

FENILCHETONURIA (PKU)

Debora Severino¹; Ilaria Sconza¹; Antonella Risoli¹; Martina Cannataro¹; Livia Ruffolo¹; Elena Loche¹; Carlotta Pucci¹; Irene Sottile¹⁻²; Michele Bindi¹; Emanuela Andresciani¹; Angela Maria Felicita Garzone¹, Emilia Falcone¹;

¹ASC Malattie metaboliche, malnutrizione e nutrizione clinica

² Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Pisa, Pisa - Italy

Codice malattia rara ORPHA:716
Nome malattia: Fenilchetonuria (PKU)
Gruppo: Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi
Codice di esenzione: RCG040
Sinonimi/Acronimi : PKU, PAH deficiency, Phenylalanine hydroxylase deficiency
Trasmissione: autosomica recessiva
Prevalenza: 1-9/ 100.000. In Europa la fenilchetonuria (PKU) ha una frequenza di circa 1:10.000 nati vivi
Eta' di esordio: infanzia
ICD-10: E70.0, E70.1
ICD-11: 5C50.0
OMIM: 261600
MedDRA: 10034872
UMLS: C0031485
MeSH: D010661
GARD: 7383

Introduzione e Generalità

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia autosomica recessiva che interessa il metabolismo proteico, caratterizzata dall'aumento dei livelli di fenilalanina nel sangue e nel liquido cefalorachidiano. Tale aumento è dovuto al deficit dell'enzima epatico fenilalanina idrossilasi (PAH), che converte la fenilalanina, aminoacido aromatico essenziale, in tirosina, aminoacido indispensabile per la sintesi di neurotrasmettitori cerebrali, melanina e ormoni tiroidei. Questa conversione necessita del cofattore tetraidrobiopterina (BH4). La prognosi è variabile, ma favorevole se la patologia viene diagnosticata e trattata appropriatamente. La PKU deve essere distinta dal deficit di BH4.

Eziologia

La PKU è causata da un'ampia gamma di mutazioni nel gene PAH (12q22-q24.2), che codifica per la fenilalanina idrossilasi, enzima che si trova nel fegato e che converte la fenilalanina in tirosina, a sua volta precursore di diverse molecole importanti per la funzione del sistema nervoso. Sono state descritte mutazioni

non riguardanti il gene PAH che causano una condizione nota come iperfenilalaninemia da deficit di BH4. La frequenza delle mutazioni varia tra i diversi gruppi etnici. I livelli più bassi o l'assenza dell'enzima fenilalanina idrossilasi determinano sintomi clinici secondari all'accumulo tossico di fenilalanina nel sangue e nel cervello. L'amminoacido fenilalanina si accumula infatti nel sangue e nel liquido cefalorachidiano compromettendo il normale sviluppo e il funzionamento del Sistema Nervoso Centrale.

Manifestazioni cliniche

In assenza della diagnosi alla nascita, i sintomi insorgono prima dei due mesi di vita e, se non precocemente trattati, i pazienti sviluppano una varietà di segni e sintomi tra i quali microcefalia, ipereccitabilità, epilessia, disturbi dello sviluppo intellettivo e ritardo delle età evolutive, sindrome dello spettro autistico, psicosi, deficit delle funzioni esecutive e del linguaggio, eczema, tremori, paraparesi spastica e disturbi del movimento. Le forme di fenilchetonuria classica e moderata sono caratterizzate da un colore estremamente chiaro della pelle e dei capelli e da occhi blu (ipopigmentazione), in virtù della mancata trasformazione della fenilalanina in melanina, che rappresenta il pigmento responsabile della colorazione della pelle e dei capelli. Caratteristico è anche l'odore di topo o di muffa delle urine e della pelle.

Varianti della malattia

La classificazione della fenilchetonuria (PKU), rappresentata nella Tab.1, è posta sulla base del deficit di fenilalanina idrossilasi: la forma più comune di PKU è chiamata classica, ma possono essere annoverate anche forme lievi (PKU lieve) e molto lievi, note come iperfenilalaninemie lievi (HPA lievi o HPA-non PKU). Nel caso specifico, è stato identificato un sottogruppo di pazienti con fenotipi molto lievi, che rispondono al trattamento con la tetraidrobiopterina (BH4), cioè il cofattore dell'idrossilazione della fenilalanina (HPA-rispondente alla BH4).

