

# SPECIALE



## Malattie metaboliche ereditarie

# Malattie Metaboliche Ereditarie



Le chiamano “malattie rare”, ma tanto rare non sono: si tratta di circa 600 patologie ereditarie che coinvolgono la biochimica del metabolismo e che si stima colpiscono un bambino ogni 500 nuovi nati ma solo uno su quattro venga riconosciuto per tempo. Patologie che hanno una gravità variabile, che possono portare alla morte o irrimediabilmente incidere nella qualità della vita, ma che, comunque, possono nella maggior parte dei casi essere efficacemente contrastate nei sintomi se identificate precocemente. Ed è proprio all'identificazione precoce delle malattie metaboliche ereditarie che punta lo “screening neonatale metabolico allargato”, un test che va effettuato entro 72 ore dalla nascita e che potrebbe essere presto applicato in tutta Italia.

“Le malattie metaboliche ereditarie non sono completamente guaribili ma molte di esse sono curabili, con farmaci o diete ed è importante che la diagnosi venga fatta tempestivamente, nei primi giorni di vita – spiega Cristina Vallotto, Presidente dell'Aismme l'associazione che raccoglie i genitori di bambini affetti da malattie metaboliche ereditarie –. Se questo non avviene, si verificano danni irreversibili, che successivi interventi possono soltanto tamponare o ‘congelare’”.

Attualmente in Italia tutti i nuovi nati vengono sottoposti ad uno screening per identificare tre malattie ereditarie: la fibrosi cistica, l'ipotiroidismo congenito e la fenilchetonuria, quest'ultima è una malattia del metabolismo. Con lo stesso prelievo, potrebbe essere possibile identificare fino a 40 malattie metaboliche per la cui terapia esistono evidenze scientifiche efficaci". In Italia lo screening allargato viene applicato per legge solamente nella Regione Toscana, che ha lanciato una vera sfida a queste gravi patologie, e su progetto sperimentale è stato applicato da qualche anno a tutti i neonati della Liguria e una parte del Lazio. Già da anni viene attuata nei maggiori paesi industrializzati d'Europa, negli Stati Uniti, in Australia e perfino in India.

Nella manovra di bilancio dello Stato per il 2008 sono stati previsti tre milioni di Euro per acquistare i macchinari necessari (Tandem mass) per effettuare lo screening allargato, soldi che presto dovrebbero essere trasferiti alle Regioni, ed il mondo medico (SISMME Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie e SISN Società Italiana Screening Neonatali) si è già mosso per elaborare le linee guida per l'applicazione dello screening neonatale allargato che, con adeguati protocolli, permetteranno concretamente l'utilizzo di questa tecnica su larga scala.

Dove già applicato, lo screening allargato ha permesso ai medici di intervenire in modo tempestivo ed appropriato su molti piccoli pazienti. Si è registrata, inoltre, la riduzione della morbilità, delle ospedalizzazioni e della mortalità precoce (morte in culla), nonché una riduzione delle nascite di altri familiari affetti poiché viene offerta alle famiglie la possibilità dello scree-



ning genetico.

"In questi anni abbiamo lavorato per sensibilizzare il mondo medico e le Istituzioni sull'importanza dell'applicazione di questo test - commenta la Vallotto - preoccupandoci anche di fare sensibilizzazione ed informazione sulle malattie rare. Campagne informative, raccolta di firme e di fondi, lettera appello alle Autorità Sanitarie Nazionali e Locali, iniziative che hanno voluto richiamare l'attenzione anche sulla necessità di prestar una maggiore attenzione ai problemi delle famiglie nella gestione quotidiana dei malati". Proprio per fornire un supporto concreto alla famiglie, l'Aismme ha attivato un sito Internet ed uno sportello telefonico che fornisce informazioni e non solo. "Si tratta di servizi gratuiti e, soprattutto, offerti da genitori con esperienza di figli metabolici - spiega la presidentessa - Sono talmente numerose le chiamate ed i contatti, provenienti da tutta Italia, che possiamo definire questo servizio un Centro di aiuto/ascolto, un supporto psicologico, di scambio di esperienze

a volte molto dolorose. Un'esperienza che ci ha dato però anche la consapevolezza che molto poco è stato fatto finora e molto c'è ancora da fare per migliorare la condizione di isolamento e solitudine che le famiglie affrontano. Non solo nei confronti delle istituzioni sanitarie e sociali, ma anche verso l'opinione pubblica".

