

Lo screening neonatale e il ruolo del pediatra di base

Manuela Pedron¹

INTRODUZIONE

Le malattie metaboliche sono patologie ereditarie a trasmissione genetica causate dall'assenza o dalla carenza di uno dei sistemi intracellulari deputati a una o più delle vie metaboliche essenziali.

Tale alterazione genera l'assenza o la riduzione di un enzima specifico, con conseguente blocco della via metabolica implicata e accumulo dei metaboliti a monte del blocco.

La classificazione accettata universalmente è quella di Saudubray, che suddivide queste malattie in tre aree (Tabella I) [1].

Le manifestazioni cliniche sono molto varie e dipendono dalla via metabolica che viene interrotta: possono essere acute e pericolose per la vita del bambino oppure di carattere cronico e con una degenerazione lenta e potenzialmente possono causare danni a carico di qualunque sistema o organo (ad esempio possono generare ritardi di tipo mentale, problemi motori o disturbi di svariati apparati, quali il sistema gastrointestinale e il cardiocircolatorio). Anche l'età di esordio è estremamente variabile e dipende dal momento in cui l'accumulo di metaboliti tossici o la carenza del substrato enzimatico diventano significativi. L'esordio inoltre può essere esacerbato da fattori ambientali, quali le abitudini dietetiche o altre patologie intercorrenti.

Benché la prevalenza di ogni singola patologia non sia molto elevata, il loro peso complessivo non è da sottovalutare: negli Stati Uniti l'incidenza totale di questo gruppo di malattie è stimata tra 1/1.400 e

1/5.000 nati vivi, mentre in Italia è intorno a 1/2.500 nati vivi.

L'errore più comune nella gestione delle malattie metaboliche ereditarie risiede nel ritardo diagnostico [2]. Il riconoscimento precoce delle malattie metaboliche ereditarie, ottenuto tramite lo screening neonatale, è infatti la condizione essenziale affinché possano essere curate in maniera adeguata: dove già applicato, si è registrata, infatti, la riduzione della morbilità, delle ospedalizzazioni e della mortalità precoce (la cosiddetta "morte in culla").

Al contrario di quanto spesso si crede, la diagnosi delle malattie metaboliche non richiede l'utilizzo di tecniche particolarmente sofisticate: il sospetto diagnostico è possibile anche per il pediatra che opera sul territorio e le indagini di primo livello possono essere eseguite nei laboratori di base.

Gli screening neonatali sono stati introdotti circa 50 anni fa negli Stati Uniti, in seguito alla messa a punto del test di Guthrie per la fenilchetonuria, e sono stati poi introdotti in svariati Paesi europei, in Australia e in India. Successivamente, con metodiche analoghe, sono state sottoposte a screening in alcuni Paesi altre 2-3 malattie ereditarie (galattosemia, malattia delle urine a sciroppo d'acero e difetto di biotinidasi) e le analisi per l'ipotiroidismo congenito e per la fibrosi cistica. Alla fine degli anni '90 sono state messe a punto nuove modalità diagnostiche, tra cui la spettrometria di massa Tandem, che hanno permesso di individuare con maggiore facilità questo tipo di patologie. In particolare la spettrometria di massa Tandem consente, tramite l'esame di una singola goccia di

¹ Vice presidente AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus

Tabella I

Le 40 malattie metaboliche ereditarie identificabili mediante screening neonatale

Aminoacidopatie-difetti del ciclo dell'urea	Acidurie organiche	Difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi
<ul style="list-style-type: none"> • Fenilchetonuria • Iperfenilalaninemia • Iperglicinemia non chetotica • Argininemia • Tirosinemia tipo I-II-III • Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) • Ipermetioninemia • Iperammoniemia, iperornitinemia, omocitrullinemia (Sindrome HHH) • Atrofia girata della corioide e della retina • Omocistinuria • Deficit di argininsuccinico sintetasi • Deficit di argininsuccinico liasi • Deficit di arginasi • Citrullinemia tipo II (deficit di citrina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Propionico aciduria • Metilmalonico aciduria (difetti mut, Cbl A, B, C, D) • Malonico aciduria • Isovalerico acidemia • Glutarico aciduria tipo I • Deficit di olocarbossilasi sintetasi • Deficit di biotinidasi • Deficit di idrossi metil-glutaril-CoA-liasi • 3-metilglutaconico aciduria • Deficit di 3-metilcrotonil CoA-carbossilasi • Deficit di β-chetotilasi • Deficit 2-metilbutiril-CoA-deidrogenasi • Deficit 2-metil-3-idrossibutiril-CoA-deidrogenasi 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit di acil-CoA-deidrogenasi a catena corta (SCAD) • Deficit di acil-CoA-deidrogenasi a catena media (MCAD) • Deficit di acil-CoA-deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD) • Deficit di idrossi-acil-CoA-deidrogenasi a catena lunga (LCHAD) • Deficit Proteina Trifunzionale (TFP) • Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MAD) • Deficit del trasportatore di carnitina • Deficit di carnitin palmitoil transferasi tipo I • Deficit di carnitin palmitoil transferasi tipo II • Deficit di carnitina-acilcarnitina translocasi

sangue, di analizzare contemporaneamente e quantificare vari metaboliti (acilcarnitine, aminoacidi), consentendo di identificare alla nascita circa 40 malattie metaboliche: acidurie organiche, difetti della β -ossidazione degli acidi grassi, aminoacidopatie e difetti del ciclo dell'urea.

