

**XIX CONGRESSO NAZIONALE  
SOCIETA' ITALIANA DI PEDIATRIA  
PREVENTIVA E SOCIALE**

Torino, 26-28 Ottobre 2007

**UTILITA' E LIMITI  
DEGLI SCREENING  
NELLE MALATTIE METABOLICHE**

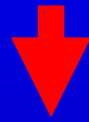
Sabrina Paci

Clinica Pediatrica - Ospedale San Paolo

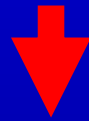
Università degli Studi di Milano

# MALATTIE METABOLICHE CONGENITE

600 note



300 attualmente trattabili



Circa 20  
“relativamente frequenti”

## Aminoacidopatie

LEUCINOSI  
TIROSINEMIA tipo I, II

...

## Difetti del ciclo dell'urea

DEFICIT DI CARBAMILFOSFATO-SINTETASI,  
DEFICIT DI ORNITINA-TRANSCARBAMILASI,  
DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTETASI,  
ARGININSUCCINICOACIDURIA,  
Sindrome HHH  
(iperammoniemia, iperornitinemia, omocitrullinuria),  
CITRULLINEMIA,  
ARGININEMIA

...

## Organicoacidurie

METILMALONICOACIDURIA  
PROPIONICOACIDURIA  
ISOVALERICOACIDURIA  
GLUTARICOACIDURIA tipo II

...

## Acidosi lattiche congenite

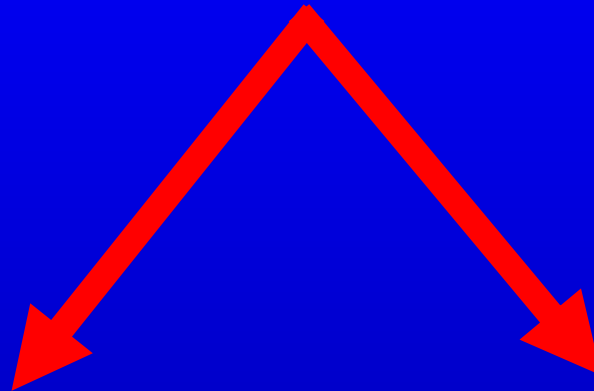
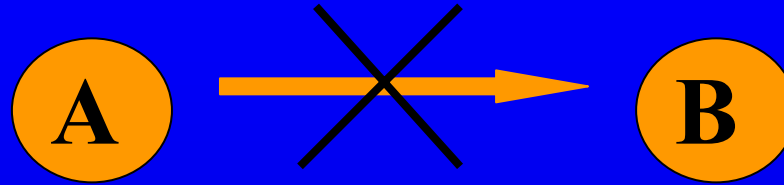
.....

## Patologie dei carboidrati

GALATTOSEMIA  
INTOLLERANZA AL FRUTTOSIO  
DIFETTO DI FRU-1,6 DIFOSFATASI  
GLICOGENOSI

...

# Eziopatogenesi, segni e sintomi nelle malattie metaboliche congenite



**↑** A e suoi derivati

**↓** B e suoi derivati

**Intossicazione**

**Deficit**

(ma soprattutto: deficit da digiuno!)

# ESORDIO:

possibile dal periodo neonatale all'età adulta

*Tanto più precoce è l'esordio, tanto più:*

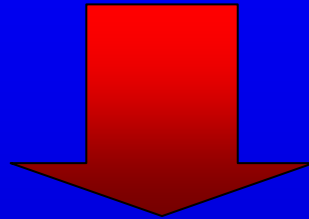
➤ *sono gravi*

➤ *la prognosi è infausta*

➤ *rapido deve essere l'intervento terapeutico*

**necessità di sospetto e diagnosi precoci!**

# **Il neonato ed il lattante hanno un repertorio limitato di sintomi di risposta alle malattie:**



- **Sudorazione, ipotermia, ipotonia, convulsioni, coma**
- **Vomito, irritabilità, ipereccitabilità, convulsioni, coma**
- **Vomito, ittero, diarrea, letargia, coma**
- **Ipotonia, convulsioni, coma**

# **Le alterazioni biochimiche NON sono specifiche ma sono suggestive:**

**Ipoglicemia**

**Acidosi metabolica**

**Disidratazione**

**Iperlattacidemia**

**Iperammoniemia**

**Insufficienza epatocellulare**

**Pancitopenia**

**Chetonuria**

***esami di I° livello:***

**DTX/glicemia**

**emogasanalisi**

**elettroliti plasmatici, anion GAP**

**acido lattico plasmatico**

**ammonio plasmatico**

**transaminasi, PTT, AP**

**esame emocromocitometrico**

**multistix (esame completo urine)**

# Anamnesi in emergenza: elementi suggestivi di malattia metabolica congenita

1. Consanguineità dei genitori (es: tirosinemia I)
2. Aborti spontanei (es: OCT)
3. Bambini deceduti in epoca neonatale o nei primi mesi di vita per cause non note
4. “Intolleranze” alimentari o diete “speciali”, rifiuto all’assunzione di alcuni alimenti nella famiglia....
5. Intervallo libero da sintomi
6. Tipo di alimentazione in corso (con durata del digiuno) e relazione tra assunzione del cibo e comparsa dei sintomi
7. *Rapida progressione dei sintomi*
8. *Esordio scatenato da patologie intercorrenti*



# Che provvedimenti adottare quando si sospetta una malattia metabolica congenita? (1/2)

- **Verifica continua dei parametri vitali (prognosi infausta!)**
- **Raccogliere campioni sangue + urine per esami di II-III livello**  
*(aminoacidemia, carnitinemia, acilcarnitine plasmatiche, acidi organici, zuccheri, acido orotico e acido delta amino-levulinico urinari, ...)*
- **Sospensione dell'alimentazione** (proteine e difetti del ciclo dell'urea/acidosi organiche, lattosio & galattosemia...)