Classificazione deficit di fenilalanina idrossilasi
Fenilchetonuria classica (<i>valori superiori a 1200 µmol/l</i>);
Fenilchetonuria moderata (<i>valori compresi tra 600 e 1200 µmol/l</i>);
Fenilchetonuria mild (<i>valori compresi tra 360 e 600 µmol/l</i>);
Iperfenilalaninemia lieve (<i>non PKU</i>) (<i>valori compresi tra 120 e 360 µmol/l</i>)
Le gestanti che soffrono di PKU sono a rischio per quanto concerne un'altra forma di fenilchetonuria, detta fenilchetonuria materna.

Tab.1. Classificazione PKU

Il deficit di BH4 si distingue dalle altre forme di fenilchetonuria per le elevate concentrazioni di biopterina o neopterina nelle urine, nel sangue, nel liquido cerebrospinale o in tutti e tre e, anche per questa condizione clinica, possono essere utilizzati test genetici a scopo diagnostico. Questa diversificazione e riconoscimento clinico è sicuramente rilevante: infatti, il profilo della biopterina deve essere determinato durante le analisi delle urine di routine al momento della diagnosi iniziale, al fine di individuare precocemente situazioni patologiche e scongiurare danni neurologici evitabili.

Epidemiologia

La prevalenza della PKU è geograficamente eterogenea: in Europa si stima sia di 1/10.000 nati vivi con un tasso più alto in alcuni paesi, quali l'Irlanda e l'Italia. Al contrario, la PKU è molto più rara nelle popolazioni finlandesi, africane e giapponesi.

Screening e Normativa di riferimento

Gli screening neonatali rappresentano lo strumento che consente una diagnosi precoce della malattia, anche se rimangono di importanza rilevante le indagini pre-concezionali, ove ne ricorrano le condizioni.

Le donne affette da PKU, che presentino un parente stretto o un/una figlio/a con la malattia, possono beneficiare di una consulenza genetica prima di programmare una gravidanza, per far sì che il Medico Specialista (Genetista) possa aiutare i genitori a capire meglio come la fenilchetonuria si trasmette attraverso l'albero genealogico e a determinare il rischio di avere un figlio con PKU.

La legge nazionale 104/1992 ha introdotto l'obbligo di screening neonatale per fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e fibrosi cistica. Si tratta di un test gratuito effettuato su gocce di sangue: durante i primi giorni di vita, tra la 42esima e la 72esima ora dalla nascita, si raccolgono alcune gocce di sangue dal tallone del bambino tramite un piccolo prelievo. L'analisi del campione prelevato rivela la quantità di fenilalanina presente nel sangue del piccolo.

La legge nazionale 167/2016 *“Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie”* ha reso obbligatorio lo screening neonatale esteso: tutti i neonati italiani possono accedere gratuitamente a questo importante programma di prevenzione, il cui impatto migliorerà la prognosi di molte malattie metaboliche, riducendo il rischio di disabilità, handicap e morte nei casi più gravi, in considerazione del fatto che le stesse sono state inserite nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

Il successivo Decreto del Ministro della Salute del 13 ottobre 2016 *“Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”* ha approvato l'elenco delle patologie oggetto di screening, definendo la modalità di effettuazione dello screening e l'organizzazione del sistema di screening regionale. Ha definito il pannello delle malattie da sottoporre a screening e le modalità di gestione dello screening stesso, compresa la presa in carico dei neonati risultati positivi al test.

TEST DI SCREENING PER LA PKU ALLA NASCITA

Nome del test	Metodo	Tempo di risultato	Vantaggi	Svantaggi
Test di Guthrie	Microbiologico	24-48 ore	Economico, ampiamente utilizzato	Minor precisione rispetto ai metodi moderni
Test dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH)	Biochimico	Pochi giorni	Specifico per il deficit di PAH	Richiede conferma genetica
Test spettrometria di massa tandem (MS/MS)	Spettrometria di massa	Poche ore	Alta precisione, rileva più metaboliti	Costoso, richiede attrezzatura specializzata
Test genetico	Analisi del DNA	Pochi giorni/settimane	Conferma diagnosi, identifica mutazioni specifiche	Costoso, non sempre disponibile rapidamente
Test della BH4	Test di carico con BH4	Poche ore	Identifica i pazienti responsivi alla BH4	Non diagnostico per tutti i tipi di PKU

