



## Le malattie metaboliche ereditarie

Aspetti pratici di diagnosi differenziale e principi di trattamento

La patologia metabolica ereditaria rappresenta in Italia ormai una realtà non più riservata a Centri Specializzati ma presente anche nella pratica pediatrica quotidiana.

### INTRODUZIONE

Le malattie metaboliche ereditarie hanno avuto per molto tempo e soprattutto nel nostro Paese nomea di patologie rare od eccezionali. Solo recentemente grazie all'enorme progresso nel campo diagnostico e terapeutico, tale patologie hanno raggiunto anche da noi una connotazione ben precisa. Con il controllo sempre più efficace delle patologie infettive e nutrizionali la percentuale dei ricoveri per malattie su base genetica è circa pari al 10 - 15% nei principali Centri Pediatrici. Si tratta di malattie ereditarie per lo più autosomiche recessive ed in piccole parte X-linked. Una mutazione, cioè una variazione della sequenza di basi del DNA a livello di uno specifico gene, porta alla sintesi di un m-RNA anomalo e, di conseguenza, di una proteina anomala (enzima, proteina di trasporto). La diversa localizzazione della stessa mutazione in seno a uno stesso gene può provocare la stessa malattia ma di diversa gravità. Ciò spiega l'ampia eterogeneità clinica di queste malattie: la stessa malattia può presentarsi in forma acuta neonatale, ad insorgenza più tardiva nel lattante e varianti così lievi che si rivelano solo in condizioni particolari. La funzione enzimatica può essere alterata per anomalie dell'apoenzima o della sintesi di cofattori.

Benché eterogeneo e complesso, questo gruppo di malattie riveste un'indubbia importanza scientifica e pratica che deriva dalle seguenti considerazioni:

- a) La diagnosi può in molti casi consentire una terapia in grado di far regredire il danno metabolico in atto permettendo un pieno recupero funzionale o limitando il danno e gli esiti a distanza. È ancora da sottolineare che le patologie di tipo ereditario sono tra le cause preminenti di handicap psichico e neuro-motorio in età infantile. Si deduce, quindi, quanto inciderebbe sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria pediatrica un'efficace prevenzione, primaria o secondaria (quest'ultima per larga parte identificabile con la cosiddetta terapia) delle malattie genetiche.
- b) Ove questa possibilità non esista, la diagnosi consente di fornire ai genitori specifiche informazioni genetiche concernenti futuri figli e diagnosi prenatale.
- c) Le conoscenze sulla loro patogenesi portano al chiarimento di meccanismi più generali che svolgono un ruolo anche in malattie acquisite.

### QUANDO SOSPETTARE UNA MALATTIA METABOLICA EREDITARIA

**SEGNI CLINICI** - Un approccio pratico che tenga conto sia del periodo di insorgenza che della sintomatologia clinica e di laboratorio permette di dividere le malattie metaboliche ereditarie a seconda di una presentazione neonatale quasi sempre acuta o in epoche successive con quadri ricorrenti o con quadri cronico-progressivi.

**Negli ultimi anni si è assistito ad una evoluzione dell'approccio terapeutico al paziente con malattia metabolica acuta in epoca neonatale, in parallelo alla sempre maggiore comprensione da parte dei neonatologi e dei pediatri della frequenza delle positive possibilità anche nella fase acuta del trattamento.**

**Progressivamente è stato infatti ridimensionato il ruolo di tecniche di "depurazione esogena" quali l'exanguinotrasfusione e si è sempre più puntato su tecniche speciali di rialimentazione precoce che permettono di arrestare i processi catabolici e di promuovere un equilibrato anabolismo. Tutto questo si è tradotto con un approccio diagnostico ed un trattamento d'urgenza che segue protocolli ben precisi e standardizzati nella loro attuazione.**

**La vera rivoluzione di questi ultimi anni nel campo delle malattie metaboliche ereditarie è rappresentata dall'enorme numero di patologie riconosciute dopo il periodo neonatale con sintomi più lievi o subdoli, che pongono a volte notevoli difficoltà diagnostiche. Per motivi di spazio il nostro articolo tratterà solo le patologie del metabolismo intermedio e cioè del metabolismo proteico, lipidico e glucidico, che si possono presentare nel lattante, ma anche nel bambino e nell'adolescente.**