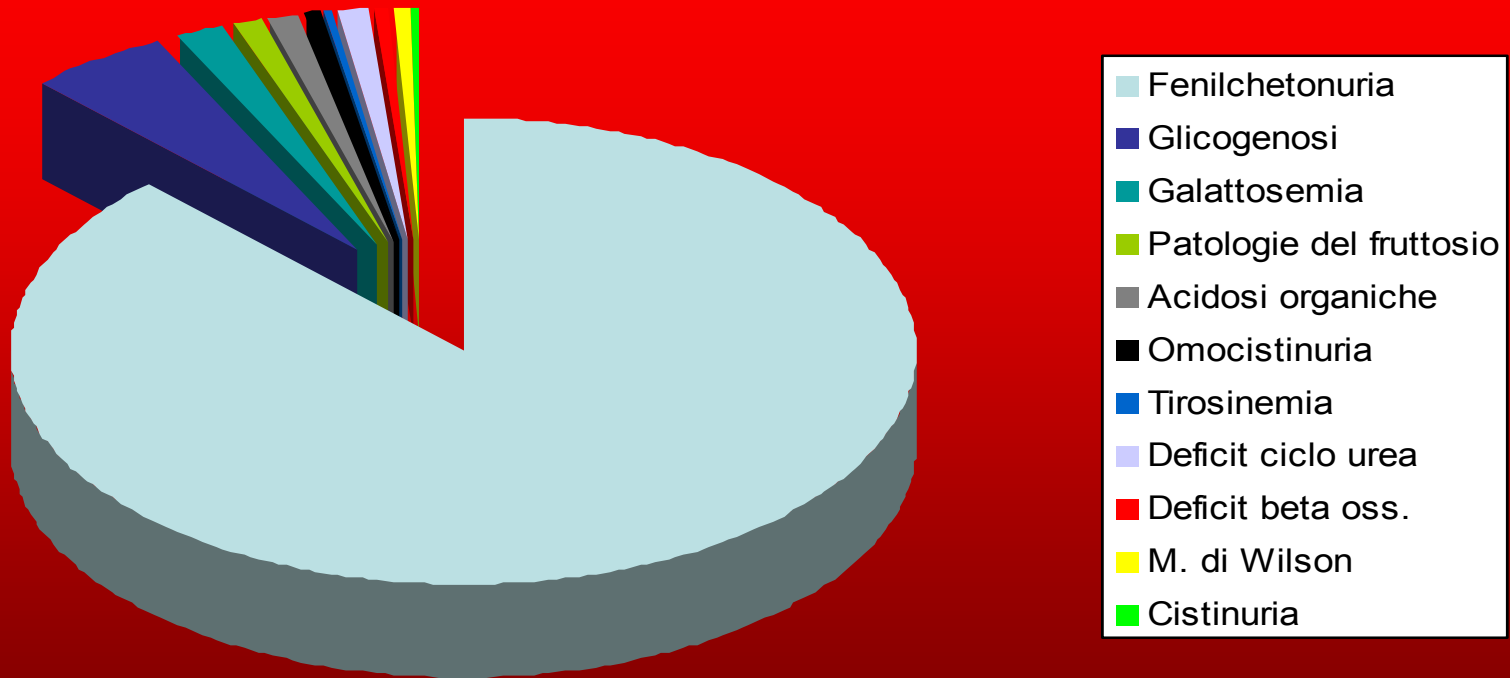
# Che provvedimenti adottare quando si sospetta una malattia metabolica congenita? (2/2)

- **Interrompere il catabolismo (intossicazione endogena!) e promuovere l'anabolismo**
  - *infusione parenterale con soluzione glucosata (apporto di glucosio almeno pari a 6-8 mg/kg/min, fino a 10-15 mg/kg/min se ipoglicemia da glicogenosi tipo I o iperinsulinismo!)*
- **Correzione squilibri elettrolitici/equilibrio acido-base**
- **Monitoraggio ematochimico seriato a breve termine**

*Contattare PER CONSULENZA Centro esperto in  
Malattie Metaboliche Congenite*

# MALATTIE METABOLICHE:

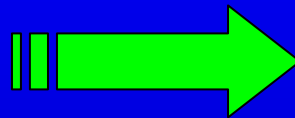
la casistica della Clinica Pediatrica dell'Ospedale  
San Paolo – Università degli Studi di Milano



# MALATTIA METABOLICA CONGENITA

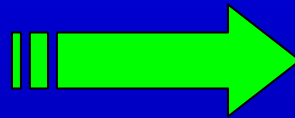
*difetto enzimatico (1:2758 nati vivi)*

intossicazione  
accumulo

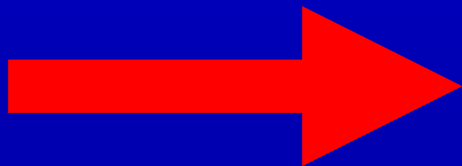


esclusione  
“wash out”

deficit energetico



supplementazione



*dietoterapia,*  
*supplementazione vitaminica,*  
*terapia farmacologica,*  
*terapia enzimatica sostitutiva,*  
*terapia genica*

