

# La prolattina come marcatore periferico dell'effetto centrale della fenilalanina sul sistema dopaminergico nella Fenilchetonuria

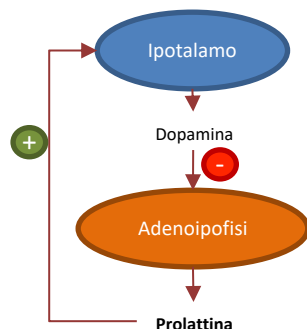
Nardecchia F<sup>1</sup>, Manti F<sup>1</sup>, Chiarotti F<sup>2</sup>, Santagata S<sup>3</sup>, De Leo S<sup>4</sup>, Giovanniello T<sup>3</sup>, Carducci C<sup>3</sup>, Leuzzi V<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip di Neuroscienze Umane, Sapienza Univ Roma; <sup>2</sup>Istituto Superiore di Sanità; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Univ Roma; <sup>4</sup>Dip di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Sapienza Univ Roma

## Introduzione

Elevati livelli di fenilalanina (Phe), nei pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), determinano un'alterazione della sintesi dei neurotrasmettitori monoaminergici nel SNC. La dopamina inibisce la secrezione della prolattina (PRL), e la misurazione di quest'ultima rappresenta un biomcatore candidato dell'effetto centrale della Phe sul sistema dopaminergico e quindi un biomcatore più "prossimale", rispetto ai valori di Phe ematici, della tossicità centrale della Phe. In letteratura sono presenti risultati contrastanti rispetto all'influenza della Phe sulla secrezione di PRL<sup>1-4</sup>. Il presente studio retrospettivo longitudinale ha lo scopo di:

- valutare se nei pazienti PKU la PRL sierica riflette le variazioni della Phe plasmatica e possa quindi essere candidata a biomarker periferico degli effetti della Phe sul sistema dopaminergico cerebrale estendendo l'analisi ad un campione di pazienti numericamente elevato ed introducendo la variabile individuale (valutazione ripetuta nello stesso soggetto durante diverse fasce di età)
- Verificare l'associazione tra PRL e l'outcome nei pazienti PKU

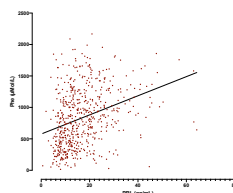


## Metodi/ Pazienti

Sono state analizzate 625 determinazioni di PRL e della concomitante Phe ematica di 119 pazienti PKU (18 trattati tardivamente e 101 precocemente) al fine di esaminare la rilevanza clinica di PRL quale biomcatore nella PKU. Ogni concentrazione di PRL è stata convertita in un nuovo valore (PRLnorm) che riflettesse la sua posizione rispetto ai valori di riferimento età- e genere-specifici. Per i pazienti con età maggiore di 12 anni (n=80) è stata inserita la più recente valutazione neurologica, psichiatrica e cognitiva (scala Wechsler appropriata per età) quale misura di outcome clinico.

## Risultati...

- Il 29% dei valori di PRL dei pazienti PKU erano al di sopra dei valori di riferimento. La media dei valori concomitanti di Phe era 833  $\mu\text{mol/L}$  (DS=458  $\mu\text{mol/L}$ ; range=15-2168  $\mu\text{mol/L}$ ).
- Nel 59% dei pazienti PKU è stato rilevato almeno un valore di PRL al di sopra del range di riferimento.
- Vi è una correlazione statisticamente significativa tra i valori concomitanti di Phe e PRL ( $p<0.0001$ ;  $r=0,37$ ).



## Bibliografia

1. Schulpis et al., Elevated serum prolactin concentrations in phenylketonuric patients on a 'loose diet'. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Jan;48(1):99-101. 2. van Vliet D et al., BH4 treatment in BH4-responsive PKU patients: preliminary data on blood prolactin concentrations suggest increased cerebral dopamine concentrations. Mol Genet Metab. 2015 Jan;114(1):29-33. 3. Denecke et al., Prolactin, a marker for cerebral dopamine deficiency in patients suffering from phenylketonuria (PKU)? J Inher Metab Dis. 2000 Dec;23(8):849-51. 4. Juhász et al., Serum prolactin as a biomarker for the study of intracerebral dopamine effect in adult patients with phenylketonuria: a cross-sectional monocentric study. Eur J Med Res. 2016 May 11;21(1):22. 5. Nardecchia et al., Clinical characterization of tremor in patients with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2019 Sep-Oct;128(1-2):53-56.

## ...Risultati

- Vi è una correlazione statisticamente significativa tra i valori concomitanti di Phe e PRL ( $p<0.0001$ ;  $r=0,37$ ).
- È stata applicata la regressione lineare multipla per determinare l'effetto delle variabili esplicative (sesso, onset, età alla misurazione, Phe) sul valore di PRLnorm, utilizzando il soggetto come fattore di raggruppamento per tenere conto delle misure multiple rilevate su ogni soggetto. È stata evidenziata un'associazione positiva tra Phe e PRLnorm (coeff = 0.00032, 95%CI da 0.00014 a 0.00051,  $p=0.001$ ) ed un effetto di riduzione del valore di PRLnorm dovuto al genere maschile (coeff = -0.246, 95%CI da -0.424 a -0.068,  $p=0.007$ ).
- Prendendo in considerazione l'età ed i valori di Phe contestuale, l'analisi della covarianza (ANCOVA) mostra come la variabilità del valore della PRLnorm non sia influenzata dall'età, solo marginalmente influenzata dalla Phe ( $p = 0.08$ ) e per circa il 50% da variabili individuali ( $F_{(79,396)} = 5,13$ ,  $p < 0.0001$ ), suggerendo che la variabilità dei valori di PRLnorm tra soggetti è significativamente maggiore della variabilità tra misure ripetute nello stesso soggetto.

| Variabile dipendente | Variabile indipendente | F    | df     | p      | R <sup>2</sup>             |
|----------------------|------------------------|------|--------|--------|----------------------------|
|                      |                        |      |        |        | (Adjusted R <sup>2</sup> ) |
| PRLnorm              | Soggetto               | 5.13 | 79,396 | 0.0000 | 0.5919                     |
|                      | Phe                    | 3.03 | 1,396  | 0.0799 | (0.4850)                   |
|                      | Age                    | 1.39 | 1,396  | 0.2389 |                            |

- La regressione logistica multipla in cui erano state inserite come variabili dipendenti l'outcome clinico e PRL, Phe ematica, genere ed età come variabili indipendenti, ha mostrato un effetto significativo della PRLnorm sulla probabilità di sviluppare tremore nei pazienti PKU (OR=7.18, 95%CI 1.63 - 31.59;  $p=0.009$ ), mentre non è stato evidenziato nessun effetto sulle altre variabili considerate (presenza di un disturbo psichiatrico e outcome cognitivo).

## Discussione

La ricerca di marcatori biologici periferici quali indici di vulnerabilità del sistema nervoso centrale agli effetti neurotossici della Phe nei pazienti PKU rappresenta oggi il prerequisito per una medicina di precisione volta ad un trattamento personalizzato anche in una malattia rara come la PKU. I risultati di questo lavoro mostrano come l'aumento della PRL nei pazienti PKU non sia determinato dai soli elevati livelli di Phe ma che è mediato da fattori individuali. Molto interessante è stata la conferma, su un così ampio campione, dell'associazione tra i valori di PRL ed il tremore, come già dimostrato in un nostro precedente campione<sup>5</sup>. Questi dati quindi supportano l'utilizzo della PRL quale marcatore biologico periferico della vulnerabilità individuale del sistema dopaminergico cerebrale alla Phe.