Generalmente, affinché i risultati dei test siano accurati, il neonato deve aver già avuto modo di assimilare alcune proteine come quelle contenute nel latte materno. Qualora il neonato fosse prematuro o sottopeso, infatti, i risultati potrebbero essere falsati: se il bambino è prematuro, il risultato potrebbe essere quello che viene definito “falso positivo” perché l’enzima per degradare la fenilalanina non si è ancora sviluppato completamente. Viceversa, potrebbe risultare un “falso negativo” se, allattato al seno o nutrito artificialmente, non stesse mangiando abbastanza, stesse vomitando o se il test fosse stato eseguito prima della 42esima ora dalla nascita. In questi casi l’esame potrà essere ripetuto. Il risultato del test di screening non rappresenta dunque una diagnosi definitiva.

Se il risultato è positivo indica il sospetto di PKU e in questo caso il centro di screening segnalerà il paziente al Centro di Cura di riferimento, che, a sua volta, provvederà ad effettuare ulteriori analisi biochimiche e molecolari, al fine di confermare o meno il disturbo. Tutti i pazienti affetti da PKU vengono avviati alle terapie

più idonee, per consentirgli una buona qualità di vita, uno stile di vita normale, con conseguente riduzione del numero delle ospedalizzazioni e diminuzione del tasso di mortalità precoce.

Effettuare lo screening neonatale per la fenilchetonuria è molto importante per slatentizzare la malattia che, benché presente sin dalla nascita, potrebbe anche non manifestarsi con una sintomatologia rilevante.

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "*Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi*", ha inserito la PKU nell'elenco Allegato 7 delle malattie rare esenti dal costo del ticket con il codice RCG040.

Diagnosi

Il Ministero della Salute ha pubblicato linee guida per la diagnosi e il trattamento della PKU, che sottolineano l'importanza di una diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale e l'avvio immediato di una dieta a basso contenuto di fenilalanina.

Il Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016 rappresenta un piano strategico che include misure volte al miglioramento della diagnosi, del trattamento e dell'assistenza dei pazienti affetti da malattie rare, tra cui la PKU. Il piano promuove al contempo l'importanza della ricerca e dello sviluppo di nuovi trattamenti.

Sull'intero territorio nazionale, esistono numerosi centri di riferimento regionali specializzati nella diagnosi, cura e gestione delle malattie metaboliche ereditarie, inclusa la PKU. Questi centri offrono consulenze nutrizionali, supporto psicologico e monitoraggio continuo dei pazienti.

Trattamento terapeutico

In riferimento alle dichiarazioni di consenso nazionale italiano sulla gestione e trattamento farmacologico della PKU, questa malattia deve essere gestita mediante un approccio multidisciplinare integrato e trasversale, che attraversi tutta la vita del paziente, sia in campo pediatrico sia per i pazienti adulti. Il team multidisciplinare trasversale della PKU dovrebbe includere, come minimo, un pediatra esperto in malattie metaboliche ereditarie per la cura dei neonati e dei bambini, che poi dovrebbero accompagnare gli adolescenti nelle mani di un internista o di un esperto metabolico per cure specifiche per adulti, mediante anche la collaborazione di un dietista, uno psicologo e un farmacista. Dovranno essere presenti anche uno specialista in genetica medica, accompagnato da neuropsichiatri ed infermieri, che possono coadiuvare la gestione clinica e farmacoterapeutica dei pazienti.

Questo rende necessaria anche la stessa genotipizzazione dei pazienti affetti da PKU, poiché le varianti alleliche possono essere utili nel delineare il fenotipo della malattia e quindi la personalizzazione della terapia appropriata. Rimane ovviamente fondamentale una valutazione sistematica del livello di Phe nel sangue per tutta la vita del paziente affetto da PKU. In considerazione del fatto che la gestione della malattia è strettamente correlata alla restrizione dietetica di alimenti a base di Phe, si può capire bene quanto questo possa essere impegnativo da seguire per il paziente, in particolare negli adolescenti e adulti. La compliance è strettamente correlata alla conoscenza del paziente della sua condizione e ai fattori che influenzano la motivazione e l'atteggiamento. In questo quadro, è fondamentale implementare un approccio su misura per il paziente per

migliorare l'aderenza a lungo termine al trattamento dietetico e prevenire gli aspetti nutrizionali, metabolici e anomalie cognitive associate. Di conseguenza, la comunicazione e il rapporto medico-paziente ed il rapporto tra paziente e sistema sanitario dovrebbe essere seriamente considerato come un fattore facilitante l'adesione e impegno nella gestione della PKU, in particolare durante la transizione e negli adulti.