LSD

PKU

UCD

OA

LEU

OMO

GAL

GSD

TYR

FRU

Wilson

Enzyme Replacement Therapy

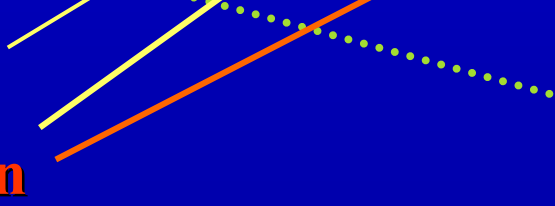
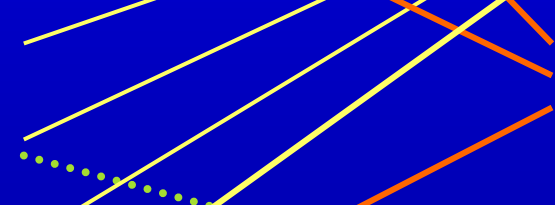
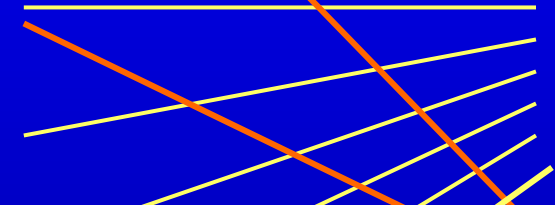
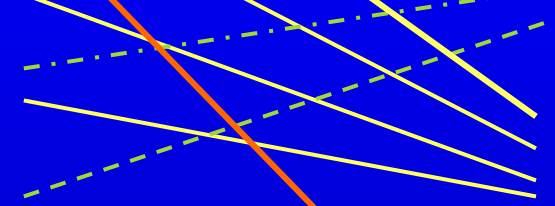
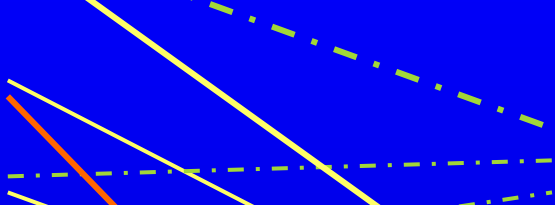
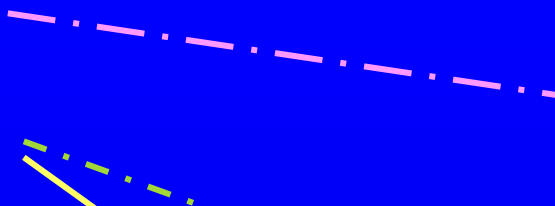
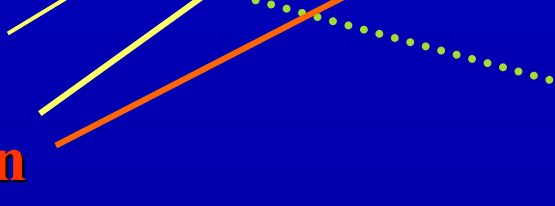
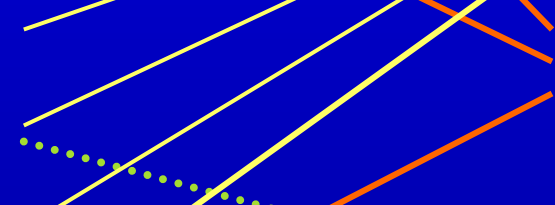
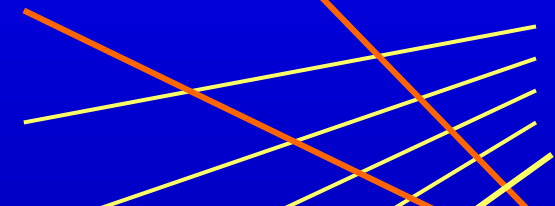
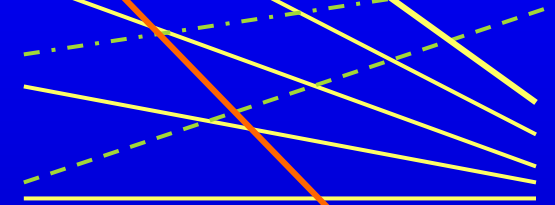
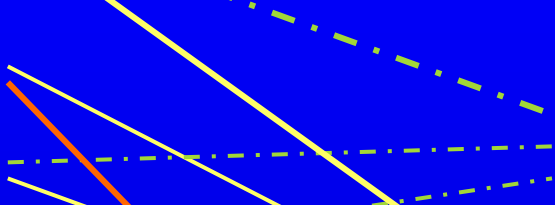
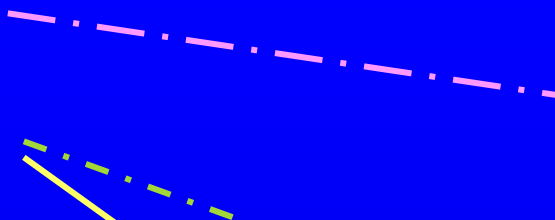
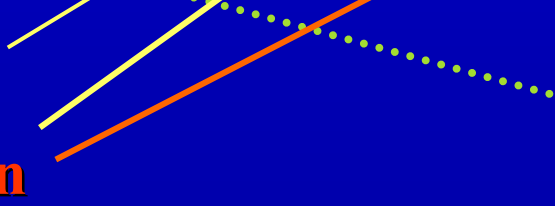
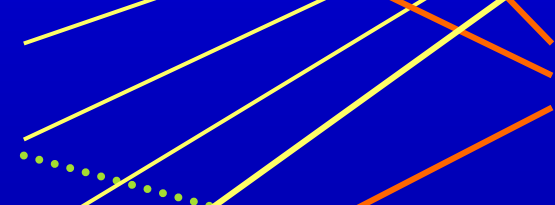
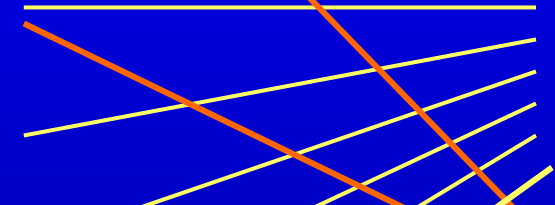
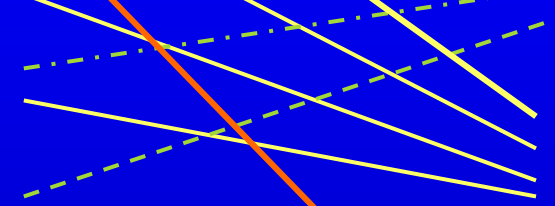
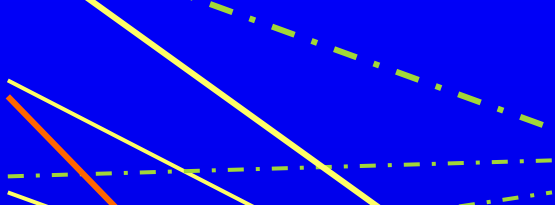
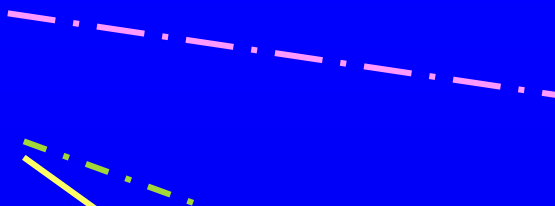
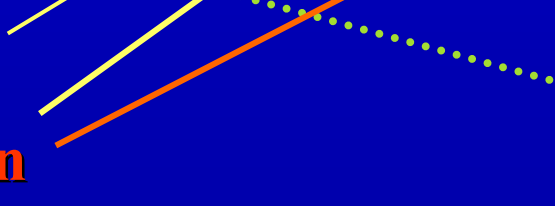
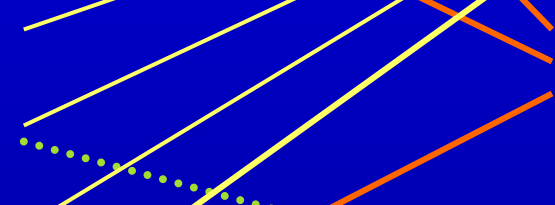
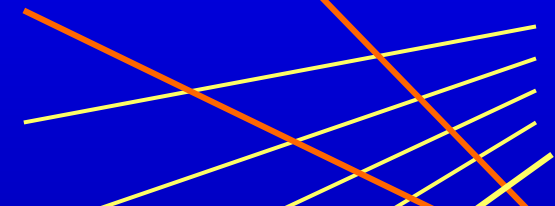
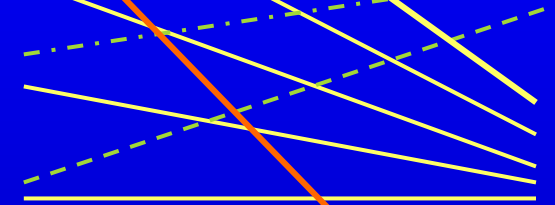
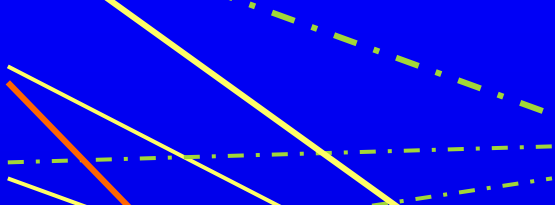
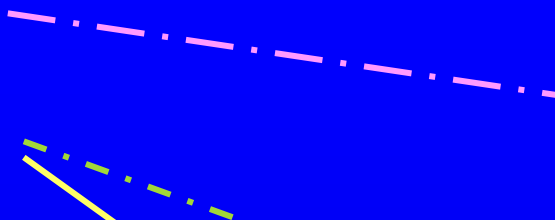
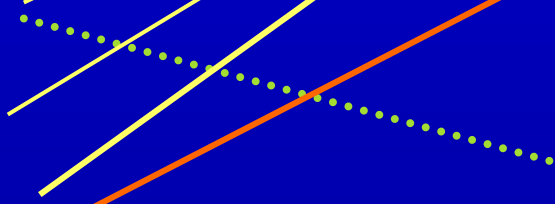
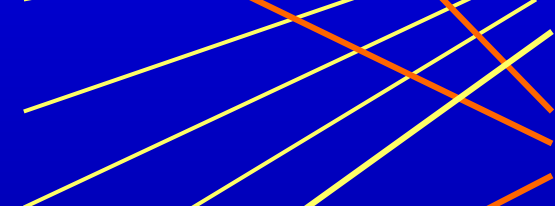
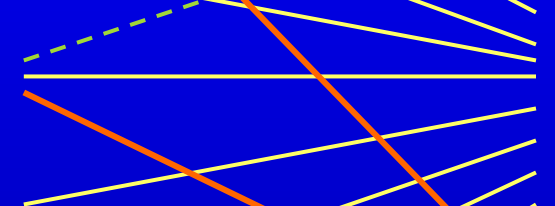
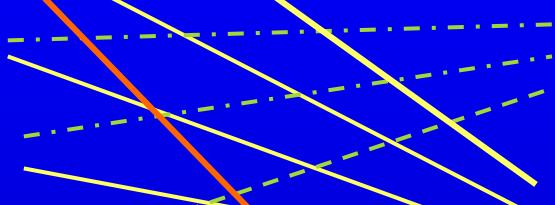
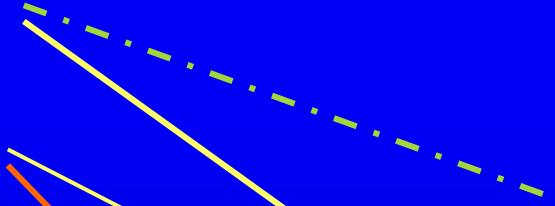
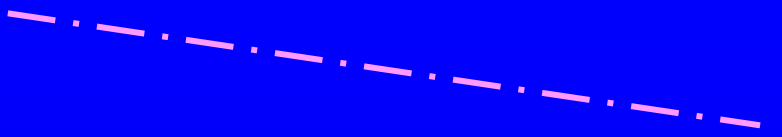
terapia vitaminica