Per questo, a soli cinque mesi dalla costituzione, nell'aprile del 2006, l'Aismme ha avviato una grande campagna di informazione e sensibilizzazione per far prendere coscienza dell'esistenza di queste malattie che non fanno ancora parte del piccolo "bagaglio culturale sanitario" di ogni persona, nonostante la frequenza con la quale si presentano stia diventando effettivamente degna di maggior considerazione medico-scientifica. "Il futuro continuerà a vederci impegnati nella continuazione della campagna di sensibilizzazione e in interventi per una rapida applicazione dello screening allargato a tutte le Regioni italiane. - ha concluso Cristina Vallotto - Contestualmente ci impegneremo a richiamare le autorità sanitarie ad una maggiore attenzione al problema della prevenzione, diagnosi e trattamento di queste patologie".

### **Perché estendere lo screening neonatale**

La diagnosi nei primi giorni di vita può fare la differenza tra la vita e la morte, tra l'invalidità e un normale sviluppo fisico poiché consente un precoce trattamento e quindi maggiori speranze di vita e di benessere.

La diagnosi precoce oggi, può essere effettuata su oltre 50 malattie metaboliche ereditarie (screening neonatale metabolico allargato) e permette di attuare un immediato programma di prevenzione e cura delle complicanze,

poiché suscettibili di trattamento dietetico o farmacologico, ritardando il più possibile l'evoluzione della malattia e quindi il danno irreversibile di organi ed apparati, preservando il bambino da gravi handicap psico-fisici, se non dalla morte. In molti casi la tempestività dell'intervento terapeutico gioca un ruolo determinante e decisivo.

Oltre a determinare benefici per i pazienti, lo screening neonatale metabolico allargato riduce lo stress emozionale dei genitori e permette anche di fornire informazioni più tempestive ed accurate sulle basi genetiche della malattia, fornendo informazioni sulla diagnosi pre-natale in una futura gravidanza.

Pochissimi sono i centri e i medici specialisti nella diagnosi e trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie. I medici e i pediatri ne hanno quasi sempre scarse conoscenze per cui, chi ne è affetto, viene relegato ad una situazione di immediato

svantaggio, poiché la gravità della malattia e la difficoltà di diagnosi portano quasi sempre il paziente a non ottenere le cure migliori conosciute per la sua malattia. Non bisogna dimenticare inoltre che quando una patologia rara viene sottoposta ad un programma di screening di massa dimostra un'incidenza reale ben superiore di quella attesa.

Su larga scala ci si aspetta in generale un beneficio dallo screening neonatale allargato: aumentando i casi diagnosticati si potrà infatti conoscere e seguire nel tempo questi malati ed apprendere da loro la storia naturale della malattia. La possibilità di agire sulla malattia in fase pre-sintomatica è la chiave della prevenzione. A lungo termine, pertanto, le conoscenze aumenteranno così come le possibilità di cura dell'handicap, soprattutto neurologico che deriva da queste malattie. Questo ha un innegabile valore sia per il singolo che per la società.

un sito Internet ([www.aismme.org](http://www.aismme.org)) dove vengono riportate le attività dell'associazione e le news dal mondo relative alle malattie metaboliche ereditarie. Tra queste, le informazioni relative ai centri di cura e diagnosi sulle malattie metaboliche ereditarie. Informazioni particolarmente preziose in quanto le famiglie si trovano spesso in grande difficoltà per la scarsità di notizie. Un ulteriore supporto viene fornito alle mamme e ai papà che incontrano problemi relativi all'aspetto socio-sanitario nella gestione del loro figlio malato metabolico.

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. Il lavoro di assistenza viene svolto da genitori a favore di altri genitori, in collaborazione anche con medici dei centri screening, medici dei centri di cura mme e dei centri di diagnosi, del Registro Regionale Malattie Rare di Padova; per quanto riguarda le richieste inerenti le malattie rare vengono consultati medici o laboratori di analisi su tutto il territorio.

**Il notiziario Aismme News:** veicolo di informazione, divulgazione e sensibilizzazione sui temi delle malattie metaboliche ereditarie, viene stampato in 12.500 copie, inviato via mail a 7.000 indirizzi ed è scaricabile dal sito Internet.

#### LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

##### Cosa sono

Le Malattie Metaboliche Ereditarie sono causate dall'assenza o dalla carenza di uno degli enzimi intracellulari deputati alla produzione di energia nell'organismo. Le proteine, i



Associazione Italiana Studio  
Malattie Metaboliche Ereditarie®  
onlus

aismme

#### AIMSME Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus

L'AIMSME è stata costituita nel novembre 2005 da un gruppo di genitori con figli affetti da malattie metaboliche ereditarie.