**La loro comparsa è generalmente tanto più tardiva quanto più parziale è il blocco metabolico (enzimatico).**

**Nel lattante la crisi metabolica può comparire in genere intorno ai 3-4 mesi di età quando l'apporto proteico tende ad aumentare, soprattutto se da un'alimentazione al seno si passa ad un divezzamento precoce, oppure in occasione di uno stress quale l'insorgenza di febbre post-vaccinazione o per digiuno protratto per vomiti ripetuti. Con il passare dei mesi non è infrequente un decorso caratterizzato da crisi ricorrenti, con un intervallo libero da sintomi di durata variabile, consistenti per lo più in crisi di letargia/sopore la cui vera causa non di rado viene riconosciuta tardivamente essendo all'inizio scambiata con altre patologie (intossicazioni, encefalite, tumori cerebrali, emicrania, diabete, chetoacidosi da digiuno, sindrome di Reye, infezioni, intolleranza alle proteine del latte). Si tratta spesso di pazienti con un'attività enzimatica residua, che permette loro di mantenersi in un equilibrio precario, e che, proprio per questo, se riconosciuti e trattati in tempo utile, hanno le migliori possibilità di buona evoluzione clinica.**

**La sintomatologia è inizialmente più gastroenterologica che neurologica nelle malattie in cui vi è una stretta correlazione tra difetto metabolico ed apporto esogeno di nutrienti mentre la situazione si inverte in quelle patologie metaboliche in cui l'apporto dietetico è ininfluenza sul progressivo andamento della malattia.**

**Schematicamente la clinica essa può presentarsi sotto forma.**

**SINDROMI DIGESTIVE - sono rappresentate dalla varia combinazione di inappetenza-anoressia, vomiti "cronici" rallentamento della crescita. Lo scambio diagnostico più frequente è con l'intolleranza alle proteine del latte o altri alimenti, malassorbimenti intestinali e celiachia.**

**Gli errori congeniti del metabolismo più frequentemente correlati a queste sindromi digestive sono: turbe del ciclo dell'urea (d. di ornitin-carbamiltransferasi, intolleranza alle proteine con lisinuria), organico-acidurie (acidemia metilmalonica, propionica e tutte quelle con difetto proteico), difetti della catena respiratoria, difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi, malattia degli esteri del colesterolo.**

**SINDROMI NEUROLOGICHE - La diagnosi è sospettabile in base alle seguenti considerazioni: andamento cronico-progressivo, mancanza di eziologie "comuni", associazione con sintomi extraneurologici. Segni clinici quali ipotonia o ipertonia, apnea o tachipnea, convulsioni letargia o corna possono essere provocati o da difetti metabolici. Quadri EEG, evocatori possono essere caratterizzati da onde lente con "suppression burst" o da traccianti ipsaritmici.**

Il ritardo mentale è la più frequente espressione clinica di un disordine metabolico cronico. Altri quadri isolati (o associati al ritardo mentale) sono rappresentati da convulsioni, anomalie del sistema nervoso centrale o periferico, deficit neurosensoriali.

Le cause delle sindromi neurologiche cronico-progressive sono molto numerose; e vanno correlate da altri esami diagnostici quali EEG, ecocerebrale, TAC e RMN cerebrale, studio neurofisiologico (potenziali evocati) per meglio definire il processo metabolico in atto. Sindromi muscolari: si manifestano con ipotonia o debolezza muscolare grave, ipotrofia delle masse muscolari, incapacità a sforzi muscolari prolungati. Il disturbo metabolico è principalmente correlato a disordini della catena respiratoria mitocondriale, difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi e glicogenosi.

**CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA** - Il riscontro di una cardiopatia ipertrofica associata a ridotta fluizione sistolica e' un reperto recentemente riscontrato in alcune patologie metaboliche quali i difetti della beta-ossidazione, difetti della catena respiratoria, glicogenosi tipo II-III. In questi pazienti infezioni intercorrenti o digiuni possono precipitare il quadro cardiaco con sindrome morte improvvisa del lattante. Nel neonato a presenza di aritmie deve far escludere il deficit di carnitin palmitoil trausferasi (CPT II).

## ESAMI DI LABORATORIO

La richiesta di un numero ridotto ma estremamente indicativo di esami permette di orientare il sospetto clinico di malattia metabolica ereditaria. A questi seguiranno esami quali dosaggi enzimatici, e di metaboliti, biopsie muscolari, uso di isotopi stabili in vivo che in genere confermano e definiscono il danno biochimico e che devono continuamente essere concentrati in laboratori specializzati.

Commentiamo brevemente quali esami possono dimostrarsi realmente utili ed indicativi di malattia metabolica ereditaria rammentando l'importanza di eseguirli in fase acuta.

### NEL SANGUE

**GLICEMIA:** è certamente l'esame più semplice ma non per questo sempre di facile interpretazione. Livelli inferiori a 40 mg/dl sono da considerarsi patologici.

il riscontro di una ipoglicemia deve sempre escludere eventuali cause metaboliche in atto (Tabella III).

**AMMONIEMIA:** l'ammoniemia è un parametro altamente indicativo di una patologia metabolica. Valori >70 uM/L al mattino ed al digiuno devono portare ad ulteriori accertamenti. I valori sono moderatamente elevati nei difetti della beta-ossidazione, molto elevata nei difetti del ciclo dell'urea variabili nei pazienti con aciduria organica.

**EQUILIBRIO ACIDO-BASE ED ELETTROLITI:** permette di valutare l'anion gap. Valori superiori a 20 permettono di sospettare eventuali acidosi metaboliche e pertanto diventa opportuno un dosaggio dell'acido lattico.

**LATTATO:** si parla di iperlattacidemia quando il valore di acido lattico circolante è superiore a 2,5 mmol/l. Il termine di acidosi lattica è riservato alla iperlatticoacidemia severa, cioè quando il valore di acido lattico è superiore a 6 mmol/l (54 mg/dl) e si accompagna a depauperamento della riserva alcalina (diminuzione dei bicarbonati) e aciduria lattica. Va ricordato che la determinazione dell'acido lattico deve essere eseguita sia a digiuno che un'ora dal pasto (es. colazione del mattino), in un paziente a riposo e con un prelievo eseguito senza provocare fenomeni di stasi e successivamente conservato e analizzato correttamente. Una moderata iperlattacidemia può essere presente nelle acidosi organiche, mentre è particolarmente elevata nel deficit multiplo di carbosilasi, nei difetti del metabolismo del piruvato, del ciclo di Krebs e della catena respiratoria.

## **NELLE URINE**

**CHETONURIA:** nel neonato è in genere assente; se presente deve essere considerata indicativa di malattia metabolica. Modesta Chetonuria, in presenza di ipoglicemia, è suggestiva di difetto della beta-ossidazione.

**CLINITEST:** test utile nel sospetto di presenza di galattosio nelle urine.

**TEST AI SULFITI:** va eseguito quando il paziente presenta crisi convulsive per lo più farmaco resistenti. La positività è accompagnata da bassi valori di acido urico. Il campione d'urine nell'ambito di una patologia metabolica assume un grande valore diagnostico soprattutto se raccolto in fase acuta.

È infatti possibile eseguire anche a distanza di tempo, basta che il campione sia stato congelato, l'esame degli acidi organici, un test che permette di identificare difetti del metabolismo degli aminoacidi, lipidi e glucidi in pratica di quasi tutti i difetti del metabolismo intermedio.

il concetto di aciduria organica è stato per lungo tempo associato alla presenza nelle urine di grandi quantità di metaboliti anomali. Certamente questo è vero per alcuni difetti conosciuti a molti Pediatri quali l'acidemia metilmalonica, propionica od isovalerica. Attualmente non si può ritenere questo concetto una caratteristica delle acidurie organiche, in quanto molte di esse sono caratterizzate da moderate o basse escrezioni di acidi organici e di conseguenza non accompagnate ad acidosi metabolica.

