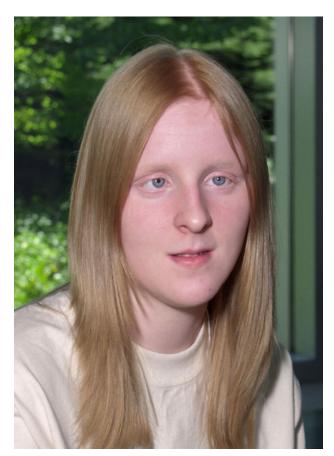
# Patologia autosomico recessiva

- Malattia metabolica ereditaria
- Terapia dietetica
- Segni caratteristici : capelli biondi,cute chiara, ritardo mentale
- Rischi in gravidanza di malformazioni



www.fisiokinesiterapia.biz

Soggetto trattato dalla nascita:

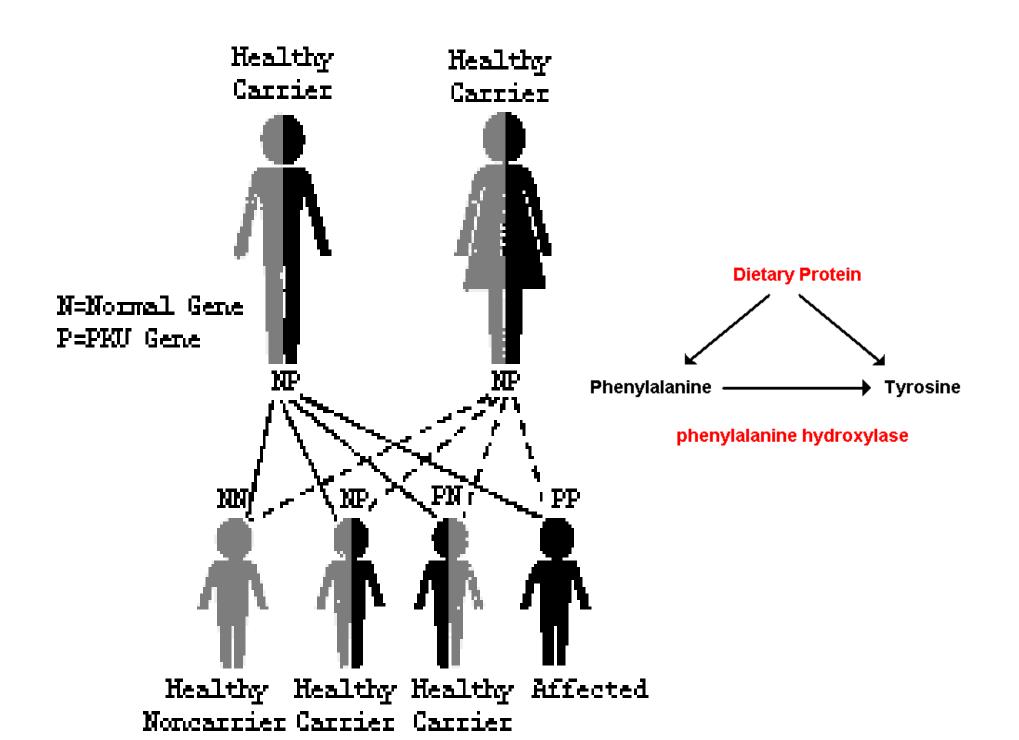
Pelle e capelli chiari

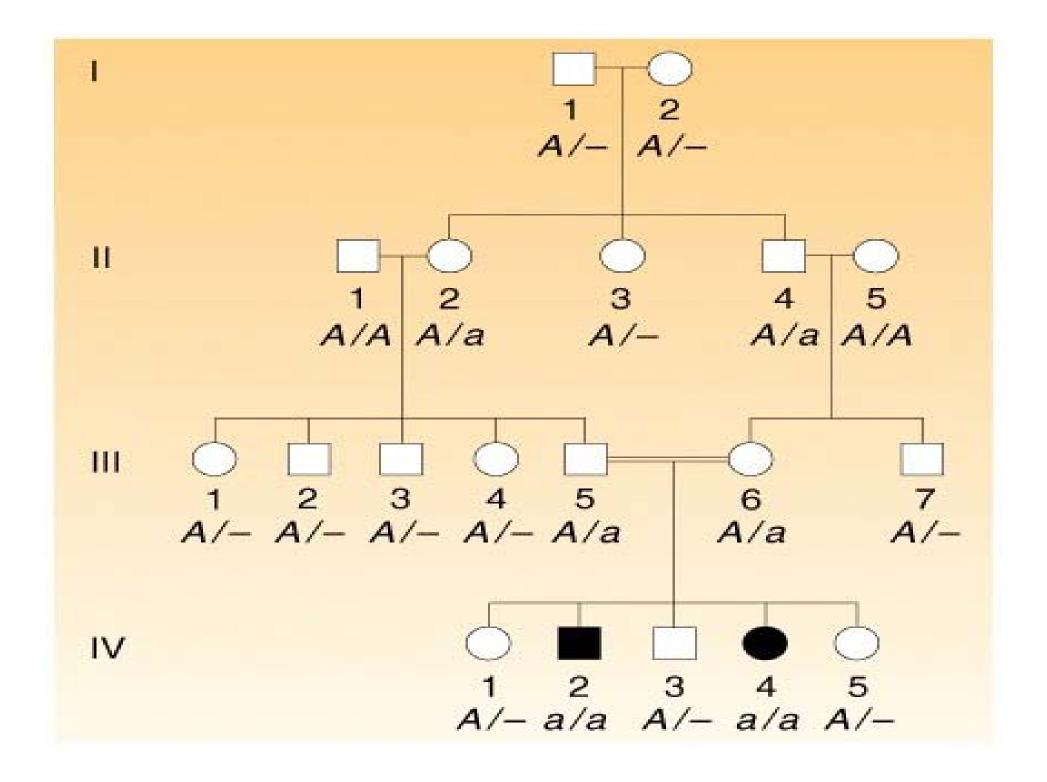
Assenza di ritardo mentale

Normale prospettiva di vita

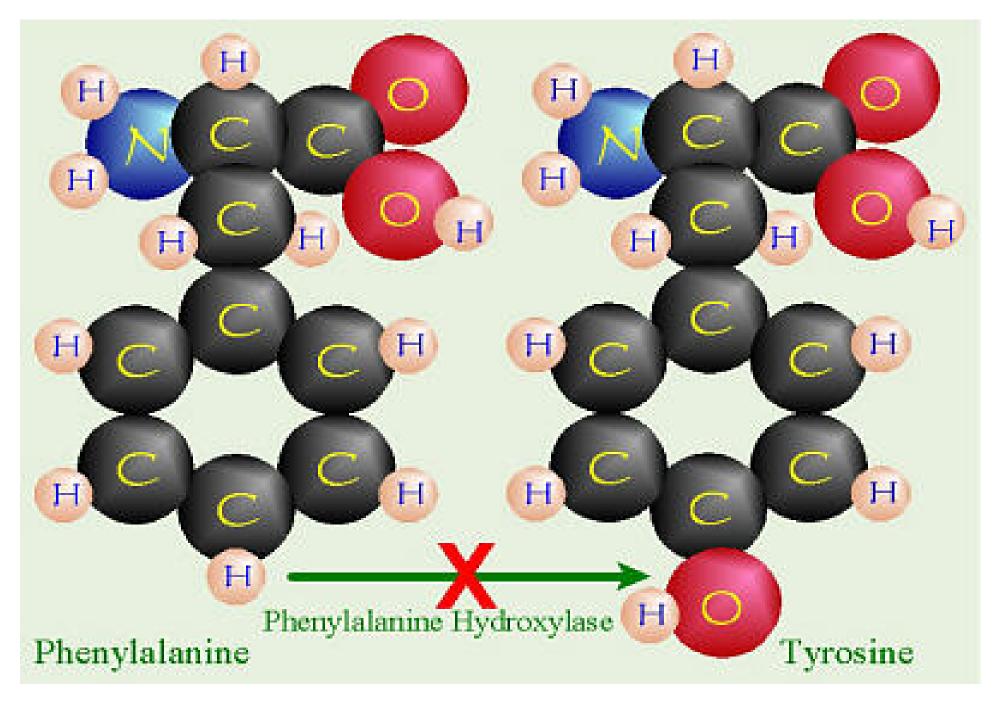
Gravidanze normali se in dietoterapia



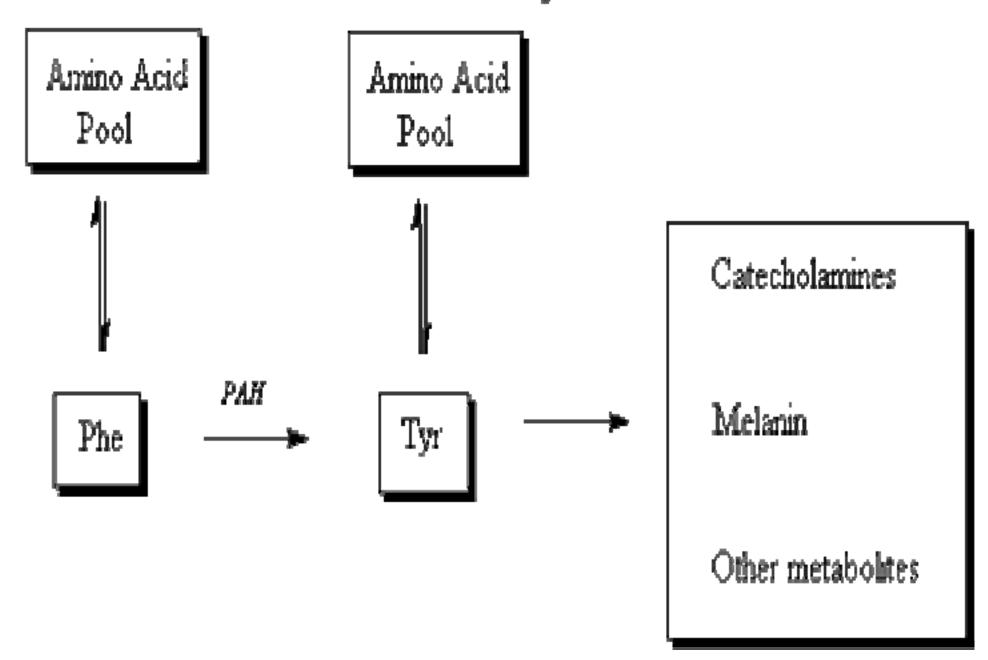




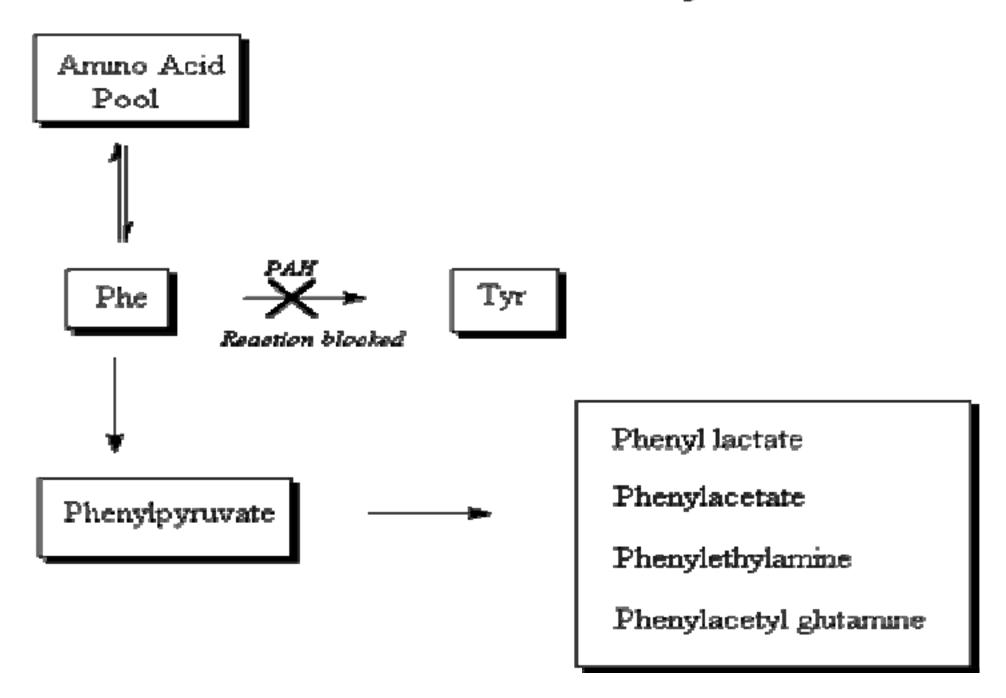
#### DIFETTO CONGENITO PRESENTE: DEFICIT ENZIMATICO

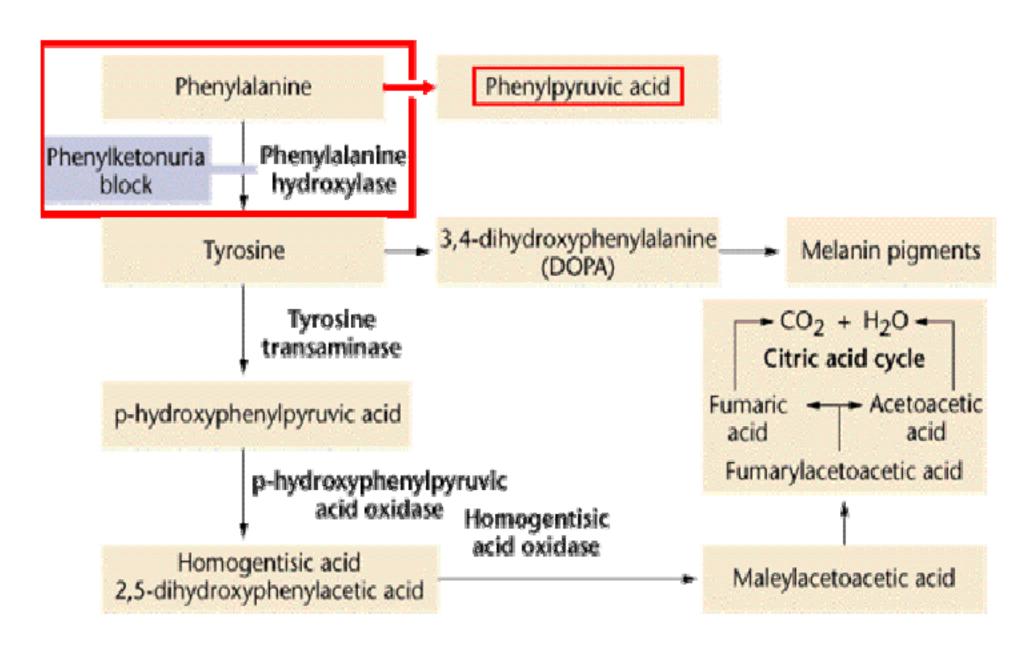


# Normal Metabolism of Phenylalanine



## Abnormal Metabolism of Phenylalanine





# Phenylketonuria

#### PKU classical

- •Skin
  - Fair skin and hair (striking in black and Japanese persons)
  - Eczema (including atopic dermatitis)
  - Light sensitivity
  - Increased incidence of pyogenic infections
  - Increased incidence of keratosis pilaris
  - Decreased number of pigmented nevi
  - Sclerodermalike plaques
- Other manifestations
  - Mental retardation
  - Musty odor
  - •Epilepsy (50%)
  - •Extrapyramidal manifestations, such as parkinsonism
  - Eye abnormalities, such as hypopigmentation

#### Frequency:

- •In the US: The incidence of classic PKU is approximately 1 case per 15,000 births.
- •Internationally: The prevalence in the general population is approximately 4 cases per 100,000 individuals, and the incidence is 350 cases per million live births. Approximately 0.04-1% of the residents in mental retardation clinics are affected by PKU. A high incidence is reported in Turkey (approximately 1 case in 2600 births), regions of northern and eastern Europe, the Yemenite Jewish population, Italy, Estonia (1 case in 8090 births), China (1 case in 11,144 births), and former Yugoslavia (1 case in 25,042 births). A low prevalence is reported in Finland (<1 case per 100,000 births).