dietoterapia

Gene Therapy

terapia farmacologica

Substrate Inhibition Therapy



# DIETOTERAPIA

wash out/disintossicazione



fase acuta/breve termine

mantenimento



medio/lungo termine

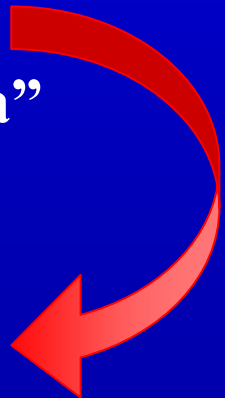
prevenzione



lungo termine  
“dieta per la vita”

in età pediatrica:

alimentazione ↔ crescita



# L'efficacia della dietoterapia è legata:

- **al tipo di patologia** (*fenilchetonuria...acidosi organiche, difetti del ciclo dell'urea, galattosemia, glicogenosi, malattie lisosomiali...*)
- **alla “costanza e continuità”/compliance**  
(*paziente*)
- **all'adeguatezza metabolica e nutrizionale della dieta**  
(*medico/pediatra + nutrizionista/dietista*)

**efficacia della dietoterapia in età pediatrica**

**prevenzione dei sintomi e dei segni  
della patologia metabolica -  
garanzia di normali accrescimento e  
sviluppo psicomotorio**



# MALATTIE METABOLICHE CONGENITE

- ❖ INTERESSAMENTO SISTEMICO
- ❖ RAPPORTO CON L'ETA' EVOLUTIVA
- ❖ RAPPORTO CON L'ETA' ADULTA
- ❖ RAPPORTO CON L'ETA' FERTILE E LA GRAVIDANZA
- ❖ RISVOLTI PSICOLOGICI DI MALATTIA CRONICA (a qualsiasi età)

**MULTIDISCIPLINARIETA'!**

# SCREENING: DEFINIZIONE

Lo screening è un'indagine **a tappeto**, estensibile alla popolazione, **non costosa**.

Si basa su una “*diagnosi biochimica*” perché il neonato alla nascita è sano:

*lo screening evidenzia una malattia PRIMA che compaiano segni/sintomi clinici.*

I criteri che giustificano per una malattia l'avvio di un programma di screening in una popolazione sono i seguenti:

- La malattia *deve essere grave* e comportare un costo elevato per la collettività oltre che per il paziente.
- La malattia deve essere *preceduta da uno stadio precoce asintomatico* che deve coincidere con il *periodo di reversibilità*.
- Deve esistere la *possibilità di un efficace intervento terapeutico*; questo deve essere realmente praticabile su tutti coloro che risultano malati.
- Deve esistere la *possibilità di diagnosticare* la malattia *durante il periodo di reversibilità* dei sintomi.

# CARATTERISTICHE

## della metodica di un test di SCREENING

- **Sensibilità e specificità elevate**
- **Accettabilità da parte della popolazione** (perché innocuo), tenendo presente che l'eventuale danno si estende a tutti, mentre il vantaggio è limitato solo ai malati
- **Rapidità e facilità di esecuzione**
- **Costo ragionevole**

# CENNI DI STORIA

Il **5 febbraio 1992** è entrata in vigore la legge quadro n°104 art.6 che sancisce l'obbligatorietà per le Regioni italiane di eseguire i test di screening neonatali per:

⇒ **fenilchetonuria**

⇒ **ipotiroidismo congenito**

⇒ **fibrosi cistica**

Con questa legge si è segnata una tappa fondamentale nella storia della prevenzione della morbilità e della mortalità in età pediatrica.

⇒ **sindrome adreno-genitale** (per disposizione regionale in Lombardia dal 1.11.2005)



## **Legge Nazionale 1992**

Ipotiroidismo  
Iperfenilalaninemie  
Fibrosi cistica

## **Programmi regionali**

Ipotiroidismo  
Iperfenilalaninemie  
Fibrosi cistica  
Sindrome adreno-genitale  
Acidosi organiche  
Beta ossidazione mitocondriale  
Galattosemia  
MSUD, malattie lisosomiali,..

# UNA NUOVA TECNOLOGIA: la spettrometria tandem-mass

Negli anni '90 è stata sviluppata una nuova tecnologia d'analisi che ha creato nuove importanti possibilità nella diagnostica delle MME: la *spettrometria tandem-mass*.

Questa metodica consente, partendo da un volume molto piccolo di materiale biologico (cartoncino di Guthrie), di screenare contemporaneamente più di 40 differenti malattie metaboliche congenite.



# SCREENING NEONATALE “ALLARGATO”: un problema aperto

Grazie alla diffusione della tandem-mass spettrometria, numerosi paesi (ad esempio la Germania, gli USA e l’Australia) hanno avviato negli ultimi anni dei programmi di screening neonatale allargato per numerose malattie metaboliche.

In Italia la prima regione ad aver avviato uno studio pilota è stata la Toscana (dove attualmente è presente una legge regionale che regola lo screening neonatale allargato).

Tra i diversi paesi dove lo screening allargato è in atto già da alcuni anni, non c’è ancora un consenso internazionale su quali malattie sia utile (ed eticamente giusto) diagnosticare alla nascita e la discussione su questo tema è molto attiva.