1. Trattamento dietetico

Le linee guida europee per la gestione della PKU raccomandano una riduzione permanente della fenilalanina (Phe) nel sangue a livelli di 120-360 $\mu\text{mol/L}$ nei bambini fino a 12 anni di età e nelle donne in gravidanza, e a livelli di 120-600 $\mu\text{mol/L}$ nei pazienti con età ≥ 12 anni. Le linee guida statunitensi raccomandano una riduzione permanente della Phe nel sangue a 120-360 $\mu\text{mol/L}$, indipendentemente dall'età o dallo stato di gravidanza. Per controllare la Phe nel sangue, entrambe le linee guida raccomandano una dieta povera di proteine in combinazione con integratori privi di Phe.

Il trattamento dietetico ancora oggi rimane il cardine della terapia. L'obiettivo del trattamento è mantenere bassi i livelli di fenilalanina nel sangue entro i limiti raccomandati al fine di garantire un normale sviluppo neuropsicomotorio. Un adeguato trattamento iniziato nei primi giorni di vita previene le gravi manifestazioni della malattia. Tuttavia, lievi deficit cognitivi e problemi di salute mentale possono comunque verificarsi nonostante un buon controllo dietetico. Un trattamento iniziato dopo i 2-3 anni di età può essere efficace soltanto nel controllare l'estrema iperattività e le convulsioni intrattabili. I bambini nati da madri con fenilchetonuria poco controllata (ossia, alti livelli di fenilalanina) in corso di gravidanza sono ad alto rischio di microcefalia e deficit di sviluppo. La terapia della fenilchetonuria è rappresentata essenzialmente dalla dieta che va iniziata il più precocemente possibile e deve essere mantenuta per tutta la vita.



Figura 1 Piramide alimentare per la PKU

Va sottolineato che è previsto un consumo di quantità necessarie di fenilalanina ritenuta sicura per l'organismo, che differisce per ogni persona con PKU e può variare nel tempo. Solo il medico può determinare la quantità

corretta da assumere, attraverso l'esame del diario alimentare, dei grafici di crescita e dei livelli di fenilalanina nel sangue.

La necessità di seguire un'alimentazione priva di proteine porta molti pazienti a ricorrere troppo spesso ai carboidrati: si stima che circa il 50% dei pazienti sia per questo in sovrappeso, se non obeso. Una condizione che aumenta il rischio di sviluppare diabete, una patologia spesso associata alla PKU.

Per una crescita adeguata dei bambini con PKU ed una gestione ottimale dei ragazzi e giovani adulti, è quindi molto importante praticare sport. Se infatti l'attività fisica è indicata per tutti, lo è ancora di più per chi deve gestire la PKU. Lo sport da solo non porta ad un abbassamento dei livelli di fenilalanina, e non può certo compensare una gestione della patologia non adeguata, ma aiuta a costruire i muscoli e, nel lungo termine, può arrivare ad incrementare il livello di tolleranza della fenilalanina da parte dell'organismo. In più, aiuta a spendere calorie accumulate con il cibo e ad abbassare i livelli di glicemia.