Queste considerazioni impongono pertanto al laboratorio, non solo di controllare l'escrezione qualitativa di acidi organici, ma anche di valutare anomalie quantitative del profilo stesso.

## IL TRATTAMENTO NUTRIZIONALE

L'intervento nutrizionale rappresenta per ora la principale soluzione terapeutica comunemente utilizzata nell'approccio clinico a numerose patologie congenite del metabolismo.

Le terapie enzimatica e genetica sono ancora o in una fase sperimentale o limitata (malattia di Gaucher).

Dalla terapia dietetica si trovano in pratica oggi a dipendere il mantenimento di un buono stato di salute e il normale sviluppo delle strutture tissulari e nervose, o per lo meno la modulazione dei meccanismi fisiopatogenici che mediano l'instaurarsi del danno organico.

In ogni caso anche la terapia nutrizionale ha beneficiato della costante ricerca in questo campo e si presenta ora ricca di novità. Sono recentemente stati posti in commercio oltre alle miscele di aminoacidi sintetici anche molti prodotti a bassissimo contenuto proteico (latte, pasta, pane, farina, biscotti secchi, wafers, crackers) che permettono anche variazioni del menù giornaliero. A seconda dell'entità nosologica da trattare, l'intervento dietetico si può esprimere secondo tre differenti modalità:

1. esclusione di un singolo componente nutrizionale;
2. modifiche nelle percentuali di apporti delle varie componenti nutrizionali;
3. apporto esogeno di nutrienti (es. vitamine, aminoacidi, zuccheri).

Questi interventi hanno il fine di superare l'ostacolo metabolico od evitare l'accumulo di intermedi ad azione potenzialmente tossica.

La validità dell'intervento terapeutico viene in genere valutata mediante un monitoraggio costante dell'equilibrio metabolico ed un controllo clinico dei parametri ausometrici e dello sviluppo psicomotorio.

Gli indici nutrizionali devono a loro volta essere costantemente monitorati per non invalidare la terapia intrapresa e individuare eventuali squilibri e/o deficit secondari, completando in tal modo il programma di follow-up.

Tali indagini permettono contemporaneamente anche il controllo delle conseguenze metabolico-nutrizionali legate al particolare pattern alimentare.

## ESCLUSIONE DI UN SINGOLO COMPONENTE NUTRIZIONALE

**FENILCHETONURIA** - La terapia dietetica della fenilchetonuria (PKU) si basa su una dieta a basso contenuto di fenilalanina, allo scopo di prevenire il danno prima funzionale e successivamente strutturale che elevati livelli di fenilalanina provocano, in particolare sul sistema nervoso centrale. Contemporaneamente, occorre mantenere un apporto adeguato di aminoacidi essenziali per la crescita.

La dieta risulta in pratica costituita da minime quantità di proteine di origine animale supplementati da idrolisati o miscele di aminoacidi a contenuto basso o nullo di fenilalanina. Apporto calorico viene mantenuto con l'utilizzo di prodotti dietetici che, grazie a speciali processi di produzione, hanno tracce di proteine ed alto apporto di carboidrati. L'orientamento più recente prevede la prosecuzione della terapia dietetica per tutto l'arco della vita. L'effetto demielinizzante dell'iperfenilalaninemia perdura infatti anche oltre il periodo di massima deposizione della mielina stessa, ed è probabilmente la causa di performance negative (es. calcolo matematico e linguaggio) osservati in soggetti che avevano interrotto la terapia dietetica nella prima decade di vita.

Il controllo domiciliare anche in situazioni di stress come febbre, infezioni risulta agevole data la mancanza di fasi di scompenso acuto e si basa sulla riduzione dell'apporto protei-

co fino alla risoluzione dell'episodio intercorrente.

**GALATTOSEMIA** - Il trattamento principale della galattosemia consiste nella esclusione del galattosio dalla dieta. Questo implica l'eliminazione del latte e dei suoi derivati, e la sostituzione con alimenti privi di galattosio e quindi di lattosio.