Il conflitto principale consiste tra la potenza della tecnologia, che può misurare moltissime sostanze e diagnosticare più di 40 malattie metaboliche, e la conoscenza ancora incompleta del decorso naturale, nonché delle limitate possibilità di cura, di alcune di queste.

**DUNQUE**: *screenare “tutto il possibile” o soltanto ciò che si conosce bene e si può effettivamente curare?*

→ Opinioni contrastanti! (malattie RARE, esperienza clinica dei singolo Centri, variabilità nell’espressione fenotipica...)

Efficacia di una diagnosi pre-sintomatica?

→ soprattutto nella prevenzione di scompenso metabolico acuto e/o danno neurologico evolutivo

→ problema etico (ansia parentale...)

→ consenso informato dei genitori

→ ...

# SCREENING NEONATALE PER L'IPERFENILALANINEMIA:

1. perché
2. come
3. quando
4. utilità e limiti

# IPERFENILALANINEMIA

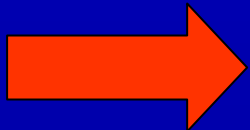
Malattia metabolica a carico del metabolismo delle proteine (aminoacido essenziale: fenilalanina).

Incidenza media di 1:9000 (1:5000 nelle isole); ma incidenza IN AUMENTO! In Lombardia, 1:4000 nel 2005!

Grave: non trattata precocemente conduce, nelle sue forme più severe, a *ritardo psicomotorio irreversibile*, ma, se diagnosticata alla nascita (quindi in fase pre-clinica), l'evoluzione clinica sfavorevole può essere prevenuta con una dieta a ridotto e controllato apporto di fenilalanina...

98% dei casi: deficit di fenilalanina-idrossilasi.

2% dei casi: da deficit del suo cofattore, BH4, a prognosi ancora più severa.



**Possiede i requisiti per essere sottoposta a screening neonatale!**

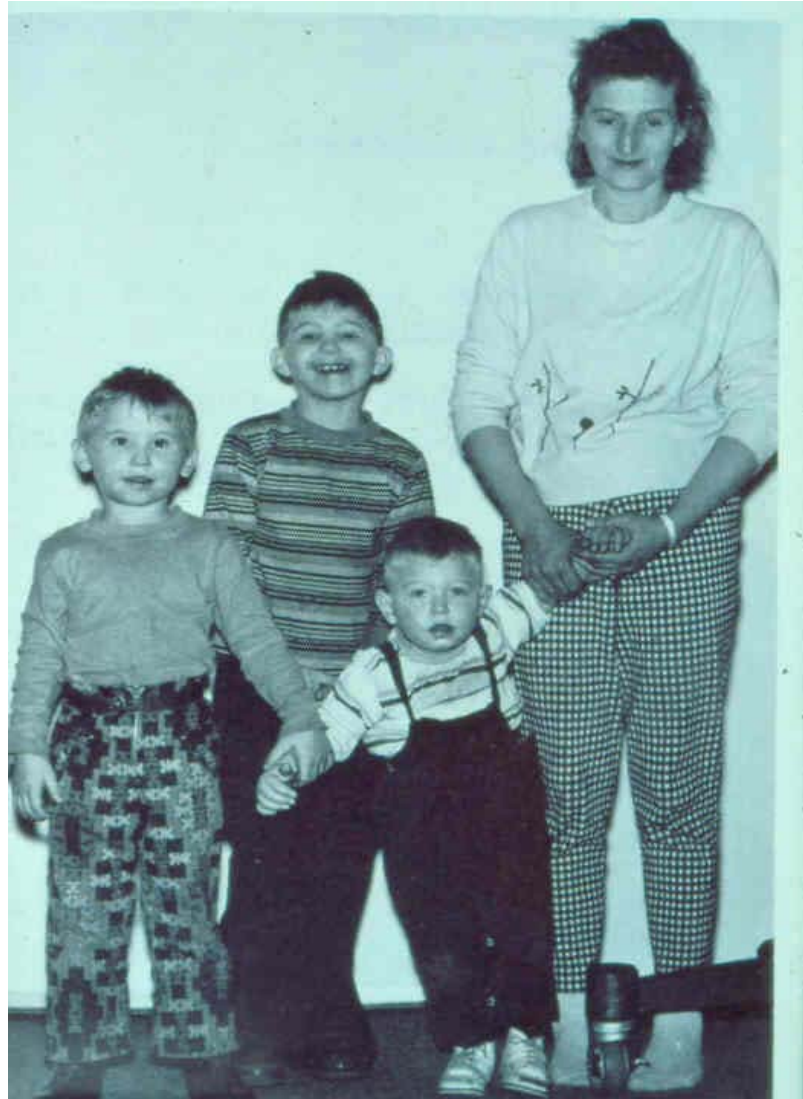
# *Effetti teratogeni di una malattia metabolica materna:*

il paradigma della fenilchetonuria materna

- ✓ **Poliabortività**
- ✓ **IUGR**
- ✓ **Microcefalia**
- ✓ **Ritardo mentale**
- ✓ **Malformazioni** (labiopalatoschisi, cardiopatie congenite, malformazioni gastrointestinali)

*L'embriofetopatia da fenilchetonuria materna*

**PUO'**  **DEVE** essere prevenuta con la dietoterapia!





# **IPERFENILALANINEMIA: una lunga di storia di screening...**

- **Guthrie Test: a bacterial inhibition assay (BIA)**
- **High-performance liquid chromatography**
- **Fluorescence enhancement of a phe-ninhydrin reaction product**
- **Enzymatic colorimetric phenylalanine assay**
- **Tandem mass spectrometry**



# Iperfenilalaninemia e metodiche di screening attualmente utilizzate in Italia

- **B.I.A.** (6 centri)
- **Fluorescence enhancement of a phe-ninhydrin reaction product** (7 centri)
- **BIO RAD CODA ANALYZER (enzymatic)** (4 centri)
- **TANDEM MASS** (3 centri)

**Total: 20 centri per PKU screening\***

*Cut-off: 2 mg/dl*

***Copertura nazionale: 100 %***

## In Lombardia

- Dal Gennaio 1977 al Settembre 1998 ⇒ B.I.A.
- A partire da Settembre 2008 ⇒ analisi enzimatiche



*sensibilità*

con maggior numero di diagnosi di mild HPA

# IPERFENILALANINEMIA IN ITALIA

## ESEMPIO: anno 2005

- **572.830** neonati sottoposti a screening neonatale

- **141** affetti da PKU/HPA

*(28 classic PKU, 24 moderate PKU, 86 mild PKU + MHP, 1 BH4-resp., 2 BH4 def.)*

**Incidenza: 1/4063**

**Forme da dietoterapia: 1/10.415**

**In Lombardia: 19 pazienti/ 94.244 neonati**

*(0 classic PKU, 2 moderate PKU, 17 mild PKU + MHP)*

# IPERFENILALANINEMIE

**Tempi per lo screening:**

*Ideale: IV giornata di vita*

*(MA non prima  
della III giornata)*

*Problema emergente della dimissione precoce...*

*Problema del percorso di screening nella TIN...*

**SCREENING NEONATALI  
E  
DIMISSIONE PRECOCE**

# **SCREENING NEONATALI E DIMISSIONE PRECOCE: PROBLEMA EMERGENTE**

- Vantaggi
- Svantaggi
- Influenza sugli screening neonatali

# Dimissione precoce: l'esperienza americana

(entro 24 h se parto fisiologico; entro 72 h se parto complicato)