Uno sviluppo fisico ottimale è possibile nella PKU, indipendentemente dalla gravità della malattia o dall'entità delle restrizioni dietetiche. L'esercizio fisico è essenziale per uno stile di vita sano e le persone affette da PKU sono incoraggiate a svolgere un'attività fisica regolare in accordo con le linee guida dell'OMS. Poiché mancano raccomandazioni specifiche sul fabbisogno proteico per gli individui fisicamente attivi affetti da PKU, i fabbisogni individuali devono essere determinati utilizzando linee guida generali per individui sani e valutazioni periodiche del livello di Phe nel sangue. La carenza di vitamina B12 è abbastanza comune nei pazienti con PKU rispetto ad altre carenze di micronutrienti. Questo perché la principale fonte di vitamina B12 è il cibo ricco di proteine, che è limitato nella dieta per pazienti affetti da PKU. La carenza di vitamina B12 è segnalata principalmente nei pazienti adolescenti e adulti affetti da PKU che non assumono regolarmente un sostituto proteico privo di Phe, comprese le vitamine. Gli alimenti a base di proteine formulati per la PKU rientrano nella categoria degli alimenti a fini medici speciali e devono essere utilizzati sotto controllo medico o nutrizionale. A seconda della gravità delle condizioni del paziente, i preparati per PKU possono fornire fino all'80% del fabbisogno proteico giornaliero. Per un'efficacia ottimale, i sostituti proteici dovrebbero essere consumati regolarmente, con una frequenza minima raccomandata di 3-5 porzioni distribuite nell'arco della giornata. I carboidrati ed i grassi sono riconosciuti come le fonti primarie di energia durante l'attività fisica. Anche le proteine contribuiscono alla produzione di energia, ma il loro ruolo principale è quello di sostenere la struttura, la funzione e la riparazione muscolare. Gli aminoacidi, in particolare gli aminoacidi a catena ramificata, sono preziosi anche durante l'esercizio prolungato, in quanto possono fornire fino al 10-15% dell'energia richiesta. Il catabolismo proteico si intensifica in seguito a un sostanziale esaurimento delle riserve di glicogeno muscolare (33-55%), soprattutto nelle attività che causano microtraumi. Questo processo catabolico genera aminoacidi, come la leucina, che possono entrare nelle vie energetiche, producendo corpi chetonici. Altri aminoacidi, come la valina e l'isoleucina, contribuiscono alla gluconeogenesi e diventano fonti di energia essenziali quando le riserve di glicogeno diminuiscono durante l'esercizio prolungato.

Tabella 1 Alcuni studi sull'impatto dell'attività fisica in pazienti affetti da PKU

Variabili correlate alla PKU	Impatto dell'attività fisica	Referenze	Breve descrizione dello studio
Sviluppo fisico	Sviluppo fisico ottimale indipendentemente dal fenotipo della PKU o dalla gravità delle restrizioni dietetiche. Proposto per evitare un eccessivo aumento di peso.	Belanger-Quintana et al., 2011	Dati antropometrici a lungo termine raccolti da individui affetti da PKU
Composizione corporea: peso, grasso e indice di massa magra	Indice di peso e di massa grassa più basso e indice di massa magra più alto	Jani et al., 2017	Analisi dell'assunzione di proteine (proteine totali, proteine intatte e alimenti medicinali) e della composizione corporea in pazienti con deficit di PAH. L'assunzione di proteine è stata valutata utilizzando i registri alimentari. La composizione corporea è stata misurata attraverso la DXA, compreso l'indice di massa magra e l'indice di massa grassa. I livelli di attività fisica (leggera vs. intensa) sono stati valutati utilizzando questionari.
Nutrizione sportiva e assunzione di sostituti proteici	Necessità di adattare l'assunzione di sostituti proteici a diversi scenari clinici	Rocha et al., 2019	Raccomandazione di strategie su misura per migliorare le prestazioni, considerando l'impatto dell'esercizio di resistenza sui livelli di Phe nel sangue. Gli autori hanno proposto di ottimizzare l'assunzione di proteine attraverso preparati di L-aminoacidi privi di Phe per l'allenamento della forza, con particolare attenzione all'assunzione di proteine e carboidrati post-esercizio. Sono stati notati ulteriori benefici di alimenti privi di Phe durante l'esercizio intermittente. È necessario prestare attenzione alla gestione del peso e all'assunzione di carboidrati nell'esercizio aerobico e all'incorporazione di integratori diluiti privi di Phe durante l'esercizio.
Fabbisogno proteico per bilanciare la perdita di azoto e mantenere la massa proteica corporea in individui con livelli di attività fisica moderati	Impatto maggiore sul metabolismo proteico; Potrebbero essere necessarie proteine aggiuntive per sostenere la domanda globale di energia.	van Wegberg et al., 2017	Gli autori non sono stati in grado di raccomandare ulteriori requisiti proteici per gli sport di alto livello a causa della mancanza di prove nel campo della PKU
I pazienti con PKU avevano una forza di presa della mano inferiore rispetto ai controlli abbinati	Aumento della massa muscolare	Rojas-Agurso et al., 2023	Confronto della massa muscolare, della funzione e della salute delle ossa nei giovani adulti con PKU in tre gruppi: quelli che utilizzano un sostituto proteico privo di Phe; coloro che seguono una dieta prevalentemente vegana dopo aver utilizzato il sostituto fino ai 18 anni di età; controlli sani. Le variabili valutate includevano il richiamo dietetico, i parametri ematici, la composizione corporea, la densità minerale ossea, lo spessore del retto femorale, la forza di presa, il test da sforzo submassimale e la velocità di camminata.
Linee guida per la PKU	I pazienti con PKU dovrebbero essere incoraggiati a fare almeno 30-45 minuti di attività fisica al giorno per la salute generale. Ottimizzare la dieta, per quanto riguarda l'intensità dell'attività fisica.	MacDonald et al., 2020	Raccomandazioni generali dell'esercizio quotidiano per i pazienti con PKU: da 30 a 45 minuti, per un totale di almeno 300 minuti a settimana. Raccomandazioni dietetiche generali per gli atleti con PKU: diete ad alto contenuto di carboidrati, priorità agli alimenti ricchi di carboidrati prima e dopo l'esercizio, garanzia di una corretta idratazione e incorporazione di una dose di sostituti proteici durante la fase di recupero immediatamente post-esercizio.