### **Mortality/Morbidity:**

- Patients with PKU who are not treated have severe mental retardation.
- •Psychologic problems, including agoraphobia and other disorders, have been reported in individuals both on and off dietary treatment.

Race: PKU is common in whites and Asians and is rare in blacks.

**Sex:** No sexual predilection exists for PKU. Untreated maternal PKU increases the risk for developmental problems in offspring.

**Age:** PKU can commonly be recognized in newborns with the help of newborn-screening programs.

**Diet:** As a result of the lack of internationally accepted guidelines, the management of PKU varies among countries.in general:

- 1- Selectively restrict phenylalanine consumption (ie, approximately 250-550 mg/d or 40-60 mg/kg/d in newborns).
- 2- Supplement the diet with tyrosine. However, tyrosine supplementation does not appear to alter neuropsychologic performance in individuals with PKU.
- 3- Avoid the use of products containing aspartame (artificial sweetener). Aspartame is used widely in medicines, vitamins, beverages, and many other products.
- 4-Eliminate all high-protein foods (eg, meat and meat products, milk and dairy products, nuts, legumes), and introduce low-protein foods (eg, fruits, vegetables, breads).
- 5-Help with specific diet recommendations can be found at many Web sites devoted to PKU.

Lab Studies: Screening (enzymatic determination of phenylalanine, the standard amino acid analysis by means of ion exchange chromatography, and the Guthrie test as a bacterial inhibition assay)

- Perform screening on blood samples during the first week of life.
- •Results of urine tests (ie, ferric chloride test) may be negative in the first month of life.
- •Perform urinalysis of biopterin and neoptrins to exclude defects of biopterin synthesis or recycling.
- •Wide variability in phenylalanine concentrations in a 24-hour period in children with PKU may require repeat screening.

**Imaging Studies:**Perform cranial MRI in adults who have neurologic dysfunction.Perform cranial magnetic resonance (MR) spectroscopy to determine brain metabolite concentrations and brain compartmentation.

#### **Other Tests:**

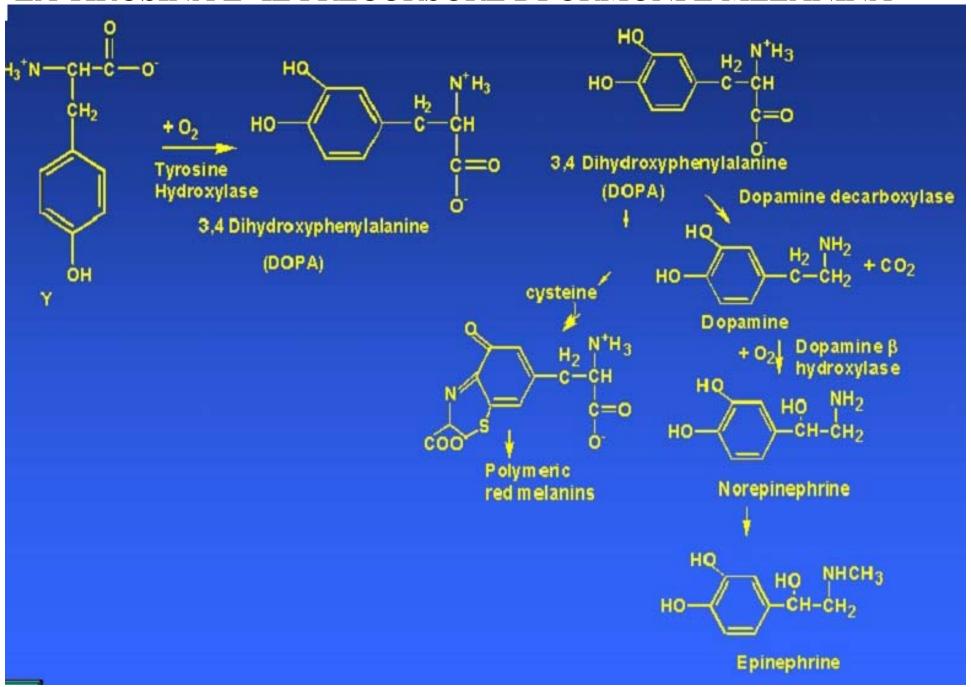
Prenatal diagnosis is experimental. Prenatal diagnosis can be made in families at risk with the help of a combination of DNA analysis, enzyme activity, and amniotic fluid metabolite levels.

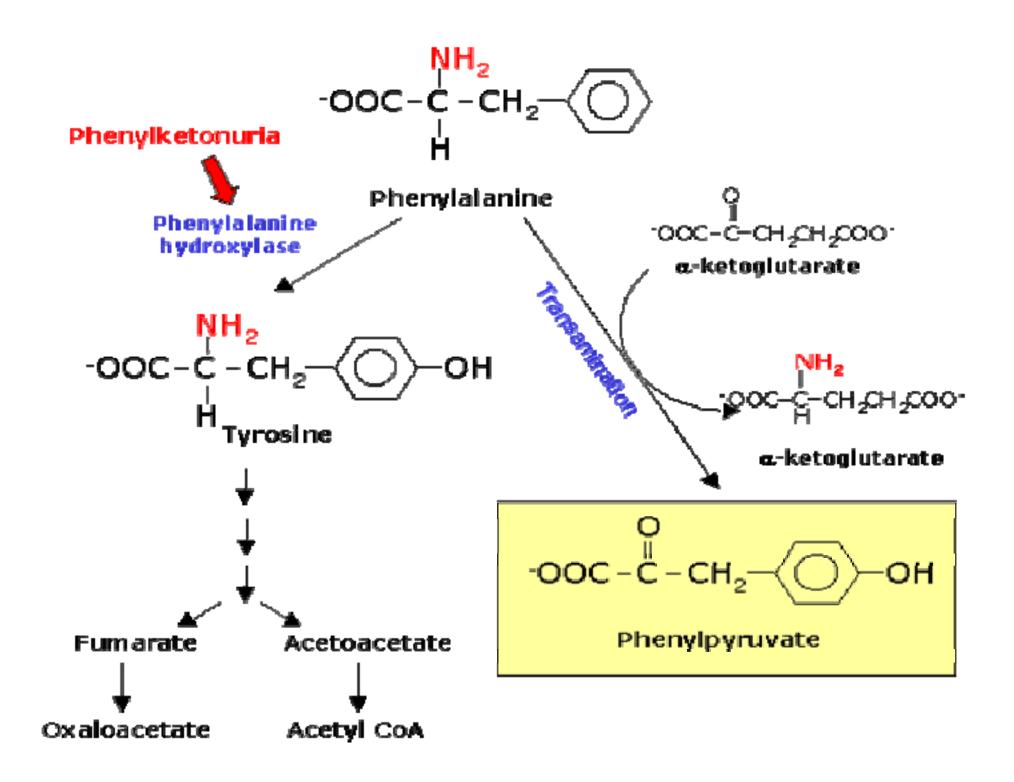
Abnormal EEG findings may be present.