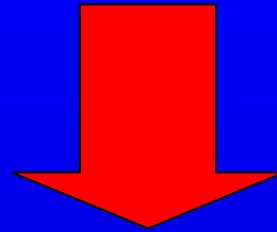
## Vantaggi presunti:

- ↓ costi per l'assistenza
- ↓ infezioni nosocomiali
- ↓ medicalizzazione di condizioni "parafisiologiche"
- ↑ inizio e durata allattamento materno

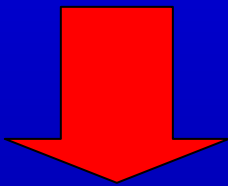
## Svantaggi presunti:

- ↓ diagnosi di patologie con esordio dopo le 48 ore di vita (disidratazione, ittero, malformazioni congenite...)

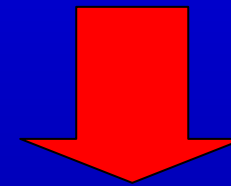
# **DIMISSIONE PRECOCE**



**L'affidabilità degli screening neonatali dipende da:**



**Momento  
del prelievo**



**Metodo**



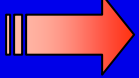
# DIMISSIONE PRECOCE E SCREENING NEONATALE PER IPERFENILALANINEMIA

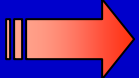
L'affidabilità del test di screening per iperfenilalaninemia diminuisce in caso di **dimissione precoce** per l'aumento del numero di risultati **FALSI NEGATIVI**.

L'inizio dell'**alimentazione** (allattamento) o il **catabolismo** durante i primi due giorni di vita nel neonato sono necessari per ottenere un incremento della fenilalanina plasmatica tale da essere rilevato allo screening neonatale (cut-off = 2 mg/dl).

Quindi: è **sconsigliata** la dimissione prima del III giorno di vita. In caso di dimissione precoce, il neonato dovrà tornare al punto nascita per eseguire lo screening neonatale per le iperfenilalaninemie.

# SCREENING NEONATALI E DIMISSIONE PRECOCE

 In Italia non è consigliata la dimissione precoce del neonato per i non provati effetti benefici sulla diade madre-bambino.

 In ogni caso si raccomanda la dimissione **non prima delle 24 ore di vita**. Tuttavia, se il prelievo per il test di screening viene eseguito entro le prime 48 ore di vita, si raccomanda la raccolta di un nuovo campione (procedura di controllo) in età 5-14 giorni.

# CARTONCINO DI GUTHRIE e SCREENING NEONATALI

➔ Il prelievo per lo screening viene eseguito in nursery su *sangue capillare* prelevato per puntura sul tallone del neonato prima della dimissione, *dopo almeno 48 ore di vita (III e IV giornata di vita)*.

➔ *cartoncino di carta bibula*, da inviare al *Laboratorio Regionale* che effettuerà l'analisi.

# SCREENING POSITIVO PER IPERFENILALANINEMIA SIGNIFICA:

- sospetto diagnostico di patologia *ereditaria*, autosomica recessiva
- sospetto di patologia a *prognosi severa*, irreversibile, se non trattata precocemente
- sospetto diagnostico di patologia *suscettibile di trattamento*, in grado di prevenire il severo quadro clinico.

*Responsabilita'*

*Urgenza*

*Follow up*

# Il programma di screening neonatale si basa sul seguente percorso:

Durante tale percorso sono  
accettati FP ma NON FN

inizia nella **NURSERY**



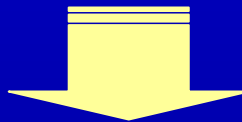
passa attraverso il **LABORATORIO**



ritorna alla **NURSERY**



*phe plasmatica  $\geq 2$  mg/dl*



*I, II, III Guthrie, I aminoacidemia*

*Centro di riferimento regionale*

# TEST DI SCREENING PER LE IPERFENILALANINEMIE

Il protocollo in uso prevede che il neonato risultato positivo al 1° prelievo ( $\text{phe} \geq 2\text{mg/dl}$ ):

1) venga richiamato presso il “punto nascita” per eseguire un 2° prelievo, sempre mediante test di Guthrie;

2) in caso di conferma della positività, il neonato esegua dosaggio della phe plasmatica mediante analisi cromatografica degli aminoacidi plasmatici (aminoacidemia su sangue venoso);

3) in caso di valori ancora superiori a 2 mg/dl, il neonato venga inviato al Centro di Riferimento Regionale per le Iperfenilalaninemie (in Lombardia: Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano).

# La conferma diagnostica passa attraverso i seguenti esami:

## → *Esami ematochimici*

- Aminoacidemia

- Test da carico con tetraidrobiopterina (BH4) (o doppio carico phe + BH4), analisi delle pterine urinarie e attività enzimatica della DHPR; D.D. *fenilchetonuria atipica e forme responsive alla BH4*

- Analisi genetica per ricerca delle mutazioni (ad oggi sono note più di 400 mutazioni a carico del gene per la fenilalanina idrossilasi – cromosoma 12)

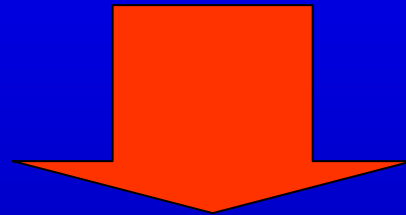
- Indici nutrizionali, compresi acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA)

## → *Indagini strumentali e visite specialistiche*

- indagini neurofisiologiche

- indagini neuropsicologiche.

L'approfondimento diagnostico e l'inizio dell'eventuale dietoterapia in caso di IPERFENILALANINEMIA devono essere effettuati **ENTRO le prime 4-6 SETTIMANE DI VITA**



**INTERVALLO DI SCREENING**



# SCREENING PER IPERFENILALANINEMIA:

## Problematiche cliniche durante e dopo lo screening

- *tempi e intervallo di screening*: quanti giorni abbiamo ?
- *tipo di allattamento* durante il percorso di screening: è importante ai fini della diagnosi? E ai fini della prognosi e della terapia?
- *età gestazionale* e sospetto diagnostico nel grave prematuro: problematiche gestionali nella TIN...

# 1- INTERVALLO DI SCREENING & IPERFENILALANINEMIA

**Definizione**: per intervallo di screening si intende il periodo di vita entro il quale valori plasmatici di fenilalanina superiori alla norma ( $> 2$  mg/dl) non sono ritenuti dannosi per il SNC (fase pre-clinica, asintomatica), ovvero periodo di vita entro il quale è opportuno iniziare la terapia dietetica, secondo le linee guida:

## **6 settimane di vita**

### ***Tuttavia 1:***

- se la fenilalanina plasmatica è superiore a 20 mg/dl, la comunità scientifica ritiene che tale intervallo debba essere fissato a 3 settimane....