Abbreviazioni: DXA, Assorbimetria a raggi X a doppia energia per la scansione della densità ossea; IPA, fenilalanina idrossilasi; Phe, fenilalanina; PKU, fenilchetonuria; Tyr, tirosina.

I carboidrati e i grassi sono riconosciuti come le fonti primarie di energia durante l'attività fisica. Anche le proteine contribuiscono alla produzione di energia, ma il loro ruolo principale è quello di sostenere la struttura, la funzione e la riparazione muscolare.

Il mercato propone anche miscele di aminoacidi liberi offerti in diverse forme, tra cui polveri da sciogliere in acqua, compresse, soluzioni pronte all'uso o altre formulazioni. Gli aminoacidi delle miscele attualmente in commercio hanno un assorbimento plasmatico molto rapido, indipendentemente dalla loro formulazione, e diverso rispetto a quello fisiologico degli aminoacidi che derivano dalla normale metabolizzazione delle proteine. In generale, l'assorbimento non fisiologico degli aminoacidi liberi è causa di stress metabolico (proprio perché non fisiologico) e può portare a maggiori fluttuazioni degli aminoacidi nell'organismo, che a loro volta possono impattare negativamente sull'equilibrio tra anabolismo e catabolismo; inoltre, possono influenzare il trasporto nel cervello non solo della fenilalanina presente nel sangue ma anche di altri aminoacidi, precursori di importanti neurotrasmettitori.

2. Trattamento farmacologico

● Sapropterina

La sapropterina è indicata per il trattamento delle iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici al di sopra dei 4 anni di età affetti da (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento. La sapropterina è anche indicata per il trattamento delle iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici con carenza di tetraidrobiopterina (BH4) che hanno mostrato una risposta al trattamento. Il farmaco agisce aumentando la tolleranza alla fenilalanina ed è usato in combinazione con la dieta speciale ma non funziona su tutti i pazienti. La sapropterina dicloridrato è una forma sintetica di tetraidrobiopterina, il cofattore naturale della PAH. Viene somministrato, nei pazienti PKU responsivi alla BH4, allo scopo di aumentare l'attività della fenilalanina idrossilasi difettosa e quindi di ristabilire o aumentare il metabolismo ossidativo della fenilalanina in modo tale da ridurre o mantenere il livello di fenilalanina nel sangue, prevenire o ridurre un ulteriore accumulo di fenilalanina e aumentare la tolleranza all'assunzione di fenilalanina nella dieta alimentare. Il razionale per la somministrazione di sapropterina dicloridrato in pazienti affetti da carenza di BH4 è quello di rimpiazzare i livelli deficitari di BH4, ristabilendo quindi l'attività della fenilalanina idrossilasi. Tuttavia, questa terapia è efficace solo nei pazienti con attività residua di PAH, in genere quelli con fenotipi meno gravi. È rimborsata per il trattamento delle iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU); e per il trattamento delle iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidrobiopterina (BH4).