# Diagnosi differenziale

- Other Problems to be Considered:
- Hyperphenylalaninemia
   Tetrahydrobiopterin deficiency
  - Tyrosinemia
  - Liver disease
  - Other diseases with mental retardation
  - Tyrosinemia type II (Richner-Hanhart
  - syndrome)
  - Childhood systemic sclerosis

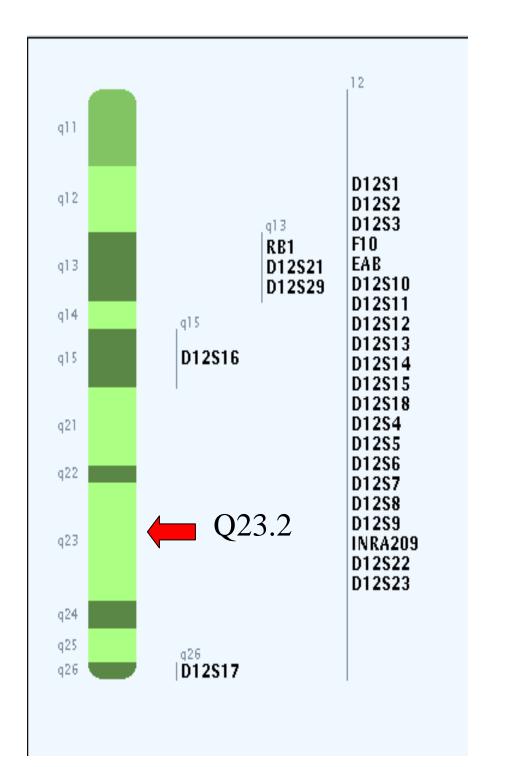
#### LA TIROSINA E' IL PRECURSORE DI ORMONI E MELANINA

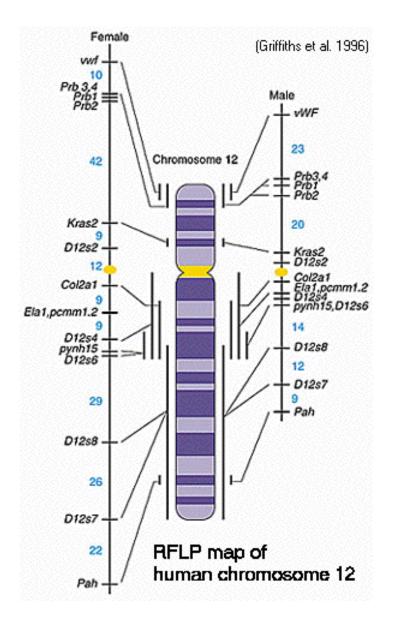


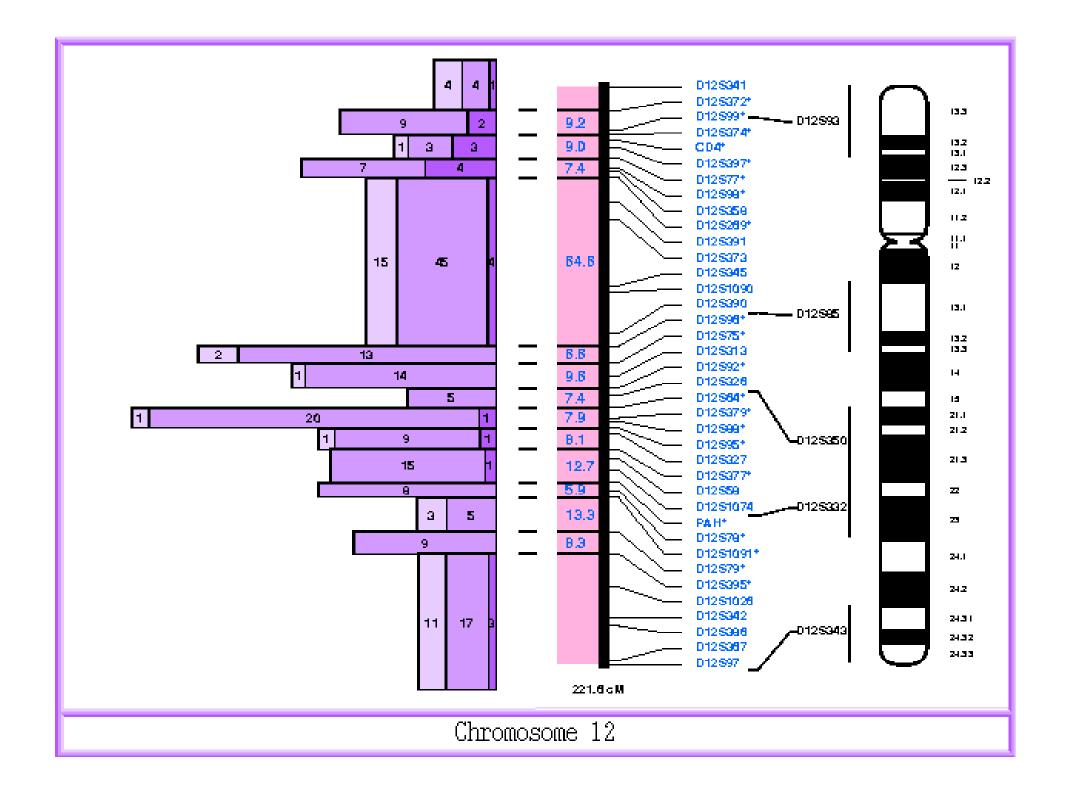


# Il gene PHA

- Il gene *PAH* contiene 13 esoni ed è lungo 90 kilobasi [Scriver 2001];
- E' localizzato sul cromosoma 12q23.2
- La sequenza del genoma codifica per un RNA messaggero maturo di 2.4 [Kwonk 1985, Konecki 1992].
- Sono stati identificati 31 differenti polimorfismi che causano minori alterazioni della sequenza genica, ognuno dei quali si ritiene che sia neutrale rispettol'efftto sulla produzione della proteine [Waters 1998].
- 304 sostituzioni nucleotidiche (missense/nonsense)
- 58 sostituzioni nucleotidiche (splicing)
- 51 piccole delezioni
- 14 grandi delezioni







