

L'IMPATTO DELLA MALATTIA

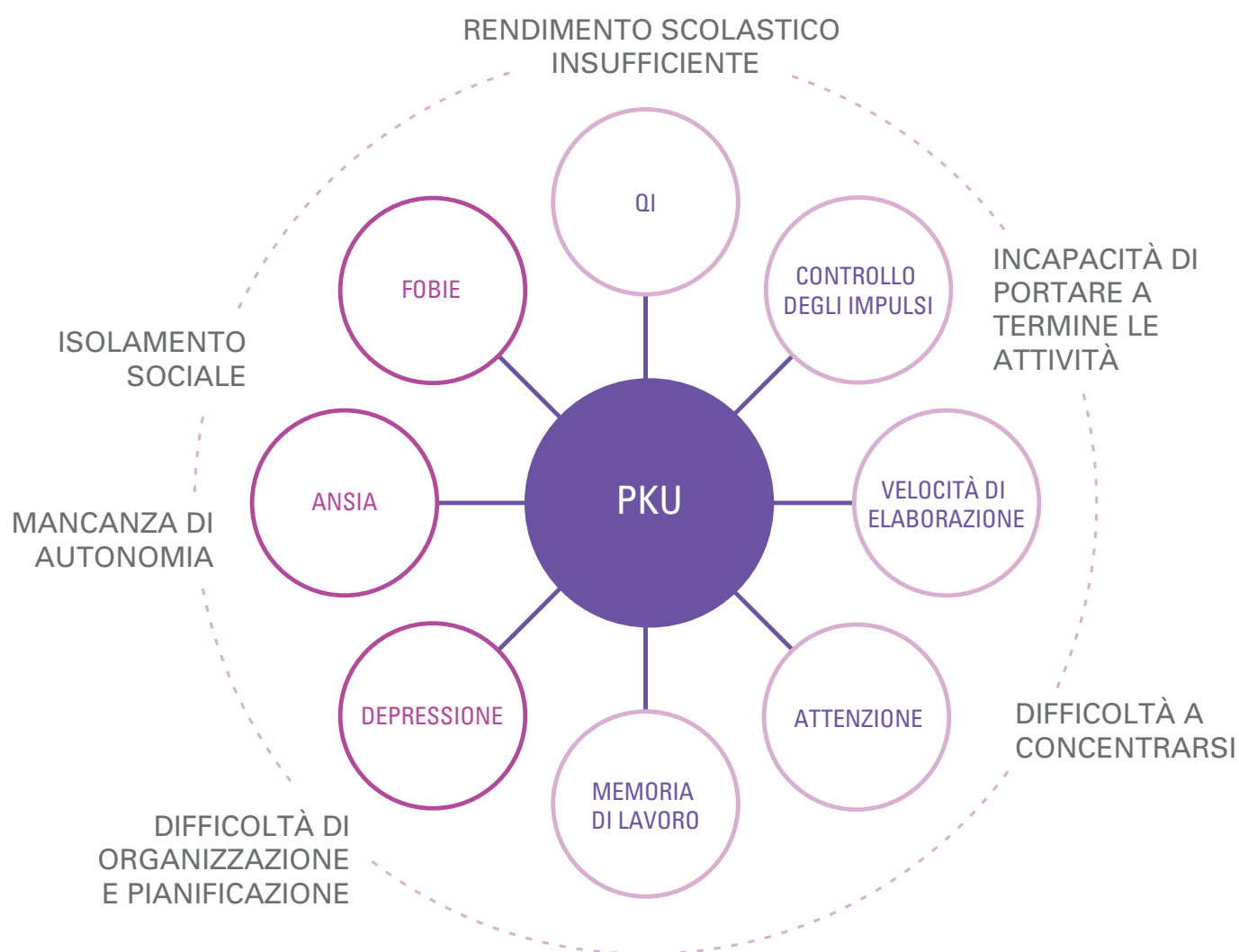
LA FENILCHETONURIA (PKU)