### ***Tuttavia 2:***

- in caso di prematurità l'intervallo di screening dovrebbe forse essere abbassato...

# 2a - DURANTE IL PERCORSO DI SCREENING IL TIPO DI ALLATTAMENTO E' DETERMINANTE per il risultato?

No, nel senso che la positività dello screening non dipende dal tipo di allattamento (materno, formula...): il tipo di latte non determina falsi positivi nè falsi negativi.

Sì, nel senso che un latte a maggior contenuto di fenilalanina può determinare valori plasmatici di tale aminoacido lievemente più elevati NEL NEONATO AFFETTO.

## CONTENUTO DI FENILALANINA (phe) IN ALCUNE FORMULE ADATTATE vs LATTE MATERNO

|                      | Phe<br>(mg/100 ml) | SP:C  | Proteine<br>(g/100 ml) |
|----------------------|--------------------|-------|------------------------|
| <i>Latte materno</i> | 48                 | 60:40 | 0.9                    |
| <i>Latte vaccino</i> | 161.7              | 20:80 | 3.5                    |
| Formula SP           | 69                 | SP    | 1.5                    |
| Formula C            | 135                | C     | 1.5                    |
| <i>FORMULA 0</i>     | 110                | SP>C  | 2-2.4                  |

**INDIPENDENTEMENTE  
DAL TIPO DI ALLATTAMENTO,**  
un digiuno di almeno tre ore  
prima della raccolta del campione  
(I, II, III test di Guthrie, aminoacidemia) è  
necessario per evitare risultati falsi positivi  
durante il percorso di screening e durante la  
conferma diagnostica.

*Il tipo di allattamento in corso  
sarà informazione fondamentale  
per il Centro di Riferimento che  
si prenderà in carico il paziente  
ed inizierà l'eventuale intervento terapeutico...*

# 2b - DURANTE IL PERCORSO DI SCREENING IL TIPO DI ALLATTAMENTO E' DETERMINANTE ai fini prognostici e terapeutici ?

- In caso di iperfenilalaninemia moderata o severa (scarsa attività enzimatica residua → valori più elevati di phe), l'allattamento materno consente di mantenere valori plasmatici di phe più bassi fino alla conferma diagnostica ed all'inizio della dietoterapia (*valori più bassi durante l'intervallo di screening*).
- Valori più bassi di fenilalanina plasmatica competono in minor misura con aminoacidi neutri a larga molecola (LNAA) per il passaggio a livello della BEE → prevenzione del danno cerebrale.
- Grazie al suo contenuto in **LCPUFA**, il latte materno garantisce un apporto ottimale e protettivo di tali nutrienti, fondamentali per lo sviluppo del SNC.

# IPERFENILALANINEMIA

## Terapia

### Dietoterapia

- apporto basso e controllato di phe
- LARN
- alimenti naturali di origine vegetale, prodotti ipoproteici, miscele aminoacidiche
- integrazione con LCPUFA

**End point** → phe < 6 mg/dl, normali sviluppo PM e accrescimento



# ...QUALE ALIMENTAZIONE DOPO LA DIAGNOSI?

• Se phe < 6 mg/dl: dieta libera

• Se phe > 6 mg/dl: dietoterapia

⇒ latte materno + miscela AA (con LCPUFA)

⇒ formula a basso contenuto proteico + miscela di AA (con LCPUFA)

⇒ *e al divezzamento:*

|                                | <b>Pranzo</b> |                       |
|--------------------------------|---------------|-----------------------|
| Cereali ipoproteici            | g 20          | 1/5 equiv. di cereali |
| Verdure varie                  | g 30          | 1/2 equiv. di verdura |
| Zucchine                       | g 25          | 1 equiv di verdure    |
| Carote                         | g 65          | 1 equiv. di verdure   |
| Olio                           | g 5           |                       |
| <b>Miscela di AA + LCPUFA:</b> | <b>g 20</b>   |                       |