Offre servizi gratuiti, gestiti da genitori con esperienza di figli metabolici, ai malati ed alle loro famiglie; cura campagne di informazione e sensibilizzazione sulle malattie rare dirette all'opinione pubblica come anche alle istituzioni ed al mondo medico e scientifico.

Lavora a supporto di malati e famiglie attraverso

grassi e gli zuccheri contenuti negli alimenti vengono modificati nell'intestino in aminoacidi, acidi grassi e glucosio. Questi composti più elementari sono poi ulteriormente ridotti ad acqua ed anidride carbonica all'interno delle cellule attraverso la rottura enzimatica dei loro legami chimici. Quest'ultimo processo libera l'energia necessaria alle cellule per tutte le funzioni biologiche: crescita, contrazione muscolare cardiaca e scheletrica, sintesi di mielina per il sistema nervoso centrale, detossificazione dell'organismo, secrezione ed assorbimento, ecc.

Un enzima, per essere presente all'interno della cellula in "quantità" e "qualità" sufficiente a svolgere la sua funzione, deve essere "previsto" dal nostro patrimonio genetico grazie alla presenza del DNA del gene corrispondente. **Un'alterazione del gene causa l'assenza dell'enzima, con conseguente riduzione della produzione di energia.** Per alcune malattie metaboliche il danno è dovuto principalmente alla carenza di un prodotto importante che non viene più sintetizzato. Per altre invece all'accumulo di metaboliti che risultano tossici, oppure per entrambi i meccanismi.

#### Come si manifestano

Le malattie metaboliche hanno un carattere ereditario e colpiscono con una probabilità del 25% ad ogni gravidanza quando entrambi i genitori ne sono portatori sani. Oppure possono insorgere in età adulta. Le malattie metaboliche ereditarie si manifestano in:

- \* **forme neonatali** a rapida evoluzione con ipotonia, convulsioni, coma e morte, sviluppo di gravi handicap neurologici irreversibili, etc.;
- \* **forme a lenta progressione** dove la sintomatologia insorge in età suc-



cessive con comparsa di ritardo dello sviluppo neuro motorio con ritardo nella deambulazione autonoma e/o nello sviluppo del linguaggio, crisi convulsive, come improvviso, rifiuto dell'alimentazione, vomito, segni di insufficienza epatica, ipotonia muscolare, alterazioni scheletriche, segni di insufficienza del midollo osseo, ecc..

#### Diagnosi e cura

Si conoscono ad oggi più di 500 tipi di Malattie Metaboliche Ereditarie, parte importante di quelle malattie definite "rare" per la loro frequenza. In Italia si stima nasca un bambino affetto da una Malattia Metabolica Ereditaria ogni 500 nati. Molti non vengono riconosciuti e muoiono prima di venire diagnosticati.

È sufficiente una goccia di sangue per identificare i soggetti positivi. Le Malattie Metaboliche Ereditarie pos-

sono essere diagnosticate ricercando metaboliti anomali o abnormi concentrazioni di metaboliti normali nei fluidi biologici. Spesso sono necessari iter diagnostici lunghi e complessi per una prima definizione del difetto metabolico. Molte di queste patologie sono curabili attraverso l'eliminazione dalla dieta delle fonti alimentari che causano i metaboliti interessati dal blocco enzimatico e con l'utilizzazione di farmaci e cofattori enzimatici in grado di facilitare la depurazione dell'organismo dai prodotti tossici. Molte spesso comportano l'uso di "farmaci orfani", prodotti farmaceutici non presenti sul mercato per il loro scarso rendimento economico che non produce nessuno perché poco remunerativi. Altre rispondono bene a terapie enzimatiche sostitutive, a trapianti d'organo, di epatociti, ecc. Per molte, però, non esiste al momento nessuna cura.

La prevenzione della comparsa di handicap è legata alla tempestività della diagnosi ed alla rapidità di inizio della terapia; il mancato riconoscimento della patologia o il suo trattamento in centri medici non qualificati per queste patologie si traduce in un peggioramento della prognosi e della qualità di vita dei pazienti oltre che in un alto costo sociale per i gravi danni neurologici che ne derivano.

La necessità per questi malati di un laboratorio specializzato e di una assistenza multi disciplinare disponibile 24 ore al giorno (pediatra esper-

to in malattie metaboliche ereditarie, neurologo, anestesista, rianimatore, nefrologo, dietista, fisioterapista, servizio di assistenza sociale) ha limitato in Italia la loro assistenza a pochissimi centri qualificati.