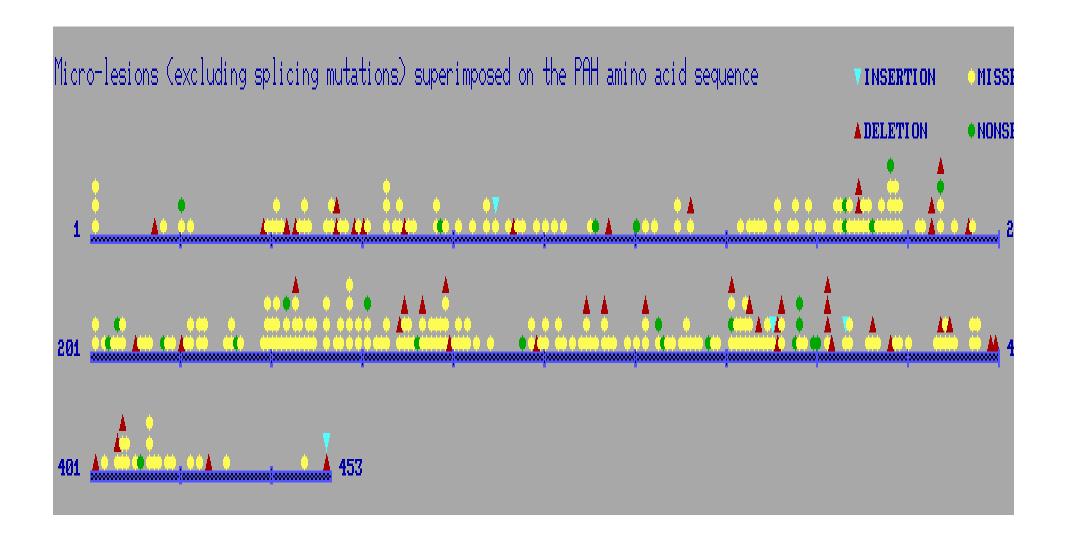
## 

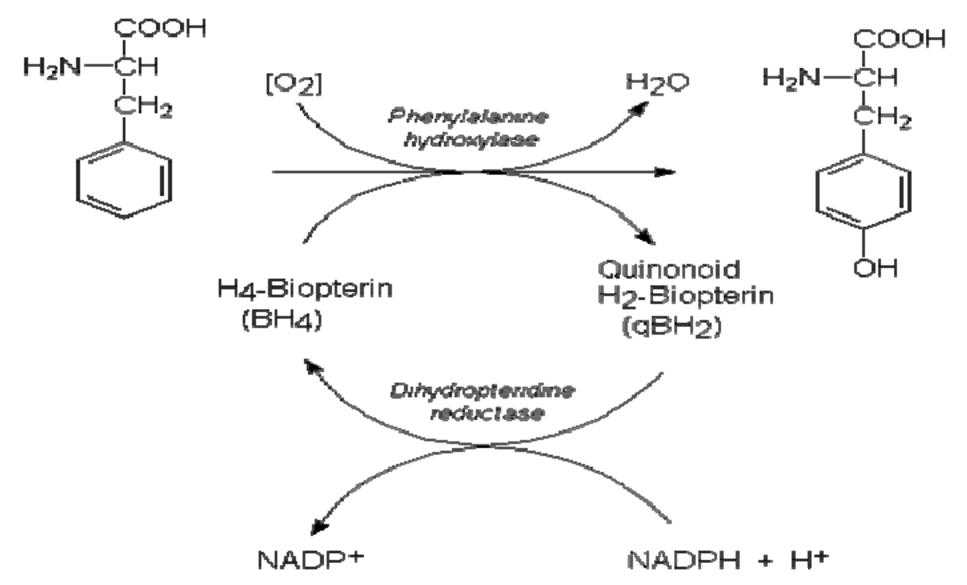
------ 1 ATG TCC ACT GCG GTC CTG GAA AAC CCA GGC TTG GGC AGG AAA CTC 15 16 TCT GAC TTT GGA CAG GAA ACA AGC TAT ATT GAA GAC AAC TGC AAT 30 31 CAA AAT GGT GCC ATA TCA CTG ATC TTC TCA CTC AAA GAA GAA GTT 45 46 GGT GCA TTG GCC AAA GTA TTG CGC TTA TTT GAG GAG AAT GAT GTA 60 61 AAC CTG ACC CAC ATT GAA TCT AGA CCT TCT CGT TTA AAG AAA GAT 75 76 GAG TAT GAA TTT TTC ACC CAT TTG GAT AAA CGT AGC CTG CCT GCT 90 91 CTG ACA AAC ATC ATC AAG ATC TTG AGG CAT GAC ATT GGT GCC ACT 105 106 GTC CAT GAG CTT TCA CGA GAT AAG AAG AAA GAC ACA GTG CCC TGG 120 121 TTC CCA AGA ACC ATT CAA GAG CTG GAC AGA TTT GCC AAT CAG ATT 135 136 CTC AGC TAT GGA GCG GAA CTG GAT GCT GAC CAC CCT GGT TTT AAA 150 151 GAT CCT GTG TAC CGT GCA AGA CGG AAG CAG TTT GCT GAC ATT GCC 165 166 TAC AAC TAC CGC CAT GGG CAG CCC ATC CCT CGA GTG GAA TAC ATG 180 181 GAG GAA GAA AAG AAA ACA TGG GGC ACA GTG TTC AAG ACT CTG AAG 195 196 TCC TTG TAT AAA ACC CAT GCT TGC TAT GAG TAC AAT CAC ATT TTT 210 211 CCA CTT CTT GAA AAG TAC TGT GGC TTC CAT GAA GAT AAC ATT CCC 225 226 CAG CTG GAA GAC GTT TCT CAA TTC CTG CAG ACT TGC ACT GGT TTC 240 241 CGC CTC CGA CCT GTG GCT GGC CTG CTT TCC TCT CGG GAT TTC TTG 255 256 GGT GGC CTG GCC TTC CGA GTC TTC CAC TGC ACA CAG TAC ATC AGA 270 271 CAT GGA TCC AAG CCC ATG TAT ACC CCC GAA CCT GAC ATC TGC CAT 285 286 GAG CTG TTG GGA CAT GTG CCC TTG TTT TCA GAT CGC AGC TTT GCC 300 301 CAG TTT TCC CAG GAA ATT GGC CTT GCC TCT CTG GGT GCA CCT GAT 315 316 GAA TAC ATT GAA AAG CTC GCC ACA ATT TAC TGG TTT ACT GTG GAG 330 331 TTT GGG CTC TGC AAA CAA GGA GAC TCC ATA AAG GCA TAT GGT GCT 345 346 GGG CTC CTG TCA TCC TTT GGT GAA TTA CAG TAC TGC TTA TCA GAG 360 361 AAG CCA AAG CTT CTC CCC CTG GAG CTG GAG AAG ACA GCC ATC CAA 375 376 AAT TAC ACT GTC ACG GAG TTC CAG CCC CTG TAT TAC GTG GCA GAG 390 391 AGT TTT AAT GAT GCC AAG GAG AAA GTA AGG AAC TTT GCT GCC ACA 405 406 ATA CCT CGG CCC TTC TCA GTT CGC TAC GAC CCA TAC ACC CAA AGG 420 421 ATT GAG GTC TTG GAC AAT ACC CAG CAG CTT AAG ATT TTG GCT GAT 435 436 TCC ATT AAC AGT GAA ATT GGA ATC CTT TGC AGT GCC CTC CAG AAA 450 451 ATA AAG TAA 🗆

## Classi di mutazioni osservate nel gene PAH

% di mutazioni	Meccanismo Genetico
67%	Missense
14%	delezioni
12%	splicing
6%	Nonsense
1%	inserzioni

(principalmente piccole)

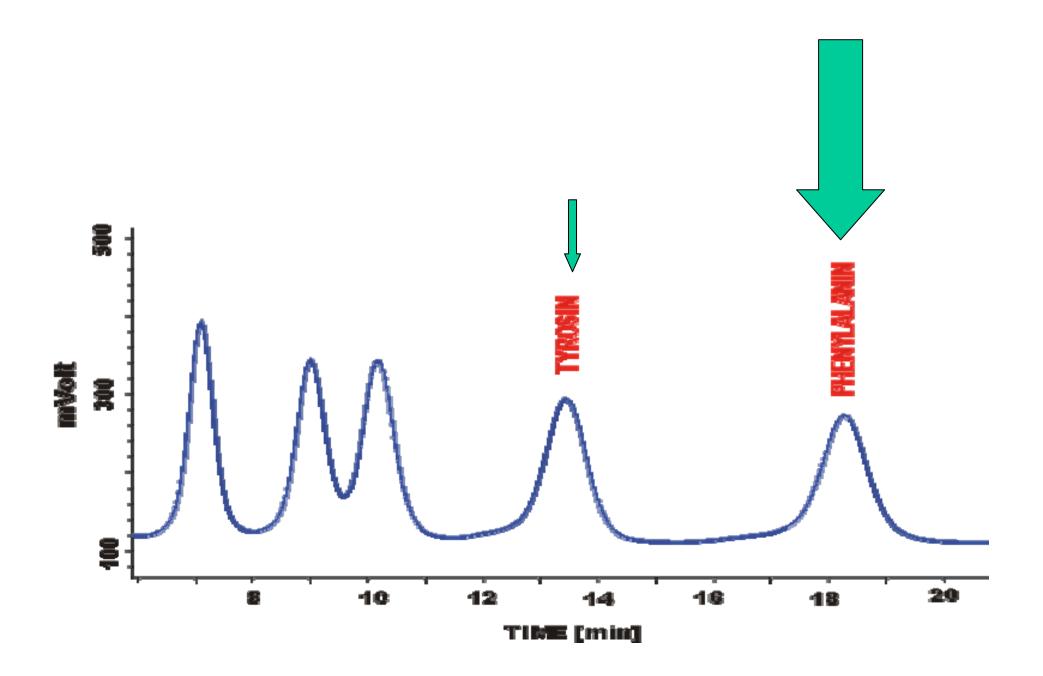




Il PAH può essere carente anche per difetto di produzione di adeguate quantità del cofattore tetraidro biopterina (BH4). Questo difetto provoca il 1% - 3% dei casi di iperfenil alaninemia