BIOMARIN®

PKU - IMPATTO DELLA MALATTIA

La PKU può causare una varietà di sintomi neurocognitivi e psichiatrici:¹⁻⁴

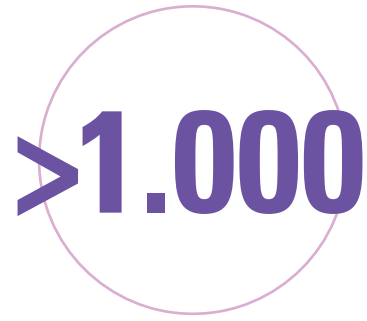




La PKU è causata da deficit ereditario dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH)^{1,5-7}



Incidenza di 1 su 10.000 nati vivi nella popolazione caucasica^{1,5,7}



Sono le mutazioni identificate nel gene *PAH*⁸

SEGNI E SINTOMI ASSOCIATI ALLA PKU NON TRATTATA

- Alcuni pazienti nascono normali dal punto di vista dello sviluppo^{9,10}
- Sviluppano vomito, "odore di muffa", carnagione chiara¹⁰
- Microcefalia¹⁰
- Grave disabilità intellettiva, QI <50^{9,10}
- Eczema¹⁰
- Comportamento autistico, irritabilità²
- Aggressività²
- Sintomi simil-psicotici²
- Depressione²
- Isolamento sociale²
- Crisi convulsive^{9,10}

Lo screening neonatale e il trattamento precoce possono contribuire ad attenuare il ritardo mentale associato alla PKU.^{1,5,6}

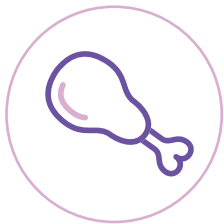
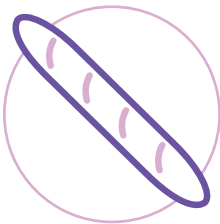