#### **UNA STORIA TRA TANTE** **Nostro figlio Stefano, morto inutilmente di una malattia che si poteva curare**

Stefano è nato il 23 luglio 2008 a Brindisi con parto naturale dopo una bellissima e serena gravidanza. Alla nascita pesava 3.210 kg ed era lungo 51 cm. Sembrava un "principino" delle favole. Da subito si è attaccato al seno, ma abbiamo immediatamente notato che aveva difficoltà di suzione e si addormentava con molta facilità, dunque quasi a digiuno. Dopo tre giorni di degenza ospedaliera tra regali, fiocchetti, sorrisi e tanta felicità, il nostro "principino" è stato dimesso nonostante presentasse un calo di 400 g. Finalmente il nostro meraviglioso bimbo ha varcato la soglia di casa con mamma e papà, ignari del fatto che questa splendida favola si sarebbe trasformata di lì a poco in una immensa e dolorosa tragedia. Stefano nei giorni seguenti continuava a mangiare poco, era ipotonico e

dormiva molto. Ciò lo ha portato a perdere altri 100 grammi. Ci siamo decisi, quindi, a portarlo al Pronto soccorso per un controllo, allarmati da questo ulteriore calo. Lo stesso giorno è stato ricoverato ed è stato sottoposto a numerose analisi che hanno dato un responso negativo. I medici continuavano a ripeterci che il bambino era pigro e che avrebbe sicuramente ripreso a mangiare nel giro di poche settimane. Dopo una settimana ha iniziato a prendere gradualmente peso e a rispondere agli stimoli. Era un bambino molto coccolone, che rapiva tutti, parenti e amici. Nei giorni a seguire, nonostante Stefano stesse meglio, abbiamo deciso di portarlo ad un controllo pediatrico poiché, comunque, continuava a presentare alcuni sintomi come ipotonia, sonnolenza e, nuovamente, inappetenza. In ospedale hanno fatto ulteriori analisi. Tutto è risultato negativo e ci hanno consigliato di cambiare il latte artificiale, perché, secondo il parere medico il bambino non digeriva bene quello che stava assumendo. Il tentativo della sostituzione del latte non portava da nessuna parte e Stefano appariva pallido, febbricitante e sempre più debilitato. In seguito, dunque, ad un ennesimo controllo medico, finalmente una pediatra si accorse che i valori dell'anemia erano molto bassi e che nelle ore seguenti tendevano ad abbassarsi ancora di più. Fu solo allora che i medici decisero per un ricovero e, dopo giorni di ferrea volontà di vivere e di occhi e manine desiderosi ancora di coccole, il nostro amato "principino" è diventato un angioletto. Soltanto poche ore prima ci avevano dato la diagnosi della malattia di Stefano: la acidemia metilmalonico-omocistinuria. Un nome, quello della malattia che ha





ucciso il nostro bimbo, così difficile quanto semplice da diagnosticare se solo Stefano non fosse nato in Puglia. La acidemia metilmalonico-omocistinuria rientra infatti in un gruppo di 40 malattie metaboliche che attraverso uno screening neonatale, eseguito in alcune Regioni italiane ma non in Puglia, possono essere identificate precocemente. E' un esame che ha permesso a moltissimi bambini di crescere, di andare all'asilo, a scuola e, soprattutto, di vivere. La vita di Stefano possiamo ormai solo sognarla ma speriamo che la sua storia possa permettere invece a molti bambini di continuare a sognare.

*I genitori di Stefano*

**Come Stefano moltissimi altri bambini 570.000 neonati italiani stanno aspettando lo screening metabolico allargato**

Le malattie metaboliche ereditarie sono tra le malattie rare quelle che necessitano di un immediato "soccorso" clinico. Per questo è necessario che la patologia sia riconosciuta immediatamente. Riconoscimento che può avvenire attraverso lo screening fatto alla nascita, un test oggi

facilmente eseguibile ma che in Italia viene applicato a tutti i neonati solo nella regione Toscana. E l'importanza di questo test lo può dare un numero: in Toscana su 150.000 bambini screenati sono stati identificati 81 bambini affetti, uno ogni 1.850. E la storia di Alberto, un bambino sardo affetto da acidemia metilmalonico-omocistinuria che non è stato riconosciuto precocemente perché non ha potuto fare lo screening allargato alla nascita, in questo senso è paradigmatica.

"La storia del piccolo Alberto mette in evidenza l'urgenza - commenta Manuela Pedron, Vice Presidente di AISMME - dove lo screening è già attivo i bambini malati possono essere identificati precocemente, hanno una speranza in più di sopravvivere alla loro malattia ma anche di avere una discreta qualità di vita. Dove invece lo screening allargato manca, i bambini vengono identificati quando i danni neurologici irreversibili sono già comparsi. Ed un bambino tardivamente identificato è un bambino che dovrà convivere, oltre che con la sua patologia, anche con una grave disabilità causata da un evento prevedibile".