In Italia la Regione che per prima ha applicato a tutti i neonati lo screening allargato è stata, nel 2004, la Toscana. A partire da questa prima esperienza anche le altre

Regioni si stanno organizzando affinché lo screening metabolico allargato possa essere attivato a tutti i neonati del loro territorio: la Sicilia ha già attivato la fase sperimentale del test, in Emilia Romagna se ne discute a livello istituzionale. Invece su progetto sperimentale sin dal 2004 è stato applicato da qualche anno a tutti i neonati della Liguria e una parte del Lazio. Entro il 2009, grazie anche alle campagne di sensibilizzazione dell'Associazione Italiana Sostegno Ma-

AIMSME (Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie)



L'AIMSME è stata costituita nel novembre 2005 da un gruppo di genitori con figli affetti da malattie metaboliche ereditarie. Ha sede a Padova. Lavora a supporto di malati e famiglie su tutto il territorio nazionale attraverso:

- *un sito internet (www.aismme.org) che riporta le attività dell'AIMSME, news dal mondo relative alle malattie metaboliche ereditarie, informazioni su centri di cura e diagnosi, consigli sui problemi relativi all'aspetto socio-sanitario nella gestione dei malati*
- *un Centro di aiuto/ascolto per informazioni e consigli pratici: numero verde 800.910.206, Tel. 049/99.00.700 tutti i giorni dalle 10.00 alle 17.00. Rispondono genitori, in collaborazione anche con medici dei centri screening, dei centri di cura e di diagnosi*
- *il notiziario Aismme News: l'organo di informazione dell'associazione che tratta gli argomenti della prevenzione neonatale e delle malattie metaboliche ereditarie, distribuito a medici e operatori sanitari, inviato in tutta Italia e scaricabile anche dal sito internet*

lattie Metaboliche Ereditarie (AISMME), lo screening metabolico allargato troverà applicazione in tutto il Veneto, nel Friuli Venezia Giulia e nelle Province di Trento e Bolzano [3].

IL RUOLO DEL PEDIATRA

Nel maggio 2008 la SISMME (Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie) e la SISN (Società Italiana Screenings Neonatali) hanno elaborato "Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica" [4] con lo scopo di definire l'elenco delle patologie diagnosticabili con l'introduzione di uno screening esteso e di individuare ruoli e competenze dei professionisti impegnati a diverso livello nella cura di tali malattie.

In Figura 1 è riportato il percorso che intercorre tra il sospetto diagnostico e la presa in carico del paziente con accertata presenza di malattia rara. All'interno di tale flusso è possibile individuare diversi livelli di assistenza:

- livello di base: pediatra che opera sul territorio e responsabile del reparto di maternità a cui è afferito in prima istanza il paziente;
- livello intermedio: specialista in malattie metaboliche pediatriche a cui fare riferimento in fase diagnostica e per l'impostazione della terapia;
- livello di struttura clinica integrata: reparto degenza ordinaria e reparto terapia intensiva o sub-intensiva;
- consulto specialistico: genetista medico, patologo clinico, specialista in endocrinologia e metabolismo, ecc.

All'interno di questo processo il ruolo del pediatra è fondamentale. In primo luogo, data l'importanza della diagnosi precoce per questo tipo di patologie, è importante che il pediatra mantenga sempre un forte sospetto diagnostico. In questa prima fase il compito del pediatra è quello di avviare gli esami di primo livello, indirizzando i genitori del bambino al laboratorio di riferimento.

Ma l'applicazione del test è solo un primo passo, anche se importante: nell'eventualità in cui lo screening abbia dato esito positivo, è poi necessario che il pediatra si impegni nella presa in carico del piccolo malato. La diagnosi precoce mediante screening neonatale consente infatti di adottare una terapia, talvolta già in fase presintomatica.