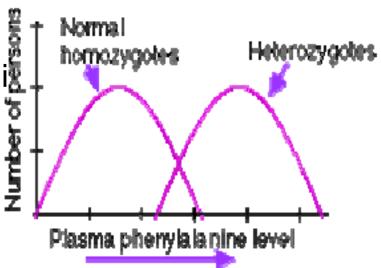
## Table IV-16. Biochemical Effects of Phenylketonuria (PKU)

Type of PKU	Enzyme Deficiency	Direct Effect of Deficiency	Consequences of the Direct Effect
Classical	Phenylalanine hydroxylase	1. Phenylalanine accumulation	1. Severe neurological symptoms 2. Inhibition of tyrosinase by high phenylalanine 3. Inhibition of tryptophan hydroxylase by high phe
Variants	Dihydrobiopterin reductase or synthase	1. Phenylalanine accumulation	#1-3 above
		2. Tetrahydrobiopterin (THB) deficiency	4. Decreased activity of tryptophan hydroxylase due to THB deficiency 5. Decreased activity of tyrosine hydroxylase due to THB deficiency



## Valori normali

- Il livello normale della fenilalanina plasmatica è di circa 1 mg/dl.
- Nella PKU classica i livelli possono andare da 6 a 80mg/dl, normalmente superiori a 30mg/dl.
- La PKU Classica e le altre cause di iper fenilalaninemia colpiscono circa 1 ogni 10,000 -20,000 persone. L' incidenza tra gli Africani è inferiore.
- Questi disordini sono ugualmente frequenti tra maschi e femmine
- In queste ultime però la PKU provoca effetti teratogeni nella progenie.



# sintomatologia

- Circa il 50% dei neonati non trattati ha sintomi precoci come vomito, irritabilità e rash eczematoso.
- Le urine odorano di topo.
- Problemi lievi di malfunzione del SNC come ipertono, e riflessi tendinei accentuati.
- Più tardi severi danni cerebrali con convulsioni e ritardo mentale
- Altre alterazioni comuni sono microcefalia, mento prominente, prognatismo e denti iperspaziati con alterato sviluppo dello smalto e ritardo della crescita corporea.



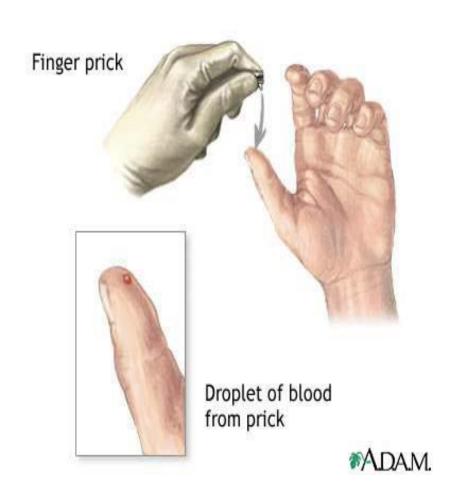
## trattamento

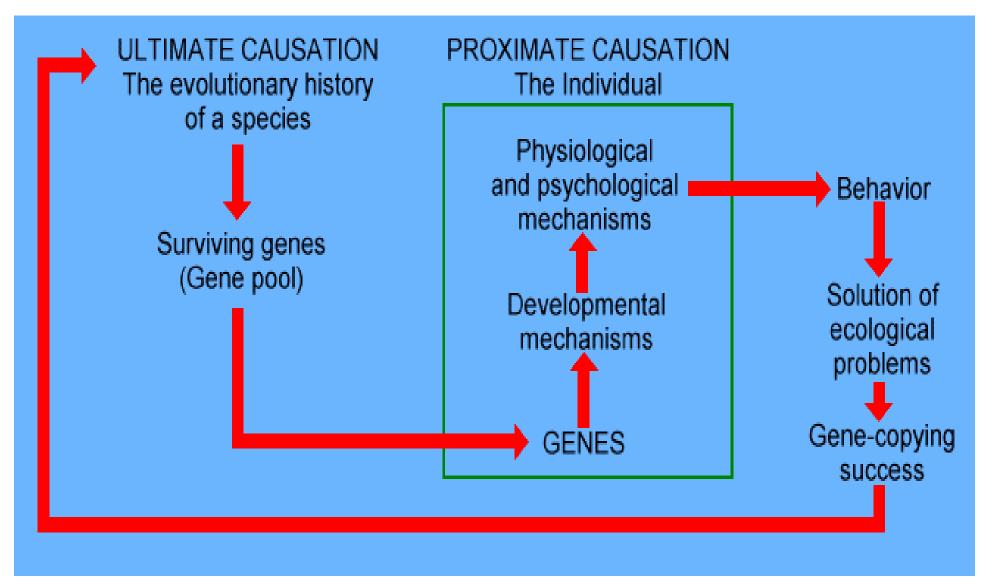
PKU Screening

- Il trattamento è esclusivamente dietetico. lo scopo è quello di mantenere i livelli di PHE tra 2 e 10 mg/dl.Considerando che un po' di Phe è indispensabile per la crescita normale,la dieta deve contenerne una piccola frazione
- Alimenti ad alto contenuto proteico (carne, pesce, uova, formaggi, latte, legumi sono vietati.
- Sono permesse quantità dosate di cereali, amidi, frutta e vegetali. Esistono sostituti idrolizzati di latte a tenore nullo di Phe
- La dieta va fatta per tutta la vita per garantire uno sviluppo corretto.
- Febbre e malattie possono portare alla degradazione delle proteine organiche con elevazione patologica dei livelli di Phe.