**Malattie rare: la politica italiana non deve abbassare la guardia**

La politica italiana non deve trascurare il mondo delle malattie rare. E' questa la richiesta dell'AIMMME che da tempo lavora per l'applicazione dello screening metabolico allargato in tutta la Penisola e per sensibilizzare la popolazione sulle tematiche delle malattie rare. Un impegno che ha portato AISMME Onlus a porsi in prima fila per esortare il Ministero alla Sanità, la Commissione Sanità, la Commissione Affari Sociali, la Commissione per l'Infanzia, gli Assessorati alla Sanità di tutte le Regioni ad accelerare il più possibile gli iter che permetteranno l'applicazione del test e la gestione dei nuovi piccoli malati. Non solo. "A questo deve essere accompagnata la volontà per una seria ed organica presa in carico del paziente metabolico - spiega Cristina Vallotto, Presidente AISMME - cosa che comprende il potenziamento dei centri di cura (quei pochi che esistono sono al limite del collasso e difficilmente riescono a far fronte alle emergenze), corsie preferenziali per i farmaci salvavita, una ade-

guata preparazione dei medici pediatri che sul territorio devono imparare a gestire questi pazienti, un'adeguata attenzione ai pazienti adulti per i quali oggi non esiste nulla in termini di assistenza.

Ed i tempi devono non solo essere certi, ma anche rapidi".

In Italia, anche grazie alle pressioni delle associazioni, dell'opinione pubblica e del mondo medico, qualcosa si sta muovendo: nel 2008 è nato il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ed il Ministero ha attivato un numero verde per famiglie e malati (800.896.949); nel marzo 2008 la Conferenza Stato-Regioni ha approvato un ampliamento dell'elenco delle malattie rare che danno diritto alle prestazioni gratuite del servizio sanitario nazionale. In questo contesto di maggiore attenzione per le malattie rare, si è inserito anche l'introduzione in Finanziaria 2008 di un fondo di 3 milioni di Euro per acquistare le apparecchiature necessarie per estendere a tutti i neonati italiani lo screening allargato. Ma ancora non basta "E'

certo un provvedimento che avrà una ricaduta positiva sul mondo della prevenzione, della ricerca e della cura delle malattie metaboliche congenite e delle malattie rare, ma di cui ancora non si hanno notizie certe, relativamente ai tempi ed ai modi di applicazione - commenta la Vallotto - Inoltre non bisogna dimenticare nemmeno i vari provvedimenti legislativi a favore delle malattie rare che giacciono invariati nei cassetti della burocrazia. Ecco perché tra i nostri impegni c'è anche quello di continuare a sollecitare il mondo politico a non dimenticare le persone affette da patologie rare e le loro famiglie".

#### **Malattie metaboliche: le risposte delle istituzioni**

Nel giugno 2007 l'AIMMME promuove una lettera-appello sottoscritta da molte associazioni di pazienti e federazioni di medici con la quale si chiedeva all'allora Ministro Turco e agli Assessorati regionali di appianare le disparità tra Regione e Regione e che lo screening allargato divenisse una realtà Italiana.

Il Ministro risponde favorevolmente alla richiesta e vengono presentati alcuni disegni di legge alla Camera ed al Senato.

Vengono stanziati nella Finanziaria per il 2008: 3 milioni di Euro destinati all'acquisto delle macchine per eseguire lo screening allargato, riferiti però ad un triennio e a tutte le Regioni, purtroppo totalmente insufficienti per un serio intervento presso i centri screening.

Con la presentazione del progetto di Legge n.1646 nel settembre 2008 alla Camera dall'Onorevole Mariella Bocciardo, salgono a sette le iniziative legislative sulle malattie rare, farmaci e ricerca, all'esame dei due rami del parlamento. Mentre alla Camera l'iter legislativo è appena iniziato, al Senato il percorso di valutazione presso la Commissione Igiene e Sanità è giunto in primo luogo all'unificazione dei sei disegni di legge in esame sulla base del testo del disegno di legge n.52 (Senatore Tommassini) ed in secondo luogo alla presentazione degli emendamenti agli articoli.

Le società scientifiche interessate (**SISMME** e **SISN**) approntano le linee guida necessarie affinché l'applicazione dello screening sia scientificamente regolamentata.