La pronta instaurazione della terapia dietetica evita l'instaurarsi del quadro acuto ma non assicura la prevenzione da un progressivo deterioramento mentale e nelle femmine di scompensi ormonali (ipogonadismo ipogonadotropo). I motivi di questo limite della terapia dietetica non sono ancora chiari. Il controllo domiciliare si basa su un'attenta e scrupolosa osservanza del contenuto degli alimenti e dei farmaci da prescrivere.

## **MODIFICHE NELLE PERCENTUALI DI APPORTI NELLE VARIE COMPONENTI NUTRIZIONALI**

**LEUCINOSI** - La dieta della leucinosi si basa su un ridotto apporto di aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina).

Il rischio di provocare una carenza dietetica è limitato e la gestione complessiva comprende alcune semplici misure in caso di malattia intercorrente quali la sospensione immediata delle proteine naturali, aumento dell'apporto di miscela sintetica priva degli aminoacidi ramificati, supplementazione eventuale di piccole quantità di valina ed isoleucina.

Se vengono attuate queste misure il paziente può essere controllato adeguatamente a domicilio anche in caso di malattia acuta intercorrente, evitando ricoveri stressanti per lui stesso e per la famiglia.

**ACIDURIE ORGANICHE** - Rappresentano un numeroso gruppo di malattie che spesso traggono beneficio da limitati apporti proteici (> 1 g/Kg/die).

Tutto ciò rende molto problematico adeguare l'apporto proteico alle reali necessità e tolleranze del paziente. Il rischio che si corre non è solo quello di sovrastimare le necessità proteiche, ma anche di sottostimarle, producendo così patologie iatrogene da carenza di aminoacidi essenziali (perdita di capelli, anemia, dermatite).

In particolare, i pazienti con acidurie organiche devono essere strettamente controllati da un punto di vista nutrizionale soprattutto nei primi mesi di vita e durante episodi intercorrenti accompagnati da febbre poiché si instaura rapidamente un catabolismo proteico difficilmente controllabile a domicilio.

L'analisi della dieta di questi pazienti rivela una distribuzione di nutrienti molto caratteristica; tale distribuzione si trova anche in linea con le correnti raccomandazioni (la cosiddetta "dieta prudente" per la prevenzione delle patologie cardiovascolari). Infatti tali diete speciali prevedono un apporto controllato di energia e proteine (inferiori agli attuali consumi occidentali) con un apporto lipidico di grassi insaturi, ed un maggior apporto di fibre. In effetti, questi soggetti in terapia presentano indici lipidemici particolarmente favorevoli; con bassi livelli circolanti di colesterolo. Tuttavia, la mancanza di alimenti completi di origine animale rende la dieta una fonte molto scarsa di acidi grassi polinsaturi a lunga catena di entrambe le serie originanti dagli acidi grassi essenziali, poiché la sintesi dei derivati è pressoché assente nel regno vegetale.

In quasi tutte le patologie al trattamento dietetico si associa quello farmacologico (cobalantina, biotina, carnitina) e recentemente nei pazienti affetti da acidemia propionica e metilmalonica quello con metronidazolo per eliminare i batteri intestinali produttori di propionato. Per quanto riguarda le possibili complicanze, oltre a quelle causate da carenze dietetiche, dette sopra, va segnalato in primo luogo il rischio di insufficienza renale cronica nell'acidemia metilmalonica, ipotonia muscolare e scarsa resistenza allo sforzo fisico, cardiomiopatia e pancreatite.

## **DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA**

La stessa valutazione nutrizionale proposta per i pazienti con acidosi organiche può essere utilizzata anche per questi pazienti. Il trattamento a lungo termine dei pazienti con difetti del ciclo dell'urea mira ad ottenere la massima tolleranza proteica possibile con la somministrazione di arginina e citrullina ed eventualmente di benzoato di sodio.

L'insorgenza di patologie intercorrenti, soprattutto se accompagnate da febbre, comporta iperammoniemia e rende il management domiciliare critico dato che la semplice sospensione dell'apporto proteico non sempre è sufficiente a controllare la malattia di base.

