guthrie». Nell'età adulta, nel paziente che ha seguito la dieta, l'eccesso di questo aminoacido nel cervello può causare ancora vari disturbi: vertigini, confusione, cefalea, disturbi dell'attenzione e della concentrazione, dislessia o discalculia. Per le femmine esiste un ulteriore problema: la fenilalanina se si accumula nel sangue del feto danneggia il suo sviluppo fino a provocare malformazioni. «Negli Stati Uniti negli anni Settanta si curavano i bambini dalla nascita e quando raggiungevano i dieci anni si mettevano a dieta libera perché si pensava che il turnover della mielina fosse terminato», conclude Giovannini. «Le femmine, diventate adulte, partorivano bambini con microcefalia e ritardo mentale anche se non affetti da fenilchetonuria: la fenilalanina in eccesso nel sangue della madre a dieta libera aveva intossicato i tessuti del feto. Una donna malata di fenilchetonuria per affrontare una gravidanza deve, quindi, mettersi a dieta ipoproteica ferrea».

TERAPIA TRA PRESENTE E FUTURO

Accanto alle forme di fenilchetonuria da carenza di fenilalanina idrossilasi (vedi tabella), esiste una forma definita "maligna" (1-2 per cento delle fenilchetonurie, quindi una forma rara nella

rarietà) 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 rimanere ritardato, di finire in carrozzella per 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. È ancora Giovannini a parlare: «Si chiama 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 ammonia liase*) ed è in fase II» rivela Giovannini. «In pratica consiste in iniezioni periodiche sottocute di un enzima in grado di metabolizzare la fenilalanina. Siamo invece ancora lontani dalla modificazione del gene difettoso che potrebbe portare in futuro alla guarigione dalla malattia».