#### **Intanto in Italia...:**

Nel **Lazio** un progetto pilota attivo dal 2004 in parte della regione non è ancora stato riconosciuto.

In **Liguria** il progetto pilota - oramai divenuto consuetudine - è attivo dal 2005 ma la Regione non lo riconosce.

In **Sicilia** i Centri Screening di Catania e di Palermo applicheranno lo screening allargato entro breve tempo.

In **Veneto** si partirà su scala regionale dal 2009.

## **VIA LIBERA ALLO SCREENING METABOLICO NEL VENETO**

### **E' la seconda Regione in Italia dopo la Toscana**

Via libera allo screening allargato su tutti i nuovi nati della regione. Lo scorso 8 agosto, infatti, la Giunta regionale ha approvato una delibera (n. 2171) che ne programma l'attivazione, facendo così del Veneto la seconda Regione in Italia ad attivare lo screening allargato dopo la Toscana. I Tecnici della Regione confidano che il test possa essere attivato già dall'inizio del 2009. Due le sedi previste per l'attivazione dello screening: l'Azienda Ospedaliera di Verona - Centro Regionale di Screening attivo da quasi 30 anni, riferimento anche per il Friuli Venezia Giulia e per le Province Autonome di Trento e Bolzano per un totale di 78.000 neonati l'anno; e l'Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento di Pediatria - Centro di cura U.O.C. per le Malattie Metaboliche Ereditarie.

In **Emilia Romagna** il Gruppo tecnico regionale ha detto sì allo screening neonatale allargato.

In **Campania** quello che doveva essere un piccolo progetto sperimentale limitato a pochi centri nascita di Salerno sta diventando una importante realtà sul territorio.

In **Sardegna** l'esperienza negativa per Stefano accelererà i tempi di attivazione.

In **Puglia** sono stati stanziati i fondi per l'attivazione dello screening allargato, ma non sono ancora stati resi disponibili.

## La parola agli esperti

### Malattie Metaboliche Ereditarie Approccio alla diagnosi

Dott. Franco Lilliu - UO Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, Il Clinica Pediatrica - Cagliari

Le malattie metaboliche ereditarie subiscono una serie di preconcetti diffusi che possono portare ad un ritardo diagnostico. Sono, infatti, considerate:

- 1- malattie molto rare,
- 2- malattie troppo specialistiche,
- 3- malattie il cui sospetto diagnostico può essere confermato da esami di laboratorio molto complicati.

#### Al contrario:

- 1- queste sono rare singolarmente, ma non come gruppo,
- 2- è possibile il sospetto diagnostico anche per il non-specialista
- 3- è possibile eseguire le indagini di primo livello nei laboratori di base.

L'incidenza complessiva di questo gruppo di malattie in Italia è intorno a 1/2500 nati vivi. E' dunque importante che il pediatra mantenga sempre un forte sospetto diagnostico, anche se ovviamente un buon numero di questi sospetti non saranno successivamente confermati.



**Si pensa sia difficile sospettare clinicamente un paziente affetto da errore congenito del metabolismo ossia che la semeiotica clinica sia troppo specialistica, in realtà sia nel neonato che nel bambino più grande, secondo la patologia implicata, abbiamo dei sintomi importanti e ben definiti, che possono farci sospettare una di queste patologie.**

Il ruolo del pediatra di base o dello specialista al momento del sospetto (e in base alle condizioni cliniche), è quello di avviare gli esami di primo livello che possono essere eseguiti in qualunque laboratorio. Questo è vero soprattutto per il bambino più grande. Non sarà invece possibile nel neonato che dovrà essere preso in carico in una struttura clinica che abbia al suo interno un centro specializzato nella diagnosi e cura delle malattie del metabolismo o in alternativa possa mantenere uno stretto contatto con tale Centro.

Quando dobbiamo dunque pensare ad una malattia del metabolismo? La classificazione accettata universalmente è quella di Saudubray, che suddivide queste malattie in tre macrocategorie.

1. Disordini che danno luogo ad un quadro clinico cosiddetto di intossicazione, per accumulo di metaboliti tossici che l'organismo non è in grado di smaltire, ossia di metabolizzare. Il difetto enzimatico specifico impedisce, infatti, la trasformazione di alcune sostanze quali aminoacidi e zuccheri.

Queste sostanze o altri metaboliti da queste derivanti, accumulandosi sono di per sé tossiche per l'organismo. Una volta accumulati gli aminoacidi o gli zuccheri possono incamminarsi verso altre vie di "smaltimento" trasformandosi in altre sostanze estremamente tossiche per l'organismo. Un esempio di ciò è dato dalla tirosinemia di tipo I ove non è dannosa principalmente la tirosina che si accumula, ma il succinilacetone che da questa deriva per via del blocco enzimatico. La terapia recentemente utilizzata ha lo scopo di bloccare la produzione di succinilacetone pur restando alta la tirosina.