SAPROPTERINA DICLORIDRATO	
Classe	A
PHT	Sì
Piano Terapeutico	Aggiornamento piano terapeutico per la prescrizione dei medicinali a base di sapropterina. (Determina n. DG/388/2023)
Regime di Fornitura nazionale e Prescrivibilità	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa RRL, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura delle malattie rare
In lista di trasparenza AIFA	Sì
Legge 648	No
Forma farmaceutica	Compresse solubili
Assunzione in corrispondenza dei pasti	Sì

● Pegvaliase

Allo scopo di ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue, è stato utilizzato un enzima, la fenilalanina Ammonio Liasi (PAL), che è in grado di convertire la fenilalanina in ammoniaca e acido trans-cinnamico. L'enzima, ottenuto mediante tecnologie del DNA ricombinante isolato dal cianobatterio *Anabaena variabilis*, è stato coniugato a Polietilenglicole (PEG) per ridurre la capacità di stimolare una risposta immunitaria. Studi clinici in cui è stata utilizzata questa terapia enzimatica sostitutiva con PEG-PAL o Pegvaliase hanno dimostrato una riduzione a breve termine della fenilalaninemia in casi selezionati di pazienti adulti affetti da fenilchetonuria. Il PAL converte il Phe in acido trans-cinnamico e ammoniaca, che vengono escreti nelle urine e metabolizzati nel fegato, rispettivamente. La coniugazione al polietilenglicole (PEG) serve per aumentare l'emivita plasmatica e diminuire la clearance immuno-mediata, in modo simile ad altri farmaci PEGilati.

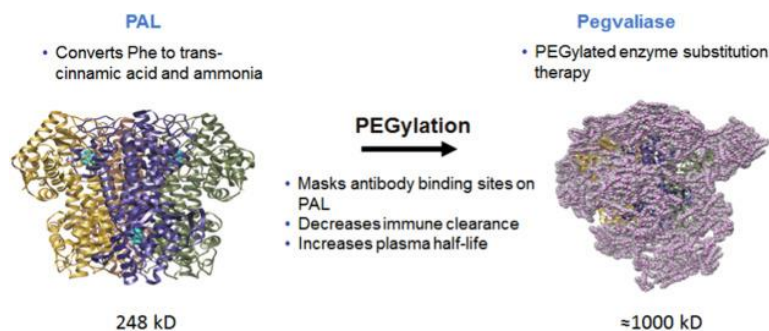


Figura 2 Struttura della pegvaliase: mascheramento degli epitopi della fenilalanina ammoniaca liasi (PAL) mediante estesa PEGilazione sulla superficie del farmaco

A differenza di altri trattamenti, pegvaliase offre la possibilità di normalizzare la dieta, mantenendo la Phe nel sangue entro un intervallo raccomandato, affrontando potenzialmente una delle fonti più comuni di scarsa conformità alle raccomandazioni terapeutiche. Tutti i soggetti trattati con pegvaliase negli studi clinici hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (Abs) sia contro la proteina madre PAL che contro PEG, che sono maturati nel tempo. La risposta precoce agli Ab (durante i primi 6 mesi dopo l'inizio del trattamento) è stata costituita prevalentemente da IgM/IgG anti-PEG e IgM anti-PAL (Fig. 2). Al contrario, la risposta immunitaria nel trattamento tardivo (6 mesi dopo l'inizio del trattamento e oltre) era composta prevalentemente da anticorpi IgG anti-PAL, compresi gli anticorpi IgG4 farmaco-specifici. Gli anticorpi antifarmaco legati al farmaco in circolazione danno origine a immunocomplessi circolanti (CIC). I livelli medi di CIC erano più alti durante il trattamento precoce e poi sono diminuiti nel tempo. I livelli di picco di CIC nel trattamento precoce sono stati associati a bassi livelli di C3 e C4, indicando che l'attivazione del complemento era maggiore nel trattamento precoce e diminuiva nel tempo. Alti livelli di anticorpi anti-PEG e IgM anti-PAL osservati durante il trattamento precoce sono attivatori efficienti della via classica del complemento. Al contrario, la risposta immunitaria nel trattamento tardivo è composta prevalentemente da anticorpi IgG anti-PAL, che hanno meno probabilità di legarsi al prodotto farmaceutico e fissare il complemento a causa del mascheramento degli epitopi PAL mediante un'estesa PEGilazione sulla superficie del farmaco. Inoltre, lo sviluppo di una risposta IgG4 nel trattamento tardivo è coerente con la riduzione osservata dell'attivazione del complemento, poiché le IgG4 non attivano il complemento ed è associata a una risposta immunitaria matura a una proteina somministrata cronicamente.