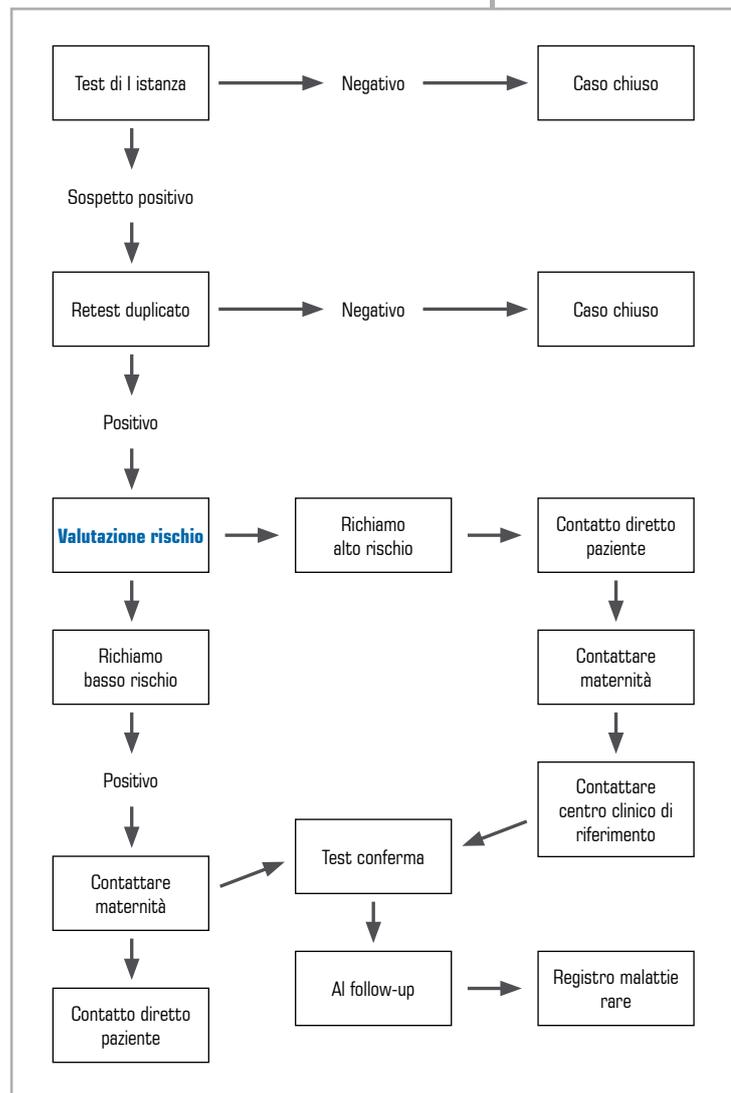


Figura 1
Flusso dal sospetto diagnostico alla presa in carico del paziente [4]

Il trattamento consiste spesso in una terapia dietetica, che ad esempio può prevedere la riduzione dell'assunzione di cibi proteici con supplementazione tramite miscele di aminoacidi (es. dieta povera di fenilalanina nella fenilchetonuria, povera in leucina-isoleucina-valina nella malattia delle urine a sciroppo d'acero, a contenuto proteico limitato nelle organico acidurie) o pasti regolari evitando digiuni prolungati, talora con ridotto apporto di grassi in alcuni difetti della beta-ossidazione mitocondriale. In altri casi può essere utile la terapia vitaminica (ad esempio vitamina B12 nella metilmalonicoaciduria, biotina nei difetti multipli di carbossilasi) e/o la terapia farmacologica (ad esempio carnitina in organicoacidurie e difetto sistemico di carnitina o L-dopa in iperfenilalaninemia da difetti BH4). Benché la terapia sia spesso decisa in accordo con lo specialista di malattie metaboliche, è il pediatra che è tenuto seguire il paziente nella fase di follow-up, verificando

l'aderenza alla terapia e la sua efficacia. Il pediatra potrà inoltre trovare aiuto e indirizzare le famiglie dei bambini con queste patologie alle Associazioni di pazienti, che potranno supportarli nella quotidianità della convivenza con la malattia.

Infine il pediatra può essere di aiuto alle Società scientifiche impegnate nella cura delle malattie metaboliche ereditarie e all'Istituto Superiore di Sanità nella raccolta dei dati epidemiologici e clinici, per incentivare e supportare la ricerca.

In conclusione, secondo quanto definito dalle linee guida SISMME-SISN il pediatra è tenuto a:

- acquisire conoscenze di base sullo screening esteso;
- acquisire conoscenze di base sulle patologie oggetto di screening;
- connettersi ai referenti locali dello screening;
- connettersi agli specialisti di riferimento;
- identificare i possibili soggetti non sottoposti allo screening;
- acquisire la diagnosi e sovrintendere al follow-up a lungo termine;
- informare direttamente e con materiali appositi (eventualmente anche multilingue, per gli stranieri) le famiglie.

BIBLIOGRAFIA

1. Saudubray JM, Ogier H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (a cura di). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Berlin: Springer-Verlag, 1995
2. Gupta A. To err is genetics: diagnosis and management of Inborn Errors of Metabolism (IEM). *Anthropologist Special Volume* 2007; 3: 415-23
3. <http://www.aismme.org>
4. SISMME-SISN. Linee guida per screening neonatale esteso e conferma diagnostica. Maggio 2008