**In questo caso i sintomi si manifestano alla nascita o meglio, poche ore dopo e possono rendersi conclamati poco dopo la dimissione del neonato dal Nido. Infatti, durante la gravidanza, il circolo materno ha avuto la funzione di ripulire il sangue fetale da queste sostanze, dopo la nascita ciò non può più avvenire e si manifestano gravi sintomi.**

**Spesso i sintomi si manifestano dopo episodi febbrili intercorrenti che scatenano il catabolismo proteico portando a scompenso.**

**I sintomi possono essere assai generici, quali difficoltà nell'alimentazione o scarso accrescimento, in altri casi si hanno sintomi più gravi quali vomito, letargia, coma, insufficienza epatica, cardiomiopatia. In questi casi la diagnosi può essere semplice**

e la terapia risolutiva.

**Altre volte i sintomi sono intermittenti e portare a difficoltà nella diagnosi. Il dosaggio degli aminoacidi plasmatici ed urinari e il dosaggio degli acidi organici urinari, il dosaggio delle acilcarnitine evidenziano questi metaboliti. L'eliminazione delle proteine o degli zuccheri coinvolti, in associazione ad altre terapie farmacologiche, spesso è in grado di risolvere il gravissimo quadro clinico**



2. Il secondo gruppo di malattie sono i disordini che coinvolgono il metabolismo energetico nei quali è coinvolto il metabolismo intermedio e i sintomi sono conseguenti ad un difetto della produzione di energia. Sono coinvolti gli organi che da tale metabolismo dipendono in modo particolare, ossia il miocardio, il muscolo, il cervello e il fegato. In particolare tra questi abbiamo le malattie mitocondriali, i difetti dell'ossidazione dei grassi e i difetti che coinvolgono il metabolismo del glicogeno. Questo gruppo è più difficile da diagnosticare perché non esiste

un esame specifico che ci permetta la diagnosi, non accumulandosi per esempio metaboliti specifici, e questa giunge da test funzionali, dosaggi enzimatici o test molecolari su DNA.

3. Infine, il terzo gruppo di malattie è rappresentato dai disordini che coinvolgono le "molecole complesse", nelle quali si ha un disturbo della sintesi o del catabolismo di molecole complesse. Appartengono a questo

gruppo le malattie da accumulo lisosomiale, le mucopolisaccaridosi, le malattie perossisomiali, i disordini della sintesi di particolari molecole come i difetti della glicosilazione delle proteine (quest'ultimo gruppo di malattie definite e conosciute solo recentemente).

**In questo caso i sintomi clinici si manifestano progressivamente nei primi mesi o anni di vita, con una sintomatologia prevalentemente neurologica, con ritardo dello sviluppo psicomotorio e in modo più specifico spesso si manifestano con perdita**

**delle funzioni motorie o cognitive già acquisite dal bambino.**

Sono spesso coinvolti il muscolo, il sistema osteo-scheletrico, il SNC, la funzione visiva. In realtà possono essere interessati tutti gli organi ed apparati. In particolare abbiamo sintomi neurologici progressivi, aspetto dismorfico, visceromegalia, sintomi oculari con opacità corneale, opacità del cristallino macchie rosso ciliegia, retinite pigmentosa, sintomi a carico dell'udito, sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare come valvulopatia, ipertrofia miocardica, ancora sintomi a carico dell'apparato scheletrico.

**In questi casi lo specialista dovrà chiedere oltre al dosaggio dei mucopolisaccaridi urinari anche quello degli oligosaccaridi. Quest'ultimo esame è senz'altro meno conosciuto e spesso viene trascurato pur essendo di facile esecuzione per il laboratorio specializzato.**

Si dovrà inoltre affiancare a questi due esami anche la richiesta del pattern della transferrina sierica che permette lo studio dei difetti della glicosilazione delle proteine. Spesso quest'esame può essere eseguito anche da prelievo adsorbito su Guthrie card (quello utilizzato per lo screening neonatale). Questo tipo di metodica per la raccolta del sangue, utilizzato oltre il periodo neonatale, ha il grande vantaggio di permettere l'invio a distanza del campione senza le problematiche relative all'invio del prelievo di sangue in provetta.

In conclusione, l'importante è sospettare una malattia del metabolismo, spesso la diagnosi, può arrivare con pochi esami specialistici e la terapia essere drammaticamente efficace.