LA PKU DEVE ESSERE TRATTATA PER TUTTA LA VITA^{5,11}

LA DIETA NEL PAZIENTE PKU

UN APPROCCIO TERAPEUTICO FONDAMENTALE

**UNA DIETA A BASSO CONTENUTO DI FENILALANINA (PHE)
PUÒ ESSERE DIFFICILE DA SEGUIRE¹²**

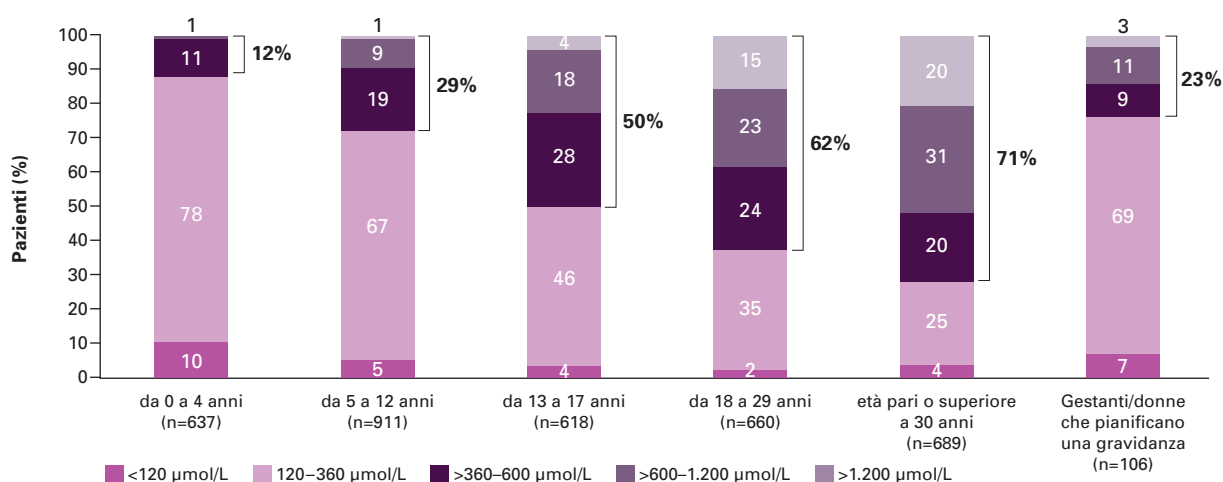
ESCLUDERE ^{12,13}	LIMITARE ^{12,13}		
			
Alimenti ricchi di proteine naturali (come carne, uova, frutta secca e semi)	Carboidrati (ad es. pane, cereali)	Alcune verdure (come mais dolce, piselli)	Patate e prodotti a base di patate (come patatine fritte)
ULTERIORI DIFFICOLTÀ			

- Miscele amminoacidiche a basso contenuto di Phe, in grado di soddisfare il fabbisogno proteico, risultano sgradevoli dal punto di vista del gusto¹⁴
- Necessità di integrare tirosina e micronutrienti¹³
- Pianificare e preparare i pasti richiede tempo¹³
- Impatto economico per pazienti/caregiver¹³
- Impegno per le famiglie^{12,13}
- Particolarmente difficile per giovani adulti^{3,12,15}

IL CONTROLLO DEI LIVELLI DI PHE

TENDE A DIMINUIRE CON L'ETÀ¹⁵

Distribuzione dei pazienti in base alle concentrazioni di Phe ematica¹⁵



Proveniente da Jurecki *et al.* 2017

Le linee guida europee raccomandano valori di Phe compresi nel range di 120–360 µmol/L per bambini fino a 12 anni e donne gestanti, tra 120–600 µmol/L per pazienti adulti.⁷ Il grafico mostra la percentuale di pazienti dai 13 anni in su che non raggiungono il range di 120–360 µmol/L come raccomandato dalle linee guida statunitensi.⁵

IL CONTROLLO DEI VALORI DI PHE È MOLTO IMPORTANTE

UN AUMENTO DEI LIVELLI DI PHE NEL SANGUE PUÒ PORTARE A UNA RIDUZIONE DI PUNTI DEL QI¹

Periodo di osservazione	Valori di Phe nel sangue (µmol/L)	Perdita permanente di QI per ogni 100 µmol/L di aumento della Phe ematica
Periodo critico (0–12 anni)	423–750	1,3–3,1
Sempre (tutte le età)	394–666	1,9–4,1

Adattato da Waisbren *et al.* 2007

100 µmol/L di aumento della Phe a vita¹

Riduzione del QI di 1,3–4,1 punti¹

MOLTI PAZIENTI NON RAGGIUNGO UN CONTROLLO ADEGUATO DEI LIVELLI DI PHE SOLO LIMITANDONE L'ASSUNZIONE DI PHE³

EFFETTI

CAUSATI DA VALORI ELEVATI DI PHE

SQUILIBRI NEI LIVELLI DI PHE POSSONO CAUSARE ANCHE:

- Riduzione della sintesi proteica nel cervello dovuta a squilibrio dei substrati¹⁶⁻¹⁸
- Ridotta attività della HMG-CoA reduttasi¹⁹
- Diminuzione della produzione di mielina¹⁹
- Riduzione dei livelli di neurotrasmettitori^{12,20-22}