PEGVALIASI	
Classe	H
PHT	No
Piano Terapeutico	No
Scheda di prescrizione	No
Regime di Fornitura nazionale e Prescrivibilità	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa RRL, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura delle malattie rare
In lista di trasparenza AIFA	No
Legge 648	
Forma farmaceutica	Soluzione iniettabile

Prognosi

Se trattata precocemente la malattia ha un decorso favorevole e diversi studi sostengono che la qualità di vita degli adulti con fenilchetonuria trattati precocemente sia paragonabile a quella delle persone sane. La possibilità di accedere a nuove strategie terapeutiche rappresenta un passo epocale per i pazienti affetti da PKU. Ogni paziente è a sè stante e ha peculiarità differenti e speciali. La dietoterapia resta una risposta efficace ma ad oggi si ha la possibilità di usare al meglio diversi farmaci per ottimizzare e personalizzare il trattamento del singolo paziente e tra qualche anno probabilmente si avrà a disposizione anche la terapia genica.

Ruolo del farmacista

Il farmacista ricopre un ruolo fondamentale nella gestione multidisciplinare di questa patologia. La fenilchetonuria è infatti una malattia complessa che necessita di essere monitorata e gestita per tutta la vita del paziente. Il trattamento precoce consente di prevenire con successo gravi conseguenze a lungo termine ma mantenere questa dieta per tutta la vita è complesso e l'aderenza alla terapia può essere difficile. Non tutti i pazienti rispondono alla terapia farmacologica o mostrano reazioni di ipersensibilità pertanto una dieta povera di fenilalanina combinata con un'integrazione di aminoacidi resta l'unica soluzione. Alcuni pazienti hanno evidenziato negli studi di impatto della patologia di provare senso di colpa per non riuscire a rispettare la rigida restrizione proteica e di essere molto preoccupati per i livelli di fenilalanina in caso di gravidanza; lamentando anche stanchezza e gusto sgradevole dei sostituti proteici. Il farmacista può avere quindi un ruolo chiave, supportando il clinico e il paziente nella scelta dei prodotti, monitorando l'aderenza al trattamento farmacologico e il rispetto della dieta. Può dare quindi un contributo attivo finalizzato al miglioramento della qualità di vita del paziente affetto da questa patologia.

Sitografia utile:

- <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/fenilchetonuria-pku>
- <https://www.orpha.net/it/research-trials/research-projects>
- <https://www.ospedalebambinogesu.it/screening-neonatale-estes0-89949/>
- <https://www.iss.it/cnmr-registro-nazionale>
- https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/elenco_per_malattia/9583
- <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- <https://www.nhs.uk/conditions/phenylketonuria/>
- <https://metab.ern-net.eu/>
- <https://www.osservatorioscreening.it/screening-neonatale-fenilchetonuria/>
- <https://rarediseases.org/>
- <https://rarediseases.info.nih.gov/search-result?category=&page=1&letter=&search=>
- <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>

Associazioni di riferimento:

- AISMME – Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche
- AMMeC - Associazione Malattie Metaboliche Congenite Onlus
- Cometa ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie

- APMMC - Associazione Prevenzione Malattie Metaboliche Congenite

Contatti utili:

- Telefono Verde Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (TVMR) al numero 800.89.69.49. Il numero è attivo dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00. Le persone sorde possono contattare il servizio scrivendo al seguente indirizzo email: tvmrlis@iss.it

Acronimi:

Anticorpi anti-farmaco (Abs)

Cofattore Tetraidrobiopterina (BH4)

Iperfenilalaninemia (HPA)

Fenilalanina Idrossilasi (PAH)

Fenilalanina Ammonio Liasi (PAL)

Fenilchetonuria (PKU)

Food And Drug Administration (FDA)

Immunocomplessi Circolanti (CIC).

Polietilenglicole (PEG)

Bibliografia:

- MacDonald A. et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 30;15(1):171. doi: 10.1186/s13023-020-01391-y.
- Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- Romani C. et al. Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with phenylketonuria. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Dec;143:104925. doi: 10.1016/j.
- Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "*Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi*".
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto Sapropterina. <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/>
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto Pegvaliase. <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/>