

Le diverse forme di iperfenilalaninemia

L'**iperfenilalaninemia**, malattia metabolica congenita ereditata con modalità autosomica recessiva con una incidenza di circa 1/9.000 (1/5.000 nelle isole), si può presentare sotto varie forme.

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

o

Iperfenilalaninemia da deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi

Il deficit di 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

o

Iperfenilalaninemia da deficit di pterina-4-alfa-carbinolamina deidratasi

Il deficit di 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.

Fenilchetonuria tipo 2
○
Iperfenilalaninemia
legata al deficit di diidropteridina

Il 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 monoamminergica, 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 tetraidrobiopterina-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 monoamminergica attraverso la somministrazione di precursori (L-dopa/carbidopa e 5-idrossitriptofano).

Iperfenilalaninemia
materna
○
Embriopatia da iperfenilalaninemia
○
Embriopatia fenilchetonurica

L'iperfenilalaninemia materna 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 feti 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).

Tratto da: [Associazione Malattie Metaboliche Congenite Onlus](#)

Articolo tratto da:

Fenilchetonuria (PKU), malattie rare e dintorni - <http://pku.altervista.org/>

URL di riferimento:

<http://pku.altervista.org/index.php?news=it/1202816954>