# SCREENING NEONATALE POSITIVO PER IPERFENILALANINEMIA: cosa comporta?



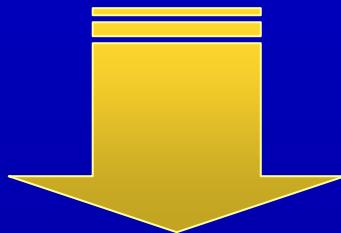
problema nutrizionale



MA garanzie di: - prevenzione del danno cerebrale  
- crescita adeguata



stretto follow up clinico, ematochimico, neurofunzionale

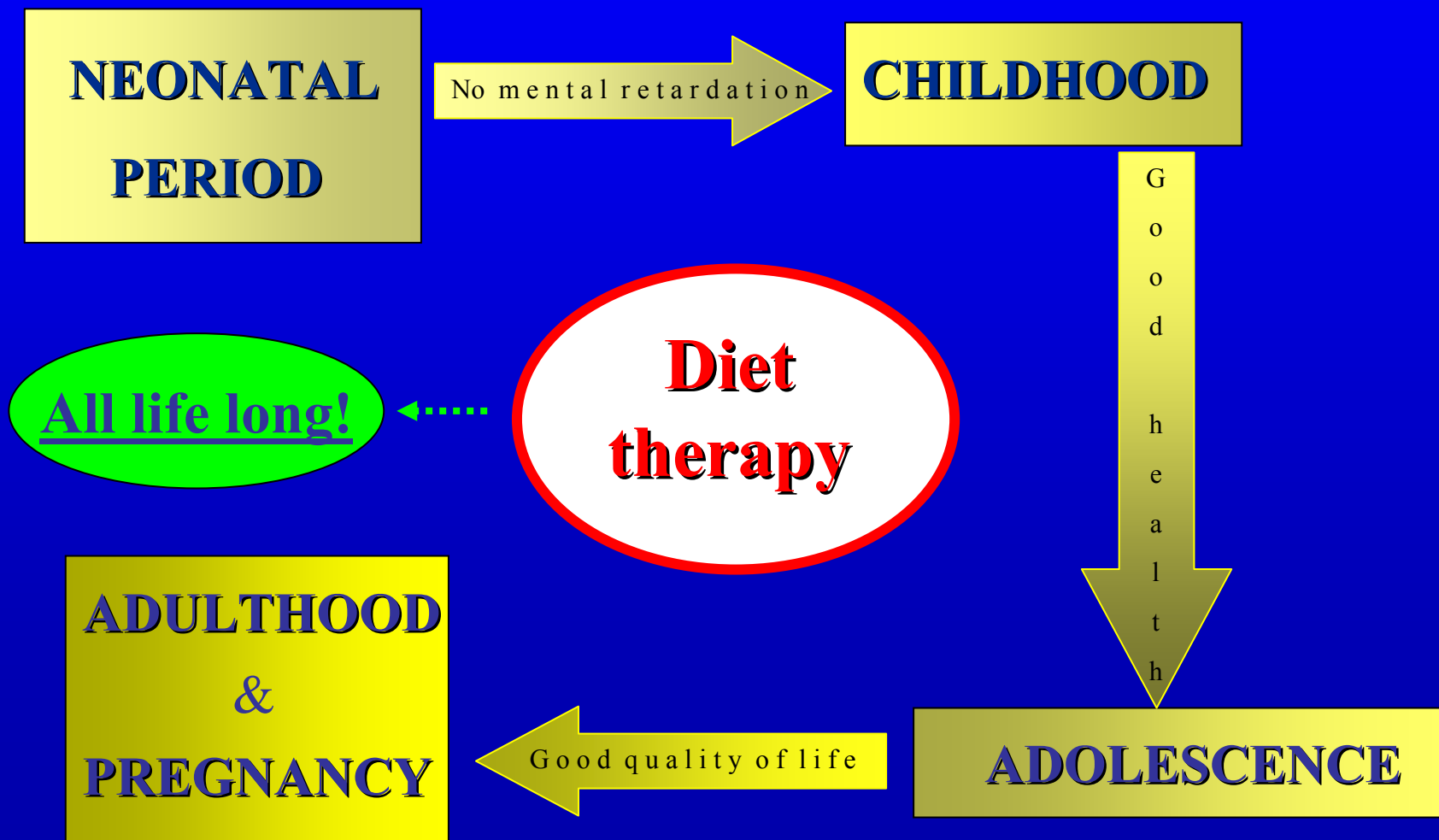


**L'età adulta e la II generazione; NB: maternal PKU!**

# PKU: *OBIETTIVI TERAPEUTICI*

prevenire il RITARDO MENTALE, assicurare un'ADEGUATA CRESCITA ed un NORMALE STILE DI VITA con BUONO STATO DI SALUTE fino all'età adulta

→ approccio multidisciplinare!



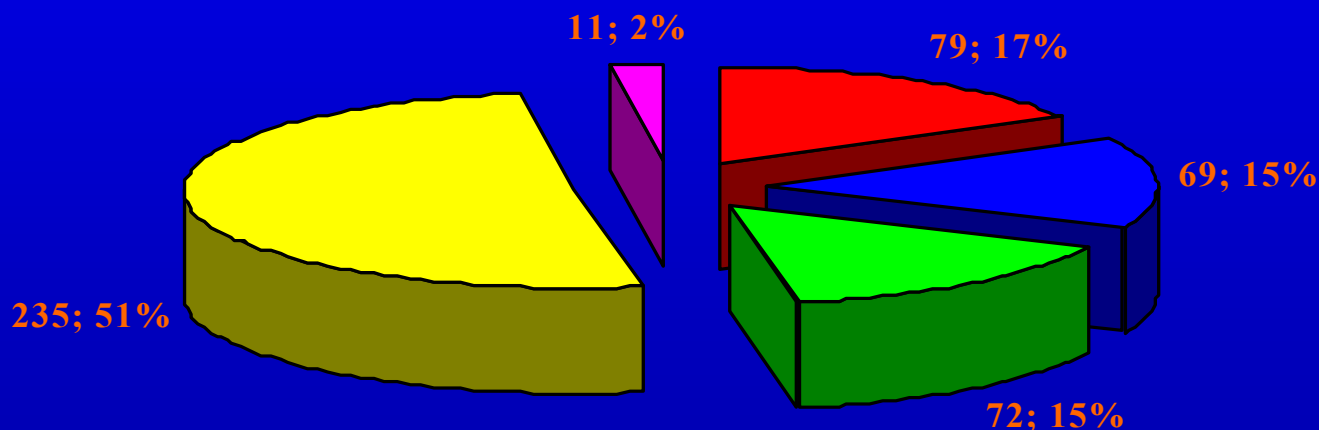
# ATTUALMENTE:

Numero totale diagnosi: (1/1960 – 8/2007): 575 (+ deficit di BH4)

Pazienti in follow up a: 1 Settembre 2007: 466

(220 PKU a dieta; 235 MHP a dieta libera;

9 deficit di BH4: 8 PTPS e 1 DHPR, + 2 BH4-responsive)



■ type 1   ■ type 2   ■ type 3   ■ type 4   ■ BH4 def

# **SCREENING PER IPERFENILALANINEMIA: conclusioni**

- **Ottimizzazione metodiche di screening**
- **Aumento incidenza forme lievi non in dietoterapia: una popolazione ampia in follow up...**
- **Forme responsive alla BH4: terapia alternativa per casi selezionati?**

**...LA DIETOTERAPIA RIMANE ATTUALMENTE  
L'UNICO PRESIDIO SICURO ED EFFICACE DOPO LO  
SCREENING!**



# MATERNAL-CHILD DEPARTMENT SAN PAOLO HOSPITAL - MILAN

**CHAIRMAN: Prof. Marcello Giovannini**

Department of Pediatrics, University of Milan, Unit of Metabolic Disorders

**HEAD: Prof. Enrica Riva**

## CLINICS

L Fiori  
S Paci  
M Torcoletti  
D Casero  
E Salvatici  
M Bonza  
E Triscari Binoni  
D Minghetti  
G Cagnoli  
I Giulini Neri  
M Gasparri  
S El Oksha  
F Sala

## DIETARY TREATMENT

C Agostoni  
S Scaglioni  
AM Lammardo  
D Bertolotti  
Y Zuvadelli

## LABS

MG Bruzzese  
C Damele  
C Saviano  
E Vitari  
B Vergani  
ML Biondi

## CONSULTANTS & ADVISORS

|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| G Radaelli            | epidemiologist    |
| A Fratoni             | genetist          |
| C Lenti               | neuropsychiatrist |
| N Massetto, F Tamma   | neurophysiologist |
| P Mirazita, V Mariani | psychologist      |
| G Bolis               | obstetrician      |

# Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano





# CONTENUTO DI FENILALANINA (phe) IN ALCUNE FORMULE ADATTATE vs LATTE MATERNO

|                        |               | <i>Phe (mg/100 ml)</i> | <i>SP:C</i> | <i>Prot (gr/100 ml)</i> |
|------------------------|---------------|------------------------|-------------|-------------------------|
| <i>Latte materno</i>   |               | 48                     | 60:40       | 0.9                     |
| <i>Latte vaccino</i>   |               | 161.7                  | 20:80       | 3.5                     |
| Nidina PE              | 12.9 %        | 60-58                  | 70:30       | 1.2                     |
| Aptamil 1              | 12.5 %        | 62.5                   | 60:40       | 1.5                     |
| Vivena 1               | 13.5 %        | 74                     | 57:43       | 1.5                     |
| Nidina 1               | 13.2 %        | 77                     | 60:40       | 1.5                     |
| Formula – prevalente C | 13%           | 135                    | 20:80       | 1.4                     |
| Mellin 1               | 13 %          | 75                     | 60:40       | 1.49                    |
| Nutrilon Premium       | 12.7 %        | 70                     | 60:40       | 1.4                     |
| <i>FORMULA 0</i>       | <i>ca 15%</i> | 110                    | SP>C        | 2-2.4                   |