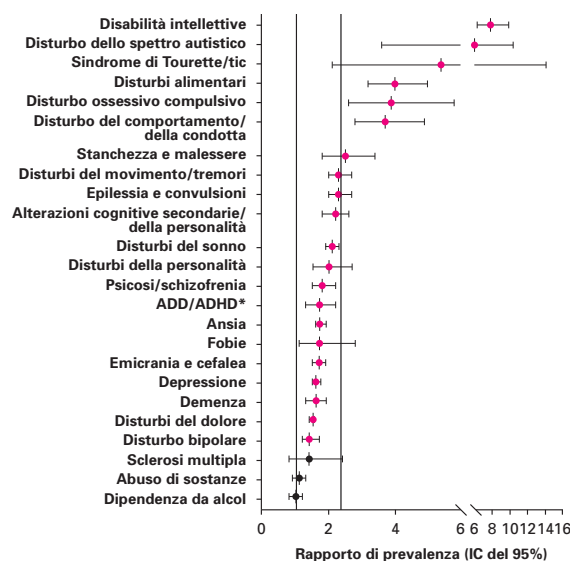


Per migliorare l'aderenza e ridurre il numero di pazienti persi al follow-up sono necessari formazione e supporto continui ai pazienti affetti da PKU da parte di professionisti sanitari e personale clinico adeguato.¹⁵

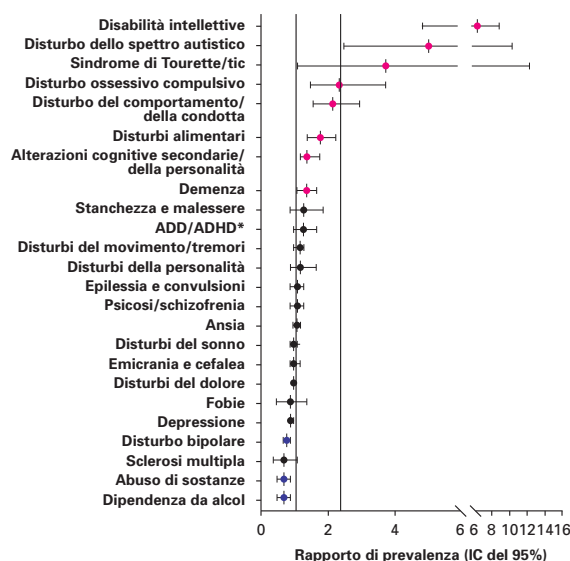
COMORBIDITÀ NEUROPSICHIATRICHE

Gli adulti con PKU presentano tassi di prevalenza più elevati di concomitanti disturbi neuropsichiatrici e del loro sviluppo rispetto agli adulti della popolazione generale o agli adulti trattati per diabete mellito.⁴

Rapporto di prevalenza nella popolazione PKU/generale⁴



Rapporto di prevalenza nella popolazione PKU/diabetica⁴



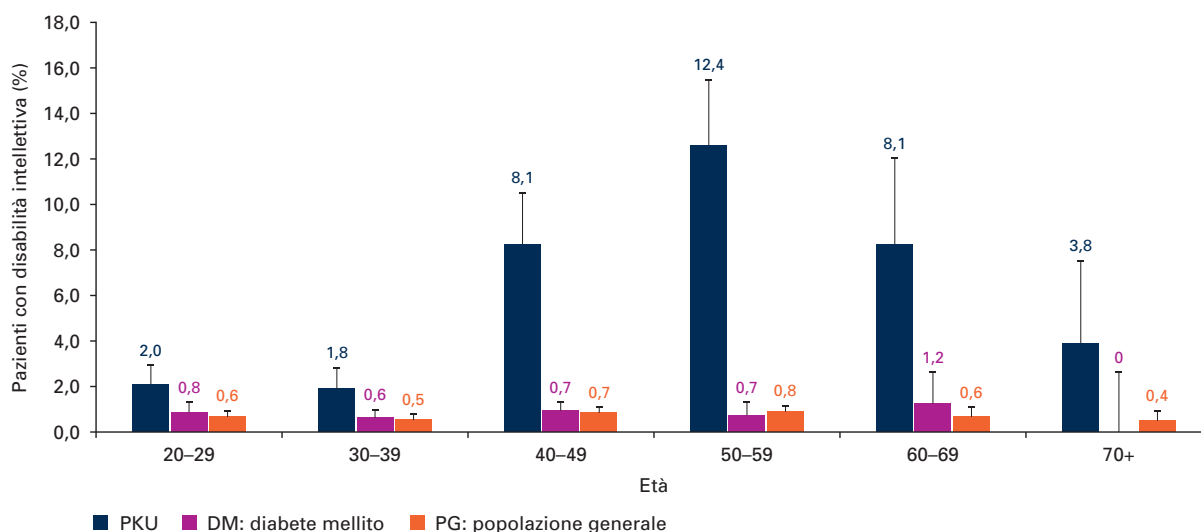
Adattato da Bilder *et al.* 2017

*ADD, Disturbo da deficit di attenzione; ADHD, Disturbo da deficit di attenzione e iperattività.