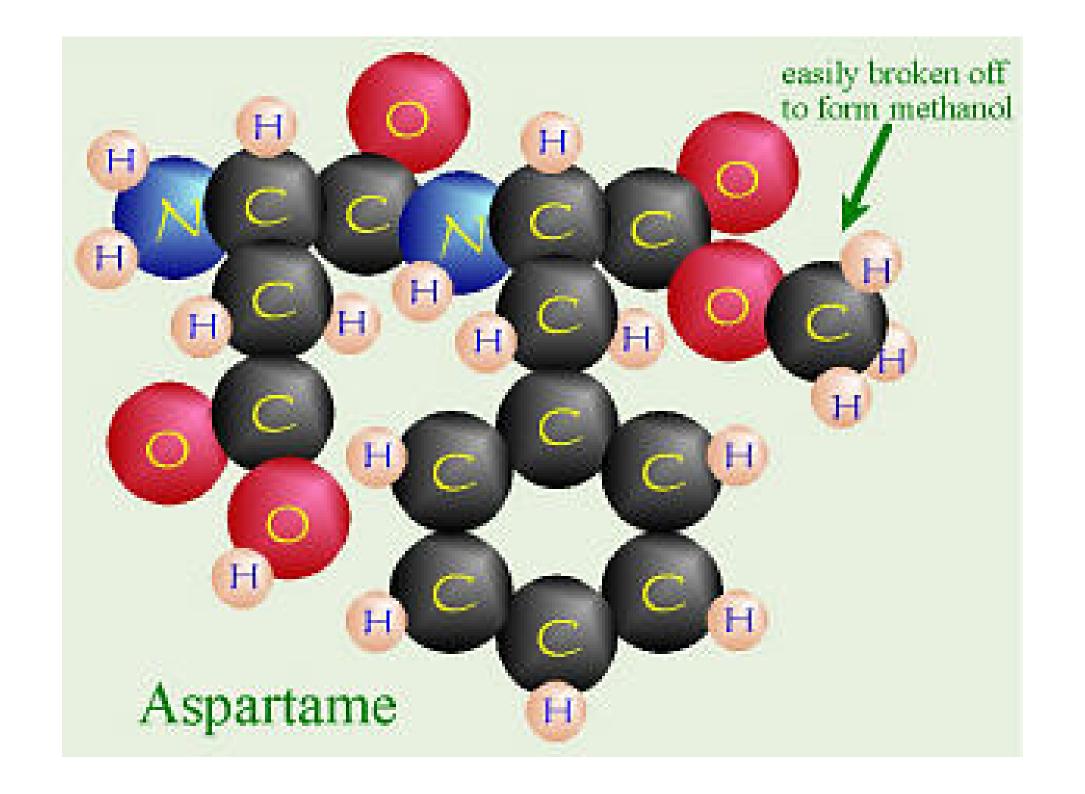
## Rischi connessi al Trattamento

- una alimentazione insufficiente può causare livelli troppo bassi di Phe per una crescita normale.
- Questi bassi livelli possono causare alterazioni fisiche e mentali , perdita di appetito, anemia, rash e diarrea.
- Comunque i pazienti con PKU devono sottoporsi a periodici controlli dei livelli plasmatici della PHE per tutta la durata della vita.
- La Phe ed i fenilchetoni attraversano la placenta e la barriera emato encefalica e sono teratogeni.





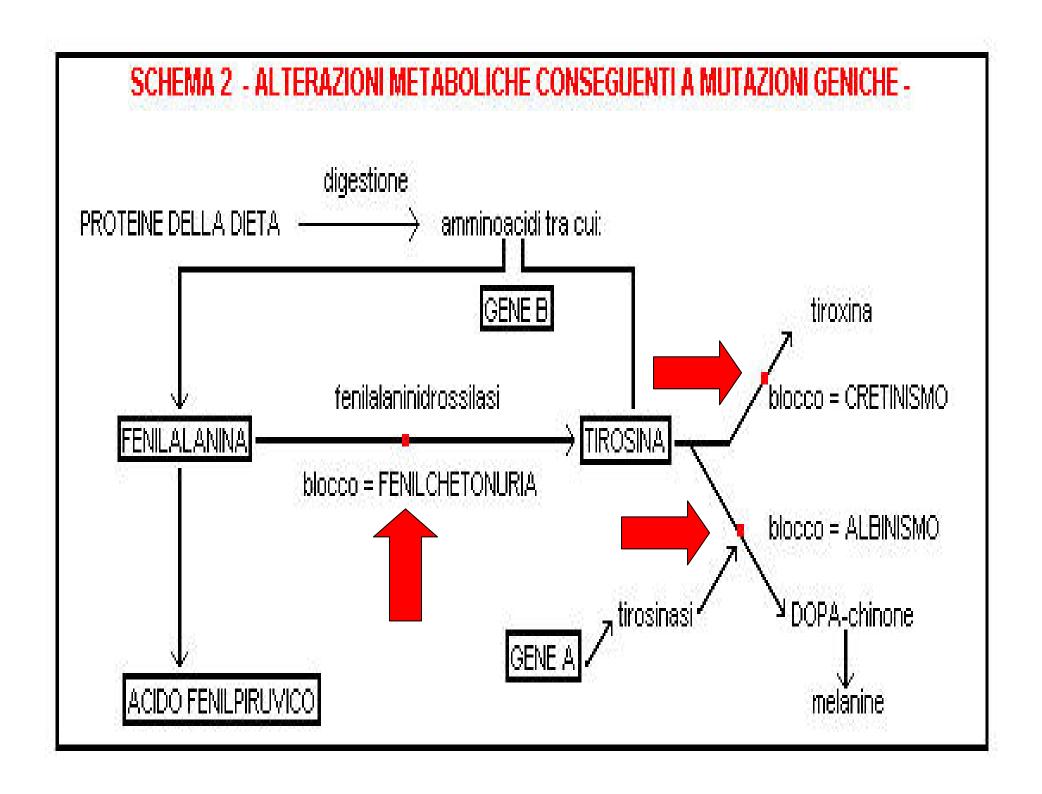
Un risultato delle screening di massa è la sopravvivenza dei portatori del gene anomalo e la loro riproduzione. Invece di subire il decremento atteso dalla minor fitness degli omozigoti,questi a seguito del trattamento dietetico possono generare figli (tutti eterozigoti)



## PKU materna

- I danni fetali comprendono microcefalia, ritardo mentale, cardiopatie congenite, ritardo di crescita intrauterina, anormalità craniofacciali.
- Il periodo critico è rappresentato dalle prime 12 settimane
- Una ecografia a 18 settimane può monitorare lo sviluppo cardiaco e fetale
- L'allattamento al seno è consentito solo se la madre è monitorata per i livelli plasmatici di Phe.



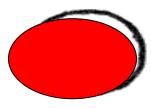


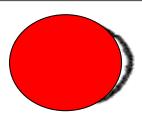
# ANALISI DI LABORATORIO: Test di screening

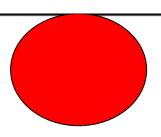
- Un saggio o «test» di *screening* è quello che viene applicato a popolazioni **apparentemente sane** soggetti ad una probabilità («rischio») più o meno elevata di presentare la malattia considerata.
- In questo modo, tutti gli individui della popolazione (oppure un \_ campione) vengono sottoposti al controllo diagnostico.
- In genere, i test di screening sono procedure poco costose e di rapido e semplice impiego.

# Screening =/= diagnosi

- 1. nel procedimento diagnostico l' impiego di un «test» viene attuato su ammalati, cioè soggetti con sintomi clinici che indirizzano verso la presenza di *quella* malattia;
- 2. lo *screening*, anche se applicato in popolazioni nelle quali la malattia è presumibilmente presente, prevedono l'applicazione del test su tutti gli individui della popolazione, *indipendentemente dal loro stato di salute*;
- 3. poichè il \_valore predittivo di un test dipende dalla prevalenza della malattia, la performance del test sarà meno soddisfacente in caso di screening rispetto al caso in cui lo stesso test venga utilizzato a scopo diagnostico. Infatti, la prevalenza della malattia fra gli individui che mostrano segni clinici sarà superiore alla prevalenza considerata nella popolazione nel suo complesso.