Questi i principali centri italiani per la cura delle Malattie Metaboliche

## Ereditarie:

TORINO: Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S.ANNA, Ospedale Infantile Regina Margherita  
MONZA: Azienda Ospedaliera S. Gerardo, Clinica pediatrica  
MILANO: Azienda Ospedaliera S. Paolo, Dipartimento materno infantile  
GENOVA: Istituto Giannina Gaslini, Ospedale Pediatrico IRCCS, U.O. Clinica Pediatrica I°  
PADOVA: Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Dipartimento di

Pediatria, U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie  
FIRENZE: Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedale Meyer, Malattie Metaboliche e Neuromuscolari Ereditarie  
ROMA: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Neuroscienze, U.O. di Patologia Metabolica  
NAPOLI: Università degli Studi Di Napoli Federico II°, Dipartimento di Pediatria  
BARI: Ospedale Pediatrico Giovanni

XXIII°, U.O. Malattie Metaboliche  
CATANIA: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, U.O. di Clinica Pediatrica I  
PALERMO: Ospedale Pediatrico G. Di Cristina, 4° Pediatria  
CAGLIARI: Azienda U.S.L. 8 Ospedale Microcitemico U.O. Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, II° Clinica Pediatrica  
L'elenco dei laboratori diagnostici è scaricabile sul sito [www.sismme.it](http://www.sismme.it) (A Cura di Aismme Onlus)

### Alessia Merz, testimonial dell'AIMMME

Per la campagna nazionale di sensibilizzazione per l'estensione dei programmi di screening alla nascita, iniziata nel 2006 ed importante sotto l'aspetto socio-sanitario in quanto si doveva inizialmente "tentare" di aumentare la cultura della prevenzione in epoca neonatale, l'AIMMME Onlus ha richiesto la collaborazione di Alessia Merz, volto molto popolare della nostra televisione. La stessa ha risposto subito positivamente, tenuto conto che all'epoca dello spot era al 5° mese di gravidanza del suo primo bambino. Lo scorso 3 marzo Alessia ha dato alla luce Martina, la sua secondogenita, per la gioia di papà Fabio e del fratellino Niccolò. La show girl ha quindi accompagnato spiritualmente ma anche con un coinvolgimento diretto le campagne di sensibilizzazione dell'AIMMME per l'estensione dello screening neonatale allargato, ed ha deciso di prendersi ancora un po' di tempo prima di ritornare sotto i riflettori. Dopo l'Isola dei Famosi, la Merz è scomparsa dai teleschermi, dedicandosi all'attività di moglie e mamma. Un lavoro a tempo pieno che non sembra dispiacerle, anche se la voglia di riconquistare un posto al sole è tanta. Abbiamo avuto il piacere di sentire telefonicamente Alessia, a poche settimane dal suo secondo parto: "Informatevi e fate fare al vostro bimbo tutte le analisi possibili, prima e dopo il parto!". E' stato questo il consiglio di Alessia rivolto a tutte le mamme. "Partorirò a Roma, nella stessa clinica dove è nato il mio primo figlio. Non ho potuto sottoporre Niccolò allo screening neonatale allargato, e credo che non potrò farlo neppure per la piccola che sta per arrivare. Non è giusto che solo in alcune parti d'Italia sia possibile sottoporre il neonato allo screening neonatale allargato - ha spiegato - In tutti gli ospedali ed in tutte le Regioni italiane dovrebbe essere possibile accedere allo screening. Noi mamme non chiediamo la luna, ma solo una garanzia in più per i nostri figli!". Ha poi lamentato una pesante mancanza di informazione su tutto quello che riguarda i possibili rischi e le eventuali risposte della medicina per prevenirli: "Nel mondo dello spettacolo - ha continuato - nonostante le gravidanze siano sempre più sotto i riflettori e la disponibilità economica sia talvolta molto alta, nessuno sa nulla di screening neonatale allargato o della possibilità di donare il cordone ombelicale. Una disinformazione che però tocca non solo le star. L'informazione è in generale carente, così come, purtroppo, la curiosità, la voglia di informarsi. Forse è perché si pensa che i problemi, la sofferenza, le malattie tocchino sempre gli altri. Non è così, e quando capita di doversene accorgere è uno choc ed è spesso troppo tardi. Si possono evitare rischi grazie a semplici controlli. Controlli che poi danno alle famiglie il tempo ed il modo di decidere, di organizzarsi. Trovo che ci sia troppa sufficienza e pressapochismo quando si parla di gravidanza e di patologie neonatali".