DISABILITÀ INTELLETTIVA, ANSIA E DEPRESSIONE

Le coorti di giovani adulti affetti da PKU presentano tassi più alti del previsto in termini di disabilità intellettiva, ansia e depressione.⁴

Tuttavia esiste un tasso di prevalenza significativamente più alto di disabilità intellettiva rispetto alla popolazione non affetta, sia negli adulti con PKU (4,8% vs 0,6%, $P < 0,0001$) che in tutte le fasce d'età ($P < 0,0001$).⁴



Adattato da Bilder *et al.* 2017

Gli adulti con PKU necessitano di un trattamento permanente che include lo screening neuropsichiatrico di routine.⁴

BIOMARIN CONTINUA AD APPROFONDIRE L'IMPATTO ASSOCIATO ALLA PKU

**ESTRAZIONE DI
DATI DAGLI STUDI
OSSERVAZIONALI
PKUDOS (US) E KAMPER
(EU) – LAVORO IN CORSO**

**ADOZIONE DELLO
STRUMENTO PKU-QOL
NELL'AMBITO DELLO
STUDIO EU 165–901**

**GLI STUDI
OSSERVAZIONALI
CONSENTONO DI
IDENTIFICARE GLI
STRUMENTI MIGLIORI
PER MISURARE
IL CARICO
NEUROCOGNITIVO
NEGLI ADULTI**

Bibliografia: 1. Waisbren SE *et al. Mol Genet Metab* 2007;92(1-2):63–70. 2. Brumm VL *et al. Mol Genet Metab* 2010;99:S59–S63. 3. Enns GM *et al. Mol Genet Metab* 2010;101:99–109. 4. Bilder DA *et al. Mol Genet Metab* 2017;121(1):1–8. 5. Vockley J *et al. Genet Med* 2014;16(2):188–200. 6. Camp KM *et al. Mol Genet Metab* 2014;112:87–122. 7. van Wegberg AMJ *et al. Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162. 8. BIOPKU. PAHvdb: Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database. Available at: <http://www.biopku.org/home/pah.asp> (accessed June 2020). 9. Huttenlocher PR. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S102–S106. 10. Rezvani and Ficicioglu. Nelson Textbook of Pediatrics. 2016:636–640. 11. van Spronsen FJ *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:743–756. 12. Blau N *et al. Lancet* 2010;376:1417–1427. 13. Blau N. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. 3rd Edition; Bremen: UNI-MED, 2016. 14. MacDonald A *et al. Arch Dis Child* 2003;88:327–329. 15. Jurecki ER *et al. Mol Genet Metab* 2017;120(3):190–197. 16. Surtees R *et al. Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl2):S109–S113. 17. Hoeksma M *et al. Mol Genet Metab* 2009;96(4):177–182. 18. de Groot MJ *et al. Orphanet J Rare Dis* 2013;8:133. 19. Shefer S *et al. J Neurosci Res* 2000;61:549–563. 20. van Spronsen FJ *et al. J Inher Metab Dis* 2009;32(1):46–51. 21. Burlina AB *et al. J Inher Metab Dis* 2000;23(4):313–316. 22. Ribas GS *et al. Cell Mol Neurobiol* 2011;31(5):653–662.

BIOMARIN®

© 2020 BioMarin International Ltd. Tutti i diritti riservati.
EU/PKU/0790 Agosto 2020