## **DIFETTI DELLA BETA-OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI**

La dieta di questi pazienti necessita di una riduzione dell'apporto lipidico ed un aumento della quota di carboidrati. Se vengono attuate queste misure il paziente può essere controllato adeguatamente a domicilio.

Anche in caso di malattia acuta intercorrente il trattamento dietetico, è teso a ridurre i tempi di digiuno, e quindi ad evitare una lipolisi fisiologica ma altamente dannosa e tale da provocare in alcuni difetti quadri di SIDS.

## **AGGIUNTA DI UN SINGOLO (O PIU') COMPONENTE NUTRIZIONALE**

**GLICOGENOSI TIPO I** - I pazienti affetti da glicogenosi tipo I devono supplire all'impossibilità di utilizzare glucosio proveniente da depositi endogeni di glicogeno per deficit della tappa glucosio-6-fosfatasi. Dall'iniziale terapia passando attraverso l'intusione nasogastrica notturna di una soluzione elementare, si è infine arrivati a migliorare ulteriormente l'equilibrio metabolico attraverso la somministrazione di carboidrati complessi crudi (es. l'amido di mais) in grado di prolungare in maniera significativa lo stato di normoglicemia post-prandiale. Gli schemi dietetici dei soggetti glicogenotici in terapia dietetica risultano iperglucidici (per l'elevata presenza di carboidrati complessi) ed ipolipidici. Si raccomanda anche limitati apporti proteici per la presenza di iperuricemia.

La presenza di patologie intercorrenti, soprattutto i vomiti, deve essere attentamente valutata per la facilità all'ipoglicemia di questi soggetti anche dopo brevissimi periodi di digiuno (non superiori alle tre ore).

## **LA COLLABORAZIONE TRA IL CENTRO SPECIALISTICO E PEDIATRIA DI FAMIGLIA**

Come appare da questa breve rassegna è auspicabile che tutte le strutture pediatriche sia ospedaliere che ambulatoriali siano in grado di sospettare una patologia metabolica mentre, e necessario, economico ed utile per il paziente e per il medico che la diagnosi ed il controllo clinico periodico sia effettuato presso Centri Specializzati.

Il pediatra potrà avere un'utile funzione nei controlli ravvicinati in caso di problemi acuti intercorrenti come tramite tra la famiglia e il centro specializzato.

Va tenuto presente in primo luogo che il follow-up del paziente con malattia metabolica impone il controllo periodico stretto dei vari parametri biochimici e strumentali. Per alcuni pazienti, nei primi mesi di vita può essere necessario un controllo settimanale o bi-settimanale.

Ciò è impensabile che avvenga in strutture periferiche dove non esiste un servizio specifico. Questo dovrebbe essere costituito da un'equipe medica affiancata da un servizio dietetico e dall'attività contemporanea di assistente sociale e psicologo. È necessario, so-

prattutto per le malattie nelle quali e' frequente il rischio di scompenso (acidosi organiche, difetti del ciclo dell'urea), che il controllo dietetico sia molto stretto con la richiesta di trascrizioni dietetiche frequenti soprattutto nella fase dello svezzamento.

Il rapporto con le famiglie e' molto importante perché, come spesso accade per tutte le patologie croniche, dipende in buona parte da questo il successo della terapia domiciliare. La prevenzione degli episodi acuti di scompenso metabolico, ad esempio, può essere attuata solo ottenendo la piena collaborazione della famiglia in modo che le prime cure vengano messe in atto automaticamente ogni qualvolta il paziente sia in una condizione a rischio, cioè di ridotta introduzione energetica o di aumentate necessità. In questi casi i genitori devono avvertire il Pediatra che deve essere in grado di iniziare un'alimentazione differente come la sospensione per breve tempo dell'apporto di proteine naturali, evitare i digiuni prolungati e soprattutto contattare il Centro Specialistico per una corretta valutazione della gravità dello scompenso in atto.

**Dr. ALBERTO BURLINA - Dipartimento di Pediatria - Università di Padova**