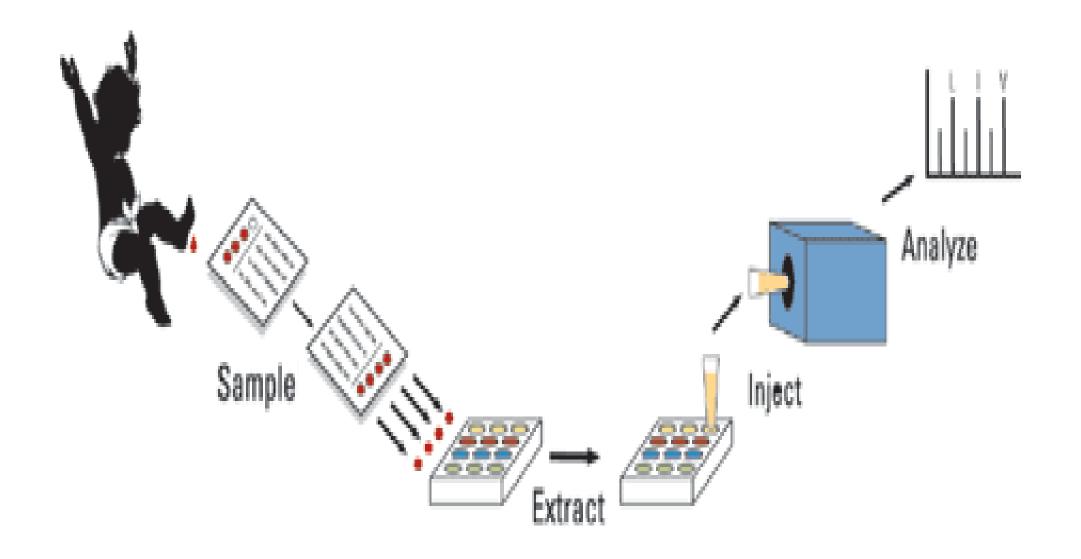




#### NSW NEWBORN SCREENING PROGRAMME

Baby's Last name				
Mother's Full Name	***************************************			
Birth	thg	Sex M/F Gestationweeks		
Date of Sample				
-				
Hospital/Sample Source Paediatrician/Doctor in Charge				
Relevant Clinical Information				
Initial Test []	Repeat Test { }			

COMPLETE ALL DETAILS REQUESTED ABOVE. COMPLETELY FILL EACH CIRCLE -BLOOD MUST SOAK RIGHT THROUGH PAPER



Dalla goccia alla diagnosi. Una goccia di sangue è assorbita su carta da filtro. Una porzione viene usata per l'analisi su spettrometro di massa. Si possono rivelare fino a 30 alterazioni diverse.

#### PRU STANDARD CURVE

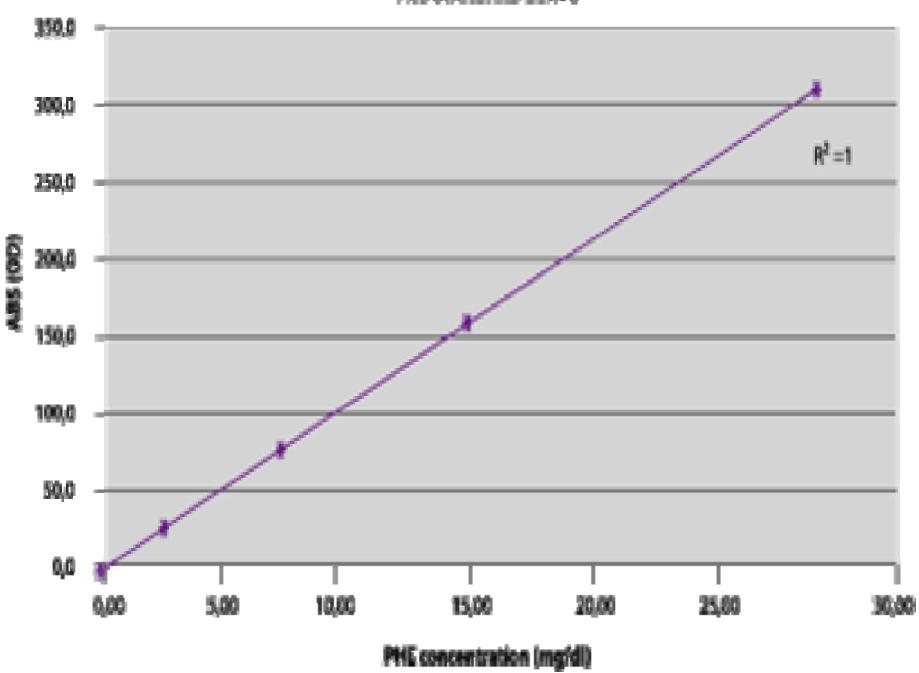
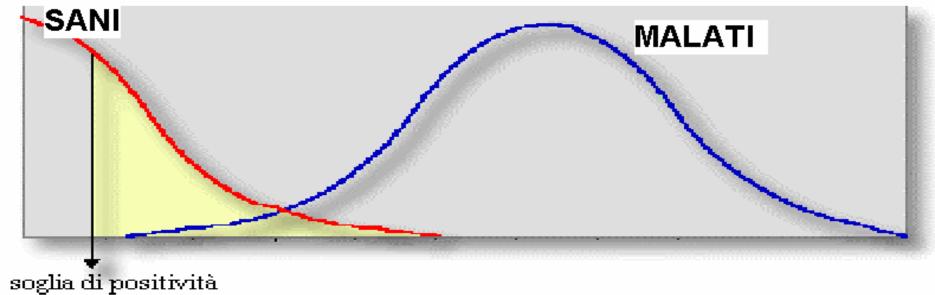
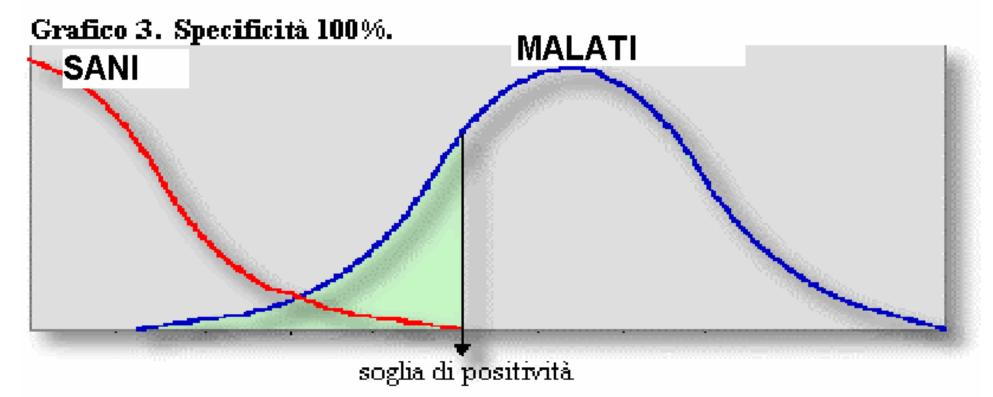


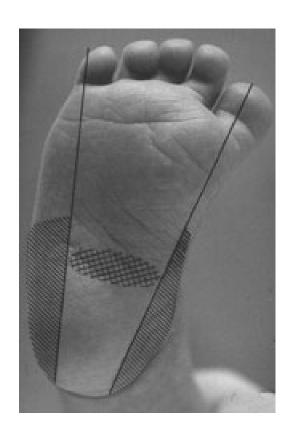
Grafico 2. Sensibilità 100%.

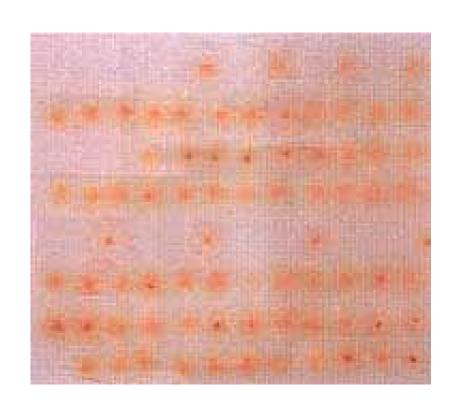




# PKU Guthrie test

• Test microbiologico basato sull'accrescimento di ceppi di B.subtilis in presenza di fenilalanina dopo inibizione con B-2-tienilalanina





# Cromatografia degli aminoacidi

